

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：Methydrur Sustained Release Capsules

學名：Methylphenidate / Sustained Release Capsules

事由：

1. 本案申請藥品思有得持續性藥效膠囊(Methydrur® Sustained Release Capsules 22mg、33mg 及 44mg)於我國主管機關核准之適應症為：「治療注意力不足過動症」，中央健康保險署於 108 年 11 月委託財團法人醫藥品查驗中心(以下簡稱本中心)，針對友霖生技醫藥股份有限公司提送建議本案藥品納入健保給付一案，提供相對療效及財務影響評估報告。
2. 本案藥品經衛生福利部食品藥物管理署(FDA 藥字第 1086014955 號函)於 107 年 9 月 4 日核定為新劑型、新使用劑量、新單位含量新藥。

完成時間：民國 109 年 06 月 04 日

評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 108 年 12 月 9 日止，查詢加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE，均未獲得本案藥品用於治療注意力不足過動症病人之醫療科技評估報告。

2. 療效參考品

針對本案目標族群「注意力不足過動症」，本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量國際臨床指引建議、ATC 編碼、直接比較或間接比較等臨床實證、我國核發之藥品許可適應症範圍以及健保署給付規定，本報告建議同具有 methylphenidate 成分之長效劑型藥品，又其規格量主要分為兩種：一為 18 mg、27 mg、36 mg、54 mg (如 Concerta extended release tablets)，另一為 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg (如 Ritalin LA Capsules)為可能的療效比較品。

3. 相對療效與安全性

針對本案藥品使用於注意力不足過動症病人的相對療效與安全性，並未獲得本品與其他藥品的相對療效或安全性直接比較證據。本品之兒童及青少年的療效與安全性實證，來自於一項本國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、雙向交叉設計的第三期樞紐性臨床試驗(OP-2PN012-301; NCT02450890)。經由電子資料庫搜尋後未獲得此試驗之發表文獻，故本報告摘要本品仿單對此試驗之說明，作為療效及安全性資料之參考。

試驗共納入 110 位 6 歲至 18 歲患有注意力不足過動症的受試者，100 位受試者作為意圖治療群體(intention-to-treat, ITT)分析，結果顯示試驗組(n=89)與安慰劑

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

(n=91)的孩童與青少年，在 SNAP-IV 量表老師版的總分與基值分數的平均差異分別為 -1.3 ± 8.3 (mean \pm SD, p= 0.1199) 與 3.0 ± 10.6 (mean \pm SD, p= 0.0315)，達統計上顯著差異 (p=0.0044)。安全性方面，由試驗主持人評估，與本品極有可能(certainly)、很可能(probably)、或可能(possibly)相關之非常常見($\geq 10\%$)不良反應有噁心(13.6%)、食慾不振(48.2%)及失眠(16.4%)。

4. 財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，本品納入健保給付後使用人數約為第一年 11 人至第五年 994 人，年度藥費約為第一年 34 萬元至第五年 3,082 萬元；扣除被取代藥品治療費用後，對健保財務影響約為第一年 15 萬元至第五年 1,378 萬元。

本報告認為建議者在估算注意力不足/過動症 (attention deficit hyperactivity disorder; ADHD)病人數時所考採用的盛行率、診斷率以及母群體人口數並非來自相同年齡層，且同時乘上兩種定義不同的盛行率，將造成符合適應症人數推估具有嚴重偏差，此外，建議者在取代藥品的設定上，僅納入特定品項，未將所有可能取代之長效型 MPH 緩釋錠膠囊劑品項納入考量。

本報告調整財務影響分析架構、假設與引用相關參數後，重新預估本品在納入給付後，未來五年使用人數約為第一年 17 人至第五年 2,264 人，年度藥費約為第一年 54 萬至第五年 7,182 萬，財務影響約為第一年 25 萬元至第五年 3,350 萬元間。此外，本報告亦外針對本品市佔率進行敏感度分析，當市佔率增加 3 至 5% 時，財務影響約提高為第一年 790 萬元至 1,300 萬元間，第五年 4,260 萬元 4,870 萬元間。

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 109 年 5 月份藥品專家諮詢會議建議之本品初核價格更新財務影響推估，預估本品納入健保給付後，於 2020 至 2024 年接受本品治療的病人數約為第一年 17 至第五年 2,264 人，本品年度藥費約為第一年 38 萬元至第五年 5,040 萬元，扣除被取代藥費之整體財務影響約為第一年 9 萬元至第五年 1,210 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

本案申請藥品思有得持續性藥效膠囊(Methydrur[®] Sustained Release Capsules 22mg、33mg及44mg)於我國主管機關核准之適應症為：「治療注意力不足過動症」，中央健康保險署於 2019 年 11 月委託本中心針對建議者提送建議本案藥品納入健保給付一案，提供相對療效及財務衝擊評估報告。

二、療效評估

(一) 疾病簡介

注意力不足/過動症 (attention deficit hyperactivity disorder; ADHD) 是孩童時期常見的神經心理發展障礙 (neurodevelopment disorder)，與大腦前額葉皮質的多巴胺及正腎上腺素傳導異常有關。ADHD 與許多基因有關，例如 DRD4 基因或 DAT 基因，然而在遺傳學病因中，異質性基因異常的可能性最高。注意力缺乏 (inattention)、過動 (hyperactivity) 以及衝動 (impulsivity) 是 ADHD 主要的表徵，挑釁的行為或注意力缺乏可能導致學業或社交方面的問題，並且增加犯罪的可能性。美國精神醫學會 (American Psychiatric Association; APA) 於 2013 年公布的精神疾病診斷與統計手冊第五版 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-5) 指出診斷標準為：ADHD 症狀在 12 歲以前已經存在，確診個案須吻合至少 6 項症狀、症狀出現時間超過 6 個月並且症狀在 2 個以上的場合出現，若 17 歲以上的確診個案須吻合至少 5 項症狀，DSM-5 診斷症狀如附錄表一[1]。

