

銳思定膜衣錠 (Rexulti tablets)

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	Rexulti tablets	成分	Brexipiprazole
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	1 mg/tablet、2 mg/tablet、3 mg/tablet、4 mg/tablet；膜衣錠		
主管機關許可適應症	思覺失調症		
建議健保給付之適應症內容	思覺失調症		
建議健保給付條件	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有，_____		
建議療程	起始劑量為第1天至第4天，每日一次，每次1毫克； 目標劑量為每日一次，每次2至4毫克。在第5天至第7天時， 將劑量調整至每日2毫克，然後根據病人的臨床反應與耐受性， 在第8天將劑量調整至4毫克。		
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 checked="" type="checkbox"/> 無同成分（複方）健保給付藥品 <input type="checkbox"/> 有，藥品名為_____，從民國____年____月____日起開始給付		

醫療科技評估報告摘要

摘要說明：

- 一、參考品：綜合考量我國核發之藥品許可證情形以及健保給付規定，針對本案目標族群，ziprasidone、lurasidone、olanzapine、quetiapine、amisulpride、risperidone、zotepine、aripiprazole 及 paliperidone 皆可能為療效參考品；其中 risperidone (N05AX08)、zotepine (N05AX11)、aripiprazole (N05AX12) 及 paliperidone (N05AX13) 與本案藥品 ATC 前 5 碼相同；而 aripiprazole 與本案藥品具直接比較試驗，lurasidone 與本案藥品具間接比較證據。
- 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）：針對「思覺失調症」病人接受 brexpiprazole 治療的相對療效及安全性評估文獻，經電子資料庫平台的文獻搜尋，在直接比較證

據，共尋獲 5 篇第三期隨機對照試驗：包括 4 項於治療「急性 (acute) 思覺失調症」之 NCT02054702、BEACON (NCT01393613)、VECTOR (NCT0139642) 及 NCT01451164；1 項用於「維持治療」之 EQUATOR 試驗。在間接比較證據，共納入 2 篇統合分析。

(一) 直接比較證據

1. 急性 (acute) 思覺失調症

(1) 活性藥品對照

NCT02054702 為第 IIIb 期、隨機分派、探索性 (exploratory)、開放式、多中心、彈性劑量試驗 (flexible-dose study)。於接受住院治療/持續住院之急性復發的思覺失調症病人，比較給予彈性劑量的 brexpiprazole (1 至 4 mg/天) 或 aripiprazole (10 至 20 mg/天)。結果顯示於治療第 6 週時，2 組相較於基期皆能顯著改善 PANSS 總分 (最小平方平均值可分別改善-22.9 分及-19.4 分，p 值皆<0.0001)；而 brexpiprazole 相較於 aripiprazole，略有改善神病理學及病人功能測量的評分，亦可提高治療反應率 (60.9% 及 48.5%)；而不論是 brexpiprazole 或 aripiprazole，皆可改善自基期至第 6 週 CGI-S 評分。在安全性部分，2 組發生至少 1 件 TEAE 的發生率相當，而 brexpiprazole 有較低錐體外症候群 (extrapyramidal symptoms, EPS) 相關的 AE 發生率 (14.1% 及 30.3%)。

(2) 安慰劑對照

BEACON (NCT01393613)、VECTOR (NCT01396421) 及 NCT01451164 試驗皆為第 III 期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照試驗。比較 3 種固定劑量的 brexpiprazole 相較於安慰劑於治療急性思覺失調症成人病人。3 項試驗之主要評估指標皆為 PANSS 總分自基期至第 6 週的改變量。BEACON 試驗顯示 brexpiprazole 4 mg/天相較於安慰劑，統計上可顯著降低 PANSS 總分 (治療差異為-6.47, p=0.0022)，亦可改善 CGI-S 評分與多項次要評估指標。VECTOR 試驗指出 brexpiprazole 2 mg/天及 4 mg/天相較於安慰劑，統計上皆可顯著大幅降低 PANSS 總分 (治療差異分別為-8.72 及-7.64) 及 CGI-S 評分 (治療差異分別為-0.33 及-0.38)。NCT01451164 日本族群的試驗結果指出，只有 brexpiprazole 2 mg/天相較於安慰劑，統計上可顯著減少 PANSS 總分 (治療差異為-7.32, p=0.0124)，而在 PANSS 負性次量表及 PANSS Marder 負性因子評分改善，brexpiprazole 4 mg/天及 brexpiprazole 2 mg/天皆顯著優於安慰劑。

2. 維持治療

EQUATOR (NCT01668797) 為第 III 期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照之多國多中心試驗，試驗結果顯示，在維持治療期，brexpiprazole 1 mg/天至 4 mg/天 (最後 1 次訪視之平均劑量為 3.6 mg) 相較於安慰劑，統計上可顯著延長

精神病症狀即將復發的時間，HR 為 0.292 (95% CI 為 0.156 至 0.548； $p<0.0001$)，且符合即將復發條件的病人比例，brexpiprazole 統計上亦顯著低於安慰劑 (13.5%及 38.5%； $p<0.0001$)。

(二) 間接比較證據

1. Kishi 等人 (2018) 的統合分析比較 brexpiprazole 4 mg/天及 2 mg/天用於治療急性思覺失調症，結果顯示，在 PANSS 總分、PANSS 負性評分、反應率、CGI-S 評分及 CGI-I 評分，brexpiprazole 4 mg/天及 2 mg/天皆優於安慰劑；而 PANSS 活性評分僅 brexpiprazole 2mg/天呈現優於安慰劑。但 brexpiprazole 相較於安慰劑，有較高體重增加的發生率；而 brexpiprazole 4 mg/天相較於 2 mg/天，則有較高發生 EPS 症狀的風險。
2. Ng-Mak 等人 (2018) 的網絡統合分析結果指出，lurasidone 相較於 brexpiprazole，療效評估並未達統計上顯著差異；但在體重改變、總膽固醇及低密度脂蛋白指標，皆呈現顯著差異，結果皆傾向於 lurasidone，然而 lurasidone 會有 1 半體重增加 $\geq 7\%$ 的風險趨勢。

四、醫療倫理：雖無相關系統性收集之資訊可供參考，本報告於內文整理 CADTH (加拿大) 所公告的評估報告呈現加拿大之病人代表團體意見提及，許多抗精神病藥品雖具有相似的療效，但病人個體存在著不同的治療反應，因此特定的藥品不一定對所有病人具備相同的治療效果，提供額外的治療選擇具其重要性。

五、成本效益：建議者提供一份以健保署觀點執行之國內藥物經濟學研究報告，評估時間為五年，比較品分別為 aripiprazole、paliperidone 及 risperidone，經成本、療效 3%折現後研究結果 ICER 值對應為 NT\$144,230、Dominant 及 NT\$1,366,832，顯示本品具成本效益。

六、財務衝擊：依據建議者所提供之財務影響分析，若依建議者建議給付條件收載本品後，預估第一年至第五年間約 2,800 名至 6,100 名思覺失調症之患者使用本品治療，依建議者提出之價格計算，其年度藥費約第一年 9,100 萬元至第五年 2 億元間，扣除可取代的現有治療費用後，以藥費觀點，預估第一年至第五年財務影響約為 930 萬元至 2,000 萬元間；若以健保總額觀點，預估第一年至第五年財務影響約節省 2,000 萬元至 4,200 萬元間。

本報告認為財務影響分析之架構清楚且概要說明各項參數與假設，且檢附電子檔有助於驗證工作進行，然取代品的設定與現行臨床慣用的品項不盡相同。查驗中心經校正參數重新推估後，預估未來五年適用本品人數約為第一年 5,200 人至第五年 1.1 萬人間，本品年度藥費約第一年 1.7 億元至第五年 3.6 億元間，扣除可取代的現有治療費用後，未來五年財務影響，若以藥費觀點約為第一年 4,200 萬元至第五年 8,900 萬元間；若以健保總額觀點則約為第一年 5,000 萬元至第五年 1.1 億元間。本報告依據建議者假設的不同復發率進行敏感度分析，其結果彙整如下表：

本報告之財務影響分析結果彙整表

	調整之參數	本品財務影響 (總額觀點)
	統合分析研究中第二代抗精神病藥物全年復發率	
基礎方案分析	平均值	約增加 5,000 萬元至 1.1 億元
敏感度分析 1	最大值	約增加 2,800 萬元至 5,900 萬元
敏感度分析 2	最小值	約增加 6,900 萬元至 1.47 億元
敏感度分析 3	半年復發率	約增加 4,500 萬元至 9,600 萬元

表一 本次提案藥品與目前健保已收載藥品 (參考品) 之比較資料

	本案藥品	參考品 1
商品名	Rexulti® tablet	OTSUKA Abilify® tablet
主成分/含量	Brexpiprazole	Aripiprazole
劑型/包裝	1 mg/tablet、2 mg/tablet、3 mg/tablet、4 mg/tablet；膜衣錠	2 mg/tablet、5 mg/tablet、10 mg/tablet、15 mg/tablet、20 mg/tablet、30 mg/tablet；錠劑
WHO/ATC 碼	N05AX16	N05AX12
主管機關許可適應症	思覺失調症	成人和青少年(13 至 17 歲)的思覺失調症。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。第一型雙極性疾患維持治療之鋰鹽或 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。妥瑞氏症。
健保給付條件	擬訂中	如附錄一
健保給付價	擬訂中	2 mg/tablet =15.9 元 5 mg/tablet =38.8 元

		10 mg/tablet =66 元 15mg/tablet =66 元 20 mg/tablet =89 元 30 mg/tablet =89 元
仿單建議劑量與用法	<p>REXULTI 對成人的建議起始劑量為第 1 天至第 4 天，每日一次，每次 1 毫克，可與食物一起服用或單獨服用；</p> <p>REXULTI 對成人的建議目標劑量為每日一次，每次 2 至 4 毫克。在第 5 天至第 7 天時，將劑量調整至每日 2 毫克，然後根據病人的臨床反應與耐受性，在第 8 天將劑量調整至 4 毫克。成人每日的最大建議劑量為 4 毫克。</p>	<p>OTSUKA Abilify 的建議起始劑量與目標劑量為每日 10 或 15 毫克，一日一次，不須考慮飲食因素。經系統性評估後顯示 OTSUKA Abilify 每日劑量在 10~30 毫克範圍內是有療效的。然而，高於每日 10~15 毫克的用藥量，並沒有顯示出有較佳的效果。藥效達到穩定狀態需要 2 週，故在服藥未達 2 週，不應該增加劑量。</p>
療程	符合治療條件下持續使用。	符合治療條件下持續使用。
每療程花費	擬訂中	10~15mg/tablet=23,760 元/年 20~30mg/tablet=32,040 元/年
參考品建議理由（請打勾”✓”）		
具直接比較試驗 （head-to-head comparison）		✓
具間接比較 （indirect comparison）		
近年來，最多病人使用或使用量最多的藥品		
目前臨床治療指引建議的首選		
其他考量因素，請說明：		ATC 前五碼同為 N05AX，同藥理機轉類別
<p>註：若經審議認定本品屬於突破創新新藥，則表列之參考品僅供療效比較，而不做為核價之依據；若審議認定本品尚不屬於突破創新新藥，則表列之參考品可做為療效比較及核價之依據。</p>		

表二 主要醫療科技評估組織之給付建議

來源	最新給付建議
CADTH/pCODR (加拿大)	加拿大 CADTH 於民國 106 年 11 月公告之評估報告，委員會建議收載「brexpiprazole 用於治療思覺失調症成人病人」，但須符合以下條件： <ul style="list-style-type: none"> ■ 與其他非典型抗精神病口服製劑具備相似的給付方式，用於治療思覺失調症成人病人。 ■ Brexpiprazole 治療的藥物計畫成本 (drug plan cost) 不應超過最低成本之非典型抗精神病製劑之藥物計畫成本。
PBAC (澳洲)	澳洲 PBAC 於民國 106 年 03 月公告之評估報告，委員會建議以事前申請快速授權 (Authority Required[Streamlined]) 的方式，收載「brexpiprazole 用於治療思覺失調症」。
NICE (英國)	截至民國 108 年 01 月 09 日，無相關評估報告公告。

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。

【銳思定膜衣錠】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 108 年 3 月 27 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

思覺失調症（schizophrenia）[1]「是一種精神功能還能表現，惟互相配合在一起時卻失去協調的嚴重精神疾病，特徵是在思想、情感、行為三方面呈現極大的失調現象，同時伴有現實感缺失、及自我界線不明的一種疾病」。

目前，思覺失調症的診斷是透過美國精神病學協會精神疾病手冊（American Psychiatric Association Manual of Psychiatric Diseases）訂出的標準所進行的精神病學評估，現在採用的版本為「DSM-V」；思覺失調症的症狀可分為「活性症狀（positive）」^a、「負性症狀（negative）」^b以及「認知性症狀（cognitive）」^c三大

^a活性症狀（positive）包括現實感扭曲（如：妄想[delusions]、幻覺[hallucinations]）及思考障礙（thought disorders），且這些症狀通常具備良好的治療反應[2]。

^b負性症狀（negative）為正常情緒或行為的缺陷，可能會被誤認為是憂鬱症；症狀包括減少情緒

類[2]；若依據「DSM-V」思覺失調症的診斷準則為，在一個月內(或是如果成功治療病程少於一個月)出現以下 2 項(或更多)症狀，其中至少有一項必須為「妄想、幻覺或胡言亂語」，且這些困擾 (disturbance) 徵兆 (sign) 至少持續出現 6 個月[1, 3]：

- (1) 妄想。
- (2) 幻覺。
- (3) 胡言亂語(如經常離題或前後不連貫)。
- (4) 整體上混亂或僵直行為。
- (5) 負性症狀(如減少情緒表達或意志力缺乏/動機降低)。

思覺失調症的治療選擇大致上可包括抗精神病藥品、電痙攣治療 (electroconvulsive therapy, ECT)、輔助性藥物治療 (adjunctive medications)^d、心理社會介入性治療 (psychosocial interventions)^e及其他治療措施^f；其中抗精神病藥品主要有傳統抗精神病藥品 (第一代抗精神病藥品；first-generation antipsychotics, FGAs)^g和非典型抗精神病藥品 (第二代抗精神病藥品；second-generation antipsychotics, SGAs)^h2 大類，如表三[5]。

表三 第一代和第二代抗精神病藥品[5, 6]

藥理治療分類	第一代抗精神病藥品 (FGAs)	第二代抗精神病藥品 (SGAs)
N05A Antipsychotics		
Phenothiazines chemical classification		
Aliphatic side-chain (low/medium-potency agents)	chlorpromazine (N05AA01)、levomepromazine (N05AA02)、promazine (N05AA03)、	-

表達 (如說話時缺少情感或是單調無變化的聲音) 及意志力缺乏/動機降低 (avolition) [2]。

^c認知性症狀 (cognitive) 為不易辨識的，包括缺乏執行能力、注意力無法集中等[2]。

^d輔助性藥物治療包括 anticholinergics、antidepressants、benzodiazepines、hypnotic-sedatives、anticonvulsants、lithium carbonate。

^e心理社會介入性治療包括家庭介入性治療、認知行為治療 (cognitive behavioural therapy)、社交技巧訓練、認知促進療法 (cognitive remediation)、個別治療 (individual therapy)、團體治療、職業重建 (vocational rehabilitation)、早期介入性計畫、個案管理、社區心理衛生團隊 (community mental health teams) 及危機解決團隊 (crisis resolution team)。

^f其他治療措施包括生活型態及飲食調整 (dietary modification)。

^g第一代抗精神病藥品的治療效果主要來自多巴胺受體的拮抗作用，在適當劑量下，所有藥品改善精神病症狀的效果都差不多，其不同之處在於劑效強度 (亦即達到某一多巴胺拮抗效果時所需的劑量) 與個別藥品之副作用[4]。

^h第二代抗精神病藥品的主要治療效果來自血清素及多巴胺抗體之拮抗作用 (所以稱為 Serotonin-Dopamine Antagonists, SDA) [4]。

藥理治療分類	第一代抗精神病藥品 (FGAs)	第二代抗精神病藥品 (SGAs)
	triflupromazine (N05AA05)	
Piperazine (medium/high-potency agents)	fluphenazine (N05AB02) 、 perphenazine (N05AB03) 、 prochlorperazine (N05AB04) 、 trifluoperazine (N05AB06)	-
Piperidine (low/medium-potency agents)	periciazine (N05AC01) 、 thioridazine (N05AC02) 、 mesoridazine (N05AC03) 、 pipotiazine (N05AC04)	-
Non-phenothiazine antipsychotics		
Butyrophenone (high-potency agents)	haloperidol (N05AD01) 、 moperone (N05AD04) 、 benperidol (N05AD07) 、 droperidol (N05AD08)	
Indole	oxypertine (N05AE01) 、 molindone (N05AE02)	sertindole (N05AE03) 、 ziprasidone (N05AE04) ‡ 、 lurasidone (N05AE05) ‡
Thioxanthene (low/medium-potency agents)	flupentixol (N05AF01) 、 clopenthixol (N05AF02) 、 chlorprothixene (N05AF03) 、 tiotixene (N05AF04) 、 zuclopenthixol (N05AF05)	-
Diphenylbutylpiperidine (high-potency agents)	fluspirilene (N05AG01) 、 pimozide (N05AG02) 、 penfluridol (N05AG03)	-
Diazepines (low/medium-potency agents)	loxapine (N05AH01) 、 clotiapine (N05AH06)	clozapine (N05AH02) ‡* 、 olanzapine (N05AH03) ‡ 、 quetiapine (N05AH04) ‡ 、 asenapine (N05AH05)
Benzamides	sulpiride (N05AL01)	amisulpride (N05AL05) ‡

藥理治療分類	第一代抗精神病藥品 (FGAs)	第二代抗精神病藥品 (SGAs)
Other antipsychotics	prothipendyl (N05AX07)	risperidone (N05AX08) ‡、 mosapramine (N05AX10) zotepine (N05AX11) ‡、 aripiprazole (N05AX12) ‡、 paliperidone (N05AX13) ‡、 iloperidone (N05AX14)、 cariprazine (N05AX15)、 brexpiprazole (N05AX16; 本案藥品)

註‡我國健保已收載之第二代抗精神病藥品；*依據美國精神科醫學會出版之「思覺失調症治療準則」，clozapine 可能造成顆粒性白血球缺乏症 (agranulocytosis) 但其療效最佳，被列為第二或第三線藥品，其他的抗精神病藥品皆可作為思覺失調症治療的第一線治療藥品[4]。

