

## 罕見疾病用藥在澳洲醫療體系的收載現況

楊雯雯<sup>1</sup> 蒲若芳<sup>2</sup>

罕見疾病顧名思義是指非常少見的疾病，所謂罕見在台灣係指疾病的年盛行率在萬分之一以下，這類的疾病各有不同的病程發展與疾病特徵，透過全球醫藥界的不斷研究，許多的罕見疾病得有特定藥物供治療或控制。我國政府為保障罕見疾病病人的基本醫療權益，在 2000 年成為世界第五個立法保障的國家，通過「罕見疾病防治及藥物法」以協助病人取得罕見疾病適用藥物及維持生命所需之特殊營養食品，並由國民健康局、食品藥物管理局和中央健康保險局執行相關業務。澳洲醫療照護體系相對世界各國是擁有較完善與廣泛制度的國家之一，本文簡要回顧罕見疾病用藥在澳洲醫療體系的運作現況，藉以學習該國制度的特色。

### 澳洲罕見疾病用藥核准上市程序

澳洲政府為能確保罕見殘疾或威脅生命的疾病能獲得適當治療，在 1997 年開始擬定《罕見疾病藥物計劃》(Orphan Drug Program, ODP)，並在 1998 年公告施行<sup>[1, 2]</sup>。OPD 定義孤兒藥 (orphan drug) 是用於治療、預防或診斷罕見疾病的一種藥物、疫苗或體內診斷試劑，或不是商業上所能提供的治療、預防或診斷方式<sup>[3, 4]</sup>。罕見疾病的定義因各國疾病的盛行率而異，基本上，澳洲認定罕見疾病的標準是指每年罹病人口數佔澳洲總人口數 2 千人以下的疾病。1990 年《治療用品法規條例》(Therapeutic Goods Regulations 1990) 第三部針對孤兒藥定義與相關規定有更為詳盡的規範<sup>[4]</sup>。

在澳洲，所有藥物必須是在《澳洲治療用品登記目錄》(Australian Register of Therapeutic Goods, ARTG) 為表列或註冊藥者，始可在澳洲供應或販售。而在完成 ARTG 登錄之前，首先須經過醫療用品管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA) 認定是一種孤兒藥。相關規定可參考《澳洲處方藥品法規查驗登記準則》(Australian Regulatory Guidelines on Prescription Medicines)，縱使藥物被指定為孤兒藥，在品質、療效和安全性的評估要求和其他註冊藥品並沒有差別<sup>[3]</sup>。

《澳洲處方藥品法規查驗登記準則》說明下列幾種狀況是表列產品 (listed goods) 或註冊產品 (registered goods) 的特例，包括孤兒藥、經藥物安全與審

---

\*財團法人醫藥品查驗中心<sup>1</sup> 醫藥科技評估組<sup>2</sup> HTA 組長

查組 (Drug Safety and Evaluation Branch, DSEB) 在送件前會議評估為優先評估的申請案、或用於治療當前缺乏適當療法而嚴重危及生命疾病的申請案，孤兒藥可被列為優先評估申請案。在孤兒藥部分，指引說明要能被認定是孤兒藥，首要條件是該產品不能因為安全理由被澳洲 TGA、美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration)、英國醫藥品和健康照護產品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)、加拿大治療用品管理局 (Therapeutic Products Directorate)、瑞典醫療用品管理局 (Medical Products Agency)、荷蘭藥物審核委員會 (Medicines Evaluation Board)、或歐洲藥品局 (European Medicines Agency) 等單位拒絕<sup>[5]</sup>。

基於《罕見疾病藥物計劃》，委託者 (此指藥物輸入商、藥物製造商、藥物輸入或製造商代表人、或輸出商) 首先必須尋求 TGA 對孤兒藥的認定，獲得認定後始得送件查驗登記。送請 TGA 認定部分，委託者必須連絡 DSEB 就相關臨床評估，討論申請所需準備的資料。獲得 TGA 認定為孤兒藥後，將會公佈在聯邦政府公報《Commonwealth of Australia Gazette》和澳洲藥物評審委員會 (Australian Drug Evaluation Committee；2010 年起改制為 Advisory Committee on Prescription Medicines)<sup>[5]</sup>。罕藥之查驗登記部份，若美國 FDA 已經核准該產品在美國上市，則澳洲 TGA 通常會接受與美國 FDA 查驗登記申請時相同的數據資料，除此針對澳洲本國需求，申請資料須額外提供：

- 成品 (finished product) 最新說明書；
- 主成分和最終產品 (包括包裝和滅菌) 製造商任何海外據點所取得 TGA 認可的優良製造規範核備相關證明 (GMP clearance)；
- 暫時性的治療用品登記目錄紀錄 (provisional ARTG record)；
- 澳洲仿單 (labels) 初稿；
- 澳洲藥物資訊 (product information) 初稿；
- 消費者用藥資訊 (consumer medicine information) 初稿。

若能提供 TGA 有關美國 FDA 評估報告的副本，審核速度可能會加快；但若是美國 FDA 核准已經超過兩年以上，和/或產品有安全性疑慮，則無法適用上述快速審核。若美國否決孤兒藥上市的理由非因臨床安全性考量，委託者可額外提供解決 FDA 反對意見的資料，此情況下 TGA 將接受申請案<sup>[5]</sup>。

由於《罕見疾病藥物計劃》的目的之一，是希望透過減少藥物開發成本而能促進孤兒藥上市，因此 TGA 是百分百免除孤兒藥列入 ARTG 的審核費用。然而展延費 (annual charges) 仍是應付費用，不過提案人可在年營業額為低用量和低價值的基礎上，申請減少展延費 (low value low volume exemptions)<sup>[5]</sup>。