2019 年美國精神醫學會公布：2007 年至 2016 年間，成人 ADHD 盛行率有快速成長的趨勢，ADHD 孩童 (5 歲至 11 歲) 與成人盛行率的上升幅度分別為 26% 及 123% [2, 3]。2018 年加拿大 ADHD 臨床指引 (Canadian ADHD Resource Alliance, CADDRA) 第四版指出：全球 ADHD 的盛行率在孩童與青少年約有 5% 至 9%，在成人約有 3% 至 5%，約有 2/3 比例 (60% 至 65%) 病人，症狀會從孩童時期持續至成人時期。根據研究文獻，台灣學齡孩童與青少年的 ADHD 盛行率約有 7.5% [4]，本報告經諮詢臨床醫師後瞭解：目前台灣學齡兒童 ADHD 的盛行率大約為 5% 至 10%，青少年的盛行率約為 7% 至 8%，成人的盛行率較低約為 4% 至 5%。然而，各國 ADHD 的盛行率都有被低估的可能性。

(二) 疾病治療現況

2018 年歐洲 ADHD 診斷及治療共識聲明建議採取多管齊下的治療，包含心理教育、藥物治療或認知行為治療等。第一線藥物治療建議為中樞神經興奮劑 (psychostimulants)，可增加突觸內的多巴胺、正腎上腺素及血清素的濃度，針對

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

孩童與青少年 ADHD 病人首選藥物建議為 methylphenidate，成年 ADHD 病人首選藥物建議為 amphetamine 類藥品[5]。2019 年英國 NICE 對 ADHD 的診斷及管理指引及 2016 年加拿大 CADTH 對 ADHD 病人的藥物管理指引指出：5 歲以上的孩童與青少年 ADHD 病人，首選藥品為 methylphenidate，ADHD 成年病人首選藥品為 methylphenidate 或 lisdexamfetamine[6]。在考量中樞神經興奮劑的成癮性、濫用或藥品配伍禁忌的情形下，非中樞神經興奮劑類 (non-stimulants) 藥品可作為起始治療用藥[7]，例如 atomoxetine 或 guanfacine，可抑制正腎上腺素的傳導，以達到症狀緩解的作用。另外，三環類抗憂鬱劑、選擇性血清素再攝取抑制劑、非典型抗精神病劑 (atypical antipsychotics) 以及 bupropion 為臨床上常用的仿單外用法。本報告經諮詢臨床醫師後表示：臨床上 2 年至 3 年的建議療程對病人預後較佳，目前台灣約有 20% 的 ADHD 病人會就醫治療，但通常平均治療不到半年 (約 4 至 6 個月) 就未能持續。

Methylphenidate 包含速效劑型 (immediate-release) 與緩釋劑型 (extended-release)。速效劑型的作用時間為 3 小時至 6 小時，每日需分 3 次至 4 次給藥。緩釋劑型每日的投藥次數較少，可改善服藥遵醫囑性方面的問題，但具有藥效起始作用時間較慢、全身性蓄積引起毒性副作用的特性，某些病人每日仍需要以長效劑型搭配速效劑型使用。

ADHD 存在許多精神疾患的共病，CADDRA 指出有 70% 的 ADHD 學齡孩童同時合併至少一種的其他精神性失調，例如焦慮、對立性違抗症 (oppositional defiant disorder, ODD)、強迫症 (obsessive-compulsive disorder, OCD)、妥瑞症 (tic disorder) 或憂鬱，約有 50% 以上的 ADHD 孩童具有 2 種以上的共病，約有 85% 的 ADHD 成人有共病情形；成人躁鬱症也不少是被診斷出的 ADHD 病人。美國 APA 與加拿大 CADDRA 皆提到未被妥善治療的 ADHD，容易導致學習障礙、輟學、社交困難、常換工作、慢性疲勞、財務問題、沉迷網路使用、家庭與交通意外、酒癮、藥癮、暴力或犯罪等問題 [1, 8]。

(三) 疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品思有得持續性藥效膠囊 (Methydrur® Sustained Release Capsules 22mg、33mg 及 44mg，簡稱本品) 經衛生福利部食品藥物管理署 (FDA 藥字第 1086014955 號函) 於 2018 年 9 月 4 日核定為新劑型、新使用劑量、新單位含量新藥，並非以學名藥上市。本品之有效成分 methylphenidate hydrochloride (MPH) 為我國第三級管制藥品，ATC 碼¹為 N06BA04。

¹ 世界衛生組織藥物統計方法整合中心 (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) 所制定的 ATC 編碼 (anatomical therapeutic chemical, ATC code)

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

在食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁查詢[9]，ATC 前五碼與本品同屬 N06BA、已取得我國藥品上市許可適應症於注意力缺乏/過動症且為未註銷狀態的成分，除本品之有效成分 methylphenidate hydrochloride 之外，尚有 atomoxetine。

在中央健康保險署健保用藥品項平台網頁查詢[10]，與本品具有相近適應症範圍且獲健保收載於注意力缺乏/過動症治療的成分，除本品有效成分之外尚有 atomoxetine。本品成分 methylphenidate 緩釋劑型與 atomoxetine 於 2004 年 9 月 1 日獲健保收載至今，健保給付條件為[11]：

- (1). 限六歲至十八歲 (含)，依 DSM 或 ICD 標準診斷為注意力不全過動症患者，並於病歷上詳細記載其症狀、病程及診斷。
- (2). 如符合前項規定且已使用本類藥品治療半年以上，而十八歲後仍需服用者，需於病歷上詳細記載以往病史及使用理由。
- (3). Atomoxetine HCl 原則上每日限使用 1 粒，惟每日劑量需超過 60mg 時，應於病歷中記載理由，則每日至多可使用 2 粒，每日最大劑量為 100mg。

(四) 實證資料

本報告主要參考加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 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 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。

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議[6, 7, 12]：

我國為本品在全球的第一個上市國家，截至 2019 年 12 月 9 日為止，加拿大 CADTH、澳洲 PBAC 及英國 NICE 皆尚未有本品之相關醫療科技評估報告。

