

敏特思膜衣錠 5 毫克、10 毫克、15 毫克、20 毫克 (Brintellix Film-coated Tablets 10mg)

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	Brintellix Film-coated Tablets 5 mg、10mg、15mg、20mg	成分	Vortioxetine hydrobromide
建議者	禾利行股份有限公司		
藥品許可證持有商	禾利行股份有限公司		
含量規格劑型	(1) 單位含量：5mg、10 mg、15mg、20mg 膜衣錠 (2) 包裝規格量：28 顆/盒		
主管機關許可適應症	成人鬱症		
建議健保給付之適應症內容	成人鬱症		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	未滿 65 歲成人病人，起始及建議投予劑量為 vortioxetine 10 毫克，每日一次。依個別患者反應，劑量可增加最高至每日 20 毫克或減少至最低每日 5 毫克。於症狀解除後，建議至少須再持續治療 6 個月以上鞏固抗憂鬱的效果		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input checked="" type="checkbox"/> 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：本品以第一類新藥進行收載之申請，若經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；但若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則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 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，本報告建議 venlafaxine-XR、agomelatine、duloxetine 皆為可能的療效比較品，而其他 SNRI 藥品及 SSRI 藥品亦皆為可能的潛在比較品。

二、主要醫療科技評估組織之給付建議：如表二。

三、相對療效與安全性（人體健康）：

1. 直接比較

本申請藥品與 agomelatine 或 venlafaxine-XR 有直接比較試驗（不劣性試驗），分別為 REVIVE 試驗及 SOLUTION 試驗；與 duloxetine 有直接比較及系統性文獻回顧及統合分析研究，在結果部分，

- (1) 根據 REVIVE 試驗，vortioxetine 與 agomelatine 2 組在 MADRS 總分平均變化，2 組差異為 -2.2 (0.7) 點 (95%CI: -3.5 至 -0.8)，達到不劣性；
- (2) 根據 SOLUTION 試驗，vortioxetine 組與 venlafaxine-XR 組 MADRS 總分平均變化，2 組差異為 -1.2 (0.9) 點 (95%CI: -3.0 至 0.6)， $p = 0.20$ ，達到不劣性；
- (3) 根據 Guangjian Li 等人於 2016 年發表於 *Clin Drug Investig*，此研究主要目的為針對重鬱症病人，預比較 vortioxetine 及 duloxetine 之相對療效及耐受性，作者最後共納入 5 篇 vortioxetine 與 duloxetine 比較之隨機分派試驗，共 2,287 位病人納入分析，在結果部分，duloxetine 相較於 vortioxetine 有較好的反應率；然而在緩解率部分，兩組並無統計上顯著差異，研究間之異質性 (heterogeneity) I^2 為 63.6 % ($p = 0.005$)；而在 MADRS、HAM-D24 及 CGI-I 等相關療效指標部分顯示，duloxetine 組優於 vortioxetine 組；另外，在與治療相關之緊急不良事件 (treatment-emergent adverse events) 發生率部分，duloxetine 組高於 vortioxetine 組。作者建議，因此統合分析結果可能會因為所納入試驗的人數及異質性而有一些限制，應需更多大型臨床試驗來確認此 duloxetine 與 vortioxetine 的相對療效及安全性比較結果。

2. 間接比較

一項由建議者贊助提交 SMC 之間接比較研究，比較本申請藥品 vortioxetine 與其他藥品如：agomelatine、desvenlafaxine、duloxetine、escitalopram、sertraline、venlafaxine immediate-release (IR)、venlafaxine XR 和 vilazodone 之相對療效比較。在結果部分，vortioxetine 與其他相關比較藥品的療效指標部分無統計上顯著差異。然而，與 venlafaxine IR / XR 相比，vortioxetine 被發現具有良好的耐受性。

四、醫療倫理：無系統性的資料可供參考。

五、成本效益：建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保和社會觀點，以全球性藥物經濟模型結合國內相關數據，執行敏特思膜衣錠 5 毫克、10 毫克、15 毫克、20 毫克用於治療成人鬱症 (major depressive disorder) 之藥物經濟學分析報告。經

本報告綜合評估，此份建議者提出之成本效用分析報告雖有部分疑義與限制，然研究主題與研究設計大致符合建議者主張，整體資訊參考程度尚稱充分，有助於瞭解我國對成人重度憂鬱症患者於健保署觀點和社會觀點的成本效益。

六、財務衝擊：本報告認為建議者所提供之財務影響分析架構尚屬合理，但在目標族群、部分參數和假設之資料來源等項目較難驗證。本報告將有疑慮之部分修改過後重新進行分析，得知若將本品納入健保給付用於「重鬱症成人患者」之未來五年（2018年~2022年），對於健保財務影響將增加第一年約為1千元至第五年約為2萬8千元。因為參數具有不確定性，在調整本品市佔率後進行二種情境分析，得出健保財務影響將增加約第一年2~4千元至第五年約5萬6千元~11萬2千元。

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	參考品 2	參考品 3
商品名	Brintellix Film-coated Tablets 5、10、 15、20 mg	眾多學名藥產品	眾多學名藥產品	VALDOXAN FILM-COATED TABLETS 25MG
主成分/ 含量	Vortioxetine	venlafaxine-XR	duloxetine	Agomelatine/25 mg/tab
劑型/包 裝	膜衣錠	膠囊劑/錠劑	膠囊劑	膜衣錠
WHO/AT C 碼	N06AX26	N06AX16	N06AX21	N06AX22
主管機關 許可適應 症	成人鬱症 (major depressive disorder)	鬱症、泛焦慮 症、社交焦慮 症、恐慌症	重鬱症、糖尿病 週邊神經痛、纖 維肌痛。	成人重鬱症。
健保給付 條件	擬訂中	如 1.2.精神治療 劑 Psychotherapeuti c drugs 1.2.1.節	如 1.2.精神治療 劑 Psychotherapeuti c drugs 1.2.1.節	如 1.2.精神治療 劑 Psychotherapeuti c drugs 1.2.1.節
健保給付 價	擬訂中	13.8 元/37.5 mg/tab.	24.4 元/30 mg/tab.	36.7 元/25 mg/tab.

	廠商申請價：	16.3 元/75mg/tab. 58 元/150mg/tab.	43.2 元/60 mg/tab.	
仿單建議劑量與用法	起始及建議投予劑量為 vortioxetine 10 毫克，每日一次。依個別患者反應，劑量可增加最高至每日 20 毫克或減少至最低每日 5 毫克。	75 mg/day，最大劑量建議為 225 mg/day	重鬱症 40mg 至 60mg/day	25mg 至 50mg/day
療程	依照醫囑持續使用或調整	依照醫囑持續使用或調整	依照醫囑持續使用或調整	依照醫囑持續使用或調整
每療程花費	擬訂中	-	-	-
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				
其他考量因素，請說明：				
<p>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。</p>				

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）	於 2017 年 7 月 17 日止，查無相關評估報告。
PBAC（澳洲）	於 2014 年 7 月公告不建議收載。
NICE（英國）	NICE 於 2015 年 11 月 25 日公告建議收載於曾使用過 2 種抗憂

	鬱症藥品無適當反應之成人重度憂鬱症患者的另一個治療選擇。
--	------------------------------

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 2010 年成立成為 CADTH 的合作夥伴，主要負責評估新腫瘤藥物的臨床證據及成本效益；

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。

【敏特思膜衣錠 5 毫克、10 毫克、15 毫克、20 毫克】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 106 年 9 月 28 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。惟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

憂鬱症是一種兼具生理及心理症狀的精神疾病，其形成原因未有定論。憂鬱症(depression) 或重鬱症 (major depression) 對於全球疾病的負擔造成顯著的影響。根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO) 2012 年公布的數據顯示，目前憂鬱症在全世界可能影響的人數達3億5千萬人，而其在17 個國家進行的心理健康調查 (The World Mental Health Survey)結果顯示，平均每20位受訪者就有1人在過去1年曾經歷過1次憂鬱症發作(an episode of depression)[1]。憂鬱疾患(depressive disorders)通常開始於年輕的時候並會復發，造成一個人行為等各方面功能喪失。在臺灣，衛生署國民健康署憂鬱症調查指出，按人口比例估算顯示，8.9%的人(約200萬人)有憂鬱症症狀，其中，重度憂鬱者約佔5.2% (125萬人)[2]。研究指出，以流行病學盛行率估算，憂鬱症在臺灣造成的疾病負擔與經濟影響一年約為405億元，其中藥費、醫療照顧等直接成本只占22%，約89億元；但因憂鬱症無法工作造成的生產損失，占了76.3%，金額高達309億元。國內憂鬱症存在高盛行率、低就診率，每十萬名憂鬱症患者只有2.3%就醫。就醫的病人中，58%

的人選擇非精神科，25%的人找親友傾訴或尋求心理諮商，顯示國人仍有許多人認為精神疾病是隱疾。

憂鬱症的病因目前尚無定論，但是，一般認為可能是由於大腦的邊緣系統 (limbic system) 神經傳導物質與受體(receptor-neurotransmitter)之間的關係改變造成[3, 4]。除此之外，其他可能的影響因素尚有基因遺傳、早期人格發展經驗、性格特質、家庭因素(例如缺乏家人支持)、身體因素(例如癌症、帕金森氏症、糖尿病、剛生完小孩)、環境因素(例如生活壓力事件)、某些藥物(例如鎮定劑、少數高血壓藥物、某些非法藥物)的影響等等[4, 5]。憂鬱症被認為是一種情緒失調 (mood disorder)的疾病。對於憂鬱症患者(成年人和孩童)的情緒失調依據程度又可分為重度憂鬱症(major depression)、低落性情感疾患(dysthymia)和非典型憂鬱症(atypical depression)。

憂鬱症(major depression)是一種持續2周以上的情緒失調。成年病人的特徵有悲傷、易怒的情緒或認知，並且出現疲勞、不專心、暈眩等症狀。病童的特徵與成年病人相近，但是，比較容易表現出焦慮、幻聽(auditory hallucinations)、發脾氣(temper tantrums)等症狀[3]。一般來說，如果下列特徵出現4種以上就有可能被診斷為憂鬱症，包括：體重、食慾、睡眠或精神活動改變，精神不好(decreased energy)，感覺到罪惡感或者是覺得自己沒有價值(worthlessness)，無法思考或做決定，對於外在事務喪失興趣或愉悅感，以及反覆升起自殺的想法、計劃或嘗試。

憂鬱症病人可以經由給予心理治療、抗憂鬱藥物或者是前述兩者之合併治療而被治癒。根據隨機分派試驗研究顯示，在治療罹患憂鬱症的成年人，合併治療所表現出來的療效，較單獨給予心理治療或藥物治療為佳[4, 5]。

