

衛生福利部出國報告（出國類別：會議）

參加「國際藥物經濟暨效果研究學會歐洲年會」(ISPOR 19th Annual European Congress)

服務機關：行政院衛生福利部中央健康保險署

姓名職稱：科長黃兆杰

派赴國家：奧地利

出國期間：105.10.29-105.11.4

報告日期：105.12.23

## 摘要

本次「國際藥物經濟學暨效果研究學會第 19 屆歐洲年會 (ISPOR 19th Annual European Congress)」，會議主題為「Managing Access to Medical Innovation: Strengthening the Methodology-Policy Nexus」。隨著科技的進步，不斷有新的藥物研發出來，但畢竟資源有限，如何能夠讓資源用在最有效益的地方，讓病人快速獲得新醫療科技的益處，一直是國際間關切的議題，因此本次大會安排了三場主題演講包括：「監管單位和醫療科技評估組織之間能產生什麼樣的協同效應」、「在歐洲對於藥品訂定不同價格：對可近性、創新、可負擔的影響」及「如何控制花費以及改善醫療的可近性：從 InterQuality 計畫所獲得的經驗」，期望透過演講人的報告及各國會員的參與及經驗分享，能夠共同探討可行的方案。

除前述大會主題演講外，其他分組會議場次的討論尚有多項議題，內容豐富且專精，例如在量化病友的聲音部分，所介紹的 MCDA 是解決納入患者觀點的不錯方式；在癌症免疫治療 (immunoncology, IO) 藥品對於癌症的生存模型的新方法部分，提出的分層評估，並以腫瘤惡化時間 (Time to Progression, TTP) 或緩和行為能力分級評估表 (Palliative Performance Scale, PPS) 輔助，可以區分不同的存活者；罕藥申請納入給付時如何考量罕病病友聲音部分，所提出之英國 NICE 高專業技術評估 (Highly Specialised Technologies, HST) 的方式；生物相似性藥品如何評價部分，蘇格蘭醫藥協會將生物相似性藥品分為五種類型，依不同類型決定 HTA 執行的方式；C 肝在中歐和東歐的財務負擔部分，保加利亞於今 (2016) 年列入 PDL (Positive Drug List)，由國家健康保險基金 (NHIF) 100% 給付，限肝纖維化等級達 METAVIR 03 和 04 的患者使用，但許可證持有者必須向 NHIF 提供折扣；付費者的界線或促進新的付費模式部分，所介紹的 ADAPT-SMART (EMA 為了能讓新的藥物儘快進入歐洲市場，所進行的調整作業方式計畫)；如何將經濟的證據轉移到中、低收入國家，講者所提出的 Welte 檢查表；平衡付費者和病患關注的價值證明部分，ISPOR 的特別工作小組 (Special Task Force, STF) 正嘗試將各種評估內容綜整在單一評估架構內；及適應症外的使用是否可能會讓

廠商不再有開發新適應症的動機等，都有許多值得學習之處。

台灣擁有世界各國稱羨的健保制度，但是相較於國外對於 HTA 的研究及運用，台灣似乎仍有許多需要學習的部分，參加國際藥物經濟學暨效果研究學會（ISPOR），不但能夠拓展同仁國際視野，也能將國際上對於 HTA 的最新研究攜回，建議未來仍應持續派員參加該年會，以期台灣的健保制度與 HTA 的運用能夠與國際同步；對於癌症免疫治療（immunoncology, IO）藥品應如何評估納入的問題，建議 CDE 能夠協助本署進行統合規劃；至於適應症外使用的問題，食藥署與本署可能都要再參酌國外的做法，思考解決之策，建議在解決之前食藥署應先要求醫院提供完善的知情同意書，讓病患能夠充分獲得必要的資訊。

# 目 錄

壹、目的.....	5
貳、過程.....	5
一、大會主題演講報告摘要.....	6
(一) 主題一：監管單位和醫療科技評估組織之間能產生什麼樣的協同效應 (What Synergies Could Be Created between Regulatory and Health Technology Assessments? ) .....	6
(二) 主題二：在歐洲對於藥品訂定不同價格：對可近性、創新、可負擔的影響 (Differential Pricing of Medicines in Europe: Implications for Access, Innovation, and Affordability.) .....	9
(三) 主題三：如何控制花費以及改善醫療的可近性：從 InterQuality 計畫 所獲得的經驗 (How to Control Costs and Improve Access to Medicines: Lessons from the InterQuality Project .) .....	14
二、其他分組會議報告摘要.....	20
(一) 對於多目標決策分析，病患中心的決策：在 HTA 中，我們是否應嘗試量 化病友的聲音？.....	20
(二) 對於癌症的生存模型的新方法.....	21
(三) HTA 單位如何考量罕病病友的聲音，當罕藥申請納入給付時？.....	22
(四) 生物相似性藥品如何評價？它們需要進行 HTA 評估嗎？.....	22
(五) C 肝在中歐和東歐的財務負擔.....	24
(六) 「Adaptive Pathways」以及病患的可近性：是要推動付費者的界線， 還是要促進新的付費模式.....	26
(七) 如何將經濟的證據轉移到中、低收入國家？要在有限的容量下作業.....	28
(八) 平衡付費者和病患關注的價值證明，這是一個可行的理念嗎？.....	30
(九) 適應症外的使用，是提高還是限制罕病病人對藥品的可近性？.....	32
參、心得與建議.....	34
肆、活動照片.....	36
伍、會議議程.....	37

## 壹、目的

「國際藥物經濟學暨效果研究學會」(International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research, 以下稱 ISPOR) 是一個國際性非營利組織，成立於 1995 年，其成立的目的及願景為引領全球藥物經濟學暨效果的科學和教育組織，並讓它們的研究能夠用在改善健康的決策。

目前 ISPOR 在 114 個國家擁有超過 9,500 名成員，若再包括各地區分會超過 8,000 名的成員，ISPOR 的成員將超過 17,500 名，這些成員分布在製藥、醫材、學術、研究、政府及臨床或管理等各個領域。ISPOR 除了自 1995 年起每年在美洲召開一次年會外，1998 年起每年也在歐洲召開一次年會；另外，亞洲及拉丁美洲，則分別自 2003 年和 2007 年起每 2 年召開一次會議。

每年的 ISPOR 年會，探討的主題涵蓋醫療經濟分析、藥價擬定、財務衝擊、就醫資料庫分析、藥物療效證據電子資料庫等多方位研究領域，並已形成各國法規單位、學界、製藥界（含臨床試驗相關的產業）的一個重要溝通平台。本次派員參與在奧地利維也納舉辦的年會，係期望能藉由了解各領域會員之最新研究結果，並探索相關問題及關切焦點，以作為健保在藥品支付給付及支付制度的參考。

## 貳、過程

本年度 ISPOR 的歐洲年會在奧地利維也納召開，共計有來自世界各地 100 多個國家超過 5,000 位會員參加。從正式會議前的短期訓練課程開始，整個會議舉行時間為自 2016 年 10 月 29 日至 11 月 2 日，會議內容包含了將近 2,500 個演說或展示，其形式包括：會前短期課程 (Pre-Congress Short Courses)、大會演講 (Plenary Sessions)、教育訓練座談 (Education Symposias)、海報展示 (Poster Presentations) 以及分組會議 (Breakout Sessions)。其中分組會議又包括了：特定主題討論 (Issue Panels)、工作坊 (Workshops)、ISPOR 論壇 (ISPOR Forum) 以及學術研究發表 (Podiums Research)

等，但因在不同場地同時進行，故僅能選擇部分場次參加。

## 一、大會主題演講報告摘要

此次大會主題演講 (Plenary Sessions) 共有 3 場，每場都有一位主持暨引言人，並由幾個國家的代表擔任演講者，分享不同的觀點，分述如下：

### (一) 主題一：監管單位和醫療科技評估組織之間能產生什麼樣的協同效應 (What Synergies Could Be Created between Regulatory and Health Technology Assessments? )

主持人：Hans-Georg Eichler (Senior Medical Officer, European Medicines Agency (EMA), London, UK)

主講人：Guido Rasi (Executive Director, European Medicines Agency (EMA), London UK)

Wim Goettsch (Secretariat Director, EUnetHTA JA3, Diemen, The Netherlands)

Andrzej Rys (Director, Health Systems, Medical Products and Innovation, European Commission, Brussels, Belgium)

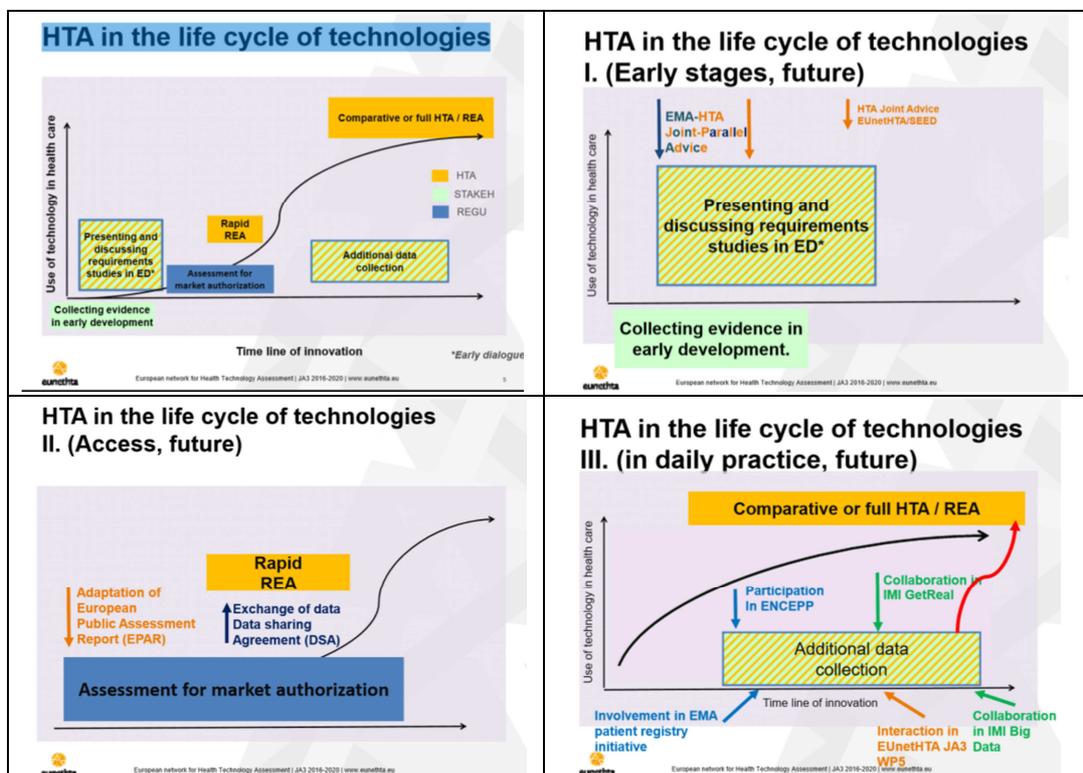
Jens Grueger (Vice President & Head of Global Pricing & Market Access, F. Hoffmann-LaRoche, Basel, Switzerland)

