

## 全民健康保險藥事小組會議參考資料

### 善思達持續性藥效肌肉注射懸浮劑 100 毫克/毫升

(Invega Sustenna prolonged release suspension for intramuscular injection 100mg/ml )

### 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	Sustenna	成分	paliperidone palmitate
廠商名稱	嬌生公司		
	此廠商是否還有其他同成份健保給付藥品？ <input checked="" type="checkbox"/> 有同成份健保給付藥品(extended release tablets 3/6/9 mg/tab)		
含量規格劑型	prolonged release suspension for intramuscular injection 100 mg/ml (共四個規格量 50/75/100/150 mg eq., 相對包裝分別為 0.5/0.75/1/1.5 毫升)		
廠商申請適應症	治療精神分裂症。		
衛生署許可適應症	治療精神分裂症。		
廠商建議療程	一般劑量：75mg eq. 每月一針 最大劑量：150mg eq. 每月一針		
廠商提出給付限制	<input checked="" type="checkbox"/> 無		
廠商送審需求與主張	比照現行第二代抗精神病藥品之給付規範		
廠商自評是否屬突破創新新藥	<input checked="" type="checkbox"/> 非突破創新新藥		

#### 醫藥科技評估報告摘要

##### 摘要說明：

1. 核價參考品：建議以 Risperdal Consta 或 Invega ER 為本品之核價參考品。
2. 三國醫藥科技評估之給付建議：請見表二。
3. 相對療效：

與 risperidone LAI 相比:

- 有三項 non-inferiority 臨床試驗(PSY-3002、PSY-3006、PSY-3008)；其中前兩者為雙盲試驗，PSY-3008 是開放標記試驗。
- 主要療效指標 PANSS 相對於基礎值的改善程度：PSY-3006 試驗中 paliperidone palmitate 不劣於 risperidone LAI，但 PSY-3002 試驗中由於 paliperidone palmitate 組的建議劑量過低，因此未能證明。PSY-3008 試驗在 per-protocol 分析結果則認為 paliperidone palmitate 不劣於 risperidone LAI。
- 次要療效指標：CGI-S 和 PSP 的試驗結果大致上類似 PANSS 的結果。不過明確地說，這兩個指標在 PSY-3006 及 PSY-3008 二試驗中兩組無統計學上的差異，但在 PSY-3002 試驗中發現此兩指標較有利於(favouring) risperidone LAI，且具統計學上意義。

4. 相對安全性及耐受性：

與 risperidone LAI 相比:

- paliperidone 組相較於 risperidone LAI 組在注射部位疼痛的報告較多。
- AE 及 withdrawal 的頻率在二治療組類似。
- 平均體重變化的百分比幅度小，在所有研究及治療間的差異也不顯著。

5. 成本效益：本申請書陳送了一項本土成本效益分析可供參考。

6. 財務衝擊：本品對於現有的藥品應為取代作用，不致產生財務衝擊。

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	核價參考品 1	核價參考品 2
商品名	Invega Sustenna	Risperdal Consta	Invega ER
主成份/含量	paliperidone palmitate / 78, 117, 156, 234 mg	risperidone / 注射用懸液劑/25, 37.5, 50 mg	paliperidone / 3, 6, 及 9 mg
劑型/包裝	肌肉注射懸液劑 / 0.5, 0.75, 1 及 1.5 ml, 依序代表 50, 75, 100 及 150 mg paliperidone 的規格量	肌肉注射懸液劑 / 25, 37.5, 50 mg/ml	持續性藥效錠 / 3, 6, 及 9 mg
ATC 碼	N05AX13	N05AX08	N05AX13
衛生署許可適應症	治療精神分裂症	治療急性及慢性精神分裂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 亦可減輕伴隨精神分裂症產生之情感症 (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。	精神分裂症、分裂情感性疾患 (Schizoaffective disorder)。
使用族群	同下	同下	同下
健保給付條件	比照現行第二代抗精神病藥品之給付規範	(1) 開始使用「第二代抗精神病藥品」時需於病歷記載：醫	同左

		<p>療理由或診斷，以及臨床整體評估表 (Clinical Global Impression，簡稱 CGI) 之分數。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 日劑量超過 12mg/day 時，需於病歷記載理由。</p> <p>(4) 本類藥品不得用於雙極性疾患之鬱症發作。</p>	
健保給付價	<p>廠商申請價：</p> <p>0.5 ml - 7,254 元/支</p> <p>0.75 ml - 9,794 元/支</p> <p>1 ml - 9,794 元/支</p> <p>1.5 ml 13,294 元/支</p>	<p>25 mg/ml – 3,696 元</p> <p>37.5 mg/ml – 4,897 元</p> <p>50 mg/ml – 6,647 元</p>	<p>3 mg – 91 元</p> <p>6 mg – 162 元</p> <p>9 mg – 178 元</p>
仿單建議劑量與用法	<p>一般劑量：75 mg/月</p> <p>最大劑量：150 mg/月</p>	25-50 mg / 2 週	3-12 mg，QD
療程	每月注射 1 次，持續使用	每 2 週注射 1 次，持續使用	持續使用
每療程(年) 花費	117,528~159,528 元	88,704~159,528 元	32,760~96,840 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	建議不予給付。
澳洲 PBAC	建議予以給付。
英國 NICE	查無資料。

## 【善思達持續性藥效肌肉注射懸浮劑】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 7 月 4 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]