藥品治療主要藉由藥品作用調整相關神經傳導物質，例如血清素 (serotonin)、正腎上腺素 (norepinephrine) 或多巴胺 (dopamine) 之平衡。依作用機轉，抗憂鬱劑可大致分類如後：Monoamine reuptake inhibitors (主要包括：選擇性血清素再回收抑制劑類 [Selective Serotonin-reuptake inhibitors, SSRIs]、三環與四環抗憂鬱劑類 [Tricyclic / tetracyclic antidepressants, TCA]、Mixed 5-HT and noradrenaline reuptake inhibitors、選擇性血清素-正腎上腺素再回收抑制劑 [Selective norepinephrine-reuptake inhibitors, SNRI]、Norepinephrine reuptake inhibitors)；及Monoamine oxidase inhibitors (serotonin-2 antagonist/reuptake inhibitors, SARIs、noradrenergic & specific serotonergic antidepressant, NaSSA)等[4, 5]。

本申請藥品Brintellix (vortioxetine) 是個新作用機轉抗憂鬱藥品，主要透過 5-HT₃、5-HT₇、5-HT_{1D} receptor antagonist、5-HT_{1B} receptor partial agonist、5-HT_{1A} receptor agonist 與serotonin (5-HT) transporter (SERT) inhibitor 等6個機轉來治療重鬱症 (MDD)[6]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

1. 以「重度憂鬱症」或「重鬱症」作為關鍵字查詢衛生福利部食品藥物管理署藥品許可證網頁，共查獲 37 品項，除本案藥品 vortioxetine 成份外，其餘具「重度憂鬱症」或「重鬱症」核可適應症之藥品成分包括 fluvoxamine、aripiprazole、duloxetine、paroxetine 及 agomelatine 等；另查詢 Vortioxetine 之 ATC code 為 N06AX26，相同類別之藥品成分（N06AX nervous system/psycholeptics/antidepressants/Other antidepressants）及與本案藥品具有相近治療地位之藥品整理如表三[7]：

表三 與本案藥品具有相近治療地位之藥品[8, 9]

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	健保現行給付條件
N06AX05 trazodone	治療各種型態之抑鬱症	-
N06AX11 mirtazapine	鬱症	如 1.2.精神治療劑 Psychotherapeutic drugs 1.2.1.節
N06AX12 bupropion	治療憂鬱症，及治療尼古丁依賴症，作為戒菸之輔助	如 1.2.精神治療劑 Psychotherapeutic drugs 1.2.1.節
N06AX16 venlafaxine	鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症	如 1.2.精神治療劑 Psychotherapeutic drugs 1.2.1.節
N06AX17 milnacipran	重型憂鬱症	如 1.2.精神治療劑 Psychotherapeutic drugs 1.2.1.節
N06AX21 duloxetine	重鬱症、廣泛性焦慮症、糖尿病周邊神經痛、纖維肌痛	如 1.2.精神治療劑 Psychotherapeutic drugs 1.2.1.節
N06AX22 agomelatine	成人重鬱症	如 1.2.精神治療劑 Psychotherapeutic drugs 1.2.1.節
N06AX26 vortioxetine	成人鬱症 (MAJOR DEPRESSIVE DISORDER)	本申請藥品

2. 根據我國全民健康保險藥物給付項目及支付標準之藥品給付規定-106 年版 1.2.精神治療劑 Psychotherapeutic drugs 1.2.1.節，「選擇性血清素再吸收抑制劑 (SSRI) 及血清素及正腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRI) 抗憂鬱劑」(fluvoxamine maleate； fluoxetine； paroxetine； sertraline； venlafaxine HCl； milnacipran； mirtazapine； citalopram； escitalopram； duloxetine、 agomelatine 等製劑)：主要要求使用時病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由[10]。
3. 本申請藥品與 agomelatine 或 venlafaxine-XR 有直接比較試驗 (不劣性試驗)，分別為 REVIVE 試驗[11]及 SOLUTION 試驗[12]；及與 SNRI 治療 (如: venlafaxine and duloxetine)、SSRI 治療有間接比較試驗或與 duloxetine 有直接比較及系統性文獻回顧及統合分析研究。

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/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。

來源	報告日期
CADTH/pCODR (加拿大)	至 2017 年 4 月 10 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	PBAC 於 2014 年 7 月公告。
NICE (英國)	NICE 於 2015 年 11 月公告。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2016 年 6 月公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 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) [1]

於民國 103 年 10 月公告，vortioxetine 由 Lundbeck 公司自願撤回送審申請

(二)PBAC (澳洲)

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2014 年 7 月公布一份摘要文件, 基於本品臨床證據未明確且經濟分析未充份揭露相關財務影響, 因此不建議收載本品用於「經初始抗憂鬱症藥物治療無效或無法耐受或有禁忌症的重度憂鬱症 (Major Depressive Disorder, 以下簡稱 MDD) 成人患者」[13]。

PBAC 拒絕收載本品有以下幾個原因[13]:

- (1) 由於目前 vortioxetine 與 SSRIs 及 SNRIs 的相對療效尚未明確, 且廠商並未提供足夠有力的證據去支持本品的療效不劣於 (non-inferiority) duloxetine; 因此, PBAC 認為在經濟評估中排除 SSRIs 作為比較品是不恰當的, 所以不接受廠商所執行的最小成本分析。
- (2) 廠商申請本品以用於「對於首選藥品治療失敗的第二線治療」, 但是在廠商所提供的試驗數據中, 並非所有病人都符合此收案條件, 因此 PBAC 認為未來使用該藥品時的療效及人數上會有出入。
- (3) PBAC 認為廠商所申請適應症於先前治療失敗的病人是為了想要抬高給付價格, 因此不認為這是合理的做法, PBAC 認為廠商應該要將重點擺在本品臨床上效益。
- (4) 本品在澳洲國內上市時間不長, 因此對於其療效上的效益尚未非常清楚, 另外 PBAC 認為目前市面上有還有很多其他 SSRIs 或 SNRIs, 本品不該只跟 desvenlafaxine 及 duloxetine 做比較, 也同時影響到經濟上參考品的選擇。

綜合以上的原因, PBAC 最後決定不收載 vortioxetine 用於 MDD 的病人, 同時也表示廠商可以再重新送審, 清楚的說明本品的臨床地位及在執行經濟評估時排除 SSRIs 的合理原因。

PBAC 療效評估內容摘要如下:

比較品

- (1) Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI's) 為主要的比較品.
- (2) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) 為次要的比較品

- (3) 在最小成本分析中 (cost-minimisation analysis)，以 desvenlafaxine (an SNRI) 為比較品

相關臨床試驗[13]

- (1) Vortioxetine 與 SNRI 治療之直接比較:說明本申請藥品不劣於 SNRI 藥品(如: venlafaxine and duloxetine)
- (2) Vortioxetine 與 SNRI 治療之間接比較:對於建議者聲稱相較於 SNRI 治療之不劣性，提供額外的實證支持
- (3) Vortioxetine 與 SSRI 治療之間接比較: 對於建議者聲稱相較於 SSRI 治療之不劣性，提供額外的實證支持
- (4) 針對老年族群，vortioxetine 與 SSRI 治療之間接比較: 針對老年族群，對於建議者聲稱相較於 SSRI 治療之不劣性，提供額外的實證支持。

相對療效比較結果

(1) 相對療效比較結果 (vortioxetine versus SNRI 治療 [venlafaxine, duloxetine])

在此相對療效比較所納入的參考文獻也包含病人從未接受過治療的重鬱症患者。

結果

1. 根據 PBAC 評估報告結果說明，在相對療效部分 (mean baseline change in MADRS score)，vortioxetine 與 venlafaxine 相比，無統計上顯著差異 (表四)；vortioxetine 與 duloxetine 相比，pooled result 的結果呈現，duloxetine 優於 venlafaxine^b(表四)。

表四 依據直接比較之隨機分派試驗的結果整理[13]

試驗名稱	Vortioxetine mean change ± SD	Active comparator mean change ± SD	Mean difference (95% CI)
Trials of vortioxetine vs. venlafaxine			
11492A	-20.30 ± 10.45	-20.92 ± 10.48	0.62 (1.78,3.02)
13926A	-19.36 ± 10.12	-18.16 ± 9.97	-1.20 (-3.11,0.71)
Pooled result			-0.44 (-2.20,1.32)
Heterogeneity: Tau ² = 0.43; Chi ² = 1.35, df = 1 (P = 0.25); I ² = 26% Test for overall			

^b The point estimate of the weighted mean difference (WMD) also exceeded the MCID (1.6 to 1.9) suggesting statistical and clinical significance of the outcome. The submission argued the clinical significance of the result was inconclusive as the 95%CI included the MCID (Treadwell et al 2012).

effect: $Z = 0.49$ ($P = 0.62$)			
Trials of vortioxetine vs. duloxetine			
12541A	-15.50 ± 9.34	-18.00 ± 9.25	2.50 [0.41, 4.59]
11984A、13267A、304、315 試驗資料結果，無法由PBAC的公開文獻獲知			
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.88$; $\text{Chi}^2 = 7.35$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.12$); $I^2 = 46\%$			
Test for overall effect: $Z = 3.72$ (p值於原文中無法獲得)			

(2) 間接比較: vortioxetine versus SNRI治療

在間接比較部分，主要依據 53 個隨機分派試驗及 60 個與安慰劑比較試驗，結果部分，在相對療效部分（針對不同療效指標皆呈現一致結果），vortioxetine 與 SNRIs 之相對療效並無統計上顯著差異。而值得注意的是，此間接比較所收納的試驗，具有試驗間的異質性等因素需考量，包括：試驗中，受試者收納條件及各試驗在定義療效指標的定義不完全相同，皆是此間接比較的限制，因此，在解讀結果時也須將此因素考慮。

(3) 間接比較: vortioxetine versus SSRI治療

此間接比較納入 79 個隨機分派試驗及 85 個與安慰劑比較試驗（以安慰劑組作為共同的比較品），間接比較結果指出，vortioxetine 與 SSRI 治療在相對療效部分並無統計上顯著差異。

(4) 間接比較: 針對老年人（年齡大於 60 歲），vortioxetine versus SSRI 治療

此間接比較納入 8 個隨機分派試驗及 9 個與安慰劑比較試驗（以安慰劑組作為共同的比較品），在 9 個試驗中，有 3 個試驗顯示 vortioxetine 優於 SSRIs 治療組；在其他 6 個試驗結果則說明 vortioxetine 與 SSRI 治療在相對療效部分並無統計上顯著差異。

(三)NICE（英國）

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE）於 2015 年 11 月發布第 TA367 號的評估報告，建議收載 vortioxetine（Brintellix®）藥品用於先前曾對兩種（含）以上的抗憂鬱藥品反應不佳之重度憂鬱症（major depressive episodes, 以下簡稱 MDE）成年病人 [14]。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [15]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2016 年 6 月發布的第 1158/16 號報告顯示, 建議收載 Vortioxetine (Brintellix®) 此藥品, 適用於「先前曾對於兩種 (含) 以上的抗憂鬱藥品反應不佳 (缺乏療效或是有安全性考量) 之重度憂鬱症成年患者」[15]。

相對療效部分摘要[15]