主持人 Hans-Georg Eichler 博士表示，在歐洲雖然監管單位和 HTA (Health Technology Assessment 醫療科技評估) 組織扮演的角色不同，但所依賴的科學資料幾乎相同，兩者目標也都是希望能讓病人獲得更好的照護，惟監管單位和 HTA 組織的正式合作近幾年才開始，且多只有單點的計畫。本次會議希望能就作業或過程面，迄今未能合作的原因，以及如何能夠在彼此尊重的情況下移除障礙，使彼此產生協同效應進行探討。以下為 4 個講者的摘要：

1. 講者一 Guido Rasi 表示，HTA 組織和監管單位合作，是為了能夠讓工作做得更好、更快，用最少的資源，做最多的事；歐盟付費者支持兩者合作，是為

了獲得更高品質的 HTA 資料，以便做出訂價的決定。HTA 組織和監管單位彼此可以合作的地方，涵蓋整個藥品的生命週期；合作方式，可以從單一品項、方法、標準、基礎的協調或政策方針等，開始執行；至於合作對大家的獲益，包括病人能夠更快獲得有效益的治療、有助於生命科學的發展、節省監管單位和 HTA 組織的資源、降低監管單位、HTA 組織及付費者的風險等。最後講者表示，一系列合理的決定，最後不一定能獲得合理的結果，歐盟為了讓病人快速獲得醫療可近性、健康照護能夠持續以及醫療產業能夠發展，正努力進行垂直及水平的整合。

- 講者二 Wim Goettsch 表示，HTA 和效能評估（efficacy assessments）不應混淆，應考慮不同的範圍和不同的評估類型；HTA 不僅可應用於藥物，醫材部分更應與監管單位互動。他在產品研發的技術生命週期中，標示出 HTA 組織和監管單位介入的地方，並指出雙方可以加強合作的部分，包括早期的開發階段、市場授權和快速相對療效評估階段，以及最後日常使用及完整的 HTA 和相對療效評估階段（詳如下圖）。



最後，他表示雙方自 2010 年首次互動以來，已經有很大的進步，在最近幾個

月內歐洲藥品管理局（EMA）和歐盟醫療科技評估網絡（EUnetHTA）之間將制定新的工作計劃，但是除了追求彼此的一致性外，仍需在平等的基礎上建立互信。

3. 講者三 Andrzej Rys 敘述目前歐盟與 HTA 組織合作的情形，以及未來預計合作的方式。他表示目前歐盟與 HTA 組織合作的政策，主要是在 2013 年 10 月設置的 HTA Network 中訂定，並於 2014 年更新，更新的重點在於以醫療科技生命週期的方式，與監管單位及付費者獲得更多的偕同效應，包括產品上市前、進入市場以及上市後等階段。至於技術合作的部分，則是透過歐盟醫療科技評估網絡的聯合行動（EUnetHTA Joint Action），包括 2010-2012 年的聯合行動 1：方法和工具方面的科學或技術合作；2012-2015 年的聯合行動 2：進一步的合作發展和小型的合作評估；以及目前 2016-2020 年正在執行的聯合行動 3：在 HTA 的工作上提昇合作，包括 2016 年 10 月 EMA 和 Eune tHTA 的首次會議，以及後續和 EMA 在科學建議和真實世界資料產生等部分的合作。
4. 講者四 Jens Grueger，從製藥業者的角度提出看法，新藥浪潮改變了許多無藥可用病人的治療結果，但是儘管監管單位改變了，HTA 和付費者卻仍有許多考量。例如：在維持規定和標準的前提下，監管單位允許部分領域病人能更早使用新藥；但許多 HTA 系統是多年前設計的，且重點是評估慢性治療藥物的長期效益，這對證據的使用造成了障礙；即便部分的 HTA 系統接受不同來源的證據，但是證據評估的分散卻可能導致混亂、重複或延誤；而由此衍生之訂價機制所決定之價格，業者很難認同。又，儘管監管單位和 HTA 的問題不同，但需要提供分開、獨立的資料對科技的發展以及病人並無助益，且同樣的資料，應該也不需要 28 個歐盟會員國都個別提供；此外，創新藥物背後的科學十分複雜，需要深入的專業知識來審查和評估，但許多國家並不具備此條件。因此，他建議：EMA 和 HTA 對於科學的建議，應建立聯合、並行且可持續的模式；EMA 在歐洲公共評估報告（European Public Assessment

Report, EPAR) 中應該要增加對於患者益處的評估；業者可以提交具有相對效力數據的資料，供歐盟作為相對療效(relative efficacy assessment, REA) 的評估證據；HTA 組織可以彼此合作審查 REA 證據；製藥業者及付費者，對於證據的採納和價格的設定上，在不確定性的部分能夠達成一致的意見。基於上述，講者認為，偕同效應可發生在，監管過程中的 REA 評估、療效指標的認定及上市後資料的收集等方面，並建議整個歐盟統一評估新藥臨床效益，再提供各會員國，依照可負擔之財務訂定支付價格；並希望能根據 EUnetHTA 核心模型，來協調產生和呈現 HTA 證據。

**(二) 主題二：在歐洲對於藥品訂定不同價格：對可近性、創新、可負擔的影響  
(Differential Pricing of Medicines in Europe: Implications for Access, Innovation, and Affordability.)**

主持人：Lou Garrison (Professor, Pharmaceutical Outcomes Research & Policy Program, School of Pharmacy, University of Washington, Seattle, WA, USA)

主講人：Sabine Vogler (Program Coordinator , Pharmacoeconomics and Pharmaceutical Policy Analysis, Head of the WHO Collaborating Centre for Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Policies, Gesundheit Österreich GmbH (GÖG / Austrian Public Health Institute), Vienna, Austria)

Jo De Cock (Chief Executive Officer, National Institute of Health and Disability Insurance (NIHDI), Brussels, Belgium)

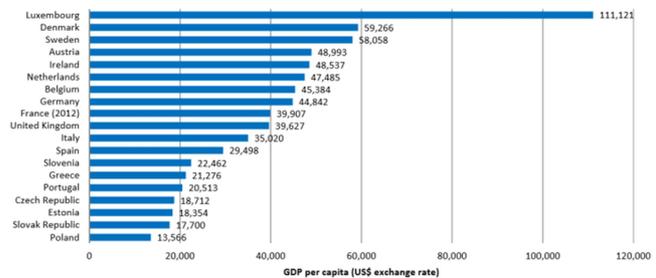
Panos Kanavos (Associate Professor & Deputy Director, LSE Health, Department of Social Policy, London School of Economics, London, UK)

Adrian Towse (Director, Office of Health Economics, London, UK)

主持人 Lou Garrison 表示，全球每年約有 30 到 40 個專利藥上市，從經濟角度來看，它們是屬於開發成本高、生產和銷售邊際成本低，全球獨賣的商品。依照各個國家的能力及意願，給予不同訂價，是否能加速全球銷售、促進研發，一直有爭議。

## Per Capita Income Differentials in the EU

GDP per capita (US\$ exchange rate) for selected EU countries, 2013



Source: OECD Health Database (Accessed 05 March 2015).



Challenges of introducing differential pricing for drugs in Europe

但顯然，只要沒有平行輸入以及參考國外價格訂價的問題的話，製藥業者是願意考量的。目前歐洲許多國家，係以其他國家價格作為本國訂價及談判參考，並制定保密的折扣方案。依歐洲目前的法規和政治現實，究竟以何種形式的差別訂價是最佳的方法？希望能夠借本次會議的討論，提供大家參考。以下為 4 個講者的摘要：

1. 講者一 Sabine Vogler 表示，不同訂價 (DP) 是指同樣的藥品以不同價格提供給不同顧客，而造成此現象主要是因為低所得國家，雖然有意願購買，但卻沒有能力購買。講者提供藥品不同訂價的現況，包括：買方主要為中低收入國家及國際機構（例如兒童基金會、全球疫苗免疫聯盟、國際藥品採購機制等）；購買的藥品集中在疫苗、避孕藥和抗逆轉錄病毒；達到的效益，是讓無法負擔的國家也能獲得此藥品，特別是對於市場規模小、生產量小以及急需但需求量少的國家，也可增加藥廠的收入；而其限制是，目標並非省錢，亦非降低價格（市場競爭可能更有效），且非可獨立執行的政策。講者認為，要執行不同訂價的先決條件包括：避免缺漏、透明、適當的訂價（要有機制而非只有原則）、提高加價或關稅以避免市場扭曲、合併其他政策、足夠的量、政治意願及國際架構。目前歐洲執行不同訂價，主要爭議還是在平行輸入和參考國外訂價（external price referencing, EPR）。不同訂價的政策

在歐洲是否可行，必須考量：技術上的先決條件、法規面、現有的架構、政治上合作的意願以及對機制與協議的同意。若要採取不同訂價，建議應從參考國外訂價中考量不同訂價的特點，要能夠透明，並透過自願者間的彼此合作，提高需求量和議價的能力。

2. 講者二 Jo De Cock 表示，首先要問的是什麼狀況下，不同訂價的方法可以改善病患用藥的可近性。另外，需要不同訂價的原因，應該是因為公平或可負擔，因此定義為公平的訂價可能更為合適。歐盟理事會在 2015 年的相關報告針對分層訂價 (tiered pricing) 表示，此非萬靈丹只是輔助，並指出不同訂價是製藥業者的一種驅動模式 (由業者決定價格、國家及持續時間，且非透明)，無法產生最低的可能價格，特別是在有競爭產品時。那為什麼歐盟要將其列入政策方針，這反應出新藥可近性不公平的情形加重了、昂貴新藥的數量增加了，同時，這也顯示利害關係人和政策制定者對新藥市場缺陷的關注。藥價與給付屬於各國權責，已有部分成員國彼此合作進行聯合談判，但不同訂價不僅是製藥業者的自我調整問題，還涉及不同國家的主管機關和業者間的共同問題，因此，還是應該要在符合歐盟法規下，擬訂一些可適用於不同情況的通用原則，包括：定義納入考慮的藥品範圍，以支付能力和價格敏感性區分不同市場，避免參考國外訂價和平行輸入造成缺漏，建立計算模式、參數，及為評估新藥價值所需的透明度等。因此，不同訂價應侷限在高附加價值、未滿足醫療需求及未有競爭品的藥品，且若無法獲得這些藥品會產生公共衛生問題。可以將國家依支付能力進行分類，支付能力應根據不同的標準 (不單以人均 GDP (國內生產毛額) 或醫療保健支出) 來衡量，應將流行病學因素納入考量。但即便業者和付款人同意新藥的價值，若雙方對成本和價格沒有共識，也不可能進行公平的不同訂價，因此需要透明的計算方式，這是大眾的希望，但也是爭辯的重點。最後講者表示，若要雙贏，不同訂價的結果要能達到，改善病人可近性、符合未滿足的需求；付費者部分認同藥價是公平的；業者部分能擴大市場、鼓勵研發；提高大眾的滿意度，