2. 電子資料庫之文獻回顧：

(1). 搜尋方法

本報告用於搜尋 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

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

群 (population)、治療方法 (intervention)、療效對照品 (comparator)、療效測量指 (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：ADHD 病人 排除條件：不設限
Intervention	methylphenidate 藥品治療
Comparator	不設限
Outcome	不設限
Study design	(1). 系統性文獻回顧或統合分析 (2). 隨機分派對照試驗 (3). 非隨機比較性研究 (4). 臨床試驗

本報告依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/ PubMed/ Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 12 月 5 日以 ADHD、attention deficit disorder、methylphenidate hydrochloride、ORADUR、Methydrur、sustained release、extended release、two-way crossover、efficacy、safety 以及 Taiwan 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(2). 搜尋結果

搜尋 Embase、Cochrane 與 PubMed 電子資料庫平台的系統性文獻回顧、統合分析、隨機分派對照臨床試驗之相關文獻，經逐筆篩選其標題摘要及內文、排除觀點性評論、臨床個案討論、第一期或第二期臨床試驗及年份較舊的系統性文獻回顧後，均未尋獲本品使用於 ADHD 的相對療效與安全性之文獻。

3. 其他實證資料：

由於本報告經電子資料庫搜尋文獻後未獲得本品之相關實證資料，故以下摘要將其仿單中之療效、安全性、藥物動力學資料；並摘錄已獲我國健保給付、成分為 methylphenidate 之長效劑型藥品之藥物動力學資料及劑型設計作為參考。

(1). 本品之療效、安全性、藥物動力學資料

兒童及青少年的療效與安全性實證，來自於一項本國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、雙向交叉設計的第三期樞紐性臨床試驗 (OP-2PN012-301;

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

NCT02450890)[13]。

試驗方法

試驗有四個主要階段，包含：篩選期（約為 14 天）、開放性劑量調整期（2 週以上）、雙盲且安慰劑對照控制之雙向交叉治療期（治療階段 I 和階段 II 各兩週）以及追蹤期（2 週）。使用的 Methydrur[®] Sustained Release Capsules（本品）有 22 mg、33 mg 和 44 mg 三種劑量。在開放性的劑量調整期間，由試驗主持人基於受試者的安全與臨床表現，進行劑量的調升或調降，決定每位受試者的最適劑量。在雙盲之雙向交叉治療期，受試者依 1:1 隨機分派、不同順序在治療階段 I 和治療階段 II 服用本品或安慰劑。此試驗之主要療效指標為比較兩組之 SNAP-IV 量表²老師版分數與基準期分數的變化差異。

試驗結果

- A. 共納入 110 位 6 歲至 18 歲患有注意力不足過動症的男性或女性受試者，103 位受試者進入雙向交叉治療階段，隨機分派依不同順序輪流服用本品和安慰劑。其中 100 位受試者為意圖治療群體（ITT）。
- B. 意圖治療群體（ITT）的分析結果得知本品較安慰劑可顯著控制與改善受試者注意力不足過動症的症狀。
- C. 試驗組（n=89）與安慰劑（n=91）的孩童與青少年，在 SNAP-IV 量表老師版的總分與基值分數的平均差異分別為 -1.3 ± 8.3 （mean \pm SD, $p=0.1199$ ）與 3.0 ± 10.6 （mean \pm SD, $p=0.0315$ ）。兩組總分變化的平均值，具有統計上的顯著差異（ $p=0.0044$ ）。
- D. 試驗組及安慰劑組的治療期間中位數分別為：7 週（95% CI：6.64 至 7.41）及 7.1 週（95% CI：7.22 至 7.74）。
- E. 由試驗主持人評估，與本品極有可能（certainly）、很可能（probably）、或可能（possibly）相關之非常常見（ $\geq 10\%$ ）不良反應有噁心（13.6%）、食慾不振（48.2%）及失眠（16.4%）。

本品之藥物動力學實證來自於一項本國單中心、單劑量、五向交叉的第一期臨床試驗（PKNDA-T375-1206），比較進食情況下口服本品 Methydrur[®] Sustained Release Capsules 44 mg 與口服 CONCERTA[®] Extended Release Tablets 36 mg 的藥物動力學與安全性。試驗結果如下[13]：

- A. 共納入 15 位健康成年受試者，其中有 12 位完成試驗。
- B. 口服本品後達到最高血漿濃度的平均時間發生在 3-6 小時之間，其後開始逐

² SNAP-IV 量表：為注意力不足過動症兒童及青少年的 Swanson, Nolan, and Pelham-IV 老師版評分量表，是華人社會中的第一份常模[14]。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

漸降低。

- C. 試驗結果經劑量校正後得知：口服本品 44 mg 相較於口服 Concerta[®] Extended Release Tablets 36 mg，具有較快的吸收速率與較大的吸收程度。

本品於不同進食情況下之藥物動力學實證，來自於另一項隨機分派、四向交叉設計之第一期臨床試驗。本品於進食與空腹下使用於 16 位健康成年受試者，仿單所示藥物動力學參數之摘要如下[13]：

藥品	最高血中濃度 C _{max} (ng/mL)	最高血中濃度平均時間 T _{max} (h)	藥物半衰期 T _{1/2} (h)	AUC(0-∞) (h·ng/mL)
本品 22 毫克 (飯後)	7.10 (1.77)	4.00 (3.00至5.00)	7.41 (3.34)	55.4 (11.9)
本品 33 毫克 (飯後)	10.4 (2.25)	5.00 (3.00至6.00)	5.75 (1.73)	85.5 (17.0)
本品 44 毫克 (飯後)	14.2 (4.54)	5.00 (4.00至6.00)	5.62 (2.15)	112 (24.2)
本品 44 毫克 (空腹)	11.8 (3.43)	5.00 (3.00至10.00)	6.01 (2.50)	109 (21.4)