TGA 會逐案決定是否要求上市後報告。有時可能會要求提供其他資訊，但通常要求國際上的定期安全性更新報告(Periodic Safety Update Reports, PSUR)<sup>[5]</sup>。

澳洲衛生暨老年部 (Department of Health and Ageing) 公告的孤兒藥名單可在 TGA 公開網頁上查詢到名單列表<sup>[3]</sup>。

## 澳洲藥品給付審議與收載

孤兒藥取得在澳洲供應或販售的資格後，新藥申請人(通常是藥商或製造商)可以進一步申請健保藥品補助系統 (Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS) 的一般性給付或高度專業化藥品計劃 (Highly Specialised Drugs Program, HSDP) 給付方式，或申請救命藥品計劃 (Life Saving Drugs Program, LSDP) 給付方式。經過藥品給付顧問委員會 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) 一系列評估後，提供拒絕給付，亦或建議由哪一項計畫給付的決議。每一項補助系統的申請與評估認定相關程序整理如下。

### 1. Pharmaceutical Benefits Scheme

澳洲健保給付政策的制定主要是由聯邦政府的衛生暨老年部負責，由國家藥物政策 (National Medicines Policy) 主導，以及在《國家衛生法》(National Health Act 1953)<sup>[6]</sup> 和《國家衛生 (藥品補助) 條例》(National Health (Pharmaceutical Benefits) Regulations 1960)<sup>[7]</sup> 法源支持下，PBS 已運行多年，目的在提供人民及時、可靠和負擔得起的必要藥物；PBS 所收載的藥物會列入藥品補助明細表 (PBS Schedule lists)，並設有網站供民眾、業界和專業人員查詢。所有獲得 TGA 上市許可的藥物，包括孤兒藥均可申請列入 PBS 補助，新藥申請人依據 PBAC 訂定的送件準則準備所需的申請資料<sup>[8,9]</sup>。

PBAC 是依據澳洲《國家衛生法》第 101 條成立的法定獨立作業委員會。該法條明文規定 PBAC 必須提供藥物是否納入 PBS 的建議給衛生暨老年部部長；並在 1993 年修訂後，要求 PBAC 必須評估申請藥品或藥物製劑與替代療法 (alternative therapies) 之間成本效益的比較分析<sup>[6,10]</sup>。除此，PBAC 的職掌還包括以社區使用為基礎，建議最大使用量、重複調劑次數及限制藥品使用條件；依據成本效益比較分析結果，提供建議給藥品訂價主管機構 (Pharmaceutical Benefits Pricing Authority, PBPA<sup>1</sup>)；提供疫苗接種建議給國家疫苗防疫政策計畫

---

<sup>1</sup> PBPA 是由衛生暨老年部部長設立的獨立性非法定組織，設有秘書處，隸屬該部藥物給付組/藥物評估分組/定價科。職責主要在提供部長有關 PBAC 建議 PBS 和 NIP 收載的新藥與新疫苗給予藥價建議，以及已收載藥品的價格檢討。PBPA 成立的目的是要確保在最合理的成本下提供納



(National Immunization Program, NIP) 等<sup>[10]</sup>。由於所有的新藥必須取得 TGA 上市許可，並核可特定治療適應症，因此 PBAC 建議 PBS 計畫下藥品收載的適應症範圍，並不會超出上市核可適應症的範圍<sup>[8, 10]</sup>。

新藥申請案分為三種類別：1. 次要申請案 (minor submissions) 是針對 PBS 已收載藥品有新劑型或變更已收載藥品使用條件；2. 主要申請案 (major submissions) 是指現行給付規定需要重大變動或新收載藥物案件，這裡指的新收載藥物包括複方、營養品、疫苗和孤兒藥在內，案件申請書必須提供經濟評估資料予藥品評估科 (Pharmaceutical Evaluation Section) 和 PBAC 次委員會；3. 申復案 (submissions)。對於孤兒藥而言，PBAC 委員會雖然並未對申請文件所檢附之證據種類、等級或相關資料設定最低標準，然 PBAC 依法必須考量申請藥品的比較性成本效益<sup>[8]</sup>。以 albendazole (Zentel<sup>®</sup>) 200 毫克錠劑為例 (經查此藥在 2012 年 4 月未列在澳洲孤兒藥名單<sup>[3]</sup>，我國有同成分藥品列於罕見疾病藥物處方集<sup>[12]</sup>)，在 2006 年以次要申請案申請，欲取得授權 (Authority Required) 給付方式治療澳洲原住民與托雷斯海峽島民的鞭蟲 (whipworm) 感染，並在同年 7 月獲得 PBAC 通過<sup>[13]</sup>；此藥在 2009 年同樣以次要申請案申請快速 (streamline) 授權方式治療鉤蟲 (hookworm) 感染的難民、人道入境者、原住民或托雷斯海峽島民，以及感染糞小桿線蟲腸炎 (Intestinal Strongyloidiasis) 小於 12 歲的難民、人道入境者、原住民或托雷斯海峽島民，並在 2009 年 11 月 PBAC 會期通過<sup>[14]</sup>。以孤兒藥 arsenic trioxide (Phenasen<sup>®</sup>) 注射劑為例，arsenic trioxide 以主要申請案申請，申請人欲取得授權方式用於治療對標準第一線治療沒有反應或復發的急性前骨髓性細胞白血病 (acute promyelocytic leukaemia, APL)，PBAC 基於臨床高度需要性，arsenic trioxide 與 all-trans retinoic acid 和加強性化學治療 (intensive chemotherapy) 相比，雖有不確定性但具有可接受的成本效益比，毒性也可在特定臨床單位嚴格監控下控制，因此 2009 年 3 月 PBAC 會議結論建議 arsenic trioxide 以取得授權方式限制用於未曾用過砷劑治療的 APL 復發病人<sup>[15]</sup>。