且是根據更加透明的標準所作出決定。

3. 講者三 Panos Kanavos 首先介紹萊姆斯訂價 (Ramsey Pricing)，一般商品訂價大多以邊際成本訂價，但創新新藥屬壟斷性商品，萊姆斯訂價是有關壟斷者受制於利潤時，應該設定什麼價格，以便最大限度地發揮社會福利的理論。當病人的治療沒有選擇時，價格彈性小，萊姆斯訂價的目標，是希望能在回收固定成本的同時，將訂價超過邊際成本的扭曲最小化，因為當沒有選擇時，付出的價錢通常會高出邊際成本許多，而對中低收入國家造成負擔問題。有關市場分離部分，講者表示，市場不可分離的主要原因，是主管單位參考國外訂價和平行輸入。參考國外訂價，可能會導致價格探底、延遲病患的用藥，讓新藥市場缺乏穩定性，進而使業者產生疑慮，因此講者提出採行參考國外訂價應遵循的原則，包括應與健康體系目標一致、用於專利產品、不應超越 HTA 或價值訂價、簡便透明、利害關係者參與並能提出否決、依經濟狀況選擇參考國家、考量國際影響、公開出廠價、採平均價、尊重專利、避免匯率影響、盡可能減少調價及給付談判時應納入等。至於平行輸入，講者認為此為無效益，折扣取決於量及效能而非供應的安全性、單一產品的價格與供應者的數量無關、出口國嚴重短缺才會偶爾造成禁止、歐洲依負擔能力不同訂價的只有在特定區域。接著講者介紹目前歐洲許多國家新藥給付採用的「給付管理合約 (Managed Entry Agreements, MEA)」，以 ATC 分類採此法的藥品以 L (癌症、免疫) 類藥品最多，義大利採用的藥品數最高，主要分財務基礎和健康基礎兩種。無論是以前的「風險分攤合約 (Risk Sharing Agreements, RSAs)」或現在的 MEA，是否就能夠以可負擔的價格獲得新的治療？講者認為採用財務基礎的協定，或健康效益基礎的協定，都有助於預算的確定性和新藥的核准；但是，需要有法規依據，談判的意願、能力，以及足夠的需求量；市場規模將是關鍵。跨國合作，是否能夠解決？講者認為這是一個挑戰也是機會，目前歐洲已有相關合作組織例如：BeNeLuxA、Nordic collaboration、EEU 等，但要建立聯合談判原則，儘管這是困難的；此外，

也可考量聯合採購，參與者遵循共同的規定、設定共同的預算並考量價格的設定是否不同等。但這樣就夠了嗎？講者建議以多目標決策分析法（Multiple Criteria Decision Analysis, MCDA）建立新的價值評估模型，此法係基於目標的多樣性、給予不同的權重、讓利害關係者能參與，並有明確透明的過程，是一種圓融、穩健的價值評估方法，能促進決策，並可支持可負擔的選擇和創新。講者總結，只要病患面對無彈性需求時不會因不同訂價減少治療選擇，不同訂價則是適當的；平行輸入無法提高供應效益；不同訂價應有區塊劃分；儘管具爭議 EPR 仍是一個合理的定價方式，並提供談判的開始，對鼓勵創新之影響尚不清楚；RSAs/MEAs 能改善可近性，但有條件限制；跨國合作，可改善談判的成效，促成可負擔的核可；需要新的模式，以納入決定所需的多重目標。

4. 講者四 Adrian Towse 希望能將理論應用到現實，他表示目前歐洲的確有不平等獲取的實際問題，可以採不同訂價，但有使用障礙，有兩個迷思「單一訂價原則」、「透明是最好的」。新藥無論是納入給付的時程或臨床使用的條件或方式，高所得國家和中低所得國家都有明顯的差異。新藥有 5 種訂價理論模式：(1)萊姆斯訂價（Ramsey Pricing）和各國需求彈性有關；(2)基於價值的差異訂價（Value Based Differential Pricing, VBDP），以民眾願意支付改善健康所需之成本效益閾值來定價；(3)尖峰訂價模型（Peak Load Pricing model）；(4)消費者部分負擔和保險人付款的兩段式訂價結構；(5)新藥專利以收購、獎勵、或健康影響基金來處理等。造成實施不同訂價的障礙，可歸因為參考國外價格訂價、平行貿易（從低價國購買賣到高價國套利）、政治可行性以及組織挑戰；歐盟委員會亦表示，從國家角度來看，主要問題是：缺乏市場授權、供應短缺、沒有有效的供應、價格過高及銷售延誤，從經濟角度來看關鍵為：允許的價格的低利潤率、當地的個別要求、參考國外價格的訂價及平行輸入的風險。對於「單一訂價原則」，講者表示這是因為缺乏競爭品及套利，與貿易障礙無關，不應適用於屬全球沉沒成本（sunk

global costs)的研發密集型產業,它的目標應該是以最小的影響獎勵研發；至於「透明是最好的」,講者表示這只是有效運用資源、減少機關濫用、貪污風險的手段,它有好的一面,但某些情況下卻會降低效率,因為與市場交易連結時效率不高,我們可以將透明度作為希望達到公平、健康的目標,但不應影響交易。歐盟會熱衷於參考國外價格及平行輸入,意在避免條約外的意外及促成單一價格,透過競爭,平行輸入或許有助於歐盟所欲達到的單一(低)價,特別是過專利的藥品,但實際平行輸入多為專利藥品,平行輸入應該是在緊縮時幫助歐盟成員國減少短缺,但是有越來越多的人意識到,歐盟低所得成員國對於新藥的獲得因而受到影響。講者提出三種不同集權的訂價模式,高:大範圍採萊姆斯訂價或 VBDP,中:尖峰訂價,低:保密條件下的萊姆斯訂價或 VBDP;但是,高集權選項並無法實現,因為難以商定所需之變革,設定透明的價格、訂定成本效益閾值也非常困難;中集權選項,以透過高、低所得國家的參考資料庫,經由自主協議或通過一系列行動,來區分高、低兩個團體,則或許可行;低集權選項,在政治上是可行的,它允許成員國各自協商保密的價格,但是卻也限制了不接受此原則的國家獲得低價的可能。最後,講者表示,歐洲低所得國家正面臨供應短缺、價格過高和市場延遲等問題,如果可以解決病患新藥獲取的問題,將能增加整體福利,因為在較高所得國家,廠商研發的回收並未減少。兩個可行的解決方案:依所得劃分兩區塊,平行貿易和參考國外價格只允許在區內執行,採類似尖峰訂價模式;或會員國採保密方式與廠商訂定合約,採萊姆斯訂價或 VBDP。

**(三) 主題三：如何控制花費以及改善醫療的可近性：從 InterQuality 計畫所獲得的經驗 (How to Control Costs and Improve Access to Medicines: Lessons from the InterQuality Project .)**

主持人：Tomasz Hermanowski (InterQuality Project Leader and Professor & Head, Department of Pharmacoeconomics, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland)

主講人：Anna Zawada (Director , Transparency and Tariff Councils Office,  
Agency for Health Technology Assessment and Tariff  
System (AOTMiT), Warsaw, Poland)

Joanna Lis (Director , Market Access, Sanofi-Aventis, Warsaw,  
Poland)

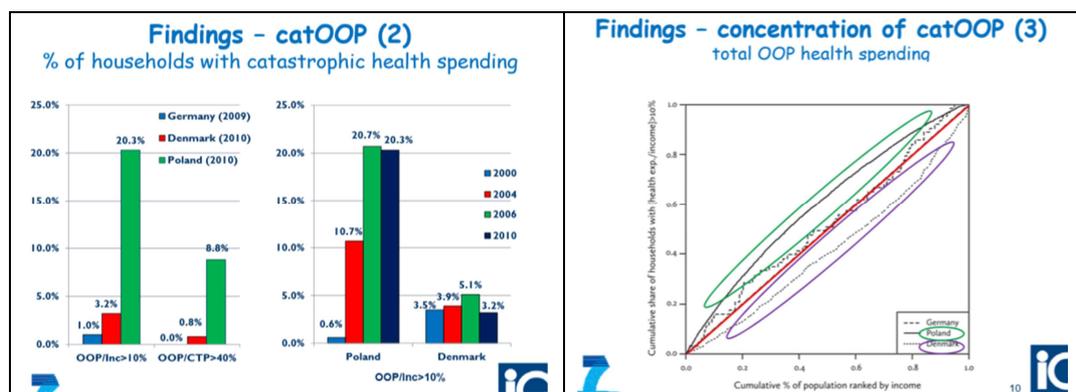
Axel Muehlbacher (Professor, Neubrandenburg University,  
Neubrandenburg, Germany)

Brian K. Solow (Chief Medical Officer, Optum Life Sciences,  
Irvine, CA, USA)

主持人 Tomasz Hermanowski 表示，接續的講者將介紹 Healthcare InterQuality 所資助之研究計畫，有關從尋找具體證據和以研究為基礎的解決方案中，獲取決策資訊的重要經驗。執行計畫的原因，是因為儘管增加醫療保健支出，卻常無法提高醫療服務的品質、效率及可用性，因此，如何在面臨經濟和財政壓力的同時，滿足大眾需求和醫療保健需求，迫切需要創新的模式，來解決如何能花得少、花得有智慧的問題。以 19 世紀的組織和經濟模式，難以有效處理 21 世紀的醫藥科技問題，醫療組織和管理的創新可以降低成本並提高品質，混合式的美國醫療系統，可以促進創新型機構和融資模式的採行，InterQuality 的任務就是要調查在美國、歐盟會員國中實施創新的可行性。本次會議將討論幾個主要的發現，包括：公平獲得醫療服務和藥品的重要性、波蘭的老人免費藥物計畫、如何將病患偏好的證據整合到 HTA 中、整合各種電子化的醫療保健工具以增加個人和社會的利益、藥事給付管理公司 (Pharmacy Benefits Manager, PBMs)，以及其採用之減少藥品交互作用的線上系統等。

1. 講者一 Anna Zawada 研究的是公平獲得醫療服務和藥品的議題。她先針對幾個名詞進行說明：平等 (Equality) 是指個人或群體立足點的相同，健康公平 (Health Equity) 是關注資源的分布和其他可能造成不公的系統性原因，平等/不平等與物的分配結果有關，公平/不公平與物的分配公平性有關；災

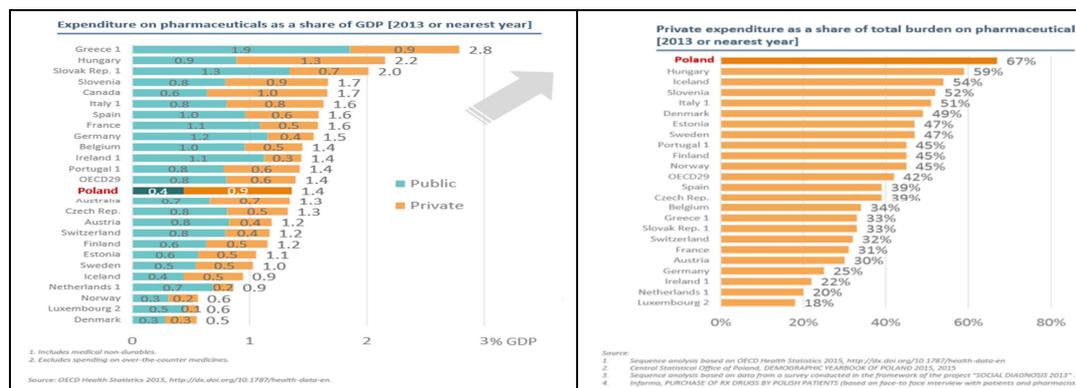
難性的家庭支出 (Catastrophic out-of-pocket spending)，其定義為，當用於健康照護的支出大於收入的 10%，或支付能力的 40%；水平公平 (Horizontal Equity) 意指有同樣健康需求的人應獲得同樣的治療，垂直公平 (Vertical Equity) 是指不同健康需求的人應獲得不同程度的適當治療；水平不公平 (Horizontal inequities, HIs) 可以用健康需求標準化的濃度指數 (concentration indexes, CI) 來衡量。講者表示該計畫係有關公平之研究，比較丹麥、德國和波蘭，對於健康照護支付的公平性 (採用的方法是評估災難性的家庭支出，特別是藥物支出的百分比)；以及對於健康照護取得的公平性 (採用的方法是評估水平不公平指數)。有關健康照護支付公平性部分，研究結果顯示，波蘭災難性家庭支出的比率遠高於德國和丹麥，相對於家庭收入而言，須負擔較高比率的支出，且成長迅速直到 2010 年才趨緩。



