



藥品給付協議制度簡介及國際經驗

賴育賢¹

前言

隨著新科技的發展，愈來愈多藥品與醫療器材進入市場時，只存在有限證據，長期效果和安全性卻具有相當不確定性，使支付者^{註1}在決策時面臨困難，在有限資源下得面對更多壓力。為了兼顧病人之新藥可近性(accessibility)、分散支付者因不確定性而增加之風險(risk)、廠商(製藥公司、代理商或出資者)投資回收利益，支付者與廠商便有動力透過簽定藥品給付協議(managed entry agreements, MEA)，使風險分散在雙方，並促進雙方達到共識。

不確定性與風險

對於支付者而言，探討給付藥物時之評議架構與要素一般而言除了藥物本身特性，例如效能、不良反應、或方便性等之外，更看重和已給付藥物相比之相對療效(comparative effectiveness)與經濟分析、實務執行議題等。外在環境因素方面則涵蓋目標族群是否具有未獲滿足醫療需求、可獲益族群人數與比例、是否滿足病人偏好、財務系統是否可負擔等^[1-4]。以我國全民健康保險(以下簡稱健保)為例，在全民健康保險法第42條中，即明定醫療服務與藥物給付項目與支付標準之訂定，應考量人體健康、醫療倫理、醫療成本效益及保險財務四大面向^[5]。然而，當廠商申請藥物給付時，不一定能夠提供並呈現穩健且足以證明各項宣稱之證據，以致給付審議(appraisal)時缺乏給付後之可信預估，即造成「不確定性」。

不確定性造成之影響主要為預估失準所導致之風險；又依影響層面可分為臨床效益(clinical benefit)風險與成本效益(cost-effectiveness)或財務衝擊(budget impact)風險。以下依不確定性來源與其可能導致風險分別說明。

首先，廠商為申請藥物上市許可，須對主管機關提供證據以確認藥品用於所申請適應症之效能(efficacy)、安全性、品質，此時提出之確認性臨床試驗(pivotal trial)多

¹ 財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

^{註1} Payers，泛指給付或補助之公立或私人部門；若為保險方式則稱為保險人。



半為與安慰劑比較之臨床試驗證據；而廠商又多於新藥上市後立即申請給付，即有可能缺少與現有已給付藥品比較之比較性試驗證據，以致提高新藥之相對療效不確定性。此外，在臨床試驗與真實世界可能存有落差。臨床效益與成本效益之分析資料來源為臨床試驗結果，而由於臨床試驗中具有完善設計、標準化與單純化之目標受試者族群、受控環境如密集追蹤等特性，因此支付者需考量試驗中所得之結果，是否可實際於給付之臨床應用情境中再現^[6]。

另一方面，近年來各國藥物主管機關逐漸加快審查時程，許多藥品可能係以替代性指標進行之臨床試驗結果，並依加速核准方式^[7-9]取得上市許可^{註2}，而第三期確認性試驗(confirmatory trial)仍未完成或結果尚未成熟，使藥品取得上市許可時之臨床證據，相對而言無法充分提供新藥效益。然而，可獲得加速核准之藥品其適應症多半具有臨床上未滿足需求(例如缺乏有效治療之罕見疾病或生命末期)之特性，使支付者必須面臨在僅有替代性指標證據或主要指標結果不成熟時，在難以預估新藥給付後是否可達到預期臨床效益，或是否會出現無法預期之不良反應等情形下，進行決策。

臨床療效特性仍有不明之處之藥品亦可能會增加不確定性。例如PD-1/PD-L1藥品^{註3}在初次獲得核准上市時，由當時之試驗數據難以估計少數可存活至臨床試驗結束族群之未來預期存活時間長度，亦難以釐清何種條件病人可獲得長期效益。因此，支付者可能會設定給付條件限縮給付範圍，待更多證據產生後再做調整。例如，cetuximab初獲我國健保給付用於直腸結腸癌時，並未限制RAS基因型^[10]；但隨著更多臨床證據出現，隨後修正給付規定，限制RAS基因型未突變者方可使用^[11]。此外，特殊藥品(例如bortezomib, lenalidomide等治療多發性骨髓瘤藥品)須要在使用後以特定指標判定療效，若未能適時判定發生療效時，則會使藥品費用預估結果具不確定性與風險；或例如骨質疏鬆症初級預防藥品之臨床效益會受病人配合度影響。

上述臨床效益不確定性，會使支付者難以判斷新藥品在臨床效益上是否較已給付藥品佳或其臨床效益提升程度，繼而增加臨床療效風險，影響後續成本效益分析結果穩健程度；亦有可能影響財務衝擊分析結果。

註² 例如我國食品藥物管理署於2018年修訂「新藥查驗登記加速核准機制」，使治療嚴重威脅生命疾病藥品可以替代療效指標(surrogate endpoint)進行之臨床試驗結果，申請加速核准上市^[9]。