傳統或典型抗精神病藥物(conventional or typical antipsychotic agents) (又稱為第一代抗精神病藥物 first-generation antipsychotics [FGAs])，具有高復發率和包括嗜睡(lethargy)、鎮靜(sedation)、體重增加(weight gain)和性功能障礙(sexual dysfunction)等廣泛的副作用，甚至常見類似 parkinsonism 之運動失調(movement disorders)、靜坐不能(akathisia)、肌肉緊張異常(dystonia) 和遲發性不自主運動(tardive dyskinesia)等急性錐體外徑症狀(acute extrapyramidal side effects [EPS])等中樞神經系統副作用。相較之下，「非典型」抗精神病劑(atypical antipsychotics) (又稱為第二代 second-generation antipsychotics [SGAs])療效範圍較廣，治療劑量下也較無錐體外徑症狀及其他運動功能障礙等副作用。

目前已核准上市之第一代與第二代抗精神病藥物如下表：

First-generation antipsychotics	Benperidol	Pimozide
	Chlorpromazine hydrochloride	Prochlorperazine
	Flupentixol	Promazine hydrochloride

	Fluphenazine hydrochloride Haloperidol Levomepromazine Pericyazine Perphenazine	Sulpiride Trifluoperazine Zuclopendixol acetate Zuclopendixol dihydrochloride
Second-generation antipsychotics	Amisulpride Aripiprazole Olanzapine <b>Paliperidone</b>	Quetiapine <b>Risperidone</b> Sertindole Zotepine

本案藥品成分 paliperidone palmitate 會水解成 paliperidone，paliperidone 為 risperidone 的主要活性代謝物。

## 二、疾病治療藥品於我國之收載現況[2-3]

查詢衛生署藥物許可證網頁，含「paliperidone」成分之藥品共 4 品項，其中三品項為同廠商之口服持續性藥效錠(3/6/9 mg/tablet)，一品項為本案申請之持續性藥效肌肉注射懸浮劑(100 mg/ml)。口服持續性藥效錠之許可適應症為「精神分裂症、分裂情感性疾患(Schizoaffective disorder)」。本品之許可適應症為「治療精神分裂症」。

Paliperidone 之 ATC code 為 N05AX13，相同類別之藥品成分 (N05AX nervous system/psycholeptics/antipsychotics/other antipsychotics) 如下表一：

ATC code	成份名稱	我國是否核可上市	許可之適應症
N05AX07	prothipendyl	無	
N05AX08	<b>risperidone</b>	已有 50 品項許可上市，主要為口服劑型，有三品項為肌肉注射用懸液劑 25/37.5/50mg/vial	治療急性及慢性精神分裂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 亦可減輕伴隨精神分裂症產生之情感症(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。
N05AX10	mosapramine	無	
N05AX11	zotepine	已有 6 品項許可上市，均為口服錠劑劑型。	精神分裂症。
N05AX12	aripiprazole	已有 11 品項許可上市，均為口服錠劑劑型。	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。
N05AX13	<b>paliperidone</b>	除本品持續性藥效肌肉注射懸浮劑外，尚有口服持續性藥效錠三品項。	口服持續性藥效錠之許可適應症為「精神分裂症、分裂情感性疾患 (Schizoaffective disorder)」。 本品之許可適應症為「治療精神分裂症」。

其他 Second-generation antipsychotics 在我國之核可上市情形

ATC code	成份名稱	我國是否核可上市	許可之適應症
N05AL05	amisulpride	已有 16 品項許可上市，均為口服錠劑劑型。	精神分裂症。
N05AH03	olanzapine	已有 14 品項許可上市，多為口服錠劑劑型，有 1 品項為凍晶注射劑。	口服錠劑之許可適應症為精神分裂症及其它明顯有正性及/或負性之精神病，雙極性疾患之躁期發作，預防雙極性疾患之復發。 凍晶注射劑之許可適應症為成人精神分裂及成人雙極性第 I 型躁症之激動症狀。
N05AH04	quetiapine	已有 29 品項許可上市，均為口服錠劑劑型，有 4 品項為持續性藥效錠。	精神分裂症，雙極性疾患之鬱症發作、躁症發作及混合發作。
N05AE03	sertindole	無	

### 三、療效評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	April 25, 2011
澳洲 PBAC	November 2010
英國 NICE	2010
其他	

#### （一）加拿大[4]

CEDAC (The Canadian Expert Drug Advisory Committee)於2011年4月公佈對 paliperidone palmitate (Invega Sustenna – Janssen Inc.)用於schizophrenia成人病患的評估報告。CEDAC不建議將paliperidone palmitate 納入給付。

評估報告系統性檢視了三個由廠商支持的 non-inferiority 臨床試驗 (PSY-3002, PSY-3006, and PSY-3008)，其中二個(PSY-3002 and PSY-3006)為雙盲試驗，一個(PSY-3008)為 open-label 但 blinded assessors 的試驗。三個試驗的 primary outcome 都是與基礎值比較之 total PANSS 的變化，其他的評估指標還包括 Clinical Global Impression — Severity (CGI-S) scale、Personal and Social Performance (PSP) scale、adverse events 及 injection site reactions。PSP scale 包括工作能力和承擔家庭責任的測量，以及有能力進行自我照護，減少照顧者負擔等相關測量；患者及照顧者也表示，較少的用藥及藥物副作用，包括與體重增加間的相關性、認知障礙、睡眠品質及性功能障礙等的影響，都希望在試驗研究中探討。

三個試驗與 risperidone LAI 的比較結果都是 non-inferiority。由於 CEDAC 認為 PSY-3002 與 PSY-3008 可能存在偏差，因此以 PSY-3006 作為主要的評估考量。在此隨機雙盲對照試驗中，CEDAC 認為 paliperidone palmitate long-acting injection (LAI)在降低 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)的效果不劣於(non-inferior) risperidone long-acting injection (LAI)，但在該劑量下(最終劑量中位數之建議劑量比例約 1.33:1)，paliperidone palmitate 較為昂貴(more costly)。