有關健康照護取得公平性部分，計畫係以 2006 及 2010 年丹麥、德國和波蘭民眾接受全科醫師 (general practitioner, GPs) 照護和醫院照護的情形進行比較，其所尋求照護的概率 (例如每年至少看診一次的人) 和使用照護的程度 (例如每年看診的次數) 以 CI 指數顯示，並大致區分為親貧 (“Pro poor” 意指貧窮地區較富有地區使用更多的醫療照護，CI < 0) 和親富 (“Pro rich” 意指富有地區較貧窮地區使用更多的醫療照護，CI > 0)。GP 照護部分研究結果顯示：德國尋求照護親富，但使用照護相同；波蘭 2006 年親富，2010 趨向相同；丹麥尋求照護相同，但使用照護明顯親貧。醫院照護部分：德國和

丹麥都顯示親貧，波蘭則顯示相同。講者最後總結建議，儘管法規已傾向避免道德風險，但仍應注意貧窮家庭的高照護需求；根據研究強烈建議，應系統性監測和驗證，醫療保健系統改變，對醫療支出和獲得醫療服務公平性的影響；水平不平等指數（Horizontal inequities index）可監測各體系中獲得醫療照護與收入狀況的變化，於國際比較時，應注意該指數對數據類型和數據收集方法之敏感性；災難性家庭支出指數，可用於醫療照護費用公平性的國際及年度間之比較。

- 講者二 Joanna Lis 主要介紹波蘭的老人免費藥物計畫。她表示波蘭的醫藥費用約佔 GDP 的 1.4%，但政府僅負擔 0.4%，自費負擔超過 0.9%，研究顯示自費負擔佔醫療費用約 67%，為歐盟之最；此外，波蘭人口約 3,800 萬，75 歲以上的老人約 270 萬，但月收入超過 240 歐元的人只有 50 萬人。老人（退休人員）是波蘭最常未依醫生處方購買藥品的群體，原因之一就是高藥價。



因此，波蘭衛生主管單位（Ministry of Health, MoH）針對高於 75 歲的老人推出免費藥物計畫。計畫範圍含所有 ≥ 75 歲老人初級照護的處方，由 MoH 明列免費的藥物清單（‘S list’），列入清單的準則包括：為已支付品項、安全具成本效益、適用 ≥ 75 歲老人的急性或慢性病需求、高部分負擔的品項。財務準則，包括列入‘S list’的藥品取消部分負擔，以保險以外的專款支付本計畫費用，並建立 2016-2025 年的成本控制機制。第一波列入‘S list’的藥品共 68 品項適用 15 種疾病，主要為需 30% 部分負擔的慢性病藥品及高部分負擔的新治療藥品。計畫執行評估：2016 年 9 月共花費 610 萬歐元；GP

處方此部分之藥品 9 月較 8 月成長 26%:GP 角色加重(因具初級照護處方權); 每次處方品項未增加,但病人至 GP 看診頻率增加 25%;高部分負擔藥品 $\geq 75$  歲老人使用量增加最多;9 月後續幾週未再增長,似乎大多數有資格獲得免費藥物的患者均已利用此機制,惟尚待長時間觀察證實。

3. 講者三 Axel Muehlbacher 主要是針對評估方法的研究提出報告,例如偏好測量、價值評估和效率前緣 (efficiency frontiers, EF) 等,並以 C 型肝炎治療為例。講者表示,德國醫療照護品質與效率機構 (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG) 採用 EFs 的方法進行成本效益分析,但 EFs 若僅根據個別終點計算,與患者益處具多元性之現實將產生矛盾。例如 C 型肝炎的治療,若僅比較相對 peginterferon+ribavirin 治療,改善副作用之效益評估,將忽略新一代口服新藥 (Direct-Acting Antiviral) 高治癒率與療程短之效益。講者以病患偏好重新設定各種目標比重,進行達成率的研究,並針對目前可能的治療藥品進行效益的比較,結果如下:

Endpoints	Normalised weighting factor (preference data)	Degree of goal achievement	Part-worth benefit
Probability of sustained viral response (SVR) (%)	10,00	88.66	886.60
Frequency of injection (no. of Interferon injections)	2,32	100.00	232.00
Therapy duration (weeks)	1,96	100.00	196.00
Gastrointestinal symptoms (%)*	2,00	100.00	200.00
Anaemia (%)	2,77	98.16	271.90
Skin reactions (%)	2,07	100.00	207.00
Tiredness/lethargy (%)	0,78	79.82	62.26
Headaches	1,00	100.00	100.00

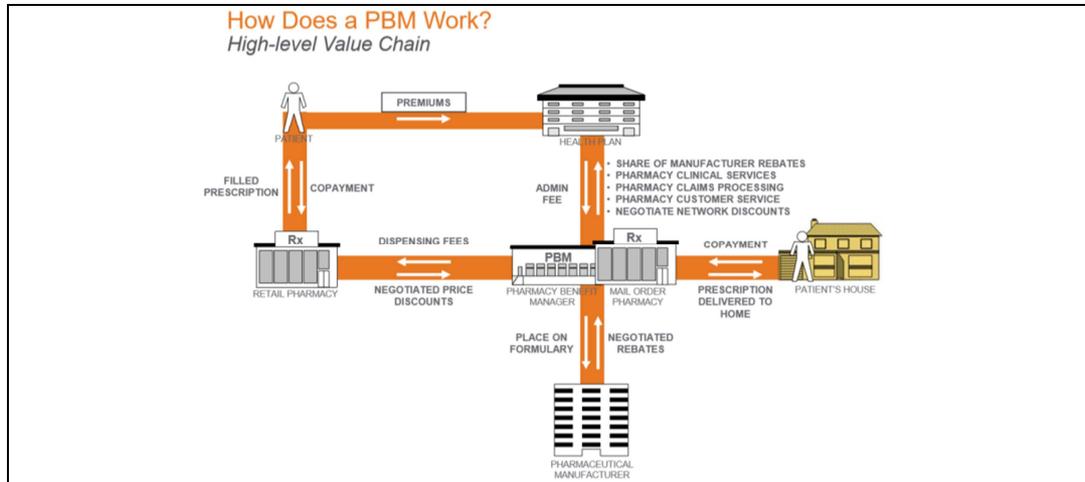
  

#	Treatment option	Overall benefit
A	Harvoni® (LDV+SOF) 8 Wks	2137.46
B	Harvoni® (LDV+SOF) 12 Wks	2153.25
C	Viekirax®/Exviera® (OBV/PTV/r+DSV+RBV) 12 Wks	2137.01
D	Daklinza® (DAC+SOF) 12 Wks	1847.60
E	Daklinza® (DAC+SOF+RBV) 12 Wks	1745.19
F	Olysio® (SIM+PEG+RBV) 24 Wks	1372.47
G	Sovaldi® (SOF+PEG+RBV) 12 Wks	1571.19
H	Victrelis® (BOC+PEG+RBV) 38 Wks, 34 with BOC	339.26
I	Incyvo® (TLV+PEG+RBV) 36 Wks, 12 with TLV	758.54
J	Peg-IFN-alfa-2a/ 2b/RBV 48 Wks	268.73

講者表示根據 EFs 的邏輯,只要不會導致更差的成本效益,則該藥品的支付價是適當的;當新的治療選擇以 EFs 外推後,具有成本效益比的最大值,則比原本價格高是適當的;總之新產品可能比較貴,但要能提供額外的好處。

4. 講者四 Brian K. Solow 主要介紹美國的 PBMs (Pharmacy Benefit Manager) 以及其對用藥成本、品質的影響。PMBs 為藥物效益管理機構,透過對醫師、藥師、顧客和會員行為的影響,管理藥物支出,提供雇主最具效益的藥物管理服務。其業務主要包括,處理和支付藥物,開發和管理有關藥物處方、臨

床品質及使用的計畫，與連鎖藥局簽約，與製藥業進行折扣、回扣談判等，對健康保險公司、雇主、工會或其他福利組織，均可提供這些服務。運作方式如下圖：



儘管對 PBMs 有反彈的聲音，包括有醫師表示：浪費時間、我的病人是不一樣的、不需要你們告訴我如何處方；有病人表示：你們從未曾見過我、我的醫師最了解我、我為了獲得好的療效付了很多錢等。但 PBMs 透過經驗的累積，已逐漸達到卓越的臨床目標，包括：最佳的健康狀態、最大的節約、建立客製化的解決方案、改善品質和安全等。講者列舉 PBMs 的執行計畫說明，例如：

「臨床可負擔的使用效益之管理計畫」，治療部分：可提供會員較有效益的藥品資訊、減少藥局成本、處方管理及定位；事先授權部分：可藉由促進藥物安全、有效使用之臨床準則加強對處方的了解及定位，採循證標準促進特定藥物的適當使用以改善會員照護品質，減少藥物不當使用進而節省成本；藥物限量部分：可防止過量，減少誤用或濫用的可能性，透過劑量的適當調整降低藥物成本，降低藥局調劑數量錯誤等。「併用藥品的覆核（Concurrent Drug Utilization Review, CDUR）計畫」：計畫目的是希望能調劑適當的藥品，以改善藥品的安全及成本效益；實施方式，是在客戶端建立 RxCLAIM 系統，透過核對會員藥歷找出可能風險，包括藥物交互作用、過高劑量或重複用藥等，當異常發生時，可以拒絕調劑，或向藥局發出異常警告；統計部分，系統將每季或每年提供統計資料，包括發出警訊的次數、成功解決藥物衝突

的數量、藥局重新更正處方的數量等；該系統在 2013 年第 4 季發出約 834 萬筆警訊、成功解決了約 81 萬筆衝突、藥局重新更正約 29 萬筆處方。講者表示，採用目前 PBMs 所提供的工具，預計從 2016 年到 2025 年可替所有相關計畫機構和付費者節省約 6,540 億美元，商業保險部分約 3,500 億美元，聯邦社會福利處方保險（Medicare Part D）部分約 2,570 億美元。

## 二、其他分組會議報告摘要

此次大會分組會議包括：特定主題討論（Issue Panels）、工作坊（Workshops）、ISPOR 論壇（ISPOR Forum）以及學術研究發表（Podiums Research）等，因在不同場地同時進行，僅能選擇部分參加，以下針對參加之分組會議報告摘要，分述如下：