縮寫 FGAs=first-generation antipsychotics；SGAs=second-generation antipsychotics。

第一代抗精神病藥品之缺點為藥品引起的錐體外症候群 (extrapyramidal symptoms, EPS) 及遲發性運動障礙 (tardive dyskinesia, TD) 等副作用[7]；而第二代抗精神病藥品則會增加心臟代謝功能不正常 (cardiometabolic abnormalities) 的風險ⁱ[8]。而世界生物精神醫學會 (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP) 在 2012 年更新的思覺失調症治療指引則指出，第二代抗精神病藥品和第一代抗精神病藥品皆具備精神病症狀 (psychotic symptoms) 減少的療效，且 2 者並無差異 (證據類別 A；建議等級 1)^j[9]；此外，大多數指引皆建議新診斷為思覺失調症的病人應以第二代抗精神病藥品作為第一線治療選擇^{kl}[9]。

由於思覺失調症的病因尚不清楚，現有的治療以消除症狀為主，「提早介入」是目前的治療準則，可減少後續腦部的傷害及減緩各種功能的退化[1]；根據 NICE 於 2014 年 02 月公告的成人精神疾病 (psychosis) 和思覺失調症預防及管理指引 (CG178) 指出，抗精神病藥品選擇應由病人及專業的健康照護人員共

ⁱ 包括體重增加、血脂異常 (dyslipidaemia) 及血糖調控失調[8]。

^j 證據類別 A (Category of Evidence A) 是指證據等級來自≥2 項雙盲、平行分組之隨機對照試驗 (randomized controlled studies, RCTs)，且結果顯示優於安慰劑；建議等級 1 (Recommendation grade 1) 是指證據類別 A 且良好的風險-效益比 (good risk-benefit ratio)。

^k 包括 DGPPN (Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde；2006)、Lehman et al. 發表之第二版思覺失調症治療實踐指引 (2004)、NICE 發布的思覺失調症之非典型抗精神病藥品指引 (2002)，及澳洲皇家及紐西蘭大學之精神病學臨床實踐指引 (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines[RANZCP]；2005) [9]。

^l 此建議是基於第二代抗精神病藥品不論是在藥品耐受性 (tolerability) 及減少 EPS 的發生風險 (尤其是遲發性運動不能[tardive dyskinesia]) 皆具優勢[9]。

同進行，並提供藥品的資訊、可能的療效及副作用^m[10]。

二、疾病治療藥品於我國之收載現況

本案藥品銳思定[®]膜衣錠 (Rexulti[®] tablet) 的主成分為 brexpiprazole，為一種非典型抗精神病藥品 (第二代抗精神病藥品)，其作用機轉目前仍未知，可能部分是來自血清素 5-HT_{1A} 與多巴胺 D2 受體之致效作用以及血清素 5-HT_{2A} 受體之拮抗作用[11]。本品於 2018 年 03 月 27 日經主管機關許可之適應症為「思覺失調症」。

Rexulti[®] 的 ATC 分類碼為 N05AX16，屬 nervous system/psycholeptics/antipsychotics/other antipsychotics 類別[12]，同屬 N05AX 者尚有其他 9 種成分，其中 5 種成分於我國未上市ⁿ，剩餘 4 種成分與本案藥品具相近之許可適應症，包括 risperidone (N05AX08)、zotepine (N05AX11)、aripiprazole (N05AX12) 及 paliperidone (N05AX13)，且皆已收載為健保藥品給付品項，其中 aripiprazole 與本品具直接比較試驗。

另以第二代抗精神病藥品成分名 (如表三) 作為關鍵字查詢食品藥物管理署《西藥、醫療器材、含藥化妝品許可證查詢》作業平台網頁[13]，並限制許可證種類為藥品、註銷狀態為未註銷；其中 5 品項於我國未上市^o，而除本案藥品外，尚有 10 品項包含 ziprasidone (N05AE04)、lurasidone (N05AE05)、clozapine (N05AH02)、olanzapine (N05AH03)、quetiapine (N05AH04)、amisulpride (N05AL05)、risperidone (N05AX08)、zotepine (N05AX11)、aripiprazole (N05AX12) 及 paliperidone (N05AX13)，且皆已收載為健保藥品給付品項，其中 clozapine 的許可適應症限用於「其他藥物治療失效的思覺失調症病患」，其他第二代抗精神病藥品則無此限制；目前健保針對思覺失調症收載項目及相關給付規定如附錄一。

彙整與本案藥品相近之思覺失調症藥品之 ATC 分類碼、我國許可適應症等資訊如表四，以供參考。

表四 與本案藥品相近可用於思覺失調症治療之藥品

^m 提供的資訊應包括代謝 (metabolic) 相關副作用 (如體重增加及糖尿病)、錐體外症候群 (extrapyramidal, 包括靜坐不能[akathisia]、運動障礙[dyskinesia]及肌張力不全症[dystonia])、心血管疾病 (包括 QT 間距延長)、賀爾蒙失調 (血漿中泌乳激素[prolactin]分泌增加) 等[10]。

ⁿ 包括 prothipendyl (N05AX07)、mosapramine (N05AX10)、iloperidone (N05AX14)、cariprazine (N05AX15) 及 pimavanserin (N05AX17) 於我國未上市。

^o 包含 sertindole (N05AE03)、asenapine (N05AH05)、mosapramine (N05AX10)、iloperidone (N05AX14) 及 cariprazine (N05AX15) 於我國未上市。

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量
N05AX16 Brexipiprazole (本案藥品)	思覺失調症。	116 膜 衣錠	0.25mg/tablet 、 0.5mg/tablet 、 1mg/tablet 、 2mg/tablet 、 3mg/tablet 、 4mg/tablet
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。	130 膠 囊劑	40mg/capsules 、 60mg/capsules 、 80mg/capsules
N05AE05 Lurasidone	1.1 思覺失調症 LATUDA 用於治療成人和青少年(13 至 17 歲)的思覺失調症。1.2 第一型雙極性疾患之鬱症發作單一療法：LATUDA 的單一療法是用於治療患有第一型雙極性疾患之鬱症發作的成人病患。LATUDA 的有效性是建立在治療具有雙極性疾患的鬱症發作之成人病患，為期六週之單一療法試驗。配合鋰鹽或 Valproate 之輔助療法：LATUDA 配合鋰鹽或 valproate 的輔助療法是用於治療患有第一型雙極性疾患之鬱症發作的成人病患。LATUDA 輔助療法的有效性是建立在治療具有雙極性疾患的鬱症發作之成人病患，為期六週配合使用鋰鹽或 valproate 之輔助療法試驗。LATUDA 長期使用(超過六週)的有效性尚未以控制組試驗建立。因此，醫師選擇 LATUDA 長期治療時，應定期評估個別病患於長期使用此藥物之可用性。LATUDA 用於治療雙極性疾患之躁症發作的有效性，目前尚未建立。	116 膜 衣錠	20mg/tablet 、 40mg/tablet 、 80mg/tablet
N05AH03 Olanzapine	思覺失調症及其他明顯有正性及/或負性之精神病，雙極性疾患之躁期發作，預防雙極性疾患之復發。	116 膜 衣錠、	5mg/tablet 、 10mg/tablet
		199 口 溶錠	5mg/tablet 、 10mg/tablet
	成人思覺失調症及成人雙極性第 I 型躁症之激動症狀。	243 凍 晶 注 射劑	10mg/vial

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量
N05AH04 Quetiapine	思覺失調症、雙極性疾患之躁症發作。 或 精神分裂症。雙極性疾患之躁症發作。	116 膜衣錠	25mg/tablet 、 100mg/tablet 、 200mg/tablet 、 300mg/tablet
		183 懸液劑	25mg/ml
	治療思覺失調症、雙極性疾患的鬱症發作、躁症發作或混合發作。	164 持續性藥效膜衣錠	50mg/tablet 、 200mg/tablet 、 300mg/tablet 、 400mg/tablet
N05AL05 Amisulpride	思覺失調症。	110 錠劑	50mg/tablet 、 200mg/tablet
		116 膜衣錠	200mg/tablet 、 400mg/tablet
N05AX08 Risperidone	精神異常引起之相關症狀。	110 錠劑	1mg/tablet 、 2mg/tablet 、 3mg/tablet
	精神分裂症之相關症狀，雙極性疾患之躁症發作。治療失智症病人具嚴重攻擊性，或精神分裂症類似症狀。	110 錠劑	1mg/tablet 、
		116 膜衣錠	4mg/tablet
	思覺失調症之相關症狀、雙極性疾患之躁症發作、治療失智症病人具嚴重攻擊性、躁動或精神病症狀、行為障礙和其他破壞性行為障礙、兒童及青少年自閉症之躁動症狀。	116 膜衣錠	1mg/tablet 、 2mg/tablet 、 3mg/tablet
		170 內服液劑	1mg/ml
		110 錠劑	1mg/tablet 、 2mg/tablet 、 3mg/tablet
	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	240 乾粉注射劑	25mg/vial 、 37.5mg/vial 、 50mg/vial

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量
	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。		
N05AX11 Zotepine	思覺失調症。	119 糖衣錠	25mg/tablet 、 50mg/tablet
N05AX12 Aripiprazole	成人和青少年(13 至 17 歲)的思覺失調症。	110 錠劑	2mg/tablet 、 5mg/tablet 、 10mg/tablet 、 15mg/tablet 、 20mg/tablet 、 30mg/tablet
		116 膜衣錠	10mg/tablet
		170 內服液劑	1mg/ml
		199 口服錠	10mg/tablet 、 15mg/tablet
	治療成人的思覺失調症。成人的第一型雙極性疾患維持治療之單一療法。	243 凍晶注射劑	300mg/ Pre-filled dual chamber syringe 、400mg/ Pre-filled dual chamber syringe 、 300mg/vial 、 400mg/vial
N05AX13 Paliperidone	思覺失調症、情感思覺失調症 (Schizoaffective Disorder)。	197 持續性膜衣錠	6mg/tablet
		121 持續性藥效錠	3mg/tablet
		164 持續性藥效膜衣錠	9mg/tablet

ATC 分類碼 成分名	我國許可適應症	劑型	單位含量
	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。	27B 持續性藥效肌肉注射用懸浮液	100mg/ml

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)	於 2017 年 11 月公告。
PBAC (澳洲)	於 2017 年 03 月公告。
NICE (英國)	截至 2019 年 01 月 09 日，無相關評估報告公告。
其他實證資料	SMC 截至 2019 年 01 月 09 日，無相關評估報告公告。
	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	廠商送審資料於 2018 年 12 月 24 日(查驗中心開始進行評估的第一日)收訖。

註：SMC 為 Scottish Medicines Consortium 蘇格蘭藥物委員會的縮寫。

(一)CADTH/pCODR (加拿大) [14]

2018 年 12 月 03 日於 CADTH 網頁鍵入關鍵字” brexpiprazole” ，共尋獲 2 筆資料，其中 1 份 CADTH 公告之評估報告與本案有關；CADTH 於 2017 年 11 月公告之評估報告，加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 建議收載「brexpiprazole 用於治療思覺失調症成人病人」，但須符合以下條件：

- 與其他非典型抗精神病口服製劑具備相似的給付方式，用於治療思覺失調症成人病人。
- Brexpiprazole 治療的藥物計畫成本（drug plan cost）不應超過最低成本之非典型抗精神病製劑之藥物計畫成本。

1. 建議理由（療效部分）

- 此決議是基於 3 項為期 6 週的急性發作試驗（acute exacerbation trials；VECTOR[N= 636]、BEACON[N=674]，及 LIGHTHOUSE[N=468]）之結果指出，brexpiprazole 相較於安慰劑，統計上可顯著改善主要療效評估指標「活性與負性症狀量表（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）^P總分」（VECTOR 試驗：2 mg/天之最小平方平均差[least squares mean difference, LSMD]為-8.72[95%CI 為-13.1 至-4.37]，4 mg/天之 LSMD 為 7.64[95%CI 為-12.0 至-3.30]；BEACON 試驗：4 mg/天之 LSMD 為-6.47[95%為-10.6 至-2.35]）；而 LIGHTHOUSE 試驗結果則指出，彈性劑量（flexibly-dosed：2 mg/天至 4 mg/天）的 brexpiprazole 相較於安慰劑，PANSS 總分並未達統計上顯著改善；此外，VECTOR 試驗結果亦指出，不論是 brexpiprazole 2 mg/天或 4 mg/天相較於安慰劑，統計上皆可顯著改善臨床整體印象量表-疾病嚴重程度（Clinical Global Impressions-Severity of Illness, CGI-S）^Q評分（LSMD 分別為-0.33[95%CI 為-0.56 至-0.10]及-0.38[95%CI 為-0.61 至-0.15]），且 LIGHTHOUSE 試驗，彈性劑量的 brexpiprazole 相較於安慰劑，統計上亦可顯著改善 CGI-S 評分（LSMD 為-0.3[95%CI 為-0.5 至-0.1]）。
- 另根據 1 項為期 52 週的維持治療試驗（EQUATOR[N=202]）結果指出，brexpiprazole 相較於安慰劑，統計上可顯著改善主要評估指標「即將復發的時間（time to impending relapse）」，HR 為 0.29（95%CI 為 0.16 至 0.55； $p<0.0001$ ）；且 brexpiprazole 相較於安慰劑，統計上亦可顯著減少符合即將復發條件的病人比例（13.5%及 38.5%； $p<0.0001$ ）。

2. 實證資料

CDEC 決策參酌的主要證據包括由共同藥物審查（Common Drug Review, CDR）進行的系統性文獻回顧（包含 4 項隨機分派對照試驗：VECTOR、BEACON、EQUATOR 試驗[前述 3 項試驗請參見本報告(四)其他實證資料]，以及尚無公開發表之 LIGHTHOUSE 試驗文獻，結果摘要如下）、2 篇建議者提交之

^P PANSS-a 30-item clinician-rated instrument for assessing the symptoms of schizophrenia that consists of three subscales (positive, negative, and general psychopathology).

^Q Clinical Global Impressions-Severity of Illness (CGI-S) - a 7-point scale that measures the clinician's impression about the severity of the patient's illness at the time of assessment, ranging from 1 (normal) to 7 (extremely ill).

間接比較研究及 1 項針對建議者提供之藥物經濟評估的評析 (critique) (請參見本報告五之 (二) 小節)，委員會同時亦考量了具有思覺失調症治療經驗之臨床專家的建議，和病人代表團體提出關於思覺失調症病人及其照護者所指出有關治療指標及問題。

(1) 病人代表團體意見：

共納入三個病人團體的意見，包括加拿大思覺失調症協會 (Schizophrenia Society of Canada, SSC)、安大略省思覺失調症協會 (Schizophrenia Society of Ontario, SSO) 和英屬哥倫比亞省思覺失調症協會 (British Columbia Schizophrenia Society, BCSS)；相關資訊主要來自思覺失調症及其他持續性精神疾病 (如分裂情感疾患 [schizoaffective disorder]) 的病人及其家屬和照護者的生活經驗，以一對一的對話及線上方式進行調查；以下是經由病人團體的角度彙整出的總結：

- 病人團體認為，思覺失調症經常打擊生命面臨危險期的年輕病人，且嚴重影響病人就業、教育、社交 (socialization) 及家人和朋友之間的關係維持等日常活動；此外，思覺失調症的照護者可能會面臨到情感和經濟負擔。
- 思覺失調症和幻覺 (hallucinations)、妄想 (delusions) 以及焦慮、偏執、煩躁或生氣、憂鬱、疲勞、注意力集中困難、社交互動障礙和失眠等症狀有關；思覺失調症的表現可能會導致自我傷害或傷害他人，自我羞辱 (self-stigma) 或公眾污名化 (public stigma)，缺乏有意義的社區參與和認知問題。
- 病人團體指出，現有的眾多治療方式受限於明顯的副作用，如注意力無法集中、疲勞、睡眠問題、體重增加、性功能障礙、煩躁不安 (restlessness) 及肌肉痙攣。
- 病人表示，思覺失調症病人需具備額外抗精神病的治療選擇；許多抗精神病藥品在病人族群中具備相似的療效，然而，病人個體存在著不同的治療反應，因此特定的藥品可能對於某些病人不具療效但對於其他病人可能具備療效。

(2) 直接比較證據 - LIGHTHOUSE 試驗

LIGHTHOUSE 為 1 項為期 6 週的急性發作試驗 (第三期、雙盲、隨機分派對照試驗)，共納入 468 位急性思覺失調症病人，病人被隨機分派至 brexpiprazole (2 mg/天至 4 mg/天)、quetiapine (400 mg/天至 800 mg/天) 或安慰劑；以下僅摘錄 brexpiprazole 相關之結果。

- 相對療效：試驗結果指出，彈性劑量 (2 mg/天至 4 mg/天) 的 brexpiprazole

相較於安慰劑，PANSS 總分[†] (LSMD 為-4.1[95% CI 為-8.2 至 0.1])、PANSS 負性次量表及 PANSS 亢奮成分次量表 (excited component subscales) 評分皆未達統計上顯著差異；但 brexpiprazole 相較於安慰劑，統計上可顯著改善 CGI-S (LSMD 為-0.3[95% CI 為-0.5 至-0.1]) 及 PANSS 活性次量表評分，統計上亦可顯著降低次要評估指標「因缺乏療效而中斷治療」的發生風險 (hazard ratio[HR] 為 0.44)。

- 生活品質：而探索性分析 (exploratory analyses) 結果顯示，brexpiprazole 相較於安慰劑，統計上可顯著改善思覺失調症病人生活品質量表 (Schizophrenia Quality of Life Scale, S-QoL) 總分 (LSMD 為 6.2[95%CI 為 2.9 至 9.5])。

(3) 間接比較證據-網絡統合分析 (Network Meta-Analyses, NMA)

基於網絡統合分析存在高度之臨床條件和方法學 (包括納入分析之研究設計及病人族群) 的異質性，因此結果太具不確定性，無法對 brexpiprazole 作為思覺失調症維持治療之相對療效及安全性作出推論。

(二)PBAC (澳洲) [15]

2018 年 01 月 08 日於 PBAC 網頁鍵入關鍵字” brexpiprazole”，尋獲 1 份 PBAC 於 2017 年 03 月公告之評估報告與本案有關；委員會建議以事前申請快速授權 (Authority Required[Streamlined]) 的方式，收載「brexpiprazole 用於治療思覺失調症」。

1. 委員會建議與理由

- 此決議是基於 brexpiprazole 相較於 lurasidone 作為成本最小化 (cost minimisation) 前提，brexpiprazole 的成本效果 (cost-effectiveness) 是可被接受的；PBAC 接受的成本最小化是基於每天 3.58 mg brexpiprazole 的等效劑量 (equi-effective doses) 相當於每天 78.9 mg lurasidone。
- PBAC 同意 lurasidone 可作為適當的比較品；此外，PBAC 認為，brexpiprazole 不論是在療效或安全性皆不劣於 lurasidone。
- PBAC 指出，PBS 的收載要求限制須和其他 PBS 收載之口服非典型抗精神病藥品一致。
- PBAC 建議 brexpiprazole 可作為 aripiprazole、lurasidone、paliperidone 及 ziprasidone 的替代治療藥品。