註³ programmed cell death protein 1 受體抑制劑或 programmed cell death protein 1 配體抑制劑



另一方面，目標族群估算與實際符合族群人數落差、給付條件與實務執行上之落差，亦有可能會增加財務衝擊預估之不確定性與風險。例如，非以客觀測量標準設定給付條件，而是以病人自述結果(patient-reported outcomes)等主觀指標作為標準時，可能會受醫師或病人等之處方行為影響，而使符合條件之病人數與原財務衝擊評估結果有出入；或藥品具有多重適應症，臨床實務上醫師可能將新藥品用於治療非給付之適應症，而超過原財務衝擊估計^[12]。

最後，由於醫療科技不斷進步，隨著醫療技術與藥品發展，新藥給付審議時評估之臨床地位可能有所改變，進而使相對療效、成本效益與財務預估有所變化；例如，新藥原先用於後線治療，爾後前線治療證據成熟，使治療地位變化。此時，原先評估與評議時所採納之成本效益與財務衝擊便有所變化。

全球市場定價策略

隨著醫藥科技進步迅速，新藥費用成長快速，然資源有限，無法無限制擴增，因此，支付者需盡其所能控制新藥費用成長速率。對支付者來說，常用控制新藥費用政策方式之一，為參考鄰國或世界各國價格訂定給付價(international reference pricing)^[13]。無論是將其作為協商參考，或是直接以此方法作為核定價格方式，皆會導致廠商在提出價格時必須考量到全球主要市場利潤而需要維持給付價格(published or list price)，特別是會公開藥品給付價格之保險單位，或是延遲上市時間^[14]，以免影響其全球利潤。我國健保亦面臨此情形，導致新藥納入給付時，支付者與廠商難以達成價格共識，而致新藥進入健保時間較其他國家晚的現象。

風險分攤與給付協議

不確定性對於決策審議會而言，主要在於難以決定給付與否和給付範圍，傳統決策方式，即「給付」或「不給付」已無法處理與分攤不確定性所造成之風險（如：藥物實際效果不彰、或是超出成本效益或財務影響預估結果），其決策責任與財務風險皆由支付者承擔。因此，對支付者與廠商而言，簽訂給付協議以分攤風險，使風險維持在可預見程度，可維持雙方與病人最大利益。此外，由於協議具保密性質，因此可維持一定公告給付價格。

自1995年起，逐漸有支付者採用各式管控計畫以求控制財務風險或是療效風險^[15]。



^{16]}。目前，學界將財務分攤協議(cost sharing arrangement)與以成效為基礎風險分攤協議(performance-based risk sharing arrangement)統稱為藥品給付協議(MEA)或風險分攤協議(risk sharing agreement)；然而，各國在實務上使用各式不同名稱並給予不同定義。以財務分攤為目的之協議方式，涵蓋折價、還款、個人用量上限、價量協議等；而以療效為基礎之協議，則可再區分為依實際使用效果給付(performance-linked reimbursement)及依實證發展給付(coverage with evidence development)^[17]。財務協議方案，主要在控管支付者給付之藥品成本，以及藥品使用人數或使用量之不確定性所造成風險。以成效為基礎之協議方案，則主要是處理療效或成本效果方面之不確定性，例如視療效結果決定給付與否。實務上以成效為基礎之協議方案亦可融入財務分攤協議所使用之管控方法，例如劑量上限或依比例分攤藥品費用。以我國健保而言，全民健康保險藥物給付項目及支付標準(以下簡稱支付標準)中稱為「給付協議」，並區分為藥品與特材；藥品部分可再細分為價量協議(price-volume agreements)與其他協議^{[18]註4}。

一般而言，折扣類型財務協議方案最受廠商及支付者青睞，因其對行政資源、人力成本造成負擔最小^[19]；而以成效為基礎之方案需要有良好的登錄追蹤與評估機制、清楚客觀定義之結果指標、模式等等方案，障礙較多，達成難度較高。早期由於各國資料收集科技尚不發達，進行以成效為基礎之協議時多有困難，大多以財務結果為基礎之給付協議為主；然而近期隨著科技進步，電子病歷在各國施行後使療效指標收集難度下降，因此以成效為基礎方案有成長的趨勢^[16]。此外，前述以加速許可方式取得上市核准之藥品逐漸增加，導致臨床不確定性升高，以及近年資料科學、真實世界數據或證據(real world data or evidence)興起，收集實際使用資料並轉化為證據，以提供日後檢討依據等因素，亦可能為提高簽訂以成效為基礎方案意願之因素。

英國與澳洲藥品給付協議制度

以下舉英國、澳洲為例，說明藥品給付協議於二國公共醫療系統內運作方式。

註4 包含依療效結果為基礎與依財務結果為基礎兩大類；前者包含改善整體存活方案、延緩疾病惡化方案、臨床療效還款方案，後者包含固定折扣方案、藥費補助方案、藥品搭配方案。此外，同成分不同廠牌或同藥理分類藥品可設定共同分攤還款方案。



