

全民健康保險藥事小組會議參考資料

煩多閃 25 毫克 (Valdoxan® 25mg)

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	Valdoxan®	成分	agomelatine
廠商名稱	施維雅		
	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（複方）健保給付藥品		
含量規格劑型	25 mg/tab		
廠商申請適應症	成人重鬱症		
衛生署許可適應症	成人重鬱症		
廠商建議療程	一般劑量：每天一顆 Valdoxan® 25 mg 睡前服用 最大劑量：每天二顆 Valdoxan® 25 mg 睡前一次服用		
廠商提出給付限制	<input checked="" type="checkbox"/> 無		
廠商送審需求與主張	<input checked="" type="checkbox"/> 本案廠商以突破創新新藥提出申請 <input checked="" type="checkbox"/> 第一個 non-monoaminergic 作用機轉的抗憂鬱劑 <input checked="" type="checkbox"/> 抗憂鬱療效顯著優於 sertraline 及 fluoxetine，至少與 venlafaxine 療效相當。早期產生療效，改善睡眠品質方面優於 venlafaxine；調整生理時鐘方面優於 sertraline。 <input checked="" type="checkbox"/> 安全性方面：無停藥症狀，優於 paroxetine；不會引起 serotonin 濃度上升等副作用，優於現有 SSRI 及 SNRI。 <input checked="" type="checkbox"/> 服藥順從度優於其他抗憂鬱劑。		
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：

- 核價參考品：本品以突破創新新藥提出申請，不需核價參考品。但若委員以第二類新藥認定，則依據核價參考品選擇原則，venlafaxine、sertraline、fluoxetine、

escitalopram 及 paroxetine 因為有直接比較文獻，均可作為核價參考品。

2. 三國醫藥科技評估之給付建議：加拿大 CADTH 並未進行本品之評估；英國 NICE 中止了評估作業；澳洲 PBAC 建議不予收載。

3. 相對療效：

與 venlafaxine 相比：

- 有兩項樞紐研究 (CL3-035 及 CL3-036)，比較 agomelatine 與 venlafaxine 用於 major depressive disorders 之療效。
- 主要療效指標：
 - CL3-035 研究為「“getting off to sleep” category of the Leeds Sleep Evaluation Questionnaire」，結果顯示本品比起 venlafaxine 有統計上顯著意義的改善。
 - CL3-036 研究為「changes in the Sex Effects Scale (SEX-FX)」，兩組差別沒有統計顯著意義。
- 次要療效指標：
 - CL3-035 研究：在「HAM-D17 scores from baseline to 6 weeks」及「Hamilton Anxiety Scale(HAM-A)」兩組無顯著差異；但本品在 6 週及 24 週之 CGI 表現上較佳。
 - CL3-036 研究：在「change from baseline in MADRS scores at 6 weeks」沒有統計顯著差異。

與 sertraline、escitalopram 相比：

- 試驗期六週的短期試驗各一項。
- 主要評估指標為作息周期相對幅度改善及睡眠效率。結論顯示 agomelatine 有較佳的睡眠改善效果。在副作用方面未做分析，也未分析不同劑量組間的差異。

與 fluoxetine 相比：

- 試驗期八週的短期試驗一項。
- 主要評估指標為 HAM-D17 score 之憂鬱程度的改善，結果分析顯示 agomelatine 優於 fluoxetine on HAM-D sleep subscore ($p=0.018$)，但 no significant difference on CGI score and HAM-A psychic anxiety score/somatic anxiety score/total score，且未分析不同劑量組間的差異。二者在副作用方面無顯著差異。

與 paroxetine 相比：

- 主要在於二者停藥後的症狀評估，未進行 agomelatine 與 paroxetine 間治療憂鬱症效果之療效評估。試驗結果 agomelatine 在停藥二週內的症狀優於 paroxetine。

4. 相對安全性：

與 venlafaxine 相比：

- 本品有較低的嚴重 SAE（進而停藥）發生率。
- 在 CL3-036 研究發現 12 週時有比較低的整體 AE 發生率。

5. 成本效益：並無本土成本效益分析證據可供參考。

6. 健保財務衝擊：與本品臨床地位類似的現有已給付藥品種類及項目眾多，目前各藥品給付價差異很大，且現有已納入給付治療憂鬱症藥品一年申報金額龐大，因此本品取代現有治療藥品可能造成的財務衝擊不確定性很高。

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	核價參考品 2	核價參考品 3	核價參考品 4	核價參考品 5
商品名	Valdoxan®	Efexor® XR	Prozac®	Seroxat®	Zoloft®	Lexapro®
主成份/含量	Agomelatine 25 mg	Venlafaxine 75 mg	Fluoxetine 20 mg	Paroxetine 20 mg	Sertraline 50 mg	Escitalopram 10 mg
劑型/包裝	tab	XR CAPSULES	tab	tab	tab	tab
ATC 碼	N06AX22	N06AX16	N06AB03	N06AB05	N06AB06	N06AB10
衛生署許可適應症	成人重鬱症	鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症。	抑鬱症、暴食症、強迫症。	各種類型鬱症及鬱症伴隨焦慮症之症狀治療及預防復發、強迫症之症狀治療、恐慌症之症狀治療及預防復發、社交恐懼症(社交焦慮症)之治療、泛焦慮症之症狀治療及預防復發(GAD)、創傷後壓力症候群之治療(PTSD)。	鬱症、強迫症、恐慌症、創傷後壓力症候群(PTSD)及社交恐懼症及經前不悅症(PMDD Premenstrual Dysphoric Disorder)。	鬱症之治療及預防復發、恐慌症、社交焦慮症、泛焦慮症、及強迫症之治療。
使用族群		同適應症	同適應症	同適應症	同適應症	同適應症
健保給付條件		使用時病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由。	使用時病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由。	使用時病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由。	使用時病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由。	使用時病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由。
仿單建議劑量與用法	一般劑量:每天一顆 Valdoxan® 25 mg 睡前服用 最大劑量:每天二顆	一般劑量:每天一顆	建議劑量:每日 20mg	建議劑量:每日 20mg 最大劑量:每日 50mg	初期一天 50mg, 最高劑量一天 200mg。若達一天 150mg 或以上劑量, 則勿投與超過八個月。維持劑	常用劑量為每日 10mg, 最高每日 20mg