主要申請案 (含孤兒藥申請) 必須準備申請藥品在澳洲的核准名稱、商品名、市場現況、主要藥理作用，申請載入 PBS 給付所提供的劑型、劑量規格、包裝規格、最大量、重複調劑數和給付價，給付條件下的診斷需求，當前主要比較品在該適應症情況下臨床處置路徑和預期未來主要變化，主要臨床療效和安全性證據，與比較品的比較性療效結果和經濟評估結果、急性治療期每人每療程的成本或慢性治療期每人每年的治療成本、申請藥品和經比較品整體遞增成本 (overall incremental costs) 的淨現值、不確定性來源、敏感性分析結果，申請藥品在 5 年內每年接受治療的人數、調劑藥包數和淨值等。申請資料備齊後，呈送經濟評估次委員會 (Economics Sub-Committee, ESC) 和藥品利用評估次委員會 (Drug

---

稅人和消費者可靠的藥品補助，同時能維持澳洲一個能持續、可行且負責的製藥業<sup>[11]</sup>。

Utilization Sub-Committee, DUSC) 進行評估，評估結果會通知廠商並接受廠商書面回應<sup>[8]</sup>。在主要申請案截止日算起的第 17 週，召開 PBAC 會議，每年舉行三次會議（分別為 3 月、7 月和 11 月）。會議必須對申請案件及其評估報告進行討論並做出建議，若 PBAC 建議 PBS 納入該申請藥物（positive recommendation），則將成本效益評估結果等資料呈送 PBPA<sup>[10]</sup>。

PBPA 會議是在 PBAC 會議之後約 5 到 6 週召開（即 4 月、8 月和 12 月）。PBPA 並未特別訂定孤兒藥藥價評估流程與要求，依據一般藥物評估流程，廠商負責人須與 PBPA 秘書處聯繫遞送相關資料，PBPA 對申請藥物新藥價的生效日定有送件截止日，例如 5 月 1 日前送件，最快生效日為 8 月 1 日<sup>[11]</sup>。PBPA 委員會考量臨床與成本效益、比較品價格、藥品使用量等等各種因素，提供衛生暨老年部建議藥價範圍，然後由該部部長代表和廠商議定價格並送請部長核定。基於 PBAC 會議的決議，議價過程可在 PBPA 會議之前或相關會議後立即開始協商。若每年藥費淨成本預期超過澳幣 5 百萬元，須呈送聯邦政府財政管理部（Commonwealth Department of Finance and Administration）審議，若預期超過澳幣 1 千萬元，則須由內閣決定是否收載<sup>[16, 17]</sup>，由內閣判定的案件，則無法預測 PBS 收載生效日<sup>[11]</sup>。PBAC 一旦建議 PBS 收載申請藥品，後續的步驟（衛生暨老年部與廠商議價、訂定 PBS 收載細節、相關品質與可得性檢核、政府審議）在正常狀況下會盡快進行，然而通常時程難以縮短，因為依據收載細節與 PBS 成本考量的議價過程通常十分複雜，依據衛生暨老年部網頁上公布的訊息（最後更新日期為 2007 年 4 月 17 日），最快完成的時間花費大約是 5 個月<sup>[17]</sup>。

雖然藥品申請載入 PBS 有許多考量因素，但只要同時符合下列四點救人第一原則（rule of rescue），即有利於 PBAC 會議最後做出建議收載的結論，唯救援原則為補充說明，不能取代以證據基礎為考量的比較性成本效益<sup>[8]</sup>。

- 在符合給付條件的特定醫療狀況下，澳洲當下缺乏其他非藥物或藥物處置得以治療這些病人；
- 此特定醫療狀況是指病情嚴重，持續惡化，預期導致病人過早死亡；
- 此特定醫療狀況是指所需治療人數極少；PBAC 也須考量 PBS 是以社區為基礎的補助系統，因此不能僅顧及病人個別狀況；
- 申請藥物在特定醫療狀況下必須足以改善臨床病況。

## 2. Highly Specialised Drugs Program

針對一般社區藥局管道供應下，無法獲得最佳效益的藥物，在《國家衛生法》第 100 條的法源支持下，聯邦、州政府、和區政府（territory）在 1991 年共同協議設立高度專業化藥品工作小組（Highly Specialised Drugs Working Party），成立

HSDP 計畫，透過醫院門診部 (hospital outpatient departments) 補助不適用社區醫療業務管道的病人<sup>[8]</sup>。不適用的原因包括儲存成本、配藥過程需特殊要求、病人領藥或治療期間需有醫療監督或限制管理等，然而即使是透過 HSDP 申請 PBS 收載，仍須符合臨床或成本效益的標準<sup>[9]</sup>。以孤兒藥 anagrelide (Agrylin<sup>®</sup>) 500 微克膠囊為例，廠商申請以 HSDP 給付方式用於治療原發性血小板增多症 (essential thrombocythaemia)，然在 2003 年 6 月 PBAC 公布的會議結論說明基於臨床高度不確定性以及難以解釋的成本效益比，因此拒絕收載 anagrelide<sup>[18, 19]</sup>；截至 2012 年 4 月 24 日，於澳洲衛生暨老年部公開網絡查無 anagrelide 給付訊息。以孤兒藥 epoprostenol sodium (Flolan<sup>®</sup>) 注射劑為例，廠商以主要申請案申請以 HSDP 給付方式用於治療第三級或第四級原發性肺動脈高壓病人，2006 年 3 月 PBAC 會議結論指出，根據間接比較結果，epoprostenol 的療效不劣於另一個已給付的孤兒藥 bosentan，基於成本最小化 (cost-minimisation) 原則決議收載 epoprostenol<sup>[20]</sup>。