一、英國

2007年，英國公平交易辦公室(Office of Fair Trading)研究報告認為當時藥品價格並未充分反映其價值，建議政府應以價值為基礎核定價格(a value-based approach to pricing)^[13]。因此，英國衛生部(Department of Health)^{註5}與英國製藥工業協會(Association of the British Pharmaceutical Industry, 以下簡稱ABPI)，在2009年簽定更新之藥品價格規範計畫(Pharmaceutical Price Regulation Scheme, 以下簡稱PPRS)時^[20]，導入「病人可近性方案(Patient Access Scheme [PAS])」。當英國國家健康暨照護卓越研究院(National Institute for Health and Care Excellence, 以下簡稱NICE)以現有可得證據評議藥品價值，而結果可能無法支持定價(list price)時，可透過PAS改善成本效益，增加病人獲得所需藥品。PAS之審查及決定，與「英格蘭國民健康服務(National Health Service England, 以下簡稱NHS England)是否應給付新藥品之審議流程」互相獨立。前者是由NICE中獨立之「病人可近性方案溝通單位(Patient Access Scheme Liaison Unit)」進行，而給付與否則經由NICE之科技評議(Technology Appraisal)或其他評議流程，考量新藥品之臨床、經濟與其它證據後，做出建議。

2019年，各方^{註6}簽定新版方案，並改名為原廠藥品定價與可近性自願方案(Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access, 以下簡稱VPAS)^[21]。此更新方案目的為透過施行各種措施，促使病人可獲得具有顛覆性創新與成本效益藥品，達到有利於病人結果與支持藥品創新，並期藉由參與簽署之廠商成員控制原廠藥品(branded medicine)於NHS中之銷售額成長率，於事先協定之一定水準內，達到建立英國可負擔機制。

根據VPAS，NHS England於2019年11月發布藥品商業架構草案(Commercial Framework for Medicine, 以下簡稱架構草案)^{[22]註7}。架構草案強調為使NHS England盡早排定各產品處理順序與了解未來新藥品對病人影響程度，NHS England

註5 代表英格蘭、蘇格蘭、威爾斯，與北愛爾蘭之衛生健康部處理藥價議題

註6 除原有之英國衛生部與英國製藥工業協會雙方外，NHS England 作為獨立方參與簽署

註7 原定於2020年初發布正式版本，但由於嚴重特殊傳染性肺炎(coronavirus disease 2019)疫情爆發，因此正式版本已延遲發布。



會與NICE合作主動鼓勵廠商早期參與(例如在前瞻性評估[horizon scanning]時)。NHS England在架構草案中，維持過去已廣泛使用之各式協議，並整合為4個具有商業彈性的選擇供不同情境使用：

- 病人可近性方案 (Patient Access Schemes)
- 保密商業協議 (Confidential Commercial Arrangements)
- 管控近用協定 (Managed Access Agreements)
- 財務衝擊測試 (Budget Impact Test)

以下分別說明4種商業性協議選擇。

(一) 病人可近性方案 (PAS)

PAS是最基本，所有廠商在所有案件皆可提出之方案。架構草案中之PAS與現行類型與內容相同，分為簡單型與複雜型。架構草案指出，若廠商欲在NICE評估與評議時以PAS價格計算，則應於初次提交證據時即提供PAS予NICE。PAS由NICE內部獨立之PASLU處理審查流程，並給予NHS England審查意見；待NHS England核可後，PAS內容方能應用於NICE科技評議申請案中。簡單型PAS方式，為廠商提供一定程度價格折扣；由於額外行政負擔最少，故簡單型PAS為NHS England最偏好的選擇。簡單型PAS內容可為機密，即不公開折扣內容。然而，當藥品有多項適應症時，此折扣價格必須適用於所有適應症；意即，單一藥品僅能有一項價格，NHS England並不接受單一藥品在不同適應症有不同價格(blended pricing or pricing by indication)。因此，若申請評議新適應症時，廠商提出簡單型PAS或更新既有PAS時，該價格會影響既有已給付之適應症。由於PAS審核過程與NICE科技評議互相獨立，因此NHS England強調即使核可簡單型PAS方案(折扣價格)，並不代表NHS England之願付價格(willingness to pay)即為該折扣價格，給付建議仍是由NICE科技評議相關流程所決定。

複雜型PAS與簡單型PAS最重要差異為前者內容完全公開，而後者內容維持機密。在複雜型PAS中，廠商必須提出論述支持選用複雜型PAS處理有關風險，並說明風險是如何由廠商與NHS England均分。架構草案與VPAS中並未詳細說明複雜型PAS涵蓋內容；但自PPRS 2014^[19]中可知非折扣方式皆屬於複雜型PAS，包含還款、免費供應一定量藥品、劑量上限、以結果為基礎方案等。



(二) 保密商業協議

VPAS中具體提出加強型商業協議(enhanced commercial arrangements)。此類協議與複雜型PAS不同點在於，簽訂複雜型協議同時可維持內容保密。VPAS賦予NHS England可直接考慮與廠商簽定商業性協議之時機；若廠商可提供低於NICE成本效益閾值條件時，則可容許更寬鬆的商業彈性。因此，架構草案中強調保密商業協議可由NHS England單方面決定是否提案簽定；相對而言，PAS則為廠商預設可提出之方案。NHS England會考慮提出保密商業協議之情境有：(1)廠商有意願提供非常具價值的提案，且/或(2)該藥品市場有特殊或獨特情形，導致難以透過一般方式導入市場。

對於第(1)種情境，一般而言，廠商所提出之成本效益須改善至NICE標準成本效益閾值下限以下；改善愈多，便可透過保密商業協議取得愈多商業彈性。此協議中可簽定使用之方案內容如表一所示範例。值得注意的是，VPAS提及此類協議內容可同時涵蓋多種複雜型商業協議，因此保密商業協議內容可自表一範例中擇一簽訂，亦可同時混搭多種方案內容。