### （一）對於多目標決策分析，病患中心的決策：在 HTA 中，我們是否應嘗試量化病友的聲音？

有講者認為，納入病友的聲音，是因為實際的需要，因為當目標涉及主觀的部分就需要病友的觀點，但是仍有許多挑戰，例如：如何在病友的觀點和健康照護的角度以及不同病友間取得平衡，如何選擇病友，病友是否可能代表的是廠商，病友與 HTA 評估意見相左應如何處理，病友的代表性以及如何取得其他人授權，是否可能會犧牲其他病友權益，病友間如何達成共識，代表的是病患、付費者或其他人，病友參與決策時如何兼顧不同團體的期待（若衝突時），參與機會的公平性（當有強勢團體時）等，總之，病友聲音納入 HTA 在倫理上是應強烈支持的，參與的方式也有許多種，但必須面對上述挑戰，特別是參與決策時。

有講者提出系統性回顧，他針對公眾和患者參與是否有具體機制，調查了 34 個國家、53 個 HTA 機構，結果顯示，明列參與方法的有 13 個、參與的目標和理由的有 5 個、參與有效性證據的有 2 個、參與可行性的 0 個；講者表示，從患者的角度來看，納入患者觀點越來越重要，醫療體系亦已經轉向更以患者為中心，因為這是消費者保護的一部分，然而，大多數 HTA 機構仍缺乏對於結

構、影響、促進以及參與障礙的系統性評估。講者認為 MCDA 是解決納入患者觀點的最佳方式，在技術上應該可以支援 HTA 的各種決策問題，其透明度也能增加決策過程的合法性，但我們對 MCDA 技術的多樣性仍缺乏熟悉，也沒有足夠的指引能教導我們如何在 HTA 中設計、執行和實施 MCDA。

另有講者表示，透過社會媒體表達病友聲音，來影響決定的方式似乎並不管用，病人的偏好和醫生認知的病人偏好仍有落差，顯示目前做法仍有不足，但醫療照護決策的複雜及多樣，對病友參與有明顯的障礙，又目前決策偏向採用可供量化的數據，病人的偏好若要獲得重視，有必要進行量化。MCDA 是一種將決策分解為不同組成，再將這些組成系統性量化以支持決策的方法，可透過：確定決策者、待評估的選項、評估標準、每個標準的權重、衡量每個選項積分的方式，對每個選項進行評分，並根據權重對分數進行匯總，提供整體量化評估。MCDA 可以幫助病友參與，列如：病友可參與、確認 MCDA 的標準，條列式、量化的選項可提供病友對證據表現更好的理解，病友可依標準表達偏好，將積分和偏好結合可提供彼此間透明的聯繫。但採用 MCDA 仍需注意，病友間的差異與不同意見，協商或許是可行的方式，可透過 MCDA 呈現差異供決策者理解。總之 MCDA 能夠將病人的偏好量化並提供證據，提供採用病友聲音的輔助。

## **(二) 對於癌症的生存模型的新方法**

這個部分主要是因為癌症免疫治療 (immunoncology, IO) 藥品，對傳統評估產生衝擊，所提出的討論。有講者表示，或許可以用不同的分析技術，來處理 IO 採用整體存活率 (Overall Survival, OS) 評估的問題；目前分段評估因為簡單最常被使用，但對於長期預測其可信度仍存在挑戰，且難以鑑別出不同的存活性；採分層評估，並以腫瘤惡化時間 (Time to Progression, TTP) 或緩和行為能力分級評估表 (Palliative Performance Scale, PPS) 輔助，可以區分不同的存活性；動態模型試圖將兩者合併但太過複雜；混合治療模型嘗試鑑別出，可能具有長期持續反應的患者，但尚需更多的數據來確認這些的患者是否真的治癒。有講者表示，可用較靈活的方式，來反應 IO 這種新的腫瘤治

療方式與其複雜適應症的財務影響，此外，對於適應症的擴增的影響，可以透過同樣來源但多評估點的方式來了解，包括：目標人口規模、健康結果、財務影響。有講者提出了新的模型，並提出公式如右。

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>h(t) = h^*(t+a) + \frac{(1-\pi)f_u(t)}{\pi+(1-\pi)S_u(t)}</math></li> <li>• <math>S(t+a) = S^*(t+a)[\pi + (1-\pi)S_u(t)]</math></li> <li>• <math>\log L = \sum_{i=1}^N d_i \log h(t_i) + \sum_{i=1}^N \log S(t_i)</math></li> </ul> <p>In a non-mixture model  <math>h^* == 0</math> and <math>S^* == 1</math>  <math>\pi = 0</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a = age</li> <li>t = follow-up time</li> <li>S* = background survival</li> <li>h* = background hazard</li> <li>d = censored info</li> <li><math>\pi</math> = "cure" fraction</li> <li>S<sub>u</sub> = "uncured" survival</li> </ul>
---	--

### (三) HTA 單位如何考量罕病病友的聲音，當罕藥申請納入給付時？

相對於一般藥品，罕藥的病患因為人數極少，HTA 機構呈現的資料，經常缺乏其臨床結果的基本資料，因此系統性地將病友的聲音納入罕藥的評價中有其需要。有講者提出，混合式的評估，一種採用定性和定量混合方式進行推斷的研究，可將患者觀點整合到臨床研究中。有講者介紹病友參與英國 NICE 高專業技術評估 (Highly Specialised Technologies, HST) 的方式，病友代表需提供有助於委員會審議的關鍵說明，其本身應具備評估相關病友團體的經驗或個人經驗，病友的參與有助於，對病人族群的了解，包括：病人數、疾病負擔、更了解什麼對病人很重要、獲益的病人群體、治療的影響，並可將結果充分的反應給相關的群體。

### (四) 生物相似性藥品如何評價？它們需要進行 HTA 評估嗎？

生物相似性藥品引人注意的原因，是因為生物製劑市場龐大（銷售額約佔所有藥品的 27%），且相較藥品市場年成長 1.9%，生物製劑為 5.5%，生物相似性藥品能夠大幅減少支出，預估到 2020 年，能為歐盟 8 個國家節省約 334 億歐元。生物相似性藥品，在瑞典係經牙醫和藥品福利機構 (The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, TLV) 以最小化成本審查，芬蘭係以門診使用於同適應症的費用與所有藥物進行成本比較，比利時是制訂送審指引，義大利

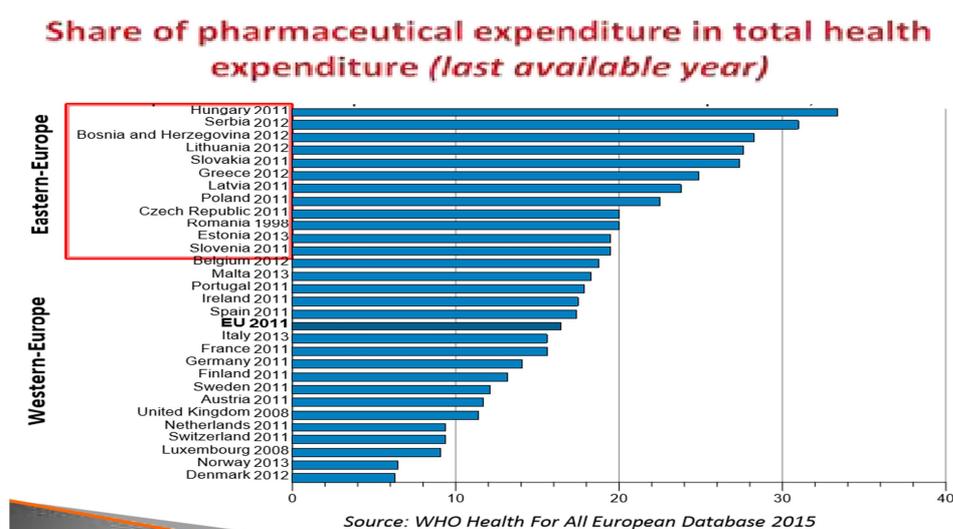
利則提出若達預定折扣可快速進入市場的方案。生物相似性藥品需要 HTA 機構評估嗎？有講者表示，英國 NICE 將生物相似性藥品納入多科技評價 (Multiple Technology Appraisal, MTA)，儘管生物相似性藥品有很大的節省可能，但例如 Remicade，其生物相似性藥品，對治療中度風濕性關節炎的成本效益卻未顯現，或許訂定全國性準則供醫療委託群組 (Clinical Commissioning Group, CCG) 遵行是可行的方法。有講者介紹蘇格蘭醫藥協會 (Scottish Medicines Consortium, SMC) 的處理方式，SMC 將生物相似性藥品分為五種類型，依不同類型決定 HTA 執行的方式，例如 Type 1 是指適應症和原廠相同、原廠藥品 HTA 建議、保險也納入收載的生物相似性藥品，這種類型 SMC 不會再進行全部資料的 HTA 評估。

Type	Indication	Originator	Comparator for HTA	Example
1	Same as originator	Originator accepted by HTA and used	Originator	Etanercept/Adalimumab (anticipated) in RA
2	Same as originator	Originator accepted but not used	Standard of care	?
3	Same as originator	Originator not recommended	Standard of care	Infliximab in ulcerative colitis
4	New indication	Originator not licensed	Standard of care	Anti-TNF licensed for rare musculoskeletal disease
5	License extension	Originator not licensed	Standard of care	Anti-TNF licensed earlier in treatment pathway

其他 Type，SMC 會視情況部分或全面評估，例如：會評估 Type 2 的產品為什麼 HTA 建議，但保險不納入，Type 3 的產品是否因為價格所以不建議等；但有關生物相似性藥品適應症的擴增，或病人用藥的轉換，則未列入評估；講者並表示是否執行 HTA 評估，應先考量能對決策產生何種價值，HTA 的資源是否需要用在每種類型的決策，以及 HTA 是否應以最低的成本來涵蓋所有技術等。代表業界的講者表示，生物相似性藥品用越多省越多，審查越少患者的可近性越高，歐盟各市場已提出快速審核的方式，包括簡化申請或僅需提出價格；至 2020 年，年花費近 190 億美元的多項生物製劑會面臨專利過期，屆時將提供相似性藥品巨大的機會，目前已有 22 個產品進入歐盟市場，更多已執行臨床試驗中，各國可能會因核准過程不同，有不同的進入時間，也會因提案廠商的不同要求，例如擴增適應症，有不同的評估。

## (五) C 肝在中歐和東歐的財務負擔

中、東歐國家的藥費支出占醫療費用支出的百分比，遠較歐盟其他國家高（如下圖），C 肝新藥雖屬未滿足的醫療需求、為公共衛生應優先考量之藥品、對人民健康能提供明顯效益、成本效益也似乎是有效益的，但財務影響太大，是否可負擔，中、東歐國家的做法為何，以下為 3 個國家的講者所提出的研究報告摘要。



