

安立復美達持續性藥效肌肉注射用懸浮/預充填注射筒 (Abilify Maintena)

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	Abilify Maintena	成分	Aripiprazole
建議者	台灣大塚製藥股份有限公司		
藥品許可證持有商	台灣大塚製藥股份有限公司		
含量規格劑型	預充填注射筒(pre-filled Dual Chamber Syringe)300mg 及 400mg		
主管機關許可適應症	治療思覺失調症		
建議健保給付之適應症內容	治療思覺失調症		
建議健保給付條件	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有，適用通則及 1.2.2.2.規定。		
建議療程	每月注射一次		
建議者自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥 <input type="checkbox"/> 突破創新新藥		
健保是否還有給付其他同成分藥品	<input type="checkbox"/> 無同成分(複方)健保給付藥品 <input checked="" type="checkbox"/> 有，藥品名為 <u>ABILIFY</u> ，從民國 94 年 01 月 01 日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

一、參考品：本報告綜合考量 ATC 分類、適應症、直接比較及間接比較證據後，建議 risperidone (N05AX08)及 paliperidone (N05AX13)為可能的療效參考品；另外，與本申請藥品同成分不同劑型口服 aripiprazole 亦為潛在的療效參考品。

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)：

本申請藥品與口服 aripiprazole (Study 247) 及 paliperidone LAI (QUALIFY trial) 有直接比較試驗。

1. 與口服 aripiprazole (Study 247) 直接比較試驗

此為一項為期 38 週，雙盲設計、不劣性隨機分派試驗。共納入 662 位病人以 2:2:1

的比例分派給予一個月施打 aripiprazole LAI 400 mg、每天口服 aripiprazole 10 至 30 mg 或一個月施打 aripiprazole LAI 50 mg (pseudo placebo)。其主要評估指標為 26 週後之復發比例；次要指標為穩定至病情加重或至病情復發的時間等。

結果顯示，aripiprazole LAI 400 mg 組相較於口服 aripiprazole 組，復發率分別為 7.12% 對照 7.76%，相差值 -0.64%，95% CI -5.26 to 3.99，aripiprazole LAI 400 mg 組不劣於口服 aripiprazole 組。

2. 與 paliperidone LAI (QUALIFY trial) 直接比較試驗

由 Naber 等人於 2015 所發表之直接比較、為期 28 週、隨機分派、不劣性樞紐試驗。此試驗比較 aripiprazole LAI 400mg/月 (視病人耐受程度，如不耐受可降至 300 mg) 與 paliperidone palmitate (彈性劑量，50 至 150 mg/月[歐洲與加拿大建議劑量]或 78 至 234mg [美國建議劑量])。其主要評估指標為：28 週之 QLS score。在結果部分，共納入 295 位病人，第 28 週之 QLS score 總分於兩組治療與基礎值之差異(least squares mean, LSM)結果顯示 aripiprazole LAI 400 mg 組(n=136)為(7.47 ± 1.53)以及 paliperidone palmitate 組(n=132)為(2.80 ± 1.62)；兩組差異值為 4.67(95% CI: 0.32 to 9.02；p=0.036)，表示 aripiprazole 不劣於 paliperidone。

四、 醫療倫理：無系統性的資料可供參考。

五、 成本效益：無本土藥物經學研究。加拿大與澳洲的公開評估報告中顯示廠商使用最小成本分析法進行本品的成本效益評估。

六、 財務衝擊：本品納入給付後，預計會取代 risperidone 或 paliperidone 長效針劑的部分市場，依據健保資料庫申報情形，risperidone 長效針劑近年市占率明顯下降，若此現象持續，未來五年本品主要取代對象將會是 paliperidone 長效針劑。長效針劑每人平均年度藥費，risperidone 之最低，其次為本品，paliperidone 最高。故當 risperidone 使用量低於某程度後，收載本品將為健保節省藥費和整體支出(含門診和復發住院費用)。但須注意，當使用本品患者之復發率高於 paliperidone 使用者達某一程度，致使復發後住院費用大幅增加，則收載本品反而會使得健保總體費用增加。

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
商品名	安立復美達持續性藥效肌肉注射用懸浮/預	善思達持續性藥效肌肉注射懸浮劑 100 毫	維思通肌肉注射用懸液劑(RISPERDAL

	充填注射筒 (ABILIFY MAINTENA)	克/毫升 (INVEGA® SUSTENNA®)	CONSTA®)
主成分/含量	Aripiprazole / 300 或 400 毫克	Paliperidone / 50, 75, 100, 150 毫克	Risperidone / 25, 37.5, 50 毫克
劑型/包裝	凍晶注射劑	持續性藥效肌肉注射 用懸浮液 / 0.5,0.75,1,1.5 毫升	乾粉注射劑 / 25, 37.5, 50 毫克
WHO/ATC 碼	N05AX12	N05AX13	N05AX08
主管機關許 可適應症	治療思覺失調症	治療思覺失調症。分 裂情感障礙症之急性 治療的單一治療藥物 或作為情緒穩定劑及 (或)抗憂鬱劑的輔 助用藥。	治療急性及慢性思覺 失調症之精神病及其 他有明顯活性症狀(如 幻覺、妄想、思考障 礙、敵意、多疑)和/ 或負性症狀(如情感遲 滯、情緒和社交退 縮、缺乏言談)的精神 異常狀況。 RISPERDAL CONSTA 亦可減輕伴 隨思覺失調症產生之 情感症(如抑鬱、愧疚 感、焦慮)。 RISPERDAL CONSTA 可合併鋰鹽 及 VALPROATE 以預 防快速循環型雙極性 疾患(RAPID CYCLING BIPOLAR DISORDER)之復發。 Risperdal Consta 可單 獨使用作為非快速循 環型之第一型雙極性 疾患病患的維持治 療，以預防狂躁或混 合型復發。
健保給付 條件	擬訂中	藥品給付規定通則 四、注射藥品之使用	藥品給付規定通則 四、注射藥品之使用

		<p>原則</p> <p>(一) 注射藥品使用時機，應以經醫師診斷後，判斷病情需要且病人不能口服，或口服仍不能期待其有治療效果，記明於病歷表者，方得為之。(86/1/1)</p> <p>(二) 因病情需要，經醫師指導使用方法由病人持回注射之藥品包括</p> <p>13.抗精神病長效針劑(至多攜回一個月)。(87/4/1)</p> <p>第 1 節 神經系統藥物</p> <p>1.2.精神治療劑 Psychotherapeutic drugs</p> <p>1.2.2.抗精神病劑 Antipsychotics (詳見附錄一)</p>	<p>原則</p> <p>(一) 注射藥品使用時機，應以經醫師診斷後，判斷病情需要且病人不能口服，或口服仍不能期待其有治療效果，記明於病歷表者，方得為之。(86/1/1)</p> <p>(二) 因病情需要，經醫師指導使用方法由病人持回注射之藥品包括</p> <p>13.抗精神病長效針劑(至多攜回一個月)。(87/4/1)</p> <p>第 1 節 神經系統藥物</p> <p>1.2.精神治療劑 Psychotherapeutic drugs</p> <p>1.2.2.抗精神病劑 Antipsychotics (詳見附錄一)</p>
健保給付價	擬訂中	<p>0.5 毫升:新台幣 4,729 元/支</p> <p>0.75 毫升:新台幣 7,643 元/支</p> <p>1 毫升:新台幣 9,046 元/支</p> <p>1.5 毫升:新台幣 9,376 元/支</p>	<p>25 毫克:新台幣 3,104 元/支</p> <p>37.5 毫克:新台幣 4,169 元/支</p> <p>50 毫克:新台幣 5,585 元/支</p>
仿單建議劑量與用法	1. 建議和起始劑量為每個月 400 毫克(至少在前一次注射的 26 天後投與	1. 對從未使用過口服用 paliperidone 或口服用或注射用之 risperidone 的患者，建議在開始	1. 對於之前沒有使用過 risperidone 的病人，建議在使用 RISPERDAL CONSTA® 之前建

	<p>下一個劑量)</p> <p>2. 對從未使用過 aripiprazole 的患者，建議在開始使用 ABILIFY MAINTENA® 治療之前須先確立其對口服 aripiprazole 之耐受性。在 ABILIFY MAINTENA® 第一個劑量注射後，須接受連續 14 天的口服 aripiprazole(10-20 毫克)，以確保在 ABILIFY MAINTENA® 初始治療期間 aripiprazole 可達到治療濃度。若患者已以其他的口服抗精神病藥物穩定治療(且已知可耐受 aripiprazole)，在 ABILIFY MAINTENA® 第一個劑量注射後，繼續接受連續 14 天的口服抗精神病藥物，以確保在 ABILIFY MAINTENA® 初始治療期間 aripiprazole 可達到治療濃度。如投予 400 毫克的劑量發生不良反應，考慮減低劑量至每個月 300 毫克。</p>	<p>使用 INVEGA® SUSTENNA® 之前先確認其對口服用 paliperidone 或口服用 risperidone 的耐受性。</p> <p>2. 開始使用 INVEGA® SUSTENNA® 時的建議起始療程為於治療的第一天投予 234 毫克 (paliperidone 150 毫克當量)、再於第八天 (即一週後) 投予 156 毫克 (paliperidone 100 毫克當量)，且兩劑都應注射於手臂三角肌。在投予第二劑起始劑量之後，每月一次的維持劑量(39-234 毫克，建議為 117 毫克)可注射於手臂三角肌或臀部肌肉。每月一次的最高劑量為 234 毫克。</p>	<p>立口服 risperidone 的耐受性資料。</p> <p>2. 原本使用的抗精神病藥物在 RISPERDAL CONSTA® 第一次注射後應繼續使用三週，以確定 risperidone 從注射部位的主要釋放階段開始之前能夠維持足夠的有效血中濃度。</p> <p>3. 建議劑量為每兩週肌內注射 25 mg。雖然 RISPERDAL CONSTA® 的劑量與療效關係尚未建立。最大劑量不要超過每兩週 50 mg。</p>
療程	針劑：每月一次，每次 400 毫克(若有不良	起始療程：第一天注射 150 毫克當量(第一	針劑：每兩週注射一次 25~50 毫克。

	反應可減低至 300 毫克)。 口服藥：第一次注射後連續服用 14 天。	劑)，第八天注射 100 毫克當量(第二劑)。 維持療程：每月注射一次 39-234 毫克(可於每月注射一次之時間點的前後 7 天內使用)。	口服藥：第一次注射後連續服用 21 天。
每療程 花費	<ul style="list-style-type: none"> ● 起始療程 針劑：擬訂中。 同成分口服藥：新台幣 850~1,698 元(14 日，10-20mg/日，健保加權平均價 6.07 元/mg)。 ● 維持療程 擬訂中 	<ul style="list-style-type: none"> ● 起始療程(第 1~8 天)：新台幣 18,422 元。 ● 維持療程(每 4 週)：新台幣 4,729~9,376 元 	<ul style="list-style-type: none"> ● 起始療程(第 1~2 週) 針劑：新台幣 3,104~5,585 元。 同成分口服藥：新台幣 809~1,213 元(21 日，4-6mg/日，健保加權平均價 9.63 元/mg) ● 維持療程(每 2 週)： 針劑：新台幣 3,104~5,585 元。
參考品建議理由 (請打勾"✓")			
具直接比較試驗 (head-to-head comparison)		✓(QUALIFY trial)	
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			✓與 paliperidone 同為第二代抗精神病長效針劑且為目前臨床上常用藥品之一。
目前臨床治療指引建議的首選			
其他考量因素，請說明：			
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。			

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)	於民國 103 年 12 月 19 日決議應納入 aripiprazole 長效針劑用於已使用口服 aripiprazole 治療思覺失調症且病情穩定之病人，其納入限制條件如其他長效型非典型抗精神病藥品之收載情形。
PBAC (澳洲)	於民國 103 年 7 月公布評估報告結果，因建議者提出與 paliperidone 比較之最低成本分析，經事先取得授權，委員會建議收載 aripiprazole 注射劑 (300mg 及 400mg) 用於治療思覺失調症患者。
NICE (英國)	NICE 於民國 103 年 3 月公布一份實證摘要(evidence summary, ESNM39)。此份實證摘要主要評估兩項隨機分派、雙盲設計試驗 (n=403 及 n=662)，結果顯示，一個月一次給予 aripiprazole LAI 400 mg 於療效與安全性部分優於安慰劑以及不劣於口服 aripiprazole 10 至 30 mg。本案藥品的耐受性與口服藥品相同，只是多了注射處疼痛之不良事件發生。

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。

【安立復美達持續性藥效肌肉注射用懸浮/預充填注射筒】

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 8 月 29 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

「精神分裂症(Schizophrenia)」是一種思考、情緒、知覺障礙以及行為上失去協調之疾病。於十九世紀命名的精神分裂症，其病情已隨時代的進步，醫學治療之發達而有所改觀，其神經精神病理的研究發現，也改變了醫學上對精神分裂症病理的掌握，它是一種神經發展的病理，有神經結構與功能之病理特性，經由青春期與少年成年期的發展的生活壓力，而促發腦內多巴胺系統功能之亢奮，引發妄想、幻聽之精神病性症狀[1]。目前已由我國衛生福利部 2014 年 5 月 21 日正名為「思覺失調症」，思覺失調症於全球終身盛行率為 1%，而台灣經過數次大規模流行病學調查之終生盛行率則為 0.3%[2]。病人可能因長期合併認知功能與情緒表達的退化，而進一步喪失社交和工作能力，其中部分病人又因病發的憂鬱症狀造成自我傷害或自殺的情形。臨床統計，男女發病率相當(1:1.18)，男性好發於 10 至 25 歲，而女性好發於 25 至 35 歲之間[2]。根據世界衛生組織(WHO)於 2016 年所更新的資料顯示，全世界約 2,100 萬人正受此症所苦，而罹患此疾病的病人較其他人具較高的死亡風險(約 2 至 2.5 倍)(因心血管疾病、因心理因素

以及因感染)[3]。

思覺失調症其病因機轉仍不明，病理學上也無顯著的組織病變。然而因大多數的抗精神藥品都有一定比例作用於多巴胺受體，因此目前最廣為接受的病因理論為多巴胺假說，其中認為思覺失調症病人的多巴胺系統活動過於旺盛，因此接受抑制多巴胺藥物後症狀即明顯改善。但也有其他學者提出不同的病因(如血清素受體、正腎上腺素受體等)，但尚無定論[2]。而其遺傳模式，大部分認為是多因子遺傳模式(multifactorial inheritance)，少數大家族遺傳呈現顯性遺傳模式(autosomal dominant pattern)。

此疾病症狀依 WHO 於 2016 年所發表之思覺失調症(Schizophrenia)共分為「正性(positive)」、「負性(negative)」以及「認知(cognitive)」等三大類。以下為三類之簡述[4]:

1. 正性症狀：是指這些顯著的症狀在正常人身上是完全看不見的，並且這些精神症狀都是診斷的依據。如：對於現實認知扭曲(妄想、幻覺)以及思考紊亂(病人無法清晰思考，並對周圍人事無法做出適當的反應)，此類的症狀通常對藥品反應良好。
2. 負性症狀：病人在人格、情感反應、意志、行為和社會功能等方面存在障礙；容易與憂鬱症混淆。如：缺乏情感，或情感表達的範圍非常有限、做事缺乏動力、對生活失去興趣和感受快樂的能力、精神萎靡、退避家庭、朋友或社交圈等，而通常此類症狀對於藥品反應不佳。
3. 認知性症狀：在診斷上非常困難，其症狀包括：缺乏執行能力(無法利用所得資訊來做決定)、無法集中精神等。

而基於症狀表現，思覺失調症可以劃分為以下幾種亞型：

1. 偏執型 (Paranoid Schizophrenia) 是最為常見的類型，以幻覺和妄想為主要症狀，尤其是被害妄想。但患者的思想、語言和情緒還能維持一個相對正常的範圍。
2. 紊亂型 (Disorganized Schizophrenia) 患者思緒困惑不連貫，語言混亂，行為方面往往情感缺乏或淡漠，亦有情感錯亂，甚至行為幼稚等表現。紊亂的行為，會干擾患者的日常生活，諸如洗澡或準備食物等。
3. 緊張型 (Catatonic Schizophrenia) 這種類型最為顯著的是身體上的症狀，對周圍環境反應遲鈍，身體僵硬，甚至不願移動。偶爾，患者表情鬼怪姿勢怪異，重複模仿別人的說話和動作。有時看上去好像是要和別人作對，躁動的行為沒有任何目的和期待(如反復直線行走或跳躍等)。患者時而久坐不動，時而焦躁不安，毫無目的的行為，會增加身體的營養不良、疲勞以及自我傷害的風險。

4. 未分化型 (Undifferentiated Schizophrenia) 類的病人有精神症狀，但無法歸類於上述三種類型，便作為未分化型。
5. 殘餘型 (Residual Schizophrenia) 幻覺、妄想或其他症狀仍然存在，但比最初診斷時，其嚴重性已明顯下降，但仍有輕微程度的負面思維，如自閉、情感淡漠，以及思維異常等症狀，如面無表情，言語單調，似乎缺乏對周圍人事的興趣，無法感受快樂。

思覺失調症的診斷，多以美國精神醫學學會(American Psychiatric Association)所訂製的診斷指引，DSM-V 為參考。染色體微陣列分析(chromosome microarray analysis)也可以較早預測病人的發作[4]。一篇於 2016 年發表於 *Nature* 的研究(n=65,000)，其目的為證明思覺失調症與主要組織相容性複合體(Major Histocompatibility Complex, MHC)基因體之關聯性，研究顯示與染色體 6 的 *C4* 基因(分為 *C4A* 以及 *C4B*)相關。研究發現，大腦呈現較多 *C4A* 基因的病人罹患思覺失調症的風險較高。在老鼠實驗中，發現 *C4* 基因的功能主要是在大腦成熟時削減突觸。而在人類，突觸修剪(synapses pruning)則在青少年發生，而思覺失調症的早期症狀通常也在此時出現[5]。因此研究者認為，呈現較多的 *C4A* 基因的病人可能會造成“突觸修剪”的減少(“run-away”)而導致思覺失調症的風險增高。研究也建議未來應以 *C4* 基因作為治療的發展[5]。

思覺失調症的治療包括藥品治療及非藥品治療(如心理社會復健計畫，psychosocial rehabilitation)。而藥品治療可分為第一代抗精神藥品(first-generation antipsychotics, FGAs)或稱之為傳統抗精神藥品(conventional antipsychotics)和第二代抗精神藥品(second-generation antipsychotics, SGAs)或稱之為非典型抗精神藥品(atypical antipsychotics) [6, 7]。

第一代抗思覺失調症藥品

主要分為 phenothiazines (chlorpromazine、thioridazine、perphenazine、fluphenazine) 及 nonphenothiazines (thioxanthene、butyrophenone [haloperidol]、dibenzodiazepines[loxapine]、dihydroindolines [molindone]、diphenylbutylpiperidine[pimozide]等) 兩大類，其作用為針對專一性多巴胺 D2 受體的阻斷作用，多巴胺 D2 受體阻斷的程度與其抗精神病療效有直接的關係，但若藥品對於多巴胺 D2 受體阻斷的程度大於 80% 時會增加錐體外徑症候群(extrapyramidal syndrome, EPS) 發生。第一代的抗精神藥品能改善病人之正性症狀(如妄想、幻聽、思想混亂、情緒激動)，但對於負性症狀(如社教退縮、冷漠、注意力降低) 卻無法改善，甚至會惡化其負性症狀，長期使用可能會發生錐體外徑症候群(EPS) 的發生[6-8]。

➤ 第二代抗思覺失調症藥品

第二代抗思覺失調症藥品，如，clozapine、risperidone、olanzapine、quetiapine、sertindole、amisulpride、ziprasidone、aripiprazole 及 paliperidone 等。第二代抗思覺失調症藥品除了會對多巴胺 D2 受體的阻斷作用外，對於血清素受體 serotonin5-HT2A 受體亦具有很高的選擇性，當作用在腦內四個多巴胺路徑的 5-HT2A 與受體結合後，可以調節突觸前神經細胞釋放多巴胺作用。第二代的抗思覺失調症藥品除了可以治療病人之正性症狀外，對於負性症狀及病人的認知(cognitive)亦有改善的效果，並具有較低的錐體外徑症候群現象發生及較不會升高血中的泌乳激素。但會有體重上升、改變葡萄糖代謝、增加血中膽固醇及脂質濃度的作用[6-8]。

本案申請藥品 aripiprazole 300 毫克及 400 毫克注射長效劑型為第二代抗思覺失調症藥品，我國健保已收載同成份 aripiprazole 口服劑型。對於 aripiprazole 的作用機轉目前仍不明確，只知 aripiprazole 的功能是作為多巴胺 D2 和血清素 5-HT1A 接受體的部分促動作用劑，也是血清素 5-HT2A 接受體的拮抗劑[9, 10]，針對 D2、5-HT1A 和 5-HT2A 接受體之外的接受體產生的作用，也許可以解釋一些 aripiprazole 的其他不良反應，例如：aripiprazole 對腎上腺素性 $\alpha 1$ 接受體的拮抗作用，使用後產生直立性低血壓[9, 10]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品 Aripiprazole (Abilify Maintena®) 經主管機關核可適應症為「治療思覺失調症」。

