

創新 生物藥

商業化應用分享會

2023.09.08

指導單位



衛生福利部
Ministry of Health and Welfare

主辦單位



財團法人醫藥品查驗中心
Center For Drug Evaluation

集思北科大
會議中心感恩廳

創新生物藥之商業化應用分享會

會議邀請函

因應新冠肺炎疫情帶動全球生技醫藥產品市場需求成長，核酸藥物與細胞製劑等創新生物產品研發成為熱門議題，並促使國內更多生技業者投入。然，在創新生物產品商品化過程中，除須瞭解藥品查驗登記法規審查外，尚須導入專利等智慧財產權布局概念，及適時引用境外數據以節省研發成本。此外，若能於早期研發時將納入健保給付前的推導構想融入，將有利於創新產品能取得合理之健保價格，順利與臨床應用端結合。因此，財團法人醫藥品查驗中心擬由醫療科技評估組黃莉茵組長針對藥物健保審議及核價作業流程與運作模式進行介紹，說明含現階段健保針對高價藥物有相關政策與案例分享；由新藥科技組彭偉倫資深審查員說明台灣新藥研發引用境外數據之審查重點與考量；及邀請經濟部智慧財產局廖承威局長針對從專利看創新生物藥品之研發策略與產業未來進行分享。期望能對於國內創新生物產業發展有所助益。**竭誠歡迎各界先進撥冗參加交流！**

■ 活動日期與時間：2023年9月8日(星期五) 14:00~17:00

■ 活動地點：集思北科大會議中心感恩廳

■ 指導單位：衛生福利部

■ 主辦單位：財團法人醫藥品查驗中心

■ 活動議程：

時間	講題	講者
13:30-14:00	報到	
14:00-14:10	開場致詞	財團法人醫藥品查驗中心
14:10-15:00	藥物健保審議及核價作業流程與運作模式	財團法人醫藥品查驗中心 黃莉茵組長
15:00-15:40	台灣新藥研發引用境外數據之審查重點與考量	財團法人醫藥品查驗中心 彭偉倫資深審查員
15:40-16:00	中場休息	
16:00-16:40	從專利看創新生物藥品之研發策略與產業未來	經濟部智慧財產局 廖承威局長
16:40-17:00	綜合討論	

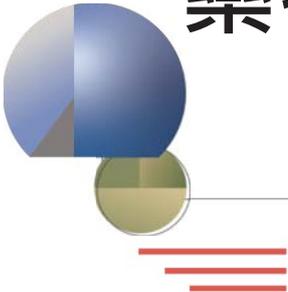
- ◆ 藥物健保審議及核價作業流程與運作模式影片連結：

<https://youtu.be/CJhzNCS00H4>

- ◆ 台灣新藥研發引用境外數據之審查重點與考量影片連結：

<https://youtu.be/hVDMHYyYnwo>

2023.09.08_創新生物藥之商業化應用分享會



藥物健保審議及核價作業 流程與運作模式



2023.09.08_創新生物藥/醫藥工業化應用分亨會

藥物健保審議及核價作業流程與運作模式

醫療科技評估(HTA) -以價值為導向的新藥給付審議流程

財團法人醫藥品查驗中心
醫藥科技評估組
黃莉茵組長

日期：112年09月03日



Disclaimer

- 本次演講內容僅為個人之觀點，凡涉及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主管機關之指示為準。
- This presentation was not officially cleared, and the views offered here do not necessarily represent the official positions at MOHW, including NHIA.
- Your questions are welcome at any time.

大綱



01

醫療科技評估是什麼



02

臺灣藥物支付制度



03

台灣醫療科技評估



04

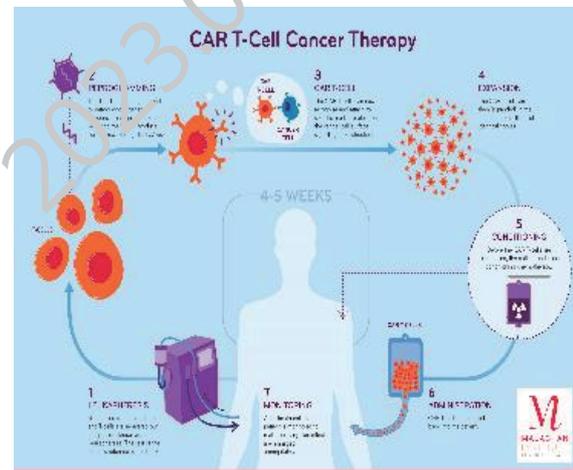
台灣藥品收載與核價機制



05

綜合討論

醫療技術進步，醫藥品日新月異 壽命延長，醫療需求增加



Digital Technology



醫療科技評估是什麼？

- Health Technology Assessment (HTA) is "a multidisciplinary process that **uses explicit methods to determine the value of a health technology** at different points in its lifecycle. The purpose is to **inform decision-making to promote an equitable, efficient and high-quality health system.**"