申請藥物是否符合成本效益，通常是以遞增成本效益比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 表示，即相對於主要比較品或最佳支持性照護，新藥每增加一個品質調整存活人年 (quality adjusted life year, QALY) 須要額外增加多少成本；由於臨床、經濟、利用和財務等各種不確定因素均可能影響 PBAC 對 ICER 值的觀點，澳洲並沒有固定的 ICER 標準或閾值，然根據藥物使用小組 (Access to Medicines Working Group) 在 2008 年公布的一份報告指出，ICER 值在澳幣 3 萬元左右比 7 萬元以上較容易獲得 PBAC 收載建議<sup>[21]</sup>。另 Harris 等人分析 1994 年到 2004 年 PBAC 決議，結果也說明 PBAC 並沒有固定的 ICER 閾值，然模型分析結果顯示從每 QALY 增加澳幣 46,400 元的平均成本，若每多增加澳幣 10,000 元，則降低 PBS 收載的機率 0.06 (95% 信賴區間介於 0.04 到 0.1)<sup>[22]</sup>。

少部分情況下，聯邦政府和廠商之間無法達成藥價協議，而衛生暨老年部部長認定該藥品在 PBS 內有繼續收載與補助的必要性，則由病人自行負擔多出來的藥費，此差額負擔稱為病人特別自付額 (special patient contributions)<sup>[11]</sup>。若醫師處方的藥品尚未獲 PBS 收載，或不符通過的給付條件，在澳洲稱為 non PBS prescription 或 private prescription，須由病人負擔全額費用<sup>[23]</sup>。

在申請載入 PBS 的費用部份，為配合澳洲政府在 2002 年推動的《成本核定政策》(Cost Recovery Policy)，PBS 訂有成本核定管理準則規範 PBAC 審議費用、PBPA 定價費用、學名藥收載費用、PBS 獨立審查費用等規費。孤兒藥得以免除 PBAC 審議和 PBPA 定價等相關規費<sup>[24]</sup>。



### 3. Life Saving Drugs Program

LSDP 計劃的執行，是當病人遭遇非常罕見危及生命的狀況，在沒有適合並符合成本效益的治療或藥品下，政府補貼符合資格的病人以取得昂貴拯救生命的藥品。在藥品申請進入 LSDP 計畫之前，仍須經 PBAC 審評認定是臨床必要且有效的藥物，惟因無法接受的成本效益理由而不能載入 PBS<sup>[25]</sup>。

救命藥品供應的年代最早源自 1995 年 5 月，與當時財政部依《審計法》（Audit Act 1901）第 34A 條主管的寬限付款協議（Act of Grace payment arrangements）有關<sup>[26-28]</sup>。現今 LSDP 的財源則是透過年度撥款專案（Annual Appropriation Bills）的方式管理，由國會每年批准撥款項目，每年的支出撥款不會受到政府以外的利益團體影響<sup>[28, 29]</sup>。LSDP 計畫僅補助藥品藥費部份（可能包含廠商直接送藥品到病人治療地點的進口與運輸費用），不包含其他運送、儲存、管理費用，或任何醫療院所使用該藥品所需的支出與疾病處置費用<sup>[28, 30]</sup>。以孤兒藥 eculizumab（Soliris®）治療陣發性夜間血尿症為例，澳洲政府在 2011-2012 年的預算編列中，說明此藥估算 5 年成本為澳幣 1.359 億元，各年成本估算依次羅列於後，第 1 年（2010-2011）成本為澳幣 9.9 百萬元，第 2 年（2011-2012）為澳幣 27.4 百萬元，第 3 年（2012-2013）為澳幣 30.1 百萬元，第 4 年（2013-2014）為澳幣 32.9 百萬元，第 5 年（2014-2015）為澳幣 35.6 百萬元<sup>[31]</sup>。

2009 年由澳洲政府成立的跨部門諮詢小組（Interdepartmental Reference Group）完成 LSDP 計畫審查，目的是要建立程序一致並具嚴謹性的計畫，並確保 LSDP 是一個可持續發展的計畫。諮詢小組審查過程主要是基於政府支出審查（Government's Expenditure Review）在適宜性（appropriateness）、有效性（effectiveness）、效率（efficiency）、績效評價（performance assessment）、整合性（integration）和策略政策定位（strategic policy alignment）上的原則，以使政府能持續補助，增強績效報告，強化政府對醫藥供應者在物有所值（value for money）上能有更好的談判能力，並改善計畫支配與管理能力<sup>[29]</sup>。

審查過程參考臨床研究文獻、國際政策、相關指引和國際經驗，並諮詢許多利害關係人，例如政府部門、PBAC、PBPA、業界代表、臨床專家和消費者代表。在 LSDP 計畫執行上，澳洲政府考量近幾年藥費節節升高，在 LSDP 計畫下每位病人的平均治療成本逐年增加，政府因此決定引進與藥物提供者進行風險分攤協議的方式。在績效評估部分則建立相關監測工具，例如臨床表單（clinical spreadsheets）和登記資料庫（registries），並與疾病諮詢委員會和 PBAC 討論建立資料回饋的類型與頻率<sup>[25]</sup>。進入 LSDP 的藥物，跨部門諮詢小組立有普遍性標準與條件，並經衛生暨老年部和財政暨解除管制部（Minister for Finance and Deregulation）共同核准<sup>[28]</sup>，其餘因疾病特定狀況不同所另訂的標準則由疾病委

員會和 PBAC 擬定之。以下條列藥品納入 LSDP 補助之普遍性標準，1 至 8 項為 PBAC 必要評估項目，並須依此項目提供建議給衛生部長；若申請藥品適用，則 PBAC 亦需提供 9 至 10 項資料<sup>[30]</sup>：