REVIVE 試驗

此為一項第 3 期, 隨機分派, 多中心, 雙盲, 不劣性研究, 主要比較 18 至 75 歲患有重度抑鬱障礙 (MDD) 且已使用過單一藥品治療 (包括: SSRI 或 SNRI) 但反應不佳之成人患者 (18 至 75 歲), 比較 vortioxetine 與 agomelatine 的療效和耐受性。該研究招募了至少使用 6 週單用 citalopram、escitalopram、paroxetine、sertraline、duloxetine 或 venlafaxine 治療覆發或反應不足的重鬱症病人。患者在基線前一周內將正在使用之治療藥品劑量降至最低治療劑量, 並隨機分派至每天口服一次 vortioxetine (10 至 20mg/天) 或 agomelatine (25 至 50mg/天), 持續治療 12 週。主要療效指標為 MADRS 分數變化 (從基線到第 8 週)。MADRS 總分為 0 至 60 分, 分數越高表示病人症狀越嚴重。在完整的分析組 (所有服用至少一劑試驗藥品並具有有效的基線評估和至少一個有效的基線後評估) 的患者中進行相對療效之不劣性評估。如果在第 8 週時, MADRS 總分中治療組之間差異的雙側 95% 信賴區間 (CI) 的上限沒有超過 +2 MADRS, 則說明 vortioxetine 對 agomelatine 具有不劣性。

在結果部分, 基線到第 8 週的 MADRS 總分平均變化 (標準誤差 [SE]) (表五) [15]:

- I. 在 vortioxetine 組為 -16.5 (0.48) 分,
- II. 在 agomelatine 組為 -14.4 (0.51) 分,
- III. MADRS 總分平均變化, 2 組差異為 -2.2 (0.7) 點 (95% CI: -3.5 至 -0.8), 達到不劣性。

表五 REVIVE 試驗結果摘要整理 (full analysis set) [15]

	Vortioxetine (人數=252)	Agomelatine (人數=241)	Odds ratio (95% confidence)	p-value

			interval)	
第 8 周				
達到治療反應	62%	47%	1.8 (1.3 to 2.6)	0.001
達到疾病緩解	41%	30%	1.7 (1.2 to 2.5)	0.005
第 12 周				
達到治療反應	70%	56%	1.8 (1.3 to 2.6)	0.001
達到疾病緩解	55%	39%	2.0 (1.4 to 2.9)	0.000

在次要療效指標部分，Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)，HAM-A 總分為 0 至 56 分，分數越高表示焦慮越大。從基線到第 8 週，vortioxetine 組的平均 (SE) 變化為 -11.7 (0.4) 分，而 agomelatine 組為 -9.8 (0.4) 分；平均 (SE) 差異為 -1.9 (0.6) 點 (95%CI: -3.0 至 -0.8)， $p = 0.0008$ 。在 HAM-A 總分的改善部分，vortioxetine 組顯著優於 agomelatine 組。

SOLUTION Study [12, 15]:

此為一項針對重鬱症成人患者之第 3 期，隨機分派，多中心，雙盲，不劣性試驗，用於比較的 vortioxetine 與 venlafaxine-XR 的相對療效，安全性和耐受性。此研究收納 18 歲至 65 歲的患者，其初步診斷為 MDD (基於 DSM-IV-TR 標準)，病人之 major depressive episodes (MDE) 至少持續為 3 個月時間，MADRS 總分 ≥ 26 ，CGI-S 評分 ≥ 4 。受試者被隨機分派至口服 vortioxetine (10mg/天) 或 venlafaxine-XR (75mg/天，連續 4 天，然後 150mg/天)，治療 8 週，然後進行一周調整藥品期間，將 vortioxetine 組轉為安慰劑，venlafaxine 劑量降至 75mg/天。主要療效指標為 MADRS 總分從基線到第 8 週的變化。在完整的分析組 (所有服用至少 1 劑試驗藥品並具有效的基線評估和至少 1 個有效的基線後評估) 的患者中進行相對療效之不劣性評估。如果在第 8 週時，MADRS 總分中治療組之間差異的雙側 95% 信賴區間 (CI) 的上限小於 2.5 MADRS，則說明 vortioxetine 對 venlafaxine-XR 具有不劣性。

在結果部分，vortioxetine 組的 MADRS 總評分平均 (SE) 變化由基線至第 8 週(表六)，

- I. 在 vortioxetine 組為-19.4 (0.7) 分，
- II. 在 venlafaxine-XR 組為-18.2 (0.7 分) 分，
- III. MADRS 總分平均變化，2 組差異為-1.2 (0.9) 點 (95%CI：-3.0 至 0.6)， $p = 0.20$ ，達到不劣性。

表六 SOLUTION 試驗結果摘要整理(full analysis set) [12]

	Vortioxetine (n=209)	Venlafaxine XR (n=215)	Odds ratio (95% confidence interval)	p-value
達到治療反應	66%	61%	1.2 (0.8 to 1.9)	0.272
達到疾病緩解	43%	41%	1.1 (0.7 to 1.6)	0.731

相對安全性部分

REVIVE study:

與治療相關之緊急不良事件 (treatment-emergent adverse events) 發生比例：

- I. Vortioxetine 和 agomelatine 組分別為 54% (137/253) 和 52% (127/242)，其中 1.2% (3/253) 和 1.6% (4/242) 的治療緊急不良事件是被認為嚴重的。
- II. Vortioxetine 組 (5.5%) 與 agomelatine 組 (8.3%) 相比，治療中止不良事件的發生率較低。
- III. 兩組患者最常報告的不良事件為噁心 (vortioxetine 組為 16%，agomelatine 組為 9.1%)，頭痛 (10% vs. 對 13%)，頭暈 (7.1% vs. 12%)，嗜睡 (4.0% vs. 7.9%)。

SOLUTION Study:

- I. 與治療相關之緊急不良事件 (treatment-emergent adverse events) 發生比例：
- II. Vortioxetine 和 venlafaxine-XR 組患者分別為 59% (125/211) 和 68% (153/226)，其中，0.9% (2/211) 和 3.5% (8/226) 被認為嚴重的。

Summary of clinical effectiveness issues:

REVIVE Study:

- I. 在 REVIVE 試驗結果說明，在主要療效指標部分，降低 MADRS 總分，vortioxetine 組不劣於（並且統計學上顯著優於）agomelatine 組。兩項評分均提高了 50% 以上，被 EMA 認為是臨床相關的。
- II. 在第 12 週時，70% 接受 vortioxetine 治療的患者對治療有反應，且 55% 的患者被認為疾病具緩解情況。
- III. 該研究報告將 agomelatine 為比較組，但 SMC 並不建議 agomelatine 在 Scotland 是合適的比較品。

SOLUTION Study:

- I. 在 SOLUTION 試驗結果說明，在主要療效指標部分，降低 MADRS 總分，vortioxetine 不劣於 venlafaxine-XR，而事後分析也顯示 vortioxetine 的統計學上顯著優於 venlafaxine-XR。在兩個治療組中都有超過 50% 的臨床相關改善。
- II. 在第 8 週時，66% 接受 vortioxetine 治療的患者對治療有反應，43% 的患者被認為疾病具緩解情況。
- III. 該研究僅將 venlafaxine-XR 作為對照組；且試驗中所納入的受試者並無法完全代表廠商此次向 SMC 訴求申請給付的病人群。

間接比較部分

- I. 一項由建議者贊助之間接比較研究，比較本申請藥品 vortioxetine 與其他藥品如：agomelatine、desvenlafaxine、duloxetine、escitalopram、sertraline、venlafaxine immediate-release (IR)、venlafaxine XR 和 vilazodone 之相對療效比較。
- II. SMC 認為在這些治療中，duloxetine，venlafaxine IR 和 venlafaxine XR 被認為是建議者選定可能得比較品。Desvenlafaxine 和 vilazodone 不在英國使用。
- III. 主要療效指標包括 MADRS 或 HAM-D 評分標準差平均值差異（與基期相比）和耐受性。
- IV. 在結果部分，vortioxetine 與其他相關比較藥品的療效指標部分無統計上顯著差異。然而，與 venlafaxine IR / XR 相比，vortioxetine 被發現具有良好的耐受性。另外，由於所納入間接比較之研究的受試者並不侷限於符合選擇人群的第 3 線抗抑鬱藥使用，所以結果的適用性有一定的侷限性。
- V. 另外一項間接比較包含 3 項研究，比較合併 vortioxetine，agomelatine 與 venlafaxine-XR，sertraline 和 bupropion slow-release (SR)。

VI. SMC 認為，在此間接比較研究中，只有 venlafaxine-XR 被認為是在蘇格蘭地區可能的比較藥品，因 Bupropion SR 在英國未獲得許可用於治療抑鬱症。

在結果部分說明，vortioxetine 具有較高的疾病緩解率，雖然相較於其他治療並不具有統計學上顯著差異。

2. 電子資料庫相關文獻

(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：major depressive disorder 排除條件：未設限
Intervention	vortioxetine/Brintellix
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	隨機分派試驗及系統性文獻回顧及統合分析

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 4 月 21 日，以（major depressive disorder and vortioxetine and randomized）^c 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。文獻篩選僅納入試驗治療組別為使用我國主管機關許可之 vortioxetine 建議劑量與用法之系統性文獻回顧或統合分析或隨機分派對照試驗類文獻。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed 和 Cochrane Library 電子資料庫平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀篩選，針對成人重鬱症使用 vortioxetine 治療之相對療效文獻，尋獲 2 項直

^c ("depressive disorder, major"[MeSH Terms] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields] AND "major"[All Fields]) OR "major depressive disorder"[All Fields] OR ("major"[All Fields] AND "depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "major depressive disorder"[All Fields] OR "depressive disorder"[MeSH Terms] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "depressive disorder"[All Fields] OR ("major"[All Fields] AND "depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields])) AND ("vortioxetine"[Supplementary Concept] OR "vortioxetine"[All Fields]) AND ("random allocation"[MeSH Terms] OR ("random"[All Fields] AND "allocation"[All Fields]) OR "random allocation"[All Fields] OR "randomized"[All Fields])

接比較之隨機分派試驗，分別為 SOLUTION 試驗及 REVIVE 試驗，此部分已在前段落重點摘要，因此不再此段落贅述；而 François C 等人於 2017 年發表於 *Curr Med Res Opin* 關於 REVIVE 試驗之事後分析資料[16]，及在系統性文獻回顧及統合分析部分，除前段落已整理之間接比較試驗外，Guangjian Li 等人於 2016 年發表於 *Clin Drug Investig*[17]，關於本申請藥品與 Duloxetine 比較之系統性文獻回顧及統合分析研究摘要如後：

The impact of antidepressant treatments on family functioning in adults with major depressive disorder: a post hoc comparison of vortioxetine and agomelatine [16]