經由世界衛生組織藥品統計方法整合中心(WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology)之 ATC/DDD Index 頁面中查證[11]，本案藥品之 ATC 分類碼為 N05AX12，屬 NERVOUS SYSTEM/ PSYCHOLEPTICS/ ANTIPSYCHOTICS/ Other antipsychotics，與本申請藥品 ATC 同屬 N058AX，且已獲得我國上市許可者共有 2 品項，分別為 risperidone (N05AX08)及 paliperidone (N05AX13)。

此外於衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證頁面查詢[12]，以「思覺失調症」關鍵字查詢，與本案藥品具有相近治療地位，於我國上市且獲健保收載之藥品，其相關給付規定內容整理如表三。

表三 與本案藥品具有相近治療地位之主要藥品

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件(詳見附錄一)
N05AH02 Clozapine	其他藥物治療失效的思覺失調症病患。	口服、錠劑， 共 11 品項	1.2.2.2.Second generation

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件(詳見附錄一)
			antipsychotics
N05AX08 Risperidone	精神異常引起之相關症狀、雙極性疾患之躁症發作。治療失智症病人具嚴重攻擊性或思覺失調症類似症狀。	口服、錠劑、溶液劑共 11 品項	1.2.2.2.Second generation antipsychotics
N05AH03 Olanzapine	思覺失調症及其他明顯有正性及／或負性之精神病，雙極性疾患之躁期作，預防雙極性疾患之復發。	口服、錠劑、及注射針劑共 37 品項	1.2.2.2.Second generation antipsychotics
N05AH04 Quetiapine	思覺失調症、雙極性疾患之躁症發作。或治療精神分裂症、雙極性疾患之鬱症發作、躁症發作或混合發作。對於抗鬱劑單一藥品治療效果不佳的重鬱症(MDD)病人，可作為重鬱症發作的附加治療。開始治療之前，臨床醫師應該考慮 seroquel XR 的安全性。	口服、錠劑、及注射針劑共 49 品項	1.2.2.2.Second generation antipsychotics
N05AL05 Amisulpride	思覺失調症	口服、錠劑共 19 品項	1.2.2.2.Second generation antipsychotics
N05AE04 Ziprasidone	思覺失調症、雙極性疾患之躁症發作及在雙極性疾患躁症發作(bipolar I disorder)之維持治療中作為鋰鹽或 valproate 的輔助療法。	口服、錠劑及針劑共 5 品項	1.2.2.2.Second generation antipsychotics
N05AX13 Paliperidone	思覺失調症、分裂情感性疾患	持續性藥效錠、肌肉注射懸浮劑	1.2.2.2.Second generation antipsychotics
N05AE05 Lurasidone	思覺失調症	錠劑共 3 品項	1.2.2.2.Second generation

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	健保現行給付條件(詳見附錄一)
			antipsychotics
N05AX12 Aripiprazole (本案藥品)	思覺失調症	口服、錠劑共 33 品項(未發 覺本案長效針 劑)	1.2.2.2.Second generation

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)	加拿大藥物專家委員會(CDEC) 於 2014 年 12 月 19 日審議，建議 aripiprazole 長效針劑可用於已使用口服 aripiprazole 治療思覺失調症且病情穩定之病人，其納入條件如其他長效型非典型抗精神病藥品使用。
PBAC (澳洲)	PBAC 委員於 2014 年 7 月公布評估報告結果，因建議者提出與 paliperidone 比較之最低成本分析，經事先取得授權，委員建議納入給付於治療思覺失調症病人。
NICE (英國)	至 2017 年 7 月 31 日未查獲相關醫療科技評估。NICE 於 2014 年 3 月發表一份實證整理 (evidence summary, ESNM39)。
其他實證資料	SMC (蘇格蘭) 於 2014 年 4 月發表醫藥科技評估報告。建議納入給付本案藥品於病人先前已服用口服 aripiprazole 且穩定的維持治療。
	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) [13]

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 在 2014 年 12 月公布 aripiprazole 長效注射劑 (long-acting injection, 以下簡稱 LAI) 審議結果, 建議收載此品項在已穩定使用口服 aripiprazole 之成年思覺失調症 (schizophrenia) 患者上做為維持治療 (maintenance treatment), 並參考其他非典型抗精神藥品 LAI 之收載情形, 此建議基於以下兩個理由:

- (1) 針對已穩定使用口服 aripiprazole 之思覺失調症患者進行的兩項隨機分派臨床試驗 (randomized controlled trials, RCTs) 結果顯示, aripiprazole LAI 在患者復發率部分不劣於口服 aripiprazole (試驗 247; N=662); 在延緩復發時間部分則是優於安慰劑 (試驗 246; N=403)。
- (2) 廠商提出之建議藥價為加幣 456.18 元 (300mg 或 400mg 單次使用之 aripiprazole LAI), 換算後患者每日藥價為加幣 16.29 元, 較 75mg paliperidone LAI (加幣 17.03 元/日, 每四週施打一次), 以及 37.5mg risperidone 低 (加幣 17.48 元/日, 每兩週施打一次)

對於本案藥品共 2 個病友團體回應, 彙整如後:

1. 思覺失調症狀會影響病人的教育、工作、社交以及維持與家人或朋友的密切關係。同時也會造成照顧者的心理壓力。
2. 病友團體同時反應目前現有的治療皆具明顯副作用, 如無法專心、倦怠、睡眠問題、體重增加、性生活無感、躁動以及肌肉痙攣等。
3. 同時對於更多的抗精神藥品以治療各種不同的病人是必要的。因為每位病人對於藥品反應不一, 如現有藥品可能對某一病人有效但對另一病人就無效。
4. 考量到思覺失調症病人對於每日服藥的遵醫囑性較差, 如能有長效型針劑使用, 或許可以提高對藥品的遵醫囑性。

相關臨床試驗

建議者提供兩項隨機分派試驗 (Study 246 和 Study 247), Study 246 是一項為期 52 週, 安慰劑對照之隨機分派試驗。此試驗分為兩階段, 篩選(screening) 階段以及 4 治療階段: 轉換、穩定、雙盲、安慰劑對照階段。在篩選階段時, 主要是篩選出罹患思覺失調症病人; 轉換階段則是把原先未服用 aripiprazole 的病人換至服用 aripiprazole。穩定階段則是確保無論口服 aripiprazole 或長效型 aripiprazole 病人皆於病情穩定的狀態。而最後隨機分派試驗則是希望證實長效型 aripiprazole 相較於安慰劑所呈現的療效與安全性。而 Study 247(N=662)則為一項為期 38 週、正性對照、隨機分派不劣性試驗。主要評估思覺失調症病人在使用長效型 aripiprazole 相較於口服 aripiprazole 之療效、安全性以及耐受性。

結果

委員依 CDR 文獻回顧報告內容並針對兩試驗討論以下事項：

1. 即將發生之復發率(impending relapse)：其定義比須符合以下 4 項標準：
 - (1) 臨床整體印象進步量表(Clinical Global Impression of Improvement, CGI-I^a) ≥ 5 (minimally worse)以及以下其中一點：正性與負性症狀量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS: 主要評估幾面項:思考紊亂、幻覺、多疑猜忌、不尋常思想內容)中的其中一項上升至 >4 分和隨機分派後至少其中一項項目上升 ≥ 2 ；亦或單一項目提高至 >4 分，以及在隨機分派後 4 面項總和上升 ≥ 4 。
 - (2) 因為症狀加重而住院（包括部分住院，如日間病房等）但排除因社會心理住院的病人。
 - (3) 臨床整體印象自殺傾向嚴重量表(Clinical Global Impression of Severity of Suicidality, CGI-SS^b)達 4 分(嚴重自殺傾向)或 5 分(意圖自殺)在第一項目，及/或在第二項目達到 6 分(更加嚴重)或 7 分(非常嚴重)。
 - (4) 暴力傾向：在臨床上可分為自殘、對別人暴力相向或毀損物品。
2. 自殺傾向：為任何自殺想法或行為。評估量表以 CGI-SS、C-CASA (Columbia-Classification Algorithm of Suicide Assessment)以及 C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale)為主。
3. 痊癒：以病人能維持穩定情形達 6 個月，以 PANSS 量表評估各項目皆為 ≤ 3 分。
4. PANSS[14]：共包括 30 項臨床症狀可供醫師鑑定病人是否罹患思覺失調症(正性、負性以及一般心理生理學)。
5. CGI-S(Clinical Global Impression of Severity)：主要評估病人罹病的嚴重程度，共 7 分(1=無症狀，7=非常嚴重)。
6. CGI-I(Clinical Global Impression of Improvement)：評估病人症狀改善的程度，共 7 分(1=非常大改善，7=更加嚴重)。
7. PSP (Personal and Social Performance)：由醫師評估的量表，主要評估病人於私人以及社交生活上的四面項：社會價值性(如工作、學業)、私人及社交圈的維繫、自主照顧以及暴力或騷擾行為。分數 0 至 100，分數越高代表自主功能越強。
8. 嚴重不良事件，全部不良事件以及因不良事件而放棄治療病人。

建議者所提出之兩項試驗對於主要評估指標與次要評估指標順序不一樣；Study 246 之主要評估指標為即將發生復發時間(time to impending relapse)及次要評估指標為即將發生復發率(impending relapse rate)；而 Study 247 則剛好相反，

^a 詳見附錄二

^b 詳見附錄二

主要評估即將發生復發率(impending relapse rate)，而次要療效指標則評估即將發生復發時間(time to impending relapse)。

Efficacy

Study 246 於 aripiprazole LAI 組相較於安慰劑組之即將發生復發率較低(9.6% vs. 36.8%)以及最後的分析(10.0% vs. 39.6%)具統計上意義($P < 0.0001$)。同時，無論在中段分析或是最後分析時，安慰劑組在即將發生復發的時間相較於 aripiprazole LAI 組也相對較低($P < 0.0001$)，具統計上意義。

Study 247 之即將發生復發率於 26 週結束時，aripiprazole LAI 組達到 7.12% 相較於口服 aripiprazole 組 7.76%；兩組間差異為-0.64% (95%CI: -5.26 至 3.99)，亦即，aripiprazole LAI 並不劣於口服 aripiprazole。而在即將發生復發時間評估上，兩組並未達到統計上意義($P=0.99$)。

兩試驗在復發比例上皆未達到統計上意義。Aripiprazole LAI 組(52.96%)對照安慰劑組(38.7%)； $P=0.1756$ 。Aripiprazole LAI 組(48.8%)對照口服 aripiprazole 組(53.2%)； $P=0.37$ 。兩項試驗在藥品反應率上結果不一：aripiprazole LAI 組(87.6%)對照安慰劑組(56.0%)； $P < 0.0001$ (具統計上意義)；Aripiprazole LAI 組(89.8%)對照口服 aripiprazole 組(89.4%)； $P=0.88$ (無統計上意義)。

值得一提的是，兩組試驗中 aripiprazole LAI 組於 PANSS 總分上達到更好的改善效果。兩試驗中與其他比較品的相差值分別為：aripiprazole LAI 組 vs. 安慰劑組: -10.11(95%CI: -12.68 至 -7.54)； $P < 0.0001$ ；以及 aripiprazole LAI 組 vs. 口服 aripiprazole 組: -2.24 (95%CI: -4.23 至 -0.25)； $P = 0.0272$ ；同時在 CGI-S 的表現，長效劑型也優於安慰劑組與口服組，其相差值為：aripiprazole LAI 組 vs. 安慰劑組: -0.52(95%CI: -0.70 至 -0.35)； $P < 0.0001$ ；以及 aripiprazole LAI 組 vs. 口服 aripiprazole 組: -0.17 (95%CI: -0.31 至 -0.04)； $P = 0.0123$ 。

對於試驗中曾經產生自殺意念或自殺的病人比例為：aripiprazole LAI 組 2.6% 對照安慰劑組 0%；以及 aripiprazole LAI 組 3.5% 對照口服 aripiprazole 組之 3.2%。Study 246 中於 PSP 總分數也具統計上意義：安慰劑組(-6.20)相較於 aripiprazole LAI 組(-1.74)。Study 247 兩組於 PSP 總分表現則無統計上差異。

Harm

針對嚴重不良事件發生(至少通報過一次)，兩試驗的病人比例為：aripiprazole LAI 組 4.1% 對照安慰劑組 6.7%；以及 aripiprazole LAI 組 5.7% 對照口服 aripiprazole 組之 5.6%。而兩試驗中至少通報一次不良事件發生比例為：aripiprazole LAI 組 63.2% 對照安慰劑組 61.9%；以及 aripiprazole LAI 組 82.6% 對

照口服 aripiprazole 組之 82.1%。而靜坐不能 (Akathisia)、注射處疼痛以及感染也在長效組比例較高。而兩試驗中因不良事件而退出試驗的病人比例為：aripiprazole LAI 組 4.1% 對照安慰劑組 9.7%；以及 aripiprazole LAI 組 4.9% 對照口服 aripiprazole 組之 4.5%。

委員也提到，尚未發現比較本案藥品與其他長效型針劑的臨床試驗以及對於病人生活品質的改善證據相對較少。

(二)PBAC (澳洲) [15]

PBAC 委員於 2014 年 7 月公布評估報告結果，因建議者提出與 paliperidone 比較之最低成本分析，經事先取得授權，委員會建議收載 aripiprazole 注射劑 (300mg 及 400mg) 用於治療思覺失調症患者。

比較品

建議者提出合適比較品應為 paliperidone LAI 為主要比較品，其次才為口服 aripiprazole 以及 risperidone LAI。而 ESC 委員則認為 paliperidone LAI、risperidone LAI 以及 olanzapine LAI 應為重要的比較品。而 ESC 委員同時發現，於 2013 年至 2014 年開立的非典型抗精神病長效型藥品中，最常開立的就是 paliperidone LAI。委員也認為口服 aripiprazole 會被當作比較品，主要是有直接比較兩劑型的臨床試驗。

臨床試驗

建議者提供多項試驗，其中包括本案藥品與 paliperidone LAI 的間接比較 (ASPIRE US 及 Hough 2010)；以及本案藥品不同劑型之直接比較 (ASPIRE EU: 比較 Aripiprazole LAI 400 mg vs. 口服 aripiprazole vs. aripiprazole LAI 50 mg)。以及其他試驗 (為建議者所提出的比較品之相關安慰劑對照試驗)。委員也針對主要比較品整理出以下表格 (如表四及表五)：

1. Comparative effectiveness

表四、間接比較結果表

試驗	ASPIRE US			Hough 2010			Indirect estimate of effect [†]
	治療效果 [#]	aripiprazole LAI	安慰劑	安慰劑	paliperidone LAI	治療效果 ^{&}	
Time to relapse							
	HR	中位數	中位數	中位數	中位數	HR	Indirect

試驗	ASPIRE US			Hough 2010			Indirect estimate of effect [†]
	治療效果 [#]	aripiprazole LAI	安慰劑	安慰劑	paliperidone LAI	治療效果 ^{&}	
	(95% CI)					(95% CI)	HR (95% CI)
ASPIRE US, final analysis	0.199 (0.125 to 0.317)	N=269 Not reached	N=134 209 days				-
Hough 2010, final analysis				N=203 172 days	N=205 Not reached	0.278 (0.189 to 0.408)	0.716 (0.391 to 1.309)
復發病人比例							
	治療效果 (95% CI)	n with event/N (%)	n with event/N (%)	n with event/N (%)	n with event/N (%)	治療效果 (95% CI)	Indirect (95% CI)
ASPIRE US, final analysis	RR: 0.25 (0.17 to 0.38) RD: -0.30 (-0.39 to -0.20)	27/269 (10.0)	53/134 (39.6)				
Hough 2010, final analysis				97/203 (47.8)	36/205 (17.6)	RR: 0.37 (0.26 to 0.51) RD: -0.30 (-0.39 to -0.22)	RR: 0.68 (0.40 to 1.14) RD: 0.00 (-0.13 to 0.13)
PANSS 總分平均改變							
	RD (95% CI)	Mean change from baseline (SD)	Mean change from baseline	Mean change from baseline	Mean change from baseline (SD)	RD (95% CI)	Indirect RD (95% CI)

試驗	ASPIRE US			Hough 2010			Indirect estimate of effect [†]
	治療效果 [#]	aripiprazole LAI	安慰劑	安慰劑	paliperidone LAI	治療效果 ^{&}	
			(SD)	(SD)			
ASPIRE US, final analysis	-10.11 (-12.68 to -7.54)	N=266 Baseline: 54.4 1.43 (12.3)	N=134 Baseline: 54.4 11.55 (12.3)				
Hough 2010, final analysis				N=203 Baseline: 53.0 11.1 (16.6)	N=205 Baseline: 52.0 2.5 (12.2)	-8.60 (-11.43 to -5.77)	-1.51 (-5.33 to 2.31)

#本案藥品相較於共同參考品(安慰劑); & 主要比較品相較於共同參考品; †本案藥品相較於主要比較品之預估。縮寫: CI=confidence interval; HR=hazard ratio; n=number with event; N=number in group; OR=odds ratio; RD=risk difference; RR=relative risk; SD=standard deviation。

表五、直接比較結果

預後	Aripiprazole LAI 400 mg	Aripiprazole tablets(口服)	RD (95% CI)	HR (95% CI)
預估 26 週復發比例	7.12% (SE 1.6%) N=265, number at risk at week 26 =215 (81%)	7.76% ^a (SE 1.72%) N=266, number at risk at week 26 =201 (76%)	-0.01 (-0.05, 0.04)	HR for time to relapse: 0.991 (0.545, 1.803)
	n with event/N (%)	n with event/N (%)	RD (95% CI)	RR (95% CI)
整體復發率	22/265 (8.30)	21/266 (7.89)	0.00 (-0.04, 0.05)	1.05 (0.59, 1.87)
	Baseline score; Endpoint LS mean change (SE)	Baseline score; Endpoint LS mean change (SE)	RD (95% CI)	p-value
PANSS 總分	57.94; -1.66 (0.718)	56.57; 0.58 (0.714)	-2.24 (-4.23, -0.25)	0.0272

縮寫: HR=hazard ratio; LS=least squares; RD=risk difference; RR=relative risk; SE=standard error

在此項直接比較試驗中，病人復發比例於 aripiprazole LAI 400 mg 組為

7.12%，反觀 aripiprazole LAI 50 mg 組則為 21.8%， $P=0.0006$ ，前組比例明顯降低，而且經由敏感度分析確認。而穩定至復發時間(time to relapse)於 aripiprazole LAI 400 mg 以及口服 aripiprazole，兩組結果相似。

2. Comparative harms

關於間接比較與直接比較表格(請參閱附錄三)，結果顯示，兩試驗中於試驗組發生 EPS 亦或 EPS 相關事件比例高於安慰劑組。在 ASPIRE US 試驗中靜坐不能(akathisia)為最常見不良事件。

三組試驗組中不良事件以及嚴重不良事件比例相當。但因不良事件而放棄治療病人比例於 aripiprazole LAI 400 mg 組以及口服 aripiprazole 組低於 aripiprazole LAI 50 mg 組。而 aripiprazole LAI 400 mg 組於注射處疼痛比例比其他兩組高。而體重增加於口服組比例較高。發生 EPS 或 EPS 相關事件或使用抗 EPS 藥物於 aripiprazole LAI 400 mg 組比例較高。同時 TGA 委員也發現，相較於口服 aripiprazol(0.4%)，aripiprazole LAI 400 mg 組(1.1%)病人產生自殺意念或行為的比例較高。

ESC 委員認為在間接比較部分，以安慰劑為兩試驗中的共同比較品，結果顯示在思覺失調症的維持期中，aripiprazole LAI 效果不劣於 paliperidone LAI。同時 ESC 委員還認為在這樣的間接比較下，兩者的不良事件發生比例相近。

而在直接比較試驗中，ESC 委員認為 aripiprazole LAI 療效與口服 aripiprazole 相同，同樣的，兩組藥品的不良事件發生也類似。

建議者宣稱本案藥品 aripiprazole LAI 於療效上不劣於以及安全性上等同於主要比較品 paliperidone LAI；而次要比較品則為口服 aripiprazole 以及 risperidone LAI。這些宣稱主要來自於建議者所提供的間接比較試驗以及直接比較試驗。但須注意的是，間接比較中的兩試驗即使皆在維持期，但兩試驗的設計還是具些許差異。此外建議者未提供與 risperidone LAI 的有效證據。因此，ESC 委員僅同意本案藥品 aripiprazole LAI 於療效與安全性不劣於 paliperidone LAI 以及口服 aripiprazole。

PBAC 委員最終決議納入給付本案藥品且建議應採行 Safety Net 20 Day Rule^c，且根據澳洲政府法條 Section 101(3BA) of the National Health Act 1953 下也建議可與其他長效型 paliperidone LAI 以及 risperidone LAI 交互替換，但不建議

^c當病人或家庭需要用到比較多的 PBS 補助時，為保護他們不會因大筆的自付額所拖累，而訂出相關的安全網上限(safety net threshold)。病人或家庭可申請一張卡片(safety net entitlement/concession card)，以減免藥品的自付金額。有些藥品被訂出 Safety Net 20 Day rule，表示病人在前次領取處方的 20 天之內再次領取藥品，將不能享有安全網的相關減免。