- 隨著醫藥科技的日新月異，藥品、醫療器材、醫療技術等費用不斷上升
- 如何合理的分配有限的醫療資源

HTA Glossary

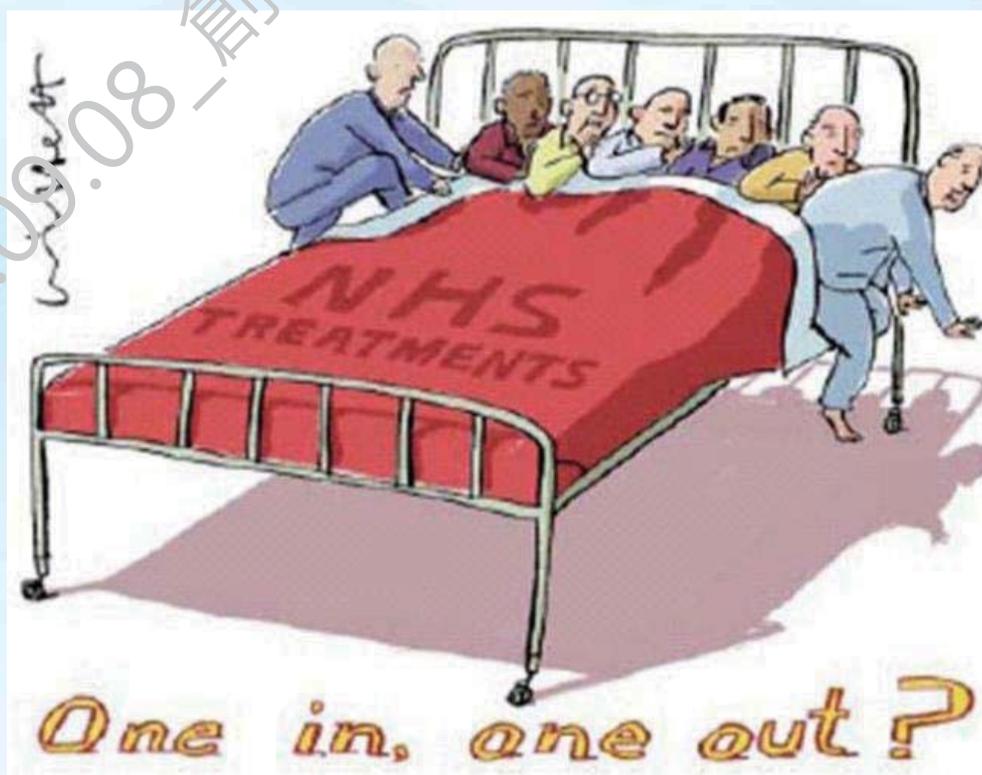
圖片來源: <https://www.adelaide.edu.au/ahta/services/hta/>

• HTA can Help!

- International Network of Agencies for HTA (INAHTA). www.inahta.org
- *Int J Technol Assess Health*. 2020 May 13;1-4.

5

英國NHS的例子





誰來決定？

怎麼決定？

醫療科技評估
Health Technology
Assessment, HTA

醫療科技評估 (HTA) 是什麼？

- 針對衛生醫藥照護所使用的科技產品或服務提出評估，評估的範圍包括臨床、社會、經濟及倫理等層面。
- 提供決策者客觀的資訊，以協助他們在有充分、客觀的證據下做出政策規劃。
- 必須具有資訊透明、不偏頗及系統性等特性。這些特性奠基於紮實的研究與科學方法。
- **CDE/HTA Taiwan is one of the INAHTA Board of Directors (2019-2021; 2016-2018)**



International Network of Agencies for HTA (INAHTA)