此為 François C 等人於 2017 年發表於 *Curr Med Res Opin* 關於 REVIVE 試驗之事後分析資料。REVIVE 試驗為一項第 3 期，隨機分派，多中心，雙盲，不劣性研究，主要比較 18 至 75 歲患有重度抑鬱障礙(MDD)且已使用過單一藥品治療 (包括：SSRI 或 SNRI) 但反應不佳之的成人患者 (18 至 75 歲)，比較 vortioxetine 與 agomelatine 的療效和耐受性。此事後分析資料主要針對次要療效指標，Depression and Family Functioning Scale (DFFS)於第 8 周及第 12 周與基期相較之改善程度。在結果部分，

在 8 周，DFFS 改善幅度在兩組的情況如後：

- I. Vortioxetine (n = 189) : -10.8
- II. Agomelatine(n = 187) : -7.9
- III. Vortioxetine 組較 agomelatine 組在第 8 周時可改善 2.9 DFFS points (P<0.01)

在 12 周，DFFS 改善幅度在兩組的情況如後：

- I. Vortioxetine : -13.5
- II. Agomelatine : -11.0
- III. Vortioxetine 組較 agomelatine 組在第 12 周時可顯著改善 2.5 DFFS points (P<0.05)

小結

作者認為，由此事後分析資料發現，第 8 及第 12 周時，vortioxetine 組較 agomelatine 組可顯著改善病人之 DFFS score。

Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [17]

Guangjian Li 等人於 2016 年發表於 *Clin Drug Investig*，此研究主要目的為針對重鬱症病人，預比較 vortioxetine 及 duloxetine 之相對療效及耐受性。作者從 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 以及 Web of Science 等資料庫搜尋相關臨床試驗文獻

(updated on 10 March 2016)，最後共納入5篇隨機分派試驗，共2,287位病人納入分析(表七)，在結果部分，duloxetine相較於vortioxetine有較好的反應率(response rate)；然而在緩解率部分，兩組並無統計上顯著差異，risk ratio (RR) 0.89 (95 % CI 0.77 to 1.02; p = 0.091)，研究間之異質性(heterogeneity) 為 $I^2 = 63.6\%$ (p = 0.005)；而在MADRS、HAM-D24及CGI-I等相關療效指標部分顯示，duloxetine組優於vortioxetine組；另外，在與治療相關之緊急不良事件(treatment-emergent adverse events)發生率部分，duloxetine組高於vortioxetine組。作者建議，因此統合分析結果可能會因為所納入試驗的人數及異質性而有一些限制，應需更多大型臨床試驗來確認此duloxetine與vortioxetine的相對療效及安全性比較結果[17]。

表七 納入統合分析之研究之相關病人特性整理 [17]

試驗	國家	治療藥品	試驗期間 (weeks)	人數	年齡 [years; mean ± SD]	Jadad score
Boulenger et al [18].	Non-USA	Vortioxetine 15, 20 mg	8	302	47.0 ± 14.6	4
		Duloxetine 60 mg		147	45.6 ± 13.6	4
Baldwin et al[19].	Non-USA	Vortioxetine 2.5, 5, 10 mg	8	463	46.0 ± 12.5	4
		Duloxetine 60 mg		157	45.3 ± 12.0	4
Katona et al[20].	USA/Non-USA	Vortioxetine 5 mg	8	156	70.5 ± 4.8	4
		Duloxetine 60 mg		151	70.9 ± 5.5	4
Mahableshwarkar et al[21].	USA	Vortioxetine 2.5, 5 mg	8	306	42.6 ± 12.9	4
		Duloxetine 60 mg		152	42.7 ± 14.4	4
Mahableshwarkar et al[22].	USA	Vortioxetine 15, 20 mg	8	301	43.1 ± 12.28	4
		Duloxetine 60 mg		152	43.4 ± 12.24	4

(五)建議者提供之資料

建議者提出多項臨床試驗結果呈現 vortioxetine 之相對療效與安全性表現，主要包括 2 項直接比較證據 SOLUTION Study 及 REVIVE study 等，及多項與安慰劑對照之隨機分派試驗；此外建議者亦有提出多項間接比較之網絡統合分析，惟建議者針對所有文獻的搜尋與篩選過程，並未加以說明。

四、療效評估結論

1. 本申請藥品與 agomelatine 或 venlafaxine-XR 有直接比較試驗 (不劣性試驗)，分別為 REVIVE 試驗及 SOLUTION 試驗；與 duloxetine 有直接比較及系統性文獻回顧及統合分析研究；另與 SNRI 治療 (如: venlafaxine and duloxetine)、SSRI 治療有間接比較試驗；綜合考量我國許可適應症、健保用藥品項及 ATC code 等，本報告建議 venlafaxine-XR、agomelatine、duloxetine 皆為可能的療效比較品，而其他 SNRI 藥品及 SSRI 藥品亦皆為可能的潛在比較品。
2. 在主要醫療科技評估組織部分，
 - 2.1 澳洲藥物福利諮詢委員會 (PBAC) 於 2014 年 7 月公布一份摘要文件，基於本品臨床證據未明確且經濟分析未充分揭露相關財務影響，因此不建議收載本品用於「經初始抗憂鬱症藥物治療無效或無法耐受或有禁忌症的重度憂鬱症 (Major Depressive Disorder, 以下簡稱 MDD) 成人患者」。
 - 2.2 英國國家健康暨照護卓越研究院 (NICE) 於 2015 年 11 月發布第 TA367 號的評估報告，建議收載 vortioxetine (Brintellix®) 藥品用於先前曾對兩種 (含) 以上的抗憂鬱藥品反應不佳之重度憂鬱症 (MDE) 成年病人。
3. 在相對療效部分，本申請藥品與 agomelatine 或 venlafaxine-XR 有直接比較試驗 (不劣性試驗)，分別為 REVIVE 試驗及 SOLUTION 試驗，重點摘要如後
 - 3.1 REVIVE 試驗為一項第 3 期，隨機分派，多中心，雙盲，不劣性研究，主要比較 18 至 75 歲患有重度抑鬱障礙 (MDD) 且已使用過單一藥品治療 (包括: SSRI 或 SNRI) 但反應不佳之成人患者 (18 至 75 歲)，比較 vortioxetine 與 agomelatine 的療效和耐受性。結果部分，基線到第 8 週的 MADRS 總分平均變化 (標準誤差 [SE])：
 - I. 在 vortioxetine 組為 -16.5 (0.48) 分，
 - II. 在 agomelatine 組為 -14.4 (0.51) 分，
 MADRS 總分平均變化，2 組差異為 -2.2 (0.7) 點 (95%CI: -3.5 至 -0.8)，達到不劣性。

3.2 SOLUTION Study 為一項針對重鬱症成人患者之第 3 期，隨機分派，多中心，雙盲，不劣性試驗，用於比較的 vortioxetine 與 venlafaxine-XR 的相對療效，安全性和耐受性。此研究收納 18 歲至 65 歲的患者，其初步診斷為 MDD (基於 DSM-IV-TR 標準)，病人之 major depressive episodes (MDE) 至少持續為 3 個月時間，MADRS 總分 ≥ 26 ，CGI-S 評分 ≥ 4 。在結果部分，vortioxetine 組的 MADRS 總評分平均 (SE) 變化由基線至第 8 週在 vortioxetine 組為 -19.4 (0.7) 分，

- I. 在 venlafaxine-XR 組為 -18.2 (0.7) 分，
- II. MADRS 總分平均變化，2 組差異為 -1.2 (0.9) 點 (95%CI: -3.0 至 0.6)， $p = 0.20$ ，達到不劣性。

3.3. Guangjian Li 等人於 2016 年發表於 *Clin Drug Investig*，此研究主要目的為針對重鬱症病人，預比較 vortioxetine 及 duloxetine 之相對療效及耐受性。作者從 PubMed、EMBASE、Cochrane Library 以及 Web of Science 等資料庫搜尋相關臨床試驗文獻 (updated on 10 March 2016)，最後共納入 5 篇隨機分派試驗，共 2,287 位病人納入分析，在結果部分，duloxetine 相較於 vortioxetine 有較好的反應率 (response rate)；然而在緩解率部分，兩組並無統計上顯著差異，risk ratio (RR) 0.89 (95 % CI 0.77 to 1.02; $p = 0.091$)，研究間之異質性 (heterogeneity) I^2 為 63.6 % ($p = 0.005$)；而在 MADRS、HAM-D24 及 CGI-I 等相關療效指標部分顯示，duloxetine 組優於 vortioxetine 組；另外，在與治療相關之緊急不良事件 (treatment-emergent adverse events) 發生率部分，duloxetine 組高於 vortioxetine 組。作者建議，因此統合分析結果可能會因為所納入試驗的人數及異質性而有一些限制，應需更多大型臨床試驗來確認此 duloxetine 與 vortioxetine 的相對療效及安全性比較結果。

3.4 一項由建議者贊助提交 SMC 之間接比較研究，比較本申請藥品 vortioxetine 與其他藥品如：agomelatine、desvenlafaxine、duloxetine、escitalopram、sertraline、venlafaxine immediate-release (IR)、venlafaxine XR 和 vilazodone 之相對療效比較。在結果部分，vortioxetine 與其他相關比較藥品的療效指標部分無統計上顯著差異。然而，與 venlafaxine IR / XR 相比，vortioxetine 被發現具有良好的耐受性。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

建議者提供一份國內藥物經濟學研究，採用健保和社會觀點，主要以一個全球性藥物經濟模型結合國內相關數據，執行敏特思膜衣錠 5 毫克、10 毫克、15 毫克、20 毫克（Brintellix, vortioxetine hydrobromide film-coated tablets 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg，以下簡稱本品）用於治療成人鬱症（major depressive disorder）之藥物經濟學分析報告。報告內容及查驗中心的評論如下。

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者委託顧問公司建立一個成本效用分析（cost-utility analysis）模型，目標族群為成人重度憂鬱症患者。模型主要策略如下：

(1) 介入策略：使用本品（vortioxetine）治療，起始及建議投予劑量為每日一次 10 mg。依據患者耐受情況，劑量最高可增加至每日 20 mg 或最低可減少至 5 mg 的目標維持劑量。

(2) 比較策略：

A. 以重度憂鬱症初始治療患者，使用 venlafaxine XR 治療，每日一次，起始及建議投予固定劑量 150 mg。

B. 重度憂鬱症患者因接受 SSRI 藥品治療無效或不耐受之患者，使用 agomelatine 治療，每日一次，於急性期（治療前 8 週）起始及建議投予 10~20 mg，於維持期（治療 8 週後）依個別患者反應而定，劑量可增加至每日 25~50 mg。

此分析採健保和社會觀點，評估期間為一年，考量藥費成本、其他醫療成本、其他非醫療成本（生產力損失）、效用值等參數後，分析結果以遞增成本效果比值呈現。建議者也針對藥品劑量成本情境設定並依緩解、復發、短期/長期不良事件比率等因素進行敏感度分析。