與 olanzapine LAI 交互替換。同時 PBAC 委員也建議，在共享照護模式(share care model)之下，也可開放讓專科護理師(nurse practitioners)開立本藥品。

(三)NICE (英國) [16]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 僅於 2014 年 3 月公布一份實證摘要 (evidence summary, ESNM39)^d。本案藥品於 2014 年於英國上市，適用於罹患思覺失調症且已接受口服 aripiprazole 治療且病情穩定之病人的維持治療。此份實證摘要主要依據兩項隨機分派、雙盲設計試驗 (n=403 及 n=662)，結果顯示，一個月一次給予 aripiprazole LAI 400 mg 於療效與安全性優於安慰劑以及不劣於口服 aripiprazole 10 至 30 mg。本案藥品的耐受性與口服藥品相同，只是多了注射處疼痛之不良事件發生。

Aripiprazole LAI 為第二代抗精神病藥品，其實際作用機轉尚不明確，根據其仿單認為應為影響部分多巴胺受體 D2 以及血清素受體 5-HT_{1A} 以及拮抗血清素受體 5-HT_{2A}。建議以 400mg 開始給予及維持這樣的劑量，在給予的同時，需同時給予口服 aripiprazole 10-20mg/天連續 14 天以確保達到藥品的血中濃度，如發生不良事件，則需考慮降低注射劑量至 300mg。對於從未服用過 aripiprazole 的病人，在開始注射長效針劑時，需轉換給予口服的 aripiprazole 以確保耐受性，方可使用。

此份實證摘要主要評估 2 項雙盲設計、隨機分派試驗。第一項試驗(Kane 等人, 2012)納入 403 位穩定病人(經由口服 aripiprazole 給予 4 至 12 週接者給予長效緩釋型 12 至 36 週)。這些病人被隨機分派以 2:1 比例給予 aripiprazole LAI 400 mg 或安慰劑至 52 週。在試驗中不能給予其他抗憂鬱、心情穩定或抗精神病藥物。

其主要評估指標為穩定至病情加重或至病情復發的時間；而次要評估指標為復發病人比例。其他的次要評估指標為 PANSS 分數以及 CGI-S 的平均改變分數。病情加重或復發的定義須符合以下 1 項或多項指標：

- I. 臨床症狀加重如 CGI-I 分數達到(CGI-I 分數:range 1 [very much improved] to 7 [very much worse])5 分或更高以及以下：
 - i. 隨機分派後 PANSS 評估中單一項目分數提高至 4 分其中單一項目至少升高 2 分以上，或，

^dSchizophrenia: aripiprazole prolonged-release suspension for injection

- ii. 隨機分派後 PANSS 項目達到 4 分以上或全部項目加起來達到 4 分以上。
- II. 因精神症狀加重導致住院
 - III. CGI-SS(自殺傾向評估) 在第一部分為 4 分(嚴重自殺傾向)或 5 分(企圖自殺)或在第二部分為 6 分(很差)或 7 分(非常差)。
 - IV. 出現暴力行為如自殘、殘害其他人或毀損物品。

結果顯示，aripiprazole LAI 400 mg 組比安慰劑組達到更低的復發率(10% vs. 39.6%；HR 5.03，95%CI 3.15-8.02；具統計上意義)。而復發原因為依 CGI-I 或 PANSS 臨床症狀加重(74.1% aripiprazole LAI 400 mg 組對照安慰劑組 86.8%)、住院(25.9% vs. 9.4%)、自殺傾向(3.7% vs. 1.9%)以及暴力傾向(3.7% vs. 7.5%)。而因不同原因放棄治療時間在治療組也相對延長，達到統計上意義($P \leq 0.0001$)；放棄治療比例為 aripiprazole LAI 400 mg 組 24.9% vs. 安慰劑組 54.5%。

第二項試驗(Study 31-07-247)為一項為期 38 週，雙盲設計、不劣性隨機分派試驗。共納入 662 位病人以 2:2:1 的比例分派給予一個月施打 aripiprazole LAI 400 mg、每天口服 aripiprazole 10 至 30 mg 或一個月施打 aripiprazole LAI 50 mg (pseudo placebo)。在試驗中不能給予其他抗憂鬱、心情穩定或抗精神病藥品。

其主要評估指標為 26 週後之復發比例；次要指標為穩定至病情加重或至病情復發的時間、病人病情穩定比例、病情達到緩解比例(PANSS 分數 ≤ 3 分且維持 6 個月以上者)、平均 PANSS 分數改變、PANSS 活性及負性量表改變、個人與社會功能量表(PSP score)、CGI-S、CGI-I 分數以及因任何原因而放棄治療時間。

結果顯示，aripiprazole LAI 400 mg 組於療效不劣於口服 aripiprazole 組；兩組之復發率為 7.12% 對照 7.76%，相差值 -0.64% ，95%CI -5.26 to 3.99 。而 aripiprazole LAI 400 mg 組相較於 aripiprazole LAI 50 mg 組，復發比例較低，同樣達到統計上意義(7.12% vs. 21.8%； $P=0.0006$)。而次要指標則顯示 aripiprazole LAI 400 mg 組於療效與口服 aripiprazole 組比例上並無差異。

在安全性上，由 EMA 所發布的公共評估報告(European Public Assessment Report, EPAR)指出，本案藥品僅多一項不良事件發生，即為注射處疼痛，其餘不良事件發生部分皆與口服 aripiprazole 相同。匯集兩試驗的數據，EPAR 認為因不良事件而放棄治療比例分別為：aripiprazole LAI 400 mg 組 (7.5%，N=40/534)、口服 aripiprazole 組(7.1%，N=19/266)以及安慰劑組(13.4%，N=18/134)。而嚴重不良事件通報比例為 aripiprazole LAI 400 mg 組 (4.9%，N=26/534)、口服 aripiprazole 組(5.6%，N=15/266)。其中嚴重不良反應通報大於 1% 的症狀為精神障礙以及思覺失調症於長效緩釋型 aripiprazole。

英國 MHRA(Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)警告過使用抗精神病藥物於老年且失智病人可能提升中風風險以及稍微升高死亡風險。而本案藥品於仿單上亦聲明無法使用於老年失智所引發的精神障礙病人。

此份實證摘要認為這些試驗仍有其限制。如這些試驗前病人皆已接受口服 aripiprazole 至穩定狀態，這可能導致選擇性偏差(selection bias)，導致納入的病人為思覺失調症且耐受 aripiprazole 的人群。而 MHRA 也認為雖然 Study 31-07-247 中病人數已足夠分析，但此試驗中的復發率相對較低，或許與前面的穩定期具關連性。

根據 NICE 的臨床指引，建議對於任何復發亦或急性發作之思覺失調症病人給予口服抗精神病藥物以及配合心理諮商療程。而長效型抗精神病藥物則保留至病人已過急性期且趨至穩定，亦或避免病人不遵守定期服藥的可能性。開立對病人最有利的用藥需為醫師、病人以及照護者間的共同決定。

此份實證摘要認為本案藥品的地位應為第二代長效型抗精神病藥品的另一選項，因此呼籲地方機關在選擇此藥時，應考慮此藥的療效與安全性、藥價及其他私人因素以確保病人的權益。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [17]

蘇格蘭藥物委員會(Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC)於 2014 年 4 月 4 日發布一份評估建議 (SMC No. 962/14)，建議收載 aripiprazole 400mg 長效性懸浮注射劑於穩定使用口服 aripiprazole 之成年思覺失調症患者上。此項建議乃基於一項比較試驗之結果，顯示在穩定治療期思覺失調症患者復發的風險上，本品與同成分口服藥品效果一樣，但由於是間接比較證據，故限制了本品與其他非典型抗思覺失調症藥品比較之相對療效及安全性結果的可信程度。

建議者提供與 NICE 相同的兩項試驗，一項試驗比較本案藥品與安慰劑、另一項則比較本案藥品於口服劑型。因此兩項試驗已於 NICE 章節詳細敘述，故不再贅述。SMC 委員同意本案藥品之療效不劣於口服劑型，且優於安慰劑。而於安全性上，因為本案藥品為注射劑型，因此比口服劑型多了一項注射處疼痛的不良反應，其餘則與口服劑型相同。

建議者並未提供本案藥品與長效型藥品的相關直接比較試驗。建議者提供 Bayesian competing risk model 之間接比較研究，評估本案藥品與 paliperidone 以

及 risperidone 之相對療效。評估療效數據主要來自於 6 項試驗，共分析復發率、因不良事件發生而放棄治療率，以及安全性評估來自於 5 項試驗，如體重增加或錐體外症狀發生率等。建議者認為此間接比較結果顯示本案藥品 aripiprazole 於臨床效果與 paliperidone 和 risperidone 相差不大。但此間接比較仍具限制，各試驗納入病人條件不一(尤其在 risperidone 試驗)、對於復發的定義也不一樣、追蹤時間不一(甚至有試驗因此提早終止試驗)等。這些都影響此間接比較結果的效度。

SMC 委員也請教臨床專家，專家認為由於 paliperidone 與 risperidone 藥物機轉類似，而 aripiprazole 藥物機轉不相同，此藥可提供病人治療另一項選項，因此委員最終決議納入給付本案藥品。

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：schizophrenia 排除條件：bipolar、depression、psychosis
Intervention	Aripiprazole long acting injection/ aripiprazole once monthly
Comparator	不設限
Outcome	不設限
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 8 月 1 日，以「schizophrenia」、「aripiprazole long acting injection」或「aripiprazole once monthly」做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017

年 8 月 1 日，以「schizophrenia」、「aripiprazole long acting injection」搜尋策略各別進行。於 PubMed 電子資料庫以上述關鍵字進行搜尋，共得到 100 篇文獻，進一步從中篩選其中為 randomized controlled trial(14 篇)、systematic review 以及 meta-analysis(共 11 篇)。於 Embase 資料庫中搜尋上述相同關鍵字之相關文獻，共找到 132 篇文獻，其中包含隨機分派試驗 (29 篇)、systematic review 以及 meta-analysis(共 13 篇)。而於 Cochrane Library 共搜尋到 1 篇 cochrane review 以及英國約克大學之 CRD 題庫中搜尋針對「schizophrenia」、「aripiprazole long acting injection」之 Cochrane Reviews 或 Technology Assessments 文獻類型，並未搜尋到相關文獻。再針對以上文獻資料庫之搜尋結果，經逐筆文獻標題及摘要閱讀，排除不符合研究主題 PICOS 者，排除無法取得全文之文獻，及排除研討會摘要性質之文獻，最後共納入 6 篇文獻，5 篇為臨床試驗以及 1 篇系統性文獻回顧及網絡統合分析 (整理如表六及表七)。

系統性文獻回顧及網絡統合分析

Efficacy, tolerability, and safety of aripiprazole once-monthly versus other long-acting injectable antipsychotic therapies in the maintenance treatment of schizophrenia: a mixed treatment comparison of double-blind randomized clinical trials[18]

由 Majer 等人於 2016 年所發表之交錯療效比較法(mixed treatment comparison)文獻。作者參考且納入 NICE 所作的相關雙盲設計、隨機分派試驗(2013)，隨後以相同條件於 MEDLINE、MEDLINE In-Process、Embase、the Cochrane Library 以及 PsycINFO 尋找近年來相關試驗。納入的試驗中皆收集以下相關數據：引用文獻、試驗設計如試驗時間、試驗納入病人數、各組療效、安全性以及耐受性。而療效與耐受性所指的是：復發、因不良事件而放棄治療、因其他原因放棄治療以及持續治療至最後追蹤比例；而安全性所指的則為體重增加以及錐體外症候群比例；此交錯療效比較主要以貝氏分析法進行，最後共納入 6 篇文獻分析。

在結果部分，療效評估以隨機效應模式分析(random effects model)，且以風險比值(Hazard Ratio, HR)呈現。相較於安慰劑，aripiprazole LAI 組(mean HR=0.26, 95% credibility interval [CI] 0.12–0.51)以及 risperidone LAI 組(HR=0.27)的復發率為最低。其他的復發率分別為 paliperidone palmitate 組(HR=0.44)、olanzapine 組(HR=0.39)以及 haloperidol depot 組(HR=0.37)。95%CI 皆納入 1 且重疊，因此無顯著差異。

而因不良事件而放棄治療比例比較上，aripiprazole LAI 組之風險比值<1 (HR=0.74, 95% CI 0.17–2.12)；其餘則>1(paliperidone palmitate 組: HR=4.69, risperidone LAI 組: HR=5.92, olanzapine pamoate 組: HR=1.24, haloperidol

depot 組: HR=4.26), 其 95%CI 也未達到統計上意義。同樣的, 因其他原因放棄治療比例於 aripiprazole LAI 組也為<1(HR=0.80, 95% CrI 0.25 to 1.55); 其餘則>1 (paliperidone palmitate 組: HR=1.49, risperidone LAI 組: HR=2.00, olanzapine pamoate 組: HR=1.27, haloperidol depot 組: HR=3.29), 同樣未達到統計上意義。

分析也顯示 risperidone LAI、aripiprazole LAI 組、haloperidol depot、olanzapine pamoate 以及 paliperidone palmitate 的預估復發風險比例(estimated relapse risk)為 7.7、8.4、9.6、11.5 以及 12.2%。依 95%CrIs 的寬度顯示, 這些預估值存在很大的不確定性, 各治療之間無顯著差異。同樣的, 對於「最佳維持治療」選擇, 也因此不確定性, 各治療之間無顯著差異。依據復發風險比例估算最佳維持治療的可能性於 risperidone LAI、haloperidol depot、aripiprazole LAI、olanzapine pamoate 以及 paliperidone palmitate 為: 34.5、16.7、9.4、2.6 以及 0.9%。而安慰劑則為 0%可能性。

因不良事件放棄治療風險比例為: paliperidone palmitate 8.5%、risperidone LAI 8.4%、aripiprazole LAI 約 2.1-3.0%。而因其他原因放棄治療比例為 aripiprazole LAI 8.8%、haloperidol depot 27.8%、risperidone LAI 16.8%、paliperidone palmitate 14.9%以及 olanzapine pamoate 14.0%。因復發風險低, 因此 aripiprazole LAI 預估可維持治療超過 26 週的比例為 80.8%, 緊接者 olanzapine pamoate 為 71.5%、risperidone LAI 67.1%、paliperidone palmitate 64.41%以及 haloperidol depot 57.1%。治療之間未達到統計上差異。

在安全性分析上, 則以固定效應模式分析(fixed effects model), 相較於安慰劑, aripiprazole LAI、paliperidone palmitate、olanzapine pamoate 以及 risperidone LAI 對於體重增加的風險比例分別為 11.2% (95% CrI: 6.5 to 18.4%)、11.9% (95% CrI: 4.2 to 26.1%)、12.0%(95% CrI: 6.6 to 20.3%)以及 12.8% (95% CrI: 4.2 to 29.1%)。而對於各治療之錐體外症候群(EPS)比例, olanzapine pamoate、aripiprazole LAI、paliperidone palmitate 以及 risperidone LAI 相關風險比例則分別為: 10.1% (95% CrI: 5.5 to 17.6%)、14.3% (95% CrI: 9.7 to 20.4%)、16.3% (95% CrI:8.2 to 28.4%)以及 19.1% (95% CrI: 9.0 to 34.5%)。

小結

此篇作者共納入 6 篇文獻進行交錯療效比較分析, 所有治療皆為第二代抗精神病藥除了 haloperidol, 雖然為第一代藥品, 但在許多開發中國家仍繼續使用。而此次分析結果顯示, aripiprazole LAI 無論在療效或耐受性皆不劣於其他長效型抗精神病藥物, 且於許多分析中顯示其優勢(雖然不具統計上意

義)；同樣於安全性上也顯示與其他藥物相近。未來仍需更多 real-world 研究來佐證此結果。

臨床試驗

I. QUALIFY : a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia[19]

由 Naber 等人於 2015 所發表之直接比較、為期 28 週、隨機分派、評估者盲性設計、不劣性 3b 樞紐試驗。此試驗比較 aripiprazole LAI 400mg/月 (視病人耐受程度，如不耐受可降至 300 mg)與 paliperidone palmitate (彈性劑量，50 至 150 mg/月[歐洲與加拿大建議劑量]或 78 至 234mg [美國建議劑量])。

主要評估指標：28 週之 QLS score[°]。CGI-S 讓臨床醫師可判斷病人當下的精神狀況，分數從 1(正常，完全無病徵)至 7 分(非常嚴重)以及 IAQ (Investigator's Assessment Questionnaire)是一項讓研究者評估抗精神病藥物用於病人之療效、耐受性以及安全性；為一項 12 同比重之評估項目:正性症狀、負性症狀、其他症狀、嗜睡、體重增加、催乳速增加之相關症狀、靜坐不能、其他錐體外症狀、其他安全性或耐受性不良反應、認知、活力以及情緒。每項項目皆以現有治療比較病人先前接受治療，分數從 1(改善很多)至 5 分(更加嚴重)。IAQ 總分從 12 到 60，分數越低表示治療效果越好。

最後共納入 295 位病人，隨機分派至 aripiprazole LAI 400 mg (n=148)以及 paliperidone palmitate (n=147)。兩組中完成 28 週試驗比例為 aripiprazole LAI 400 mg 組 67.6%(100/148)以及 paliperidone palmitate 組 56.5% (83/147)。於 24 週追蹤之平均接受藥物劑量於 aripiprazole LAI 400 mg 組為 387 ± 3.4 mg (\pm SE)以及 paliperidone palmitate 組為 110 ± 3.6 mg (\pm SE, EU dosing) 等同於 172 mg (US dosing)。

第 28 週之 QLS score 總分於兩組治療與基礎值之差異(least squares mean , LSM)結果顯示 aripiprazole LAI 400 mg 組(n=136)為(7.47 ± 1.53)以及 paliperidone palmitate 組(n=132)為(2.80 ± 1.62)；兩組差異值為 4.67(95%CI: 0.32 至 9.02； $p=0.036$)，表示 aripiprazole 不劣於 paliperidone。敏感度分析也顯示 aripiprazole 於各項表現皆不劣於 paliperidone。同時 aripiprazole 於 CGI-S 以及 IAQ score 皆顯示明顯改善；兩組治療間之 CGI-S 之 LSM 差值為-0.28 (95%CI: -0.48 至 -0.09； $p=0.004$)。

[°] **QLS score** consists of 21 items in 4 domains: Interpersonal Relations (8 items), Instrumental Role (4 items), Intrapsychic Foundations (7 items), and Common Objects and Activities (2 items). Each item was scored on a 7-point Likert scale, from 0 (severe impairment) to 6 (normal or unimpaired functioning). The score is calculated for each domain and the total score ranges from 0 to 126.