[†]主要評估指標為自基期至第 6 週 PANSS 總分的改變量。

2. 相對療效與相對安全性證據

委員會參酌的主要證據包含 2 項急性思覺失調症之直接比較證據 (brexpiprazole vs. aripiprazole) 331-137-008 (NCT02054702 結果請參見本報告(四) 其他實證資料) 及 331-07-203 (NCT00905307)、2 項急性思覺失調症之間接比較證據 (brexpiprazole vs. aripiprazole 及 brexpiprazole vs. lurasidone)，及 1 項思覺失調症維持治療之間接比較證據 (brexpiprazole vs. lurasidone)，摘要如下：

(1) 療效

■ 直接比較證據 - 331-07-203 (NCT00905307；急性思覺失調症)

331-07-203 為 1 項為期 6 週的第二期、雙盲、隨機分派、多中心的安慰劑對照試驗 (placebo-controlled study)^s，評估 1 天 1 次口服 OPC-34712 (brexpiprazole) 及 1 天 1 次 aripiprazole 用於治療急性思覺失調症住院成人病人之療效、安全性及耐受性；試驗結果如表五：

表五 331-07-203 (NCT00905307) 之試驗比較結果

Brexpiprazole ; Mean (SD) Difference from baseline	Aripiprazole ; Mean (SD) difference from baseline	Mean difference (95%CI)	p-value
Primary Outcome: PANSS Total score			
-16.19 (18.55)	-17.98 (21.32)	1.79 (-5.25 to 8.83)	0.62
PANSS positive score			
-4.94 (6.17)	-6.60 (7.16)	1.66 (-0.70 to 4.02)	0.17
PANSS negative score			
-3.84 (5.09)	-3.00 (5.74)	-0.84 (-2.75 to 1.07)	0.39
CGI-S			
-0.87 (1.11)	-1.00 (1.21)	0.13 (-0.28 to 0.54)	0.53
Personal and Social Performance Scale (PSP)			
10.67 (15.21)	10.66 (13.13)	0.01 (-4.87 to 4.89)	1.00
Response rate at week 6 (LOCF)			
42 (46.7%)	30 (60.0%)	RR : 0.78 (95%CI 0.57 to 1.07)	0.12
		RD : -0.13 (95%CI -0.30 to 0.04)	0.13
		OR : 0.58 (95%CI 0.29 to 1.18)	0.13

PANSS=positive and negative syndrome scale score ; PSP=personal and social performance score ; CGI-S=clinical global impression- severity of illness ; CGI-I=clinical global impression-improvement ; LOCF=last observation carried forward ; CI=confidence interval ; SD=standard deviation ; RR=risk ration ; RD=risk difference ; OR=odds ratio 。

■ 間接比較證據 - brexpiprazole vs. aripiprazole (急性思覺失調症)

^s 331-07-203 試驗包含 4 種劑量 (four arms) 的 brexpiprazole、aripiprazole 及安慰劑之比較。

Brexpiprazole 及 aripiprazole 用於治療急性思覺失調症的間接比較結果指出，PANSS 總分統計上顯著傾向於 aripiprazole(4.31 分[95%CI 為 1.351 至 7.269]; p=0.004)。

■ 間接比較證據 - brexpiprazole vs. lurasidone (急性思覺失調症)

Brexpiprazole 及 lurasidone 用於治療急性思覺失調症的間接比較結果指出，2 組 PANSS 總分並未達統計上顯著差異(最後觀察值推估[Last Observation Carried Forward, LOCF]為 0.8[95%CI 為-3.573 至 5.173]，p=0.720，且重複測量的混合效果模型[mixed-effect models for repeated measures, MMRM]為 3.49[95%CI 為-1.319 至 8.299]，p=0.155)；儘管平均差異並未達最小臨床重要差異(minimal clinically important difference, MCID)，但 MMRM 分析結果則指出，2 組之間差異的 95%CI 上限高於 7 分，因此不能排除 PANSS 總分傾向於 lurasidone。

■ 間接比較證據 - brexpiprazole vs. lurasidone (維持治療)

Brexpiprazole 及 lurasidone 作為思覺失調症維持治療之間接比較結果指出，brexpiprazole 相較於 lurasidone，復發/即將復發的時間(time to relapse/impending relapse)統計上傾向於 brexpiprazole；而 PANSS 總分的平均改變並未達統計上顯著差異(-3.85[95%CI 為-10.186 至 2.486]；p=0.234)。

(2) 安全性

■ 根據建議者提交的 2 項急性思覺失調症之直接比較證據^t，安全性結果皆指出，brexpiprazole 的不良事件發生率皆不劣於 aripiprazole，331-07-203 試驗之不良事件比較結果如表六：

表六 331-07-203 (NCT00905307) 試驗之不良事件比較結果

	Brexpiprazole	Aripiprazole	OR (95% CI)	RD (95% CI)	RR (95% CI)
Any adverse event	63.3%	70.0%	0.74 (0.35 to 1.55) ; p=0.43	0.90 (0.71 to 1.15) ; p=0.41	-0.07 (-0.23 to 0.09) ; p=0.42
SAE	5.6%	4.0%	1.41 (0.26 to 7.56) ; p=0.69	1.39 (0.28 to 6.90) ; p=0.69	0.02 (-0.06 to 0.09) ; p=0.67
AEs leading to withdrawal	5.6%	6.0%	0.92 (0.21 to 4.03) ; p=0.91	0.93 (0.23 to 3.71) ; p=0.91	0.00 (-0.09 to 0.08) ; p=0.91

^t 2 項急性思覺失調症之直接比較證據，包括 331-137-008 (NCT02054702 結果請參見本報告(四)其他實證資料) 及 331-07-203 (NCT00905307)。

SAE = serious adverse events ; OR = odds ratio ; RR = risk ration ; RD = risk difference 。

- 在 331-07-203 試驗，因治療後出現不良事件(treatment-emergent adverse event, TEAE) ≥5%的事件，brexpiprazole 組 (2.5±0.5 mg) 包含：頭痛 (14.4%)、體重增加 (10%)、噁心 (7.8%) 及靜坐不能 (5.6%)，而 aripiprazole 組則包含體重增加 (6%)、頭痛 (6%)、煩躁不安 (restlessness, 6%)、腹瀉 (8%) 及激動 (agitation, 10%)。
- 而 EPS、Barnes 靜坐量表 (Barnes akathisia rating scale)、異常不自主運動量表 (abnormal involuntary movement scale) 及體重改變皆未達統計上顯著差異 (不論是 2 組之間或相較於基期)。
- 且 2 項直接比較試驗結果皆指出，泌乳激素 (prolactin) 的改變量統計上皆顯著傾向於 brexpiprazole(331-07-203 試驗 p=0.04; 331-13-008 試驗 p=0.005)。

(三)NICE (英國) [16]

2019 年 01 月 09 日於 NICE 網頁鍵入關鍵字” brexpiprazole” ，並未尋獲與本案相關之評估報告。

(四)其他實證資料

1. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭) [17]

2019 年 01 月 09 日於 SMC 網頁鍵入關鍵字” brexpiprazole” ，並未尋獲與本案相關之評估報告。

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：思覺失調症
------------	------------

Intervention	brexpiprazole
Comparator	未設限
Outcome	未設限
Study design	系統性文獻回顧或統合分析、第三期隨機分派對照試驗（phase III randomized controlled trial）

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 01 月 09 日，以”brexpiprazole 及 schizophrenia”做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表一。

(2) 搜尋結果

搜尋 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台，經逐筆標題摘要與內文閱讀，排除重複、僅有摘要、和主題無關及研討會摘要之文獻；針對「思覺失調症」接受 brexpiprazole 的相對療效與安全性評估文獻，共尋獲 5 項第三期隨機分派對照試驗，包括 BEACON（NCT01393613）[18]、VECTOR（NCT01396421）[19]、NCT02054702[20]、EQUATOR（NCT01668797）[21]及 NCT01451164[22]，以及 3 篇系統性文獻回顧或統合分析[23-25]。值得一提的是，5 項第三期隨機分派對照試驗皆由廠商贊助^u；3 篇系統性文獻回顧或統合分析，1 篇由 Sunovion 藥廠贊助[24]、1 篇由日本大塚製藥（Otsuka Pharmaceutical）提供未發表數據及資訊[23]，1 篇則未接受贊助[25]。

A. 隨機對照試驗文獻

納入評估的 5 項第三期隨機分派對照試驗，包含 4 項為期 6 週的「急性（acute）」思覺失調症試驗（包括 NCT02054702、BEACON、VECTOR 及 NCT01451164）及 1 項（EQUATOR）為期 52 週的「維持治療（maintenance treatment）」試驗。

4 項針對「急性（acute）」思覺失調症之試驗，僅 1 項（NCT02054702）為活性藥物對照試驗[20]，病人被隨機分派至 brexpiprazole 或 aripiprazole，主要目的為評估接受 6 週彈性劑量的 brexpiprazole 或 aripiprazole 單一藥物治療之療效、認知功能及安全性；而其他 3 項試驗（BEACON、VECTOR 及 NCT01451164）

^u 其中 3 項由大塚製藥及朗德貝克藥廠贊助（Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc. [Princeton, USA] and H. Lundbeck A/S [Valby, Denmark]）[18-20]，另 2 項試驗則由大塚製藥贊助[21, 22]。

皆為安慰劑對照試驗[18, 19, 22]，主要目的皆為比較 3 種固定劑量^v的 brexpiprazole 相較於安慰劑，用於治療急性思覺失調症成人病人之相對療效、安全性及耐受性，4 項試驗主要評估指標皆為 PANSS 總分自基期至第 6 週的改變量，其中 NCT01451164 試驗為針對日本族群[22]。

而另 1 項 EQUATOR 維持治療試驗包含四期（篩選期、1 至 4 週的轉換期或沖洗期[washout]、12 至 36 週的單盲穩定期及為期 52 週的雙盲維持治療期），主要目的為針對「brexpiprazole 作為思覺失調症成人病人的維持治療」之療效、安全性及耐受性評估[21]，主要評估指標為，雙盲維持治療期，自隨機分派至精神病症狀發作/即將復發（impending relapse）的時間^w。

上述 5 項試驗之臨床試驗設計與病人資訊比較如表七。

a. Brexpiprazole 於治療「急性（acute）」思覺失調症

■ Citrome, L. et al (2016) - NCT02054702 試驗[20]

NCT02054702 試驗為第 IIIb 期、隨機分派（2:1）、探索性（exploratory）、開放式（open-label）、多中心、彈性劑量試驗（flexible-dose study）；針對接受住院治療/持續住院之急性復發（relapse）的思覺失調症病人，被隨機分派至接受彈性劑量的 brexpiprazole^x（1 至 4 mg/天）或 aripiprazole^y（10 至 20 mg/天）共 6 週；主要目的為評估接受 6 週彈性劑量的 brexpiprazole 或 aripiprazole 單一藥物治療之療效、認知功能及安全性；主要評估指標為 PANSS 總分自基期至第 6 週的改變量；治療第 6 週時之相對療效評估比較如表八，安全性評估結果比較如表九。

試驗結果指出，治療第 6 週時，brexpiprazole 及 aripiprazole，PANSS 總分的最小平方平均值（least squares mean）可分別改善-22.9 分及-19.4 分（相較於基期，2 組 p 值皆<0.0001）；而 brexpiprazole 相較於 aripiprazole，在數值上略有改

^v BEACON 及 NCT01451164 試驗針對 brexpiprazole 1mg/天、2mg/天及 4mg/天 3 種固定劑量；而 VECTOR 試驗則是針對 brexpiprazole 0.25 mg/天、2 mg/天及 4 mg/天 3 種固定劑量。

^w 只要符合下列 4 項任一條件，即符合精神病症狀發作/即將復發之定義：(1) CGI-I ≥ 5 分（minimally worse），且以下任 1 PANSS 項目評分增加：包括幻覺行為、不尋常的思考內容、構思無條理及猜疑；自隨機分派起，(a)特定項目評分 >4 ，且絕對評分增加 ≥ 2 分，或(b)4 項 PANSS 合併項目評分 >4 ，且絕對評分增加 ≥ 4 分；(2)由於精神病症狀惡化需住院；(3)藉由 C-SSRS 評估具自殺行為；(4)具暴力或攻擊行為導致的受傷或財產損失。

^x Brexpiprazole 起始劑量為 1 mg/天，共 4 天，接著接受 2mg/天治療 3 天，並於訪視第 1 週給藥劑量可達 3 mg/天（目標劑量）；自訪視第 1 週，研究人員可依據病人的療效或耐受度調整劑量（彈性劑量調整範圍介於 1 mg/天至 4 mg/天；以 1 mg/天增加或減少）。

^y Aripiprazole 起始劑量為 10 mg/天，共 1 週，訪視第 1 週接著給予 15 mg/天（目標劑量）；自訪視第 1 週，研究人員可依據病人的療效或耐受度調整劑量（彈性劑量調整範圍介於 10 mg/天至 20 mg/天；以 5 mg/天增加或減少）。

善精神病理學 (psychopathology) 及病人功能測量的評分 (包括 CGI-S、具體功能評估等級量表 [Specific Levels of Functioning Scale, SLOF] 及巴氏衝動量表評分 [Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11 scores])，亦可提高治療反應率^z (response rate; 60.9% 及 48.5%)；而不論是 brexpiprazole 或 aripiprazole，皆可改善自基期至第 6 週 CGI-S 評分。

在安全性評估結果指出，brexpiprazole (57.8%) 及 aripiprazole (63.6%) 發生至少 1 件 TEAE 的發生率 2 組為相當；而 brexpiprazole 相較於 aripiprazole，有較低 EPS 相關的 AE 發生率 (14.1% 及 30.3%)。

作者小結，不論是 brexpiprazole 或 aripiprazole，皆可改善急性思覺失調症病人臨床相關的精神病理學 (psychopathology)；brexpiprazole 具有良好的耐受性，且相較於 aripiprazole，可減少靜坐不能的發生。

■ Kane, J.M. et al. (2015) - BEACON (NCT01393613) 試驗[18]

BEACON 試驗為第 III 期、隨機分派 (2:3:3:3)、雙盲、安慰劑對照 (placebo-controlled) 之多國多中心試驗；病人被隨機分派至 brexpiprazole 1 mg/天、brexpiprazole 2 mg/天、brexpiprazole 4 mg/天或安慰劑；主要目的為比較 3 種固定劑量的 brexpiprazole 相較於安慰劑，用於治療急性思覺失調症成人病人之相對療效、安全性及耐受性；主要評估指標為 PANSS 總分自基期至第 6 週的改變量；治療第 6 週時之相對療效評估比較如表十，安全性評估比較如表十一。

試驗結果指出，治療第 6 週時，brexpiprazole 4 mg/天相較於安慰劑，統計上可顯著降低 PANSS 總分 (治療差異為 -6.47, $p=0.0022$)，而 brexpiprazole 2 mg/天及 1 mg/天相較於安慰劑，皆僅呈現數值上改善 (治療差異分別為 -3.08 [$p=0.1448$] 及 -3.37 [$p=0.1588$])；此外，brexpiprazole 4 mg/天相較於安慰劑，亦可改善主要次要評估指標「CGI-S 評分」(治療差異為 -0.38, $p=0.0015$)，且在其他多項次要評估指標^{aa}，brexpiprazole 4 mg/天改善程度皆呈現優於安慰劑。

在安全性評估結果指出，因治療後發生最普遍的不良事件 (TEAEs) 包括頭痛、失眠及激動 (agitation)；而 brexpiprazole (4.2% 至 6.5%) 相較於安慰劑 (7.1%)，有較低靜坐不能的發生率，但 brexpiprazole 在治療第 6 週時，會出現中度體重增加的不良事件發生 (brexpiprazole = 1.23 至 1.89 kg, 安慰劑 = 0.35 kg)。

^z 反應率 (response rate) 定義為，在治療第 6 週時，PANSS 總分相較於基期減少 $\geq 30\%$ ，或 CGI-I 評分為 1 分 (非常好的改善) 或 2 分 (大幅改善)。

^{aa} 包括個人與社會功能量表評分 (Personal and Social Performance, PSP)、PANSS 活性次量表評分 (PANSS Positive Subscale)、PANSS 負性次量表評分 (PANSS Negative Subscale)、臨床整體印象量表-疾病改善程度 (Clinical Global Impressions-Improvement, CGI-I)、反應率、PANSS 亢奮成分評分 (PANSS excited component, PEC) 及 PANSS Marder 因子評分 (Factor Scores)。

作者小結，brexpiprazole 4 mg/天用於治療急性思覺失調症成人病人，為具療效且耐受良好的治療方式。

■ Correll, C.U et al. (2015) -VECTOR (NCT01396421) 試驗[19]

VECTOR 試驗為第 III 期、隨機分派 (1:2:2:2)、雙盲、安慰劑對照之多國多中心試驗；病人被隨機分派至接受 brexpiprazole 0.25 mg/天、brexpiprazole 2 mg/天、brexpiprazole 4 mg/天或安慰劑；主要目的為比較 3 種固定劑量的 brexpiprazole 相較於安慰劑，用於治療急性發作之思覺失調症成人病人的相對療效、安全性及耐受性；主要評估指標為 PANSS 總分自基期至第 6 週的改變量；治療第 6 週時之相對療效評估比較如表十，安全性評估比較如表十一。

試驗結果指出，治療第 6 週時，接受 brexpiprazole 2 mg/天或 4 mg/天相較於安慰劑，統計上皆可顯著大幅降低 PANSS 總分（治療差異分別為-8.72 及-7.64）及 CGI 嚴重程度評分 (CGI-S; 治療差異分別為-0.33 及-0.38); 因接受 brexpiprazole 治療後發生最普遍的不良事件為靜坐不能 (2 mg/天=4.4%; 4 mg/天=7.2%; 安慰劑=2.2%)，體重則為中度增加（治療第 6 週時，2 mg/天=1.45 kg; 4 mg/天=1.28 kg; 安慰劑=0.42 kg); 而自基期，脂質、血糖濃度及 EPS 發生率並無臨床上或統計上顯著改變。

作者小結，不論是 brexpiprazole 2 mg/天或 4 mg/天用於治療急性思覺失調症發作的病人相較於安慰劑，統計上可顯著具療效且有良好的耐受性。

■ Ishigooka, J et al. (2018) - NCT01451164 試驗 (亞洲族群試驗-日本) [22]