1. 對該罕見但臨床可定義的疾病，申請藥品的治療模式已經過驗證，亦即適應症經過 TGA 核准。
2. 疾病能以合理精確性的診斷性鑑別出來。
3. 流行病學或其他研究證據確實顯示罹患該疾病的病人顯著與縮短壽命有關。
4. 證據確能支持病人壽命的延長是由於使用該藥品的直接性結果。
5. 該藥品必須具可接受的臨床療效，只是不符合成本效益條件而無法載入 PBS。
6. 該藥品必須是在 PBS 或公立醫院住院病人用藥系統沒有可替代藥物者。
7. 沒有其他非藥品替代治療模式（如手術、放射線治療）被醫療主管機關認為是合適及符合成本效益。
8. 藥物成本（每劑成本乘以一年期間病人預期用量）會構成病人或其法定代理人不合理的財務負擔。
9. 申請藥品擬議藥價與海外市場可得的有效藥價比較。
10. 申請藥品擬議成本與可比藥品的成本比較，若有的話，包括已受 LSDP 補助的藥品。

以 eculizumab 為例，廠商提出申請用於治療陣發性夜間血尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH），並尋求 HSDP 或 LSDP 計畫給付。2008 年 7 月 PBAC 公布的會議結論說明此藥品在臨床上證據不足之處，以及各項不確定性。由於此藥品若由 PBS 給付，估計第 5 年的藥物成本高達澳幣 3 千到 6 千萬元，會議結論並指出在 2 年間使用此藥品，估計每避免 1 例死亡需要額外增加澳幣 20 萬元的成本過高，是 PBAC 無法接受的高成本，而且具有高度不確定性，因此拒絕於 PBS 收載；另對於 LSDP 申請標準，PBAC 會議結論亦說明此申請案不符第 2 項（疾病能以合理精確性的診斷性鑑別出來）、第 4 項（證據確能支持病人壽命的延長是由於使用該藥品的直接性結果）、第 5 項（該藥品必須具可接受的臨床療效，只是不符合成本效益條件而無法載入 PBS）或第 10 項（申請藥品擬議成本與可比藥品的成本比較，若有的話，包括已受 LSDP 補助的藥品）標準；PBAC 會議結論同時說明雖然委員會知道可能有某些次族群病人能從 eculizumab 治療獲益，但當前無法鑑別這些病人，因此不同意使用 LSDP 給付申請。此次會議申請廠商雖然不同意會議結論，但願意與 PBAC 合作解決需要澄清的不確定性部分<sup>[32]</sup>。8 個月後，2009 年 3 月 PBAC 第二次會議報告指出廠商估計使用此藥品估計在 2 年間或 3 年間，每避免 1 例死亡需要額外增加的成本平均為澳幣 20 萬元，



估計第 5 年病人數不到 1 萬人，藥物成本估計為澳幣 1 千到 3 千萬元；經過再次評估，PBAC 會議結論接受此藥品符合 LSDP 第 4 和第 5 條標準，並建議成立專家諮詢委員會建立鑑別符合治療病人的標準，以及起始治療與繼續治療等條件；針對會議結論，廠商表示會針對 eculizumab 治療陣發性夜間血尿症為所有相關利益關係者建立獨特、合適的 LSDP 補助模式<sup>[33]</sup>。

病人接受 LSDP 補助藥品，須符合 4 項普遍性資格<sup>[30]</sup>，並由病人或法定代理人簽署相關同意書<sup>[25]</sup>：

1. 每個 LSDP 藥品/疾病訂有詳細指引，病人必須符合該藥品治療的相關標準。
2. 依據每個藥品/疾病指引，病人必須定期參加藥品有效性的評估，不能參加評估須有合理理由。
3. 不能有令藥品療效被抵銷的主要疾病併發症或後遺症等醫療狀況。
4. 必須是有資格使用 Medicare 的澳洲永久居民。

持續使用 LSDP 補助藥品的資格有賴證據的評估，每個藥品/疾病指引針對個別疾病的自然病程和分期有所差異，但基本必須符合兩個條件之一<sup>[30]</sup>：

1. 病人獲得臨床改善，或
2. 病人病情穩定。

結至 2012 年 3 月 31 日，澳洲由 LSDP 支付的藥品共有 9 項<sup>[25]</sup>。

- Imiglucerase (Cerezyme<sup>®</sup>) and Miglustat (Zavesca<sup>®</sup>) for the treatment of Gaucher disease
- Agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) and Agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>) for the treatment of Fabry disease
- Laronidase (Aldurazyme<sup>®</sup>) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type I (MPS I)
- Idursulfase (Elaprase<sup>®</sup>) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II)
- Galsulfase (Naglazyme<sup>®</sup>) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type VI (MPS VI)
- Alglucosidase alfa (Myozyme<sup>®</sup>) for the treatment of Infantile-onset Pompe disease
- Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>) for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH)

經 PBAC 審議後因成本效益標準不符而拒絕收載於 PBS 的藥品，若該藥品欲申請 LSDP 計畫補助，則需要再經過 4 個步驟：首先由 PBAC 依 LSDP 收載藥品資格評估，然後 PBAC 做出建議結論，接著議價，最後是政府觀點評估。送交 PBAC 申請文件依一般 PBAC 送件準則提供資料，同時申請人可與衛生暨老年部討論契約協議內容，並提供藥品/疾病指引草案（衛生暨老年部於網站提供主契約與指引樣板載點）<sup>[28]</sup>。主要契約標準條文的設計是要確保衛生暨老年部符合《財務管理暨責任法案》（Financial Management and Accountability ACT 1997）下所要求的義務。此外契約應包含風險分攤協議（risk share arrangements）的部份<sup>[28]</sup>。

在 PBAC 做出正面收載於 LSDP 建議後是由政府決策，然政府決策時間表需仰賴每天業務量，以及當下政府優先事項而定。政府在任何時間都有優先事項需要擇一處理，因此藥品核可通過的時間需要與其他優先事項一起權衡。政府在每年 5 月公布財政預算，通常新資金會預先規劃好以進入整體預算審查流程，可以從國會資訊網獲得審議資訊<sup>[28]</sup>。