三個試驗的主要設計、主要結果及 CEDAC 對試驗結果的評價整理如下表：



試驗代號	試驗設計	收納病人分組治療與人數		試驗結果/ CEDAC comment
		收納病人總數/試驗期	試驗組治療	
			對照組治療	
PSY-3002	RCT	N = 749/ 53-week	paliperidone palmitate 50 mg (days one and eight), then 25 mg to 75 mg (day 36), followed by 25 mg to 100 mg every four weeks	<p>non-inferiority</p> <p>Withdrawal was more frequently observed in the paliperidone palmitate treatment group compared with the risperidone LAI group: 59% versus 50%, respectively.</p> <p>Comment:</p> <p>The external validity of PSY-3002 was limited because the initiation doses of paliperidone palmitate were lower than those recommended by Health Canada.</p>
	risperidone LAI 25 mg (days eight and 22), followed by 25 mg to 50 mg every two weeks, supplemented in blinded fashion, by oral risperidone at 1 mg to 6 mg per day for the first 28 days and 1 mg to 4 mg per day for up to 21 days following a dose increase in risperidone LAI.			
PSY-3006	RCT	N = 1,220/ 13-week	paliperidone palmitate were 150 mg and 100 mg (intradeltoid injections on days one and eight, respectively), followed by 50 mg or 100 mg (day 36), and 50 mg, 100 mg, or 150 mg (day 64) as intradeltoid or intragluteal injections.	<p>non-inferiority</p> <p>Withdrawal was more frequently observed in the paliperidone palmitate treatment group compared with the risperidone LAI group: 25% versus 23%.</p> <p>Comment:</p> <p>PSY-3006 provided the most internally and externally valid results based on the double-blind design and the appropriate site and dose of initial paliperidone palmitate injections.</p> <p>Given the limitations with studies PSY-3002 and PSY-3008, the Committee focused its deliberations on study PSY-3006.</p>
	risperidone LAI dosing was 25 mg (days eight and 22), 25 mg or 37.5 mg (days 36 and 50), and 25 mg, 37.5 mg, or 50 mg (days 64 and 78) as intragluteal injections. risperidone LAI was supplemented (blinded in PSY-3006) by oral risperidone at 1 mg to 6 mg per day for days one to 28, and then 1 mg to 2 mg per day for up to 21 days following a dose increase in risperidone LAI.			

PSY-3008	open-label design	N = 452/ 13-week	試驗組及治療組之治療劑量同PSY-3006.	<p>non-inferiority</p> <p>Withdrawal was more frequently observed in the paliperidone palmitate treatment group compared with the risperidone LAI group: 28% versus 17%.</p> <p>Comment:</p> <p>PSY-3008 was limited because of the open-label design, which may have biased results. The external validity of PSY-3008 was limited because the trial was conducted exclusively in China and due to the low percentage of patients who had received previous treatment with psychotropic drugs.</p>
----------	-------------------	---------------------	------------------------	---

詳細試驗結果整理如下述：

I. 臨床療效

- 在PSY-3006 試驗中，paliperidone palmitate組及risperidone LAI組的PANSS score相較於基礎值的改善情況(mean (standard deviation [SD]))分別為-18.6 (15.4) (paliperidone palmitate)及-17.9 (14.2) (risperidone LAI)，同時採用per-protocol分析及intention-to-treat分析，paliperidone palmitate不劣於risperidone LAI (non-inferiority margin of -5.0 points)，mean difference (MD) = 0.4, 95% CI: -1.62 to 2.38。但在PSY-3002試驗中，在相較於基礎值的PANSS score改善情形，因為paliperidone palmitate loading dosing的建議劑量過低，因此未能證明paliperidone palmitate不劣於risperidone LAI。在open-label trial (PSY-3008)的per-protocol分析中，paliperidone palmitate則被報告在reducing the PANSS方面不劣於risperidone，但此結論非為intention-to-treat的分析結果。
- CGI-S和PSP的試驗結果大致上類似PANSS的結果，不過明確地說，這兩個指標在PSY-3006及PSY-3008二試驗中兩組無統計學上的差異，但在PSY-3002試驗中發現此兩指標較有利於(favouring) risperidone LAI，且具統計學上意義。

II. 安全性及耐受性

- 在所有試驗中，paliperidone組相較於risperidone LAI組在注射部位疼痛的報告較多，尤以PSY-3006和PSY-3008二試驗的治療差異最大，可能是因為此paliperidone在兩個試驗的初始劑量是透過intradeltoid injections，較臀肌注射(intragluteal injections) (risperidone LAI is recommended to be administered through intragluteal injection)來得痛。
- 三個試驗中，AE及withdrawal的頻率在二治療組類似(similar)。
- 在PSY- 3002試驗中，由於無效(inefficacy)而withdrawal者，paliperidone組相對於risperidone LAI組較頻繁（23% vs 12%）。
- 平均體重變化的百分比幅度小，在所有研究及治療間的差異也不顯著。

## (二) 澳洲[5]

PBAC 於 2010 年 11 月公佈對 paliperidone palmitate (Invega Sustenna – Janssen Inc.)用於 schizophrenia 成人病患急性及維持治療的評估報告。