NCT01451164 試驗為第 II/III 期、隨機分派 (1:1:1:1)、雙盲、安慰劑對照之日本多中心試驗；病人被隨機分派至接受 brexpiprazole 1 mg/天、brexpiprazole 2 mg/天、brexpiprazole 4 mg/天或安慰劑；主要目的為比較 3 種固定劑量的 brexpiprazole 相較於安慰劑，用於治療急性思覺失調症日本病人之相對療效、安全性及耐受性；主要評估指標為 PANSS 總分自基期至第 6 週的改變量；治療第 6 週時之相對療效評估比較如表十，安全性評估比較如表十一。

試驗結果指出，納入隨機分派的 459 位病人，在治療第 6 週時，brexpiprazole 2 mg/天相較於安慰劑，統計上可顯著減少 PANSS 總分（治療差異為-7.32， $p=0.0124$ ），儘管 brexpiprazole 4 mg/天相較於安慰劑僅呈現數字上的改善差異（治療差異為-3.86， $p=0.1959$ ），brexpiprazole 1 mg/天相較於安慰劑僅顯示最小的改變（治療差異為-0.63， $p=0.8330$ ）；而在次要評估指標「PANSS 負性次量表及 PANSS Marder 負性因子 (negative factor)」評分改善，brexpiprazole 4 mg/天及

brexpiprazole 2 mg/天皆顯著優於安慰劑；而治療第 6 週時，brexpiprazole 1 mg/天、2 mg/天、4 mg/天及安慰劑之反應率^{bb}分別為 16.1%、25.7%、24.8%及 20.4%。

安全性評估結果指出，接受 brexpiprazole 治療後出現不良事件 (TEAEs) 發生率 $\geq 5\%$ ，且發生率為安慰劑的 ≥ 2 倍，包含嘔吐、血中泌乳激素升高、腹瀉、噁心及齲齒 (dental caries)；而大多數 TEAEs 的嚴重程度為輕度或中度；而 brexpiprazole 組，在心電圖參數、體重、實驗室數據及生命徵象指標並沒有臨床上顯著改變。

作者小結，brexpiprazole 用於治療急性思覺失調症的日本成人病人，為具療效且耐受良好的治療方式。

b. Brexpiprazole 作為思覺失調症成人病人的維持治療 (maintenance treatment) [21]

Fleischhacker, W. W.等人於 2017 年發表的 EQUATOR 試驗^{cc}為第 III 期、隨機分派 (1:1)、雙盲、安慰劑對照之多國多中心試驗；針對精神病症狀急性發作的病人轉換至 brexpiprazole (1 至 4 mg/天) 超過 1 至 4 週^{dd}，並進入單盲穩定期 (single-blind stabilization phase)，爾後連續 12 週符合穩定性條件的病人^{ee}，將進入雙盲隨機分派維持治療期 (maintenance treatment)，病人被隨機分派至接受 brexpiprazole (穩定期之劑量) 或安慰劑治療至 52 週；主要目的為針對「brexpiprazole 作為思覺失調症成人病人的維持治療」之療效、安全性及耐受性評估；主要評估指標為，自隨機分派至精神病症狀發作/即將復發的時間 (impending relapse)^{ff}；治療第 52 週時之相對療效評估比較 (次要評估指標) 如表十二，安全性評估比較如表十三。

共納入 524 位病人，其中僅 202 位病人 (brexpiprazole=97，安慰劑=105)

^{bb}反應率 (response rate) 定義為，在治療第 6 週時，PANSS 總分相較於基期減少 $\geq 30\%$ ，或 CGI-I 評分為 1 分 (非常好的改善) 或 2 分 (大幅改善)。

^{cc} EQUATOR 維持治療試驗包含四期 (篩選期、1 至 4 週的轉換期或沖洗期、12 至 36 週的單盲穩定期及為期 52 週的雙盲維持治療期)。

^{dd} 屬開放式轉換期 (conversion phase) 或沖洗期 (washout phase)。

^{ee} 穩定性 (stability) 定義包含連續 12 週符合以下所有條件：(a)門診病人、(b)PANSS 總分 ≤ 70 、(c)下列每項 PANSS 項目評分皆 ≤ 4 分：包括幻覺行為、不尋常的思考內容、構思無條理及猜疑、(d)CGI-S 評分 ≤ 4 (屬中度疾病)、(e)透過哥倫比亞自殺嚴重程度量表 (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) 評估目前無自殺行為，且(f)沒有暴力或攻擊行導致的受傷或財產損失 (property)；此外，至少在穩定期最後 4 週接受穩定劑量之 brexpiprazole。

^{ff} 只要符合下列 4 項任 1 條件，即符合精神病症狀發作/即將復發之定義：(1) CGI-I ≥ 5 分 (minimally worse)，且以下任 1 項 PANSS 評分增加：包括幻覺行為、不尋常的思考內容、構思無條理及猜疑；自隨機分派起，(a)特定項目評分 >4 ，且絕對評分增加 ≥ 2 分，或(b)4 項 PANSS 合併項目評分 >4 ，且絕對評分增加 ≥ 4 分；(2)由於精神病症狀惡化需住院；(3)藉由 C-SSRS 評估具自殺行為；(4)具暴力或攻擊行為導致的受傷或財產損失。

符合 brexpiprazole 穩定性條件，進入隨機分派；試驗結果指出，在維持治療期，brexpiprazole 1 mg/天至 4 mg/天（最後 1 次訪視之平均劑量為 3.6 mg）相較於安慰劑，統計上可顯著延長精神病症狀即將復發的時間，hazard ratio 為 0.292（95% CI 為 0.156 至 0.548； $p < 0.0001$ ），且符合即將復發條件的病人比例，brexpiprazole 統計上亦顯著低於安慰劑（13.5%及 38.5%； $p < 0.0001$ ），而最後 1 次訪視仍符合穩定性條件的病人比例，brexpiprazole 為 79.2%，安慰劑為 56.7%（ $p = 0.0007$ ）。

在維持治療期，因 TEAEs 而中斷治療的病人比例，brexpiprazole 為 5.2%，安慰劑為 11.5%，而發生至少 1 件 TEAE 的病人比例 2 組分別為 43.3%及 55.8%，2 組不良事件的發生率則為相當。

作者小結，針對接受 brexpiprazole 已達穩定的思覺失調症病人，接受 brexpiprazole 作為思覺失調症的維持治療為具療效且有良好的安全性。

B. 系統性文獻回顧或統合分析

共納入 3 篇系統性文獻回顧或統合分析進行評估，其中 1 篇統合分析研究，主要目的為比較 brexpiprazole 4 mg/天及 2 mg/天用於治療急性思覺失調症之療效及安全性[23]；另 1 篇網絡統合分析則是評估 lurasidone 相較於 brexpiprazole 用於治療急性思覺失調症之相對療效及代謝影響[24]；而 1 篇系統性文獻回顧，主要為描述 brexpiprazole 用於治療思覺失調症及重度憂鬱症（major depressive disorder, MDD）之療效、耐受性及安全性，結果呈現皆是以安慰劑作為參考品，並未進行活性藥品之間之間接比較，因此不多作贅述[25]。

a. Kishi, T. (2018) [23]

2018 年由 Kishi, T. 等人發表的統合分析，主要目的為比較 brexpiprazole 4 mg/天及 2 mg/天用於治療急性思覺失調症之療效及安全性；最終共納入 3 項雙盲、隨機分派、安慰劑對照試驗，共 1,444 位病人納入統合分析⁸⁸。

統合分析結果指出，在 PANSS 總分（brexpiprazole 4mg/天：標準化平均差異 [standardized mean difference, SMD] 為 -0.30，95% CI 為 -0.43 至 -0.17；brexpiprazole 2 mg/天：SMD 為 -0.30，95% CI 為 -0.46 至 -0.13）、PANSS 負性評分、反應率、CGI-S 評分及 CGI-I 評分，brexpiprazole 4 mg/天及 2 mg/天皆優於安慰劑；而 PANSS 活性評分僅 brexpiprazole 2 mg/天呈現優於安慰劑，brexpiprazole 4

⁸⁸ 納入分析的 3 項試驗包含 NCT01396421、NCT01451164 及 NCT01393613，皆分別摘錄於本報告「(四) 其他實證資料之第 2 點-電子資料庫相關文獻」部分。

mg/天並未呈現優於安慰劑^{hh}。Brexiprazole 2 mg/天相較於安慰劑，有較低因任何因素中斷治療（all-cause discontinuation）的發生率；且因不良事件及思覺失調症而中斷治療的發生率，brexpiprazole 2 mg/天及 4 mg/天皆低於安慰劑，但 brexpiprazole 2 mg/天及 4 mg/天相較於安慰劑，皆會有較高體重增加的發生率；而 brexpiprazole 4 mg/天相較於 2 mg/天，則有較高發生 EPS 症狀的風險；相關結果如表十四。

作者小結，brexpiprazole 2 mg/天及 4 mg/天皆有益於思覺失調症的治療，特別是先前未曾接受過高劑量抗精神病藥品治療的病人；2 種治療劑量皆具有良好的耐受性，但會有體重增加和 EPS 症狀的發生風險，而 brexpiprazole 4 mg/天相較於 2 mg/天則有更高的 EPS 發生風險。

b. Ng-Mak, D. (2018) [24]

2018 年由 Ng-Mak, D. 等人發表的網絡統合分析ⁱⁱ，主要目的為評估 lurasidone 相較於 brexpiprazole 用於治療急性思覺失調症之相對療效及代謝影響；最終共納入 8 項試驗^{jj}進行統合分析。

網絡統合分析結果指出，lurasidone 相較於 brexpiprazole，療效評估並未達統計上顯著差異；但在體重改變（中位差[median difference]-0.69 kg；95% CrI 為 -1.22 至-0.15）、總膽固醇（中位差-7.60 mg/dl；95% CrI 為-13.94 至-1.22）及低密度脂蛋白（中位差-6.58 mg/dl；95% CrI 為-12.11 至-1.04）指標，皆呈現顯著差異，結果皆傾向於 lurasidone，然而 lurasidone 會有 1 半體重增加 $\geq 7\%$ 的風險趨勢；相關結果如表十五。

作者小結，網絡統合分析結果建議，lurasidone 用於治療急性思覺失調症，具有和 brexpiprazole 相似的療效且較少的代謝影響。

^{hh}此結果可能歸因於統合分析之異質性，若排除參與 2018 日本試驗前即接受過高劑量之抗精神病藥品治療的病人，brexpiprazole 4mg/天於 PANSS 活性評分指標亦可呈現優於安慰劑。

ⁱⁱ 此篇統合分析由 Sunovion 藥廠贊助。

^{jj} Lurasidone 共納入 5 項試驗，brexpiprazole 共納入 3 項試驗。

表七 5 項試驗之臨床試驗設計與病人資訊比較

急性思覺失調症 (Acute schizophrenia)					維持治療 (Maintenance Treatment)
試驗 /作 者/ 年代	NCT02054702/Leslie Citrome et al./2016[20]	BEACON (NCT01393613) /Kane, J.M. et al./2015[18]	VECTOR (NCT01396421) /Correll, C.U et al./2015[19]	NCT01451164/ Ishigooka, J et al./2018[22]	EQUATOR (NCT01668797) /Fleischhacker, W. W. et al. /2017[21]
試驗 設計	第 IIIb 期、隨機分派、 探索 (exploratory)、開 放式 (open-label)、多中 心、彈性劑量試驗 (flexible-dose study)	第 III 期、隨機分派、雙 盲、安慰劑對照 (placebo-controlled) 之 多國多中心試驗	第 III 期、隨機分派、雙 盲、安慰劑對照 (placebo-controlled) 之 多國多中心試驗	第 II/III 期、隨機分派、 雙盲、安慰劑對照 (placebo-controlled) 之 多中心試驗	第 III 期、隨機分派、 雙盲、安慰劑對照 (placebo-controlled) 之多國多中心試驗
試驗 國家	美國 (19 間試驗單位)	哥倫比亞、克羅埃西 亞、墨西哥、菲律賓、 俄羅斯、斯洛伐克、台 灣和美國 (64 間試驗單 位)	美國、烏克蘭、羅馬尼 亞、塞爾維亞、拉脫維 亞、馬來西亞、日本、 波蘭、南韓及加拿大 (65 間試驗單位)	日本 (148 間試驗單位)	美國、波多黎各、烏克 蘭、塞爾維亞、馬來西 亞、羅馬尼亞、哥倫比 亞及土耳其
納入 條件	<ul style="list-style-type: none"> 藉由 DSM-IV-TR 診斷為思覺失調症之 18 至 65 歲病人； 經由研究人員評估認為住院接受單一藥物 brexpiprazole 或 aripiprazole 治療，對於現存急性復發之思覺失調症病人可能具潛在治療效益； PANSS 總分≥ 80；篩選期 PANSS≥ 2 個項目之評分≥ 4，包括幻覺行為、 	<ul style="list-style-type: none"> 藉由 DSM-IV-TR 診斷為思覺失調症之 18 至 65 歲病人； 住院接受治療，對於急性復發之思覺失調症具治療效益； 篩選期及基期 BPRS 評分≥ 40 或 BPRS≥ 2 個項目之評分≥ 4 (包括幻覺行為、不尋常的思考內容、構思無條理或猜疑)，且 CGI-S 評分≥ 4。 	<ul style="list-style-type: none"> 藉由 DSM-IV-TR 診斷為思覺失調症之 18 至 65 歲病人； 住院接受治療，對於急性發作之思覺失調症具治療效益。 	<ul style="list-style-type: none"> 藉由 DSM-IV-TR 診斷為思覺失調症之 18 至 65 歲病人，且評估為須接受住院治療之急性復發階段； CGI-S ≥ 4、BPRS ≥ 40 且 BPRS≥ 2 個項目之評分≥ 4 (包括幻覺行為、不尋常的思考內容、構思無條理或猜疑)。 	<p>篩選期：</p> <ul style="list-style-type: none"> 藉由 DSM-IV-TR 診斷為思覺失調症之 18 至 65 歲病人至少 3 年； 篩選期需處於精神病症狀急性發作階段，PANSS > 80； 對於去年接受的抗精神病藥品具治療反應 (clozapine 除外)，且現正接受口服或長效抗精神病藥品治療 (clozapine 除外)，或

急性思覺失調症 (Acute schizophrenia)					維持治療 (Maintenance Treatment)
試驗 /作 者/ 年代	NCT02054702/Leslie Citrome et al./2016[20]	BEACON (NCT01393613) /Kane, J.M. et al./2015[18]	VECTOR (NCT01396421) /Correll, C.U et al./2015[19]	NCT01451164/ Ishigooka, J et al./2018[22]	EQUATOR (NCT01668797) /Fleischhacker, W. W. et al. /2017[21]
	不尋常的思考內容、構思無條理或猜疑；且 CGI-S 評分 ≥ 4 (屬中度疾病)。				對於最近之抗精神病藥品治療失敗； ※符合資格者，將進入開放式轉換期/沖洗期 (washout) 或單盲穩定期 <u>單盲穩定期**：</u> • 完成禁忌藥品的沖洗 (washout) • 完成藥品轉換 (自目前的抗精神病藥品轉換至 brexpiprazole) <u>雙盲維持治療期：</u> • 至少在穩定期最後 4 週接受穩定劑量之 brexpiprazole • 治療穩定 (stability) 定義為：連續 12 週符合以下所有條件(1)門診病人、(2)PANSS 總分 ≤ 70 、(3)下列每項 PANSS 項目評分皆 ≤ 4 分：包括幻覺行為、不尋常的思考內容、構思

急性思覺失調症 (Acute schizophrenia)					維持治療 (Maintenance Treatment)
試驗 /作 者/ 年代	NCT02054702/Leslie Citrome et al./2016[20]	BEACON (NCT01393613) /Kane, J.M. et al./2015[18]	VECTOR (NCT01396421) /Correll, C.U et al./2015[19]	NCT01451164/ Ishigooka, J et al./2018[22]	EQUATOR (NCT01668797) /Fleischhacker, W. W. et al. /2017[21]
					無條理及猜疑、 (4)CGI-S 評分 \leq 4 (屬 中度疾病)、(5)透過哥 倫比亞自殺嚴重程度 量表 (C-SSRS) 評估 目前無自殺行為，且 (6)沒有暴力或攻擊行 導致的受傷或財產損 失 (property)。
排除 條件	<ul style="list-style-type: none"> 第一次思覺失調症發作，且現存之急性發作住院超過 21 天； 除了思覺失調症，還存在其他藉由 DSM-IV-TR Axis 1 診斷之疾病； 基期及篩選期之間 PANSS 總分改善\geq20%。 	<ul style="list-style-type: none"> 第一次思覺失調症發作； 除了思覺失調症，還存在其他藉由 DSM-IV-TR Axis 1 診斷之疾病； 臨床顯著的遲發性運動障礙 (tardive dyskinesia)、嚴重靜坐不能 (akathisia)。 	<ul style="list-style-type: none"> 第一次思覺失調症發作； 除了思覺失調症，還存在其他藉由 DSM-IV-TR Axis 1 診斷之疾病； 臨床顯著的遲發性運動障礙。 	<ul style="list-style-type: none"> 嚴重靜坐不能、臨床顯著的遲發性運動障礙或第一次思覺失調症發作； 除了思覺失調症，還存在其他藉由 DSM-IV-TR 診斷之疾病。 	<ul style="list-style-type: none"> 除了思覺失調症，還存在其他藉由 DSM-IV-TR Axis 1 診斷之疾病； 需接受治療的急性憂鬱症狀； 對於抗精神病藥品具抗拒性或難治型思覺失調症； 具顯著暴力行為或自殺風險。
試驗 期間	<ul style="list-style-type: none"> 篩選期 2 至 14 天 治療期 6 週 追蹤期 30 天 	<ul style="list-style-type: none"> 篩選期\leq14 天 治療期 6 週 追蹤期 30 天 	<ul style="list-style-type: none"> 篩選期 14 天 治療期 6 週 追蹤期 30 天 	<ul style="list-style-type: none"> 篩選期\leq14 天 治療期 6 週 追蹤期 30 天 	<ul style="list-style-type: none"> 篩選期 14 天 (-15 至 -2) 開放式轉換期或沖洗期 (1 至 4 週)：目

急性思覺失調症 (Acute schizophrenia)					維持治療 (Maintenance Treatment)
試驗 /作 者/ 年代	NCT02054702/Leslie Citrome et al./2016[20]	BEACON (NCT01393613) /Kane, J.M. et al./2015[18]	VECTOR (NCT01396421) /Correll, C.U et al./2015[19]	NCT01451164/ Ishigooka, J et al./2018[22]	EQUATOR (NCT01668797) /Fleischhacker, W. W. et al. /2017[21]
					<p>的在於自其他抗精神病治療藥品轉換至口服 brexpiprazole 單一藥品治療 (1 至 4mg/天), 並清洗禁忌之藥品;</p> <ul style="list-style-type: none"> • 單盲穩定期 (12 至 36 週): 目的在於穩定接受 brexpiprazole 單一藥品治療, 若符合穩定性條件^{kk} 將可進入雙盲維持治療期 (52 週) • 追蹤期: 最後一次用藥後追蹤安全性 30+2 天
試驗 治療 分組	病人總人數=97 (2 : 1) • Brexpiprazole (1 至 4 mg/天) *=64; 起始劑量為 1 mg/天, 目標劑量	病人總人數=674 (2 : 3 : 3 : 3) †† • Brexpiprazole 1 mg/天 =120	病人總人數=636 (1 : 2 : 2 : 2) †† • Brexpiprazole 0.25 mg/天=90	病人總人數=459 (1 : 1 : 1 : 1) †† • Brexpiprazole 1 mg/天 =115	病人總人數=524 (包括 406 位病人進入轉換期、118 位病人直接進入穩定期), 最終共