	Valdoxan® 25 mg 睡前一次服用				量：一天 50mg。	
療程	慢性病長期使用	慢性病長期使用	慢性病長期使用	慢性病長期使用	慢性病長期使用	慢性病長期使用
每天 花費	申請價	36.9 元	7 元	20.5 元	22.5 元	32.1 元

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	2011 年 9 月尚未查到 agomelatine 用於憂鬱症之評估報告。
澳洲 PBAC	2010 年 11 月以及 2011 年 7 月，兩次會議不建議收載。
英國 NICE	2011 年 7 月公告停止 agomelatine 用於治療嚴重憂鬱症的評估工作。

【中文藥品名】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 9 月 27 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]

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。

在美國精神醫學會出版的《精神疾病診斷與統計》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition) 中，有關情緒方面的煩擾，歸納在「情緒失調」(mood disorders) 中。將抑鬱性和情緒低落區分為重鬱症 (major depressive disorder) 及低落性情感疾患 (dysthymic disorder) 兩類：

低落性情感疾患 (dysthymic disorder)：一天中大部份時間情緒低落，且在過去兩年內，時常出現下列症狀：胃口不良、睡眠欠品質、活力低、低自尊、不能集中精神或作決定、無望感。又稱為輕鬱症。

重鬱症 (major depressive disorder) : DSM-IV 列出九方面的症狀(如下述), 被診斷重鬱症必須包含下列第1、2項中其中一項, 且具備以下五項(含)以上症狀。而且出現症狀時間為期兩週以上。

1. 情緒低落。
2. 明顯對事物失去興趣。
3. 體重下降或上升。
4. 嗜睡或失眠。
5. 動作遲緩。
6. 容易疲倦或失去活力。
7. 無價值感或強烈罪惡感。
8. 注意力不集中或猶豫不決。
9. 經常出現負面想法。

藥物治療主要藉由藥物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下:

■ Monoamine reuptake inhibitors

- Tricyclic antidepressants (TCAs): imipramine, amitriptyline, doxepin, clomipramine
- Tetracyclic antidepressants: maprotiline
- Bicyclic antidepressants: venlafaxine
- SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors): fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram, escitalopram
- SNRIs (serotonin & norepinephrine reuptake inhibitors): duloxetine, milnacipran
- NDRI (norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor): bupropion
- NRI: reboxetine

■ Monoamine oxidase inhibitors

- MAOIs (monoamine oxidase inhibitors): phenelzine, pargyline, tranylcypromine
- RIMA (reversible and selective inhibitor of monoamine oxidase type A): moclobemide

■ Monoamine receptor modulators

- SARIs (serotonin-2 antagonist/reuptake inhibitors): trazodone, nefazadone
- NaSSA (noradrenergic & specific serotonergic antidepressant): mirtazapine

二、疾病治療藥品於我國之收載現況[6-8]

以「憂鬱症」作為關鍵字查詢衛生署許可證網頁，共查獲 59 品項。

以「重度憂鬱症」或「重鬱症」作為關鍵字查詢衛生署許可證網頁，共查獲 16 品項，除本案藥品 agomelatine 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 及 paroxetine。

許可證字號	中文品名	英文品名	主成分	核准適應症
衛署藥製字第 046549 號 衛署藥輸字第 021716 號 衛署藥輸字第 024750 號	健復膜衣錠 50 公絲 無鬱寧膜衣錠 50 公絲 “亞培”無鬱寧 膜衣錠 50 毫 克	GENBOU F.C. TABLET 50MG LUVOX 50, FILM-COATED TABLETS LUVOX 50, film-coated tablets	fluvoxamine	重度憂鬱症及強迫症。
衛署藥輸字第 024046 號 衛署藥輸字第 024047 號 衛署藥輸字第 024048 號 衛署藥輸字第 024049 號 衛署藥輸字第 024050 號	大塚安立復錠 5/10/15/20/30 毫克	OTSUKA ABILIFY TABLETS 5/10/15/20/30 MG	aripiprazole	成人和青少年(13 至 17 歲)的精神分裂症。成人和兒童(10 至 17 歲)的雙極性疾患之躁症發作及混合型發作，可單獨使用或做為鋰鹽或 Valproate 的輔助治療。重鬱症之輔助治療。兒童(6 至 17 歲)的自閉性疾患伴隨之急躁易怒。
衛署藥輸字第 024947 號 衛署藥輸字第 024998 號	大塚安立復口 溶錠 10/15 毫克	OTSUKA ABILIFY DISCMELT 10/15 mg Orally Disintegrating Tablets		