為了讓衛生暨老年部管理接受 LSDP 補助下的疾病與藥品，並提供治療這些病人的醫師能有治療架構與建議依循，以及病人與其家屬能獲得治療訊息，LSDP 計劃會針對每一藥品/疾病建立一份詳細的指引。指引草案由申請人依據治療該疾病的研究與發展，依指引樣板擬訂，PBAC 會依據證據對指引可行性提供意見，接著由該疾病專家諮詢委員會（Disease Advisory Committee）評估，最後由衛生部核可。疾病專家諮詢委員會的委員人選是基於其專業知識與潛在對委員會的貢獻遴選。委員會的角色在決定接受 LSDP 治療補助的病人資格與持續治療資格，並提供治療進展評估和 LSDP 臨床管理的意見。最後是由衛生部代表決定接受 LSDP 治療病人的資格<sup>[28]</sup>。

以治療陣發性夜間血尿症指引為例，該指引內容包含 1.PNH 的背景資料（疾病解釋、疾病類型、臨床表現、盛行率、當前治療方式、引入 eculizumab 後之治療方式、發展中的治療、潛在輔助治療）；2.接受 LSDP 補助治療之納入標準（普遍性標準、PNH 疾病特定之標準，如診斷、疾病嚴重性要求、感染風險等、接受持續治療之標準、排除標準、特殊注意事項，如懷孕哺乳）；3.監測要求（新病人數據、每 6 個月和每 12 個月所需進行之監測檢驗、懷孕期間所需的監測項目）；4.申請補助所需相關文件（申請書、同意書、診斷相關檢查結果、病人/法定代理人接受 LSDP 補助同意書、病人/法定代理人接受治療追蹤檢驗同意書、主治醫師配合 LSDP 計畫與指引同意書）；5.若病人/法定代理人/治療主治醫師若不滿意 LSDP 決定的申訴方法；6.藥品起始與持續治療劑量；7.PNH 相關資源（疾病諮詢委員會名單、LSDP 秘書處聯絡方式、PNH 登記資料庫說明）；8.診斷工具說明。PNH 疾病諮詢委員會每年召開兩次會議討論續用病人資格，而審查新病人資格則

視需要隨時召開<sup>[26]</sup>。

針對已經納入 LSDP 補助的藥品，衛生暨老年部也可能要求 PBAC 進行再評估。以 agalsidase alfa 或 agalsidase beta 治療法布瑞氏症（Fabry disease）為例，雖然在 2004 年已經納入 LSDP 計畫，但服務及系統分組部門（Access and Systems Branch）在 2009 年 1 月要求 PBAC 就後續療效進行彙整分析，因此 2 月 PBAC 開始進行文獻回顧，並於同年 9 藥委員會針對文獻回顧評估結果進行討論<sup>[34]</sup>。

### 未取得澳洲上市資格的罕見疾病用藥制度

對於某些未被 TGA 核准上市的孤兒藥，有需求的病人除參加該藥物臨床試驗外，TGA 尚有一特別用藥制度（Special Access Scheme, SAS），允許醫師為特定病人申請專案進口或供應。以 SAS 途徑申請的病人分為兩類，分別有其相對應的申請書和同意書格式，以及申請流程；A 類別是指相當有可能在幾個月內死亡，或缺乏早期治療可能導致過早死亡的嚴重疾病；B 類別是不適合 A 類別定義的所有其他病人<sup>[35]</sup>。惟透過 SAS 專案取得藥物的病人，需自行負擔藥物進口的所有費用<sup>[36]</sup>。

### 總結

透過澳洲醫療照護體系針對罕見疾病用藥的管理與補助方式得以做為我國實務上參考。依據上述回顧內容，將幾項重點整理羅列於下，以利快速重點瀏覽。

1. 澳洲孤兒藥由 TGA 認定。所有藥物欲在澳洲供應或販售須完成 ARTG 登錄。孤兒藥可被列為優先評估申請案，但在品質、療效和安全性的評估要求於其他藥品相同，首要條件是該產品不能因安全性理由被主要先進國的食品藥物管理局同等單位拒絕。
2. TGA 百分百免除孤兒藥列入 ARTG 的審核費用。展延費仍屬應付費用，但提案人可在年營業額為低用量和低價值的基礎上，申請減少展延費。
3. 取得供應或販售資格的孤兒藥，得由申請人依據 PBAC 訂定的送件準則準備資料與證據以申請 PBS、HSDP 或 LSDP 給付。
4. PBAC 是法定獨立作業委員會，依據《國家衛生法》，PBAC 必須評估申請藥品或藥物製劑與替代療法之間的療效與成本效益比較分析。PBAC 建議收載的適應症範圍不會超出 TGA 核可適應症範圍。
5. PBAC 申請資料將呈送經濟評估次委員會和藥品利用評估次委員會進行評估，評估結果會通知廠商並接受廠商書面回應，並在申請截止日算起的第