^{kk}穩定性 (stability) 定義包含連續 12 週符合以下所有條件: (a)門診病人、(b)PANSS 總分 \leq 70、(c)下列每項 PANSS 項目評分皆 \leq 4 分: 包括幻覺行為、不尋常的思考內容、構思無條理及猜疑、(d)CGI-S 評分 \leq 4 (屬中度疾病)、(e)透過哥倫比亞自殺嚴重程度量表 (Columbia Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS) 評估目前無自殺行為, 且(f)沒有暴力或攻擊行導致的受傷或財產損失 (property); 此外, 至少在穩定期最後 4 週接受穩定劑量之 brexpiprazole。

急性思覺失調症 (Acute schizophrenia)					維持治療 (Maintenance Treatment)
試驗 /作 者/ 年代	NCT02054702/Leslie Citrome et al./2016[20]	BEACON (NCT01393613) /Kane, J.M. et al./2015[18]	VECTOR (NCT01396421) /Correll, C.U et al./2015[19]	NCT01451164/ Ishigooka, J et al./2018[22]	EQUATOR (NCT01668797) /Fleischhacker, W. W. et al. /2017[21]
	(target dosage) 為治療 第 1 週結束時給藥劑量 可達 3 mg/天； • Aripiprazole (10 至 20 mg/天) †=33；起始劑量 為 10 mg/天，目標劑量 為治療第 1 週結束時給 藥劑量可達 15 mg/天。	• Brexpiprazole 2 mg/天 =186 • Brexpiprazole 4 mg 組 =184 • 安慰劑=184	• Brexpiprazole 2 mg/天 =182 • Brexpiprazole 4 mg/天 =180 • 安慰劑=184	• Brexpiprazole 2 mg/天 =115 • Brexpiprazole 4 mg/天 =113 • 安慰劑=116	202 位病人符合穩定 性條件，進入雙盲隨機 分派： • Brexpiprazole =97 • 安慰劑=105
主要 評估 指標	PANSS總分自基期至第 6週的改變量。	PANSS總分自基期至第 6週的改變量。	PANSS總分自基期至第 6週的改變量。	PANSS總分自基期至第 6週的改變量。	雙盲維持治療期，自隨 機分派至精神病症狀 發作/即將復發的時 間；只要符合下列 4 項任 1 條件，即符合復 發之定義： (1)CGI-I ≥ 5 分 (minimally worse)， 且以下任 1 項 PANSS 評分增加：包括幻覺 行為、不尋常的思考 內容、構思無條理及 猜疑；自隨機分派 起，(a)特定項目評分 >4，且絕對評分增加 ≥ 2 分，或 (b)4 項

急性思覺失調症 (Acute schizophrenia)					維持治療 (Maintenance Treatment)
試驗 /作 者/ 年代	NCT02054702/Leslie Citrome et al./2016[20]	BEACON (NCT01393613) /Kane, J.M. et al./2015[18]	VECTOR (NCT01396421) /Correll, C.U et al./2015[19]	NCT01451164/ Ishigooka, J et al./2018[22]	EQUATOR (NCT01668797) /Fleischhacker, W. W. et al. /2017[21]
					PANSS 合併項目評分 >4，且絕對評分增加 ≥4分；(2)由於精神病 症狀惡化需住院；(3) 藉由 C-SSRS 評估具 自殺行為；(4)具暴力 或攻擊行為導致的受 傷或財產損失。
其他 評估 指標	<ul style="list-style-type: none"> • CGI-S 評分 • SLOF 評分 • BIS-11 評分 • 早期測驗 (early phase battery) : Cogstate 電腦化認知測驗 (Cogstate computerized cognitive test battery) • 認知測驗評分 (cognitive test battery score) § • CGI-I 評分及反應率‡ 	<ul style="list-style-type: none"> • CGI-S 評分 (主要次要評估指標) • PSP 評分 • PANSS 活性次量表評分 • PANSS 負性次量表評分 • PEC 及 PANSS Marder Factor scores • CGI-I 評分、反應率‡及缺乏療效而中斷治療的比例 	<ul style="list-style-type: none"> • PANSS 總分自基期至第 1 至 5 週的改變 • CGI-S 評分 (主要次要評估指標) • PSP 評分 • PANSS 活性次量表評分 • PANSS 負性次量表評分 • CGI 改善程度評分、反應率‡及缺乏療效而中斷治療的比例 • PEC 評分# • PANSS Marder Factor scores 	<ul style="list-style-type: none"> • CGI-S 評分 • PANSS 活性次量表評分 • PANSS 負性次量表評分 • PEC 評分 • PANSS Marder Factor scores • CGI-I 評分及反應率‡ 	<p>以下皆為雙盲維持治療期評估指標：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 符合即將復發條件的病人比例(主要次要評估指標)； • 最後 1 次訪視仍符合穩定條件的病人比例 • PANSS 總分的平均改變； • PANSS 次量表評分 (包括活性、負性、PEC、Marder Factor scores)； • CGI-S 評分的平均改變； • CGI-S 平均評分；

急性思覺失調症 (Acute schizophrenia)					維持治療 (Maintenance Treatment)
試驗 /作 者/ 年代	NCT02054702/Leslie Citrome et al./2016[20]	BEACON (NCT01393613) /Kane, J.M. et al./2015[18]	VECTOR (NCT01396421) /Correll, C.U et al./2015[19]	NCT01451164/ Ishigooka, J et al./2018[22]	EQUATOR (NCT01668797) /Fleischhacker, W. W. et al. /2017[21]
					<ul style="list-style-type: none"> • PSP 評分的平均改變； • GAF 評分的平均改變； • 中斷治療的原因； • Cogstate 電腦化認知測驗評分的平均改變。

DSM-IV-TR=Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed., text revision ; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale ; CGI-S=Clinical Global Impression -Severity of Illness Scale ; SLOF=Specific Levels of Functioning Scale ; BIS-11=Barratt Impulsiveness Scale 11-item ; CGI-I=Clinical Global Impressions-Improvement Scale ; BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale ; PSP=Personal and Social Performance scale ; PEC=PANSS excited component ; GAF=Global Assessment of Functioning ; C-SSRS=Columbia Suicide Severity Rating Scale 。

註* Patients in the brexpiprazole group initiated dosing at 1 mg/day for 4 days, followed by 2 mg/day for 3 days, and titrated to 3mg/day (the target dose) at the week 1 visit. From the week 1 visit, the dose could increase/decrease in a step-wise manner (1 mg/day) within the range of 1–4 mg/day on the basis of the investigator's clinical evaluation of the patient's efficacy and tolerability ; †Patients assigned to the aripiprazole group initiated dosing at 10 mg/day for 1 week, followed by 15 mg/day at the week 1 visit. From the week 1 visit, the dose could increase/decrease in a step-wise manner (5 mg/day) within the range of 10–20 mg/day on the basis of the investigator's clinical evaluation of the patient's efficacy and tolerability ; ‡response rate defined as reduction of 30% or more from baseline in PANSS total score, or CGI-I score of 1 (very much improved) or 2 (much improved) at week 6 ; || comprising the following tasks : Groton Maze Learning Task (reasoning and problem solving), Detection Task (speed of processing), Identification Task (attention/vigilance), and One Card Learning Task (visual learning) ; §comprising all early phase tasks and the following additional tasks: One-Back Memory Task (working memory); Two-Back Memory Task (working memory); Social Emotional Cognition Test (emotional processing); and the International Shopping List Task (verbal learning and memory) ; # comprising excitement, hostility, tension, uncooperativeness, and poor impulse control scores ; **Patients with a lapse in antipsychotic treatment at screening who did not require washout of prohibited medications beyond the screening period ; ††In the groups receiving 2 or 4 mg of brexpiprazole, dosing began at 1 mg/day and was titrated to 2 mg on day 5 and 4 mg on day 8.

表八 NCT02054702 治療第 6 週時之相對療效評估比較[20]

	Brexiprazole (n=64)	Aripiprazole (n=33)	
PANSS total score (primary endpoint)			
Mean (SD) value at baseline	94.1 (10.1)	93.3 (9.6)	Brexiprazole : p<0.0001 vs. baseline ; Aripiprazole : p<0.0001 vs. baseline
LS mean (SE) change at 6 week	-22.9 (1.7)	-19.4 (2.4)	
CGI-S score			
Mean (SD) value at baseline	5.0 (0.7)	4.8 (0.8)	Brexiprazole : p<0.0001 vs. baseline ; Aripiprazole : p<0.0001 vs. baseline
LS mean (SE) change at 6 week	-1.6 (0.1)	-1.3 (0.2)	
CGI-I score			
Mean (SD) value at week 6	2.5 (0.9)	2.7 (1.0)	-
Response rate*			
Proportion (%) of responders at week 6	39 (60.9)	16 (48.5)	-
95% CI	47.9 to 72.9	30.8 to 66.5	-
SLOF total score			
Mean (SD) value at baseline	111.9 (14.5)	112.2 (14.6)	Brexiprazole : p<0.0001 vs. baseline ; Aripiprazole : p<0.0158 vs. baseline
Mean (SD) change at week 6	7.7 (14.8)	5.5 (11.3)	
95% CI	4.0 to 10.9	1.2 to 10.8	-
BIS-11 total score			
Mean (SD) value at baseline	70.4 (10.9)	71.3 (9.4)	Brexiprazole : p<0.0392 vs. baseline ; Aripiprazole : p<0.9716 vs. baseline
Mean (SD) change at week 6	-2.7 (10.0)	0.1 (6.9)	
95% CI	-5.0 to -0.1	-3.5 to 3.3	-

BIS-11=Barratt Impulsiveness Scale 11-item ; CGI-I=Clinical Global Impression-Improvement Scale ; CGI-S=Clinical Global Impression-Severity of Illness Scale ; CI=confidence interval ; LS=least squares ; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale ; SE=standard error ; SLOF=Specific Levels of Functioning Scale.

*Response rate defined as a reduction of $\geq 30\%$ from baseline in PANSS total score or CGI-I score of 1 (very much improved) or 2 (much improved) at week 6

表九 NCT02054702 安全性評估結果比較[20]

	Brexiprazole (n=64) ; n (%)	Aripiprazole (n=33) ; n (%)
Any EPS-event	9 (14.1)	10 (30.3)
Akathisia events	6 (9.4)	7 (21.2)
Parkinsonian events	2 (3.1)	1 (3.0)
Dystonic events	1 (1.6)	2 (6.1)
Residual events	0 (0.0)	0 (0.0)
Dyskinetic events	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAEs reported in 5% or more of patients		
Akathisia	6 (9.4)	7 (21.2)
Weight increase	6 (9.4)	3 (9.1)
Headache	5 (7.8)	4 (12.1)
Dyspepsia	5 (7.8)	3 (9.1)
Dry mouth	5 (7.8)	2 (6.1)
Nausea	4 (6.3)	1 (3.0)
Pain in extremity	4 (6.3)	1 (3.0)
Constipation	3 (4.7)	3 (9.1)
Diarrhea	3 (4.7)	2 (6.1)
Back pain	2 (3.1)	2 (6.1)
Sedation	0 (0.0)	2 (6.1)
Muscle spasms	0 (0.0)	2 (6.1)
Toothache	0 (0.0)	2 (6.1)
At least one treatment-emergent adverse event	57.8%	63.6%
SAEs	4.7%	3.0%
AEs leading to withdrawal	4.7% (possible seizure 、schizophrenia and facial nerve paralysis)	3.0% (presyncope)

AE=adverse event ; EPS=extrapyramidal symptom ; TEAE=treatment-emergent adverse event ; SAE=serious adverse events .

表十 BEACON (NCT01393613)、VECTOR (NCT0139642) 及 NCT01451164 治療第 6 週時之相對療效評估比較

Study	Comparison	PANSS Total Treatment difference (95% CI)	PANSS Positive Treatment difference (95% CI)	PANSS Negative Treatment difference (95% CI)	Responder rates $\geq 30\%$ improvement RR (95% CI)	CGI-S Treatment difference (95% CI)	CGI-I Treatment difference (95% CI)
BEACON[18]	Brexpiprazole 1 mg vs. Placebo	-3.37(-8.06 to 1.32); p=0.1588	-0.68(-2.26 to 0.89); p= 0.3938	-0.78(-1.98 to 0.42); p= 0.2004	1.35(1.02 to 1.79) P=0.0433	-0.10(-0.37 to 0.16); p=0.4449	-0.24(-0.56 to 0.08); p=0.1358
	Brexpiprazole 2 mg vs. Placebo	-3.08(-7.23 to 1.07); p=0.1448	-0.47(-1.86 to 0.93); p=0.5101	-0.77(-1.83 to 0.29); p= 0.1547	1.22(0.92 to 1.62) P=0.1680	-0.19(-0.42 to 0.05); p=0.1269	-0.30(-0.60 to -0.01); p=0.0422
	Brexpiprazole 4 mg vs. Placebo	-6.47(-10.6 to -2.35); p=0.0022	-1.70(-3.08 to -0.31); p=0.0166	-1.22(-2.28 to -0.17); p=0.0231	1.54(1.20 to 2.00) P= 0.0006	-0.38(-0.62 to -0.15); p=0.0015	-0.49(-0.78 to -0.20); p=0.0009
VECTOR[19]	Brexpiprazole 0.25 mg vs. Placebo	-2.89(-8.27 to 2.49); p=0.30	-1.11(-2.90 to 0.68); p=0.23	-1.07(-2.33 to 0.20); p=0.10	1.27(0.92 to 1.76) p=0.16	-0.03(-0.31 to 0.26); p=0.85	-0.14(-0.50 to 0.22); p=0.46
	Brexpiprazole 2 mg vs. Placebo	-8.72(-13.1 to -4.37); p<0.0001	-2.22(-3.67 to -0.77); p=0.003	-1.78(-2.81 to -0.76); p=0.0007	1.59(1.23 to 2.05) p=0.0004	-0.33(-0.56 to -0.10); p=0.006	-0.54(-0.82 to -0.26); p=0.0002
	Brexpiprazole 4 mg vs. Placebo	-7.64(-12.0 to -3.30); p=0.0006	-2.44(-3.88 to -0.99); p=0.001	-1.41(-2.44 to -0.39); p=0.007	1.48(1.14 to 1.91) p=0.004	-0.38(-0.61 to -0.15); p=0.002	-0.50(-0.77 to -0.22); p=0.0004
Study	Comparison	PANSS Total Treatment difference (95% CI)	PANSS Positive Treatment difference (95% CI)	PANSS Negative Treatment difference (95% CI)	PANSS Marder factor scores - Positive Treatment difference(95% CI)	PANSS Marder factor scores - Negative Treatment difference(95% CI)	CGI-S Treatment difference (95% CI)
NCT01451164[22]	Brexpiprazole 1 mg vs. Placebo	-0.63(-6.50 to 5.24); p=0.8330	1.47(-0.31 to 3.26); p=0.1047	-1.14(-2.67 to 0.39); p=0.1426	1.17(-0.71 to 3.05) p=0.2228	-1.82(-3.43 to -0.21); p=0.0265	0.04(-0.27 to 0.36);

							p=0.7770
Brexipiprazole 2 mg vs. Placebo	-7.32(-13.04 to -1.59) ; p=0.0124	-0.62(-2.37 to 1.12) ; p=0.4814	-2.28(-3.77 to -0.79) ; p=0.0028	-1.21(-3.05 to 0.63) ; p=0.1959	-2.57(-4.13 to -1.02) ; p=0.0013	-0.28(-0.58 to 0.03) ; p=0.0727	
Brexipiprazole 4 mg vs. Placebo	-3.86(-9.71 to 2.00) ; p=0.1959	0.54(-1.24 to 2.32) ; p=0.5506	-2.04(-3.57 to -0.52) ; p=0.0087	0.26(-1.63 to 2.14) ; p=0.7895	-2.54(-4.13 to -0.95) ; p=0.0019	-0.05(-0.37 to 0.26) ; p=0.7316	

CGI-I=Clinical Global Impression-Improvement ; CGI-S=Clinical Global Impression-Severity ; CI=confidence interval ; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale ; RR = relative risk ; vs. = versus °

表十一 BEACON (NCT01393613)、VECTOR (NCT0139642) 及 NCT01451164 之安全性評估比較

	At least one TEAE, %	SAE, %	Discontinuation due to TEAE, %	TEAEs occurring in $\geq 5\%$ of patients in any group, %					
				Dyspepsia	Insomnia	Agitation	Akathisia	Schizophrenia	Headache
BEACON (NCT01393613) [18]									
Placebo	55.4	5.4	12.0	3.3	14.7	7.1	7.1	9.8	14.7
Brexpiprazole 1mg	56.7	2.5	9.2	5.8	12.5	8.3	4.2	3.3	7.5
Brexpiprazole 2mg	58.6	2.2	5.9	3.8	13.4	8.6	4.8	4.3	10.8
Brexpiprazole 4mg	63.0	2.2	7.1	3.3	15.2	7.1	6.5	5.4	10.3
VECTOR (NCT0139642) [19]									
Placebo	62.0	3.8	17.4	-	9.8	10.3	2.2	10.9	8.2
Brexpiprazole 0.25mg	48.9	4.4	13.3	-	8.9	4.4	0.0	8.9	10.0
Brexpiprazole 2mg	56.6	2.2	8.2	-	8.8	6.0	4.4	4.9	9.3
Brexpiprazole 4mg	56.7	1.1	9.4	-	8.3	7.2	7.2	6.1	12.2
NCT01451164[22]									
	At least one TEAE, %	Serious TEAE	Discontinuation due to TEAE, %	TEAEs occurring in $\geq 5\%$ of patients in any group, %					
				Elevated blood prolactin	Diarrhoea	Nausea	Akathisia	Schizophrenia	Headache
Placebo	76.7	4.3	17.2	2.6	1.7	1.7	6.9	28.4	4.3
Brexpiprazole 1mg	70.4	7.0	16.5	0.9	3.5	3.5	1.7	23.5	7.0
Brexpiprazole 2mg	69.3	4.4	10.5	2.6	2.6	5.3	3.5	15.8	7.9
Brexpiprazole 4mg	65.5	4.4	15.0	6.2	5.3	2.7	5.3	23.9	2.7