衛署藥輸字第 024239 號 衛署藥輸字第 024240 號	千憂解 30/60 公絲	CYMBALTA 30/60 MG	duloxetine hydrochloride	重鬱症、糖尿病週邊神經痛。
衛署藥輸字第 024504 號 衛署藥輸字第 024704 號	"愛爾蘭"千憂解膠囊 30/60 毫克	Cymbalta Capsules 30/60mg "Ireland"	duloxetine hydrochloride	重鬱症。
衛署藥輸字第 024256 號	克憂果 持續性藥效錠 12.5 毫克	SEROXAT CR TABLETS 12.5MG	paroxetine hydrochloride hemihydrate	各種類型鬱症及鬱症伴隨焦慮症之症狀治療及預防復發、強迫症之症狀治療、恐慌症之症狀治療及預防復發、社交恐懼症（社交焦慮症）之治療、泛焦慮症之症狀治療及預防復發(GAD)、創傷後壓力症候群之治療(PTSD)。
衛署藥輸字第 025451 號	煩多閃膜衣錠 25 毫克	Valdoxan film-coated tablets 25mg	agomelatine (本案藥品)	成人重鬱症。

其餘本案廠商用以作為比較品之抗憂鬱藥品在我國許可證作業查詢系統所查獲之資料如下：

以“sertraline”作為關鍵字查詢衛生署許可證網頁，共查獲 14 品項，核准適應症為憂鬱症、強迫症。

以“fluoxetine”作為關鍵字查詢衛生署許可證網頁，共查獲 25 品項，核准適應症為抑鬱症、暴食症、強迫症。

以“venlafaxine”作為關鍵字查詢衛生署許可證網頁，共查獲 28 品項，核准適應症為鬱症、泛焦慮症、社交焦慮症、恐慌症。

以“escitalopram”作為關鍵字查詢衛生署許可證網頁，共查獲 15 品項，核准適應症為憂鬱症之治療及預防復發、恐慌症、社交焦慮症、泛焦慮症、及強迫症之治療。

另查詢 agomelatine 之 ATC code 為 N06AX22，相同類別之藥品成分(N06AX

nervous system/psycholeptics/antidepressants/Other antidepressants) 如下表：

ATC code	Name	國內上市	許可適應症
N06AX01	oxitriptan	✓	治療 BH4 缺乏型苯酮尿症患者
N06AX02	tryptophan	✓	蛋白質缺乏、蛋白質消化吸收障礙、蛋白合成利用障礙
N06AX03	mianserin	曾有三張許可證，目前均已註銷	抑鬱症
N06AX04	nomifensine	曾有二張許可證，目前均已註銷	抑鬱症
N06AX05	trazodone	✓	治療各種型態之抑鬱症
N06AX06	nefazodone	曾有四張許可證，目前均已註銷	憂鬱症
N06AX07	minaprine	X	
N06AX08	bifemelane	X	
N06AX09	viloxazine	曾有一張許可證，目前已註銷	抗憂鬱症
N06AX10	oxaflozane	X	
N06AX11	mirtazapine	✓	鬱症
N06AX12	bupropion	✓	治療憂鬱症，及治療尼古丁依賴症，作為戒菸之輔助。
N06AX13	medifoxamine	X	
N06AX14	tianeptine	X	
N06AX15	pivagabine	X	
N06AX16	venlafaxine	✓	治療憂鬱症(depression)，包括鬱症(melancholia)
N06AX17	milnacipran	✓	重型憂鬱症
N06AX18	reboxetine	曾有一張許可證，目前已註銷	憂鬱症
N06AX19	gepirone	X	
N06AX21	duloxetine	✓	重鬱症
N06AX22	agomelatine	✓ (本案藥品)	成人重鬱症
N06AX23	desvenlafaxine	X	

衛生署核可適應症為「重度憂鬱症」或「重鬱症」之藥品，除本案藥品 agomelatine 成份外，另有 fluvoxamine (SSRI)、aripiprazole (dopamine system stabilizers 抗精神病藥物)、duloxetine (SNRI) 及 paroxetine (SSRI)。

相同 ATC code 之藥品成分，在我國有上市且核可適應症為「重型憂鬱症」

或「重鬱症」之藥品有 milnacipran (SNRI) 及 duloxetine (SNRI)。在我國目前仍有上市且核可適應症為“憂鬱症”或“抑鬱症”之藥品有 trazodone (SARI)、mirtazapine (NaSSA)、bupropion (NDRI) 及 venlafaxine (SNRI)。

廠商提出具直接比較資料之抗憂鬱藥品有 venlafaxine (SNRI)、sertraline (SSRI)、fluoxetine (SSRI)、paroxetine (SSRI) 及 escitalopram (SSRI)。

根據我國 99 年版健保局給付規定 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 等製劑)：僅要求使用時病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由。並無其他給付限制。

三、療效評估報告 (含文獻回顧摘要)

來源	報告日期
加拿大 CADTH	至民國 100 年 9 月 5 日止查無資料。
澳洲 PBAC	2010 年 11 月
英國 NICE	2011 年 7 月
其他 Cochrane Library 廠商提供文獻	無

(一) 加拿大

查無 agomelatine 用於憂鬱症之相關評估報告。

(二) 澳洲[9-10]

PBAC在2010年11月公告對agomelatine (Valdoxan[®], tablet, 25 mg, Servier Laboratories (Australia) Pty Ltd)的評估報告，2010年11月委員會建議不收載，經廠商補件後，2011年7月委員會的評議結論仍是不收載。PBAC對於agomelatine的評議理由如下：

主要的評估依據為二個randomised, double-blinded的臨床試驗-- CL3-035及CL3-036，比較agomelatine與venlafaxine用於major depressive disorders之療效。CL3-035 為 agomelatine 25~50 mg daily與venlafaxine 75~150 mg daily相較之titrated dose study。CL3-036 則為fixed daily doses of agomelatine 50 mg與venlafaxine 150 mg的比較試驗。廠商提出以venlafaxine作為療效參考品，訴求agomelatine不劣於venlafaxine。