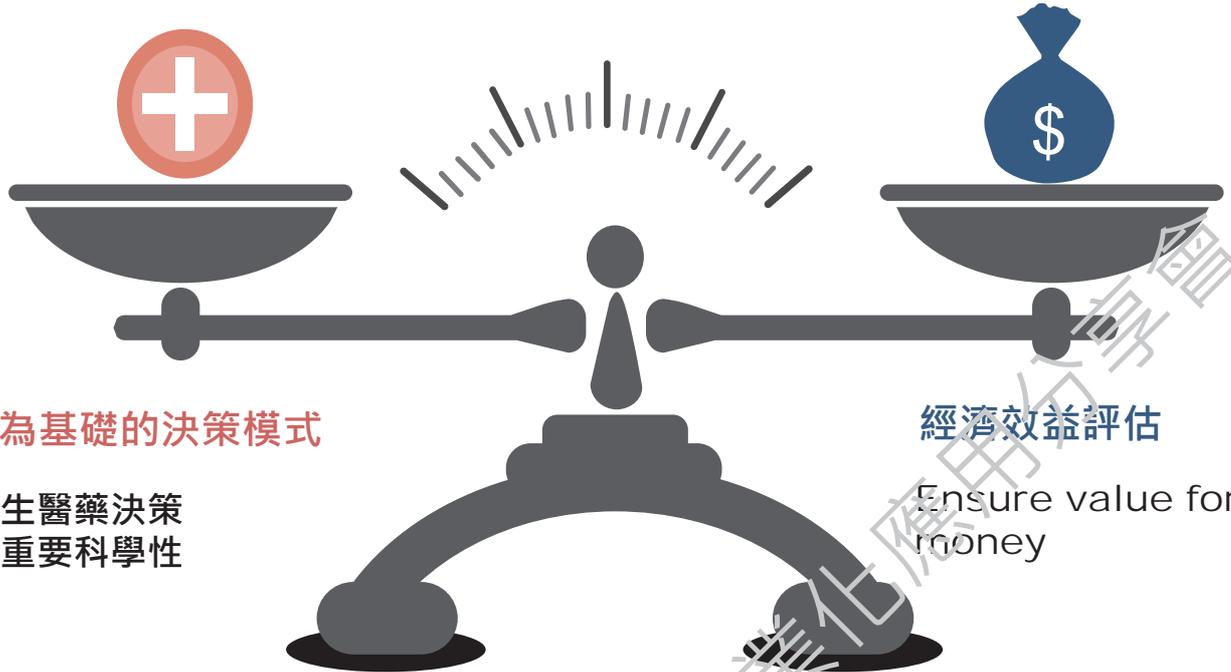
Agencies by region:

- 31 Europe
- 5 Latin America
- 5 Canada & USA
- 5 Asia
- 3 Australia & New Zealand
- 2 Africa

Agencies by country economic status:

- 42 in high income countries
- 8 in upper-middle income countries
- 1 lower-middle income country

醫療科技評估是...



以實證為基礎的決策模式

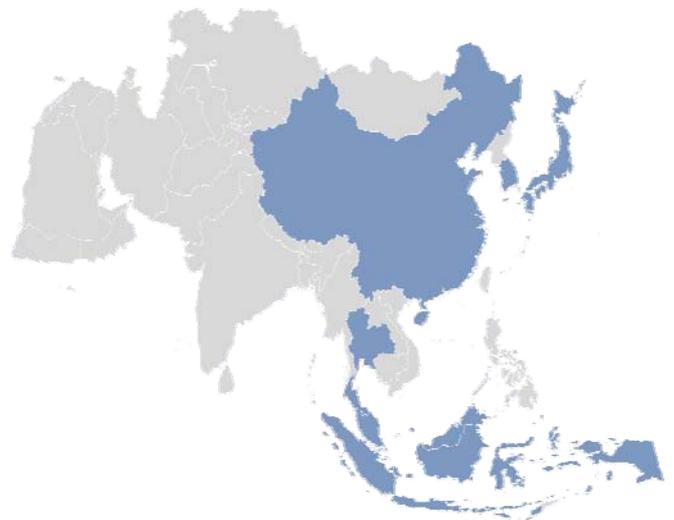
協助衛生醫藥決策
的一項重要科學性
工具

經濟效益評估

Ensure value for
money

亞洲國家HTA組織

國家/地區	HTA組織
台灣	CDE/HTA
中國	CNHDRC
日本	C2H
韓國	HIRA、NECA
馬來西亞	MaHTAS
新加坡	ACE, MOH
泰國	HITAP
印尼	HTAIn
越南、菲律賓....	