BREX=brexpiprazole ; TEAE= treatment-emergent adverse event ; SAE= serious adverse event ◦

表十二 EQUATOR (NCT01668797) 治療第 52 週時之相對療效評估比較 (次要評估指標) [21]

Double-Blind Maintenance Phase (Maintenance Phase efficacy sample ; n=200)						
	MMRM analysis			LOCF, ANCOVA		
	LS Mean Change (SE) at Week 52			LS Mean Change (SE) at Week 52		
	Brexpiprazole	Placebo	Treatment Difference (95% CI) ; p value vs. placebo	Brexpiprazole	Placebo	Treatment Difference (95% CI) ; p value vs. placebo
PANSS total score	0.61 (3.34) (n=15)	6.92 (4.53) (n=9)	-6.31 (-18.1 to 5.46) ; p=0.2800	3.25 (1.94) (n=96)	11.20 (1.77) (n=104)	-7.95 (-12.5 to -3.41) ; p=0.0007
PANSS positive subscale score	-1.21 (0.73) (n=15)	1.50 (0.99) (n=9)	-2.71 (-5.20 to -0.22) ; p=0.0339	0.99 (0.64) (n=96)	4.17 (0.59) (n=104)	-3.18 (-4.70 to -1.66) ; p<0.0001
PANSS negative subscale score	1.30 (1.37) (n=15)	0.87 (1.71) (n=9)	0.43 (-4.14 to 5.00) ; p=0.8470	0.39 (0.54) (n=96)	1.63 (0.49) (n=104)	-1.24 (-2.50 to 0.01) ; p=0.0516
CGI-S score	-0.23 (0.17) (n=15)	0.28 (0.22) (n=9)	-0.51 (-1.09 to 0.06) ; p=0.0780	0.02 (0.11) (n=96)	0.55 (0.11) (n=104)	-0.53 (-0.79 to -0.26) ; p=0.002
CGI-I score	-	-	-	3.77 (1.26)* (n=96)	4.40 (1.32) * (n=104)	-0.61 (-0.96 to -0.25) ; p=0.009
PSP score	18.63 (2.76) (n=15)	12.55 (3.48) (n=9)	6.08 (-2.71 to 14.87) ; p=0.1677	15.06 (1.43) (n=94)	10.31 (1.34) (n=100)	4.75 (1.31 to 8.18) ; p=0.0071
GAF score	5.72 (1.87) (n=15)	-0.16 (2.37) (n=9)	5.88 (-0.06 to 11.82) ; p=0.0522	0.55 (1.38) (n=95)	-6.01 (1.28) (n=102)	6.55 (3.28 to 9.83) ; p=0.0001
PANSS excited component score	-0.04 (0.46) (n=15)	1.00 (0.59) (n=9)	-1.03 (-2.58 to 0.51) ; p=0.1803	0.82 (0.41) (n=96)	2.35 (0.38) (n=104)	-1.54 (-2.52 to -0.56) ; p=0.0023

CGI-I=Clinical Global Impressions – Improvement ; CGI-S= Clinical Global Impressions - Severity of illness ; GAF=Global Assessment of Functioning ; LOCF=last observation carried forward ; LS=least squares ; MMRM=mixed-effect model repeated measures ; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale ; PSP=Personal and Social Performance.

*Mean (SD) score at week 52.

表十三 EQUATOR (NCT01668797) 之安全性評估比較[21]

Double-Blind Maintenance Phase (Maintenance Phase Safety Sample ; n=201)		
	Brexiprazole (n = 97) ; n (%)	Placebo (n = 104) ; n (%)
At least one TEAE	42 (43.3)	58 (55.8)
At least one serious TEAE	3 (3.1)	11 (10.6)
Discontinuation due to TEAE	5 (5.2)*	12 (11.5)†
TEAEs occurring in $\geq 5\%$ of patients in the stabilization phase, or in $\geq 5\%$ of patients in either treatment group in the maintenance phase		
Headache	6 (6.2)	10 (9.6)
Insomnia	5 (5.2)	8 (7.7)
Schizophrenia	3 (3.1)	7 (6.7)
Agitation	1 (1.0)	3 (2.9)
Akathisia	1 (1.0)	1 (1.0)

TEAE=treatment-emergent adverse event

*Schizophrenia (n=2) 、nonalcoholic steatohepatitis 、insomnia, psychotic disorder (all n=1) ; †Schizophrenia (n = 6) 、psychotic disorder (n = 5) 、suicidal ideation (n = 1).

表十四 Kishi 等人 (2018) 相對療效及安全性之統合分析結果比較 (僅摘錄 brexpiprazole 4 mg/天 vs. brexpiprazole 2 mg/天之結果) [23]

Efficacy outcomes (brexpiprazole 4mg/day vs. brexpiprazole 2mg/day)					
Outcome	Number	SMD	95% CI	p-value	I ² (%)
PANSS total score	940	0.00	-0.19 to 0.19	0.98	53
PANSS positive score	940	-0.01	-0.23 to 0.20	0.91	63
PANSS negative score	940	0.01	-0.12 to 0.14	0.90	0
CGI-S	941	-0.02	-0.22 to 0.18	0.83	53
CGI-I	941	0.01	-0.20 to 0.21	0.96	60
Response rate	940	0.95	0.83 to 1.10	0.50	49
Discontinuation rate due to inefficacy	960	0.72	0.44 to 1.15	0.17	13
Safety outcomes (brexpiprazole 4mg/day vs. brexpiprazole 2mg/day)					
Outcome	n	RR	95% CI	p-value	I ² (%)
Discontinuation rate due to all cause	960	1.08	0.89 to 1.30	0.44	5
Discontinuation rate due to adverse events	960	1.28	0.85 to 1.92	0.23	0
Serious adverse event	959	0.78	0.34 to 1.78	0.56	0
Death	960	3.05	0.13 to 74.15	0.49	N/A
At least one adverse event	959	1.01	0.91 to 1.12	0.84	0
Schizophrenia	959	1.39	0.93 to 2.09	0.11	0
Agitation	959	0.97	0.58 to 1.64	0.92	0
Headache	959	0.92	0.52 to 1.65	0.79	44
Insomnia	959	1.10	0.74 to 1.63	0.64	0
Somnolence	959	1.38	0.42 to 4.58	0.60	33
Suicidal thought/suicidal behavior and serious active suicidal ideation	959	1.15	0.19 to, 7.04	0.88	0
Akathisia	959	1.49	0.87 to 2.56	0.15	0
Weight gain (≥ 7%)	959	0.91	0.60 to 1.36	0.63	0

95% CI=95% confidence interval ; CGI-I=Clinical Global Impression–Improvement ; CGI-S=Clinical Global Impression–Severity ; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale ; SMD=standardized mean difference ; RR=risk ratio.

表十五 Ng-Mak 等人 (2018) 相對療效及安全性之網絡統合分析結果比較[24]

Efficacy outcomes (lurasidone vs. brexpiprazole)	
Response Rate	Odd ratio 1.28 (95% CrI 0.88 to 1.87)
PANSS	Median difference -2.48 (95% CrI -6.39 to 1.46)
CGI-S	Median difference -0.14 (95% CrI -0.35 to 0.07)
Safety outcomes (lurasidone vs. brexpiprazole)	
Weight change	Median difference -0.69 (95% CrI -1.22 to -0.15)
Weight gain ($\geq 7\%$)	Odd ratio 0.50 (95% CrI 0.22 to 1.07)
Cardiovascular risk factors	
Total cholesterol	Median difference -7.60 (95% CrI -13.94 to -1.22)
LDL	Median difference -6.58 (95% CrI -12.11 to -1.04)
HDL	Median difference -1.81 (95% CrI -3.77 to 0.16)
Triglycerides	Median difference -0.90 (95% CrI -16.12 to 14.39)

95% CrI =95% Credible interval ; CGI-I=Clinical Global Impression–Improvement ; CGI-S=Clinical Global Impression–Severity ; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale ; HDL=High-density lipoprotein ; LDL= Low-density lipoprotein 。

(五)建議者提供之資料

台灣大塚製藥股份有限公司於送審資料，建議 Rexulti[®] (brexpiprazole) 健保給付之適應症同主管機關許可適應症，為「思覺失調症」，預期將取代現有藥品 Abilify[®]、Invega[®] 及 Risperdal[®] 之市場。

此次建議者共提出 4 篇療效相關文獻[18-21]，4 篇文獻皆於本報告「(四)其他實證資料」摘錄段落整理，不再多作贅述。

四、療效評估結論

(一)療效參考品

銳思定[®]膜衣錠 (Rexulti[®] tablet) 的主成分為 brexpiprazole，為一種非典型抗精神病藥品 (第二代抗精神病藥品)。本案藥品主管機關許可適應症與建議者申請給付適應症同為「思覺失調症」。

經查詢我國衛生福利部食品藥物管理署之藥品許可適應症，與本案藥品同屬第二代抗精神病藥品，且具類似許可適應症可用於「思覺失調症」者包含 ziprasidone、lurasidone、olanzapine、quetiapine、amisulpride、risperidone、zotepine、aripiprazole 及 paliperidone，且上述藥品皆已收載為健保藥品給付品項；因此，針對本案目標族群，ziprasidone、lurasidone、olanzapine、quetiapine、amisulpride、

risperidone、zotepine、aripiprazole 及 paliperidone 皆可能為療效參考品；其中 risperidone (N05AX08)、zotepine (N05AX11)、aripiprazole (N05AX12) 及 paliperidone (N05AX13) 與本案藥品 ATC 前 5 碼相同；而 aripiprazole 與本案藥品具直接比較試驗，lurasidone 與本案藥品具間接比較證據。

(二) 主要醫療科技評估組織之給付建議

至 2019 年 01 月 09 日，查詢英國 NICE 及蘇格蘭 SMC，皆未查獲 brexpiprazole 用於治療思覺失調症之相關醫療科技評估報告。

1. CADTH/pCODR (加拿大)

加拿大 CADTH 於 2017 年 11 月公告之評估報告，委員會建議收載「brexpiprazole 用於治療思覺失調症成人病人」，但須符合以下條件：

- 與其他非典型抗精神病口服製劑具備相似的給付方式，用於治療思覺失調症成人病人。
- Brexpiprazole 治療的藥物計畫成本 (drug plan cost) 不應超過最低成本之非典型抗精神病製劑之藥物計畫成本。

2. PBAC (澳洲)

澳洲 PBAC 於 2017 年 03 月公告之評估報告，委員會建議以事前申請快速授權 (Authority Required[Streamlined]) 的方式，收載「brexpiprazole 用於治療思覺失調症」。

詳細收載建議及理由，請參閱本報告「三、療效評估報告」。

(三) 相對療效與安全性

經 PubMed、Embase 及 Cochrane Library 電子資料平台搜尋，針對「思覺失調症」病人接受 brexpiprazole 治療的相對療效及安全性評估文獻，在直接比較證據，共尋獲 5 篇第三期隨機對照試驗文獻，其中 4 項試驗為針對「急性 (acute) 思覺失調症」，包含 NCT02054702、BEACON (NCT01393613)、VECTOR (NCT0139642) 及 NCT01451164，另 1 項 EQUATOR 試驗則是針對「brexpiprazole 作為思覺失調症成人病人的維持治療」之療效、安全性及耐受性評估；其中僅 1 項試驗 (NCT02054702) 為活性藥品對照試驗，其他 4 項試驗皆為安慰劑對照試驗，而 NCT01451164 試驗則是針對日本族群；在間接比較證據，共納入 2 篇統合分析。

1. 直接比較證據-隨機對照試驗

(1) 「急性 (acute)」思覺失調症

A. 活性藥品對照試驗 - NCT02054702

NCT02054702 為第 IIIb 期、隨機分派 (2:1)、探索性 (exploratory)、開放式 (open-label)、多中心、彈性劑量試驗 (flexible-dose study)，針對接受住院治療/持續住院之急性復發 (relapse) 的思覺失調症病人，接受 6 週彈性劑量的 brexpiprazole (1 至 4 mg/天) 或 aripiprazole (10 至 20 mg/天) 單一藥物治療之療效、認知功能及安全性評估。

- 療效指標結果：治療第 6 週時，brexpiprazole 及 aripiprazole，PANSS 總分的最小平方平均值可分別改善-22.9 分及-19.4 分 (相較於基期，2 組 p 值皆 <0.0001)；而 brexpiprazole 相較於 aripiprazole，可略為大幅為改善精神病理學及病人功能測量的評分ⁱⁱ，亦可提高治療反應率 (60.9% 及 48.5%)；而不論是 brexpiprazole 或 aripiprazole，皆可改善自基期至第 6 週 CGI-S 評分。
- 安全性評估：brexpiprazole (57.8%) 及 aripiprazole (63.6%) 發生至少 1 件 TEAE 的發生率 2 組為相當；而 brexpiprazole 相較於 aripiprazole，有較低 EPS 相關的 AE 發生率 (14.1% 及 30.3%)。

B. 安慰劑對照試驗 - BEACON (NCT01393613)、VECTOR (NCT01396421) 及 NCT01451164 試驗 (亞洲族群試驗-日本)

BEACON (NCT01393613)、VECTOR (NCT01396421) 及 NCT01451164 試驗皆為第 III 期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照 (placebo-controlled) 試驗，比較 3 種固定劑量的 brexpiprazole^{mmm} 相較於安慰劑，用於治療急性思覺失調症成人病人的相對療效、安全性及耐受性。

- 療效指標結果：BEACON 試驗結果指出，治療第 6 週時，brexpiprazole 4 mg/天相較於安慰劑，統計上可顯著降低 PANSS 總分 (治療差異為-6.47，p=0.0022)，亦可改善 CGI-S 評分 (治療差異為-0.38，p=0.0015)，且在其他多項次要評估指標ⁿⁿ，brexpiprazole 4 mg/天改善程度皆呈現優於安慰劑；VECTOR 試驗結果亦指出，治療第 6 週時，brexpiprazole 2 mg/天及 4 mg/天相較於安慰劑，統計上皆可顯著大幅降低 PANSS 總分 (治療差異分別為-8.72

ⁱⁱ 病人功能測量的評分包括 CGI-S、SLOF 及 BIS-11 評分。

^{mmm} BEACON 及 NCT01451164 試驗針對 brexpiprazole 1 mg/天、2 mg/天及 4 mg/天 3 種固定劑量；而 VECTOR 試驗則是針對 brexpiprazole 0.25 mg/天、2 mg/天及 4 mg/天 3 種固定劑量。

ⁿⁿ 包括個人與社會功能量表評分 (PSP)、PANSS 活性次量表評分 (PANSS Positive Subscale)、PANSS 負性次量表評分 (PANSS Negative Subscale)、臨床整體印象量表-疾病改善程度 (CGI-I)、反應率、PANSS 亢奮成分評分 (PEC) 及 PANSS Marder 因子評分 (Factor Scores)。

及-7.64)及 CGI-S 評分(治療差異分別為-0.33 及-0.38);NCT01451164 日本族群的試驗結果則是指出,治療第 6 週時,只有接受 brexpiprazole 2 mg/天相較於安慰劑,統計上可顯著減少 PANSS 總分(治療差異為-7.32, $p=0.0124$),而在 PANSS 負性次量表及 PANSS Marder 負性因子(negative factor)評分改善, brexpiprazole 4 mg/天及 brexpiprazole 2 mg/天皆顯著優於安慰劑。

- 安全性評估: BEACON 試驗, brexpiprazole (4.2%至 6.5%)相較於安慰劑(7.1%),有較低靜坐不能的發生率,但 brexpiprazole 在治療第 6 週時,會出現中度體重增加的不良事件發生;而 VECTOR 試驗,因接受 brexpiprazole 治療後發生最普遍的不良事件為靜坐不能,體重則為中度增加;NCT01451164 試驗,日本族群接受 brexpiprazole 治療後出現不良事件(TEAEs)發生率 $\geq 5\%$,且發生率為安慰劑的 ≥ 2 倍,包含嘔吐、血中泌乳激素升高、腹瀉、噁心及齧齒,而大多數 TEAEs 的嚴重程度為輕度或中度。

(2) Brexpiprazole 作為思覺失調症成人病人的維持治療 - EQUATOR (NCT01668797)

EQUATOR (NCT01668797) 為第 III 期、隨機分派、雙盲、安慰劑對照之多國多中心試驗,評估 brexpiprazole 作為思覺失調症成人病人的維持治療之療效、安全性及耐受性評估。

- 療效指標結果:在維持治療期, brexpiprazole 1 mg/天至 4 mg/天(最後 1 次訪視之平均劑量為 3.6 mg)相較於安慰劑,統計上可顯著延長精神病症狀即將復發的時間, hazard ratio 為 0.292 (95% CI 為 0.156 至 0.548; $p<0.0001$),且符合即將復發條件的病人比例, brexpiprazole 統計上亦顯著低於安慰劑(13.5%及 38.5%; $p<0.0001$)。
- 安全性評估:在維持治療期,因 TEAEs 而中斷治療的病人比例, brexpiprazole 為 5.2%,安慰劑為 11.5%,而至少發生 1 件 TEAE 的病人比例 2 組分別為 43.3%及 55.8%;2 組不良事件的發生率則為相當。

2. 間接比較證據-統合分析

納入評估的 2 項統合分析,其中 1 篇主要目的為比較 brexpiprazole 4 mg/天及 2 mg/天用於治療急性思覺失調症之療效及安全性,另 1 篇則是評估 lurasidone 相較於 brexpiprazole 用於治療急性思覺失調症之相對療效及代謝影響。

由 Kishi, T.等人於 2018 年發表的統合分析結果指出,在 PANSS 總分(brexpiprazole 4 mg/天:SMD 為-0.30,95% CI 為-0.43 至-0.17; brexpiprazole 2 mg/天:SMD 為-0.30,95% CI 為-0.46 至-0.13)、PANSS 負性評分、反應率、CGI-S 評分及 CGI-I 評分, brexpiprazole 4 mg/天及 2 mg/天皆優於安慰劑;而 PANSS

活性評分僅 brexpiprazole 2 mg/天呈現優於安慰劑。Brexpiprazole 2 mg/天相較於安慰劑，有較低因任何因素中斷治療的發生率；且因不良事件及思覺失調症而中斷治療的發生率，brexpiprazole 2 mg/天及 4 mg/天皆低於安慰劑，但 brexpiprazole 2 mg/天及 4 mg/天相較於安慰劑，皆會有較高體重增加的發生率；而 brexpiprazole 4 mg/天相較於 2 mg/天，則有較高發生 EPS 症狀的風險。