- 17 週，召開 PBAC 會議（每年三次）。PBAC 將在會議中做出拒絕或建議 PBS 計畫納入申請藥物的決議。
6. 獲得 PBAC 建議的藥物，將進一步由 PBPA 考量臨床與成本效益、比較品價格、藥品使用量等等各種因素，提供衛生暨老年部建議藥價範圍（PBPA 會議在 PBAC 會議之後召開），然後由部長代表和廠商議定價格並送請部長核定。每年藥費淨成本預期超過澳幣 5 百萬元，須呈送聯邦政府財政管理部審議，若預期超過澳幣 1 千萬元，則須由內閣決定是否收載。
  7. 無論藥品申請 PBS 或 HSDP 計畫給付方案，均必須符合臨床或成本效益的標準。申請藥物是否符合成本效益，通常是以 ICER 表示，即相對於主要比較品或最佳支持性照護，新藥每增加一個 QALY 須要額外增加多少成本。
  8. 聯邦政府和廠商之間無法達成藥價協議，而衛生暨老年部部長認定該藥品在 PBS 計畫內有繼續收載與補助的必要性，則由病人自行負擔多出來的藥費。若醫師處方的藥品未獲 PBS 計畫收載，或不符通過的給付條件，須由病人負擔全額費用。
  9. 申請載入 PBS 計畫的費用部份，取得供應或販售資格的孤兒藥得以免除 PBAC 審議和 PBPA 定價等相關規費。
  10. 當病人遭遇非常罕見危及生命的狀況，在沒有適合並符合成本效益的治療或藥品下，政府補貼符合資格的病人以取得昂貴拯救生命的藥品計畫（LSDP），仍須經 PBAC 審評認定申請藥是臨床必要且有效的藥物並符合納入 LSDP 的 10 項普遍性標準，惟因無法接受的成本效益理由不能載入 PBS 計畫得以進一步申請 LSDP。
  11. 欲接受 LSDP 補助的病人須符合 4 項普遍性資格與藥品/疾病之特定資格，並簽署相關同意書。
  12. 已接受 LSDP 補助的病人須符合臨床改善或病情穩定，以及藥品續用之特定資格使得繼續接受 LSDP 補助。
  13. 澳洲政府考量近幾年藥費節節升高，LSDP 計畫下每位病人的平均治療成本逐年增加，在與藥物提供者訂定契約協議時決定引進風險分攤協議方法。
  14. LSDP 計畫僅補助藥品藥費部份（可能包含廠商直接送藥品到病人治療地點的進口與運輸費用），不包含其他運送、儲存、管理費用，或任何醫療院所使用該藥品所需的支出與疾病處置費用。
  15. LSDP 計畫財源是透過年度撥款專案方式管理，每年 5 月政府公布財政預算，新資金通常預先規劃好以進入整體預算審查流程，由國會每年批准撥款項目。每年支出撥款不會受到政府以外利益團體的影響。
  16. 每一藥品/疾病由申請人依據治療該疾病的研究與發展，依指引樣板擬訂指引，PBAC 依據證據對指引可行性提供意見，接著由該疾病獨立專家諮詢委員會評估，最後由衛生部核可建立一份詳細的指引。
  17. 藥品/疾病指引內容包括背景資料（疾病解釋、疾病類型、臨床表現、盛行

率、當前治療方式、引入申請藥後之治療方式、發展中的治療、潛在輔助治療)；接受 LSDP 補助治療之納入標準 (普遍性標準、疾病特定之標準，如診斷、疾病嚴重性要求、感染風險等、接受持續治療之標準、排除標準、特殊注意事項，如懷孕哺乳)；監測要求 (新病人數據、特定時間點所需進行之監測檢驗、懷孕期間所需的監測項目)；申請補助所需相關文件 (申請書、同意書、診斷相關檢查結果、病人/法定代理人接受 LSDP 補助同意書、病人/法定代理人接受治療追蹤檢驗同意書、主治醫師配合 LSDP 計畫與指引同意書)；若病人/法定代理人/治療主治醫師若不滿意 LSDP 決定的申訴方法；6. 藥品起始與持續治療劑量；7. 疾病相關資源 (疾病諮詢委員會名單、LSDP 秘書處聯絡方式、疾病登記資料庫說明)；診斷工具說明。

18. 針對 LSDP 補助的特定藥品/疾病建立臨床表單和登記資料庫，由疾病諮詢委員會和 PBAC 討論資料回饋的類型與頻率。
19. 針對已經納入 LSDP 補助的藥品，衛生暨老年部可要求 PBAC 進行再評估。
20. 未被 TGA 核准上市的孤兒藥，有需求的病人除參加該藥物臨床試驗外，TGA 訂有特別用藥制度，允許醫師為特定病人申請專案進口或供應。惟透過專案取得藥物的病人，需自行負擔藥物進口的所有費用。

### 參考資料

1. New program for orphan drugs. Department of Health and Ageing, 1997.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-archi-ve-mediarel-1997-ceorphan.htm>. accessed 2012/03/28
2. Knight AW, Senior TP. The common problem of rare disease in general practice. The Medical Journal of Astralia 2006;185:82-3.
3. Orphan drugs. Therapeutic Goods Administration, 2012.  
<http://www.tga.gov.au/industry/pm-orphan-drugs.htm>. accessed 2012/03/29
4. Therapeutic Goods Regulations 1990. Office of Legislative Drafting and Publishing.  
<http://www.comlaw.gov.au/Details/F2012C00121>. accessed 2012/03/28
5. Australian regulatory guidelines for prescription medicines. Therapeutic Goods Administration, 2004.  
<http://www.tga.gov.au/industry/pm-argpm.htm>. accessed 2012/03/28
6. National Health Act 1953. Office of Legislative Drafting and Publishing.  
<http://www.comlaw.gov.au/Series/C2004A07404>. accessed 2012/03/29
7. National Health (Pharmaceutical Benefits) Regulations 1960. Office of