於 28 週預定之次分析顯示在全部 QLS 評估項目內，aripiprazole 於內心控制面(intrapsychic foundation domain)比使用 paliperidone 具明顯改善，但未達到統計上意義。在次族群分析中，兩組治療於≤35 歲於 28 週之評估 LSM 差值結果為 QLS (10.7, 95%CI: [0.70 to 20.7], $p=0.037$)、CGI-S (-0.44, 95%CI: [-0.83 to -0.06], $p=0.026$)以及 IAQ (-2.65, 95%CI: [-5.28 to -0.02], $p=0.048$)。而>35 歲族群之差值則為 QLS (2.81, 95%CI: [-2.02 to 7.63], $p=0.25$)、CGI-S (-0.22, 95%CI: [-0.44 to 0.01], $p=0.061$)或 IAQ (-1.02, 95%CI: [-2.77 to 0.73], $p=0.25$)。

安全性評估結果顯示不良反應為大多數病人放棄治療原因：aripiprazole LAI 400 mg 組 11.1%(16/144)以及 paliperidone palmitate 組 19.7% (27/137)。因治療通報之不良事件在兩組治療皆發生≥5%；最常見為體重增加、精神障礙症狀以及失眠。但錐體外症候群相關不良事件包括靜坐不能於兩組中發生比例皆小於 5%。第 28 週兩組體重增加變化(與基礎值相較)為 aripiprazole LAI 400 mg 組(0.2 ± 5.9) kg (n=100)以及 paliperidone palmitate 組(1.4 ± 6.6) kg (n=83)；兩組體重增加比例為 11.1% vs. 14.6%。相反的，兩組體重減輕為 aripiprazole LAI 400 mg 組 9.7% vs. paliperidone palmitate 組 5.8%。

小結

此試驗為第一項以健康相關之生活品質評估指標(health-related quality-of-life scale)，第一次評估 QLS 與基礎值的差值顯示 aripiprazole(7.47 分)相較於 paliperidone (2.8 分)以達到臨床上意義。同時也代表病人在接受治療後無論在正負性症狀以及內心控制上皆明顯改善。且病人對於兩種治療上耐受良好。

這項直接比較顯示 aripiprazole 不劣於 paliperidone 於療效、耐受性以及安全性上。在健康生活品質上改善同樣達到有臨床意義的改善。而再次族群分析上顯示，較年輕的對於 aripiprazole 的反應較佳，且症狀改善程度更多，因此在未來治療上應可納入考慮。

II. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study (ASPIRE EU)[20]

由 Fleischhacker 等人於 2014 年所發表之文獻，為一項雙盲設計、隨機分派、不劣性試驗，比較本案藥品 aripiprazole 長效劑型與口服藥之差異，為期 38 週試驗。病人分為每月接受 aripiprazole LAI 以及每天口服 aripiprazole。

主要評估指標為 CGI-I ≥5 分以上(最差)以及 PANSS 評估 4 項目中其中一項 >4 分(隨機分派後絕對增長≥2 以上)或其中一項>4 分以及全部加起來絕對增

長 ≥ 4 ；另一項指標為因急性期發作而住院。CGI-SS(Clinical Global Impression – Severity of Suicidality) 第一部份4分(嚴重傾向)或5分(意圖自殺)以及/或第二部分達6分(很差)或7分(非常差)。合併暴力傾向：自殘、傷害他人或毀損財產。

次要評估指標為第38週所觀察即將復發之時間(time to observed impending relapse)以及觀察即將復發率(observed rate of impending relapse)。痊癒率(remitters)以及反應率(responders)。其他如：因各種原因放棄治療時間，與基礎值比較下之 PANSS 總分以及 CGI-S 分數；以及最終之平均 CGI-I 分數。

安全性評估則以治療相關之不良反應、錐體外症候群、注射處疼痛等。

整個試驗共分為三期，第一期(oral conversion phase)共709位病人以及842位病人進入第二期(oral stabilization phase)其中包括228位先前已接受 aripiprazole 治療病人被直接歸類至第二期。最後共662位病人納入於第三期接受雙盲隨機分派。此意圖治療組(n=662)共分為 aripiprazole LAI 400 mg 組(n=265)、口服 aripiprazole 組(n=266)以及 aripiprazole LAI 50 mg 組(n=131)。

意圖治療組於第26週以 Kaplan-Meier 模式分析即將復發率，aripiprazole LAI 400 mg 組為7.12%、口服 aripiprazole 組為7.76%以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為21.8%。各組之即將復發率差異值為 aripiprazole LAI 400 mg 組與口服 aripiprazole 差-0.64% (95% CI -5.26 to 3.99)顯示長效劑型不劣於口服劑型。而400mg劑量優於50mg具統計意義($P \leq 0.001$)。而觀察即將復發率結果與 Kaplan-Meier 模式評估之即將復發率結果相近，aripiprazole LAI 400 mg 組為6.79% (18/265)、口服 aripiprazole 組為7.14% (19/266)以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為18.32% (24/131)；確定 aripiprazole LAI 400 mg 不劣於口服 aripiprazole (95% CI -5.06 to 4.36, $P = 0.8740$)，及優於 aripiprazole 50 mg (95% CI -19.38 to -3.67, $P = 0.0005$)。

38週之觀察即將復發之時間(time to observed impending relapse)：aripiprazole LAI 400 mg 組與口服 aripiprazole 組結果相近(log-rank test, $P = 0.992$)，兩治療相較於 aripiprazole LAI 50mg 組皆明顯延緩復發時間($P < 0.0001$)。同樣的，觀察即將復發比例於前兩組結果接近且達到統計上意義($P < 0.0001$)。而相較於 aripiprazole LAI 50mg 組，反應者比例也於 aripiprazole LAI 400 mg 明顯較高(75.2% vs. 89.8%)，且達到統計上意義($P < 0.0001$)。對於治癒比例上，各組皆未達到統計上差異，雖然於6個月後 aripiprazole LAI 50mg 組痊癒的比例(55%)明顯比其他兩組(aripiprazole LAI 400 mg 組 81.1% 以及口服 aripiprazole 組 75.6%)較低。

如以 Kaplan-Meier 模式分析因各種原因放棄治療時間，結果顯示 aripiprazole

LAI 400 mg 組具明顯優勢，相較於口服 aripiprazole 組 ($P<0.05$) 以及 aripiprazole LAI 50mg 組 ($P<0.0001$)。各組之各種原因放棄治療率為 aripiprazole LAI 400 mg 組 25.3% ($n = 67/265$)、口服 aripiprazole 組 32.7% ($n = 87/266$) 以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 53.4% ($n=70/131$)。各組評估 PANSS、CGI-S 以及 CGI-I 量表顯示 aripiprazole LAI 400 mg 組於第四週以及第八週起明顯優於其他兩治療 ($P<0.05$)。

最常見通報不良事件於 aripiprazole 400mg 組為失眠、靜坐不能、頭痛以及體重降低/增加(9-12%)。在第三期嚴重不良事件總通報率為 6.2% (41/662)；各組比例為 aripiprazole LAI 400 mg 組 5.7% (15/265)、口服 aripiprazole 組 5.6% (15/266) 以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 8.4% (11/131)。試驗中發生兩起死亡事件，一例在口服組因心臟驟停而死亡，另一例在 aripiprazole LAI 50 mg 組因自殺而死。研究者認為此兩例死亡並不與藥物直接相關。而在第三期因不良事件而放棄治療比例為 aripiprazole LAI 400 mg 組 7.9% (21/265)、口服 aripiprazole 組 7.1% (19/266) 以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 18.3% (24/131)。因發生精神障礙(psychosis)比例 $\geq 2\%$ 於各組分別為 aripiprazole LAI 400 mg 組 1.5% (4/265)、口服 aripiprazole 組 1.9% (5/266) 以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 6.1% (8/131)。亦或，思覺失調症發作比例為 aripiprazole LAI 400 mg 組 3.0% (8/265)、口服 aripiprazole 組 1.9% (5/266) 以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 6.9% (9/131)。此試驗中並無病人因靜坐不能而放棄治療。

第三期中各組發生錐體外症候群相關症狀比例為 aripiprazole LAI 400 mg 組 21.9% (58/265)、口服 aripiprazole 組 11.7% (31/266) 以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 12.2% (16/131)。同時使用抗膽鹼藥物比例為 aripiprazole LAI 400 mg 組 19.6% ($n = 52/265$; mean daily dose, 1.61 mg)、口服 aripiprazole 組 11.7% 17.3% ($n = 46/266$; mean daily dose, 1.50 mg) 以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 13.7% ($n = 18/131$; mean daily dose, 1.66 mg)。而上述各組至 38 週之平均體重變化為 +0.1 kg (s.d.=4.8)、+0.1 kg (s.d.=4.8) 以及 -1.6 kg (s.d.= 7.4)；兩組長效劑型比較結果達到統計上意義 ($P<0.05$)。各組注射處疼痛比例為 7.5% (20/265)、2.3% (6/266) 以及 0.8% (1/131)，而以 VAS scale 評估疼痛指數，大部分為輕度疼痛。

小結

此試驗顯示於第 26 週追蹤時 aripiprazole LAI 400mg 於療效與安全性不劣於口服 aripiprazole (10-30mg) 且優於 aripiprazole LAI 50mg。而最後於 38 週追蹤時亦顯示相較於 aripiprazole LAI 50mg，aripiprazole LAI 400 mg 可明顯延長即將復發時間。而且，因各種原因放棄治療時間也明顯於 aripiprazole LAI 400 mg 組達到更長的時間(具統計意義)。而同樣於 PANSS、CGI-S 以及 CGI-I

scores 的表現上，aripiprazole LAI 400mg 組也於統計上優於其他兩組。但作者也指出，雖然於統計上看出差異，但就實際臨床看來，並無明顯差異。

長效型 aripiprazole 效果在延緩因各種原因放棄治療時間明顯優於口服藥物，這可由一篇於芬蘭國家所作之研究，研究中共納入 2588 位新診斷之思覺失調症之病人，在接受長效型藥物後發現可減少病人再住院率。此試驗也有其限制性，如試驗中病人皆為接受過口服 aripiprazole 而穩定之病人，然而在現實世界中，通常並不會經過這樣的穩定期再轉至長效針劑，因此試驗結果可能會與現實些許差異；但其療效與安全性是被肯定，因此未來仍可提供更多的治療選項。

III. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ASPIRE US).[21]

由 Kane 等人於 2012 年所發表之文獻。也是建議者提供至三國審查文獻之一。此試驗為一項為期 52 週、隨機分派、多國多中心(其中包括台灣)雙盲設計試驗。

試驗設計為第一期(oral conversion phase):未接受過 aripiprazole 的病人於此階段由其他抗精神病藥物轉至接受口服 aripiprazole，約 4 至 6 週，病人先從第一週 5mg 開始，第二週增加至 10 mg，之後在第三周開始把原始接受的其他口服抗精神病藥物慢慢減低劑量，然後在第四週、第五週或第六週完全停掉。第二期(oral stabilization phase)，約 4 至 12 週，病人每兩星期追蹤一次，漸漸調整口服 aripiprazole 劑量(10-30mg)^f。接下來，能穩定度過第二期病人將進入單盲第三期(IM-depot stabilization phase)，口服藥物會持續服用兩周在開始注射藥物，約 12 週。在 12 週後病人以 2:1 進入第四期(隨機分派)給予 aripiprazole IM-depot 400mg 組以及安慰劑組。抗憂鬱劑以及情緒穩定藥品在試驗中是禁用的。

最後共納入 843 位病人，其中 403 位病人進入第四期，269 位病人接受 aripiprazole IM-depot 400 mg 組以及 134 位病人接受安慰劑。在內部分析共發生 64 件復發事件，獨立資料監視委員會(Independent Data Monitoring Committee, IDMC)」認為已達到證明其療效效果，建議提早結束試驗。

^f Stability was defined as meeting all of the following criteria for 4 consecutive weeks (2 consecutive visits 2 weeks apart):

1. Outpatient status. 2. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)19 total score \leq 80. 3. Lack of specific psychotic symptoms on the PANSS, as measured by a score of \leq 4 on each of the following items: conceptual disorganization, suspiciousness, hallucinatory behavior, unusual thought content. 4. Clinical Global Impressions-Severity of Illness (CGI-S)20 score \leq 4 (moderately ill) 5. Clinical Global Impression for Severity of Suicidality (CGI-SS)21 score \leq 2 (mildly suicidal) on part 1 and \leq 5 (minimally worsened) on part 2

整體在雙盲設計試驗上，兩組即將復發之時間明顯偏向治療組，復發比例為 aripiprazole IM-depot 400 mg 組 10.0% (n = 27/269) 對照安慰劑組 39.6% (n = 53/134) HR=5.03；95%CI 3.15-8.02。最後分析顯示復發原因以及比例分別為臨床症狀加重(根據 CGI/PANSS) (治療組 74.1% vs. 安慰劑組 86.8%)、住院(治療組 25.9% vs. 安慰劑組 9.4%)、自殺風險(治療組 3.7% vs. 安慰劑組 1.9%)以及暴力傾向加重(治療組 3.7% vs. 安慰劑組 7.5%)。

治療組相較於安慰劑組在放棄治療時間上同樣明顯延長，兩組間放棄治療比例為治療組 24.9%相較於安慰劑組之 54.5%。平均 PANSS 分數於接受治療病人(無論在前期口服或是後期隨機分派時接受注射治療時)接明顯改善，在隨機分派後，治療組(+1.4)明顯優於安慰劑組(+11.6)， $P<0.0001$ 。在 CGI-S 分數也是同樣情形；平均差異為 0.1 對照安慰劑之 0.7， $P<0.0001$ 。

最常見因治療發生的不良事件(治療組發生比例大於安慰劑組)為失眠、頭痛以及顫抖。嚴重不良事件比例於口服 aripiprazole 以及 aripiprazole IM-depot 400 mg 組為 1.4% 以及 4.3%。而相較於安慰劑組(6.7%)，aripiprazole IM-depot 400 mg 組為 4.1%。兩組唯一嚴重不良反應且比例 $>1\%$ 為精神障礙(psychotic disorder)，aripiprazole IM-depot 400 mg 組為 1.5% vs. 安慰劑組之 3.0%；以及思覺失調症(IM-depot aripiprazole 組為 0.7% vs. 安慰劑組之 1.5%)。全部因不良事件而放棄治療比例為 aripiprazole IM-depot 400 mg 組為 7.1% (n = 19/269) vs. 安慰劑組之 13.4% (n = 18/134)。

此試驗共 2 位病人死亡，1 位於 IM-depot stabilization phase 以及 1 位罹患胰臟癌病人於隨機分派試驗接受 IM-depot aripiprazole。兩例死亡接與治療無關。隨機分派組中共 4 位病人發生自殺傾向，其中 3 位(1.1%)有自殺意念，而另 1 位則企圖自殺。而注射處疼痛(以 100-point VAS 評估)，兩組疼痛接為輕微表現，aripiprazole IM-depot 400 mg 組(5.1/4.0)以及安慰劑組(5.1/4.9)，而注射處疼痛於 aripiprazole IM-depot 400 mg 組比例較高(1.9%)，安慰劑組比例為 0%。

而泌乳素升高比例於治療組較低(1.9% vs. 安慰劑組 7.1%)。Aripiprazole IM-depot 400 mg 組共 14.9% 以及安慰劑組共 9.7% 出現錐體外症候群症狀，靜坐不能(5.6% vs. 6.0%)、運動障礙(0.7% vs. 1.5%)、肌張力不全(1.9% vs. 1.5%)、帕金森病(8.2% vs. 3.0%)以及殘餘症狀(0.4% vs. 0.0%)。在安慰劑組出現一例遲發性運動障礙。兩組之體重增加比例為 aripiprazole IM-depot 400 mg 組(6.4%)以及安慰劑組(5.2%)。

小結

此試驗證明 aripiprazole 相較於安慰劑可有效延長即將復發時間以及放棄治

療時間。而注射劑型與口服劑型之不良事件發生比例相當。而體重變化於治療組相較於安慰劑組也相對較低。此試驗仍具限制，如納入病人皆以經過 aripiprazole 注射 12 周後才納入雙盲試驗，因此與現實臨床狀況不一，且納入試驗條件不一，這些皆可能影響後續試驗結果判讀。但從不良事件在不同期發生比例來看，其實比例相差不大，因此結果判讀無論於療效或安全性上應與現實臨床無太大差異。同時病人對此注射劑型大多耐受良好，未來應可視為治療思覺失調症另一選項。

IV. Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study.[22]

由 Kane 等人於 2014 年所發表之文獻，為一項隨機分派、雙盲設計、安慰劑對照試驗。共納入 340 位病人隨機分派以 1:1 比例給予 aripiprazole LAI 400mg(=168，以下簡稱治療組)或安慰劑(n=172，以下稱安慰劑組)。試驗設計分為 3 期，第一期為篩選期(病人約評估 13 天左右)、第二期為沖洗期，病人之前接受過 aripiprazole 或其他抗精神病藥物會經過 7 天的沖洗期，而病人未接受過 aripiprazole 在進入沖洗期前，則會開放給予 3 天 10mg/d 來確定病人對本藥之耐受性。而篩選期則需住院觀察。之後為第三期隨機分派期。在隨機分派期，因為藥物在某些病人達到血中治療濃度的速度較慢，因此於治療組會先合併給予口服 aripiprazole 10-20 mg/d，劑量因人調整，以及安慰劑組病人在接受第一劑注射時，則同時給予 14 天口服安慰劑。

主要評估 PANSS score 從基礎直至第 10 週追蹤的改善結果；以及 CGI-S 的變化，同時也將呈現 12 週的追蹤結果。次要評估為 PANSS 面項變化、PANSS 反應比例、病人個人與社會表現量表(Personal and Social Performance Scale，PSP)、CGI-I 量表等。

完成 10 週的試驗於兩組的比例為治療組 64.3%、安慰劑組 49.4%。最常放棄理由於治療組為病人撤回同意書(32/168，19%)，而安慰劑組則為未感受到療效(50/172，29.1%)。納入試驗中的 340 位病人中有 195 位病人接受過口服 aripiprazole (10mg/d x 3days)。幾乎全部的病人皆維持其初始劑量(治療組 161/167 [96.4%]；安慰劑組 168/172 [97.7%])。合併使用安眠藥(benzodiazepines)於兩組比例相同(治療組 139/167 [83.2%]；安慰劑組 144/172 [83.7%])。

PANSS 總分於治療組明顯優於安慰劑組(Least squares [LS] mean change -15.1 [95% CI, -19.4 to -10.8]； $P < .0001$)以及 CGI-S (-0.8 [95% CI, -1.1 to -0.6]； $P < .0001$)。敏感度分析也顯示治療組優於安慰劑組。在任何時間評估治療組表現皆優於安慰劑組。

次要評估方面，相較於安慰劑組，PANSS 正性以及負性面項於治療組呈現明顯改善($P < 0.0001$)，PANSS 反應比例也於治療組較高(治療組 60/162 [37.0%] vs. 安慰劑組 24/167 [14.4%]; $P < 0.0001$)以及第 12 週追蹤結果(治療組 56/162 [34.6%] vs. 安慰劑組 26/167 [15.6%]; $P < 0.0001$)。PSP score 於兩組表現為治療組(LS mean (SE) change 12.3 [1.2])，安慰劑組(5.2[1.2])， $P < 0.0001$ ，12 週追蹤結果為(13.0[1.2] vs 5.5 [1.2]; $P < .0001$)。平均(SD) CGI-I score 表現明顯偏向治療組($P < 0.0001$)，2.7 (1.2) vs 3.7 (1.3)以及 12 週追蹤結果 2.6(1.2) vs 3.7 (1.3)。治療組中位數放棄治療時間也比安慰劑組長(92 vs 60 days; $P = .0029$)。

最常見不良事件為體重增加、頭痛、失眠以及靜坐不能於治療組，而於安慰劑組則為頭痛。嚴重不良事件比例為治療組 4.8%(8/167)以及安慰劑組 3.5%(6/172)。本試驗並無死亡案例。常見嚴重不良反應為思覺失調症(治療組 3/167 [1.8%]，安慰劑組 3/172 [1.7%])以及精神障礙(治療組 2/167 [1.2%]，安慰劑組 2/172 [1.2%])。治療組與安慰劑組之 EPS scale LS (SE) 平均差異為 SAS total score -1.0 (0.1) 和 0.1 (0.2); AIMS movement rating score 0.1 (0.1) 和 0.1(0.1); 以及 BARS global score -0.1 (0.1) and -0.1 (0.1)。體重增加於兩組比例為治療組 21.5% vs. 安慰劑組 8.5%。

小結

在急性思覺失調症發作病人，使用長效型 aripiprazole 合併口服藥物可改善病人症狀，且病人停藥比例較低顯時期耐受較佳，也相對安全，因此未來可考慮合併用於急性發作病人。

最後納入此試驗，為一項用於亞洲人之比較本案藥品 aripiprazole LAI 對照口服 aripiprazole 之不劣性試驗：

V. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia: A multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole[23]

此為由 Ishigooka 等人於 2015 年所發表之文獻。主要比較本案藥品相較於 aripiprazole 口服劑型於亞洲人之多國多中心(日本、台灣、馬來西亞以及菲律賓)、隨機分派，不劣性試驗。此試驗共分為三期：第一期(oral conversion phase，約 12 週)、第二期(oral stabilization phase，約 12 週)以及第三期(double-blind phase，52 週)，台灣共 48 位病人進入試驗。

主要評估指標為在第 26 週之無症狀惡化/無復發比例[§]；次要評估指標為復發或惡化時間、其他時間點的無惡化或無復發比例、平均 PANSS、CGI-S 或 CGI-I 分數。最後共納入 566 位病人，其中 228 位病人接受每月一次注射 aripiprazole（以下簡稱 aripiprazole OM 組）以及 227 位病人接受口服 aripiprazole（以下簡稱口服組）。而兩組中完成試驗比例病人為 aripiprazole OM 組 74.1% vs. 口服組 66.5%。

注射組中共 81.6% 接受至少 7 次注射治療，以及 73.7% 接受 13 次注射治療；同時，共 207 位病人(90.8%)一直使用 400mg 劑量而 19 位病人(8.3%)則需調降至 300 mg。而口服組則共 76.2% 接受口服藥物超過 26 週，65.6% 接受口服藥物至 52 週；共 210 位病人(92.5%)無須調整口服劑量，16 位(7.0%)需調降劑量。

26 週之兩組之間無症狀惡化或無復發比例為 aripiprazole OM 組(95.0 ± 1.5)% 對照口服組(94.7 ± 1.6)%，差值為 0.3% (95%CI -3.9 至 4.5)。而最後於 52 週兩組之間無症狀惡化或無復發比例為 aripiprazole OM 組 92.9 至 94.5% 對照口服組 92.3 至 94.1%。而病人惡化比例於兩組皆為 6.6%，而最後病情穩定比例於兩組為 92.5%。隨機分派期之 PANSS score 於兩組表現分別為 aripiprazole OM 組(54.4 ± 0.8)對照口服組(53.3 ± 0.8)。而第 52 週，PANSS score 無論是正性、負性以及其他面向於兩組間並無顯著差異。平均 CGI-S score 於兩組差異不大(aripiprazole OM 組(0.0 ± 0.1)對照口服組 -0.1 ± 0.1)；而平均 CGI-I score 於第 52 週追蹤時兩組皆為(3.5 ± 0.1)。兩組中因各種原因放棄治療比例為 aripiprazole OM 組 25.9%，口服組 33.5%，HR 0.74(95%CI 0.52 to 1.03)。SF-36 量表顯示於精神方面已及生理方面，各組表現為：aripiprazole OM 組(47.3±0.8) 和 (49.4±0.6)；口服組 (47.5 ± 0.8) 和 (49.9 ± 0.7)。於 52 週之 SF-36 量表於精神方面改變為 aripiprazole OM 組(0.82 ± 0.60) 對照口服組(0.38 ± 0.61)；以及生理方面 aripiprazole OM 組(0.23 ± 0.58) 對照口服組(-0.27 ± 0.58)。