Ng-Mak, D.等人於 2018 年發表的網絡統合分析結果指出，lurasidone 相較於 brexpiprazole，療效評估並未達統計上顯著差異；但在體重改變、總膽固醇及低密度脂蛋白指標，皆呈現顯著差異，結果皆傾向於 lurasidone，然而 lurasidone 會有 1 半體重增加 $\geq 7\%$ 的風險趨勢。

(四) 醫療倫理

雖無相關系統性收集之資訊可供參考，但 CADTH (加拿大) 所公告的評估報告呈現加拿大病人意見以彌補現有醫療倫理議題不足之處。

加拿大之病人代表團體意見提及，許多抗精神病藥品雖具有相似的療效，但病人個體存在著不同的治療反應，因此特定的藥品不一定對所有病人具備相同的治療效果，提供額外的治療選擇具其重要性。

五、成本效益評估

(一)建議者提出之國內藥物經濟學研究

1. 建議者提出之報告內容摘要

建議者提供一份以健保署觀點分析之國內藥物經濟學研究，執行 Rexulti[®] (brexpiprazole) 與其他第二代抗精神病口服藥物 (second generation oral antipsychotics)，作為思覺失調症 (schizophrenia) 之維持性治療 (maintenance treatment) 之成本效益分析。

模型架構使用馬可夫模型 (Markov model)，模型中之健康狀態 (health state) 分為緩解期 (remission)、復發期 (relapse) 及死亡 (death)，分析對象為慢性且無惡化之思覺失調症病人。介入策略為Rexulti[®] (brexpiprazole)，比較策略為第二代抗精神病口服藥物含aripiprazole、paliperidone及risperidone另於敏感度分析中納入lurasidone為情境分析。療效指標使用生命年 (life years, LYs) 及健康生活品質校正生命年 (quality-adjusted life years, QALYs)。分析時間為5年，每週期設定為26週，並分別對成本及療效參數進行3%之折現。利用遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 呈現研究結果，並輔以單因子敏感度分析 (univariate sensitivity analysis)、機率性敏感度分析 (probabilistic sensitivity analysis) 及情境分析 (scenario analysis) 說明參數之不確定性。

在基礎值分析中顯示，本品相較於paliperidone為一優勢之策略更具成本效益，比較aripiprazole其ICER值為NT\$144,230若與risperidone比較則其ICER值為NT\$1,366,832。在單維敏感度分析 (univariate sensitivity analysis) 中呈現參數單一變動時對結果所造成之不確定性，首先為使用本品比較使用aripiprazole，使用本品及aripiprazole之復發率及因不良事件或其他原因而停止使用本品或aripiprazole等參數在模型中較為敏感；其次為使用本品比較使用paliperidone，使用本品及paliperidone之復發率及因不良事件或其他原因而停止使用本品或paliperidone等參數變動時較易影響結果；最後為使用本品比較使用risperidone，使用本品及risperidone之復發率及因不良事件或其他原因而停止使用risperidone等參數具較大之不確定性。

在機率性敏感度分析 (probabilistic sensitivity analysis) 中建議者經1000次之模擬繪製出成本效益平面圖 (cost-effectiveness ratio plot) 及成本可接受線 (cost-effectiveness acceptability curves)，多數模擬後之ICER值顯示本品相較於目前第二代抗精神病口服藥物較具成本效益，更進一步利用成本可接受線可發現，若閾值為NT\$1,500,000元時 (約2倍GDP)，本品約有55%之機率具成本效益，

而risperidone約有45%之機率具成本效益，aripiprazole及paliperidone則具成本效益之比例趨近於0%。最後建議者進行情境分析（scenario analysis），第一部分為分析時間調整為終生，其分析結果亦與基礎值分析相同，顯示本品具成本效益；第二部分改變比較品為aripiprazole、risperidone及lurasidone，則結果顯示其ICER值分別為NT\$156,521/QALY、NT\$54,728/QALY及NT\$422,165/QALY。

結論，在閾值為NT\$1,500,000元時（約2倍GDP）時，本品相較於aripiprazole、risperidone具成本效益，與paliperidone相比時因費用減少且效果增加所以為更具優勢之選擇。

2. 查驗中心評論

建議者所提出之藥物經濟學研究為針對思覺失調症之病人所進行的成本效用分析。此份報告的研究主題與研究設計大致合宜，但部分相關資料的蒐集與引用未進一步說明是否符合本土之情境，致使報告存有部分疑義與限制，查驗中心依「國內實施藥物經濟學研究之品質評估報告」彙整如下：

1. 研究中所選取及呈現之基礎情境評估期間並非終生，亦未說明選擇5年評估期間之理由為何。
2. 療效相關參數部分所引用之網路統合分析（Network meta-analysis），未於文中提出進一步說明是否能真實反映本土狀況與適切性，故報告對此分析內所使用的參數能否真實反應本土現況存有些許疑慮。
3. 其他醫療成本部分，部分參數應可從健保資料庫分析取得，以更貼近實際病患之醫療利用情形。引用相關文獻亦未提出進一步說明本土狀況與適切性。
4. 在相對療效參數中假設因 risperidone 為 paliperidone 之活性代謝物，故兩者相對療效參數假設為相同，此部分並無進一步提供相關文獻或說明來驗證其假設合理性。
5. 建議者未提供 Excel 檔或計算過程，以至於結果無法進一步驗證。

(二)其他經濟評估報告

本報告主要參考 CADTH/pCODR、PBAC 及 NICE 之醫療科技評估報告及建議者提供之資料；視需要輔以其他醫療科技評估組織報告或 Cochrane/PubMed/Embase 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)	與本次建議給付條件相同之情境於 2017 年 11 月公告。

PBAC (澳洲)	與本次建議給付條件相同之情境於 2017 年 3 月公告。
NICE (英國)	截至 2018 年 12 月 26 日，尚無與本次建議給付條件相同情境之相關評估報告公告。
其他醫療科技評估組織	SMC (蘇格蘭) 醫療科技評估報告，截至 2018 年 12 月 26 日，尚無與本次建議給付條件相同情境之相關評估報告公告。
電子資料庫	Cochrane/PubMed/Embase 的搜尋結果。
建議者提供之資料	Aigbogun 等人, 2018。

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) [14]

加拿大藥物專家委員會 (Canadian Drug Expert Committee, CDEC) 於 2017 年 11 月及發布最終決議報告，最終建議 brexpiprazole (以下簡稱為本品) 收載於成人思覺失調症之患者，且需符合給付條件與治療成人思覺失調症之其他口服非典型抗精神病藥物 (atypical antipsychotic agents) 相同且價格不得高於現行最低價之口服非典型抗精神病藥物。

廠商遞交了一份成本比較報告 (cost comparison)，比較本品及現行已於加拿大治療成人思覺失調症收載之口服非典型抗精神病藥物，臨床療效及安全性資料來自兩篇由廠商贊助尚未發表之網路統合分析研究 (network meta-analysis)，成本考量部分僅考慮藥費 (drug acquisition costs)，研究時間為一年，並採加拿大醫療付費者之觀點 (Canadian health care payer)。研究結果顯示，本品之治療費用低於 Ziprasidone、Lurasidone、Aripiprazole 等原廠藥品 (branded drugs)，但仍高於多數學名藥 (generic drugs)。

藥物共同審查 (Common Drug Review, CDR) 認為針對廠商所檢附之成本比較報告提出以下之評析：

- (1) 本品與其他口服非典型抗精神病藥物之臨床效益存在不確定性。廠商提供兩份未發表之間接比較研究，證明本品於急性發作治療之療效與其他藥品相似，但缺乏長期維持治療相關療效證據，且潛在的方法學異質性亦為造成其不確定性之因素，而雖統計尚未達到顯著差異但亦無法說明其療效為相等。
- (2) 本品屬於半衰期 (half-life) 較長之藥品，多次、小劑量的使用已達最佳療效。第一年藥費可能會超過加幣 1,278 元，因此委員會認為本品替代現行之原廠藥達節省藥費的部分可能無法實現。
- (3) 本品降價約 27% 至 82% 可能是需要的，以相等於學名藥中之最低價格

(olanzapine：加幣0.64至加幣2.55間)。

2. PBAC (澳洲) [15]

澳洲藥物福利諮詢委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 於 2017 年 3 月發布最終決議報告，建議收載 brexpiprazole 用於治療思覺失調症之患者。

廠商遞交了一份成本最小分析 (cost-minimisation analysis)，比較品為 lurasidone，最終 PBAC 建議使用 cost-minimisation 訂價，並同意本品 3.58mg 其等效劑量 (equi-effective) 為 lurasidone 78.9mg，訂價方面廠商提出不同劑量採相同價格之方式 (flat pricing)。

財務評估部分，此份報告準市場理論 (quasi-market share) 推估，本品之處方量估計參考過去 paliperidone 及 ziprasidone 之使用量，經五年推估，本品之處方量約 1 萬至 5 萬而其淨成本每年約小於澳幣 1 千萬元。此份評估中受本品之價格及本品之取代率 (substitution rates) 影響較大，PSCR (Pre-subcommittee response) 提到較舊的治療處方如 olanzapine 可能增加 PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) 之淨成本，ESC 亦指出，根據 2016 年澳洲及紐西蘭皇家精神科醫師學會指引 (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Guideline) 提及本品可能取代多種的抗精神病藥物。針對修正後之財務評估報告 PBAC 認為所增加之成本源於取代安全性劣於本品之藥物是可被接受的。此外廠商所提交之財務評估無包含於躁鬱症 (Bipolar disorder) 相關症狀之潛在藥品仿單標示外使用 (Off-Label Use)，這可能使本品之處方量增加，但目前 PBS 亦不明所帶來額外的成本之衝擊。

3. NICE (英國)

2018 年 12 月 26 日在 NICE 網頁鍵入 “brexpiprazole”，有關本品使用於思覺失調症患者，尚無與本次建議給付條件相同情境之相關評估報告公告。

4. 其他醫療科技評估組織

(1) SMC (蘇格蘭)

2018 年 12 月 26 日在 SMC 網頁鍵入 “brexpiprazole”，有關本品使用於思覺失調症患者，尚無與本次建議給付條件相同情境之相關評估報告公告。

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：schizophrenia
Intervention	Rexulti (brexpiprazole)
Comparator	-
Outcome	未設限
Study design	Cost-consequence analysis, cost-benefit analysis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, cost studies

依照上述之 PICOS，透過 Cochrane/PubMed/Embase 等文獻資料庫，於 2019 年 1 月 3 日，以 brexpiprazole 做為關鍵字進行搜尋，搜尋策略請見附錄表二。

(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，與本品此次申請的建議給付條件情境相關之經濟評估研究，PubMed 共 1 篇，Embase 共 1 篇，兩篇為重複之文獻。

- Relapse prevention: a cost-effectiveness analysis of brexpiprazole treatment in adult patients with schizophrenia in the USA [26]

本研究採美國付費者觀點，利用決策模型 (decision-analytic) 評估 brexpiprazole 與其他抗精神病藥物降低復發及再住院之成本效益。此經濟評估模型評估穩定期 (stable) 之思覺失調症之病人使用 brexpiprazole (1-4 mg)、cariprazine (1-6 mg) 或 lurasidone (40-80mg)，研究時間為一年，並假設開始治療後六個月，因復發、不良事件或其他原因中斷治療者會轉換至其他治療，而因其他原因而中斷治療者則不再接受治療。主要評估之指標為預防復發及預防再住院之邊際成本 (incremental cost)，次要評估之指標為遞增成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)，亦執行單維、機率性敏感度分析及情境分析。Brexpiprazole 在比較品 cariprazine 及 lurasidone 中有較高之臨床效益及較低之醫療費用，顯示 Brexpiprazole 是病患較具成本效益之選擇。敏感度分析顯示在 Brexpiprazole 之復發率及每日花費是較具不確定性之參數。而本篇

研究之限制主要為缺乏直接比較之臨床試驗。分析結果顯示，brexpiprazole相較於目前現行原廠之抗精神病藥物具臨床效益且能解省相關醫療成本，為更具成本效益之選擇。

6. 建議者提供之其他成本效益研究資料

建議者所提供之其他成本效益研究資料與前述查驗中心經電子資料庫搜尋後資料相同，請參考前述之研究摘要。

六、疾病負擔與財務影響

(一) 疾病負擔[27, 28]

根據衛生福利部統計處所公告之2013年至2017年年度全民健康保險醫療統計年報各年度門住診人數(包含急診)資料顯示，思覺失調症就診人數逐年上升，主要盛行之年齡區間為35歲-59歲，且男性發生人數大於女性發生人數。思覺失調症醫療費用(點數)統計中也能發現其醫療成本的負擔亦呈現逐年上升之趨勢，且根據2017年全民健康保險醫療費用前二十大疾病中，思覺失調症相關疾病排名第十，總醫療費用約127億點，約占當年度全疾病之醫療費用(點數)1.8%。

(二) 核價參考品之建議

本品在WHO ATC/DDD Index 2017編碼為N05AX16，屬「N05A：antipsychotics」的「N05AX：other antipsychotics」類，同屬此類的藥品共有10項(包括prothipendyl、risperidone、mosapramine、zotepine、aripiprazole、paliperidone、iloperidone、cariprazine、brexpiprazole、pimavanserin)[17]，而在前述藥品中我國健保收載品項包含risperidone、zotepine、aripiprazole、paliperidone。經查，收載藥品中aripiprazole與本品具直接比較試驗(head-to-head comparison)[29]，故查驗中心建議以aripiprazole作為核價參考品。

(三) 財務影響

依據本案建議者所提供之財務影響分析，若依建議者建議給付條件收載本品後，預估第一年至第五年間約2,800名至6,100名思覺失調症之患者使用本品治療，依建議者提出之價格計算，其年度藥費約第一年9,100萬元至第五年2億元，年度其他醫療費用約第一年1.7億元至第五年3.8億元，年度總醫療費用約第一年

2.6億元至第五年5.7億元。整體而言，第一年至第五年間約8萬5千至9萬名思覺失調症之患者接受口服第二代抗精神病藥物治療，依健保給付價格及建議者提出之本品價格計算，其年度藥費約第一年21.85億元至第五年22.84億元，再加上上年度其他醫療費用約第一年50.38億元至第五年52.09億元，年度總醫療費用約第一年72.24億元至第五年74.94億元。若扣除可取代的現有治療費用，以藥費觀點，預估第一年至第五年財務影響約為930萬至2,000萬，若以健保總額觀點，預估第一年至第五年財務影響約節省2,000萬至4,200萬。

建議者採用的主要假設及理由分列如下：

1. 臨床地位，本品收載後預估將取代治療思覺失調症藥品 paliperidone、aripiprazole 及 risperidone 為主要取代品⁴¹，對於健保署而言為取代關係。
2. 思覺失調症病人數，建議者採用以下幾個步驟所估計而得，（1）根據2008至2015年衛福部全民健康保險醫療統計年報中，申報思覺失調症之患者總人數，經線性迴歸推估未來五年思覺失調症之患者總人數（2）根據專家意見得以下參數，96%之病患接受藥物治療、90%之病患使用第二代抗精神病藥物、84%之病患使用口服第二代藥物、排除7%使用 clozapine 之患者。層層推估後估計未來五年適用本品人數為85,238人至89,544人，進一步將使用本品之病患分為原病人約8萬4千人至8萬8千人及新用藥之 naïve 病人每年約1千人。
3. 現行情境中原（舊）病人之未來五年第二代抗精神病藥物使用分布情形，建議者根據臨床專家意見約有45%服用第二代抗精神病藥物者會因藥效不佳或副作用而換藥，55%則繼續使用原處方。在換藥病人中，建議者考量轉換使用針劑的問題，假設約有16%病人會轉使用長效針劑，且在使用長效針劑後不會換回口服第二代抗精神病藥物，因此換藥病人中，約有84%的病人會在口服第二代抗精神病藥物間轉換其處方，假設口服市場相對每年減少0.5%，估算口服第二代抗精神病藥物轉換比率約84%至82%間，長效針劑轉換比率約16%至18%間，根據藥品資料管理顧問公司銷售資料，進一步估計出未來五年口服第二代抗精神病藥物之總市占率約為92.8%至91.9%間⁴²，長效針劑總市占率約為7.2%至8.1%間⁴³。而經建議者所提供之檔案計算，現行情境中之原（舊）病人使用口服第二代抗精神病藥物第一年約7萬8千人至第五年8萬1千人，新用藥之 naïve 病人每年約為1千人。
4. 現行情境之治療處方藥品共納入 amisulpride、aripiprazole、lurasidone、olanzapine、paliperidone、quetiapine、risperidone、ziprasidone 及 zotepine 等第

⁴¹ 臨床專家意見，並參考 2017 藥品資料管理顧問公司銷售資料做校正，選取 paliperidone、aripiprazole 及 risperidone 為較有可能被取代且目前市占較高的第二代口服抗精神病藥品。

⁴² 口服第二代抗精神病藥物總市占率公式：(不換藥病人比例[55%])+(換藥病人比例[45%]*每年口服藥品轉換比率)。

⁴³ 長效針劑總市占率公式：(換藥比例[45%]*每年針劑轉換率)。

二代口服抗精神病藥物，藥品價格來自健保署健保給付藥價，用法用量參考仿單建議劑量，各劑量使用比例諮詢專家意見，假設病人接受整年的完整治療而不會中途停止，計算出現行處方之年度藥費約第一年21.76億至第五年22.64億。

5. 參考臨床專家意見及建議者內部營運估計，新情境中本品之市占率在原(舊)病人約為第一年15%至第五年31%；新用藥之naïve病人中，因其為第一次用藥之病人故不考慮換藥及針劑轉換問題，並假設新用藥之naïve病人不會在一線使用針劑治療，本品市占率約為第一年6%至第五年30%。
6. 新情境中原(舊)病人之未來五年第二代抗精神病藥物使用分布情形，建議者利用本品於整體市場市佔率之換算比率⁴⁴乘上前三大第二代抗精神病藥物市場占有率，計算出本品未來五年於整體市場市占率之換算比率，約為第一年3.28%至第五年6.62%，計算出在新情境中使用本品之人數約為第一年2,800人至第五年5,900人，使用現行第二代抗精神病藥物逐年約為7萬5千人。新用藥之naïve病人在新情境中使用本品之人數約為第一年65人至第五年323人，使用現行第二代抗精神病藥物約為第一年1千人至第五年750人。
7. 根據第6點，估算新情境之本品年度藥費約第一年9,100萬元至第五年2億元；所有藥品的年度藥費約為第一年21.85億至第五年22.84億。
8. 其他相關醫療費用，首先為門診及檢測費用(包含全套血液檢測、電解質檢測、甲狀腺檢測、肝功能檢測以及血糖檢測等)，建議者經諮詢臨床醫師病人之醫療服務頻率，參考健保醫療項目代碼及支付點數計算⁴⁵。再者為患者因復發而住院所衍生之費用，復發率根據藥品的統合分析研究結果，將半年復發率乘以兩倍作為年復發率，乘上住院的病人每人平均年住院花費。最後為副作用處置相關費用，建議者諮詢臨床專家列出常見因服用第二代抗精神病藥物所造成之副作用，以及針對該副作用處置之藥品，參考仿單中各副作用之發生率以及藥品用法用量，並假設一年中有一半時間會使用藥品治療該副作用。計算出原情境之年度其他醫療總費用約第一年50.67億元至第五年52.72億元；新情境之年度其他醫療總費用約第一年50.38億元至第五年52.09億元。
9. 預估未來五年財務影響，若以藥費觀點約為第一年930萬至第五年2,000萬；若以健保總額觀點則約為第一年節省2,000萬至第五年節省4,200萬。
10. 建議者並針對參數進行情境分析：
 - (1) 情境一：綜合藥價計算⁴⁶，在藥費觀點，預估第一年至第五年財務影響