(2). 本案參考品之藥物動力學

A. 專思達長效錠 (Concerta[®] extended release tablets)

專思達長效錠 (Concerta[®] extended release tablets) 作用時間為 12 小時，仿單所示健康成人服用 Concerta[®] 18 mg 後之藥物動力學資料如下[15]：

藥品	最高血中濃度 C _{max} (ng/mL)	最高血中濃度平均時間 T _{max} (h)	藥物半衰期 T _{1/2} (h)	AUC (0-∞) (h·ng/mL)
Concerta 18 mg	3.7±1.0	6.8±1.8	3.5±0.4	41.8±13.9

B. 利長能持續性藥效膠囊 (Ritalin LA Capsules)

利長能持續性藥效膠囊 (Ritalin[®] LA Capsules) 口服後會產生雙峰 (bi-modal) 的血漿濃度，兩個濃度高峰間隔時間約 4 小時，仿單所示兒童 (n=18) 使用 Ritalin[®] LA 20 mg 之藥物動力學資料如下[16]：

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

藥品	最高血中濃度 C _{max} (ng/mL)	最高血中濃度平均時間 T _{max} (h)	藥物半衰期 T _{1/2} (h)	AUC _(0-∞) (h·ng/mL)
Ritalin [®] LA 20 mg	第一次 10.3 ± 5.1 (5.5至26.6)	第一次 2.0 ± 0.8 (1至3)	2.4 ± 0.7 (1.5 至 4.0)	86.6 ± 64.0 (43.3 至 301.44)
	第二次 10.2 ± 5.9 (4.5至31.1)	第二次 6.6 ± 1.5 (5至11)		

C. 其他

其他已獲我國健保給付、成分為 methylphenidate 之學名藥，如助專長效錠 (ADHOOD[®] ER Tablets)、東可思長效錠 (Toncus Extended Release Tablets)、每思凝長效錠 (pms-Methylphenidate ER Tablets)，作用時間為 12 小時以上，仿單所示藥物動力學資料皆根據文獻記載，在評估健康成人 (n=36) 使用單一劑量 MPH 18 毫克以及最高為 144 mg/day 之多劑量 (穩定狀態時) 後所得如下[17-19]：

藥品	最高血中濃度 C _{max} (ng/mL)	最高血中濃度平均時間 T _{max} (h)	藥物半衰期 T _{1/2} (h)	AUC _(0-∞) (h·ng/mL)
Methylphenidate ER 18 毫克	3.7± 1.0	6.8± 1.8	3.5 ±0.4	41.8± 13.9

(3). 劑型設計

本品劑型設計為 ORADUR[®] 專利半固體凝膠配方，使用 Sucrose Acetate Isobutyrate (SAIB) 劑型控制 MPH 釋放速度，膠囊內含比例 IR 18.2% 及 ER 81.8%。專思達長效錠 (Concerta[®] ER) 之劑型設計為利用滲透壓 Osmotic controlled-release oral system 控制 MPH 釋放速度。膠囊內含速放與緩釋比例分別為 IR 22% 及 ER 78%。利長能持續性藥效膠囊 (Ritalin LA) 之劑型設計為 Spheroidal oral drug absorption system (SODAS)，膠囊內含速放與緩釋比例分別為 IR 50% 及 ER 50% [20]。

(五) 療效評估結論

1. 主要醫療科技評估組織給付建議

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

至 2019 年 12 月 9 日止，查詢加拿大 CADTH、澳洲 PBAC、英國 NICE、蘇格蘭 SMC，均未獲得 Methydrur[®] Sustained Release Capsules 用於治療 ADHD 病人之相關評估報告或給付條件。

2. 療效參考品

針對本案目標族群「注意力不足過動症」，本報告參照全民健康保險藥物給付項目及支付標準，綜合考量國際臨床指引建議、ATC 編碼、直接比較或間接比較等臨床實證、我國核發之藥品許可適應症範圍以及健保署給付規定，本報告建議同具有 methylphenidate 成分之長效劑型藥品，又其規格量主要分為兩種：一為 18 mg、27 mg、36 mg、54 mg (如 Concerta[®] extended release tablets)，另一為 10 mg、20 mg、30 mg、40 mg (如 Ritalin LA Capsules) 為可能的療效比較品。

3. 臨床相對療效實證與安全性

針對本案藥品使用於 ADHD 病人的臨床療效與安全性，並未獲得本品與其他藥品的相對療效或安全性直接比較證據。本品用於 ADHD 兒童及青少年的療效與安全性實證，來自於一項本國多中心、隨機分派、雙盲、安慰劑對照控制、雙向交叉設計的第三期樞紐性臨床試驗 (OP-2PN012-301)。經由電子資料庫搜尋後未獲得此臨床試驗之已發表文獻，故本報告主要摘要本品仿單中之療效及安全性作為實證資料之參考。

試驗有四個階段，包含篩選期、開放性劑量調整期、雙盲且安慰劑對照控制之雙向交叉治療期 (治療階段 I 和階段 II) 以及追蹤期。開放性的劑量調整期間，由試驗主持人基於受試者的安全與臨床表現，進行劑量的調升或調降，決定每位受試者的最適劑量。在雙盲之雙向交叉治療期，受試者依 1:1 隨機分派、不同順序在治療階段 I 和治療階段 II 服用本品或安慰劑。此試驗之主要療效指標為比較兩組之 SNAP-IV 量表老師版分數與基準期分數的變化差異。

試驗共納入 110 位 6 歲至 18 歲患有 ADHD 之受試者，103 位受試者進入雙向交叉治療階段，隨機分派依不同順序輪流服用本品和安慰劑，其中 100 位受試者為 ITT。結果顯示試驗組 (n=89) 與安慰劑 (n=91) 的孩童與青少年，在 SNAP-IV 量表老師版的總分與基值分數的平均差異分別為 -1.3 ± 8.3 (mean \pm SD, p=0.1199) 與 3.0 ± 10.6 (mean \pm SD, p=0.0315)，達統計上顯著差異 (p=0.0044)。