常見不良事件為注射處疼痛、注射處紅腫、注射處硬化、體重增加、失眠、靜坐不能、思覺失調症以及腹瀉。不良反應為輕度(aripiprazole OM 組 57.9%

[§] Exacerbation of psychotic symptoms/ relapse was defined as meeting any of the following 4 criteria:
 1) CGI-I score of ≥5 (minimally worse) and A [an increase on any of 4 individual PANSS items [conceptual disorganization (P2), hallucinatory behavior (P3), suspiciousness (P6), unusual thought content (G9)] to a score of ≥5 (moderate severe) with an absolute increase of ≥2 on that specific item since randomization] or B [an increase on any of those PANSS items to a score of ≥5 (moderate severe) and an absolute increase of ≥4 on the combined score of those items since randomization].
 2) Hospitalization due to exacerbation of psychotic symptoms.
 3) CGI-SS score of 4 (severely suicidal) or 5 (attempted suicide) on part 1 and/ or 6 (much worse) or 7 (very much worse) on part 2.
 4) Violent behavior resulting in clinically significant self-injury, injury to another person, or property damage

對照口服組 56.4%)或中度(15.8% vs. 18.1%)程度。而嚴重不良事件比例為 3.1% vs. 3.5%。放棄治療比例為 7.5% vs. 11.5%。兩組出現自殺意念病人比例各為 0.9%。而錐體外症候群相關症狀於雙盲期兩組比例為 16.2% vs. 14.1%；而靜坐不能比例為 5.7% vs. 6.2%。平均體重變化為 aripiprazole OM 組(0.87 ± 4.45) kg (n = 168)對照口服組(1.44 ± 5.23) kg (n = 149)。平均泌乳素增加為(6.8 ± 11.8) ng/mL (n = 228) 對照 (6.8 ± 9.1) ng/mL (n = 227)；第 52 週之泌乳素差值為(-1.6 ± 9.3) ng/mL (n = 167) 對照 (-0.5 ± 3.0) ng/mL (n = 149)。

小結

本試驗結果顯示 aripiprazole 注射劑型在相關療效指標部分，並不劣於口服劑型。注射組之復發比例為 6.6%，而 6 個月後穩定比例或痊癒比例達 92.5% 以及 69.4%；而且相較於口服組，其放棄比例也相對較低(25.9% vs. 33.5%)。病人對此藥耐受性佳，且療效與安全性不劣於口服藥品，可用於罹患思覺失調症且穩定病人。

表六 臨床試驗之設計與病人資訊比較(ITT)

作者年代	試驗設計	收納病人分組治療與人數			病人條件	
		收納病人總數	試驗組治療	實際治療/收納	納入	排除
			對照組治療	實際治療/收納		
Naber, 2015 (QUALIFY)	直接比較、為期 28 週、隨機分派、評估者盲性設計、不劣性 3b 樞紐試驗	295	aripiprazole LAI 400 mg	148	18-60 歲、符合 DSM-V-TR criteria 確診思覺失調症。病人需在穩定期、且因無法配合口服藥物、或無法耐受、亦或反應不佳而在專業醫師評估下需要轉換接受長效注射針劑。病人納入試驗前須維持至少三個月之 CGI-S 數值 ≥ 3 以	精神障礙或 Axis I 障礙 (DSM-IV-TR criteria)、藥物濫用(除了尼古丁)、病人之前已接受過口服 aripiprazole、risperidone 或 paliperidone 但不耐受者、或納入試驗 6 個月前接受過長效型藥物之病人。同時

			paliperidone palmitate	147	及≤5才符合。為了要了解藥物對於年輕與老年人的作用，因此以年齡分層進行隨機分派，且三分之一所納入的病人為≤35歲。	也排除其他嚴重狀況病人，如反覆出現急性復發症狀、住院超過3個月、自殘或殘害他人傾向、對於抗精神病藥物反應不佳、或對clozapine具反應/或反應不佳之病史皆須排除。
Fleischhacker, 2014 (ASPIRE EU)	雙盲設計、隨機分派、劣性試驗	662	aripiprazole LAI 400 mg 組	265	18-60歲成人符合DSM-IV-TR標準診斷之思覺失調症≥3年以上，且在沒接受治療時出現病情加重的狀況。同時病人須具對抗精神病藥物出現反應(除了clozapine外)病史。	其他經由DSM-IV-TR診斷非思覺失調症病人、未控制之甲狀腺病狀、癲癇、抗精神藥物惡性症候群、臨床遲發性不自主運動障礙或其他醫療狀況可能影響病人反應。納入試驗前90天住院超過30天病人也被排除。以及對毒藥物成癮(除咖啡因或尼古丁外)之病人也被排除在外。
			口服 aripiprazole 組	266		
			aripiprazole LAI 50 mg 組	131		
Kane, 2012 (ASPIRE US)	為期52週、隨機分派、多國多中心(其中包括台灣)雙盲設計試驗。	403	aripiprazole IM-depot 400 mg 組	269	18-60歲須長期使用抗精神病藥物(至少再試驗前三年持續服用)，以及未服用藥物時出現復發或症狀加重之思覺失調症病人。	其他非思覺失調症病人、精神障礙或淺在疾病、對於其他抗精神病藥物無法耐受或只對clozapine反應病人也將被排除。
			placebo	134		
Kane 2014	340		aripiprazole IM-depot 400 mg 組	168	18-65歲、依DSM-IV-TR診斷之思覺失調症，且於試驗前出現急	其他非思覺失調症之精神疾病、在納入試驗90天有超過30天

			placebo	172	性症狀、PANSS score ≥ 80 ，以及正面項各評估指標達到 >4 分。對抗精神病藥物具反應(除了clozapine 以外的藥物)也未出現抗藥性。	以上住院病史、有毒品濫用病史、如 PANSS score 在篩選時及後續追蹤時 $\geq 30\%$ 之病人皆被排除在外。
Ishigook a, 2015	多國多中心(日本、台灣、馬來西亞以及菲律賓)、隨機分派，不劣性試驗。	566	aripiprazole IM-depot 400 mg 組	228	成人(>18 歲以上)、BMI 18.5-35。病人於第二期需符合以下其中條件之一： (1)病人須完成第一期之12週的口服劑型；(2)病人在簽屬知情同意書即已使用口服 aripiprazole；(3)病人經評估後認為可以接受口服 aripiprazole 治療，且在簽屬知情同意書及試驗前12星期並未接受其他抗精神病藥物治療。病人同時會因試驗協定調整”併用其他藥物”或”限制其他藥物用量”。而納入第三期病人則須符合及通過第二期才可進入下一期。	其他非思覺失調症病人、糖尿病病史、糖尿病酮症酸中毒或糖尿病昏迷、其他器官如肝、腎、心臟或血管疾病、正哺乳或懷孕皆被排除在外。病人如具煩渴，帕金森病，遲發性運動障礙，抗精神藥物惡性症候群，橫紋肌溶解症，麻痺性腸阻塞，酒精依賴或藥物濫用，自殺意圖或自殘，腦血管疾病，驚厥性疾病包括癲癇，腦部疾病，粒細胞缺乏症或粒細胞減少症或其他併發症皆被排除。納入試驗前12週接受過電療，或24週前接受過其他臨床試驗，對 clozapine 不具反應或只對其具反應由研究這評估後認為不是和納入試驗病人。
			口服 aripiprazole 組	227		

表七 研究結果療效之比較資訊

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
	第28週之QLS score 總分於兩組治療與基礎值之差異(least squares mean, LSM)結果顯示 aripiprazole LAI 400 mg	在次族群分析中，兩組治療於 ≤ 35 歲於28週之評估 LSM 差值結果為 QLS (10.7, 95%CI: [0.70;20.7], $p=0.037$)、CGI-S (-0.44 ,	不良反應為大多數病人放棄治療原因: aripiprazole LAI 400 mg 組 11.1%(16/144)以及 paliperidone palmitate 組 19.7% (27/137)。因治療通報之不良事件在兩組治療皆

Naber, 2015 (QUALIFY)	組(n=136)為 7.47 ± 1.53 以及 paliperidone palmitate 組(n=132)為 2.80 ± 1.62；兩組差異值為 4.67(95%CI: 0.32-9.02；p=0.036)，表示 aripiprazole 不劣於 paliperidone。敏感度分析也顯示 aripiprazole 於各項表現皆不劣於 paliperidone。同時 aripiprazole 於 CGI-S 以及 IAQ score 皆顯示明顯改善；兩組治療間之 CGI-S 之 LSM 差值為 -0.28 (95%CI: -0.48 至 -0.09；p=0.004)。	95%CI: [-0.83; -0.06], p=0.026)以及 IAQ (-2.65, 95%CI: [-5.28; -0.02], p=0.048)。而>35 歲族群之差值則為 QLS (2.81, 95%CI: [-2.02;7.63], p=0.25)、CGI-S (-0.22, 95%CI: [-0.44;0.01], p=0.061)或 IAQ (-1.02, 95%CI: [-2.77;0.73], p=0.25)。	發生≥5%；最常見為體重增加、精神障礙症狀以及失眠。但錐體外症候群相關不良事件包括靜坐不能於兩組中發生比例皆小於 5%。第 28 週兩組體重增加變化(與基礎值相較)為 aripiprazole LAI 400 mg 組 0.2 ± 5.9 kg (n=100)以及 paliperidone palmitate 組 1.4 ± 6.6 kg (n=83)；兩組體重增加比例為 11.1% vs. 14.6%。相反的，兩組體重減輕為 aripiprazole LAI 400 mg 組 9.7% vs. paliperidone palmitate 組 5.8%。
Fleischhacker, 2014 (ASPIRE EU)	意圖治療組於第 26 週以 Kaplan-Meier 模式分析即將復發率，aripiprazole LAI 400 mg 組為 7.12%、口服 aripiprazole 組為 7.76%以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 21.8%。各組之即將復發率差異值為 aripiprazole LAI 400 mg 組與口服 aripiprazole 差 -0.64% (95% CI - 5.26 to 3.99)顯示長效劑型不劣於口服劑型。而 400mg 劑量優於 50mg 具統計意義(P≤0.001)。而觀察即將復發率結果與 Kaplan-Meier 模式評估之即將復發率結果相近，aripiprazole LAI 400 mg 組為 6.79% (18/265)、口服 aripiprazole 組為 7.14% (19/266)以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 18.32% (24/131)；確定 aripiprazole LAI 400 mg 不劣於口服 aripiprazole (95% CI - 5.06 to 4.36, P= 0.8740)，及優於 aripiprazole 50 mg(95% CI - 19.38 to - 3.67, P= 0.0005)。	38 週之觀察即將復發之時間 (time to observed impending relapse): aripiprazole LAI 400mg 組與口服 aripiprazole 組結果相近(log-rank test, P= 0.992)，兩治療相較於 aripiprazole LAI 50mg 組皆明顯延緩復發時間 (P<0.0001)。同樣的，觀察即將復發比例於前兩組結果接近且達到統計上意義 (P<0.0001)。而相較於 aripiprazole LAI 50mg 組，反應者比例也於 aripiprazole LAI 400 mg 明顯較高(75.2% vs. 89.8%)，且達到統計上意義(P<0.0001)。對於治癒比例上，各組皆未達到統計上差異，雖然於 6 個月後 aripiprazole LAI 50mg 組痊癒的比例(55%)明顯比其他兩組(aripiprazole LAI 400 mg 組 81.1%以及口服 aripiprazole 組 75.6%)較低。	在第三期嚴重不良事件總通報率為 6.2% (41/662)；各組比例為 aripiprazole LAI 400 mg 組 5.7% (15/265)、口服 aripiprazole 組 5.6% (15/266)以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 8.4% (11/131)。試驗中發生兩起死亡事件，一例在口服組因心臟驟停而死亡，另一例在 aripiprazole LAI 50 mg 組因自殺而死。研究者認為此兩例死亡並不與藥物直接相關。而在第三期因不良事件而放棄治療比例為 aripiprazole LAI 400 mg 組 7.9% (21/265)、口服 aripiprazole 組 7.1% (19/266)以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 18.3% (24/131)。因發生精神障礙(psychosis)比例≥ 2%於各組分別為 aripiprazole LAI 400 mg 組 1.5% (4/265)、口服 aripiprazole 組 1.9% (5/266)以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 6.1% (8/131)。亦或，思覺失調症發作比例為 aripiprazole LAI 400 mg 組 3.0% (8/265)、口服 aripiprazole 組 1.9% (5/266)以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 6.9% (9/131)。第三期中各組發生錐體外症候群相關症狀比例為 aripiprazole LAI 400 mg 組 21.9% (58/265)、口服 aripiprazole 組 11.7% (31/266)以及 aripiprazole LAI 50 mg 組為 12.2% (16/131)
Kane, 2012 (ASPIRE US)	整體在雙盲設計試驗上，兩組即將復發之時間明顯偏向治療組，復發比例為 aripiprazole IM-depot 400	治療組相較於安慰劑組在放棄治療時間上同樣明顯延長，兩組間放棄治療比例為治療組 24.9%相較於安慰劑	嚴重不良事件比例於口服 aripiprazole 以及 aripiprazole IM-depot 400 mg 組為 1.4% 以及 4.3%。而相較於安慰劑組(6.7%)，

	<p>mg 組 10.0% (n = 27/269) 對照安慰劑組 39.6% (n = 53/134)HR=5.03；95%CI 3.15-8.02。最後分析顯示復發原因以及比例分別為臨床症狀加重(根據 CGI/PANSS) (治療組 74.1% vs. 安慰劑組 86.8%)、住院(治療組 25.9% vs. 安慰劑組 9.4%)、自殺風險(治療組 3.7% vs. 安慰劑組 1.9%) 以及暴力傾向加重(治療組 3.7% vs. 安慰劑組 (7.5%)。</p>	<p>組之 54.5%。平均 PANSS 分數於接受治療病人(無論在前期口服或是後期隨機分派時接受注射治療時)接明顯改善，在隨機分派後，治療組(+1.4)明顯優於安慰劑組(+11.6)，P<0.0001。在 CGI-S 分數也是同樣情形；平均差異為 0.1 對照安慰劑之 0.7，P<0.0001。</p>	<p>aripiprazole IM-depot 400 mg 組為 4.1%。兩組唯一嚴重不良反應且比例>1%為精神障礙(psychotic disorder)，aripiprazole IM-depot 400 mg 組為 1.5%vs. 安慰劑組之 3.0%；以及思覺失調症(IM-depot aripiprazole 組為 0.7%vs. 安慰劑組之 1.5%)。全部因不良事件而放棄治療比例為 aripiprazole IM-depot 400 mg 組為 7.1% (n = 19/269) vs. 安慰劑組之 13.4% (n = 18/134)。隨機分派組中共 4 位病人發生自殺傾向，其中 3 位(1.1%)有自殺意念，而另 1 位則企圖自殺。而注射處疼痛(以 100-point VAS 評估)，兩組疼痛接為輕微表現，aripiprazole IM-depot 400 mg 組(5.1/4.0)以及安慰劑組(5.1/4.9)，而注射疼痛於 aripiprazole IM-depot 400 mg 組比例較高(1.9%)，安慰劑組比例 0%。而泌乳素升高比例於治療組較低(1.9% vs. 安慰劑組 7.1%)。Aripiprazole IM-depot 400 mg 組共 14.9%以及安慰劑組共 9.7%出現錐體外症候群症狀，靜坐不能(5.6% vs.6.0%)、運動障礙(0.7% vs. 1.5%)、肌張力不全(1.9% vs. 1.5%)、帕金森病(8.2% vs. 3.0%)以及殘餘症狀(0.4% vs. 0.0%)。在安慰劑組出現一例遲發性運動障礙。兩組之體重增加比例為 aripiprazole IM-depot 400 mg 組(6.4%)以及安慰劑組(5.2%)。</p>
KANE 2014	<p>PANSS 總分於治療組明顯優於安慰劑組(Least squares [LS] mean change -15.1 [95% CI, -19.4 to -10.8]； P < .0001)以及 CGI-S (-0.8 [95% CI, -1.1 to -0.6]； P < .0001)。敏感度分析也顯示治療組優於安慰劑組。在任何時間評估治療組表現皆優於安慰劑組。</p>	<p>次要評估方面，相較於安慰劑組，PANSS 正性以及負性面項於治療組呈現明顯改善(P<0.0001)，PANSS 反應比例也於治療組較高(治療組 60/162 [37.0%]vs. 安慰劑組 24/167 [14.4%]； P<0.0001)以及第 12 週追蹤結果(治療組 56/162 [34.6%]vs. 安慰劑組 26/167 [15.6%]； P<0.0001)。PSP score 於兩組表現為治療組 (LS mean (SE) change12.3 [1.2])，安慰劑組(5.2[1.2])，P<0.0001，12 週追蹤結果為 (13.0[1.2] vs 5.5 [1.2]； P < .0001)。平均(SD) CGI-I score 表現明顯偏向治療組 (P<0.0001)，2.7 (1.2) vs 3.7</p>	<p>最常見不良事件為體重增加、頭痛、失眠以及靜坐不能於治療組，而於安慰劑組則為頭痛。嚴重不良事件比例為治療組 4.8%(8/167)以及安慰劑組 3.5%(6/172)。本試驗並無死亡案例。常見嚴重不良反應為思覺失調症(治療組 3/167 [1.8%]，安慰劑組 3/172 [1.7%])以及精神障礙(治療組 2/167 [1.2%]，安慰劑組 2/172 [1.2%])。治療組與安慰劑組之 EPS scale LS (SE) 平均差異為 SAS total score -1.0 (0.1) 和 0.1 (0.2)； AIMS movement rating score 0.1 (0.1)和 0.1(0.1)；以及 BARS global score -0.1 (0.1) and -0.1 (0.1)。體重增加於兩組比例為治療組 21.5% vs. 安慰劑組 8.5%。</p>

		(1.3)以及 12 週追蹤結果 2.6(1.2) vs 3.7 (1.3)。治療組中位數放棄治療時間也比安慰劑組長(92 vs 60 days ; P= .0029)。	
Ishigooka, 2015	26 週之兩組之間無症狀惡化或無復發比例為 aripiprazole OM 組 95.0 ± 1.5% 對照口服組 94.7 ± 1.6%，差值為 0.3%(95%CI -3.9 至 4.5)。而最後於 52 週兩組之間無症狀惡化或無復發比例為 aripiprazole OM 組 92.9-94.5% 對照口服組 92.3-94.1%。而病人惡化比例於兩組皆為 6.6%，而最後病情穩定比例於兩組為 92.5%。	隨機分派期之 PANSS score 於兩組表現分別為 aripiprazole OM 組 54.4 ± 0.8 對照口服組 53.3 ± 0.8。而第 52 週，PANSS score 無論是正性、負性以及其他面向於兩組間並無顯著差異。平均 CGI-S score 於兩組差異不大(aripiprazole OM 組 0.0 ± 0.1 對照口服組 -0.1 ± 0.1)；而平均 CGI-I score 於第 52 週追蹤時兩組皆為 3.5 ± 0.1。兩組中因各種原因放棄治療比例為 aripiprazole OM 組 25.9%，口服組 33.5%，HR 0.74(95%CI 0.52-1.03)。SF-36 量表顯示於精神方面已及生理方面，各組表現為：aripiprazole OM 組 47.3±0.8 和 49.4±0.6；口服組 47.5 ± 0.8 和 49.9 ± 0.7。於 52 週之 SF-36 量表於精神方面改變為 aripiprazole OM 組 0.82 ± 0.60 對照口服組 0.38 ± 0.61；以及生理方面 aripiprazole OM 組 0.23 ± 0.58 對照口服組 -0.27 ± 0.58。	不良反應為輕度(aripiprazole OM 組 57.9% 對照口服組 56.4%)或中度(15.8% vs. 18.1%)程度。而嚴重不良事件比例為 3.1% vs. 3.5%。放棄治療比例為 7.5% vs. 11.5%。兩組出現自殺意念病人比例各為 0.9%。而錐體外症候群相關症狀於雙盲期兩組比例為 16.2% vs. 14.1%；而靜坐不能比例為 5.7% vs. 6.2%。平均體重變化為 aripiprazole OM 組 0.87 ± 4.45 kg (n = 168)對照口服組 1.44 ± 5.23 kg (n = 149)。平均泌乳素增加為 6.8 ± 11.8 ng/mL (n = 228) 對照 6.8 ± 9.1 ng/mL (n = 227)；第 52 週之泌乳素差值為 -1.6 ± 9.3 ng/mL (n = 167) 對照 -0.5 ± 3.0 ng/mL (n = 149)。