⁴⁴ 本品於整體市場市佔率之換算比率公式：(換藥比率[45%]*每年口服第二代抗精神病藥物轉換率*三大第二代抗精神病藥物取代率[15%-31%]水平流動)。

⁴⁵ 假設支付點數1點 = 新台幣\$1元。

⁴⁶ 藥品價格採原廠藥及學名藥之藥價做加權計算。

約為980萬至2,200萬，若以健保總額觀點，預估第一年至第五年財務影響約節省1,900萬至4,100萬；

- (2) 情境二：年復發率假設最大值⁴⁷，在藥費觀點，預估第一年至第五年財務影響約為930萬至2,000萬，若以健保總額觀點，預估第一年至第五年財務影響約節省2,000萬至4,300萬；
- (3) 情境三：年復發率假設最小值⁴⁸，在藥費觀點，預估第一年至第五年財務影響約為930萬至2,000萬，若以健保總額觀點，預估第一年至第五年財務影響約節省2,000萬至4,100萬；
- (4) 情境四：年復發率假設為半年復發率⁴⁹，在藥費觀點，預估第一年至第五年財務影響約為930萬至2,000萬，若以健保總額觀點，預估第一年至第五年財務影響約節省550萬至1,100萬。

本報告針對建議者所做的財務影響評估分析評論如下：

1. 建議者財務影響分析之架構清楚且概要說明各項參數與假設，且檢附電子檔有助於驗證工作進行。
2. 臨床地位，本品收載後預估將取代治療思覺失調症 amisulpride、aripiprazole、olanzapine、quetiapine 及 risperidone 等為主要取代品⁵⁰，對於健保署而言為取代關係。
3. 思覺失調症病人數，查驗中心經校正部分參數重新推估，預估原（舊）病人數約 8.6 萬人至 9 萬人及新用藥之 naïve 病人每年約 900 人。推估過程如下：
 - (1) 根據 2008 至 2015 年衛福部全民健康保險醫療統計年報中，申報思覺失調症之患者總人數，採線性回歸中推估之結果，估計未來五年思覺失調症之患者總人數，(2) 並假設就診之思覺失調症病人皆接受藥物治療，(3) 經諮詢臨床專家及健保資料庫分析得約 80% 病患使用第二代抗精神病藥品，其中 93% 病患使用第二代口服抗精神病藥品，(4) 考量臨床治療地位排除 7% 使用 clozapine 之患者。
4. 現行情境中原（舊）病人之未來五年第二代抗精神病藥物使用分布情形，查驗中心經諮詢臨床專家意見，約有 50% 服用第二代抗精神病藥物者會因藥效

⁴⁷ 將復發率統合分析研究中，無資料之品項以其他第二代抗精神病藥物復發率的最大值進行假設。

⁴⁸ 將復發率統合分析研究中，無資料之品項以其他第二代抗精神病藥物復發率的最小值進行假設。

⁴⁹ 根據復發率統合分析研究，將各第二代抗精神病藥物復發率以半年復發率等於年復發率進行假設，無資料之品項則以其他第二代抗精神病藥物復發率平均值為假設。

⁵⁰ 臨床專家意見，並分析健保資料庫鎖定思覺失調症患者後(ICD-9-CM:295；ICD-10-CM:F20)，再進一步分析思覺失調症患者之用藥情形。選取 amisulpride、aripiprazole、olanzapine、quetiapine 及 risperidone 等為較有可能被取代且目前市占較高的第二代口服抗精神病藥品。

不佳或副作用而換藥，50%則繼續使用原處方。在換藥病人中，參考建議者之假設及計算公式，並經由健保資料庫分析進行部分數據校正，假設約有7%病人會轉使用長效針劑⁵¹，因此換藥病人中，約有93%的病人會在口服第二代抗精神病藥物間轉換其處方，進一步估計出未來五年口服第二代抗精神病藥物之總市占率約為96.25%至95.25%間，長效針劑總市占率約為3.75%至4.75%間，則現行情境中之原（舊）病人使用口服第二代抗精神病藥物第一年約8萬3千人至第五年8萬5千人間，新用藥之naïve病人每年約為900人。

5. 現行情境之治療處方藥品納入 amisulpride、aripiprazole、lurasidone、olanzapine、paliperidone、quetiapine、risperidone、ziprasidone及zotepine等第二代口服抗精神病藥物，藥品價格來自健保署健保給付藥價，用法用量參考仿單建議劑量，依市佔比例計算組合加權平均成本，計算出每人的加權平均藥費約為2.4萬元，原情境之年度藥費約為第一年20.1億元至第五年20.7億元間。
6. 參考建議者所假設之市占率及計算公式，新情境中原（舊）病人之未來五年第二代抗精神病藥物使用分布情形，計算出在新情境中使用本品之人數約為第一年5,200人至第五年11,000人，使用現行第二代抗精神病藥物約為第一年7萬9千人至第五年7萬5千人。
7. 根據第6點，估算新情境之本品年度藥費約第一年1.7億元至第五年3.6億元；新情境之年度藥費約為第一年20.56億元至第五年21.63億元。
8. 其他相關醫療費用，亦含門診及檢測費用及因復發而住院所衍生之費用，經驗證建議者之資料來源及更新最新年度思覺失調症平均住院年花費之數據⁵²，計算出原情境之年度其他醫療總費用約第一年52.15億元至第五年53.7億元；新情境之年度其他醫療總費用約第一年52.23億元至第五年53.87億元。
9. 預估未來五年財務影響，若以藥費觀點約第一年4,200萬元至第五年8,900萬元；若以健保總額觀點則約第一年5,000萬元至第五年1.1億元。
10. 查驗中心參考建議者情境分析之參數設定進行敏感度分析
 - (1) 情境一：復發率假設最大值，在藥費觀點，預估財務影響約第一年4,200萬元至第五年8,900萬元，若以健保總額觀點，預估第一年至第五年財務影響約2,800萬元至5,900萬元。
 - (2) 情境二：復發率假設最小值，在藥費觀點，預估財務影響約第一年4,200萬至第五年8,900萬，若以健保總額觀點，預估第一年至第五年財務影響約6,900萬至1.47億。

⁵¹ 約7%之思覺失調症之病人使用含 olanzapine 或 paliperidone 或 risperidone 之針劑。

⁵² 參考2017年全民健保醫療統計年報，2017年思覺失調症平均住院年花費：2017年思覺失調症住院病人年花費7985(百萬點)/2017年思覺失調症住院人數37(千人)≐218,296元。

- (3) 情境三：年復發率假設為半年復發率，在藥費觀點，預估財務影響約第一年4,200萬元至第五年8,900萬元，若以健保總額觀點，預估第一年至第五年財務影響約4,500萬元至9,600萬元。

七、經濟評估結論

1. 主要醫療科技評估組織之給付建議及經濟考量

針對本案申請 brexpiprazole 收載用於成年思覺失調症：加拿大 CADTH 及澳洲 PBAC 皆同意收載本品，兩個醫療科技評估組織皆近一步提出附帶條件，加拿大 CADTH 提出（1）其給付條件需與現行治療成人思覺失調症之其他口服非典型抗精神病藥物相同（2）價格不得高於現行最低價之口服非典型抗精神病藥物；澳洲 PBAC 提出同意本品具成本效益之條件為使用 cost-minimisation 訂價且比較品為 lurasidone。

2. 我國決策情境相關經濟證據

- (1) 查驗中心經搜尋學術資料庫未查獲依國內政策情境執行相關之成本效果分析或成本分析。而一篇採美國付費者觀點，利用決策模型評估 brexpiprazole 與其他抗精神病藥物降低復發及再住院之成本效益分析，研究結果顯示，brexpiprazole 相較於目前現行原廠之抗精神病藥物(cariprazine 及 lurasidone) 具臨床效益且能解省相關醫療成本，為更具成本效益之選擇。
- (2) 建議者以健保署觀點執行一項評估時間為五年之國內藥物經濟學研究，比較品分別為 aripiprazole、paliperidone 及 risperidone，經成本、療效 3%折現後研究結果 ICER 值對應為 NT\$144,230、Dominant 及 NT\$1,366,832，顯示本品具成本效益。
- (3) 財務影響部分，建議者預估其五年內的財務影響在藥費觀點約第一年 930 萬元至第五年 2,000 萬元，在健保總額觀點約節省第一年 2,000 萬元至第五年 4,200 萬元。查驗中心預估其五年內的財務影響在藥費觀點約第一年 4,200 萬元至第五年 8,900 萬元，在健保總額觀點約第一年 5,000 萬元至第五年 1.1 億元。
- (4) 財務影響分析之主要差異理由及結果彙整如下：

A. 主要取代品之選取：

建議者挑選理由為經臨床專家意見，並參考 2017 藥品資料管理顧問公

司銷售資料選取 paliperidone、aripiprazole 及 risperidone 等藥品。

本報告挑選理由為經臨床專家意見，並實際分析健保資料庫「思覺失調症患者」用藥情形，並根據實際藥品使用情形，選取 amisulpride、aripiprazole、olanzapine、quetiapine 及 risperidone 等藥品。

- B. 主要取代品選擇不同進而衍生後續因使用藥品的復發率及不良事件之相關機率亦不同：

建議者與本報告所選取之主要取代品略有差異，而不同藥品於病人使用後所產生不良事件之機率及情形亦不同，所衍生之因治療不同藥品不良事件的相關醫療費用亦不同。進一步造成後續以健保總額觀點計算相關醫療費用時有所差異。

- C. 以健保總額觀點之財務影響評估相關情境分析結果及參數設定彙整如下表：

調整之參數	第一年（2020年）至第五年（2024年）的財務影響	
	建議者	查驗中心
復發率		
基礎情境	約節省 2,000 萬元至 4,200 萬元	約增加 5,000 萬元至 1.1 億元
最大值 ⁵³	約節省 2,000 萬元至 4,300 萬元	約增加 2,800 萬元至 5,900 萬元
最小值 ⁵⁴	約節省 2,000 萬元至節省 4,100 萬元	約增加 6,900 萬元至 1.47 億元
半年復發率 ⁵⁵	約節省 550 萬元至節省 1,100 萬元	約增加 4,500 萬元至 9,600 萬元

⁵³ 將復發率統合分析研究中，無資料之品項以其他第二代抗精神病藥物復發率的最大值進行假設。

⁵⁴ 將復發率統合分析研究中，無資料之品項以其他第二代抗精神病藥物復發率的最小值進行假設。

⁵⁵ 根據復發率統合分析研究，將各第二代抗精神病藥物復發率以半年復發率等於年復發率進行假設，無資料之品項則以其他第二代抗精神病藥物復發率平均值為假設。

參考資料

1. 何志培. 甚麼是思覺失調症? *高雄醫師會誌*. 24(3): 243-249.
2. Dean L. Schizophrenia. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62008/>. Accessed Jan 03, 2019.
3. 思覺失調症.
<https://aileenlin.gitbooks.io/intern-handout/content/C1-3/2.3.schizophrenia.html>. Accessed Jan 03, 2019.
4. 精神科藥物介紹.
<http://stud.adm.ncku.edu.tw/stu/speech/992speech/0720%E7%B2%BE%E7%A5%9E%E7%A7%91%E8%97%A5%E7%89%A9%E4%BB%8B%E7%B4%B9.pdf>. Accessed Jan 03, 2019.
5. Grover S, Chakrabarti S, Parmanand Kulhara, Avasthi A. Clinical Practice Guidelines for Management of Schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2017 Jan;59(Suppl 1):S19-S33.
6. First-Generation Antipsychotics: An Introduction
<https://psychopharmacologyinstitute.com/antipsychotics/first-generation-antipsychotics/>. Accessed Jan 03, 2019.
7. 張文和. 精神分裂症治療之選藥原則. *台灣精神醫學* 2005; 19(4): 264-281.
8. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *British medical bulletin* 2015; 114(1): 169-179.
9. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 2012; 13(5): 318-378.
10. The National Institute for Health and Care. Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/1-Recommendations>. Accessed Jan 03, 2019.
11. Diefenderfer LA, Iuppa C. Brexpiprazole: A review of a new treatment option for schizophrenia and major depressive disorder. *Ment Health Clin*. 2018 Mar 23;7(5):207-212.
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05AX. Accessed Jan 04, 2019.
13. 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.

- [https://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(cazgpazof2ugdyvjtn0j1q24\)\)/H0001.aspx](https://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(cazgpazof2ugdyvjtn0j1q24))/H0001.aspx). Accessed Jan 04, 2019.
14. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Brexpiprazole. <https://www.cadth.ca/brexpiprazole>. Accessed Jan 08, 2019.
 15. Pharmaceutical Benefits Scheme. Brexpiprazole: Tablet 1 mg, Tablet 2 mg, Tablet 3 mg, Tablet 4 mg; Rexulti® . <http://search.health.gov.au/s/search.html?query=brexpiprazole&collection=health&profile=pbs&Submit=>. Accessed Jan 08, 2019.
 16. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/search?q=brexpiprazole>. Accessed Jan 09, 2019.
 17. Scottish Medicines Consortium. <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=brexpiprazole>. Accessed Jan 09, 2019.
 18. Kane JM, Skuban A, Ouyang J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase 3 trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2015; 164(1-3): 127-135.
 19. Correll CU, Skuban A, Ouyang J, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The American journal of psychiatry* 2015; 172(9): 870-880.
 20. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: results from a randomized, exploratory study. *International clinical psychopharmacology* 2016; 31(4): 192-201.
 21. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2017; 20(1): 11-21.
 22. Ishigooka J, Iwashita S, Tadori Y. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of acute schizophrenia in Japan: A 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Sep;72(9):692-700.
 23. Kishi T, Oya K, Matsui Y, et al. Comparison of the efficacy and safety of 4 and 2 mg/day brexpiprazole for acute schizophrenia: a meta-analysis of double-blind, randomized placebo-controlled trials. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2018; 14: 2519-2530.
 24. Ng-Mak D, Tongbram V, Ndirangu K, Rajagopalan K, Loebel A. Efficacy and metabolic effects of lurasidone versus brexpiprazole in schizophrenia: a network meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2018 Apr 26. doi: 10.2217/cer-2018-0016. [Epub

ahead of print]

25. Citrome L. Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antipsychotic - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *International journal of clinical practice* 2015; 69(9): 978-997.
26. Aigbogun MS, Liu S, Kamat SA, Sapin C, Duhig AM, Citrome L. Relapse prevention: a cost-effectiveness analysis of brexpiprazole treatment in adult patients with schizophrenia in the USA. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 2018; 10: 443-456.
27. 102 年-106 年全民健康保險醫療統計. 衛生福利部統計處.
<https://dep.mohw.gov.tw/DOS/np-1918-113.html>. Accessed January 4, 2019.
28. 2017 年國人全民健康保險就醫疾病資訊. 中央健康保險署.
<file:///C:/Users/schuang870/Downloads/2017%E5%B9%B4%E5%9C%8B%E4%BA%BA%E5%85%A8%E6%B0%91%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%BF%9D%E9%9A%AA%E5%B0%B1%E9%86%AB%E7%96%BE%E7%97%85%E8%B3%87%E8%A8%8A-1070906.pdf>. Accessed January 4, 2019.
29. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: results from a randomized, exploratory study. *International clinical psychopharmacology* 2016; 31(4): 192-201.

附錄

附錄一 藥品給付規定內容

1.2.精神治療劑 Psychotherapeutic drugs

1.2.1.選擇性血清促進素再吸收抑制劑 (SSRI)、血清促進素及正腎上腺素再吸收抑制劑 (SNRI)及其他抗憂鬱劑 (fluvoxamine maleate、 fluoxetine、 paroxetine、 sertraline、 venlafaxine、 milnacipran、 mirtazapine、 citalopram、 escitalopram、 duloxetine、 agomelatine、 vortioxetine 等製劑)：(88/12/1、89/10/1、91/5/1、92/6/1、93/5/1、94/2/1、94/12/1、99/10/1、101/7/1、107/3/1) 使用時病歷上應詳細註明診斷依據及使用理由。

1.2.1.1.Bupropion HCL：(92/1/1、99/10/1)

作為戒菸治療者不予給付。

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)

附錄表一 療效評估文獻搜尋紀錄

PubMed		
#	Search Details	Results
1	("brexpiprazole"[Supplementary Concept] OR "brexpiprazole"[All Fields]) AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields])	72
Embase		
1	brexpiprazole, schizophrenia' OR (brexpiprazole, AND ('schizophrenia'/exp OR schizophrenia))	190
2	('brexpiprazole, schizophrenia' OR (brexpiprazole, AND ('schizophrenia'/exp OR schizophrenia))) AND [humans]/lim	164
3	('brexpiprazole, schizophrenia' OR (brexpiprazole, AND ('schizophrenia'/exp OR schizophrenia))) AND [humans]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	57
Cochrane Library		
1	brexpiprazole, schizophrenia	Cochrane Protocol 1 ; Trials 54

附錄表二、經濟文獻資料庫搜尋結果

資料庫	查詢日期		關鍵字	篇數	篩選後篇數
PubMed	2019.1.3	1	Rexulti	131	
		2	brexpiprazole	131	
		3	schizophrenia	105,867	
		4	(Cost-consequence analysis)OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	451,354	
		5	#1 OR #2 AND #3 AND #4	2	1
Embase	2019.1.3	1	Rexulti	328	
		2	brexpiprazole	325	
		3	schizophrenia	205,640	
		4	(Cost-consequence analysis)OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	116,330	
		5	#1 OR #2 AND #3 AND #4	1	1
Cochrane Library	2019.1.3	1	Rexulti	0	
		2	brexpiprazole	109	
		3	schizophrenia	13,950	
		4	(Cost-consequence analysis)OR (cost-benefit analysis) OR (cost-effectiveness analysis) OR (cost-utility analysis) OR (cost studies)	16,308	
		5	#1 OR #2 AND #3 AND #4	1	0