PBAC 的評估依據主要是基於 PSY- 3006 及 PSY- 3008 二試驗，試驗結果顯示 paliperidone LAI 與 risperidone LAI 在主要評估指標(與基礎值比較之 total PANSS 的變化)及次要評估指標方面無顯著統計差異，雖然 PBAC 於評估報告中有提到二者的投藥頻率不同(paliperidone 四週一次，risperidone 二週一次)，委員會仍基於 paliperidone LAI 相較於 risperidone 注射劑節省成本的理由，同意收載 paliperidone palmitate 納入給付，用於治療精神分裂症病人。且 PBAC 同意 risperidone LAI 是合適的 comparator。

但 PBAC 在報告中提出，最低成本分析的重點在於劑量對等性之判定及因投藥頻率減少而減低的注射費用，且如臨床試驗所註稱：相較於 risperidone，投與 paliperidone 初期不需口服補充 paliperidone。而依據臨床試驗結束時所使用的劑量資料，來決定自口服抗精神病藥物轉換成針劑的有效對等劑量，該方式未包含對所需 loading dose 之影響，其 washout period 也可能不適用已在使用長效針劑的病患，因此 PBAC 委員會認為臨床試驗資料並不穩定且尚未成熟，PSY- 3006 及 PSY- 3008 二臨床試驗中在試驗終點的劑量對於其有效對等劑量的資訊可能不足，不足以作為參考。

## (三) 英國[6]

NICE 於2010年公告「Schizophrenia--the NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care」guideline。此份臨床指引針對schizophrenia在急性期、維持治療、預防復發等疾病歷程之醫療處置(含第一代與第二代抗精神病用藥)成本效益比較，但其中

有關paliperidone的討論都僅止於口服藥的討論，關於長效針劑的討論亦僅止於Long-acting risperidone injection與placebo或oral risperidone之比較，無本案藥品paliperidone LAI之相關評估。

#### (四) 其他

##### (1) Cochrane Library

以《paliperidone》作為關鍵字搜尋Cochrane Library資料庫，僅查獲一份Oral paliperidone for schizophrenia系統性評估報告，但未查獲paliperidone長效針劑之相關評估報告。

##### (2) PubMed[7-19]

以《paliperidone》and《schizophrenia》and《injection》and《clinical》作為關鍵字搜尋PubMed之ProCite資料庫，共查獲13篇相關文獻。經逐一檢視，除前述已提及之PSY-3002、PSY-3002、PSY-3002試驗及一篇olanzapine-LAI、risperidone-LAI、paliperidone-LAI及haloperidol-LAI在經濟決策模型中的成本效益分析外，其餘文獻多為paliperidone之不同劑量與安慰劑在不同疾病進程之比較，例如對急性惡化精神分裂症患者的療效探討及對延緩復發時間上的探討，或於藥物動力學試驗中探討臨床最適劑量；有一篇為美國Drug Effectiveness Review Project探討FDA歷年核准之十類atypical antipsychotics(risperidone (1993), risperidone long-acting injection (2003), olanzapine (1996), quetiapine (1997), ziprasidone (2001), aripiprazole (2002), extended-release paliperidone (2006), asenapine (2009), iloperidone (2009), and paliperidone long-acting injection (2009))之療效、安全性與耐受性的評估報告，此份評估報告系統性回顧1950年至2010年1月的相關文獻，進行直接及間接的統合分析，此份評估報告認為schizophrenia intermediate outcome的量測，例如symptom improvement scales，通常是用以確認藥物治療是否有效(useful in determining efficacy of a drug)，但不是治療的最終目標(ultimate goal of treatment)，因此在長期有效性的評量上，須在證據鏈中有一個在intermediate efficacy measure及long-term effectiveness outcome間的推定連結(presumed link)，但這些連結並不總是能被驗證(are not always proven)，能直接聯結的證據還是較佳(Evidence from a direct link is preferred)。因此，對於paliperidone長效注射劑，報告中認為因缺乏長期有效性的證據資料，對藥物試驗結果的解釋應該謹慎。

##### (3) 廠商資料

本案廠商提供與本藥品相關之完整療效參考資料。除提供CADTH評估報

告、PBAC 評估報告及 PSY-3006 試驗的 poster 與發表文獻及 PSY-3008 試驗的發表文獻外，另有六篇文獻是前述 PubMed 文獻搜尋段落中已提及之 paliperidone 之不同劑量與安慰劑在不同疾病進程之比較，包括對急性惡化精神分裂症患者的療效探討及對延緩復發時間上的探討；此外，有一篇文獻是探討精神藥物服藥配合度與治療效果及醫療支出之關係，有一篇文獻是評估在 paliperidone 治療下的住院率變化，有一份關於台灣受試者參與本藥品研發過程中各臨床試驗之受試者人數的簡要整理(PSY-3001 試驗 48 人；PSY-3003 試驗 21 人；PSY-3007 試驗 39 人；PSY-1008 16 人)。