(五)建議者提供之資料

建議者所提供之療效相關文獻已於上述段落敘述，故不再此贅述。

四、療效評估結論

1. 相對療效與安全性

本案藥品之直接比較、為期 28 週、隨機分派、評估者盲性設計、不劣性 3b 樞紐試驗(QUALIFY)，主要評估長效型 aripiprazole 與 paliperidone palmitate 之療效與安全性。結果顯示：第 28 週之 QLS score 總分於兩組治療與基礎值之差異(least squares mean, LSM)結果顯示 aripiprazole LAI 400 mg 組 (n=136) 為 (7.47 ± 1.53) 以及 paliperidone palmitate 組 (n=132) 為 (2.80 ±

1.62); 兩組差異值為 4.67 (95%CI: 0.32 to 9.02; $p=0.036$), 表示 aripiprazole 不劣於 paliperidone。

在次族群分析中, 兩組治療於 ≤ 35 歲於 28 週之評估 LSM 差值結果為 QLS (10.7, 95%CI: [0.70 to 20.7], $p=0.037$)、CGI-S (-0.44, 95%CI: [-0.83 to -0.06], $p=0.026$)以及 IAQ (-2.65, 95%CI: [-5.28 to -0.02], $p=0.048$)。而 >35 歲族群之差值則為 QLS (2.81, 95%CI: [-2.02 to 7.63], $p=0.25$)、CGI-S (-0.22, 95%CI: [-0.44 to 0.01], $p=0.061$)或 IAQ (-1.02, 95%CI: [-2.77 to 0.73], $p=0.25$)。

而於安全性評估上, 不良反應為大多數病人放棄治療原因: aripiprazole LAI 400 mg 組 11.1% (16/144) 以及 paliperidone palmitate 組 19.7% (27/137)。因治療通報之不良事件在兩組治療皆發生 $\geq 5\%$; 最常見為體重增加、精神障礙症狀以及失眠。但錐體外症候群相關不良事件包括靜坐不能於兩組中發生比例皆小於 5%。第 28 週兩組體重增加變化(與基礎值相較)為 aripiprazole LAI 400 mg 組 (0.2 ± 5.9) kg ($n=100$) 以及 paliperidone palmitate 組 (1.4 ± 6.6) kg ($n=83$); 兩組體重增加比例為 11.1% vs. 14.6%。相反的, 兩組體重減輕為 aripiprazole LAI 400 mg 組 9.7% vs. paliperidone palmitate 組 5.8%。

本報告也納入一篇間接比較之系統性文獻回顧 [18], 其結論皆認為 aripiprazole 長效劑型於療效與安全性上不劣於其他第二代長效型抗精神病藥物, 因此可望提供治療上另一項選擇。

2. 主要醫療科技評估組織報告之整理

- CADTH(加拿大): 在 2014 年 12 月公布 aripiprazole 長效注射劑 (long-acting injection, 以下簡稱 LAI) 評議結果, 建議收載此品項在已穩定使用口服 aripiprazole 之成年思覺失調症 (schizophrenia) 患者上做為維持治療 (maintenance treatment), 並參考其他非典型抗精神藥品 LAI 之收載情形。
- PBAC(澳洲): 於 2014 年 7 月發布一則公開摘要, 建議收載 aripiprazole 注射劑 (300mg 及 400mg) 用於治療思覺失調症患者。PBAC 考慮到每 28 天注射一次 390mg 本品之等效劑量應與 paliperidone 每 28 天注射一次 80mg 相等, PBAC 同意廠商提出以 paliperidone LAI 作為最適當之比較品, 最終亦建議本品核價應採成本最小化方式。
- NICE (英國): 2014 年 3 月公布一份實證摘要 (ESNM39)。
- SMC (蘇格蘭) 於 2014 年 4 月 4 日發布一份評估建議 (SMC No. 962/14), 建議收載 aripiprazole 400mg 長效性懸浮注射劑於穩定使用口服 aripiprazole 之成年思覺失調症患者上。此項建議乃基於一項比較試

驗之結果，顯示在穩定治療期思覺失調症患者復發的風險上，本品與同成分口服藥品效果一樣，但由於是間接比較證據，故限制了本品與其他非典型抗精神病藥品比較之相對療效及安全性結果的可信程度。

3. 療效參考品

本案藥品 Aripiprazole (Abilify Maintena®) 之 ATC 分類碼為 N05AX12，屬 NERVOUS SYSTEM/ PSYCHOLEPTICS/ ANTIPSYCHOTICS/ Other antipsychotics 之下。與本申請藥品 ATC 同屬 N058AX，且已獲得我國上市許可者共有 2 品項，分別為 risperidone (N05AX08) 及 paliperidone (N05AX13)。

本案藥品 Aripiprazole (Abilify Maintena®) 經主管機關核可適應症及本次申請適應症為「治療思覺失調症」。

對於 aripiprazole 的作用機轉目前仍不明確，只知 aripiprazole 的功能是作為多巴胺 D2 和血清素 5-HT_{1A} 接受體的部分促動作用劑，也是血清素 5-HT_{2A} 接受體的拮抗劑；經由這些作用而產生療效。針對 D₂、5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 接受體之外的接受體產生的作用，也許可以解釋一些 aripiprazole 的其他不良反應，例如：aripiprazole 對腎上腺素性 α 1 接受體的拮抗作用，使用後產生直立性低血壓。

第二代長效型抗精神病藥品給予的時間，需確認病人目前狀況為穩定狀況且因為無法持續服用口服亦或無法太常回診之病人。在檢視各文獻發現本案藥品於療效與安全性上皆不劣於現有第二代抗精神病藥物，且因作用機轉與其他藥物不一樣，或許對於一些無法耐受現有藥物知病人未來可提供另一種選擇。同時，目前亦有國外文獻(如本報告所呈現，KANE, 2014[22])支持於急性發作之初始診斷思覺失調症病人可使用長效劑型合併口服劑性，將減緩病人發作症狀也較快趨向穩定。

本案藥品之口服劑型已於 2013 年申請納入健保(其給付條件請參考附錄一)，因此病人於穩定後轉換同一藥品較能提高病人耐受性；於臨床上也較符合病人需求。本報告也納入一篇於亞洲人所進行之試驗(其中台灣有 48 位病人納入試驗)，結果顯示 aripiprazole 長效劑型於療效與安全性上並不劣於口服劑型，如納入健保，預計未來病人在藥物轉換上應較少有耐受問題。

4. 醫療倫理

本案藥品上無系統性相關資訊可供參考。

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)	於 2014 年 12 月 19 日評估報告中建議給付。
PBAC (澳洲)	於 2014 年 7 月評估報告中建議給付。
NICE (英國)	於 2014 年 3 月公告一份 evidence summary。
其他醫療科技評估 組織	SMC (蘇格蘭) 於 2014 年 4 月 4 日公告一份醫療科技評估報告中建議給付。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	Sapin C 等人，2015。

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) [13]

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, 以下簡稱 CDEC) 在 2014 年 12 月公布 aripiprazole 長效注射劑 (long-acting injection, 以下簡稱 LAI) 評議結果，建議收載此品項在已穩定使用口服 aripiprazole 之成年思覺失調症 (schizophrenia) 患者上做為維持治療 (maintenance treatment)，並參考其他非典型抗精神藥物 LAI 之收載情形，此建議基於以下兩個理由：

- (1) 針對已穩定使用口服 aripiprazole 之思覺失調症患者進行的兩項隨機分派臨床試驗 (randomized controlled trials, RCTs) 結果顯示, aripiprazole LAI 在患者復發率部分不劣於口服 aripiprazole (試驗 247; N=662); 在延緩復發時間部分則是優於安慰劑 (試驗 246; N=403)。
- (2) 廠商提出之建議藥價為加幣 456.18 元 (300mg 及 400mg 單次使用之 aripiprazole LAI), 換算後患者每日藥價為加幣 16.29 元, 較 75mg paliperidone LAI (加幣 17.03 元/日, 每四週施打一次), 以及 37.5mg risperidone 低 (加幣 17.48 元/日, 每兩週施打一次)。

其中經濟部份評論敘述如下：

廠商以成年思覺失調症患者為對象提出一份報告, 使用最小成本分析法 (cost-minimization analysis), 分析期間為 2 年, 使用成本包括藥品成本、起始劑量成本 (loading regimen costs) 及行政成本 (administration costs), 並依據廠商贊助尚未發表之網絡統合分析 (network meta-analysis, NMA) 結果, 假設 aripiprazole LAI 與 risperidone LAI、paliperidone LAI、olanzapine LAI、haloperidol LAI、口服 risperidone 及口服 aripiprazole 在療效、安全性及患者耐受度方面均相似, 比較本品 (每四週使用 300mg 或 400mg) 與 paliperidone LAI (每兩週使用 12.5mg, 25mg, 37.5mg 或 50mg) 之成本效益。

藥物共同審查 (Common Drug Review, 以下簡稱 CDR) 認為廠商提出之分析有以下幾項主要限制：

- Aripiprazole LAI 與 paliperidone LAI 或 risperidone LAI 在臨床上之相似性及等效劑量 (dose equivalency) 部分具有不確定性。廠商與 CDR 提出之效用分析結果均顯示 paliperidone LAI 加權平均劑量約為 115mg, 而非網絡統合分析中使用的 83mg。
- 缺少穩定使用口服非典型抗精神病藥物之成年患者作為比較組。
- 使用之假設以及用作多變項敏感度分析之資料來源具有不確定性。

其他討論重點：

- 試驗 246 與 247 之患者於隨機分派前均已穩定使用本品口服劑型, 但試驗結果能否外推至其他病患族群, 例如穩定使用他種口服非典型抗精神病藥品之患者尚不清楚。
- 建議者提出之報告中, 網絡統合分析報導本品與其他 LAI 抗精神病藥品之效益相似, 但該分析有許多限制故無法下此結論。

2. PBAC (澳洲) [15]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 以下簡稱 PBAC) 於 2014 年 7 月發布一則公開摘要, 建議收載 aripiprazole 注射劑 (300mg 及 400mg) 用於治療思覺失調症患者。其經濟部份考量如下:

PBAC 注意到廠商建議之 aripiprazole LAI 的價格乃基於相對價格 (relative price), 亦即為同成分口服藥品價格之 1.79 倍, 過去 PBAC 已在 olanzapine LAI、risperidone LAI 及 haloperidol LAI 之核價上採取此種方式。經濟小組委員會 (Economics Sub-Committee, 以下簡稱 ESC) 注意到 paliperidone LAI 在核價時並非依據前述之原則, 而是改採成本最小化 (cost minimized) 方式, 而 PBAC 考慮到 paliperidone LAI 之所以使用市場資料進行換算乃是因為其臨床試驗中的病人是在非穩定狀態下開始治療, 故該試驗無法捕捉病人在穩定狀態下更換治療的情形, 這表示在該試驗結束時, 患者使用的劑量相對程度 (dose relativity) 可能有資訊不足的情形, 但廠商申請資料中 aripiprazole LAI 臨床試驗 (ASPIRE US 與 Hough 2010) 的結果可以代表病人在穩定狀態下使用本品與 paliperidone 的等效劑量, 故 PBAC 考慮到每 28 天注射一次 390mg 本品之等效劑量應與 paliperidone 每 28 天注射一次 80mg 相等, PBAC 同意廠商提出以 paliperidone LAI 作為最適當之比較品, 最終亦建議本品核價應採成本最小化方式。

廠商提出之五年財務影響評估中, 假設未來若收載本品後, 第一年至第五年本品之市占率將由 11% 逐年增加至 26%, 將增加 PBS 支出: 第一年約澳幣 108 萬元至第五年約澳幣 150 萬元。PBS 認為此份財務影響評估結果有低估的可能, 理由如下:

- LAI 的市場成長率有被低估的可能。當本品的使用量增加 25% 或者 LAI 的整體市場成長率增加 25%, 會使得 PBS/RPBS 在第五年的支出分別增加澳幣 372,196 元或 465,765 元。
 - 高估本品取代 olanzapine 後節省的費用。
 - 每年新使用本品的患者數目有低估的可能, 且新患者在開始使用本品的前兩週所使用的口服 aripiprazole 劑量可能較 10mg 高。假設每年有 3,082 名新使用患者前兩週均使用 15mg 的口服 aripiprazole, 則第五年會增加支出 306,609 元澳幣。
- 未考慮取代其他較便宜之口服非典型抗精神病藥物的影響。

PBAC 考慮到對於穩定使用已收載抗精神病 LAI 藥品之患者, 醫護人員應不傾向於將患者轉換以本品治療, 故建議收載本品時不需特別限制僅能使用於思覺失調症患者之“維持治療期”, 而是思覺失調症患者即可使用, 如此亦與其他 PBS

收載之抗精神病注射劑一致。

PBAC 同意 ESC 認為廠商申請資料中對於效用 (utilization) 及 PBS 價格有低估的可能性，PBAC 同時亦對於廠商宣稱本品上市後將取代 paliperidone 40% 的市場存有疑問。PBAC 建議本品與 paliperidone LAI 及 risperidone LAI 具有可互換性 (interchangeable)，但與 olanzapine LAI 則無。

3. NICE (英國) [16]

英國國家健康及照護卓越研究院 (National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱 NICE) 僅於 2014 年 3 月公布一份實證摘要 (evidence summary)，此份摘要中並無成本效益分析，其中有關經濟部分，報告中僅列出長效緩釋肌肉注射劑型之抗精神病藥品，包含第一代 (haloperidol、fluphenazine、flupentixol、pipotiazine 以及 zuclopenthixol) 與第二代 (aripiprazole、risperidone、olanzapine 及 paliperidone) 藥品之給藥方案 (dose regimen) 及對應之年度藥費如下表所示：

	給藥方案 ^a	排除 VAT 後之年度費用 ^b
Aripiprazole	每月一次 400mg	英鎊 2,645 元
Risperidone	每兩週一次 25-50mg	英鎊 2072-3712 元
Olanzapine pamoate	每兩週一次 150-300mg 或每四週一次 300-405mg	英鎊 2894-5789 元
Paliperidone palmitate	每月一次 25-150mg	英鎊 2207-4711 元
Haloperidol decanoate	每四週一次 50-300mg	英鎊 50-197 元
Fluphenazine decanoate	每二至五週一次 12.5-100mg	英鎊 13-227 元
Flupentixol decanoate	每四週一次 50mg 至每兩 週一次 300mg	英鎊 49-156 元
Pipotiazine palmitate	每四週一次 50-100mg	英鎊 212-347 元
Zuclopenthixol decanoate	每一至四週一次 200-500mg	英鎊 26-189 元
^a 劑量來自網站 emc 該藥品之產品特性摘要 (summary of product characteristics)。此劑量可能無法代表所有可能被使用的劑量亦不代表治療相等性 (therapeutic equivalence)。		
^b 成本來自 MIMS，2014 年 2 月。		

此份摘要中另提及廠商估計英國當時有 15,245 名思覺失調症患者於維持治療期使用第二代長效抗精神病藥品，並預測這些患者中將有 4% 於第一年接受本品治療，至第二年將增加至 8%，至第三年將增加至 12%。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [17]

蘇格蘭藥物委員會 (Scottish Medicines Consortium, 以下簡稱 SMC) 於 2014 年 4 月 4 日發布一份評估建議 (SMC No. 962/14), 建議收載 aripiprazole 400mg 長效性懸浮注射劑於穩定使用口服 aripiprazole 之成年思覺失調症患者上。此項建議乃基於一項比較試驗之結果, 顯示在穩定治療期思覺失調症患者復發的風險上, 本品與同成分口服藥品效果一樣, 但由於是間接比較證據, 故限制了本品與其他非典型抗精神病藥品比較之相對療效及安全性結果的可信程度。

此份報告中與經濟相關部分如下：

廠商提送一份最小成本分析報告, 針對在維持治療期穩定使用口服 aripiprazole 治療之成年思覺失調症患者, 比較 aripiprazole 長效性 (prolonged release, 以下簡稱 PR) 與 risperidone PR 以及 paliperidone palmitate PR 注射劑之成本。基本案例之時間區間為 1 年, 敏感度分析則為 5 年。廠商以交錯療效比較法 (mixed treatment comparison, 以下簡稱 MTC), 使用隨機效應模型 (random effects model) 分析療效, 以固定效應模型 (fixed effects model) 分析安全性結果, 發現前述注射劑型藥品間之療效與安全性沒有顯著差異, 此結論之弱點為來自 MTC 方法之分析結果, 而非直接比較結果。

報告中考量之成本包括起始階段 (initial phase) 之藥品取得總成本、維持治療期之藥品取得總成本及行政成本, 不考慮副作用帶來之花費, 亦不考慮開瓶共用的情形。若考慮起始階段的費用, 則和本品相比, 使用 risperidone PR 將增加英鎊 636 元的支出, 若使用 paliperidone PR, 則增為英鎊 1,177 元。若不考慮起始階段的費用, 則使用 risperidone PR 將增加英鎊 638 元的支出, 若使用 paliperidone PR, 則增為英鎊 858 元。即使延長分析時間區間至 5 年, 使用本品依然較其他兩藥品節省花費 (與 risperidone PR 相比可節省 3,146 英鎊, 與 paliperidone PR 相比可節省 4328 英鎊)。若只考慮藥品成本則使用 risperidone PR 將增加 280 英鎊的支出, 使用 paliperidone PR 將增加 1,208 英鎊的支出。這是由於本品之藥品取得成本較 paliperidone PR 低, 而行政成本則較 risperidone PR 低所致。

SMC 認為廠商提出之報告有以下幾個缺點：

- 無直接比較證據, 僅有間接比較之 MTC 分析結果支持。
- 由於基本案例中乃針對非住院患者並分析其行政費用, SMC 曾要求廠商提

供假設患者住院之分析結果。廠商後來提供兩種情境分析，包含住院照護管理費用（hospital based nurse administration），但不包含患者住院成本（hospitalization costs），然而，本品與比較品之行政費用不應有差異，故不影響結論。

- 敏感度分析結果顯示使用本品可以節省費用，但此結果極易受劑量影響，在某些情況下，當本品為低劑量時並無法節省費用。然而依據 Scottish Prescribing Cost Analysis 資料顯示，低劑量並不那麼常被使用。

廠商亦進行財務影響評估，未來符合使用本品治療的患者人數在第一年約 37 人，至第五年約 186 人，未來五年預估之市占率為第一年的 4% 至第五年的 20%。整體預算影響為第一年的約 10 萬英鎊至第五年的約 49.4 萬英鎊。

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 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：罹患思覺失調症（schizophrenia）之患者
Intervention	Aripiprazole long-acting / persistent release/ once-monthly injection
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	cost-effectiveness analysis; cost-utility analysis; cost-benefit analysis; cost-minimization analysis; cost-consequence analysis; cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2017 年 7 月 26 日，以（schizophrenia）等做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄。

(2) 搜尋結果

依前述策略搜尋於 PubMed、Cochrane 以及 Embase 等文獻資料庫進行搜尋，並經標題與摘要閱讀和排除與設定之 PICOS 不一致的文獻及無法調閱全文的文獻後，發現與本品此次申請的建議給付條件相關且比較品亦為長效針劑之經濟評估研究，共 4 篇，搜尋策略請見附錄。

A. Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States.[24]

Citrome L, Kamat SA, Sapin C, Baker RA, Eramo A, Ortendahl J, Gutierrez B, Hansen K, Bently TGK.

J Med Econ. 2014; 17 (8) :567-576.

本篇文章資金來自廠商之贊助。

在美國情境下，以付費者角度，模擬 aripiprazole once-monthly (AOM) 與 paliperidone long-acting injection (PLAI) 之成本效益。利用決策樹模型，對象為適合使用長效針劑 (long-acting injection) 之思覺失調症患者，時間為 1 年，疾病進程則依據樞紐臨床試驗，假設患者接受治療後可能有下列四種情形：1) 持續治療 1 年；2) 因復發或無治療反應而於 6 個月時轉為接受標準長效針劑治療 (standard-of-care long-acting injection, SOC LAI)，包含 fluphenazine、haloperidol、及 risperidone；3) 因副作用 (adverse event) 而於 6 個月時轉為接受 SOC LAI 治療；4) 由於其他原因 (包含未回診) 而於 6 個月時停止治療。成本部分考量藥品費用、治療費用、復發後之費用 (包含門診治療、急診、醫師訪問、至身心科診所就醫、居家照護、社會/團體介入治療、住院)、副作用導致之費用，數據來自公開資料庫。不同治療方式之復發率及副作用發生機率則依據文獻並轉換為 6 個月之發生機率，同時假設 SOC LAI 的治療沒有副作用。效益部分則為減少復發之次數。作者並分別分析 AOM 與 PLAI 在四種藥劑劑量下之結果：1) 臨床試驗中使用之劑量；2) 實際使用劑量 (real-world dosing)；3) 仿單建議劑量；4) 最高可用劑量。

模擬結果顯示，和 PLAI 治療相比，使用 AOM 可減少患者年度復發次數，而在實際使用劑量與最高可用劑量兩情形下，除了減少復發次數，以 AOM 治療甚至較 PLAI 節省費用，為優勢策略 (dominant)。

B. Pharmacoeconomics of long-acting atypical antipsychotics for acutely relapsed chronic schizophrenia in Finland. [25]

Einarson TR, Pudas H, Goswami P, Impe Kv, Bereza BG.

J Med Econ. 2016; 19 (2) :121-130.