保加利亞部分，其 2013 至 2015 年的流行病學資料如下圖

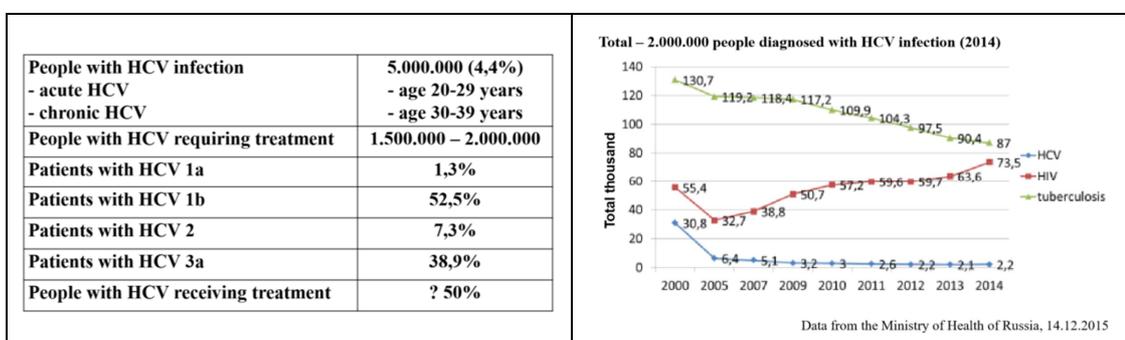
Indicator	%	Value
Total population		7265000
Prevalence of HCV	1,5%	108975
People diagnosed with HCV infection (unofficial data)		54488
Proportion of patients, diagnosed with chronic HCV infection, receiving treatment (unofficial data)	1%	545
Proportion of patients with chronic HCV infection on antiviral treatment	37%	200
Patients with HCV 1a on antiviral treatment	10%	20
Patients with HCV 1b on antiviral treatment	90%	180
Patients with HCV 1a on antiviral treatment with cirrhosis		10
Patients with HCV 1b on antiviral treatment with cirrhosis		90

講者表示，根據其研究，兩種新的 C 肝口服新藥(direct-acting antiviral agent, DAA)，ICER 值 (Cost Effectiveness Ratio 成本效益值) 均高於保加利亞的 3 倍 GDP 閾值，用於沒有肝硬化的患者治療的 ICER 值較低，用於基因型 Ib(Type Ib)患者的 ICER 值較 Ia 低；兩種新藥於今(2016)年列入 PDL(Positive Drug List)，由國家健康保險基金 (NHIF) 100% 給付，依法 MAH (Marketing Authorization Holder) 必須向 NHIF 提供折扣 (折扣後的 ICER 值會更低)；2016

年 3 月 1 日起，NHIF 根據 EASL(歐洲肝臟研究協會)指引和國家藥物治療指引，發布治療慢性 HCV 感染的新標準，DAA 為 Type I 患者的 1 線治療用藥，但限肝纖維化等級達 METAVIR 03 和 04 的患者，02 的患者必須專家仔細評估後才能使用，另外只有當患者對 DAA 有使用禁忌時，才能選擇雙重和三重治療；相關規定預計於 2018 年將重新檢討，DAA 在真實世界的效果及成本效益，有待後續研究。(註：保加利亞人均 GDP 約 6,927 美元，資料來源：維基百科)

亞美尼亞部分，講者表示該國為中低收入國家，C 肝的罹病率約 3-5%，是獨立國協中第三高，44%為 Type I、37%為 Type III、19%為 Type II，60%以上因注射毒品感染；該國對於 HCV 的預防和管控，係由國家疾病控制中心(NCDC)負責，已於 2015 年制訂 B、C 型肝炎的流行病學管理方法指引；目前尚無 DAA 在該國登記，C 肝的治療係使用 PR(長效型干擾素+Ribavirin)，但未納入該國“基本藥物清單”或“生命需要的最低限度藥物清單”中，依當地市價，每 48 週的治療費用可能高達 16,000 美元。醫師在治療患者時，往往面臨困難的決定和相當大的不確定性，國家衛生單位的指引，僅描述疾病的檢測、診斷和登記，而未有治療方式，因此醫師只能依文獻、知識、技能、經驗及病人喜好做出決定，但治療成本高且國家無給付。講者希望對於 HCV，該國能制訂嚴謹的治療指引、能有 DAA 登記、能編列預防和治療的預算、能降低藥費。(註：亞美尼亞人均 GDP 約 3,602 美元，資料來源：維基百科)

俄羅斯部分，其相關流行病學資料如下圖：



講者一表示，感染 HCV 的患者主要係因注射毒品，且多合併感染 HIV，俄羅斯目前主要的重大疾病 TB(肺結核)感染正逐年下降、HIV 感染逐年上升、

HCV 感染則持平；國家尚無成人治療 HCV 指引，導致聯邦各區各自制訂自己的治療標準，或授權各自的醫療委員會決定；對於治療 HCV 的費用，可由私人醫療保險（由患者或雇主負擔）或國家健康計畫（由國家編列預算，約用於 10% 的患者，不含 DAA 的使用）支付，但目前國家健康計畫係針對 HIV 感染者，即合併 HIV 的 HCV 病人才能納入此治療計畫（排除注射毒品者），由於計畫限制嚴格，醫生常會挑選「值得信賴」的病人才提供治療；講者希望該國政府能訂定臨床指引且納入新藥，並考量新藥對疾病負擔的評估，以改善新藥的可近性。講者

二表示，HCV 對俄羅斯的社會負擔日益增加：2015 年發病率比 2005 年增加了 19.7%，約 50 萬人為 HCV 慢性感染者，

DAA treatment options	Year of registration	Included in VEDL*	Excluded from VEDL
Boceprevir	2013	-	-
Telaprevir	2012	2015	2016
Simeprevir	2014	2016	-
Daclatasvir	2015	-	-
Paritaprevir/Ombitasvir /Ritonavir + Dasabuvir	2015	-	-
Asunaprevir	2015	-	-
Sofosbuvir	2016	-	-

\*VEDL – vital and essential drug list

180 萬人為帶原者，超過 60% 為 20-30 歲的患者，HIV 患者又感染 HCV 的比率約 33% 至 59%，發病率持續增加，HCV 的死亡率因合併感染 HIV 而增加。DAA 目前在該國已收載 7 個成分藥品，但只有 2 個藥品列入該國的 VEDL (Vital and Essential Drug List 必要及基本藥品清單)；對於治療 HCV 的成本效益分析有多項困難，包括官方 C 肝死亡人數和 HCV 罹病後死亡率的推估數據差距很大、對於肝臟疾病（肝硬化和肝癌）的醫療保健支出很低 – 造成抗病毒治療似乎不具成本效益、昂貴的抗病毒藥物品項持續上市、新藥費用遠高於人均保健支出導致獲得治療的機會有限、治療標準過時等；C 肝的負擔因高罹病率和高治療費逐漸增加，但能使用抗 HCV 藥物治療的人數仍極有限，政府衛生單位已認識到此問題並採取行動改善，至於用於治療 B、C 型肝炎以及 AIDS 昂貴的新藥是否列在 VEDL 中，將與廠商談判後才能決定。（註：俄羅斯人均 GDP 約 8,838 美元，資料來源：維基百科）

（六）「Adaptive Pathways」以及病患的可近性：是要推動付費者的界線，還是要促

## 進新的付費模式

講者先介紹 ADAPT-SMART，這是 EMA 為了能讓新的藥物儘快進入歐洲市場，所進行的調整作業方式計畫，該計畫由 IMI 資助（Innovative Medicines Initiative 歐盟創新醫藥研究先導計畫：是歐盟和歐洲製藥工業聯合會（European Federation of Pharmaceutical Industries, EFPIA）共同合作的計畫，計畫於 2008 年展開，雙方各投資約十億歐元）。ADAPT-SMART 計畫為確認相關行動，納入了廣大範圍的利益相關者，並綜整測試和研究案例及工具和方法來支援「Adaptive Pathways，以下以 AP 表示」。接著講者表示，AP（原稱適應性授證 adaptive licencing）在 2012 年首次被提出，這是一種核發藥物許可的新方式，此方式自提出後發生了巨大變化，並在 2014 年，EMA 核可了 AP 計畫。AP 是藥品開發和數據產生的科學概念，允許患者在早期和開發中即獲得藥物，其執行係以分階段核准：限制人數然後逐步擴大、依據早期數據的條件核准的方式，並收集現實世界的證據來補充隨機對照試驗（randomized controlled trial, RCT）的數據。EMA 已經成功測試了 AP 的方法，並成為現有作業平台的一部分，但仍有許多人批評 AP，擔心會把不安全和測試不當的昂貴藥物推向市場，而且採取的是可以避開昂貴的第 III 期臨床試驗的方法。ADAPT-SMART 於是進行三個工作計畫，包括「證據生成」、「設計 MAPP（Medicines Adaptive Pathways to Patients）的方法」和「決策的可持續型和影響」，其中第三項計畫納入了 MEA 以協助確認 AP 的適用性，但 MEA 卻多採財務導向協議，很少有人使用成果導向協議。因此，目前尚無以 AP 進入市場的產品，也沒有一個單一、可用的 MEA 模型是為 AP 所設計的。究竟有沒有可執行的模式，講者認為，藥物訂價和給付與國家財力有關，模式的設計應與國家制度的改革一致；早期即需與付費者進行溝通；資料收集需要透過不同國家的合作，越早溝通能夠加速作業；必須考量 MEA 增加的行政成本（應以負擔最少來考量），可利用現有的疾病登記資料，在簽訂 MEA 時就應對所有可能的結果達成明確的協議：包括預設各種 MEA 結果後訂出明確結論，對高度不確定性是否反映在初始價格中，並獲得雙方同意。

代表廠商的講者則提出，大家都有同樣的目標，就是病人能夠儘快獲得有效的藥物，但是監管機構和 HTA 機構或付款者間，對證據的需求卻常無法彼此連結，增加了產品訂價的風險，也延遲了病人的使用；因此，應該要儘早開始計畫，EMA 所採用 AP 的方法就是一個開始；此外，對於數據和證據的產生與獲得需要歐盟級別的單位來統合，各個國家若能早期參與，將可加速訂價和給付的談判；透過 IMI 的 ADAPT-SMART 或類似計畫，希望能有效取得進展。

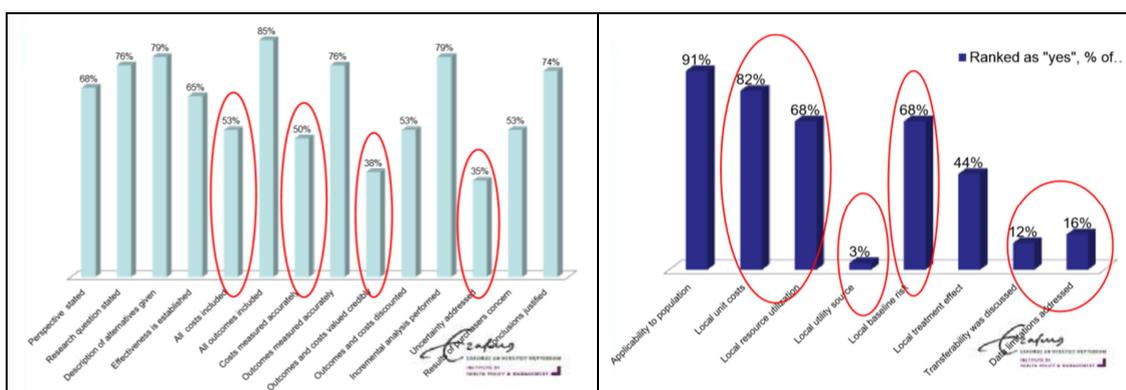
### **(七) 如何將經濟的證據轉移到中、低收入國家？要在有限的容量下作業**