但PBAC不認為venlafaxine為適合之療效參考品，而認為SSRIs應為更合適的參考品，因為儘管依據 2009 年 4 月至 2010 年 3 月期間的醫療保險資料，venlafaxine為抗憂鬱藥品市場佔量最大的單一藥品，但是SSRIs (selective serotonin uptake inhibitors) 藥品--包括 sertraline、citalopram、escitalopram、fluoxetine、paroxetine及fluvoxamine--合起來共占抗憂鬱藥品總市場的54%。因agomelatine 將用於憂鬱症的第一線治療，比較起較昂貴的 SNRIs，臨床實務上更有可能取代 SSRIs。將使用於重度憂鬱症以外之適應症的比例考慮在內後，PBAC仍認為SSRIs為agomelatine之適當比較品。

且PBAC認為要證實agomelatine不劣於venlafaxine的訴求首先要證明其優於SSRIs，而PBAC 在進一步檢視申請商所提供的證據時無法充分支持agomelatine在療效和安全性方面優於SSRIs 之訴求。

檢視agomelatine的二份研究報告，agomelatine與屬於SSRI的paroxetine或fluoxetine，在抗憂鬱效果上並未都較安慰劑顯著。此“assay failure”現象普遍存在憂鬱症的研究中。基於此種可能性，EMA 認為若未納入安慰劑組則不能證明兩種積極治療的“non-inferiority”的療效比較結論。agomelatine與venlafaxine比較的兩個研究(CL3-035, CL3-036) 因缺乏安慰劑組，因此PBAC 無法排除此assay failure 的可能性，因此無法接受此申請案所提出之agomelatine不劣於venlafaxine或SSRIs的訴求；另一個理由是 CL3-035 及CL3-036 並未以anti-depressant efficacy 作為主要療效指標及未進行non-inferiority之試驗設計。此外，venlafaxine在 trial-035 所使用的平均日劑量 (83.8 mg) 也低於澳洲一般臨床給藥的平均劑量 (119.8 mg)，因此試驗結果可能有偏差。

(三) 英國[11-13]

NICE於2011年7月公告終止對於agomelatine用於treatment of major depressive episodes的評估作業。因agomelatine的製造商 (Servier) 已告知NICE其將不會為agomelatine治療憂鬱症的技術評價提交證據。因Servier公司注意到NICE guideline中建議以學名藥的SSRIs作為一線治療，之後再使用一個不同的SSRI或耐受性更佳的新一代藥品作為二線治療。Servier公司認為agomelatine的臨床試驗

證據主要是作為一線治療，且並未與評估範疇 (scope) 所訂的整類治療比較品作比較，因此無法作出經濟評估，以回答NICE決策時的問題並維持該有的確定性。因此，NICE已終止此技術之評估。

此外，NICE在2009年10月曾公告一份《Depression: The treatment and management of depression in adults》臨床指引(CG90)，但其中無agomelatine之相關討論及規範。此份臨床指引正在更新，但更新版尚未公告。

(四) 其他

(1) Cochrane Library[14]

以 agomelatine 作為關鍵字搜尋Cochrane Library資料庫，僅查獲一份將由Giuseppe Guaiana 等人於2010年10月發表，擬針對《Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression》主題進行系統性評估的計劃書，但尚未查獲agomelatine與其他抗憂鬱藥品比較之相關評估報告。

(2) 廠商資料

本案廠商提供與本藥品相關療效參考資料包括2個agomelatine與venlafaxine比較的樞紐試驗(Trial CL3-035, Trial CL3-036)的發表文獻(亦為PBAC的療效評估依據)，4篇agomelatine與安慰劑比較的臨床試驗文獻，4篇agomelatine與sertraline、fluxetine、paroxetine及escitalopram抗憂鬱劑比較的臨床試驗文獻及一篇Lancet對於相關臨床試驗的回顧及生理時鐘紊亂與重度憂鬱症間關聯之討論文獻。三國資料由於加拿大CADTH查無agomelatine用於憂鬱症之相關評估報告，澳洲PBAC對於agomelatine的評議結論不建議收載，而英國NICE終止對agomelatine之評估，因此廠商未提供三國之評估報告。

兩個agomelatine與venlafaxine比較的樞紐試驗 (study-035, study-036) 試驗設計及研究結果整理如下表：

作者/年代	試驗設計/試驗時間	收納病人分組治療與人數			病人納入條件
		收納病人總數	試驗組治療	實際治療	
Lemoine P, et al. 2007 (CL3-035)	randomised, double-blinded		332	agomelatine 25-50 mg daily	165
		venlafaxine 75-150		167	

	6 weeks		mg daily		disorder by DSM-IV criteria of moderate or severe intensity, with a HAM-D score ≥ 20
Kennedy SH, et al. 2008 (CL3-036)	randomised, double-blinded 12 weeks	276	agomelatine 50 mg	137	Required to score 20 or higher on the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) and to be free of antidepressant medication for a minimum of 7 days.
			venlafaxine 150 mg	139	