醫療科技評估核心概念及推動過程

4. 後續落實/宣傳 Dissemination

將決策結果落實執行

將評估及評議結果傳遞給目標族群，以發揮影響力

3. 評議 Appraisal

針對評估報告做評審並做出一個新科技的使用建議。它可能牽涉到該科技之相對價值的判斷，這可能不同國家之間無法分享。



1. 主題選擇/優先性 Topic selection 政策 所面臨的現況及待解決的問題

2. 系統性評估

Scoping：確認 PICOS、參與人員及角色、研究團隊擬定細部計畫書進行各種科學證據的整合，包括療效、成本效益、預算衝擊分析

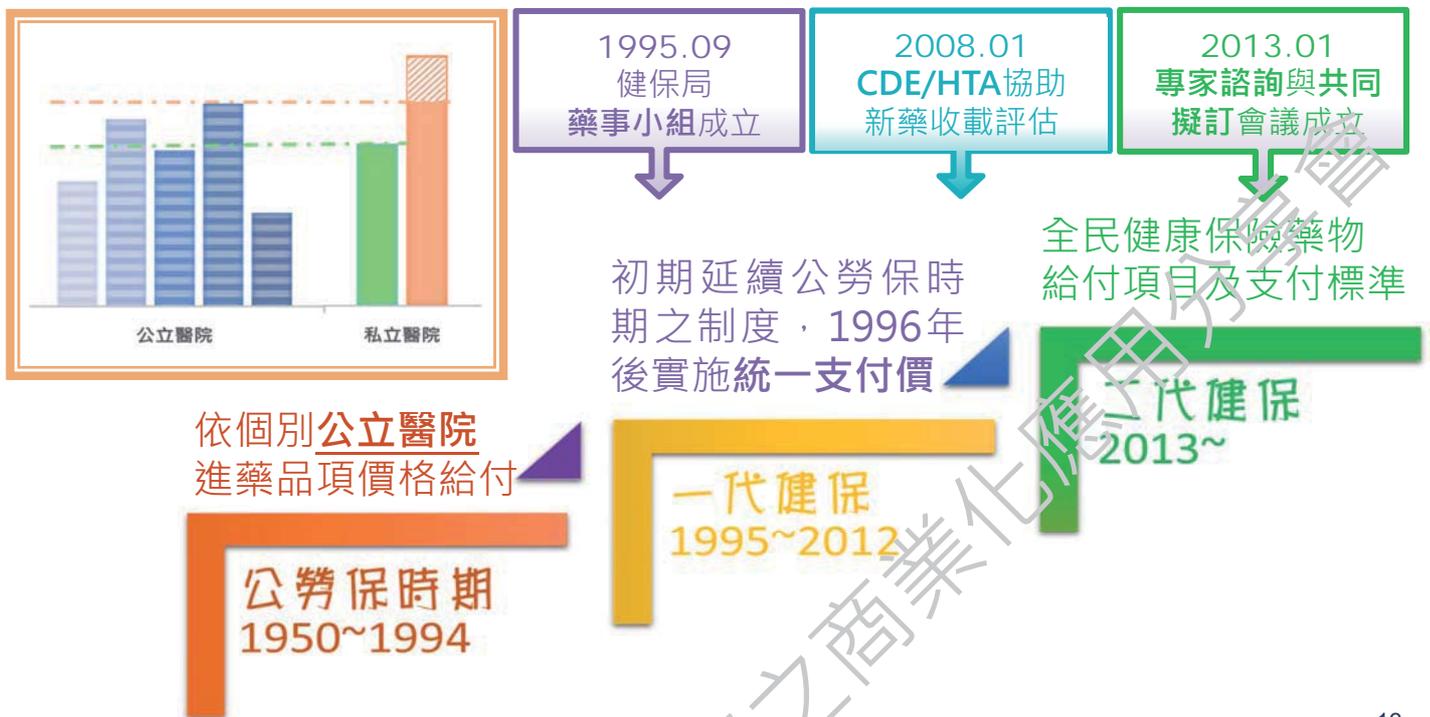
(資料來源：Henshall C et al. · 1997)