表一、NHS England架構草案中保密商業協議可使用的方案內容範例

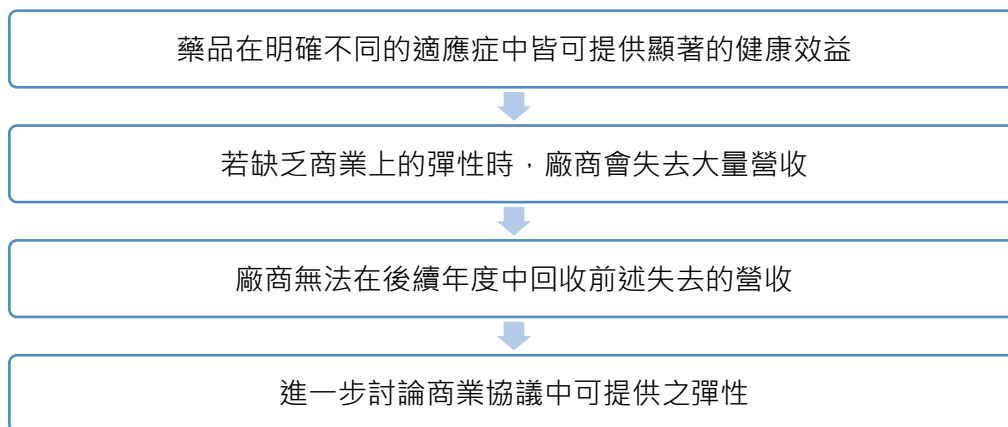
方案類型	說明
預算上限	當該產品或產品組合超過最高預算衝擊時，返還超出範圍金額予中央
價量協定	在一定病人數量內，以商定價格給付；超過時則分階段降價或返回全額。
成本分攤	廠商負擔初始治療費用。
起始/停止使用標準	設定病人起始與停止使用標準。
以結果為基礎之協定	當病人使用藥品後未達預期效果或未反應時，返還藥費或給予折扣。

註：可使用之方案並非僅限於此表所列；亦可組合使用

對於第(2)種情境，VPAS中提及英國衛生部、NHS England、ABPI瞭解到單一定價可能會導致藥品申請給付新適應症時造成總獲益下降，導致無法維持商業模式。因此，個別藥品如有特殊情形而需要以特殊方式處理時，可透過保密商業協議方式達到客製化協議，且是以個別藥品個別考量。架構草案中指出，這類情形至少需符合圖一



的考量流程，方可進一步討論簽訂保密商業協議。對於合併不同藥品療法，VPAS中雖已說明各方皆瞭解在維持商業競爭需求下，會須要更加特殊且客製化之協議做法來兼顧潛在的效益；但架構草案中僅提出，NHS England和NICE會持續與ABPI合作處理這方面的問題，並未詳加說明處理方式。



圖一、NHS England架構草案中保密商業協議的討論考量流程

(三) 管控近用協定

在NICE進行科技評議時，若新藥有可能通過NICE評議並獲得給付，但臨床資料仍具有不確定性，導致後續成本效果估計上也具有不確定性時，NICE會建議廠商與NHS England簽訂管控近用協定。管控近用定分為兩部分：資料收集協定(Data Collection Agreement)，與PAS且 / 或商業性近用協定(Commercial Access Agreement)^[23]。

簽訂管控近用協定而獲得給付是一種過渡性給付狀態，故NICE會在未來特定時間再次進行評議並決定是否轉為常規給付。在資料收集協定方面，協定內容是由NICE科技評議委員會決定，藉由持續收集一定時間的資料以減少臨床不確定性。而在PAS與商業性近用協議方面，草案架構中並未有具體說明，但在架構草案問與答中，說明當廠商提出更多附加價值提案時，即可適用商業性近用協議方案，且可與簡單型PAS搭配使用^[23]。在管控近用協定中，廠商會受到要求在協定期間提供符合成本效益的價格；但在個別協定中也會簽定退出條款。

架構草案說明在過去實務經驗中，癌症藥品與符合NICE高度專門科技評議(Highly Specialised Technologies)之藥品(由於病人人數非常少，通常臨床證據會有明顯的不



確定性)經常會簽訂管控近用協定;實務上,2016年起透過癌症藥品基金(Cancer Drug Fund)給付之藥品,皆已簽訂此類型協定。值得注意的是,架構草案中說明未來管控近用協議並非僅能用於上述情境,NICE仍在探尋其他可適用的情境。NHS England在斟酌是否要簽訂管控近用協定時,關鍵點是要考量臨床實務證據收集問題,與收集到的臨床實務證據所提供的健康結果是否為解決臨床不確定性之必要因素。