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

(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 2019 年 12 月 9 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	至 2019 年 12 月 9 日止查無資料。
NICE (英國)	至 2019 年 12 月 9 日止查無資料。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告: 至 2019 年 12 月 9 日止查無資料。
電子資料庫	CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。 (搜尋日期為 2019 年 12 月 9 日)。
建議者提供之資料	建議者另提供 2 篇同成分長效藥品之成本效益研究。

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)

至 2019 年 12 月 9 日止查無相關評估資料。

2. PBAC (澳洲)

至 2019 年 12 月 9 日止查無相關評估資料。

3. NICE (英國)

至 2019 年 12 月 9 日止查無相關評估資料。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

至 2019 年 12 月 9 日止查無相關評估資料。

4. 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：attention deficit hyperactivity disorders (ADHD) 排除條件：不設限
Intervention	methylphenidate sustained-release (Methydrur [®])
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	economic evaluation; cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis

依照上述之 PICOS，透過 CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 12 月 9 日，以 “ADHD”、“methylphenidate”、以及 “cost” 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄三。

(2) 搜尋結果

若以 MPH 持續性藥效 (sustained-release) 劑型或本品商品名搜尋，未有符合條件的經濟評估文章。若以同成分之 MPH 長效劑型藥品 (extended-release 或 osmotic-release) 進行搜尋，共有 3 篇與本品臨床地位相關 (成分相同，但劑型與劑量不同) 的經濟評估研究。

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

Faber 等人 (2008) [21] 以社會觀點進行成本效益分析，比較長效 MPH 劑型 (osmotic release oral system, OROS; 如 Concerta[®]) 與速效劑型 (immediate-release, IR) 的相關成本與效益，研究對象為 ADHD 青年，評估期間設定為 10 年，採用以 1 天為週期的 Markov 模型進行模擬以計算遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。成本部分包含藥物費用、諮商費用、治療介入費用以及參加特別教育訓練費用，並以 2005 年歐元幣值作為校正。效益評估以經健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life year, QALY) 為量測尺度，健康狀態效用值參考英國 ADHD 研究，相關效果機率參數來自醫學文獻以及由五位兒童精神科以及小兒科醫師組成的專家小組。分析結果顯示，OROS 劑型與 IR 劑型相比，每增加一單位 QALY 的遞增成本為 2,004 歐元，若以 10 年總成本計算，治療方式採用 OROS 劑型為 16,015 歐元，而 IR 劑型為 15,739 歐元。該研究認為 MPH 之 OROS 劑型用於治療 ADHD 青年具有成本效益。

由於過去 ADHD 經濟評估所涵蓋的社會效應 (societal effects) 不夠廣泛，Schawo 等人 (2015) [22] 參考前述 Faber 模型為基礎進行改良，以社會觀點評估罹患 ADHD 兒童或青少年接受 MPH 之 IR 劑型治療後僅達到次佳狀態 (sub-optimal) 時，轉換為 OROS 劑型的成本效益分析，其中關於照護者的效應與成本在此研究中均納入考慮。模型架構採用機率性 Markov 模型，分析週期為 1 天，評估時間為 12 年，以 2014 年歐元幣值作為校正。分析結果顯示 OROS 劑型相較於 IR 劑型的 ICER 為負值，兩者相比 QALY 增加 0.22 單位，但成本節省 5,815 歐元。根據機率性分析結果，OROS 具有成本效益的機率約在 93 至 99% 之間。

有別於前述研究以 OROS 為 MPH 長效劑型，van der Schans 等人 (2015) 以範圍更廣的 MPH 緩釋劑型 (extended-release, ER) 進行分析，以社會觀點評估罹患 ADHD 之兒童或青少年接受 IR-MPH 治療後僅達到次佳狀態時，轉換為 ER-MPH 的成本效益分析 [23]。其中 ER-MPH 包含 MPH-OROS 以及 Equasym XL/Medikinet CR 等。評估期間為 10 年，採用以 1 天為週期的 Markov 模型，包含四種不同健康狀態：最佳反應、局部最佳反應、停止治療、自然緩解。結果顯示在 10 年評估期間，從 IR-MPH 轉換至 MPH-OROS 每位病人平均可節省約 4,200 歐元，從 IR-MPH 轉換至 Equasym XL/Medikinet CR 每位病人平均可節省約 5,400 歐元。該研究認為 ADHD 兒童或青少年病人若經過 IR-MPH 治療後僅達次佳狀態，轉換使用 ER-MPH 進行後續治療具有經濟效益。

5. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者提供之成本效益研究資料 [22, 23]，均已納入本報告透過電子資料庫所蒐尋的文章中。

財團法人醫藥品查驗中心

醫療科技評估報告補充資料

(三) 財務影響

根據建議者提出的財務影響分析，本品納入健保給付後使用人數約為第一年 11 人至第五年 994 人，年度藥費約為第一年 34 萬元至第五年 3,082 萬元；扣除被取代藥品治療費用後，對健保財務影響約為第一年 15 萬元至第五年 1,378 萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如後：