分析結果顯示，若從社會觀點，本品相較於venlafaxine藥品具絕對成本效益優勢，有較低的成本（NT\$-9,411）並且會增加0.0075個經健康生活品質校正生命年（Quality-adjusted life year, 以下簡稱QALYs）；同時，本品相較於agomelatine也具絕對成本效益優勢，有較低的成本（NT\$-12,283）並且會增加0.0155個QALYs。若從健保觀點，本品相較於venlafaxine藥品具絕對成本效益優勢，有較低的成本（NT\$-6,586）並且會增加0.0075個QALYs；同時，本品相較於agomelatine

也具絕對成本效益優勢，有較低的成本（NT\$-8,780）並且會增加0.0155個QALYs。綜合上述，不管從社會觀點或健保觀點，本品相較於venlafaxine和agomelatine藥品用於治療成人重度憂鬱症有絕對成本效益優勢。

2. 查驗中心評論

本報告認為建議者提出之比較策略設定與臨床現況不符，其他藥品如：duloxetine、milnacipran 等，ATC 前 5 碼相同，治療地位相當，且占一定使用比例，皆為常用藥品；若依臨床指引，重度憂鬱症患者最常使用「選擇性血清促進素再吸收抑制劑 (SSRIs)」和「血清促進素及正腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRIs)」且經諮詢臨床醫師表示臨床上較少使用 venlafaxine (SNRIs) 進行治療，主要基於其副作用較大，病人易產生不適症狀（尤其高血壓患者不建議使用），且依現行給付規定，應無優先順序，皆應列為參考品，綜合上述考量建議者所納入之比較品無法涵蓋臨床主要使用之藥品，因此本品在本次申請之族群的比較策略上尚具有不確定性。

反應國情部分，建議者針對本品與比較品之相對治療事件發生率，均取自 SOLUTION、REVIVE、STARD*D 試驗結果及統合分析結果，雖 SOLUTION 試驗受試族群以亞洲區為主並包含 28 位台灣人，但其他參數仍以國外人口之臨床試驗結果，並未直接說明相關參數適用本國之原因，以及結果適當採用的理由。

在模型假設部分，建議者假設兩比較品 venlafaxine 和 agomelatine 會得到相同之效用值作為後續模型估算之參數，建議者並無相關合理說明，故對模型假設尚具有部份的不確定性。除此，部分文獻引用並無法查驗，且未提供模型可供驗證。

綜合上述，此份建議者提出之成本效用分析報告雖有部分疑義與限制，研究主題與研究設計大致符合建議者主張，整體資訊參考程度尚稱充分，有助於瞭解我國對成人重度憂鬱症患者於健保署觀點和社會觀點的成本效益。

(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)	至 2017 年 4 月 10 日止查無資料。
PBAC (澳洲)	PBAC 於 2014 年 7 月公告一份摘要文件。
NICE (英國)	NICE 於 2015 年 11 月公告一份醫藥科技評估報告。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2016 年 6 月公告一份醫療科技評估報告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 的搜尋結果，查獲三篇與本案相關的經濟評估文獻。
建議者提供之資料	無

1. CADTH/pCODR (加拿大)

至 2017 年 4 月 10 日止，查無相關評估報告。

2. PBAC (澳洲) [13]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2014 年 7 月公布一份摘要文件，基於本品臨床證據未明確且經濟分析未充份揭露相關財務影響，因此不建議收載本品用於「經初始憂鬱症藥物治療無效或無法耐受或有禁忌症的重度憂鬱症 (Major Depressive Disorder, 以下簡稱 MDD) 患者。經濟評估內容摘要如下：

廠商以血清促進素及正腎上腺素再吸收抑制劑 (以下簡稱 SNRI) 作為臨床主要比較品，以選擇性血清促進素再吸收抑制劑 (以下簡稱 SSRI) 作為臨床次要比較品。在經濟評估分析，廠商提出一份最小成本分析，比較經初始憂鬱症藥物治療無效或無法耐受或有禁忌症的重度憂鬱症患者，使用本品 10mg 相較於使用比較品 desvenlafaxine 100 mg (一種 SNRI 制劑) 之最小成本分析，廠商表示由於 venlafaxine 與 duloxetine 在學名藥的價格競爭下，只以 desvenlafaxine 作為比較品在商業運作上是可行的，但 PBAC 的經濟次委員會 (Economics Subcommittee, 以下簡稱 ESC) 則不同意廠商的作法，其認為經濟評估應該要能真實反映目前用藥情況，才能準確評估本品取代的比例。除此，ESC 建議廠商應該要衡量可能被本品所取代的比較藥品的藥品價格時，應採加權平均價格 (weighted mean price)，例如：根據所有 SNRIs 藥品或所有的替代藥品 (包含 SSRIs、SNRIs、三環抗憂鬱劑及其他抗憂鬱劑) 進行加權平均。當廠商重新評估回覆後，ESC 認為本品的申請價格應被調降。

廠商表示本品上市後五年內，預估使用比例將從 2014 年的 1.8% 上升至 2018 年的 8.4%；PBAC 認為廠商並沒有考慮到初次接受藥物治療（treatment-naïve）的病人，因此可能低估了真實的經濟影響；另外廠商也沒有考慮到不同藥品間發生藥品不良反應比率的差異性。

PBAC 拒絕給付本品有以下幾個原因：

- (1) 由於目前 vortioxetine 與 SSRIs 及 SNRIs 的相對療效尚未明確，且廠商並未提供足夠的證據支持本品的療效不劣於（non-inferiority）比較品 duloxetine；因此，PBAC 認為在經濟評估中排除 SSRIs 作為比較品是不恰當的，所以不接受廠商所提出本品的最小成本分析。
- (2) 廠商申請本品用於「對於初始藥品治療失敗的第二線治療」，但是在廠商所提供的試驗數據中，並不是所有病人都符合此收案條件，因此 PBAC 認為未來使用本品時的療效及人數上會有出入。
- (3) PBAC 認為廠商所申請適應症為治療「用於先前治療失敗的病人」，其是為了想要抬高給付價格，因此不認為這是合理的做法，PBAC 認為廠商應著重在本品臨床上效益。
- (4) 本品在澳洲國內上市時間不長，因此對於其療效上的效益尚未非常清楚，另外 PBAC 認為目前市面上有還有很多其他 SSRIs 或 SNRIs，本品不該只跟 desvenlafaxine 及 duloxetine 做比較，也同時影響到經濟上參考比較品的選擇。

綜合上述，PBAC 最後決定不收載本品用於 MDD 的病人並表示廠商可以再重新送審，清楚的說明本品的臨床地位及在執行經濟評估時排除 SSRIs 的合理原因。

3. NICE（英國）[14]

英國國家健康暨照護卓越研究院（National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE）於 2015 年 11 月發布第 TA367 號的評估報告，建議收載 vortioxetine（Brintellix[®]）藥品用於先前曾對兩種（含）以上的抗憂鬱藥品反應不佳之重度憂鬱症（major depressive episodes, 以下簡稱 MDE）的成年病人。

廠商提供一個針對先前曾對兩種（含）以上的抗憂鬱藥品反應不佳之重度憂鬱症（major depressive episodes, 以下簡稱 MDE）的成本效益分析，假設病人會接受以下五種任一個藥品的治療：本品、agomelatine、citalopram、sertraline 及 venlafaxine，以決策樹與馬可夫模型混合的決策分析模型進行分析，決策樹模型主要涵蓋以下三個時期：急性治療期（第 0~2 月）、維持期（第 2~8 月）及復原期（第 8~12 月）；則馬可夫模型考量治療失敗的狀況（包括治療無效或是發生副作用事件，此時便會更改使用下一線治療）。當病人沒有完成急性期治療和進

入維持期，便會終止決策樹，並進入馬可夫模型。在馬可夫模型中，病人可能會緩解（remit）或是沒有任何改變，廠商假設病人在急性治療期得到緩解後，則會持續接受 6 個月的繼續治療，除非病人發生長期嚴重的副作用（如失眠、性功能障礙或是體重增加等等）。廠商從英國國民健康服務（National Health Service，NHS）及社會觀點（personal social services）進行評估，循環週期為 2 個月，評估期為 12 個月，在不考慮折現率下之成本效益分析。

模型基本參數包含：(1) 治療八週的緩解比率：廠商提供的間接比較(indirect comparison)；(2) 藥物治療維持期間的復發率：廠商假設復發率與特定藥物無關，而是與「使用第幾線」藥品有相關；首次使用第二線藥物復發率為 14.2%、第三線藥物為 25.0%、第四線加上第五線藥物為 42.6%。(3) 健康相關生命品質（health-related quality of life）的參數來自 REVIVE 試驗。模型中計算使用的資源和成本包括：介入和療效比較品的藥費成本、不良事件以及個別健康狀態之成本（如，監控、住院和門診費用）。

證據審查小組（Evidence Review Group，以下簡稱 ERG）認為廠商提供的分析模型過於複雜，並且認為廠商假設不同的復發進入時間會造成病人在決策樹與馬可夫模型中時間的不連續性（inconsistency）。ERG 也認為廠商缺少考量到「有反應但是卻沒有緩解（response but not remit）」的病人，這樣可能會低估本品所造成的支出金額及高估本品的臨床效益。ERG 認為評估期設定為 12 個月，對於大部分的病人是合理的，不過 NICE 指引中建議某些高風險的病人的治療期需超過 1 年，因此模型可能無法涵蓋所有相關的花費及療效。ERG 認為 STAR*D 研究的治療策略無法反映此模型的比較品，且該研究的族群與本模型所收錄的 REVIVE 研究的族群具有差異性，因此使用 STAR*D 研究的數據來代表「對於二線藥品治療失敗之病人（prognosis）」的參數具不確定性，因此高估本品的療效。ERG 也不同意廠商選用效用參數（utility）的做法，ERG 認為廠商將疾病復發及使用後線藥品的效用視為相同是不恰當的，另外也提到廠商使用兩個不同研究的數據來當本模型的效用參數，ERG 認為有高估本品效用的疑慮。

NICE 委員會最終決定本品相較於其他抗憂鬱藥品，在曾經對於兩種以上抗憂鬱劑反應不佳的 MDE 病人身上是具有成本效益的。考量到廠商最初提供的經濟模型，NICE 委員會並不建議本品使用在所有 MDE 病人族群，然而，NICE 委員會認同廠商對於後線藥品劑量以及治療時間的調整，認為能夠反映真實臨床的狀況；且廠商後來也有提供不同情境下的分析（例如：6~22 個月不等的治療維持期，有呼應到 NICE 指引的建議），因此 NICE 委員認為本品對於 MDE 的治療仍然能做為一個適當的治療選擇。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [15]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2016 年 6 月發布的第 1158/16 號報告顯示, 建議收載本品 (Vortioxetine/Brintellix®) 用於先前曾對於兩種 (含) 以上的抗憂鬱藥品反應不佳 (缺乏療效或是有安全性考量) 之重度憂鬱症成年患者。