#### 四、療效評估結論

1. 本案藥品屬「非典型」抗精神病劑(atypical antipsychotics) (或稱為 second-generation antipsychotics [SGAs])，同類藥品於我國已有六個核准上市 (amisulpride、aripiprazole、olanzapine、paliperidone、risperidone、zotepine)。本案藥品 paliperidone palmitate 已有口服持續性藥效錠劑型於國內上市，水解產物 paliperidone 為 risperidone 的主要活性代謝物，risperidone 在國內已有與本案藥品同劑型之肌肉注射用懸液劑核准上市。
2. 加拿大 CEDAC 與澳洲 PBAC 都有針對本案藥品的評估報告，二單位在療效評估方面均依據相同的臨床試驗資料，但 CEDAC 不建議將 paliperidone palmitate 納入給付，而 PBAC 同意收載 paliperidone palmitate 納入給付，用於治療精神分裂症病人，也同意 risperidone LAI 是合適的療效參考品，但在與 risperidone LAI 之劑量對等性，因現有臨床試驗資料中之相關資訊不足，尚不足以判定。
3. PubMed 資料庫亦查獲多篇相關的臨床文獻。但除了加拿大 CEDAC 與澳洲 PBAC 已作為主要評估依據之 PSY-3002、PSY-3006、PSY-3008 三項試驗外，其餘文獻多為 paliperidone 之不同劑量與安慰劑在不同疾病進程之比較，例如對急性惡化精神分裂症患者的療效探討及對延緩復發時間上的探討，或於藥物動力學試驗中探討臨床最適劑量；美國 Drug Effectiveness Review Project 有一篇探討 FDA 歷年核准之十類 atypical antipsychotics 之療效、安全性與耐受性的評估報告，報告認為 schizophrenia intermediate outcome(例如 symptom improvement scales) 的量測，通常是用以確認藥物治療是否有效，但不是治療的最終目標，因此在長期有效性的評量上，須在證據鏈中有一個在 intermediate efficacy measure 及 long-term effectiveness outcome 間的推定連結，但這些連結並不總是能被驗證。因此，對於 paliperidone 長效注射劑，報告中認為因缺乏長期有效性的證據資料，對藥物試驗結果的解釋應該謹慎。

## 五、經濟評估報告（含文獻回顧摘要）

來源	報告日期
加拿大 CADTH	√(2011 年 4 月)
澳洲 PBAC	√(2010 年 11 月)
英國 NICE	√至民國 100 年 06 月 15 日止皆查無資料
其他	MEDLINE、EMBASE 及 Cochrane 等電子資料庫（至民國 100 年 06 月 15 日止）

### （一）加拿大[4]

廠商所送 paliperidone palmitate 和 risperidone LAI 的最低成本分析 (cost-minimization)，乃根據兩藥在臨床試驗中、療效性和安全性相似的宣稱，而兩藥相當劑量比例為 paliperidone palmitate vs. risperidone LAI 1:1（產品專論，product monograph），及 1.33:1（研究 PSY- 3008 的最終劑量中位數）。在價格申請上（廠商機密未公開），paliperidone palmitate 的每月費用（由 75 毫克/月 [\$456 加幣] 到 100 毫克/月 [未公開]）與 risperidone LAI（37.5 毫克/每隔一周，\$469 加幣）相似。

委員會認為，paliperidone palmitate 及 risperidone LAI 的劑量應參考研究 PSY- 3006，因為該研究似乎是最相關的；而該研究的最終劑量中位數所建議的劑量比例大於 1.33:1。在這個比例之下，paliperidone palmitate 的每月費用高於 risperidone LAI（25 毫克/每 2 週；\$313 加幣）。

委員會認為成本比較分析未考量兩藥臨床療效性和劑量的不確定性，因此無法全面評估 paliperidone palmitate 及 risperidone LAI 的成本效益。

在建議劑量下，paliperidone palmitate 的每月費用（75 到 150 毫克，每月施注；456 到 [未公開] 加幣）高於 risperidone LAI（25 到 50 毫克，每 2 週施注；\$313 到 626 加幣）。

CEDAC 利用保密資料（包括保密定價）制定收載建議，而廠商要求將資料保密是根據 CDR 的保密準則。

### （二）澳洲[5]

PBAC 基於 paliperidone LAI 比 risperidone 注射劑費用節省，而建議收載 paliperidone LAI 於 PBS 處方集中，用於治療精神分裂症病人。核價所採用的相對劑量 (dose relativity) 是根據美國市場與 Medicare 的資料，即 paliperidone 注射劑：risperidone 注射劑為 1：1.32。但基於兩藥相對劑量比例不確定的考量下，PBAC 認為應觀察 PBS 用藥資料 12 個月。而就核價目的而論，PBAC 同意病人在用 risperidone 口服藥調整 risperidone 注射劑藥量 (titration) 期間亦可能有互抵效果 (offset) – 因為需 3 週才發生療效，及每 4 週需要施注額外的 risperidone。PBAC 計算相對劑量的方法摘要詳見表四。

表四 PBAC 計算相對劑量的方法

議題	結果
<p>臨床實務中的相對劑量</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 試驗 PSY -3006 中的加權最終劑量 (weighted final doses) 代表“非穩定狀態”的患者的平均劑量</li> <li>➤ 以研究結果劑量所加權計算的相對劑量- 1 mg risperidone LAI: 1.76 mg paliperidone LAI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 以美國於 2010/4 的上市後藥品銷售資料中 paliperidone LAI 的加權平均劑量，作為澳洲臨床實務中的 paliperidone LAI 加權平均劑量</li> <li>➤ risperidone LAI 的加權平均劑量是根據 2010/4 月通過澳洲 Medicare 的草案</li> <li>➤ 建議適用於澳洲臨床實務中的相對劑量為 - 1 mg risperidone LAI: 1.32 mg paliperidone LAI</li> </ul>

廠商所送的資料指出：臨床試驗中的病人是在非穩定狀態下開始治療，因為之前的藥物廓清期 (wash out period)，病人唯有在第 8 天才能達到治療穩定狀態 (已分別在第 1 及 8 天接受 150 及 100 毫克的負荷劑量)，因此臨床試驗並無法捕捉病人在穩定狀態下更換治療的情形，而病人的啟始劑量因此是 1：1 的比例。是以該陳送資料結論：需要能足以反映 paliperidone palmitate 及 risperidone LAI 在非穩定狀態及穩定狀態下的整體平均劑量 (及相對劑量) 之資料。