作者/ 年代	主要療效與數值 (95% CI)	次要療效與數值 (95% CI)	不良事件及發生率
Lemoine P, et al. 2007 (study-035)	<p>Primary outcome: “getting off to sleep” category of the Leeds Sleep Evaluation Questionnaire</p> <p>Result : agomelatine showed statistically significant larger improvements on this measure than venlafaxine</p>	<p>Secondary outcome: HAM-D17 scores from baseline to 6 weeks</p> <p>Result : No statistically significant differences between agomelatine and venlafaxine in changes (ANCOVA estimate 0.92, 95% CI -0.49, 2.32, the estimate of 0.92 favoured agomelatine).</p> <p>There were also no differences in Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) scores, HAM-A psychic anxiety scores or somatic anxiety scores between agomelatine and venlafaxine.</p> <p>The ANCOVA estimate of differences in Clinical Global Impression (CGI) scores between agomelatine and venlafaxine was statistically significant at both 6 weeks and 24 weeks, with agomelatine treated patients more improved.</p> <p>There were no statistically significant differences in</p>	<p>There were statistically significantly lower rates of non-serious adverse events leading to discontinuation in agomelatine treated patients reported in the mandatory phases of Trials CL3-035 and CL3-036.</p> <p>In addition, there were statistically significantly fewer “all adverse events” in the 12-week mandatory phase of Trial CL3-036.</p> <p>There were statistically significantly lower rates of nausea and dizziness in agomelatine treated patients in Trial CL3-035.</p> <p>In pooled analyses of results from Trials CL3-035 and CL3-036</p>

		HAM-D17 responders and remitters at 6 weeks in Trial CL3-035. There were statistically significantly more CGI responders among agomelatine treated patients at 6 weeks but the difference was not significant at 24 weeks.	there were statistically significantly fewer discontinuations overall and discontinuations due to adverse events in agomelatine treated patients.
Kennedy SH, et al. 2008 (study-036)	Primary outcome: changes in the Sex Effects Scale (SEX-FX) Result : There were no statistically significant differences between agomelatine and venlafaxine in the change in SEX-FX score although agomelatine showed advantage in orgasm sub-scores.	Secondary outcome: change from baseline in MADRS scores at 6 weeks Result : No statistically significant differences between agomelatine and venlafaxine (ANCOVA estimate -0.30, 95% CI -2.16, 1.55). Mean MADRS scores were the same in agomelatine and venlafaxine treated patients at 24 weeks. There were no statistically significant differences between agomelatine and venlafaxine in MADRS responder and remitter rates at 12 weeks and 24 weeks.	

四篇 agomelatine 與 sertraline、floxetine、paroxetine 及 escitalopram 等 SSRI 抗憂鬱劑比較的臨床試驗 (study-046, study-045, study-056, study-030)，其試驗設計及研究結果整理如下表：

作者/年代	試驗設計/ 試驗時間	收納病人分組治療與人數			病人納入條件
		收納病人 總數	試驗組治療 對照組治療	實際治療 實際治療	
Anthony H. et al. 2010 (study-045)	RCT 8 weeks	436	agomelatine 25/50 mg daily	159/63	18-65 aged outpatients with MDD of severe

			fluoxetine 20/40 mg daily	164/50	intensity according to diagnostic and statistical manual of mental disorders-volume IV-TR criteria (ASA, 2000)
Siegfried K. et al. 2009 (study-046)	RCT 6 weeks	313	agomelatine 25/50 mg daily	154	18-60 aged outpatients with a primary diagnosis of major depressive disorder according to DSM-IV-TR criteria
			sertraline 50/100 mg daily	159	
Quera-Salva MA. et al. 2010 (study-056) * abstract	RCT 6 weeks	138	agomelatine 25/50 mg daily	71	outpatients with MDD
			escitalopram 10/20 mg daily	67	
Montgomery SA. et al. 2004 (study-030)	RCT 2 weeks (discontinuation period)	192 (discontinuation period population)	agomelatine 25 mg/placebo daily	agomelatine 61	18 years and above outpatients fulfilled the diagnostic criteria for major depressive disorder of DSM-IV (APA, 1994)
				placebo 27	
			paroxetine 20 mg/placebo daily	paroxetine 61	
				placebo 43	

作者/ 年代	主要療效與數值 (95% CI)	次要療效與數值 (95% CI)	不良事件及發生率
Anthony H. et al. 2010 (study-045)	Primary outcome: HAM-D17 Result : agomelatine was superior to fluoxetine (p=0.024)	Secondary outcome: HAM-D, HAM-A and CGI Result: Table2 agomelatine was superior to fluoxetine on HAM-D sleep subscore (p=0.018) no significant difference on CGI score and HAM-A psychic anxiety score/somatic anxiety score/total score	no relevant difference between 2 groups (57.2% with agomelatine and 56.3% with fluoxetine)
Siegfried K. et al. 2009 (study-046)	Primary outcome: relative amplitude of the rest-activity cycle from	Secondary outcome: actigraphy-derived sleep parameters, depressive	Not mentioned.