1. 本品臨床使用定位：建議者認為本品在 ADHD 第一線藥物治療的臨床使用定位為取代關係，假設本品納入給付後將取代同成分藥物 Concerta® 之部分市場。
2. 符合適應症病人數：建議者以病人數推估法計算未來符合適應症人數，推估年度為 2019 年至 2023 年。建議者以國家發展委員會人口推估（2018 至 2065 年）中推計總人口數[24]，乘以台灣調查研究中國一學童盛行率 7.5%[25]，再乘以健保資料庫研究中青少年 ADHD 患者診斷率[26]，推算納入給付首年約有 22,000 人符合本品適應症而就診。建議者另參考一篇關於成人 ADHD 健保資料庫研究分析患者持續藥品治療率為 69.3%[27]，以及建議者提出之 2017 年市場分析資料，推算擬取代長效 MPH 病人數約為總治療人數之 60%，進一步可推算出符合治療條件的病人數約為第一年 9,061 人至第五年 9,064 人。
3. 本品使用人數：建議者考慮台灣兒童心智科專科醫師人數、供應 MPH 醫療院所數、可投入銷售全職人力工時等，評估擬取代 ADHD 市場規模以及納入給付後醫師採用接受度梯級變化，市佔率約為第一年 0.1% 至第五年 11.0%，使用人數則約為第一年 11 人至第五年 994 人。
4. 本品年度藥費：建議者依照 WHO 對於 MPH 藥物每日劑量 (defined daily dose, DDD) 建議為 30 mg[28]，換算本品 22 mg、33 mg 以及 44 mg 每人每年用量，再依建議者提出之建議給付單價，可估算不同劑量下每人每年本品藥費。建議者依長效型 MPH 18 mg、27 mg 以及 36 mg 的佔率進行加權，可計算出本品每人每年平均藥費約為 3.1 萬元，納入給付後本品年度藥費約為第一年 34 萬元至第五年 3,082 萬元。
5. 被取代藥品年度藥費：建議者假設本品將取代長效型 MPH 18 mg、27 mg 以及 36 mg，依 2017 年市場調查各廠牌、各劑量之 MPH 年病人數換算是佔率，可計算現有長效型 MPH 每人每年加權平均藥費約為 1.7 萬元。因此，被取代藥品年度藥費約為第一年 19 萬元至第五年約 1,704 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

6. 財務影響：本品年度藥費扣除被取代藥品年度藥費支出減少後，建議者估算本品納入給付後對健保的財務影響約為第一年 15 萬元至第五年 1,378 萬元。

有關建議者之財務影響分析，本報告之主要疑慮在取代藥品品項選擇及病人數的推估；建議者在選取取代藥品時，並未將所有可能取代的藥品品項納入考量，此外，在估算 ADHD 病人數時所考採用的盛行率、診斷率以及母群體人口數並非來自相同年齡層，且同時乘上兩種定義不同的盛行率，將使符合適應症人數未來推估有嚴重偏差，造成財務影響有低估之虞。本報告針對建議者財務影響假設及估算之細部評論如下：

1. 本品臨床使用定位：本報告認為取代關係應屬合理，但長效型 MPH 不僅 Concerta[®] 的 18 mg、27 mg 及 36 mg 三種劑量，本報告認為健保已給付之長效型 MPH 緩釋錠膠囊劑均有被取代的可能性。
2. 符合適應症病人數：此部分將分別以 ADHD 就醫人數推估、藥物治療人數推估以及使用長效型 MPH 人數推估進行評論與建議。

- (1) ADHD 就醫人數推估：建議者在估算 ADHD 患者人數時，ADHD 盛行人數是以國家發展委員會人口推估總人口數乘以青少年 ADHD 盛行率，但建議者並未說明不同年齡層病人族群之 ADHD 盛行率是否相似或具有差異，青少年 ADHD 盛行率是否可外推到其他年齡層；此外，建議者進一步推估之 ADHD 就醫人數，是將其推估之 ADHD 盛行人數再乘上診斷率，然而，建議者引用的診斷率資料，經查證文獻內容實為 18 歲以下青少年診斷盛行率 [26]，計算方式為該年齡層每年申報 ADHD 診斷碼兩次以上之患者人數，除以行政院主計總處統計該年齡層每年總人口數，因此，建議者的作法實為將總人口數乘上兩次不同定義、不同資料來源的盛行率，如此將低估實際因 ADHD 就醫人數。本報告建議使用盛行率應考慮文獻來源之定義與族群，由於本品仿單建議使用年齡介於 6 歲至 65 歲，因此本報告建議從文獻中取得學齡兒童（7~12 歲）[26]、青少年（13~18 歲）[26]以及成年患者（>18 歲）[27]歷年診斷盛行率統計，運用線性迴歸方式外推 2020 至 2024 年之診斷盛行率（學齡兒童約 4.5%、青少年約 2%、成人約 0.1%），再乘以上述各年齡層的預估人口數[24]，以此推估未來五年（2020 至 2024 年）ADHD 就醫人數。
- (2) 藥物治療人數推估：在藥物治療人數估算方面，建議者以成人 ADHD 患者之藥品持有率 (medication possession ratio, MPR) 作為接受持續治療比例 [27]，乘上推估之 ADHD 就醫人數，換算出 ADHD 藥物治療人數。使用 MPR 作為持續治療率亦為錯誤引用，因為在計算上兩者定義不同。本報告建議應以不同年齡層藥物治療率估算藥物治療人數，根據文獻學齡兒童約為