該意見書也計算因注射頻次降低所抵消的成本。

該資料與其優勢宣稱一致，提出了階段性的經濟評估：以與 risperidone LAI 的比較 (成本效用分析) 作為主要分析；再以與 olanzapine LAI 的成本比較作為次要分析。

但在聽取 PBAC’s Economics Sub-Committee (ESC) 的建議後，廠商陳送了最低成本分析，同時考量各比較藥品間不同的藥物施予費用及口服抗精神病補充品的需求。PBAC 同意最低成本分析會比廠商原陳送的成本效用分析合適。

廠商並推估在第 5 年的可能用藥人數應少於 10,000 人/年，但 PBAC 認為該估計值極可能低估。

廠商根據原陳送的成本結果分析，推估在第 5 年、該藥對 PBS 的淨成本 (net cost) 為少於 1 千萬澳幣/年。但廠商並未根據再陳送的最小成本分析方式推估該藥對 PBS 的淨成本。

### (三) 英國

至民國 100 年 06 月 15 日止皆查無資料。

### (四) 其他

1. 於 2011 年 6 月 15 日進行以下文獻搜尋，以關鍵字 "paliperidone palmitate" 及 "cost" 搜尋 PubMed (Procite)，共查得 2 篇文獻，但未發現相關之經濟研究文獻。
2. 在 Embase 中，以下表之策略進行搜尋，結果共查得 4 篇文獻，但未發現相關之經濟研究文獻。

	Search Query	Results
#1	'paliperidone'/exp OR paliperidone AND ('palmitate'/exp OR palmitate)	56
#2	'paliperidone'/exp OR paliperidone AND ('palmitate'/exp OR palmitate) AND 'human'/de AND 'schizophrenia'/de	29
#3	'paliperidone'/exp OR paliperidone AND ('palmitate'/exp OR palmitate) AND ('cost'/exp OR cost)	4

3. 另手動搜尋相關文獻，發現一篇”Cost-effectiveness of olanzapine long-acting injection in the treatment of patients with schizophrenia in the United States: a micro-simulation economic decision model” [20]，雖然研究藥物非本申請藥物，但 paliperidone 及 risperidone 長效注射劑 (LAI) 皆是 olanzapine LAI 的比較品，因此亦簡單摘錄其中有關 paliperidone LAI 及 risperidone LAI 的比較結果。

在美國，基於保險公司付費者觀點，進行一年的微模擬 (micro-simulation) 經濟分析，該研究假設 paliperidone-LAI 及 risperidone-LAI 的復發率皆為 33%，復發後需要門診照顧的比例皆為 29%，用藥後可維持病情穩定的比例皆為 44%，及治療後可獲得的調



整品質後存活人年 (Quality Adjusted Life Years, QALYs) 皆為 0.667 QALY。基礎案件分析結果顯示兩藥的差異僅在藥品費用的不同，兩藥比較的經濟結果可見下表：

單位:美元

	Paliperidone-LAI	Risperidone-LAI
直接醫療總費用	16,190	15,207
復發事件門診照顧費用	1,009	1,009
復發事件住院照顧費用	6,899	6,899
不良反應總費用	710	710
藥品費用	6,096	5,113

4. 廠商提供一份在台灣執行的五年藥物經濟模式報告 (送件資料之附件八)，該結果推估：Invega Sustenna 相較於 Risperdal Consta，對精神分裂症患者是具優勢的 (dominant) 治療 - 可獲得 0.081 QALY，降低 0.072 次復發次數，並降低 32,047 元。

由於廠商並未提供已建立的模型電子檔，本報告並無法逐步檢視其模擬過程與結果，僅能就其書面資料進行了解。此報告中六類療效參數(包括復發率、遵醫囑性(用藥配合度)、副作用發生率、停/換藥機率、死亡率、效用)中絕大多數採用國外文獻及臨床指引資料；另外採用國內之生命表、精神分裂病人年齡分布、各種藥費及相關資源耗費成本則採國內資料。

針對該報告所敘述的模式建立邏輯與參數引用來源，本報告提出以下討論：

- (1) 有關臨床路徑 (Invega Sustenna 或 Risperdal Consta 之後換其它藥物的種類及機率) 的建立，乃參考 3 位臨床專家的意見；此部份恐有不確定性。
- (2) 雖然目前並未有精神分裂症前後線藥物的使用規範，而多仰賴臨床醫師的專業判斷；但一般而言 (尤其在有醫院總額的限制之下)，醫師應該會由相對較便宜及較不具侵入性的口服藥開始。為驗證此觀點，本報告初步分析民國 96 及 97 年的 100 萬健保資料庫歸人檔發現：民國 97 年的新發、因精神分裂症而接受

門、住診的病人共 492 位，其中只有 14 人在該年度曾接受 Risperdal Consta 注射劑治療，不到 3%。因此模式中所謂把 Invega Sustenna 及 Risperdal Consta 「第一線用藥」而調查的臨床路徑與機率，是否有更進一步的情境假設則未見報告中說明。

## 六、我國之適用性

### (一) 核價參考藥品選擇之建議依據

根據廠商申請 Invega Sustenna 健保給付適應證及條件內容，本報告建議以健保已給付、同屬「N05AX Other antipsychotics」[2]、同為肌肉注射懸液劑、且有對決臨床試驗的 Risperdal Consta (N05AX08) 作為主要核價參考品。

另 paliperidone 成份已受健保給付、但為持續性藥效錠劑的 Invega ER，則建議作為次要核價參考品。

### (二) 用在哪些病人群較符合成本效益

根據廠商所提供、在台灣執行的五年藥物經濟模式結果：在做為精神分裂症患者的第一線治療上，Invega Sustenna 相較於 Risperdal Consta，是具優勢的 (dominant) 治療 - 可獲得 0.081 QALY，降低 0.072 次復發次數，並降低 32,047 元。