致力法規科學，守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

臺灣藥物支付制度



健保決策型式的更迭演變



13

全民健康保險法 民國 100 年 06 月 29 日修正

第五章 保險給付

第41條

醫療服務給付項目及支付標準，由保險人與相關機關、專家學者、被保險人、雇主及保險醫事服務提供者等代表共同擬訂，報主管機關核定發布。

藥物給付項目及支付標準，由保險人與相關機關、專家學者、被保險人、雇主、保險醫事服務提供者等代表共同擬訂，並得邀請藥物提供者及相關專家、病友等團體代表表示意見，報主管機關核定發布。

前二項標準之擬訂，應依被保險人之醫療需求及醫療給付品質為之；其會議內容實錄及代表利益之自我揭露等相關資訊應予公開。

於保險人辦理醫療科技評估時，其結果並應於擬訂前公開。

第一項及第二項共同擬訂之程序與代表名額、產生方式、任期、利益之揭露及資訊公開等相關事項之辦法，由主管機關定之。

<http://mohwlaw.mohw.gov.tw/Chi/FLAW/FLAWDAT0201.asp?lsid=FL014028>

全民健康保險法

第42條

醫療服務給付項目及支付標準之訂定，應以相對點數反應各項服務成本及以同病、同品質同酬為原則，並得以論量、論病例、論品質、論人或論日等方式訂定之。