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

57.8%[26]、青少年約 81.1%[26]、成人約為 56.7%[27]，再乘以 ADHD 就醫人數，以此推估未來五年 ADHD 患者藥物治療人數。

- (3) 長效型 MPH 人數推估：建議者以 2017 年市場分析資料 MPH 各廠牌各劑量的使用量，依照 DDD 換算出各廠牌各劑量每人每年用量，再據此推算 MPH 治療病人數，本報告認為此作法在可接受範圍。但建議者僅考慮 CONCERTA[®] 中 18 mg、27 mg 以及 36 mg 使用病人數作為擬取代對象，可能會低估使用長效型 MPH 治療人數。本報告建議使用近五年(2014 年至 2017 年)健保署公告年度藥品申報量統計[29]，依照 DDD 換算 MPH 各劑量每人每年使用量，可估算所有使用 MPH 人數以及使用所有長效型 MPH 人數，在由此推算 ADHD 患者藥物治療患者中使用 MPH 比例(約 50%)，以及使用 MPH 患者中使用長效型製劑比例(約 68%)。經本報告重新估算用，ADHD 患者使用長效型 MPH 未來五年病人數約為第一年 1.7 萬人至第五年 2 萬人之間。
3. 本品使用人數：建議者考量藥品供應與臨床接受度等各種因素後，假設市佔率約為第一年 0.1%至第五年 11%，本報告認為首年市佔率偏低，但由於市佔率具有不確定性，本報告在基礎案例分析中將以建議者假設之市佔率進行估算，再另以敏感度分析方式呈現較高市佔率對於健保財務影響。本報告若依建議者市佔率推算，本品使用人數約為第一年 17 人至第五年 2,264 人之間。
4. 本品年度藥費：建議者依照本品不同劑量，依市場分析資料中長效型 MPH 18 mg、27 mg 以及 36 mg 的佔率，計算本品每人每年加權平均藥費，本報告認為在可接受範圍。本報告參考 2014 至 2018 年健保藥品申報量統計，使用相同加權平均方式推算本品每人每年藥費，以重新推估本品納入給付後年度藥費，約為第一年 54 萬至第五年 7,182 萬元間。
5. 被取代品年度藥費：建議者僅以 MPH 長效劑型 18 mg、27 mg 以及 36 mg 三種劑量進行被取代品年度藥費估算，本報告認為應考慮所有長效劑型藥品較為恰當，因為其他 MPH 長效型不同劑量的調整或組合，在臨床地位相近下均有被取代的可能性。經本報告重新估算，本品納入健保給付後被取代藥品的年度藥費，約為第一年 29 萬元至第五年 3,832 萬元間。
6. 財務影響：若參考 2014 至 2018 年健保藥品申報量統計，長效型 MPH 年度申報金額於 2014 至 2018 年間估計約為 2.19 億元至 2018 年 2.75 億元，其中 18 mg、27 mg 以及 36 mg 劑量群組則約為 2.07 億元至 2.61 億元。由健保藥品申報量統計資料中可看出長效型 MPH 醫令申報量有成長趨勢，然而建議者預估原情境長效型 MPH 藥費，第一年至第五年均約為 1.55 億元，與過去趨勢相比明顯低估。本報告調整財務影響分析架構、假設與引用相關參數後，重新預估本

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

品納入給付的財務影響，約為第一年 25 萬元至第五年 3,350 萬元間。

7. 敏感度分析：本報告以本品市佔率進行敏感度分析，若市佔率增加 3% 時，本品使用人數約為第一年 533 人至第五年 2,881 人之間，本品年度藥費約為第一年 1,690 萬至第五年 9,140 萬元間，納入給付對健保的財務影響約為第一年 790 萬元至第五年 4,260 萬元間；假設市佔率增加 5% 時，本品使用人數約為第一年 878 人至第五年 3,292 人之間，本品年度藥費約為為第一年 2,790 萬至第五年 1.04 億元間，納入給付對健保的財務影響約為第一年 1,300 萬元至第五年 4,870 萬元間。

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 2020 年 5 月份藥品專家諮詢會議審議，本報告依據健保署初核價格更新財務影響推估。預估本品納入健保給付後，於 2020 至 2024 年接受本品治療的病人數約為第一年 17 至第五年 2,264 人，本品年度藥費約為第一年 38 萬元至第五年 5,040 萬元，扣除被取代藥費後，本品對健保財務影響約為第一年 9 萬元至第五年 1,210 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

參考文獻

1. American Psychiatric Association. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-5). <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/educational-resources/dsm-5-fact-sheets>. Published 2013. Accessed Nov. 13, 2019.
2. Chung W, Jiang SF, Paksarian D, et al. Trends in the Prevalence and Incidence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among Adults and Children of Different Racial and Ethnic Groups. *JAMA network open* 2019; 2(11): e1914344.
3. American Psychiatric Association. ADHD Increasing Among Adults. <https://www.psychiatry.org/news-room/apa-blogs/apa-blog/2019/11/adhd-increasing-among-adults>. Published 2019. Accessed Dec.09, 2019.
4. Gau SS, Shen HY, Soong WT, Gau CS. An open-label, randomized, active-controlled equivalent trial of osmotic release oral system methylphenidate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Taiwan. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2006; 16(4): 441-455.
5. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 2019; 56: 14-34.
6. National Institute for Health and Care Excellence N. NICE guideline: Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management [NG87]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/chapter/Recommendations#medication>. Published 2019. Accessed Dec. 09, 2019.
7. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health C. Pharmacologic Management of Patients With ADHD: Review of Guidelines. <https://www.cadth.ca/>. Published 2016. Accessed Dec. 09, 2019.
8. Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA). Canadian ADHD Practice Guidelines (Fourth Edition). <https://www.caddra.ca/canadian-adhd-practice-guidelines/>. Published 2018. Accessed Dec. 05, 2019.
9. 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 (ATC: N06BA). <https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx>. Published 2019. Accessed No. 13, 2019.
10. 衛生福利部中央健康保險署. 健保用藥品項查詢. <http://www.nhi.gov.tw/QueryN/Query1.aspx>. Published 2019. Accessed Nov. 13, 2019.

財團法人醫藥品查驗中心 醫療科技評估報告補充資料

11. 衛生福利部中央健康保險署. 藥品給付規定 (第一節神經系統藥物). 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=5FE8C9FEAE863B46. Published 2019. Accessed Nov.13, 2019.
12. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). The Pharmaceutical Benefits Scheme.
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings>. Published 2019. Accessed Dec. 09, 2019.
13. 友霖生技醫藥股份有限公司. 思有得持續性藥效膠囊仿單.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=51060153>. Published 2018. Accessed Dec. 09, 2019.
14. 劉昱志、劉士愷、商志雍、林健禾、杜長齡、高淑芬. 注意力缺陷過動症中文版 Swanson, Nolan, and Pelham, Version IV (SNAP -IV) 量表之常模及信效度. *臺灣精神醫學* 2006; 20(4): 290-304.
15. 嬌生股份有限公司. 專思達長效錠仿單.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=02024229>. Published 2017. Accessed Dec.09, 2019.
16. 台灣諾華股份有限公司. 利長能持續性藥效膠囊仿單.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=02025335>. Published 2017. Accessed Dec. 09, 2019.
17. 中國化學製藥股份有限公司. 助專長效錠仿單.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=51059242>. Published 2016. Accessed Dec. 13, 2019.
18. 旭能醫藥生技股份有限公司. 每思凝長效錠仿單.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=52026571>. Published 2016. Accessed Dec. 13, 2019.
19. 信東生技股份有限公司. "信東"東可思長效錠仿單.
<https://info.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=51059797>. Published 2019. Accessed Dec. 13, 2019.
20. Maldonado R. Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2013; 9(8): 1001-1014.
21. Faber A, van Agthoven M, Kalverdijk L, et al. Long-acting methylphenidate-OROS in youths with attention-deficit hyperactivity disorder suboptimally controlled with immediate-release methylphenidate: a study of cost effectiveness in The Netherlands. *CNS Drugs* 2008; 22(2): 157-170.
22. Schawo S, van der Kolk A, Bouwmans C, et al. Probabilistic Markov Model