### (三) 疾病負擔

根據衛生統計系列 (四) 全民健康保險醫療統計：民國 94-98 年的門、住診人數資料中，因 ICD 9 碼為 295 - 精神分裂症 (schizophrenic disorders) 的病人數，除了在 95 年略為減少外，其餘皆以每年 0.20% ~ 1.41% 的比例增加，可詳見表五。

表五 民國 94-98 年門、住診合計 (包括急診) 精神分裂症患者總人數

	94	95	96	97	98
精神分裂症	76,528	76,457	76,998	7,7152	78,243
較前一年增減率		-0.09%	0.71%	0.20%	1.41%

本研究也分析民國 97 年健保的系統抽樣檔，以了解精神分裂症患者的醫療

花費狀況。若僅以門診及住院檔中主診斷碼為(ICD-9 碼)295 的申報資料分析，可推算該年度門診及住院人次分別為 1,155,500 及 155,580 人次，而平均一次門診及住院的醫療費用分別為 2,484 及 44,781 元，可詳見表六。

表六 民國 97 年門、住診 (包括急診) 精神分裂症就診人次及費用

	門診			住院		
	人次	總醫療費用	平均	人次	總醫療費用	平均
抽樣檔	2,311	5,740,507		7,779	348,347,880	
全國*	1,155,500	2,870,253,500	2,484	155,580	6,966,957,600	44,781

\*全國人次的推估：門診資料放大 500 倍；住院資料放大 20 倍

而在藥品費用上，如光就本申請藥品之同屬 N05AX 的藥品分析，民國 97~99 年該類藥品申報之總醫令金額依序約為 11 億，12 億，及 13 億台幣，每年以約 8.3% 的比例成長。若再細分該類產品為口服及注射劑型二類，則各年度的醫令總量及金額可詳見表七，其中注射劑雖佔各年度的醫令總量約 0.2%，但因品項金額較高，其佔各年度的醫令金額約 14.7~17.5%，且比例逐年增高。

表七 民國 97-99 年 N05AX 藥品的醫令總量及金額

	品項	97 年醫令		98 年醫令		99 年醫令	
		總量 (%)	金額 (%)	總量 (%)	金額 (%)	總量 (%)	金額 (%)
口服製劑	56	26,502,366 (99.9)	943,566,292 (85.3)	28,097,304 (99.8)	1,018,129,016 (84.4)	29,575,211 (99.8)	1,052,212,347 (82.5)
注射製劑	3	38,108 (0.1)	163,039,280 (14.7)	44,307 (0.2)	188,376,899 (15.6)	53,905 (0.2)	223,767,928 (17.5)

(健保局統計中心提供)

#### (四) 預算衝擊部份

本報告亦認為本品在進入市場後，將逐步取代現有 Risperdal Consta 的市場，因此所造成的預算衝擊主要來自本品與 Risperdal Consta 在相同療程劑量下的價格差異，及潛在的使用人口數。

廠商所陳送的預算衝擊分析符合邏輯且過程敘述詳細，但本報告仍提出以下幾點討論：

1. 相同療程劑量下的價格差異：廠商以 Risperdal Consta 各劑量-25 mg，37.5 mg，及 50 mg 的使用比例估計 Invega Sustenna 25 mg，37.5 mg，及 50 mg 的未來使用比例，並因此計算 Invega Sustenna 的加權藥費 (因 150 mg 的需求少，故不列入加權計算)。但兩藥同療效的相當劑量仍未明確，

不同使用劑量又代表病人不同的嚴重程度及遵醫囑行為，因此不應直接引用乃致加權。

2. 潛在的使用人口數：同上，廠商是以 Risperdal Consta 的總預算金額除以加權藥費而得到使用人口數，因此不確定變高。

廠商宣稱 Invega Sustenna 是取代較貴的 Risperdal Consta，所以將會節省健保藥費支出，但單以一位患者一年療程花費區間來看，用 Invega Sustenna 需 117,528 (50 mg 持續用一年) ~ 159,528 元 (150 mg 持續用一年)，用 Risperdal Consta 需 88,704 (25 mg 持續用一年) ~159,528 元 (50 mg 持續用一年)，而 Sustenna 150 mg 的臨床使用需求又很低，本報告因此認為 Invega Sustenna 取代 Risperdal Consta 後增加健保藥費支出的機率相對較高；但由於使用人數及相差的藥費不多，因此產生的預算衝擊應該不大。

## 七、經濟評估結論

1. 加拿大 CEDAC 認為，paliperidone palmitate 及 risperidone LAI 的等效劑量比例應大於 1.33:1 (參考研究 PSY- 3006)，雖 paliperidone palmitate 的每月費用高於 risperidone LAI，或兩藥的成本比較仍不確定，但建議收載。
2. PBAC 基於 paliperidone LAI 比 risperidone 注射劑節省成本的基礎，而建議收載 paliperidone LAI 於 PBS 處方集中，用於治療精神分裂症病人；但仍不確定兩藥的等效劑量比例及藥物成本。
3. Invega Sustenna 上市後，應會逐步取代現有 Risperdal Consta 的市場，所造成的預算衝擊主要來自本品與 Risperdal Consta 在相同療程劑量下的價格差異，及潛在的使用人口數。Invega Sustenna 或許會增加健保藥費支出，但產生的預算衝擊應該不大。