前項醫療服務給付項目及支付標準之訂定，保險人得先辦理醫療科技評估，並應考量人體健康、醫療倫理、醫療成本效益及本保險財務；藥物給付項目及支付標準之訂定，亦同。

醫療服務及藥物屬高危險、昂貴或有不當使用之虞者，應於使用前報經保險人審查同意。但情況緊急者，不在此限。

前項應於使用前審查之項目、情況緊急之認定與審查方式、基準及其他相關事項，應於醫療服務給付項目及支付標準、藥物給付項目及支付標準中定之。

二代健保法與醫療科技評估

全民健康保險法第42條

- 藥物給付項目及支付標準之訂定，保險人得先辦理醫療科技評估，並應考量下列四點

人體健康

- 新藥可以帶來什麼好處？
相對療效、安全性、使用方便性

醫療倫理

- 對醫療、倫理層面的影響為何？

成本效益

- 新藥帶來的好處相較於要多付出的成本值得嗎？

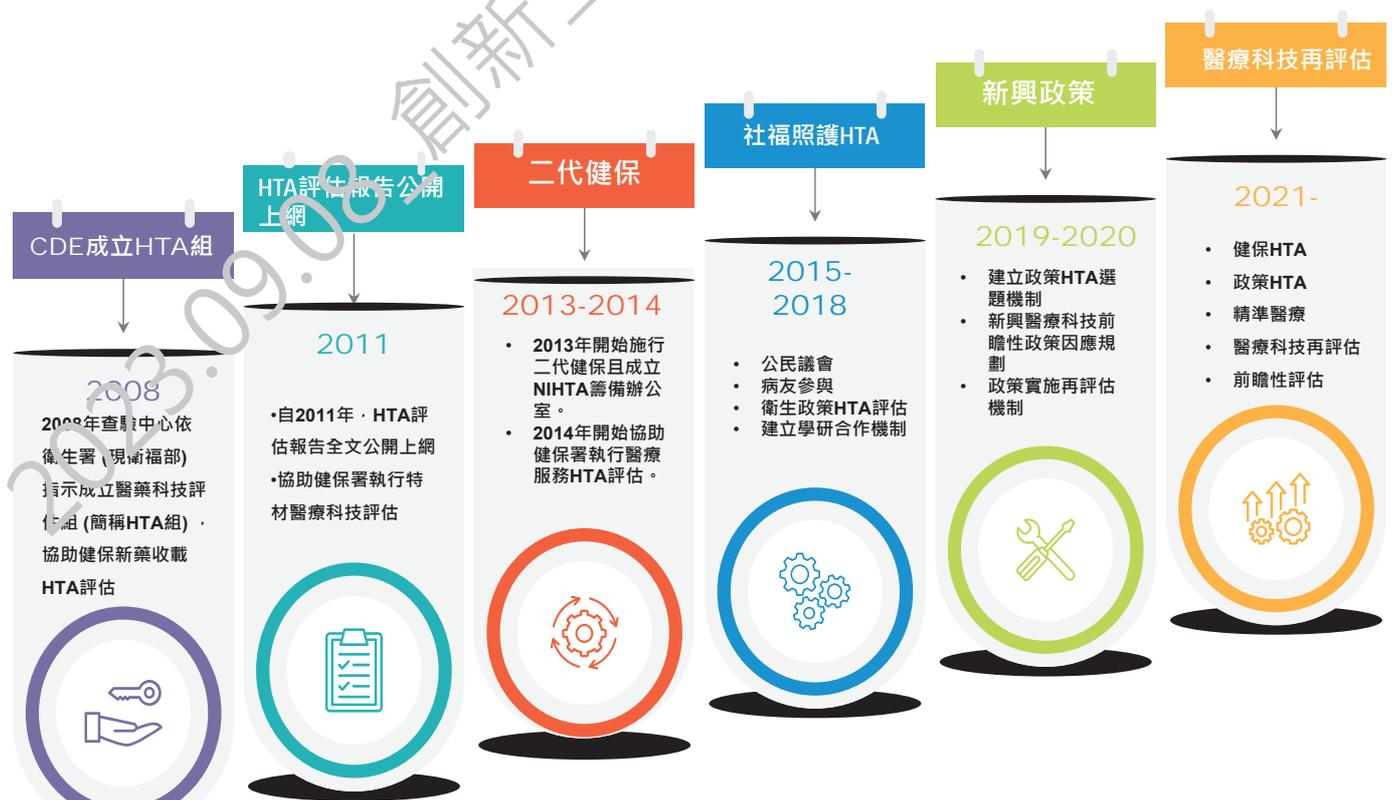
保險財務

- 總共要多花多少錢？付得起嗎？

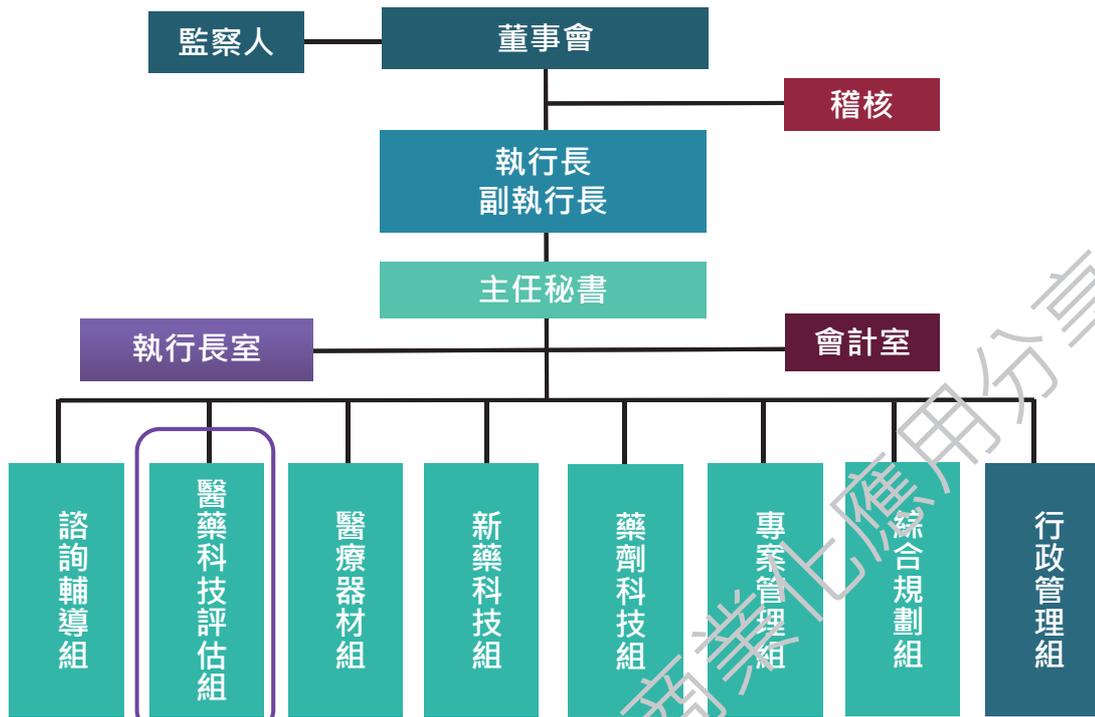
臺灣 HTA 歷程

- 2000年健保署委託學者探討 HTA 之建立與執行計畫，同時參訪加拿大 BC 省的做法
- 2005年衛生署（現衛生福利部）開始討論規劃
- 2007年健保署委託TaSPOR學會，研究加、澳、英 HTA 制度並對台灣HTA制度提出建議
- 2007年衛生署委託財團法人醫藥品查驗中心規劃辦理，於2008年正式成立醫藥科技評估組