本篇文章資金來自廠商之贊助。

作者使用決策樹模型，對象為復發 (relapse) 住院病人，模擬患者使用 aripiprazole (ARI-LAI)、paliperidone (PP-LAI)、risperidone (RIS-LAI) 及 olanzapine (OLZ-LAI) 四種長效針劑 (LAI) 之成本效益

(cost-effectiveness) 及成本效用 (cost-utility)。患者接受任一種長效針劑治療後，若無反應則接受第二線治療，在第二線治療失敗後即使用 clozapine。時間區間為一年，僅考量芬蘭健康部 (Finnish Ministry of Health) 直接支付之成本，包含藥品及血球計數費用、醫護專業人員費用及醫療院所 (設施) 費用，由於治療不良反應 (adverse events) 的費用在各藥品間無差異，故不考慮。效益部分，考慮住院率、復發率 (至急診治療) 以及疾病穩定天數。效用來自於文獻。亦針對重要參數進行單一變項敏感度分析，並針對所有參數進行成對多變項機率性敏感度分析 (pairwise multivariate probability sensitivity analysis)，每種藥品模擬 1 萬次。

結果顯示，PP-LAI、ARI-LAI、RIS-LAI 及 OLZ-LAI 之每位患者成本分別為 41,148、41,543、42,067 及 45,406 歐元，效用則分別為 0.683、0.671、0.666 及 0.672 品質人年，疾病穩定天數分別為 132、122.6、114.4 及 125.5 天，急診次數分別為 0.039、0.041、0.050 及 0.052 次，再入院率分別為 0.236、0.285、0.288 及 0.283，故與其他長效針劑相比，PP-LAI 為最優勢策略 (成本最低、效用最高、疾病穩定天數最長、急診次數最少、再入院率最低)。在敏感度分析部分，若僅考慮 14 天之緊急照護費用，PP-LAI 仍為最優勢策略。單變項敏感度分析結果顯示，順從率 (adherence rate)、退出率 (dropout rate)、復發率 (relapse rate) 以及藥品價格會影響 PP-LAI 與 ARI-LAI 之排名優先順序，復發率則會影響 PP-LAI 與 RIS-LAI 之排名優先順序。機率性敏感度分析結果顯示，PP-LAI 優於 ARI-LAI、RIS-LAI 及 OLZ-LAI 的機率分別為 75.8%、83.1% 以及 95.7%；若以英鎊 20,000 元/品質調整人年作為成本效益閾值 (NICE)，則 PP-LAI 較 ARI-LAI、RIS-LAI 及 OLZ-LAI 具成本效益的

機率分別為 77.2%、86.1% 以及 96.3%。

C. Pharmacoeconomic comparison of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate from a head-to-head trial in schizophrenia: a US analysis. [26]

Sapin C, Hartry A, Kamat SA, Beillat M, Baker RA, Eramo A.

Drugs Context. 2016; 5:212301. DOI:10.7573/dic.212301

本篇文章資金來自廠商之贊助。

作者依據一項 28 週，開放式多國施測者單盲隨機分派頭對頭比較試驗 (open-label, rater-blinded, multinational, head-to-head comparative study) (QUALIFY study, NCT01795547)，進行 aripiprazole once-monthly (AOM) 及 paliperidone palmitate (PP) 之藥物經濟評估。研究對象為穩定之 18-60 歲思覺失調症病人，由於目前使用口服藥物效果不佳、耐受性不佳、順從率不佳、或研究者判斷將受益於長效針劑之患者共 295 名，隨機分派接受 AOM 或 PP 治療。AOM 組每月劑量 400mg (可依患者情況調降至 300mg)，PP 組每四週劑量 78-234mg，使用 20 週。以美國付費者觀點，成本部分包含治療、住院、門診之藥品取得成本、直接醫療成本與非醫療成本。效益部分則為試驗 28 週後患者 QLS (Heinrichs-Capenter Quality of Life Scale) 及 CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) 分數與基礎值 (baseline) 之差異。

結果顯示，AOM 與 PP 之成本為美金 8,908±186 及 9,675±190 元，QLS 分數變化為 5.97 (95%信賴區間為 3.87；8.08) 與 2.85 (95%信賴區間 0.56；5.08) 分，CGI-S 分數變化為-0.59 (95%信賴區間-0.71；-0.47) 與-0.37 (95%信賴區間-0.46；-0.27) 分。AOM 與 PP 相比，成本減少美金 766 元，QLS 增加 3.12 分，CGI-S 減少 0.22 分。亦即 AOM 花費較少，但效益較佳，為優勢策略。

D. Cost effectiveness of paliperidone long-acting injectable versus other antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia in France. [27]

Druais S, Doutriaux A, Cognet M, Godet A, Lancon C, Levy P, Samalin L, Guillon P.

Pharmacoeconomics. 2016; 34 (4) : 363-391.

本篇文章資金來自廠商之贊助。

作者以法國健康保險觀點 (French health insurance perspective)，比較 paliperidone long-acting injectable (LAI) 與 risperidone LAI、aripiprazole LAI、olanzapine LAI、haloperidol LAI (或 haloperidol decanoate) 及口服 olanzapine 在思覺失調症患者上之成本效益。依據法國健康部 (French Ministry of Health) 之指引，以馬可夫模型模擬一個世代患者之疾病進程，包含四個階段：穩定治療、穩定但未治療、復發及死亡，患者最多會接受到三線的治療。思覺失調症患者發作 (episode) 後則進入穩定之初始階段 (initial phase, 0-3 個月)，若治療成功則進入復發預防期 (prevention of relapse phase, ≥ 3 個月)，成本、效益 (品質調整人年, QALY) 及復發次數之分析時間超過 5 年，每 3 個月為一個循環，折扣率為 4%。初始階段之復發率或不繼續用藥率的資料來自隨機臨床試驗，在復發預防期之復發率資料來自法國實際資料中之住院風險，安全性及效用資料來自文獻，成本來自法國健康保險資料庫以及文獻，對於無資料可提供之參數則採納相關專家意見，以固定型及機率型敏感度分析進行模型結果穩健度之檢驗。

結果顯示，除了 paliperidone LAI 之 5 年花費成本為 50,880 歐元，所有長效針劑 (LAI) 間成本差異不大，約在 55,000 歐元左右。口服 olanzapine 之費用雖然較低 (50,379 歐元) 但效益也較低 (品質調整人年較少、復發次數較多)，與 paliperidone LAI 相比，ICER 值為 2,411 歐元/QALY。Paliperidone LAI 和 aripiprazole LAI、olanzapine LAI、haloperidol LAI 相比，花費較少但品質調整人年增加較多，為優勢策略，與 risperidone LAI 相比，花費較少，品質調整人年亦較少，ICER 值為 4,770,018 歐元/QALY。在付費意願 (willingness-to-pay) 為 8,000 歐元/QALY 的情況下，使用 paliperidone LAI 有超過 50% 的機率為最佳策略。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者並提供三篇成本效益研究資料，其中僅 1 篇為比照本品與其他長效針劑之成本效益，敘述如下：

Cost effectiveness analysis of aripiprazole once-monthly versus paliperidone palmitate in Spain. [28]

Sapin C, Gimeno de la Fuente V, Blancher P, Beillat M.

Value in Health. 2015; 18:A335-A766.

本篇發表在 ISPOR 18th Annual European Congress，作者隸屬於藥廠。

作者依據一項 28 週，開放式施測者單盲隨機分派試驗（open-label, rater-blinded study），評估在西班牙針對穩定期之思覺失調症成年患者，以 aripiprazole only-monthly（AOM）400mg 及 paliperidone palmitate（PP）50-150mg 治療之成本效益。效益結果為試驗 28 週後患者 QLS（Heinrichs-Capenter Quality of Life Scale）及 CGI-S（Clinical Global Impression-Severity）分數值之改變。利用健康經濟評估問卷（health economic assessment questionnaire, HEA），收集患者至醫療院所次數、門診及住院服務之資訊。健康照護服務單位成本來自 2014 年巴斯克自治區（Basque country）之數值。

結果顯示，在整體醫療照護費用部分，AOM 組顯著低於 PP 組（每名患者平均花費 1,935 歐元 vs. 2,475 歐元，p 值<0.001），此結果主要來自於藥品取得費用之差異（1,237 歐元 vs. 1,889 歐元，p 值<0.001），其他醫療照護費用在兩組間則沒有顯著差異。在基本成本效益分析結果部分，使用 AOM 的成本較低但效益較高，為優勢策略。成本效益接受曲線顯示，不論付費意願（willingness-to-pay）閾值為何，AOM 皆較具成本效益。整體而言，與 paliperidone 長效針劑相比，每月使用一次 aripiprazole 長效針劑可顯著降低醫療成本，並具有較高的效益，顯示在西班牙，治療思覺失調症患者時，此種治療具有經濟價值。

六、疾病負擔與財務影響

(一)疾病負擔

下表為健保資料庫中 2006 至 2016 年，任一主次診斷碼為 ICD-9-CM=295 或 ICD-10-CM=F20、F25 之各年度門住診人數（包含急診），可看出因思覺失調症而就診之門住診（包含急診）人數，每年以約 1%-2.5%的比例增加，至 2016 年，就診人數約占全人口之 0.53%。

ICD-9-CD=295, ICD-10=F20, F25	2006	2007	2008	2009	2010	2011
思覺失調症門住診人數	106,031	108,026	109,757	112,163	115,002	116,802
較前一年增減率	-	1.88%	1.60%	2.19%	2.53%	1.57%

占全人口比例	0.46%	0.47%	0.48%	0.49%	0.50%	0.50%
--------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

ICD-9-CD=295, ICD-10=F20, F25	2012	2013	2014	2015	2016
思覺失調症門住診人數	118,254	119,375	120,928	122,888	125,253
較前一年增減率	1.24%	0.95%	1.30%	1.62%	1.92%
占全人口比例	0.51%	0.51%	0.52%	0.52%	0.53%

(二)核價參考品之建議

本品在 WHO ATC/DDD Index 2017 編碼為 N05AX12，屬「N05A：antipsychotics」的「N05AX：other antipsychotics」類，而同屬此類的藥品共有 10 項（包括 prothipendyl、risperidone、mosapramine、zotepine、paliperidone、iloperidone、cariprazine、brexpiprazole、pimavanserin）[29]，前述藥品中，收載於我國健保，同樣用於治療思覺失調症病人的第二代藥物且為長效注射劑型者僅有 risperidone（Risperdal Consta®）及 paliperidone（Invega Sustenna®），故查驗中心建議以此兩項藥物作為核價參考品。

(三)財務影響

依據本案建議者提供之財務影響評估報告，若依其建議給付條件收載 aripiprazole（Abilify Maintena）長效針劑後，預估第一年至第五年間將有約 500 至 8,900 名思覺失調症患者接受本品治療，依建議者提出之價格計算，若以藥品費用觀點，則未來第一年將為健保節省約 170 萬元，至第五年將節省約 2,700 萬元，若以總體費用觀點，同時考慮門診其他費用以及復發後住院費用，則未來第一年將為健保節省約 350 萬元，至第五年將節省約 5,300 萬元的支出。建議者並進行四種情境分析，情境一：依據專家意見，假設納入健保後，本品未來五年之市占率將由第一年的 18.8% 增加至第五年的 40.0%，若以藥費觀點，未來第一年將為健保節省約 510 萬元，至第五年約節省 1,800 萬元；若以總體費用觀點，未來第一年將為健保節省約 1,100 萬元，至第五年約節省 3,500 萬元；情境二：不

考慮復發後之住院費用，若以藥費觀點，未來第一年將為健保節省約 170 萬元，至第五年約節省 2,700 萬元；若以總體費用觀點，未來第一年將為健保節省約 280 萬元，至第五年將節省約 3,600 萬元；情境三：假設病患順從率增加至約 57%，若以藥費觀點，未來第一年將為健保節省約 170 萬元，至第五年約節省 2,700 萬元；若以總體費用觀點，未來第一年將為健保節省約 340 萬元，至第五年將節省約 5,000 萬元；情境四：假設病患順從率下降至約 40%，若以藥費觀點，未來第一年將為健保節省約 170 萬元，至第五年約節省 2,700 萬元；若以總體費用觀點，未來第一年將為健保節省約 360 萬元，至第五年將節省約 5,700 萬元。

建議者之財務影響評估報告中採用之數據主要來自 2010-2013 年健保資料庫百萬人抽樣檔(以下簡稱百萬歸人檔)以及 IMS 藥品市場統計資料(IMS National Sales Audit, 以下簡稱 IMS 資料)，其主要假設及理由如下：

1. 病患順從率：建議者比對百萬歸人檔以及 IMS 資料發現，病患並不會完整治療一整年，並據此估算順從率。
2. 每年使用 risperidone 長效針劑(Risperdal Consta®)病患人數：建議者以 IMS 資料中此藥品自 2014 第 2 季至 2016 年第 4 季之銷售量，以季複合成長率(-1.77%)預估未來各季之銷售量，換算為年度銷售量，並依據百萬歸人檔中使用 risperidone 之患者有 90% 為思覺失調症，再考慮順從率，據此推算出各年度使用人數，第一年(2018 年)約 3,600 人，至第五年(2022 年)約 2,700 人。
3. 每年使用 paliperidone 長效針劑(Invega Sustenna®)病患人數：由於百萬歸人檔中尚無 paliperidone 長效針劑資料，而 IMS 資料中僅有 11 季之銷售量，考量到藥品剛上市時，銷售成長較快，之後將趨於緩和，故建議者假設 paliperidone 長效針劑於 2017 年第 1 季至 2022 年第 4 季之成長率將與 risperidone 長效針劑上市後第 11 季至第 35 季銷售量之季複合成長率(4.29%)一樣，進一步利用 IMS 資料估算得到未來各季之銷售量，換算為年度銷售量。建議者並假設 2014 年患者均為新使用者，2015 年起新增之使用量均來自新使用者，依序推算各年度之新使用者與持續使用者人數，在考慮順從率後，預估使用人數將由第一年約 5,900 人增加至第五年約 11,600 人。
4. 市占率：建議者假設本品(aripiprazole 長效針劑)納入健保後第一至五年之市占率會與 paliperidone 長效針劑納入健保後之情形相同，第一年為 5.6%，之後快速增加至第五年的 62.4%。建議者並依據各年度 risperidone 及 paliperidone 長效針劑使用人數估算市占率，並假設在本品納入健保後，前述藥品之使用人數將依比例減少。
5. 本品預估使用人數：本品納入健保後預估使用人數為第一年約 500 人，至第五年約 8,900 人。
6. 本品每人每年藥費：建議者提出每月使用本品 400mg，並在第一劑注射後，須連續口服 14 天 15mg 的 aripiprazole。估計每人第一年需注射 12 劑，以及

- 口服 14 天同成分藥品，第二年起僅需注射 12 劑本品。考慮順從率後，使用本品患者第一年藥費約 49,400 元，第二年起藥費約 48,900 元。
7. 取代品每人每年藥費：建議者提出，使用 risperidone 長效針劑患者每兩週需注射一次，劑量為 25-50mg，第一次使用時須連續口服 21 天 4mg 的 risperidone，估計每人第一年需注射 26 劑以及口服 21 天藥品，第二年起僅需注射 26 劑，注射劑價格採各劑量之市占率加權平均藥價。考慮順從率後，使用 risperidone 長效針劑患者，第一年藥費約 46,200 元，第二年起藥費約 45,600 元。在 paliperidone 長效針劑部分，建議者提出，第一次需注射 150mg (paliperidone 當量)，一週後注射 100mg (paliperidone 當量)，前兩次為 loading dose，之後每月注射一次。估計每人第一年需注射 13 劑，第二年起僅需注射 12 劑，第三劑起之藥價採各劑量市占率加權平均值。考慮順從率後，使用 paliperidone 長效針劑患者第一年藥費約 57,000 元，第二年起藥費約 52,500 元。
 8. 門診費用 (不含藥費)：建議者依據百萬歸人檔中至少有一次主診斷為思覺失調症 (ICD-9-CM=295) 之患者，且於一年內具有持續使用長效針劑紀錄者，估算每人每次門診費用 (不包含藥品費用) 約為 730 元，假設患者均於門診注射藥品，依據此數據、注射次數及順從率，估算使用本品患者每人每年門診費用約 4,200 元，使用 risperidone 長效針劑患者，每人每年門診費用約為 9,100 元，使用 paliperidone 長效針劑患者，第一年每人門診費用約 4,600 元，第二年起約 4,200 元。
 9. 復發率：建議者依據文獻提出，使用本品、risperidone 及 paliperidone 長效針劑患者半年之復發率分別約 11.9%、8.8% 及 18.7%。
 10. 住院費：建議者依據百萬歸人檔中至少有一次主診斷為思覺失調症 (ICD-9-CM=295) 之患者，且於一年內具有持續使用長效針劑紀錄者，估算平均每人每年住院費用約 39,000 元。建議者並假設患者復發後均須住院，並以半年復發率估算本品、risperidone 及 paliperidone 長效針劑每人每年住院費用分別約 4,700、3,500 及 7,300 元。

查驗中心針對建議者所做的財務影響評估分析評論如下：

1. 建議者之財務影響評估分析之架構清楚且說明大致完整。
2. 部分參數來源之操作型定義未詳細說明：包含順從率之估算方式及 risperidone 長效針劑使用在思覺失調症患者之比例。
3. 建議者使用 IMS 資料庫推估 risperidone 及 paliperidone 長效針劑之銷售量進行預估，但銷售量與實際使用情形可能有落差，以致於無法完全反映在健保制度下使用之狀況。
4. 建議者假設新患者在服用第一劑注射後之口服藥品之順從率與針劑相同，由於口服藥品為第一劑注射後開立，若為門診患者，不論其順從率如何，健保均需支付此筆費用，若為住院患者，亦會有專業醫護人員監督服用，因此建

議者之假設有低估口服藥品費用的可能。

5. 建議者在估算住院費用時，乃以文獻中本品與比較品之復發率 (relapse rate) 進行估算，復發之患者僅部分會住院治療，因此可能高估住院率。

查驗中心依據衛生福利部中央健康保險署提供之健保資料庫申報資料，以門住診 (包含急診) 且任一主次診斷碼為思覺失調症 (ICD-9-CM=295, ICD-10-CM=F20 或 F25) 患者，使用 risperidone 或 paliperidone 長效針劑 (以下分別簡稱為 R-LAI 及 P-LAI) 之申報情形進行估算。

在使用人數及市占率的估算部分，R-LAI 自 2004 年 6 月起納入健保後申報量逐年增加，但自 2014 年起逐年減少，而 P-LAI 雖於 2012 年 3 月起納入健保，但健保資料庫中自 2014 年第二季起方有較多的申報量，且呈線性增加。考慮前述情形，在 R-LAI 部分，使用 2014 年第二季至 2016 年第一季之季申報量，以複合成長率 (-2.26%) 估算未來各季申報量後，加總推估未來五年預期申報量，第一年 (2018 年) 約 50,000 支，至第五年 (2022 年) 約 35,000 支；在 P-LAI 部分則以線性迴歸方式，估算未來各季申報量後加總推估未來五年預期申報量，第一年約 51,000 支，至第五年約 100,000 支。為換算各年度藥品使用人數，以 2016 年患者年度平均申報支數 (R-LAI 約 14 支，P-LAI 約 7 支)，推估未來五年使用人數如下：R-LAI 第一年約 3,600 人至第五年約 2,500 人，P-LAI 第一年約 7,200 人至第五年約 14,000 人，並依據人數比例推算舊情境 (本品不納入健保) 之市占率，新情境 (本品納入健保) 之市占率乃參考建議者提出之數據，假設未來五年，本品市占率由第一年的 5.6% 快速增加至第五年的 62.4%，在使用總人數不變的情況下，未來五年本品使用人數在第一年約 600 人至第五年約 10,400 人，R-LAI 及 P-LAI 未來五年市占率及使用人數則依比例減少。

查驗中心依據建議者提出之方式分別估算新病患與舊病患 (持續使用者) 人數：若該年度使用人數較前一年度增加，則假設增加部分為新患者，若該年度使用人數較前一年度減少，則假設無新患者。此外，依據臨床專家意見，使用長效針劑前，會先將患者之口服藥品轉換為與長效針劑同成分之口服藥品且至穩定狀態，同時考慮門診安排時間，本品與 P-LAI 之仿單雖建議每月注射一次，但實務上大多安排每四週回診注射一次，R-LAI 則安排每兩週回診注射一次。

假設患者皆至門診注射，同時考慮到 R-LAI 及 P-LAI 之推估人數乃依據預估之使用量與 2016 年健保資料庫之年度平均申報量相除得到，故在針劑費用部分，乃據此進行換算。依仿單建議，R-LAI 新患者第一次注射後須連續口服三週 risperidone，假設每日劑量 5mg (參考口服藥品仿單建議中間值)，每 mg 價格以 2016 年健保資料庫申報之加權平均價約 10 元計算，針劑每支加權平均價格約 3,600 元，每人每年平均約申報 14 支，假設新患者在使用口服藥品之順從率為 100%，則新患者每人第一年藥費約 51,000 元，舊患者每人每年藥費約 50,000 元。