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

- Estimating Cost Effectiveness of Methylphenidate Osmotic-Release Oral System Versus Immediate-Release Methylphenidate in Children and Adolescents: Which Information is Needed? *Pharmacoeconomics* 2015; 33(5): 489-509.
23. van der Schans J, Kotsopoulos N, Hoekstra PJ, Hak E, Postma MJ. Cost-effectiveness of extended-release methylphenidate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder sub-optimally treated with immediate release methylphenidate. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127237.
24. 中華民國人口推估(2018 至 2065 年). 國家發展委員會.
https://www.ndc.gov.tw/Content_List.aspx?n=84223C65B6F94D72. Accessed ec 9, 2019.
25. Gau SS, Chong MY, Chen TH, Cheng AT. A 3-year panel study of mental disorders among adolescents in Taiwan. *Am J Psychiatry* 2005; 162(7): 1344-1350.
26. Wang LJ, Lee SY, Yuan SS, et al. Prevalence rates of youths diagnosed with and medicated for ADHD in a nationwide survey in Taiwan from 2000 to 2011. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017; 26(6): 624-634.
27. Cheng YS, Shyu YC, Lee SY, et al. Trend, characteristics, and pharmacotherapy of adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide survey in Taiwan. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 643-651.
28. ATC/DDD Index 2019. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed Dec 10, 2019.
29. 特約醫療院所申報藥品數量統計 (103 年~107 年). 衛生福利部中央健康保險署.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=5AA7CAFFF61CB16D&topn=3FC7D09599D25979. Accessed Dec 5, 2019.

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、精神疾病診斷與統計手冊第五版 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-5) ADHD 症狀診斷標準：

	注意力缺乏	過動及衝動
1	時常缺乏專注以致於粗心大意而無法完成學校的工作任務	時常無法坐定
2	時常無法在工作、遊戲與活動中維持專注力	時常於應就座教室內時離開座位
3	時常心不在焉，無法專注聆聽別人的對話	時常在不適當的時機或場合爬上爬下或奔跑
4	時常不遵從指令以致於無法完成學校的工作任務	時常無法參與安靜的遊戲或活動
5	時常對於安排工作或活動感到困難	時常動個不停或好像身上裝了馬達
6	時常逃避、抗拒需要專心執行的工作	時常太過多話
7	時常丟失活動所需的必要物件	時常別人問題還沒問完就搶著回答
8	時常受外界刺激吸引而分心	時常無法等候輪流
9	時常忘記每天該做的事	時常打斷別人的談話或遊戲

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄表二、療效評估文獻搜尋記錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
Embase	2019/12/05	1	('methylphenidate'/exp OR methylphenidate) AND ('attention deficit disorder'/exp OR 'attention deficit disorder') AND ('sustained release'/exp OR 'sustained release')	224
		2	#1 AND ('phase 3 clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de)	10
		3	oradur®	8
		4	methydrur	0
		5	#1 AND Taiwan AND (2018:py OR 2019:py)	0
Cochrane	2019/12/05	1	"methylphenidate hydrochloride" AND ADHD AND "extended" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	11
		2	"methylphenidate hydrochloride" AND ADHD in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	54
		3	#2 AND 2018year	4
PubMed	2019/12/05	1	((ADHD) AND methylphenidate) AND Taiwan AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	7
		2	((("two-way crossover") AND ADHD) AND methylphenidate	4
		3	((("sustained released") AND efficacy safety) AND methylphenidate) AND ADHD	0

財團法人醫藥品查驗中心
醫療科技評估報告補充資料

附錄表三、經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
PubMed	2019/12/9	1	"attention deficit disorder with hyperactivity"[MeSH Terms] OR ("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "hyperactivity"[All Fields]) OR "attention deficit disorder with hyperactivity"[All Fields] OR ("attention"[All Fields] AND "deficit"[All Fields] AND "hyperactivity"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "attention deficit hyperactivity disorders"[All Fields]	35,931
		2	methylphenidate AND (sustained release OR extended release OR osmotic release)	538
		3	"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]	836,267
		4	#1 AND #2 AND #3	32
Cochrane Library	2019/12/9	1	(attention deficit hyperactivity disorders) and ("methylphenidate hydrochloride") and cost	2
Embase	2019/12/9	1	'attention deficit hyperactivity disorders' OR (('attention'/exp OR attention) AND deficit AND ('hyperactivity'/exp OR hyperactivity) AND ('disorders'/exp OR disorders))	35,429
		2	('methylphenidate'/exp OR methylphenidate) AND ('sustained release'/exp OR 'sustained release' OR (sustained AND ('release'/exp OR release)) OR 'extended release'/exp OR 'extended release' OR (extended AND ('release'/exp OR release)) OR 'osmotic release' OR (osmotic AND ('release'/exp OR release)))	1,020
		3	cost	343,463
		4	#1 AND #2 AND #3	42
CRD	2019/12/9	1	(attention deficit hyperactivity disorders) AND (methylphenidate) AND (cost) IN HTA	0
INAHTA	2019/12/9	1	(attention deficit hyperactivity disorders) and (methylphenidate) and cost	0