- Legislative Drafting and Publishing.  
<http://www.comlaw.gov.au/Details/F2011C00432/>. accessed 2012/03/30
8. Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Version 4.3). Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2008.  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/AECB791C29482920CA25724400188EDB/\\$File/PBAC4.3.2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/AECB791C29482920CA25724400188EDB/$File/PBAC4.3.2.pdf). accessed 2012/03/28
  9. About the PBS. Department of Health and Ageing.  
<http://www.pbs.gov.au/info/about-the-pbs>. accessed 2012/03/30
  10. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Department of Health and Ageing.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pbs-general-listing-committee3.htm>. accessed 2012/03/29
  11. Pharmaceutical Benefits Pricing Authority Policies, Procedures and Methods. Department of Health and Ageing, 2009.  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E266568F1E1E7F02CA2572B20001F4E3/\\$File/PBPA-Manual-May%202009.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/E266568F1E1E7F02CA2572B20001F4E3/$File/PBPA-Manual-May%202009.pdf). accessed 2012/04/20
  12. 罕見疾病藥物處方集（2009年版）。行政院衛生署, 2009.  
[http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2\\_p01.aspx?class\\_no=2&now\\_fod\\_list\\_no=4517&level\\_no=2&doc\\_no=72458](http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_p01.aspx?class_no=2&now_fod_list_no=4517&level_no=2&doc_no=72458). accessed 2012/04/23
  13. July 2006 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. Department of Health and Ageing, 2006.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-pbacreciul06-positive>. accessed 2012/04/24
  14. November 2009 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. Department of Health and Ageing, 2009.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-no-v09-positive>. accessed 2012/04/24
  15. Arsenic trioxide, solution for I.V. infusion, 10mg in 10mL, Phenasen<sup>®</sup>, March 2009. Department of Health and Ageing, 2009.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-arsenic-trioxide-march09>. accessed 2012/04/24
  16. The Listing Steps. Department of Health and Ageing.  
<http://pbs.gov.au/info/industry/listing/listing-steps>. accessed 2012/03/30
  17. PBAC Outcomes : Outcomes of Pharmaceutical Benefits Advisory Committee meetings. Department of Health and Ageing, 2007.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pbs->



- [general-outcomes\\_full.htm](#). accessed 2012/04/20
18. June 2003 PBAC Outcomes - "Subsequent" Decisions not to Recommend. Department of Health and Ageing, 2003.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-listing-pbacrec-jun03-reject2.htm>. accessed 2012/04/24
  19. Recommendations made by the PBAC June 2003: ANAGRELIDE hydrochloride capsule 500 µg, Agrylin®. Department of Health and Ageing, 2003.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-listing-pbacrec-jun03-anagrel.htm>. accessed 2012/04/24
  20. March 2006 PBAC Outcomes - Positive Recommendations. Department of Health and Ageing, 2006.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-pbacrecmar06-positive#epop>. accessed 2012/04/24
  21. Access to Medicines Working Group Interim Report to Government July 2008. Department of Health and Ageing, 2008.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/amwg-interim-report>. accessed 2012/04/24
  22. Harris AH, Hill SR, Chin G, Li JJ, Walkom E. The Role of Value for Money in Public Insurance Coverage Decisions for Drugs in Australia: A Retrospective Analysis 1994-2004. *Medical Decision Making* 2008;28:713-22.
  23. Overview of the PBS Safety Net. Medicare, Department of Human Services, 2011. <http://www.medicareaustralia.gov.au/public/services/scripts/pbs.jsp>. accessed 2012/04/24
  24. PBS cost recovery: administrative guidelines. Pharmaceutical Evaluation Branch, Pharmaceutical Benefits Division, Department of Health and Ageing, 2010.  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/fees-and-charges/PBS-Cost-Recovery-Admin-Guidelines.pdf>. accessed 2012/03/28
  25. Alternative Arrangements for Medicines: Life Saving Drugs Program. Department of Health and Ageing.  
<http://www.health.gov.au/lstdp>. accessed 2012/03/30
  26. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. Department of Health and Ageing, 2010.  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lstdp-info/\\$File/PNH\\_Guidelines.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lstdp-info/$File/PNH_Guidelines.pdf). accessed 2012/03/30
  27. Guidelines for the treatment of infantile-onset Pompe disease through the

- Life Saving Drugs Program. Department of Health and Ageing, 2010.  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/\\$File/Infantile-Onset%20Pompe%20disease.doc](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/$File/Infantile-Onset%20Pompe%20disease.doc). accessed 2012/03/30
28. Administrative Requirements for proposals to fund a drug through the through the Life Savings Drug Program. Department of Health and Ageing, 2011.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-administrative-requirements>. accessed 2012/04/02
29. The review of the Life Saving Drugs Program. Department of Health and Ageing, 2009.  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/\\$File/LSDPreview.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/$File/LSDPreview.pdf). accessed 2012/03/30
30. Life Saving Drugs Program criteria and conditions. Department of Health and Ageing, 2010.  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/\\$File/LSDP\\_Criteria.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/$File/LSDP_Criteria.pdf). accessed 2012/03/30
31. Budget 2011-2012: Part 2 Expense measures. Australian Government.  
[http://www.budget.gov.au/2011-12/content/bp2/html/bp2\\_expense-12.htm](http://www.budget.gov.au/2011-12/content/bp2/html/bp2_expense-12.htm). accessed 2012/04/24
32. Eculizumab, solution concentrate for I.V. infusion, 300 mg in 30 mL, Soliris<sup>®</sup>, July 2008. Department of Health and Ageing, 2008.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-eculizumab-july08>. accessed 2012/04/20
33. Eculizumab, solution concentrate for I.V. infusion, 300 mg in 30 mL, Soliris<sup>®</sup>, March 2009. Department of Health and Ageing, 2009.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-eculizumab-march09>. accessed 2012/04/20
34. Updated literature review of agalsidase alfa (Replagal<sup>®</sup>) and agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>) for the treatment of Fabry disease. Department of Health and Ageing, 2009.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd--agalsidase-alfa-literature-review>. accessed 2012/04/24
35. Special access scheme. Therapeutic Goods Administration, 2004.  
<http://www.tga.gov.au/hp/access-sas.htm>. accessed 2012/04/01
36. About the PBS: frequently asked questions. Department of Health and Ageing.  
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-faq.htm-copy2>. accessed 2012/04/01