廠商針對曾經使用兩種以上抗憂鬱藥品但耐受性不佳的 MDE 病人, 比較本品相較於使用 venlafaxine IR (屬於 SNRI)、venlafaxine XR、sertraline (屬於 SSRI) 及 agomelatine (作用在褪黑激素受體), 提出一個評估期為 24 個月之決策樹與馬可夫模型混合的決策分析模型, 決策樹模型主要涵蓋急性治療期 (0~2 個月)、維持期 (6~22 個月) 及最後的復原期, 其中經過 8 周的急性治療期後將評估病人, 並將其歸類在以下三種狀態: 緩解 (remission)、有反應無緩解 (response but no remission) 和無反應 (no response); 屬於有反應的病人, 於治療開始後的第 12 週會重新再被評估一次, 若病人因藥物不良反應將停止治療。

模型主要的臨床數據來源來自於 REVIVE 試驗、STAR*D 試驗和間接治療比較 (indirect treatment comparison, ITC) 的結果。在經濟模型中, 本品與 agomelatine 的緩解率及無反應率的資料主要來自 REVIVE 試驗, Venlafaxine 與 sertraline 的緩解率及無反應率的資料主要來自間接治療比較 (indirect treatment comparison, ITC) 的結果與假設, 假設緩解率及無反應率與本品相同, 並根據 STAR*D 試驗結果, 當病人已經接受到後線 (第二線/第三線) 的治療時, 藥品的療效有下降的趨勢, 因此適度的調整了病人接受到第三線藥品治療時之緩解及無反應率。效用 (utility) 值參數來自 REVIVE 試驗中, 以 EQ-5D 來評估受試者之生活品質, 並考慮副作用造成生活品質效用降低 (disutility), 其數據主要來自於已發表之文獻。模型中的醫療成本包括藥品支出、監測肝臟功能相關測驗費用, 以及其他相關副作用的醫療支出。

該成本效果分析結果顯示如下,

本品	對照品	Incremental cost (GBP 英鎊)	Incremental QALY	ICER (per QALY)
vortioxetine	venlafaxine IR	36	0.018	1,997
	venlafaxine XR	24	0.018	1,351
	sertraline	45	0.016	2,868
	agomelatine	- 293	0.047	dominated

本品相較於 venlafaxine IR/XR，每個人每增加一個 QALY，使用本品必須增加 1,997/1,351 英鎊的花費。另一方面，本品相較於 sertraline，本品的 ICER 值為 2,868 英鎊/QALY，而本品相較於 agomelatine，本品在成本效益上具絕對優勢（花費較少且可增加更多的 QALY）。

廠商表示藥品療效參數將顯著影響成效效益分析結果，並針對以下療效參數進行敏感度分析，分析結果如下所示：

- A. 當 venlafaxine IR 及 sertraline 的 8 週反應/無緩解率（response/no remission）從 37.07% 提升到 46.71% 時，本品相較於比較品即失去了成本效益的絕對優勢。
- B. 當 venlafaxine IR 及 sertraline 的 12 週的緩解率從 59.52% 提升到 68.69% 時，相較於比較品，本品的 ICER 值分別上升至 12,571 英鎊/QALY 及 24,489 英鎊/QALY。
- C. 當 sertraline 的 12 週反應/無緩解率從 32.14% 提升到 41.56%，本品相較於 sertraline，本品的 ICER 值上升至 16,852 英鎊/QALY。
- D. 當治療維持期（maintenance phase）從 6 個月延長至 22 個月時，本品相較於比較品 venlafaxine IR, venlafaxine XR 及 sertraline，本品的 ICER 值分別提升到 14,509 英鎊/QALY、12,649 英鎊/QALY 及 17,259 英鎊/QALY。

綜合上述，本品相較於 agomelatine，本品在成本效益上是具有絕對優勢。

SMC 報告指出：廠商並未涵蓋所有的相關比較藥品，SMC 的臨床專家提及例如 duloxetine 或 mirtazapine 都是治療 MDE 的選擇；隨後廠商進一步提供分析結果，顯示使用本品治療相較於比較品 mirtazapine，使用本品的 ICER 值為 4,962 英鎊/QALY，而相較於 duloxetine，本品在成本效益上具有絕對優勢。然而，SMC 認為這個分析數據存在一些研究限制：縱使廠商聲明藥品之間不同的 QALY 來自於耐受性的差別，SMC 仍然認為間接比較中彼此之間的沒有顯著差異（non-significant differences）不夠明確，且某些不良事件發生率是從一些未校正過的數據取得因此較難證實；同時廠商呈現的敏感度分析，關於不良反應發生率的範圍改變，其使用的參數皆未提供，因此無法確切得知其正確性。

綜合以上的限制，SMC 最後決定將本品僅限使用於先前曾對於兩種（含）以上的抗憂鬱藥品反應不佳之 MDE 成年病人。

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：major depressive disorder 排除條件：未設限
Intervention	vortioxetine/Brintellix
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	Cost-effectiveness；cost-utility；cost-benefit；cost-minimization

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 等文獻資料庫，於 2017 年 4 月 17 日，以 major depressive disorder 和 vortioxetine 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄二。

(2) 搜尋結果

依前述搜尋策略於 Cochrane/PubMed/Embase/Airiti 等文獻資料庫進行搜尋，並經過標題、摘要閱讀後，共查獲 3 篇相關文獻針對本品用於治療重度憂鬱症的經濟評估，相關文章包含一篇依我國政策情境所執行之研究，主要內容摘要如下。

A. 第一篇研究[23]，研究者包括本品廠商，以結合馬可夫模型的決策數分析南韓情境中，本品相較於 venlafaxine XR 用於重度憂鬱症初始治療或經 SSRIs 或 SNRIs 治療無適當反應之重度憂鬱症患者的成本效果分析。模型結構分成三個階段分別為急性期（2 個月）、維持期（6 個月）和復原期（4 個月），評估期間為一年。若病人使用抗憂鬱症藥品無效，可轉換使用其他抗憂鬱症藥品。模型中的臨床資料和效用值來自 SOLUTION、REVIVE、STARD*D 試驗結果及相關觀察性研究結果作為此模型之參數。評估觀點為南韓健保和社會觀點，相關成本包括：藥費、追蹤監測成本和病人不良事件管理等，結果以成本效果比值呈現，並進行單因子和機率敏感性分析以驗證模型穩健度。基礎方案分析結果顯示，從限制性的社會觀點，本品相較於 venlafaxine XR 具絕對成本效益優

勢（增加 0.0131QALY，節省成本\$623,229 韓元）；從健保觀點，本品相較於 venlafaxine XR 具絕對成本效益優勢（增加 0.0131QALY，節省成本\$50,130 韓元）。在單因子決定性敏感度分析中，在每項比較中本品顯示出較佳的 QALYs 及較低的成本。在機率敏感度分析中，本品相較於 venlafaxine XR 有 98% 具絕對成本效益優勢。

B. 第二篇研究[24]，研究者包括本品廠商，以決策樹模型分析重度憂鬱症患者之初始治療，接續以馬可夫模型分析初始治療無適當反應後之後續治療，以南韓情境進行評估，本品相較於venlafaxine XR用於重度憂鬱症初始治療或經SSRIs或SNRIs治療無適當反應之重度憂鬱症患者的成本效用分析。評估期間為一年，若病人使用抗憂鬱症藥品無效，可轉用其他抗憂鬱症藥品。模型中的臨床資料和效用值來自SOLUTION、REVIVE和STARD*D試驗結果作為此模型之參數。評估觀點為南韓社會觀點，使用的資源和生產力的資料主要來自南韓28位醫師的調查結果，結果以成本效果比值呈現，並進行決定性和機率敏感性分析以驗證模型穩健度。基礎方案分析結果顯示，若不考慮生產力成本，本品相較於venlafaxine XR具絕對成本效益優勢（額外增加0.0155QALY，節省直接成本\$576,433韓元[\$532美元]）。此模型顯示重度憂鬱症患者初始治療後，本品相較於venlafaxine XR有更高比率症狀得到緩解（本品：31.4% vs. venlafaxine XR：23.4%）；除此，在機率敏感度分析中，本品相較於venlafaxine XR有97%具絕對成本效益優勢。

C. 第三篇研究[25]，研究者包括本品廠商，以決策樹模型分析重度憂鬱症患者之初始治療，接續以馬可夫模型分析初始治療無適當反應後之後續治療，以台灣情境，本品相較於比較品 venlafaxine XR 和 agomelatine 用於重度憂鬱症初始治療或經 SSRIs 或 SNRIs 治療反應不佳之重度憂鬱症患者的成本效用分析。評估觀點為台灣健保和社會觀點，評估期間為一年。模型中的臨床資料和效用值來自 SOLUTION、REVIVE、STARD*D 試驗結果及相關觀察性研究結果作為此模型之參數。使用的資源和生產力的資料主要來自台灣健保資料庫分析結果和醫師的調查結果，結果以成本效果比值呈現，並進行機率敏感性分析以驗證模型穩健度。基礎方案分析結果顯示，從健保觀點，本品相較於 venlafaxine XR 和 agomelatine 具絕對成本效益優勢（增加 0.01 QALY，節省直接成本\$9,019 台幣（venlafaxine XR）；額外增加 0.02 QALY，節省直接成本\$12,245 台幣（agomelatine））；若從社會觀點，本品相較於 venlafaxine XR 和 agomelatine 也同樣具絕對成本效益優勢（額外增加 0.01 QALY，節省直接成本\$11,726 台幣（venlafaxine XR）；增加 0.02 QALY，節省直接成本\$15,600 台幣（agomelatine））。在機率敏感度分析中，本品相較於 venlafaxine XR 和 agomelatine 有 97% 具絕對成本效益優勢。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

本案廠商並無提供國內外藥物經濟學之文獻。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

世界衛生組織 (World health organization, WHO) 指出憂鬱症是全球一種常見的疾病，估計全球超過 3 億名患者。尤其，長期中度或重度憂鬱症可能成為一個嚴重的疾病，它將影響患者在工作、學校和家庭的表現。最嚴重的時候，憂鬱症可能導致自殺。每年有近 80 萬人因自殺死亡[21]。台灣 1996~2003 年重度憂鬱症累積盛行率從每千人 1.67% 增加到每千人 17.24%；1997~2003 年的發生率從每千人 1.89% 增加到每千人 2.58%，以 25~44 歲 MDD 發生率最高，女性罹患 MDD 的比率高於男性，平均每人之健保花費約在 \$1,281 美元以上[26]。

除此，台大李明濱教授及陳為堅教授等人於 2003 年至 2005 年間所進行的精神疾病調查，估計 18 歲以上成年人重鬱症的終生盛行率約為 1.2%，也就是台灣有將近有 20 萬人罹患重鬱症[27]。除此，廖士程等人，利用 2003 年~2005 年台灣「全國精神疾病流行病學調查」，結果顯示 18 歲以上成人，估計台灣社區成人居民之重度憂鬱症終生盛行率為 1.20% (S.E.=0.16)。重度憂鬱症相關風險因子包括女性、年齡 40 歲以下、以及失婚或鰥寡。鄉村居民被診斷為重度憂鬱症之風險較都會區 (urban) 及亞都會區 (suburban) 居民顯著為低，臺灣重度憂鬱症患者報告因為該疾病無法執行工作或日常生活常規的日數是美國樣本的一倍以上 (台灣個案 74.9 天；美國個案 35.2 天)，但曾經尋求各種專業協助的比例卻只有美國個案的一半以下 (台灣個案 20.0%；美國個案 57.3%) [28]。