(四) 財務衝擊測試方案

基於NHS England可負擔性,若新科技在獲得給付後首3年每年預期潛在財務衝擊高過2,000萬英鎊時,NHS England會與廠商磋商,作為要求變更法定資金來源(variation to the statutory funding requirement)的替代做法。此討論目的在減輕給付該科技時對於其他NHS給付服務的立即性衝擊。若雙方磋商無法達成協議時,NHS England可能會需要變更法定資金來源^{註10}。對於需要申請進行財務衝擊測試之案件,NHS England會從:(1)首3年內任一年度的財務衝擊;(2)任何可減輕NHS成本之市場競爭者或外在因素兩方面,考量該案件應提供多少附加價值。若一項已獲得NICE指引建議給付新治療科技所造成財務衝擊愈大,NHS England會認為其應提供愈多附加價值。然而,架構草案中並未詳細說明NHS England期待獲得之附加價值內涵。

二、澳洲

澳洲衛生部自2008年起制訂「契約協定(Deed of Agreement)」指引^[12],為說明廠商與澳洲衛生部簽訂協定之指引。2011年起則另外正式建立管控給付方案(Managed Entry Scheme)架構,並於2015年更新架構並改稱為Managed Access Program (MAP)^[24-26];此架構主要是處理當PBAC認為臨床療效結果具不確定性時,在收集藥品實際使用後療效資料的同時提早將藥品納入給付。以下簡要說明相關資訊。

(一) 契約協定

契約協定可分為特殊價格協議(Special Pricing Arrangement)與風險分攤協議(Risk-sharing Arrangement)。特殊價格協議為保密協議,旨在提供廠商保密折扣。

^{註10} 無論是由NHS整體預算或是各地醫療委員會小組(Clinical Commissioning Groups)預算出資,NHS England會需要更長時間去處理預算問題;即不受須於NICE建議後90天內落實的規定。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

1. 特殊價格協議

特殊價格協議運作方式為廠商在銷售後還款給澳洲政府，目的僅為使公開支付價與實際支付價分離。簽定特殊價格協議需滿足下列條件：

- 該藥品是用來治療特殊重要醫療情形，且 PBAC 建議此藥品可對欲治療之病人族群產生額外重大利益。
- PBAC 建議該藥品與任何現有可得之替代療法相比，具有獨特性質；或在已給付之對照藥品已具有類似協議方案時，建議收載該藥品。
- 該藥品實際支付有效價格(effective price)須低於或與 PBAC 建議達成本效益(cost-effective)之藥品價格一致，且此結果與澳洲聯邦政府(Commonwealth)補助(subsidised)之公開價格(published price)相比，可對澳洲政府產生明顯財務上優勢，使澳洲政府不得不同意合約。
- 若在其他國家有類似藥品補助合約，且廠商已通知澳洲衛生部，則實際價格及任何已提出之合約須與其他國家一致。
- 廠商必須提出說明為何須使用區分公開支付價與實際有效價格之給付方式，並且提供下列文件：
 - 簽訂特殊價格協議理由，包含財務影響，說明為何必須簽定合約；
 - 說明已詳細確認其他所有給付方式皆不適用，而此類型合約是唯一方式文件；
 - 承認澳洲政府對接受任何合約協議有決定權；
 - 承諾在契約協議指引中所規範之，有簽訂特殊價格協議之資訊會於澳洲藥品給付健保藥品補助系統(Pharmaceutical Benefits Scheme，以下簡稱 PBS)以及 Therapeutic Relativity Sheets 中公開發布；
- 承諾為了使任何定價合約生效，廠商與澳洲政府間必須簽訂契約協議。

2. 風險分攤協議

風險分攤協議則涵蓋其他財務方面協議，包含補助上限返還協議(subsidisation



cap and reimbursement arrangement)、共同契約協議 (shared deeds of agreement)、提供資料協議 (data provision arrangements)。

補助上限返還協議之基礎為衛生部與廠商雙方合意之估計結果，用於處理整體支出不確定性之風險和成本效果有關之風險。返還上限通常是以金額表示，而返還百分比會隨著風險程度而有不同。此類型協議也可能會有設計「分層」，即訂有多個總支出上限，返還比例隨著總支出上限分層而增加。

當PBAC建議PBS收載新藥或擴增已給付藥品之適應症時，若PBS已給付其他藥品用於治療該目標族群，且該已給付藥品廠商與衛生部有簽訂契約協議，則前者會需要與後者一同簽訂「共同契約協議」。此時，新給付藥品(new medicine)就成為原已給付藥品簽訂契約中所謂之「新品項(new drug)」；而在大部分案例中，此新品項會加入已給付藥品之既有契約，並同意適用該既有契約中已實施之內容。此設計用來幫助管理多個契約協議、促進公平性、促進加速競爭品項收載流程，確保給付藥品間具平等性 (equity) 及公平性 (fairness)。當一項藥品要加入既存契約時，已給付藥品及新品項藥品雙方廠商必須同意釋出特定資訊，以便使共同協議定案；此外，新品項之契約時間是依既有契約所涵蓋之時程進行。新廠商可以因不希望加入既存約定方案而選擇不繼續進行收載流程。然而，若廠商希望不加入既有協議方案但仍希望獲收載建議，廠商可能需要將案件退回到PBAC審議流程，並提出證據來支持。在共同協議中，各廠商會依照各品項之市佔率分配還款比例。

提供資料協議絕大多數是收集更多額外證據以提供PBAC評估收載品項之成本效果。此協議會根據需求變動內容；資料收集範圍自藥品使用量、提供既有資料，到建立全新流程都有可能。