	<p>baseline at week 6.</p> <p>Result : Favorable results on sleep efficacy and sleep latency for agomelatine compared with sertraline.</p>	<p>symptoms and anxiety symptoms</p> <p>Result: Figure 4 and Table2</p>	
<p>Quera-Salva MA. et al. 2010 (study-056)</p> <p>* abstract</p>	<p>Primary outcome: median change from baseline of the sleep efficacy</p> <p>Result : agomelatine showed statistically significant improvements than escitalopram at week 2 (95% CI: 1.3 to 10.0; p=0.012) and week6 (95% CI: -0.4 to 9.2; p=0.070).</p>	<p>Not mentioned.</p>	<p>Not mentioned.</p>
<p>Montgomery SA. et al. 2004 (study-030)</p>	<p>Primary outcome: discontinuation symptoms assessment (DESS)</p> <p>Result : DESS 1 week: Patients discontinuing agomelatine and those continuing agomelatine: 3.0+/-4.2 and 4.4+/-5.7, respectively, p=0.250.</p> <p>Patients discontinuing paroxetine experienced significant more symptoms than those continuing on paroxetine. 7.3+/-7.1 and 3.5+/-4.1, respectively, p<0.001</p> <p>DESS 2 week: Patients discontinuing agomelatine and those continuing agomelatine: 2.0+/-2.3 and 3.0+/-4.4, respectively, p=0.312.</p> <p>Patient discontinuing</p>	<p>Secondary outcome: MADRS, HAMA and CGI</p> <p>Result: Table4</p>	<p>Dyspepsia (n=1) in patients discontinuing agomelatine group (n=27)</p> <p>Diarrhoea (n=1), influenza-like illness (n=1), vomiting (n=1), abdominal pain (n=1), drug withdrawal syndrome (n=1), sweating increased (n=1), labyrinthitis (n=1) in patients discontinuing paroxetine group (n=43)</p>

	paroxetine experienced more symptoms than those continuing on paroxetine. 3.0+/-3.9 and 2.8+/-3.5, respectively, p=0.746		
--	--	--	--

Agomelatine與sertraline、fluoxetine及escitalopram比較的三個臨床試驗均為試驗期六週 (agomelatine vs sertraline; agomelatine vs escitalopram) ~ 八週 (agomelatine vs fluoxetine) 的短期試驗。

Agomelatine與fluoxetine比較試驗的主要評估指標為HAM-D17 score之憂鬱程度的改善，結果分析顯示agomelatine優於fluoxetine on HAM-D sleep subscore (p=0.018)，但no significant difference on CGI score and HAM-A psychic anxiety score/somatic anxiety score/total score，且未分析不同劑量組間的差異。二者在副作用方面無顯著差異。

Agomelatine與sertraline、escitalopram比較試驗的主要評估指標為作息周期相對幅度改善及睡眠效率。結論顯示agomelatine有較佳的睡眠改善效果。在副作用方面未做分析，也未分析不同劑量組間的差異。

Agomelatine與paroxetine的比較試驗主要在於二者停藥後的症狀評估，未進行agomelatine與paroxetine間治療憂鬱症效果之療效評估。試驗結果agomelatine在停藥二週內的症狀優於paroxetine。

以上四篇與SSRI抗憂鬱藥物比較的臨床試驗僅顯示agomelatine在改善睡眠品質方面優於sertraline及escitalopram，停藥二週內的症狀優於paroxetine；如同澳洲PBAC的審查考量所言，這些研究均未以anti-depressant efficacy作為主要療效指標，與SSRI抗憂鬱藥物比較的試驗設計中也未排除憂鬱症於藥物治療時普遍存在的安慰劑效應。此外，廠商對於服藥配合度優於其他抗憂鬱劑的宣稱未看到相關的文獻及分析。

四、療效評估結論

1. 衛生署核可適應症為「重度憂鬱症」或「重鬱症」之藥品，除本案藥品agomelatine成份外，另有 fluvoxamine (SSRI)、aripiprazole (dopamine system stabilizers 抗精神病藥物)、duloxetine (SNRI) 及 paroxetine (SSRI)。相同 ATC code 之藥品成分，在我國有上市且核可適應症為「重型憂鬱症」或「重鬱症」之藥品有 milnacipran (SNRI) 及 duloxetine (SNRI)。在我國目前仍有上市且

核可適應症為「憂鬱症」或「抑鬱症」之藥品有 trazodone (SARI)、mirtazapine (NaSSA)、bupropion (NDRI) 及 venlafaxine (SNRI)。廠商提出具直接比較資料之抗憂鬱藥品則有 venlafaxine (SNRI)、sertraline (SSRI)、fluoxetine (SSRI)、paroxetine (SSRI) 及 escitalopram (SSRI)。

2. 加拿大查無 agomelatine 用於憂鬱症之相關評估報告。澳洲分別於 2010 年 11 月及 2011 年 7 月二次委員會討論，第一次會議中不同意 agomelatine 不劣於 venlafaxine 的訴求，且認為 SSRIs 應為更合適的參考品，因為儘管 venlafaxine 為 2009 年 4 月至 2010 年 3 月期間抗憂鬱藥品市場佔量的最大單一藥品，但是 SSRIs 藥品--包括 sertraline、citalopram、escitalopram、fluoxetine、paroxetine 及 fluvoxamine--合起來共占抗憂鬱藥品總市場的 54%。因 agomelatine 將用於憂鬱症的第一線治療，比較起較昂貴的 SNRIs，臨床實務上更有可能取代 SSRIs。第二次會議的評議結論仍是建議不收載，因 PBAC 檢視 agomelatine 與 venlafaxine 及 SSRI 藥品 paroxetine 或 fluoxetine 等研究報告，認為若未納入安慰劑組則不能證明兩種積極治療的“non-inferiority”的療效比較結論，相關研究也未以 anti-depressant efficacy 作為主要療效指標。此外，PBAC 發現 venlafaxine 在 trial-035 所使用的平均日劑量 (83.8 mg) 低於澳洲一般臨床給藥的平均劑量 (119.8 mg)，因此認為試驗結果可能有偏差。
3. NICE 於 2011 年 7 月公告終止對於 agomelatine 用於 treatment of major depressive episodes 的評估作業。因 agomelatine 的製造商 (Servier) 告知 NICE 其將不會為 agomelatine 治療憂鬱症的技術評價提交證據。因 Servier 公司注意到 NICE guideline 中建議以學名藥的 SSRIs 作為一線治療，之後再使用一個不同的 SSRI 或耐受性更佳的新一代藥品作為二線治療。Servier 公司認為 agomelatine 的臨床試驗證據主要是作為一線治療，且並未與評估範疇 (scope) 所訂的整類治療比較品作比較，因此無法作出經濟評估，以回答 NICE 決策時的問題並維持該有的確定性。因此，NICE 已終止此技術之評估。而我國對憂鬱症治療藥品未設立相關使用規範或限制。
4. 廠商所提供之 agomelatine 與 sertraline、fluoxetine 及 escitalopram 比較的三個臨床試驗均為試驗期六週 (agomelatine vs sertraline; agomelatine vs escitalopram) ~ 八週 (agomelatine vs fluoxetine) 的短期試驗。其中，agomelatine 與 sertraline、escitalopram 比較試驗的主要評估指標為作息周期相對幅度改善及睡眠效率。結論顯示 agomelatine 有較佳的睡眠改善效果。在副作用方面未做分析，同時未分析不同劑量組間的差異。而與 fluoxetine 比較試驗的主要評估指標為 HAM-D17 score 之憂鬱程度的改善，結果分析顯示 agomelatine 優於 fluoxetine on HAM-D sleep subscore (p=0.018)，但 no significant difference on CGI score and HAM-A psychic anxiety score/somatic anxiety score/total score，且亦未分析不同劑量組間的差異。二者在副作用方面無顯著差異。與 paroxetine 的比較試驗則是在於二者停藥後的症狀評估，