此專題希望和大家分享將經濟證據轉移到中低收入國家的理論和實做經驗，讓大家能夠熟悉經濟評估轉移的最新發展，轉移的方法，以及其中低收入國家的促進因素與障礙。證據轉移有許多的限制因素，包括患者特徵（如年齡）、疾病特徵（如共病）、醫療提供者特徵（如臨床經驗）、保健系統特徵（如可用資源）及方法特徵（如角度）等；轉移時也有許多需要考慮調整的項目，包括療效、安全、相對療效、死亡率、疾病的品質量表（QoL）、人口統計、醫療資源成本、非醫療資源的使用、自費價格及保險價格等。WHO 有關 HTA 的調查指出，HTA 研究首重藥物安全性和臨床效果，其次為經濟和預算考量，缺乏合格的人力資源似乎是造成無法發展和使用 HTA 的主要原因，特別是中低收入國家，因此對資料轉移的研究有更高的需求。

有講者以中東歐為例，該區域能運用 HTA 的人力資源與預算有限，西歐藥品的訂價對它們可能是無效益或無法負擔的，而且很多西歐高所得國家採用的參考國外訂價和平行輸入，也造成它們無法獲得公平的價格。目前中東歐的解決方法，在 HTA 部分，是採資料轉移或和 EUnetHTA 合作；訂價及效益部分，則有高度應用 HTA 的機密訂價、低度應用 HTA 及依該區照護相對提高的數據訂價或當地成本效益訂價等方式。高度應用 HTA 模式：當評估團隊有經驗時，可以要求廠商提供 HTA 評估資料（包括國際證據和本地資源利用及成本的數據），HTA 機構來驗證、計算真實價值的價格，再透過 MEA 達到此價格，這種模式需要 HTA

專業人員，特別是衛生經濟學家的大量投入；低度應用 HTA 模式（具當地成本效益數據時）：當評估團隊沒有經驗時，請藥物上市顧問提供經濟評價報告，但這種模式的科學證據可能會被操縱，讓許多新藥給付；低度應用 HTA 模式（且無當地成本效益數據時）：廠商會說應該要相信西歐 HTA 機構的報告，如果藥物在西歐具成本效益，中東歐國家以西歐價格訂價是合理的，但這種模式未將國際證據和當地資料結合，是屬於不適當的科學證據。講者表示中東歐比西歐更需要 HTA 的證據，因為資源少、人民健康差、以西歐的價格常無效益或無法負擔，雖然應該要避免重複 HTA 研究的工作，但是不考慮可轉移性就引用別人的評價結果，可能損害更大，因此需要研究經濟證據對中低收入國家的轉移性，從世界各國獲得方法，但要從當地獲得證據。

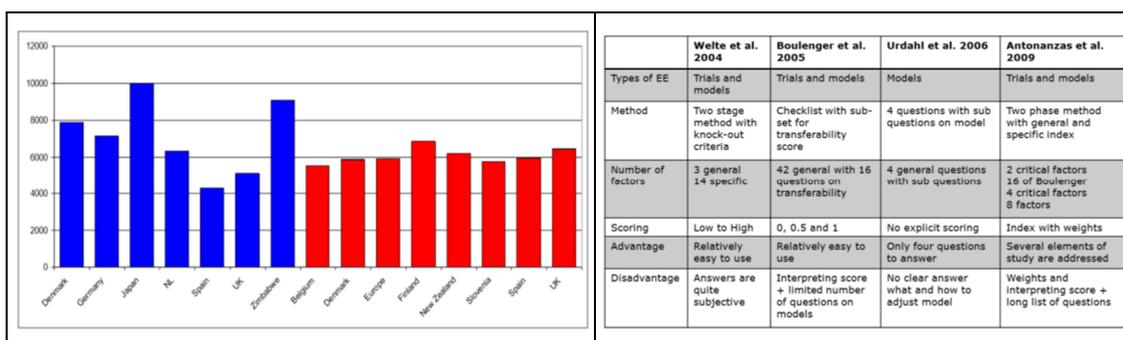
有講者依據和 11 個專家深度訪談的結果表示，考量經濟證據可轉移性的必要因素，包括單位成本、資源使用和基礎條件的風險等，而非必要因素，則包括遵循的方式、案件的組合和實際使用，要全部都完整的研究是不可能的，但彼此類似的區域，經濟證據轉移是較簡單的。講者依據品質、透明度和可轉移性等，針對經濟證據在中低收入收入的歐盟國家轉移篩選出 38 篇相關文獻，進行系統性研究，以 Drummons 檢查表的評估結果，成本參數和不確定性最不足；以數據可用性的評估結果，最需要提高報告品質及透明度。



至於要評估到什麼程度才合理，講者認為品質和精確都需要，數據、成本、知識及評價等也應該被考慮，但能夠負荷的容量才是決定的關鍵。如何改善中低收入歐盟國家經濟評估的可轉移性及品質，講者表示，可採用具共識的準則、

彙整健康經濟評價報告標準、與類似區域合作、鼓勵採用高品質的研究、列出優先順序及探討敏感度等。最後講者以 rituximab 為例，提出報告，原 HTA 評估中之 ICER 值：初次治療者為 8,704 美元/ QALY、復發者為 11,056 美元/ QALY，三倍人均 GDP 為 11,700 美元，若依當地國家條件，對各種情形（藥品價格、住院費、支持療法費用、副作用、使用量、死亡率等）進行轉移後的影響評估，例如以當地死亡率轉換 ICER 值則變成 12,897 美元/ QALY。總之，決策者若要改進可轉移性，可從監管（建立指引/檢查表）、容量（數據/人力）、鼓勵（廠商/研究人員）、合作（其他國家/網絡）、採用方法及數據探索等方向來改善。

另有講者對於如何增加可轉移以及如何診斷可轉移，提出報告。講者認為應先多執行經濟評估來增加可轉移的評估資料，執行經濟評估的內容包括設計、分析及報告，再診斷是否可轉移，最後才決定是否採用。講者也對可轉移性因素是否真的影響各國的 ICER 值提出研究資料（如下左圖），並提供診斷可轉移的各種檢查表，並加以比較（如下右圖）供參。最後講者建議，應該要系統性的考慮可轉移性問題，例如 Welte 檢查表中提到的 14 個因素，應該要檢查各因素間的相關性，以及各國對這些因素的對應方式；此外，也應依需要進行調整，包括輸入的數據及模組；最後，還需要分析它如何影響 ICER 值。

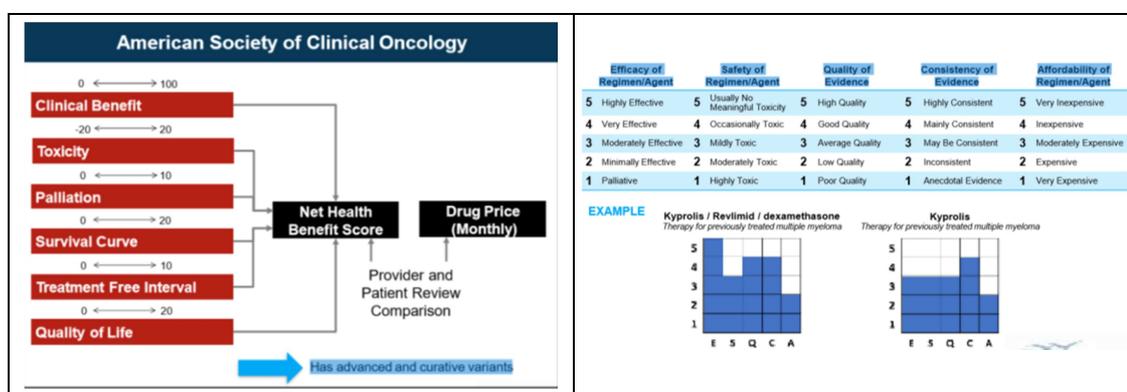


## （八）平衡付費者和病患關注的價值證明，這是一個可行的理念嗎？

有講者表示今天的主題，是基於利害關係人的複雜性及需要平衡所提出。他以美國為例，表示美國由「量」轉變為「價值」的思考，促使許多團體提出進一步的「價值」架構。例如：美國心臟病學學會和心臟協會（ACC/AHA）基於

Level of Value	
High value	Better outcomes at lower cost or ICER <\$50,000 per QALY gained
Intermediate value	\$50,000 to <\$150,000 per QALY gained
Low value	≥\$150,000 per QALY gained
Uncertain value	Value examined but data are insufficient to draw a conclusion because of no studies, low-quality studies, or prior studies that are no longer relevant
Not assessed	Value not assessed by the writing committee

指引的使用及績效評估，於指引中訂定了增加資源利用和價值考量的評分表，以 5 萬美金/QALY 及 15 萬美金/QALY，作為高、中、低價值的分界線，但也表示要注意方法的透明度和一致性，且應僅為決策和資源分配的考慮因素之一，對於罕見疾病因可能是唯一有效的治療，或許大眾願意支付更多，另外建議價值應單獨評估，而非與臨床試驗結果進行平均。美國臨床腫瘤醫學會（ASCO）提出六個標準的評分表，以臨床效益、毒性、症狀的緩解、存活期、免治療期及生活品質等進行評分（下左圖）。美國國家癌症資訊網（NCCN）則依藥品的效果、安全，證據的品質、一致性及是否可負擔，提出價值評分方式（下右圖）。



此外，還有紀念斯隆-凱特琳癌症中心的藥品算盤（MSK\* Drug Abacus）評分、ICER 價值評估小組的評分、米爾肯研究中心（THE MILKEN INSTITUTE）的病患角度價值評估小組（Patient-Perspective Value Framework, PPVF）的評分等，這些評估方法有許多共同的元素，且部分已經將病患的利益包含在內。但是這種因不同需要所制定的各種評估，在各別決策時可能是適當的，同時並列時卻可能是意見相左的，ISPOR 的特別工作小組（Special Task Force, STF）正嘗試將各種評估內容綜整在單一評估架構內，以提供審議時使用。

有講者以病人為中心來檢討整個藥品的研發、上市，他表示以病人為中心，整體的目標應著重在臨床結果、病人體驗、病人特定的治療目標以及病人的感覺等部分，於藥品開發時應先了解病人想要和需要的治療藥品為何，並且要能在正確的時間為正確的病人提供正確的藥品，才能達到顯著改善病人生活的目標。他以輝瑞公司和罕見疾病患者組織（以下稱罕病組織）在藥品研發的合作

為例進行說明，在藥品研發前就先和罕見疾病患者組織以及相關學者進行對話，了解疾病的特徵、治療的負擔以及未滿足的部分，臨床試驗執行前讓罕病組織參與程序的設計，臨床試驗執行時，也將病人的經驗納入，並將病人的回饋，向研究者、參與者報告，上市後也持續和罕病組織交流信息和見解。他主張定義「價值」時應有病患參與，包括傾聽了解病患的遭遇和感受，整合病患的體驗（調整優先順序、納入計畫的發展、以透明可理解方式分享），建立病患參與和以病患為中心的方法和指標等。

有講者認為臨床醫師無法完全代表病患，HTA 機構應該要了解新藥對患者的影響以及病患的偏好；監管單位和 HTA 機構採取的方式，將會推動業者在上游的投資；HTA 機構應該要對影響進行量化，對不同選項給予權重，講者以日本的案例比較專家和病患對於不同項目的權重差異如右圖。另外，講者表示蘇格蘭 SMC 已採行病患和臨床醫生參與（Patient and Clinician Engagement, PACE）的流程，英國 NICE 也建立了和病患合作的夥伴關係，加拿大的藥物與醫療科技處（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）也將病患的意見納入作為科學證據的一部分。