特定類型契約可能會依預期可減少之特定風險，而修正或新增額外標準條款。契約協定指引強調，此處所提及之協議類型，例如依PBAC要求提供資料或保證不超出PBS使用限制所簽訂之協議，與衛生部為了降低藥品成本相關風險所需之協商和後續達成之協議方案目標不同。

(二) MAP

對於PBAC在一般情形下無法接受、拒絕建議給付之新藥或新適應症申請案，MAP



可在臨床需求高度未滿足之特殊情形下，解決臨床上或經濟上之不確定性問題，而使PBS有可能收載。此機制試圖加強給付申請時提供給決策者證據之強度及品質。

透過MAP決定給付，屬於依實證發展給付架構。以此方式決定給予初步給付是認為未來可產生之證據更具說服力，且有可能解決PBAC發現之具體不確定性。PBAC會就初步考量時認定之不確定性來源，以及在申請案中提供之證據是否足以支持該藥品可透過MAP架構收載表示意見。若新藥透過MAP方式獲得初步給付建議時，尚無法對未來證據成熟時之給付價格達成共識，則PBAC可在未來有額外資料解決不確定性時，再次考量由廠商重新提出之給付協議(managed entry resubmission)與價格變更。此初步給付會持續至事先訂定之特定時間點，完成額外證據收集與最終審查為止。

MAP需符合以下條件：

- 該藥品臨床上有高度急迫未滿足需求；評估層面包含盛行率與疾病嚴重度、替代治療可得性，與建議給付的新藥滿足此需求之程度；
- 由於臨床效果程度不確定，及 / 或此藥品對PBS整體且 / 或個別病人而言成本相當高，除透過MAP機制外，PBAC不會以廠商擬議價格建議收載此藥品；
- 收集到的資料與證據可解決由PBAC發現並確認之不確定性，且須令PBAC滿意；該證據在合理時間內是可靠、可評估的；
- PBAC日後複審時可納入所有其他相關證據進行考量，並非僅參考此框架下之證據

1. MAP 規範

若廠商於主要申請案中要求考量MAP，則需要提出下列說明或證據：

- 證明有高度臨床需求之聲稱；
- 在PBAC進行初步考量時，所有可用資料，包含與替代結果有關之證據；
- 由廠商發現並確認之不確定性，包含臨床方面、經濟分析方面、財務方面；
- 會對遞增成本效果比(incremental cost-effectiveness ration, 以下簡稱ICER)產生潛在衝擊之已確認不確定性，其完整敏感度分析；
- 隨機對照試驗(randomized controlled trial, 以下簡稱RCT)證據或其他



非RCT證據詳細資料，以及討論說明前述證據將如何解決廠商所確認不確定性；須涵蓋與未來再次送件(managed entry resubmission)時，可提出之臨床效果價值或效益程度(或未來可能發生之其他情形)有關部分；

- 預計再申請送件之時間表。

在MAP申請案評估過程中，PBAC會依照初步考量時可用之證據進行收載及核價建議、確定決策中不確定性之關鍵點(可能與申請案中廠商提出的相同或不相同)、確定解決不確定性所需之證據、提交證據之時程表、證據結果可能造成之後果，最終決定簽訂MAP是否適當。

2. 契約協議

契約協議會搭配於MAP同時進行，作為控制 / 分攤風險之工具。契約載明下列內容：

- 雙方合意之初步價格；
- 由PBAC確定之臨床效果價值或程度(或未來之其他情形)之不確定性範圍；
- 再申請之時間表；
- 一旦RCT證據(或未來有其他非RCT證據)可用於支持臨床效果預期程度或價值時，PBAC重新考量申請案之意向聲明。
- 雙方承認可能存在其他未被發現之不確定性部分，且會影響到初步估算之ICER。
- 雙方約定之再協商條款，將管控內容視為再協商之觸發條件(再協商之觸發條件為簽定當時之ICER有所變化或價格提升)；但亦可以其他明確、一般性的管控內容替代。
- 當RCT結果(或未來其他非RCT結果)無法得到滿意結果時，廠商須保證以原同意價格供應
- 再申請時，廠商承諾揭露對臨床效果(或未來其他情境)有影響之預期 / 非預期改變或證據(例如，廠商可能選擇不同 / 修改後之經濟模型)。



3. 競爭品(competitors)

MAP中提及，若已有透過MAP收載之藥品(意即該藥品已簽定MAP)治療某特定目標族群情境，而該MAP觀察時間內有申請案之藥品亦申請用於相同情境(競爭品)時，此情形可能會改變未來臨床需求程度，但應不會增加獲得之經生活品質校正生存年(quality-adjusted life year)。首先進入市場已簽訂MAP之藥品應會有進行中之試驗，而競爭品有可能會沒有進行中之相似RCTs。此狀況會有數種可能，例如競爭品可能會：

- 進行中試驗及替代性資料，可提供類似於已簽訂MAP藥品之證據；或
- 有替代性資料但沒有進行中試驗。此時，評估會是以申請書中提及之替代性指標與已簽訂MAP藥品比較，並以最小成本分析為基礎；或
- 在PBAC進行初步考量時即提供更加明確價值定位之試驗終點資料。