未進行 agomelatine 與 paroxetine 間治療憂鬱症效果之療效評估。且以上四篇與 SSRI 抗憂鬱藥物比較的臨床試驗僅顯示 agomelatine 在改善睡眠品質方面優於 sertraline 及 escitalopram，停藥二週內的症狀優於 paroxetine。這些研究均未以 anti-depressant efficacy 作為主要療效指標，與 SSRI 抗憂鬱藥物比較的試驗設計中也未排除憂鬱症於藥物治療時普遍存在的安慰劑效應；此外，對於服藥配合度優於其他抗憂鬱劑的宣稱未見到相關的文獻分析。

5. 經諮詢台大精神科專科醫師，SSRI 抗憂鬱藥物因藥物間交互作用較少，為目前臨床上治療憂鬱症及重度憂鬱症首要選擇的藥品。
6. SNRI 抗憂鬱藥物 venlafaxine 及 SSRI 抗憂鬱藥物 sertraline、fluoxetine、escitalopram 及 paroxetine 因有直接比較臨床文獻，可作為療效比較品。

五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告有無（報告日期）
加拿大	至民國 100 年 9 月 5 日止查無資料。
澳洲	2010 年 11 月第一次建議不收載 2011 年 7 月再次建議不收載
英國	2011 年 7 月終止評估

加拿大

截至 2011 年 9 月尚未查到 agomelatine 用於憂鬱症之評估報告。

英國[11-13]

如前節所述，NICE於2011年7月公告停止agomelatine用於治療嚴重憂鬱症的評估工作。因本品製造商(Servier)已告知NICE將不會為agomelatine治療憂鬱症的技術評價提交證據。

澳洲 [9,10,15]

PBAC分別於2010年11月以及2011年7月，兩次會議建議不收載本品。第一次建議不收載的原因是，PBAC認為廠商所提本品優於比較品venlafaxine的療效

證據不確定性高，因此也導致經濟評估結果的不確定性。PBAC並認為本品應該也要與其他抗憂鬱治療藥物SSRIs比較。

第二次評估會議廠商雖將本品與venlafaxine的比較改為「不劣於試驗」，但PBAC認為應該先呈現本品治療效果優於SSRIs，因為本品臨床定位為第一線治療，使用上與SSRIs較接近，也最可能取代現有的SSRIs治療。而且PBAC認為，目前證據仍不夠充分顯示本品治療效果優於SSRIs。PBAC也指出本品與venlafaxine比較的等效劑量仍有不確定性。廠商所提的經濟評估模型是基於「本品比venlafaxine造成較少病人治療中斷」的前提，進一步轉換為「本品有較好的治療配合度」。PBAC認為透過這種方式所展現較好的治療結果並沒有在之前PBAC評估的案例中被接受過。因此再次做成不建議收載。

六、我國之適用性

(一) 核價參考藥品選擇之建議依據

本品廠商申請訴求為第一個 melatonergic 作用機轉(non-monoaminergic)的抗憂鬱劑，有別於以往抗憂鬱劑都是經由調節單胺機轉(monoaminergic)，而以突破創新新藥提出申請。若本品以第一類新藥認定納入健保給付，則不需健保核價參考品。然若委員認為其屬第二類新藥，則因為(1) SSRI 抗憂鬱藥物因藥物間交互作用較少，為目前臨床上治療憂鬱症及重度憂鬱症首要選擇的藥品；(2)本品與 SNRI 抗憂鬱藥物 venlafaxine 及 SSRI 抗憂鬱藥物 sertraline、fluoxetine、escitalopram 及 paroxetine 有直接比較臨床文獻，均可建議為核價參考品。

(二) 用在哪些病人群較符合成本效益

依照適應症使用於成人重鬱症。沒有查到針對不同病人族群成本效益差別的研究。

(三) 疾病負擔

根據衛生署國民健康局網站資料[16]，引述國際衛生組織(World Health

Organization, WHO) 對於憂鬱症可能造成的疾病負擔，估計到2020年憂鬱症將成為全球「疾病負擔」的第二位，僅次於心臟血管疾病。[17] 國際衛生組織以失能調整人年(Disability Adjusted Life Years)為指標測量全球疾病負擔，憂鬱症在2000年排名為第四位[17]。另外由健保藥品申報資料檔估計，抗憂鬱藥品(ATC碼N06A)申報金額由2003年約16億元，增加到2006年約22億元。其中Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI, ATC碼N06AB) 約佔申報金額的一半。廠商所提參考品venlafaxine (包括一般錠劑以及持續性藥效錠) 為單一成分申報金額最高的藥品。