依據 2016 年健保資料庫申報資料，P-LAI 每支加權平均價格約 9,200 元，每人每年平均申報約 7 支，則患者每人每年藥費約 65,000 元。本品之價格以建議者申請之價格計算，假設每四週注射一次，每年最多可注射 13 次，由於本品與 P-LAI 均為四週注射一次，故假設本品之平均注射次數與 P-LAI 相同約 6.5 次，同時參考本品仿單建議，新患者第一次注射後須連續口服兩週 aripiprazole，假設每日劑量 15mg（參考仿單建議中間值），每 mg 價格以 2016 年申報之加權平均價約 6 元計算，假設新患者在使用口服藥品之順從率為 100%，則本品新患者每人第一年藥品費用約 57,000 元，舊患者每人每年藥品費用約 56,000 元。

由於此類藥品無法由患者攜回自行注射，除藥費之外，每次門診尚有診察費與藥事服務費等其他非藥品之支出，依據健保署提供之 2016 年思覺失調症患者門住診申報資料，於該次門住診有使用 R-LAI 或 P-LAI 者，每次門診除藥品費用外，其他非藥品部分之平均費用約 1,100 元，R-LAI 每年平均約申報 8.8 次，P-LAI 每年平均約申報 6.5 次，假設本品與 P-LAI 相同，每年亦平均使用 6.5 次，據此估算門診其他費用結果如下：R-LAI 患者每人每年約 9,900 元，P-LAI 及本品患者每人每年約 7,300 元。

此外，患者雖使用長效針劑，但仍可能復發入院治療，依據健保署提供之 2016 年思覺失調症患者門住診申報資料，於該次住院有使用 R-LAI 或 P-LAI 者，平均每次住院費用約 92,000 元（含藥品費用），平均住院天數約 42 天，依據建議者提供之資料，使用本品、R-LAI 及 P-LAI 患者半年復發率分別約 11.9%、8.8% 及 18.7%，考慮到並非每位患者均會連續用藥一年，故以半年度復發率計算，患者復發後若住院率為 100%，則平均住院費分別約 11,000、8,000 及 17,000 元，此部分費用與復發率有關，且患者復發後未必均會再入院治療，故復發後之住院費用具有不確定性。

依據查驗中心修訂後之推估，按廠商建議價計算本品納入健保給付後，以藥費觀點，未來第一年約節省 180 萬元至第五年約節省 7,000 萬元；若以整體費用觀點，未來第一年約節省 430 萬元至第五年約節省 1.2 億元。由於市占率、患者之復發後入院率及復發率皆可能影響財務評估結果，故查驗中心亦進行不同情境下之敏感度分析：情境一、參考建議者依據臨床專家意見提出之市占率，未來第一年本品市占率約 18.8%，至第五年約 40%，以藥費觀點，第一年約節省 610 萬元，至第五年約節省 4,400 萬元；若以整體費用觀點，第一年約節省 1,400 萬元至第五年約節省 7,900 萬元。情境二、參考英國 NICE 之實證摘要，假設未來第一年本品市占率為 4%，往後每年增加 4% 至第五年達 20%，以藥費觀點，未來第一年約節省 130 萬元至第五年約節省 2,200 萬元；若以整體費用觀點，則第一年約節省約 310 萬元至第五年約節省 3,900 萬元。情境三、不考慮復發住院費用，以整體費用觀點，未來第一年約節省 230 萬元至第五年約節省 7,400 萬元。情境四、假設患者復發後有 80% 入院治療，以整體費用觀點，未來第一年約節省 390

萬元至第五年約節省 1.1 億元。情境五、假設患者復發後有 60% 入院治療，以整體費用觀點，未來第一年約節省 350 萬元至第五年約節省 1 億元。情境六、假設患者復發後有 40% 入院治療，以整體費用觀點，未來第一年約節省 310 萬元至第五年約節省 9,400 萬元。情境七、假設 R-LAI 之復發率與 P-LAI 相同(約 18.7%)，則當本品患者復發率達 23% 時，由於住院費用增加，以整體費用觀點，將開始為健保增加支出，第一年約增加 5 萬元，第二年將節省費用約 310 萬元，至第五年將節省約 3,300 萬費用。情境八、假設 R-LAI 之復發率與 P-LAI 相同(約 18.7%)，當本品患者復發率達 26.5%，由於住院費用大幅增加，以整體費用觀點，將為健保增加支出，第一年約 200 萬元至第五年約 80 萬元。

依據查驗中心之假設及評估，在藥品費用部分，R-LAI 之每人平均年度藥費最低，其次為本品，P-LAI 最高，故當 R-LAI 之使用量低於某程度後，收載本品將為健保節省藥品費用；在復發住院費用部分，若依據廠商提出之半年復發率，則平均住院費用亦以 R-LAI 最低，本品其次，P-LAI 最高，但若 R-LAI 與 P-LAI 之半年復發率相同時(約 18.7%)，當本品患者復發率低於 23% 時，以整體費用觀點，收載本品仍可為健保減少費用，但復發率達 23% 時，則將開始為健保增加支出(僅第一年)，若復發率持續增加達 26.5% 甚至更高時，未來五年之財務影響將呈現增加的情形；在門診其他費用部分，由於 R-LAI 需每兩週注射一次，故費用最高，其次為本品與 P-LAI。依據健保資料庫申報情形，R-LAI 之市占率呈現逐年下降的趨勢，若此現象持續，未來五年，R-LAI 對於財務影響程度預期將逐年遞減，本品主要取代對象將會是藥品費用較高之 P-LAI，但須注意，若使用本品患者之復發率高於 P-LAI 患者復發率達某一程度，致使復發後住院費用大幅增加，則收載本品反而會使得健保費用增加。

八、經濟評估結論

1. 加拿大、澳洲及蘇格蘭 HTA 組織皆建議給付本品於治療思覺失調症患者。
2. 依據本案建議者提供之財務影響評估報告，若以藥品費用觀點，則未來第一年將為健保節省約 170 萬元，至第五年將節省約 2,700 萬元，若以總體費用觀點，則未來第一年將為健保節省約 350 萬元，至第五年將節省約 5,300 萬元的支出。在調整本品市占率、患者順從率後，整體而言仍可為健保節省之總費用為：第一年約 280 萬元至第五年約 5,700 萬元。
3. 查驗中心重新評估後，以藥費觀點，未來第一年約節省 180 萬元至第五年約節省 7,000 萬元；若以整體費用觀點，未來第一年約節省 430 萬元至第五年約節省 1.2 億元。考慮不同情境下之財務影響，若以藥費觀點，第一年約可節省 130 萬元至 610 萬元，至第五年約可節省 2,200 萬元至 7,000 萬元；若以總體費用觀點，第一年可能增加約 200 萬元至減少約 1,400 萬元的費用，第五年可能增加約 80 萬元至可節省約 1.2 億元的費用。
4. 依據健保資料庫申報情形，R-LAI 之市占率呈現逐年下降的趨勢，若此現象持續，未來五年，R-LAI 對於財務影響程度預期將逐年遞減，本品主要取代對象將會是藥品費用較高之 P-LAI，但須注意，若使用本品患者之復發率高於 P-LAI 患者復發率達某一程度，致使復發後住院費用大幅增加，則收載本品反而會使得健保費用增加。

參考資料

1. 李明濱. 實用精神醫學 (第三版). 3th. ed; 2011.
2. 衛生福利部國民健康署遺傳疾病諮詢. Schizophrenia; SCZD. Published 2017. Accessed 7.14, 2017.
3. WHO. Schizofrenia. Published 2016. Accessed 07.30, 2017.
4. Dean L. Schizophrenia; 2017.
5. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016; 530(7589): 177-183.
6. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *British medical bulletin* 2015; 114(1): 169-179.
7. Frances R Frankenburg M. Schizophrenia Medication. Published 2017. Accessed 07.21, 2017.
8. 財團法人醫藥品查驗中心. 晟德安立舒內服液劑 (Apraz Oral Solution"CENTER")醫療科技評估報告.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=D71E5FA5C6BB7FF8&topn=3FC7D09599D25979; 2013.
9. Shirley M, Perry CM. Aripiprazole (ABILIFY MAINTENA(R)): a review of its use as maintenance treatment for adult patients with schizophrenia. *Drugs* 2014; 74(10): 1097-1110.
10. Pharmaceutical TO. 安立復美達® 持續性藥效肌肉注射用懸浮劑 ABILIFY MAINTENA® a(ripiprazole) for extended-release injectable suspension 仿單. In: Taiwan Otsuka Pharmaceutical; 2016.
11. Methodology WCCfDS. ATC/DDD index. Published 2017. Accessed 07.30, 2017.
12. 衛生福利部食品藥物管理署. 衛生福利部食品藥物管理署之西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證. Published 2017. Accessed 07.30, 2017.
13. CADTH. ARIPIPRAZOLE LONG-ACTING INJECTION (Abilify Maintena — Otsuka Pharmaceuticals Co. & Lundbeck Canada Inc.)Indication: Schizophrenia. Published 2014. Accessed 07.31, 2017.
14. Lancon C, Aghababian V, Llorca PM, Auquier P. Factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): a forced five-dimensional factor analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1998; 98(5): 369-376.
15. PBAC. ARIPIPRAZOLE, 300 mg injection: modified release [1 x 300 mg vial] (&) inert substance diluent [2 x 3 mL syringe], 400 mg injection: modified release [1 x 400 mg vial] (&) inert substance diluent [2 x 3 mL syringe], Abilify Maintena®, Lundbeck Australia Pty Ltd. . PBAC. Published 2014. Accessed 07.31, 2017.

16. NICE. Schizophrenia: aripiprazole prolonged-release suspension for injection(NICE. Published 2014. Accessed 07.31, 2017.
17. SMC. aripiprazole 400mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection (Abilify Maintena®)SMC No. (962/14). SMC. Published 2014. Accessed 07.31, 2017.
18. Majer IM, Gaughran F, Sapin C, Beillat M, Treur M. Efficacy, tolerability, and safety of aripiprazole once-monthly versus other long-acting injectable antipsychotic therapies in the maintenance treatment of schizophrenia: a mixed treatment comparison of double-blind randomized clinical trials. *Journal of market access & health policy* 2015; 3.
19. Naber D, Hansen K, Forray C, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia research* 2015; 168(1-2): 498-504.
20. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 2014; 205(2): 135-144.
21. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry* 2012; 73(5): 617-624.
22. Kane JM, Peters-Strickland T, Baker RA, et al. Aripiprazole once-monthly in the acute treatment of schizophrenia: findings from a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of clinical psychiatry* 2014; 75(11): 1254-1260.
23. Ishigooka J, Nakamura J, Fujii Y, et al. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in Asian patients with schizophrenia: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority study versus oral aripiprazole. *Schizophrenia research* 2015; 161(2-3): 421-428.
24. Citrome L, Kamat SA, Sapin C, Baker RA, Eramo A, Ortendahl J, Gutierrez B, Hansen K, Bently TGK. Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States. *J Med Econ.* 2014; 17(8): 567-576.
25. Einarson TR, Pudas H, Goswami P, Impe Kv, Bereza BG. Pharmacoeconomics of long-acting atypical antipsychotics for acutely relapsed chronic schizophrenia in Finland. *J Med Econ.* 2016; 19(2): 121-130.
26. Sapin C, Hartry A, Kamat SA, Beillat M, Baker RA. Eramo A.

- Pharmacoeconomic comparison of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate from a head-to-head trial in schizophrenia: a US analysis. *Drugs Context*. 2016; 5:212301. DOI:10.7573/dic.212301.
27. Druais S, Doutriaux A, Cognet M, Godet A, Lancon C, Levy P, Samalin L, Guillon P. Cost effectiveness of paliperidone long-acting injectable versus other antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics*. 2016; 34 (4) : 363-391.
 28. Sapin C, Gimeno de la Fuente V, Blancher P, Beillat M. Cost effectiveness analysis of aripiprazole once-monthly versus paliperidone palmitate in Spain. *Value in Health*. 2015; 18:A335-A766.
 29. ATC / DDD Index 2017. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 07.18, 2017.

附錄一、全民健康保險藥品給付規定(106 年)

1.2.2.抗精神病劑 Antipsychotics

1.2.2.1.Clozapine (如 Clozaril)

1.限精神科專科醫師使用。

2.前 18 週使用時，每週需作白血球檢驗，每次處方以七日為限，使用 18 週後，每月作一次白血球檢驗。

3.申報費用時，應檢附白血球檢驗報告。

1.2.2.2.Second generation antipsychotics (簡稱第二代抗精神病藥品，如 clozapine、olanzapine、risperidone、quetiapine、amisulpride、ziprasidone、aripiprazole、paliperidone、lurasidone 等)：(91/9/1、92/1/1、92/7/1、94/1/1、95/10/1、97/5/1、99/10/1、106/1/1)

1.本類製劑之使用需符合下列條件(95/10/1、97/5/1、99/10/1、106/1/1)：

(1)開始使用「第二代抗精神病藥品」時需於病歷記載：

醫療理由或診斷，以及臨床整體評估表 (Clinical Global Impression，簡稱 CGI) 之分數。

(2)經規則使用六至八週後，需整體評估其療效，並於病歷記載：臨床整體評估表之分數。

(3)日劑量超過下列治療劑量時，需於病歷記載理由：

clozapine 400 mg/day

risperidone 6 mg/day

olanzapine 20 mg/day

quetiapine 600 mg/day

amisulpride 800mg/day (92/1/1)

ziprasidone 120mg/day (92/7/1)

aripiprazole 15mg/day (94/1/1)

paliperidone 12mg/day (97/5/1)

lurasidone 120mg/day (106/1/1)

2.本類藥品不得使用於雙極性疾患之鬱症發作。(95/10/1)

3.Olanzapine 用於預防雙極性疾患復發時，限 lithium、carbamazepine、valproate 等藥品至少使用兩種以上，治療無效或無法耐受副作用時使用。(95/10/1)

附錄二、Clinical Global Impression (CGI) Score

1. Severity of illness

Considering your total clinical experience with this particular population, how mentally ill is the patient at this time?

- 0 = Not assessed
- 1 = Normal, not at all ill
- 2 = Borderline mentally ill
- 3 = Mildly ill
- 4 = Moderately ill
- 5 = Markedly ill
- 6 = Severely ill
- 7 = Among the most extremely ill patients

2. Global improvement: Rate total improvement whether or not, in your judgement, it is due entirely to drug treatment.

Compared to his condition at admission to the project, how much has he changed?

- 0 = Not assessed
- 1 = Very much improved
- 2 = Much improved
- 3 = Minimally improved
- 4 = No change
- 5 = Minimally worse
- 6 = Much worse
- 7 = Very much worse

3. Efficacy index: Rate this item on the basis of drug effect only.

Select the terms which best describe the degrees of therapeutic effect and side effects and record the number in the box where the two items intersect.

EXAMPLE: Therapeutic effect is rated as 'Moderate' and side effects are judged 'Do not significantly interfere with patient's functioning'.

Therapeutic effect		Side effects			
		None	Do not significantly interfere with patient's functioning	Significantly interferes with patient's functioning	Outweighs therapeutic effect
Marked	Vast improvement. Complete or nearly	01	02	03	04

Therapeutic effect		Side effects			
		None	Do not significantly interfere with patient's functioning	Significantly interferes with patient's functioning	Outweighs therapeutic effect
	complete remission of all symptoms				
Moderate	Decided improvement. Partial remission of symptoms	05	06	07	08
Minimal	Slight improvement which doesn't alter status of care of patient	09	10	11	12
Unchanged or worse		13	14	15	16
Not assessed = 00					

附錄三、PBAC 之 harm 比較表

1. 間接比較試驗之不良事件表

	ASPIRE US			Hough 2010		
	穩定期	雙盲期		維持期	雙盲期	
	ARI LAI n with event/N(%)	ARI LAI n with event/N(%)	PBO n with event/ N (%)	PP LAI n with event/N (%)	PP LAI n with event/N (%)	PBO n with event/N (%)
任何 TEAE	345/576 (59.9)	170/269 (63.2)	83/134 (61.9)	569/849 (67)	91/205 (44.4)	91/203 (44.8)
嚴重 TEAE	25/576 (4.3)	11/269 (4.1)	9/134 (6.7)	116/849 (14)	11/205 (5.4)	26/203 (12.8)
因 TEAE 放棄治療	28/576 (4.9)	19/269 (7.1)	18/134 (13.4)	52/849 (6)	3/205 (1.5)	1/203 (0.5)
注射處疼 痛	34/576 (5.9)	8/269 (3.0)	5/134 (3.7)	NR	NR	NR
體重增加	40/576 (6.9)	26/269 (9.7)	13/134 (9.7)	~6.5%	15/205 (7.3)	2/203 (1.0)
任何 EPS 或 EPS 相 關事件	75/576 (13.0)	40/269 (14.9)	13/134 (9.7)	9%	6%	2%
抗 EPS 藥 物*	98/576 (17.0)	45/269 (16.7)	14/134 (10.4)	12%	10%	6%
Prolactin 相關 AEs	23/564 (4.1)	5/257 (1.9)	9/126 (7.1)	3%	2%	1%

縮寫: AEs=Adverse events; EPS=extrapyramidal symptoms; NR=not reported; TEAE=treatment emergent adverse event。*使用抗膽鹼藥物(ASPIRE US)

2. 直接比較試驗之不良事件表

事件	Aripiprazole LAI 400 mg n with event/N (%)	Aripiprazole tablets(口服) n with event/N (%)	Aripiprazole LAI 50 mg n with event/N (%)
任何 TEAE	219/265 (82.6)	213/266 (80.1)	106/131 (80.9)
嚴重 TEAE	15/265 (5.7)	15/266 (5.6)	11/131 (8.4)
因 TEAE 放棄 治療	21/265 (7.9)	19/266 (7.1)	24/131 (18.3)

事件	Aripiprazole LAI 400 mg n with event/N (%)	Aripiprazole tablets(口服) n with event/N (%)	Aripiprazole LAI 50 mg n with event/N (%)
注射處疼痛	20/265 (7.5)	6/266 (2.3)	1/131 (0.8)
體重增加	24/265 (9.1)	31/266 (13.2)	7/131 (5.3)
任何 EPS 或 EPS 相關事件	58/265 (21.9)	31/266 (11.7)	16/131 (12.2)
使用抗膽鹼藥物	52/265 (19.6)	46/266 (17.3)	18/131 (13.7)
Prolactin, mean change (SD)	-0.33 (3.07)	0.79 (5.30)	1.11 (3.64)

縮寫：EPS=extrapyramidal symptoms; LS=least squares; SD=standard deviation;
TEAE=treatment emergent adverse event.

附錄四、療效文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期		搜尋條件	篇數
Pubmed	2017.08.01	#1	MESH TERM ('schizophrenia') AND ('aripiprazole long acting injection')	103
		#2	#1 AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	14
		#3	#2 AND (systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp])	11
		#4	selected	4
Embase	2017.08.01	#1	('schizophrenia'/exp OR schizophrenia) AND ('aripiprazole'/exp OR aripiprazole) AND long AND acting AND ('injection'/exp OR injection)	132
		#2	#1 AND ('meta-analysis'/de OR 'systematic review'/de)	13
		#3	#1 AND 'randomized controlled trial'/de	29
		#4	selected	3
Cochrane Library	2017.08.01	#1	Schizophrenia AND aripiprazole long acting injection	25
		#2	#1 AND health technology assessment AND review	1
		#3	selected	0
CRD York University	2017.08.01	#1	Schizophrenia AND aripiprazole long acting injection	0
		#2	selected	0

附錄五、經濟文獻搜尋策略

資料庫	查詢日期	#	關鍵字	篇數
Pubmed	2017.7.26	1.	schizophrenia	127,341
		2	Aripiprazole	3,367
		3	Long-acting	23,352
		4	Persistent release	5,632
		5	once monthly	2,288
		6	AOM	3,198
		7	cost-effectiveness analysis OR cost-utility analysis OR cost-benefit analysis OR cost-minimization analysis OR cost-consequence analysis OR cost studies	350,451
		8	(1 AND 2) AND (3 OR 4 OR 5 OR 6) AND 7	12
Cochrane Library	2017.7.26	1.	“schizophrenia” in “Economic Evaluations”	213
		2.	“aripiprazole” in ”Economic Evaluations”	20
		3.	“long-acting” in “Economic Evaluations”	139
		4	“persistent release”	9
		5	“once monthly” in “Economic Evaluations”	65
		6	“AOM” in “Economic Evaluations”	10
		7.	1 AND 2 AND (3 OR 4 OR 5 OR 6)	4
Embase	2017.7.26	1.	'schizophrenia'/exp OR schizophrenia	191,240
		2	aripiprazole	12,570
		3	'long-acting'	34,904
		4	persistent AND release	8,646
		5	'once monthly'	1,297
		6	aom	4,323
		7	'cost effectiveness' AND analysis OR ('cost utility' AND analysis) OR ('cost benefit' AND analysis) OR ('cost minimization' AND analysis) OR ('cost consequence' AND analysis) OR (cost AND studies)	268,529

		8	1 AND 2 AND (3 OR 4 OR 5 OR 6) AND 7	42
		9	8 AND 'pharmacoeconomics'/lnk	19