此時，競爭品進入市場之定價，是PBAC基於其一般標準進行的，包含(一)兩項產品之相似性；(二)PBAC會以模型計算和RCT資料確認先進者的QALY可外推至競爭品，使PBAC有信心兩者可進行最小成本分析。

4. 小結

在MAP設計中，因臨床效果或經濟分析之不確定性，無法使PBAC接受並遭拒絕給付之藥品申請案，在滿足MAP條件範圍情形下，有可能獲得建議。此意味著病人可更早獲得藥品、廠商可更早獲得進入受PBS補助市場(價格是PBAC以當時可用之證據考量後可接受之初始價格)；除了PBAC清楚地闡明關鍵不確定性部分以外，PBAC會基於試驗設計所提供之資訊是否可能解決前述不確定性，做出評論。當可獲得額外資訊時，PBAC同意於重新審查再申請案及新證據時，重新考量價格。

總結

不確定性與風險已成為近年各國健康保險給付時必須面對之議題。隨著引進保密藥物給付協議制度國家增加，以外部價格(其他國家給付價格)作為藥物訂價參考方式，已漸失效果。雖然簽訂折價型協議仍為行政負擔較低之方式，但若臨床證據仍未成熟且該藥物目標族群具有較強之臨床未滿足需求，仍需考慮簽定以實證發展為基礎之協議；若延遲至研究證據成熟再給付，可能會使支付者面對較強壓力。然而，若在具療



效不確定性下以傳統方式給付，後續即便因療效證據不足而欲取消給付實屬不易。因此，儘管隨實證發展給付在實務上有其障礙待克服，但由於是事先簽訂協議，雙方皆同意後續處理方式，仍為國際上有些國家為解決臨床療效不確定性同時又可滿足臨床需求，所採取的非傳統藥物給付方式，值得我國學習。

我國中央健康保險署(當時為中央健康保險局，以下簡稱健保署)自2012年底修訂支付標準起即引入「價量協議」規定^[27]，並明確規定需簽訂價量協議之藥物標準與簽訂方式；在價量協議中，可選擇在各觀察年中直接還款或降價，或超過各觀察年限量額度時直接還款或降價。而在2018年起，我國再次修訂支付標準加入「其他協議方案」^[18]，新增依療效結果為基礎與依財務結果為基礎之各式協議方案，設定廠商在不同情境下返還藥費或負擔藥費。由2018年6月起至2020年10月為止，全民健康保險共同擬訂會議藥品部分會議資料與附錄中，提及健保署與廠商可能簽訂藥品其他給付協議案件共有38件^{註11}，惟無法得知雙方最終是否簽訂協議與簽訂類型或內容。值得注意的是，支付標準中並未規定具體簽訂條件與要求，亦未另訂規範，而是保留相當大彈性由雙方自行提出與商討。然而，健保署另要求癌症藥品若符合「全民健康保險高費用癌症藥品送審原則」中所訂定條件者，申請給付時須提出擬採用之藥品給付協議^[28]。

針對各不同制度國家，本文簡要摘錄英國與澳洲制度設計與公開說明之指引與架構，期使讀者對英國與澳洲藥物給付協議政策有初步瞭解。英國與澳洲皆針對個案仔細考量不確定性情形與當前已有證據，並設定對應處理之協議方式與適用條件，可為我國參考。

參考資料

1. Baltussen R, Jansen MPM, Bijlmakers L, et al. Value Assessment Frameworks for HTA Agencies: The Organization of Evidence-Informed Deliberative Processes. *Value Health* 2017; 20(2): 256-260.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Process and methods [PMG9]. Published 2013. <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/the-appraisal-of-the-evid>

註11 未涵蓋需簽訂價量協議案件。



- ence-and-structured-decision-making#the-appraisal-of-the-evidence-and-structured-decision-making. Accessed 2020/12/18.
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Procedures for CADTH Drug Reimbursement Reviews. Published 2020.
https://cadth.ca/sites/default/files/Drug_Review_Process/CADTH_Drug_Reimbursement_Review_Procedures.pdf. Accessed 2020/11/16.
 4. Department of Health, Australian Government. Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Version 5.0. Published 2016. Canberra:
<https://pbac.pbs.gov.au/content/information/files/pbac-guidelines-version-5.pdf>. Accessed 2020/12/18.
 5. 全民健康保險法。行政院；2020。
 6. Klemp M, Fronsdal KB, Facey K, Forum HTP. What principles should govern the use of managed entry agreements? *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27(1): 77-83.
 7. U.S. Food and Drug Administration. Accelerated Approval. Published 2018.
<https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>. Accessed 2021/1/26.
 8. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation. Published 2021.
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>. Accessed 2021/1/26.
 9. 衛生福利部食品藥物管理署。新藥查驗登記加速核准機制。Published 2018.
<https://www.fda.gov.tw/tc/includes/GetFile.ashx?id=f637097695048203883>. Accessed 2020/7/6.
 10. 行政院衛生署中央健康保險局。全民健康保險藥品給付規定。Published 2007.