(四) 預算衝擊部份

由於目前已納入健保給付治療憂鬱症的藥品種類與項目眾多，各藥品之間的臨床定位多有重疊，現行也沒有針對個別藥品訂定給付規定。因此本品若納入給付，對現有治療藥品所可能產生的取代情況複雜。

以下將五個與本品有直接比較臨床試驗的藥品(venlafaxine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalopram)，目前健保收載情況與給付價格整理如下表：

	ATC 碼	DDD	錠劑/膠囊			持續性藥效錠			內服液劑	
			品項數	每 DDD 價格 最低	最高	品項數	每 DDD 價格 最低	最高	品項數	每 DDD 價格 最低
venlafaxine	N06AX16	100mg	4	36.5	43.7	15	40.8	57.6		
fluoxetine	N06AB03	20mg	17	4.3	7.0					
paroxetine	N06AB05	20mg	10	17.6	24.9	1	28.2	28.2		
sertraline	N06AB06	50mg	10	18.1	25.0				2	27.54 29.17
escitalopram	N06AB10	10mg	12	22.8	38.2					

品項數: 100 年 7 月健保藥品給付價格資料，統計給付價格大於 0 的項目數。

ATC 與 DDD 參考 WHO 藥品統計網站[6]

本品申請給付價格以每DDD換算，比上述所列參考品高出2到15倍。因此本品若以較高的價格納入給付，取代現有治療將會增加健保申報費用。廠商估計以第一年到第五年本品市場占有率由0.3%增加到6.0%，本品一年申報費用約為由第一年的8百萬增加到第五年的1.8億元，對健保藥品財務所造成的淨衝擊約為7百萬到1.6億元。以上估計應為合理範圍，但是有相當高程度的不確定性。可能影響的因素包括本品給付價格，所取代藥品，本品市場佔率，病人就醫比例的改變。

七、經濟評估結論

1. 三國評估，加拿大還沒有查到評估報告，英國 NICE 已經停止評估。澳洲 PBAC 經兩次會議都建議不收載。
2. 因為與本品臨床地位類似的現有已給付藥品種類、項目眾多、目前各藥品給付價差異很大，且現有已納入給付治療憂鬱症藥品一年申報金額龐大，因此本品取代現有治療藥品可能造成的財務衝擊不確定性很高。依廠商估計本品納入給付第一年申報藥費約 8 百萬，第五年估計約 1.6 億元，應為可能的範圍。

八、參考資料

1. Depression in adults
http://www.mdconsult.com/das/pdxmd/body/277915858-7/1199951825?type=med&eid=9-u1.0-_1_mt_1011026 (accessed on 20110905)
2. Sutherland JE, Sutherland SJ, Hoehns JO: Achieving the best outcome in treatment of depression. J Fam Pract 2003;52:201-9.
3. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders (DSM-IV). American Psychiatry Association,2000: 369-81.
4. 林忠順等，憂鬱症，<http://www.tafm.org.tw/Data/011/229/191102.htm> (accessed on 20110905)
5. DSM-IV-TR
<http://www.behavenet.com/capsules/disorders/dsm4TRclassification.htm> (accessed on 20110905)
6. WHO-ATC code <http://www.whocc.no/atcddd> (accessed on 20110905)
7. 衛生署藥物許可證網頁
8. 中央健保局給付規定網頁
9. Agomelatine, tablet, 25 mg, Valdoxan®
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/85DA82244286E9BFCA2578540081E814/\\$File/Agomelatine%20VALDOXAN%20Servier%20PSD%202010-11%205-2%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/85DA82244286E9BFCA2578540081E814/$File/Agomelatine%20VALDOXAN%20Servier%20PSD%202010-11%205-2%20FINAL.pdf) (accessed on 20110905)
10. JULY 2011 PBAC MEETING OUTCOMES - "Subsequent" decisions not to recommend
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/July-2011-PBAC-Outcomes-Subsequent-Decisions-not-to-Recommend.pdf> (accessed on 20110905)

11. Agomelatine for the treatment of major depressive episodes (terminated appraisal)
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13539/55586/55586.pdf> (accessed on 20110905)
12. Depression_ The treatment and management of depression in adults
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12329/45888/45888.pdf> (accessed on 20110905)
13. Depression: management of depression in primary and secondary care - NICE guidance (replaced by CG90) <http://guidance.nice.org.uk/CG23> (accessed on 20110905)
14. Giuseppe Guaiana, Sumeet Gupta, Debbie Chiodo, Simon JC Davies,
Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression(protocol)
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008851/abstract>
15. November 2010 PBAC MEETING OUTCOMES - "1st time" decisions not to recommend
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2011-07/July-2011-PBAC-Outcomes-Subsequent-Decisions-not-to-Recommend.pdf>
(accessed on 20110905)
16. 行政院衛生署 國民健康局—認識憂鬱症 (網址:
http://www.bhp.doh.gov.tw/bhpnet/portal/Them_Show.aspx?Subject=200712250052&Class=2&No=200712250279 , 查詢日期2011-0909)
17. World Health Organization. Mental health, Depression (網址:
http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/ , 查詢日期2011-0928)