林美蓮等人於 2012 年以立意取樣南部某醫學中心，120 位精神科重鬱症住院病人為研究對象，以多種結構式問卷進行調查，結果顯示，重度憂鬱症患者再入院比率為 46.6%，平均再入院天數為 34.69 天[29]。

(二)核價參考品之建議

本品申請以第一類新藥進行收載，若經審議認定其臨床地位及價值足以為第一類新藥，則不需要核價參考品。但若本品經審議後不為第一類新藥，參考全民健康保險新藥收載及核價作業須知規範，建議核價參考品的考量，茲說明如下。

本品在 WHO ATC/DDD Index 2016 編碼為 N06AX26，屬「N06A ANTIDEPRESSANTS」的「N06AX Other antidepressants」類，除本品外，同屬「N06AX Other antidepressants」類、有相同適應症且目前納入健保給付的品項有 duloxetine (N06AX17)、milnacipran (N06AX21) 和 agomelatine (N06AX22) 三種藥品，雖然，本品與 agomelatine (N06AX22) 在治療因接受 SSRI 藥品治療無效或不耐受之重度憂鬱症患者的一項隨機分派、雙盲、平行組別之臨床對照試驗 REVIVE，但 REVIVE 臨床對照試驗之目標族群與本品申請之健保給付之適應症內容：成人鬱症，不完全相符；除此，根據健保給付規定，使用相關藥品並無優先順序。故綜觀上述，本報告建議 duloxetine、milnacipran 和 agomelatine 皆可作為核價參考藥品，且無優先順序。

(三)財務影響

依據建議者提供之財務影響分析，建議者預估若本品收載於健保後，將用於治療成人重度憂鬱症患者（成人鬱症（major depressive disorder）），將取代 SNRI/SSRI/NaSSA/NRI/AGOMELATINENN 之部分市場，及新增於經使用過 SNRI/SSRI/NaSSA/NRI/AGOMELATINENN 治療無效或目前無其他積極治療方法的重度憂鬱症患者，建議者參考世界衛生組織（WHO）之定義每日劑量（Defined Daily Dose, 以下簡稱 DDD）作為估算標準，建議者預估本品納入健保給付後的第一年至第五年，約會使用 192,000 DDD~ 2,800,000 DDD，年度藥費第一年為 1,100 萬元至第五年 1 億 6,500 萬元，取代現行其他藥品 700 萬~1 億 1,000 萬後，年度財務影響第一年約為 400 萬元至第五年約為 6,000 萬元。若從健保總額預算觀點，建議者預估本品納入健保給付後的第一年至第五年，除了取代現行其他藥品外，還可以減少隨新藥衍生的其醫療費用改變約為 500 萬~7,000 萬元，則年度財務影響第一年約可節省 60 萬元至第五年約可節省 900 萬元。

建議者採用的主要假設與理由分列如下：

1. 臨床使用定位：建議者認為本品臨床定位屬於即取代即新增關係，即本品將預期取代現行藥品 SNRI/SSRI/NaSSA/NRI/AGOMELATINE，並新增於 SNRI/SSRI/NaSSA/NRI/AGOMELATINE 治療無效或目前無其他積極治療方法的病人。
2. 目標族群估算：建議者根據藥品資料管理公司所提供台灣 2013~2015 年 agomelatine 藥品銷售量，進行銷售預測 2018~2022 年使用本品之使用量約為 192,000 DDD~ 2,800,000 DDD，預估本品銷售量佔全球抗憂鬱症藥品銷售量的 0.3%~4.3%。
3. 每位病人預期使用藥費：

(1) 本品藥費：建議者依據 Brintellix[®] 仿單建議劑量，每日一次，每次 10 mg，建議者轉換成 DDD 為 10mg，依建議者建議價進行估算，本品第一年年藥費為 1,100 萬到第五年年藥費為 1 億 6,500 萬元。

(2) 取代藥品方面：

A. 取代藥品量：建議者首先根據藥品資料管理公司所提供台灣 2013~2015 年抗憂鬱症藥品銷售量，以前 10 大抗憂鬱症藥品作為比較品（分別為 escitalopram、sertraline、mirtazapine、paroxetine、venlafaxine、trazodone、duloxetine、citalopram、agomelatine），並根據專家意見顯示本品可能取代比較品之比例分別計算各比較品可能之取代藥品量。

B. 比較品之藥費：建議者將各比較品轉換成每日劑量（DDD），並依 2016 年健保給付價，再依研發廠藥與學名藥使用量加權後計算平均藥費，但在 agomelatine 之藥費計算上除了藥品費用還加上定期肝功能檢測費用於該藥品之藥費。

綜合上述，依本品可能取代之藥品量，再乘上平均藥費估算未來五年本品可取代的藥品治療費用，第一年約為 700 萬元至第五年 1,100 萬元。

本品將取代相關抗憂鬱症藥品之取代比例表

Drugs	Rates (%)
AGOMELATINE	40%
VENLAFAXINE	10%
DULOXETINE	30%
SSRI and other antidepressant	20%
TRAZODONE	0%
Total Market	100%

4. 其他醫療費用：建議者估算本品與比較品可能產生的其他醫療費用（包含藥費成本、門診、住院、無法工作（缺席）成本、換藥成本、不良事件成本可能產生的額外的醫療成本），結果顯示只有在 venlafaxine、duloxetine 和 agomelatine 將產生額外的醫療成本，分別每個 DDD 分別會增加 26.4 元、26.4 元和 34.8 元，並依此費用基礎去計算可能隨新藥衍生所造成其醫療費用節省。

基於上述假設，建議者估算本品納入健保給付後第一年至第五年，本品納入健保給付後的第一年至第五年，約會使用 192,000 DDD~2,800,000 DDD，年度藥費第一年為 1,100 萬元至第五年 1 億 6,500 萬元，可取代現行其他藥品費用 700 萬~1 億 1,000 萬及隨新藥衍生的其醫療費用節省為 500 萬~7,000 萬元，則年度財務影響第一年約可節省 60 萬元至第五年約可節省 900 萬元。

本報告針對建議者前述假設之評論如下：

1. 建議者提供之財務影響分析架構尚屬合理，但在目標族群、部分參數和假設之資料來源本報告較難驗證，以下將針對相關參數進行討論與調整。
2. 臨床使用定位：顯示本品將取代 SNRI/SSRI/NaSSA/NRI/AGOMELATINENN 之部分市場，及新增於經使用過 SNRI/SSRI/NaSSA/NRI/AGOMELATINENN 治療無效或目前無其他積極治療方法的重度憂鬱症患者，本報告經諮詢臨床專家，認為臨床使用地位為取代關係應屬合理，但是否為新增關係則具有相當的不確定性，根據美國 APA 指引顯示，憂鬱症的患者在急性期的藥物治療有以下 5 類，但依病人的情況、副作用和不良反應進行藥物的選擇。基於這些考量，最常用的藥品為 SSRI, SNRIs, mirtazapine, and bupropion，並無使用順序。
3. 目標族群估算：建議者依藥品資料管理公司所提供台灣抗憂鬱症藥品 agomelatine 使用量進行預測本品目標族群之本品使用量，但與建議者所提出之使用定位不相符，建議者單純從藥品使用量，並未納入本品之適應症（成人重度憂鬱症），本報告較難驗證此參數之合理性，並且較難估算此部分之財務影響，因此本報告委請健保署提供 2012~2016 年門住診申報資料進行估算，依診斷碼 ICD-9-code 符合 296.2、296.3 之重度憂鬱症患者並使用 SSRIs、SNRIs、mirtazapine、bupropion 及適應症為重鬱症之抗憂鬱症藥品（fluvoxamine、milnacipran、duloxetine 和 agomelatine），並將此目標族群依不確定性高，本報告較難預估並依建議者提出之本品在全球抗憂鬱市場之佔有率估算，預估本品納入健保給付後的第一年至第五年，約會使用 4,300 DDD~130,000 DDD。
4. 藥費：
 - (1) 本品藥費：建議者在估算本品藥費應屬合理。
 - (2) 比較品藥費：建議者在估算比較品藥費尚屬合理，但仍有部份的不確定性。建議者估算比較品 venlafaxine 每日劑量（DDD）是以 150mg 進行估算，則高於仿單建議每日劑量（DDD）100 mg，但經諮詢臨床顯示一般臨床用法用量均會高於仿單建議之用量，因此尚屬合理；除此基於健保給付規定並無限制 agomelatine 藥品需做肝功能檢測才能使用，因此建議者將檢測費納入藥費計算則有高估之虞。
 - (3) 其他醫療費用：建議者估算本品與比較品可能產生的其他醫療費用（包含藥費成本、門診、住院、無法工作（缺席）成本、換藥成本、不良事件成本可能產生額外的醫療成本）並無說明相關數據之來源及其合理性，並且建議者結果顯示只有在 venlafaxine、duloxetine 和 agomelatine 將產生額外的醫療成本，此估算具有高度的不確定，本報告較難驗證及估算此部分之預算影響。

綜合上述，經校正建議者相關參數後，本報告預估本品納入健保給付後第一年至第五年，本品納入健保給付後的第一年至第五年，約會使用 4,300 DDD~130,000 DDD，扣除取代藥品年度藥品費用第一年為 16 萬元至第五年 470 萬元，則年度財務影響第一年約為 10 萬元至第五年約為 280 萬元。

在使用本品之使用量估算上，由於實際取代率受市場機制影響大，不確定性高，本報告較難預估並依建議者提出之本品在全球抗憂鬱市場之佔有率估算，可能具有不確定性，因此本報告分成下述二種情境：

1. 情境一：本品市佔率增加至第一年的 0.6% 至第五年的 8.6%，預估本品納入健保給付後第一年至第五年，本品納入健保給付後的第一年至第五年，約會使用 8,500 DDD~ 230,000 DDD，扣除取代藥品年度藥品費用第一年為 51 萬元至第五年 1,500 萬元，扣除取代年度藥品費用第一年為 32 萬元至第五年 940 萬元，年度藥費第一年為 19 萬元至第五年 570 萬元。
2. 情境二：本品市佔率增加至第一年的 1.2% 至第五年的 17.2%，預估本品納入健保給付後第一年至第五年，本品納入健保給付後的第一年至第五年，約會使用 17,000 DDD~ 450,000 DDD，年度藥費第一年為 100 萬元至第五年 3,000 萬元，扣除取代藥品年度藥品費用第一年為 64 萬元至第五年 1,900 萬元，則年度財務影響第一年約為 40 萬元至第五年約為 1,100 萬元。