Per cent	'Experts' workshop	'Patients' workshop
Extent to which treatment is available in the absence of the new medicine	19.5	11
Disease's mortality impact with current SoC	14	11.5
Morbidity and disability with the disease with current SoC	12	15
Impact of the disease on patients' and carers' daily lives with current SoC	8	15
<b>Sub-total weight for impact of disease / extent of unmet need</b>	<b>53.5</b>	<b>52.5</b>
Evidence of treatment clinical efficacy and patient clinical outcome	27.5	17.5
Drug safety	8	7.5
Social Impact of the treatment on patients' and carers' daily lives	11	17.5
Treatment innovation	0	5
<b>Sub-total weight for impact of new medicine</b>	<b>46.5</b>	<b>47.5</b>
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

### （九）適應症外的使用，是提高還是限制罕病病人對藥品的可近性？

這個主題的重點在討論「適應症外（Off-label）-許可證未核可」、「可近性-在對的時間、對的地點，得到對的藥品」及「罕病-歐盟的定義是患病率低於 1/2000 人」。究竟適應症外的使用，是提高還是限制罕病病人對藥品的可近性？關鍵問題是什麼？如何改善？

有講者表示，藥物的創新使用大多是醫師或患者發現的，而非藥廠、科學家或監管單位研發的，他以美國 FDA 在 1998 年核准的藥品為例，29 個藥品中，

只有 7 個沒有新適應症，其餘 22 個都有擴增適應症；而這 22 個藥品的 144 個新適應症，只有 59 個是實驗室研究出來的，有 85 個是臨床發現的；而這 85 個臨床發現的適應症，60 個可以由作用機轉理解，但有 11 個是意外發現的，剩餘 29 個目前仍未確認。沒有人真的知道哪些藥品會變成疾病治療的重要選擇，開放、競爭才是促進進步的政策。因此，他建議應該要鼓勵使用者主導的創新；以最低成本的方式，讓安全、多樣、最大量的藥品能夠在現實世界使用；衛生系統的資源配置，則應集中在現實世界中已使用藥物的效益追蹤與管理能力的提高；並應減少對臨床試驗第 III 期證據的要求，因為常無法達到預測真實世界的效果卻會增加成本；也應減少從臨床獲得經驗到開發新適應症的時間。

有講者以歐盟罕病組織（Eurordis）針對此問題所做的研究結果，提出報告。EMA 在 2012 年委託 Eurordis 進行調查，在 255 份回應中，有 105 項藥品有 Off-label 用藥的情形，分散在 90 個國家；2016 年的後續調查，共有 1,965 份回應，尚待分析。大多數罕見疾病患者確實有 Off-label 用藥的情形，而這種情形所衍生的問題：第一是缺乏知情同意書，約 75% 的患者希望能獲知 Off-label 用藥的風險，25% 的患者並未意識到他們是 Off-label 用藥；第二是缺乏臨床追蹤，約 33% 的患者表示在 Off-label 用藥時產生副作用；第三是缺乏患者的進一步訊息；第四是沒有正式的記錄，以 2012 年 Avastin 產品受汙染為例，Off-label 用藥的醫師未被通知，造成 14 個病人嚴重感染，其中一位失明；最後則是用藥劑量的混亂。因此，講者建議，應嚴格要求醫生在 Off-label 用藥時，必須以知情同意書提供病患相關資訊；主管機關應該要正式認定 Off-label 用藥，並列出使用規定（包括提供給患者的資訊）；保險單位應訂定 Off-label 用藥的給付規定（例如法國的特殊給付表（exceptional reimbursement list”））；並建議後續的正式研究，能夠等同於第三/四期的臨床試驗，希望主管機關能夠接受真實世界的數據。

另有講者認為，應先釐清所謂的可近性，是指以 Off-label 方式用藥的可近性，還是使用未來取得許可藥品的可近性；此外，還須注意，Off-label

用藥是否可能會讓廠商不再有開發新適應症的動機，Off-label 用藥是否只有針對罕見疾病，Off-label 用藥是否會讓執行新適應症的臨床試驗複雜化。他認為，依照現有的制度，罕見疾病患者 Off-label 用藥最大的問題，是缺少證據（特別是高品質的證據），包括：科學上的了解、對臨床治療的共識、可能的副作用、可能的用藥成本、模型由多種假設所驅動、臨床使用的變異及難以比較等。他也提出了改善的建議，包括：收集數據並進行綜合分析；醫療保健系統應該要建立數據收集的機制（例如：可採註冊、專案試驗或觀察研究等方式），並對 Off-label 用藥進行系統性的評估；改善解決缺乏證據和 Off-label 用藥的方法學；藥廠亦應提早規劃並早期參與。至於最後的決定，則應以價值為考量，包括：提供使用的特殊性、直接或間接的健康效益、是否物有所值、醫療或財政單位的成本、技術的影響及本身的條件等。

## 參、心得與建議

本次研討會議題相當廣泛，但是探討的問題卻都是各國包括台灣目前所面對的挑戰或難題，例如：大會安排的主題演講「監管單位和醫療科技評估組織之間能產生什麼樣的協同效應」部分，台灣目前藥物的監管單位是食品藥物管理署（TFDA），國家保險給付由中央健康保險署負責，所幸雙方都是委託財團法人醫藥品查驗中心（CDE）分別執行藥品查驗登記評估和 HTA 評估，所以在協同部分理論上較國外容易，但是 CDE 的 HTA 小組長期以來係以研究計畫經費支應，且附屬於 CDE 內，經費的穩定性及成長空間受到相當的限制，如何兼顧偕同與 HTA 的成長將是台灣的課題。此外，對於「在歐洲對於藥品訂定不同價格：對可近性、創新、可負擔的影響」部分，台灣健保目前也面臨類似的問題，國外藥廠常以台灣藥價可能被其他國家參照為由，無法降低藥價，然而就如同歐洲所面臨的問題，若必須比照西歐高所得國家訂價，東歐許多國家是無法負擔的，同樣台灣也可能難以負擔，藥商是否可以採劃分區塊的藥價策略，以及台灣健保是否要採行 RSAs/MEAs 的協商機制，將是未來可以考量的方式。至於「如何控制花費以及改善醫療的可近性：從 InterQuality 計畫所獲得的經驗」的部分，美國 PMBs 目前所執行的各項

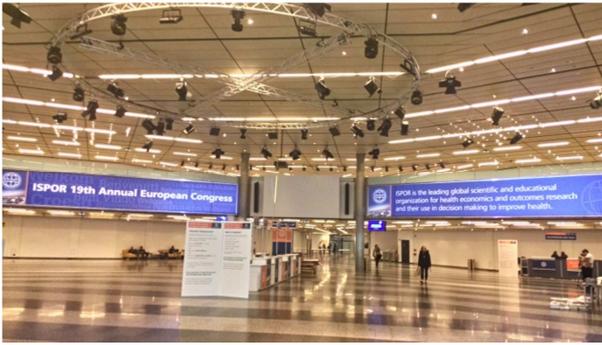
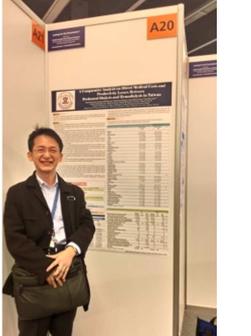
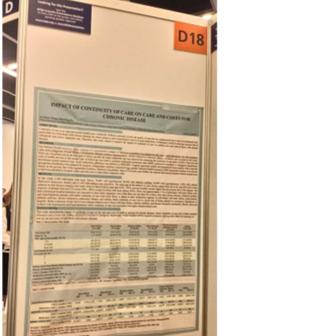
計畫，可以提供台灣很好的參考，例如：PMBs 的「併用藥品的覆核（Concurrent Drug Utilization Review, CDUR）計畫」，與台灣健保正在推廣的雲端藥歷、避免重複用藥，即具有類似的目標，只是，相較於 PMBs 的商業模式，健保以公家機關的角色，無論是在執行的彈性上或受到的反彈，可能都要比 PMBs 面臨更大的挑戰。

此外，還有包括：量化病友的聲音部分，MCDA 或許可以做為健保逐步將病友聲音納入給付決策參考的考量。對於癌症的生存模型的新方法部分，台灣目前也面臨了癌症免疫治療（immunoncology, IO）藥品應如何評估納入的問題，或許以分層評估，並以腫瘤惡化時間（Time to Progression, TTP）或緩和行為能力分級評估表（Palliative Performance Scale, PPS）輔助，是可以考量的方式。對於罕藥申請納入給付時，是否考量罕病病友的聲音部分，英國 NICE 高專業技術評估（Highly Specialised Technologies, HST）的方式可以提供參考。其他，例如：生物相似性藥品如何評價，C 肝在中歐和東歐的財務負擔，新的付費模式，如何將經濟的證據轉移到中、低收入國家，如何平衡付費者和病患關注的價值證明，以及適應症外使用等議題，各個講者的報告，亦均值得我們在思考或制定各種政策時作為參考。

台灣擁有世界各國稱羨的健保制度，但是相較於國外對於 HTA 的研究及運用，台灣似乎仍有許多需要學習的部分，國際藥物經濟學暨效果研究學會（ISPOR），可以說是目前國際上最大且最重要的藥物經濟學術團體，每年的年會都會就不同主題，提供各界對於使 HTA 的方法、運用及最新的研究，進行充分討論、溝通及相互學習，參加此類國際型會議，不但能夠拓展同仁的國際視野，也能將國際上對於 HTA 的最新研究攜回，建議未來仍應持續派員參加該年會，以期台灣的健保制度與 HTA 的運用能夠與國際同步。台灣目前也面臨了癌症免疫治療（immunoncology, IO）藥品應如何評估納入的問題，且對於預算的衝擊亦有待進一步評估，本次大會 CDE 亦有派員參加，建議 CDE 能夠收集國外目前的給付情形，並協助本署進行癌症免疫治療（immunoncology, IO）藥品的統合規劃，以期能在健保可負擔的狀況下，提供癌症病人最新的治療藥物。目前無論是健保或食藥署都面臨適應症外使用的問題，究竟食藥署是否能夠在非廠商提出申請的狀況下認定適應症，還是可以在正式通過適應症與 Off-label 用藥間找出新的出路，以及健

保是否能夠如同講者所提的建議，參照法國的特殊給付表（exceptional reimbursement list”）來制定，雙方均應思考解決之策，建議在解決之前食藥署應先要求醫院提供完善的知情同意書，讓病患能夠充分獲得必要的資訊。

## 肆、活動照片

		
<p>會議召開地點 Austria_Center_Vienna</p>	<p>報到大廳</p>	
		
<p>報到名牌製作</p>	<p>大會開始</p>	
		
<p>張啟仁老師及海報</p>	<p>職黃兆杰與湯澡薰老師的海報</p>	<p>鄭竹珊老師之海報</p>

註：本次大會台灣共有張啟仁老師、湯澡薰老師及鄭竹珊老師等三位國內 HTA 的專家參與並有海報展示，職於參與研討會外，亦有許多問題向老師請益並合影。

## 伍、會議議程