## 參考資料

1. Schizophrenia (update) (accessed on 20110527)  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11786/43607/43607.pdf>
2. WHO-ATC code <http://www.whooc.no/atcddd>
3. 衛生署藥物許可證網頁
4. CEDAC final recommendation--paliperidone palmitate (Invega Sustenna – Janssen Inc.)  
[http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Invega-Sustenna\\_April-29-11.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Invega-Sustenna_April-29-11.pdf)
5. Public summary document--paliperidone palmitate  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B1EAE85F366651>

[FCCA257847002A8247/\\$File/Paliperidone%20INVEGA%20SUSTENNA%20Janssen-Cilag%20PSD%205-12%202010-11%20FINAL.pdf](http://www.fda.gov/oc/ohrt/FCCA257847002A8247/$File/Paliperidone%20INVEGA%20SUSTENNA%20Janssen-Cilag%20PSD%205-12%202010-11%20FINAL.pdf)

6. Schizophrenia--the nice guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care(updated edition) <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11786/43607/43607.pdf>
7. Alphs, L., C. A. Bossie, J. K. Sliwa, Y. W. Ma, and N. Turner. "Onset of Efficacy With Acute Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate Treatment in Markedly to Severely Ill Patients With Schizophrenia: Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-Blind Clinical Trial." *Ann Gen Psychiatry* 10, no. 1 (2011): 12.
8. Bishara, D., and D. Taylor. "Upcoming Agents for the Treatment of Schizophrenia: Mechanism of Action, Efficacy and Tolerability." *Drugs* 68, no. 16 (2008): 2269-92.
9. Bossie, C. A., J. K. Sliwa, Y. W. Ma, D. J. Fu, and L. Alphs. "Onset of Efficacy and Tolerability Following the Initiation Dosing of Long-Acting Paliperidone Palmitate: Post-Hoc Analyses of a Randomized, Double-Blind Clinical Trial." *BMC Psychiatry* 11 (2011): 79.
10. Furiak, N. M., H. Ascher-Svanum, R. W. Klein, L. J. Smolen, A. H. Lawson, W. Montgomery, and R. R. Conley. "Cost-Effectiveness of Olanzapine Long-Acting Injection in the Treatment of Patients With Schizophrenia in the United States: a Micro-Simulation Economic Decision Model." *Curr Med Res Opin* 27, no. 4 (2011): 713-30.
11. Gopal, S., C. Gassmann-Mayer, J. Palumbo, M. N. Samtani, R. Shiwach, and L. Alphs. "Practical Guidance for Dosing and Switching Paliperidone Palmitate Treatment in Patients With Schizophrenia." *Curr Med Res Opin* 26, no. 2 (2010): 377-87.
12. Gopal, S., D. W. Hough, H. Xu, J. M. Lull, C. Gassmann-Mayer, B. M. Remmerie, M. H. Eerdeken, and D. W. Brown. "Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate in Adult Patients With Acutely Symptomatic Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Response Study." *Int Clin Psychopharmacol* 25, no. 5 (2010): 247-56.
13. Hoy, S. M., L. J. Scott, and G. M. Keating. "Intramuscular Paliperidone Palmitate." *CNS Drugs* 24, no. 3 (2010): 227-44.
14. Li, H., Q. Rui, X. Ning, H. Xu, and N. Gu. "A Comparative Study of Paliperidone Palmitate and Risperidone Long-Acting Injectable Therapy in Schizophrenia." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35, no. 4 (2011): 1002-8.
15. Marchese, G., B. Pittau, G. Casu, G. Peddio, G. P. Spada, M. Pira, A. Deriu, F. Portesani, C. Pisu, P. Lazzari, and L. Pani. "A Comparison of Continuous

- Subcutaneous Paliperidone Infusion and Repeated Subcutaneous Injection of Risperidone Free-Base in Rats." *Eur Psychiatry* 25, no. 2 (2010): 92-100.
16. McDonagh, M., K. Peterson, S. Carson, R. Fu, and S. Thakurta. Drug Class Review--Atypical Antipsychotic Drugs, July 2010, Drug Effectiveness Review Project, Oregon Evidence-based Practice Center (2010).
  17. Nasrallah, H. A., S. Gopal, C. Gassmann-Mayer, J. A. Quiroz, P. Lim, M. Eerdeken, E. Yuen, and D. Hough. "A Controlled, Evidence-Based Trial of Paliperidone Palmitate, a Long-Acting Injectable Antipsychotic, in Schizophrenia." *Neuropsychopharmacology* 35, no. 10 (2010): 2072-82.
  18. Pandina, G. J., J. P. Lindenmayer, J. Lull, P. Lim, S. Gopal, V. Herben, V. Kusumakar, E. Yuen, and J. Palumbo. "A Randomized, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 3 Doses of Paliperidone Palmitate in Adults With Acutely Exacerbated Schizophrenia." *J Clin Psychopharmacol* 30, no. 3 (2010): 235-44.
  19. Samtani, M. N., A. Vermeulen, and K. Stuyckens. "Population Pharmacokinetics of Intramuscular Paliperidone Palmitate in Patients With Schizophrenia: a Novel Once-Monthly, Long-Acting Formulation of an Atypical Antipsychotic." *Clin Pharmacokinet* 48, no. 9 (2009): 585-600.
  20. Furiak, N.M., Ascher-Svanum, H., Klein, R.W., Smolen, L.J., Lawson, A.H., Montgomery, W. and Conley, R.R. "Cost-effectiveness of Olanzapine Long-acting Injection in the Treatment of Patients with Schizophrenia in the United States: a Micro-simulation Economic decision." *Curr Med Res & Opin* 27, no. 4 (2011): 713-730.