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

<https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvT2xkRmlsZS9OaGlQdWJXZWlvcnVzb3VyY2UvV2ViZGF0YS9BdHRhY2hfMTUzMThfMV9BdHRhY2hfMTM4MDBfMV9BdHRhY2hfMTIyNDJfMV8oOTblubTniYgpLTHntabku5jopo%2flrpo5Ni4wNi4zMC5kb2M%3d&n=QXR0YWN0XzE1MzE4XzFfQXR0YWN0XzEzODAwXzFfQXR0YWN0XzEyMjYyXzFfKk25bm054mIKS0x57Wm5LuY6KaP5a6aOTYuMDYuMzAuZG9j>. Accessed 2020/7/6.

11. 行政院衛生署中央健康保險局。全民健康保險藥品給付規定。Published 2009。
<https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvT2xkRmlsZS9OaGlQdWJXZWlvcnVzb3VyY2UvV2ViZGF0YS9BdHRhY2hfMTUzMjBfMV%2fol6Xlk4Hntabku5jopo%2flrprmpop3mlocuZG9j&n=QXR0YWN0XzE1MzIwXzFf6Jel5ZOB57Wm5LuY6KaP5a6a5qKd5paHLMRvYw%3d%3d>. Accessed 2020/7/6.
12. Guidelines for Deeds of Agreement for the Pharmaceutical Benefits Scheme. Department of Health, Commonwealth of Australia. Published 2017.
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/deeds-agreement/Guidelines-for-Deeds-of-Agreement-v1-4.pdf>. Accessed 2021/2/16
13. Office of Fair Trading. The Pharmaceutical Price Regulation Scheme. Crown. Published 2007.
http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140402142426/www.offt.gov.uk/shared_offt/reports/comp_policy/oft885.pdf. Accessed on 2020/2/16
14. Persson U, Jonsson B. The End of the International Reference Pricing System? *Appl Health Econ Health Policy* 2016; 14(1): 1-8.
15. Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, et al. Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 153.



16. Carlson JJ, Chen S, Garrison LP, Jr. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements: An Updated International Review. *Pharmacoeconomics* 2017; 35(10): 1063-1072.
17. Garrison LP, Jr., Towse A, Briggs A, et al. Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health* 2013; 16(5): 703-719.
18. 衛生福利部中央健康保險署。全民健康保險藥物給付項目及支付標準。Published 2018.
<https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawOldVer.aspx?pcode=L0060035&lndate=20190529&lser=001>. Accessed 2021/1/5.
19. Finance and NHS/Medicines PaIG. Department of Health and Social Care, United Kindom. The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014. Published 2013.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/675465/The_pharmaceutical_price_regulation_scheme_2014.pdf. Accessed 2021/2/16.
20. Department of Health and Social Care. Department of Health and Social Care, United Kindom. Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2009. Published 2008.
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/207462/dh_098498.pdf. Accessed 2021/2/16.
21. Department of Health and Social Care, United Kindom. The 2019 Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access. Published 2018.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/761834/voluntary-scheme-for-branded-medicines-pricing-and-access-chapters-and-glossary.pdf. Accessed 2020/12/22.



22. NHS England. NHS Commercial Framework for Medicines Draft for Engagement. Published 2019.
https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/nhs-commercial-framework-for-medicines/user_uploads/commercial-framework-001218.pdf.
Accessed 2020/12/23.
23. NHS England. NHS Commercial Framework for Medicines Frequently Asked Questions. Published 2019.
https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/nhs-commercial-framework-for-medicines/user_uploads/commercial-framework-faqs-001218.pdf.
Accessed 2020/12/23.
24. Australian Government Department of Health. Framework for the introduction of a Managed Entry Scheme for submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Published 2011.
<http://www.pbs.gov.au/info/publication/factsheets/shared/framework-for-introduction-of-managed-entry-scheme-for-PBAC-submissions>. Accessed 2021/2/16.
25. Australian Government Department of Health. Framework for the Managed Access Programme for submissions to the PBAC (Draft). Published 2015.
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-03/11-03-managed-access-programme-minutes-03-15.docx>.
Accessed 2018/5/24.
26. Australian Government Department of Health. Overview of Managed Access Program for PBS listing. Published 2015.
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2015-03/Overview-of-managed-access-program.pdf>. Accessed 2021/2/17.
27. 全民健康保險藥物給付項目及支付標準。行政院衛生署中央健康保險局。Published 2012.



<https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawOldVer.aspx?pcode=L0060035&lnnda te=20121228&lser=001>. Accessed 2021/1/5.

28. 全民健康保險高費用癌症藥品送審原則。衛生福利部中央健康保險署。Published 2018.

<https://www.nhi.gov.tw/DL.aspx?sitessn=292&u=LzAwMS9VcGxvYWQvMjk yL3JlbGZpbGUvMC8xMzA5Nzcv5YWo5rCR5YGI5bq35L%2bd6Zqq6auY6LK 755So55mM55eH6Jel5ZOB6YCB5a%2bp5Y6f5YmHLnBkZg%3d%3d&n=5Y Wo5rCR5YGI5bq35L%2bd6Zqq6auY6LK755So55mM55eH6Jel5ZOB6YCB5a %2bp5Y6f5YmHLnBkZg%3d%3d&ico%20=.pdf>. Accessed 2021/1/11.