健保署藥品專家諮詢會議後更新之財務影響評估

經民國 106 年 8 月的健保署藥品專家諮詢會議後，依據健保署初步核訂本品之給付價格，及針對本品之「藥品給付規定」之修正草案，對於財務影響的分析架構進行調整後重新計算。本次僅調整本品初步核訂之給付價格，其他參數不變的情況下，未來本品之年度藥費約為第一年約為 16 萬至第五年約為 471 萬元。本報告將新情境之年度總藥費與舊情境之年度總藥費相減後，得出對於健保財務影響將增加第一年約 1 千元至第五年約 2 萬 8 千元的支出。若依本品市佔率進行敏感度分析，若推估未來 5 年之市佔率從第一年為 0.6% 至第五年 8.6% 和從第一年市佔率為 1.2% 至第五年 4.3% 的情境下，對於健保財務影響將增加第一年約 2 千~4 千元支出至第五年約 5 萬 6 千~11 萬 2 千元的支出。

七、經濟評估結論

1. 建議者提供一則適用於國內情境之成本效用分析，同時考量在健保署以及社會的觀點下，探討敏特思膜衣錠 5、10、15 和 20 毫克 (Brintellix[®], vortioxetine 5mg、10mg、15mg&20mg film-coated tablet) 相較於其他抗憂鬱藥品 (包含 SNRIs 類的 venlafaxine 以及其他類的 agomelatine)，使用在成人鬱症 (major depressive disorder) 的成本效益，治療地位是參考現有的臨床試驗，與 venlafaxine 同時作為首選藥品相比而與 agomelatine 則是針對至少曾使用過一

種 SSRI/SNRIs 卻失敗的第二線藥品治療；結果顯示相較於對照品，不論是直接成本、間接成本或是總成本，本品都具有絕對優勢，本報告認為建議者所提出之國內經濟學報告所包含的比較策略與臨床現況有些許落差，應需同時考量其他有相當治療地位，且占一定使用比例的藥品會更加恰當。針對治療事件發生率，除了少部分來自台灣族群的資料，其他參數仍以國外人口之臨床試驗結果，並不足以真正反應國情。對於模型的假設，對於比較品使用之效用值並未有合理說明，另外部分文獻引用也無法查驗，因此具有部分不確定性。綜合上述，此份建議者提出之報告雖有部分疑義與限制，研究主題與研究設計大致符合建議者主張，整體資訊參考程度尚稱充分，有助於瞭解我國對成人重度憂鬱症患者於健保署觀點和社會觀點的成本效益。

2. 英國 NICE 科技評議委員會以及蘇格蘭 SMC 建議收載本品做為重鬱症患者，其先前曾接受抗憂鬱劑治療失敗後之後線治療使用，但與建議者此次申請健保給付之適應症不相同；然而，澳洲 PBAC 考量到建議者提供了不適當之比較品，因此不建議收載本品作為治療成人重鬱症病人。
3. 建議者提供之財務影響分析架構尚屬合理，但在目標族群、部分參數和假設之資料來源本報告較難驗證。本報告將有疑慮之部分修改過後重新進行分析，得知若將本品納入健保給付用於「重鬱症成人患者」之未來五年（2018 年~2022 年），對於健保財務影響將增加第一年約 1 千元至第五年約 2 萬 8 千元的支出。因為參數具有不確定性，因此進行不同的情境分析，可以得出健保財務影響將增加第一年約 2 千~4 千元支出至第五年約 5 萬 6 千~11 萬 2 千元的支出。

參考資料

1. Marina Marcus, M. Taghi Yasamy, Mark van Ommeren, Dan Chisholm and Shekhar Saxena. Depression - A global public health concern. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf. Published 2012. Accessed May. 19th, 2017.
2. 憂鬱症世界. 社團法人中華民國肯愛社會服務協會. <http://www.canlove.org.tw/info.html>. Accessed May. 19th, 2017.
3. Mackenzie Varkula, Russell C. Jones, Sara McIntire and Paul Ambrosini. Depression in children and adolescents. ClinicalKey. [https://www.clinicalkey.com/#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/21-s2.0-1011027/{\"scope\":\"all\",\"query\":\"depression\"}](https://www.clinicalkey.com/#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/21-s2.0-1011027/{\). Published 2011. Accessed May.19th, 2017.
4. 陳蕙雅醫師, 丘亮醫師, 林忠順醫師. 憂鬱症. 台灣家庭醫學醫學會. <http://www.tafm.org.tw/Data/011/229/191102.htm>. Accessed May. 19th, 2017.
5. 黃偉新醫師. 認識憂鬱症. 馬偕紀念醫院. <http://www.mmh.org.tw/division/tamhc/article/PatientEdu/26.htm>. Published 2009. Accessed May. 19th, 2017.
6. Connolly, K.R. and M.E. Thase, Vortioxetine: a New Treatment for Major Depressive Disorder. *Expert Opin Pharmacother*, 2016. 17(3): p. 421-31.
7. ATC / DDD Index 2017. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Published 2013. Accessed May 19th, 2017.
8. 西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢. 衛生福利部食品藥物管理署. [http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(svhexs5n24qubce454lbljm2v\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(svhexs5n24qubce454lbljm2v))/H0001.aspx). Accessed May 19th, 2017. .
9. 健保用藥品項網路查詢服務. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/query/query1.aspx?menu=21&menu_id=713&webdata_id=3510&WD_ID=851. Accessed May 19th, 2017. .
10. 全民健康保險藥品給付規定- 106 年版. 衛生福利部中央健康保險署. http://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979 Accessed May 19th, 2017. .
11. Montgomery, S.A., et al., A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*, 2014. 29(5): p. 470-82.

12. Wang, G., et al., Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*, 2015. 31(4): p. 785-94.
13. PBAC- VORTIOXETINE, tablets, 5 mg, 10 mg, 15 mg and 20 mg, Brintellix® , Lundbeck Australia Pty Ltd. 2014.
14. NICE; Vortioxetine for treating major depressive episodes; Technology appraisal guidance [TA367] Published on: 25 November 2015; Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/ta367/resources/vortioxetine-for-treating-major-depressive-episodes-82602733813189> ; Accessed on April 25, 2017
15. Scottish Medicines Consortium. vortioxetine 5mg, 10mg, 20mg film-coated tablet (Brintellix®) SMC Report No. (1158/16).
16. Francois, C., et al., The impact of antidepressant treatments on family functioning in adults with major depressive disorder: a post hoc comparison of vortioxetine and agomelatine. *Curr Med Res Opin*, 2017: p. 1-10.
17. Li, G., X. Wang, and D. Ma, Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*, 2016. 36(7): p. 509-17.
18. Boulenger, J.P., H. Loft, and C.K. Olsen, Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2014. 29(3): p. 138-49.
19. Baldwin, D.S., H. Loft, and M. Dragheim, A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012. 22(7): p. 482-91.
20. Katona, C., T. Hansen, and C.K. Olsen, A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2012. 27(4): p. 215-23.
21. WHO. Depression. 2017 [cited 2017 May 3]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>.
22. Mahableshwarkar, A.R., et al., A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015. 232(12): p. 2061-70.
23. Choi, S.E., et al., Cost-effectiveness of vortioxetine versus venlafaxine (extended release) in the treatment of major depressive disorder in South Korea. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 2016. 16(5): p.

- 629-638.
24. Jung, R., et al., Cost-utility of vortioxetine versus venlafaxine XR in the treatment of major depressive disorder in South Korea. *Value in Health*, 2015. 18(3): p. A121-A122.
 25. Brignone, M., et al., Cost-utility analysis evaluating vortioxetine versus venlafaxine XR and agomelatine in the treatment of major depressive disorder in Taiwan. *Value in Health*, 2016. 19(7): p. A841-A842.
 26. Chien, I-Chia, et al., The prevalence and incidence of treated major depressive disorder among National Health Insurance enrollees in Taiwan, 1996 to 2003. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2007. 52(1): p. 28-36.
 27. Liao, S-C., et al., Low prevalence of major depressive disorder in Taiwanese adults: possible explanations and implications. *Psychological medicine*, 2012. 42(6): p. 1227-1237.
 28. 廖士程, 台灣社區居民重度憂鬱症與自殺行為之流行病學研究, 臺灣大學流行病學與預防醫學研究所學位論文, 2012, p. 1-146.
 29. 林美蓮, 重鬱症病人身體疼痛、情緒狀態、睡眠品質與社會支持對再入院之探討, 義守大學醫務管理學系學位論文, 2016, p. 1-101.

附錄

附錄一 療效評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期	關鍵字	篇數
PubMed	2017/04/21	1 "vortioxetin"[NM] OR "vortioxetin "[tiab]	219
		2 "major depressive disorder"[Mesh] OR "major depressive disorder"[tiab]	113,134
		3 #1 AND #2	127
		4 #3 Filters: Randomized Controlled Trial	21
		5 #3 AND Meta-Analysis	21
		6 #3 AND Systematic Reviews	3
		7 #3 AND inprocess[sb]	3
Cochrane Library	2017/04/21	"vortioxetin":ti,ab,kw and major depressive disorder: ti,ab,kw in Cochrane Reviews, Other Reviews	0

附錄二 經濟評估文獻搜尋紀錄

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數	篇數
PubMed	2017.04.17	1	(major depressive disorder[Title/Abstract] AND Vortioxetine[Title/Abstract]) AND cost-effectiveness[Text Word]	2	2
		2	(major depressive disorder[Title/Abstract] AND Vortioxetine[Title/Abstract]) AND cost-utility[Text Word]	2	
		3	(major depressive disorder[Title/Abstract] AND Vortioxetine[Title/Abstract]) AND cost-benefit analysis[Text Word]	1	
		4	(major depressive disorder[Title/Abstract] AND Vortioxetine[Title/Abstract]) AND cost-minimization analysis[Text Word]	0	
Embase	2017.04.17	1	major:ab,ti AND depressive:ab,ti AND disorder:ab,ti AND vortioxetine:ab,ti AND cost:ab,ti AND effectiveness:ab,ti	4	7
		2	major:ab,ti AND depressive:ab,ti AND disorder:ab,ti AND vortioxetine:ab,ti AND 'cost utility'	5	
		3	major:ab,ti AND depressive:ab,ti AND disorder:ab,ti AND vortioxetine:ab,ti AND 'cost benefit'	0	
		4	major:ab,ti AND depressive:ab,ti AND disorder:ab,ti AND vortioxetine:ab,ti AND 'cost-minimization'	0	
Cochrane Library	2017.04.17	1	'major depressive disorder in Title, Abstract, Keywords and Vortioxetine in Title, Abstract, Keywords and cost-effectiveness '	0	0
		2	'major depressive disorder in Title, Abstract, Keywords and Vortioxetine in Title, Abstract, Keywords and cost-utility '	0	
		3	'major depressive disorder in Title, Abstract, Keywords and Vortioxetine in Title, Abstract, Keywords and cost-benefit '	0	
		4	'major depressive disorder in Title, Abstract, Keywords and Vortioxetine in Title, Abstract, Keywords and cost- minimization '	0	
Airiti	2017.04.17	1	Vortioxetine	6	6