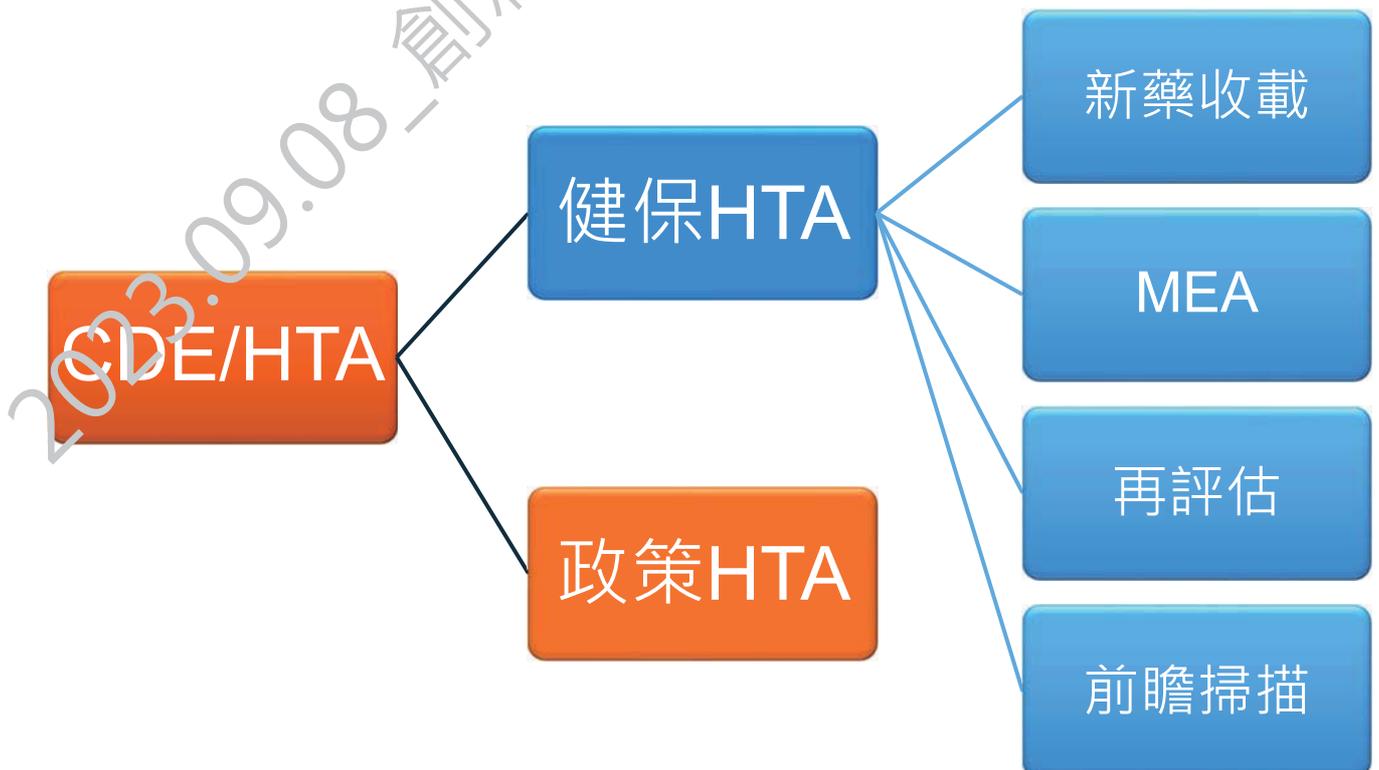
台灣HTA發展



財團法人醫藥品查驗中心 組織架構



CDE/HTA 業務範疇



健保藥物收載決策的相關流程

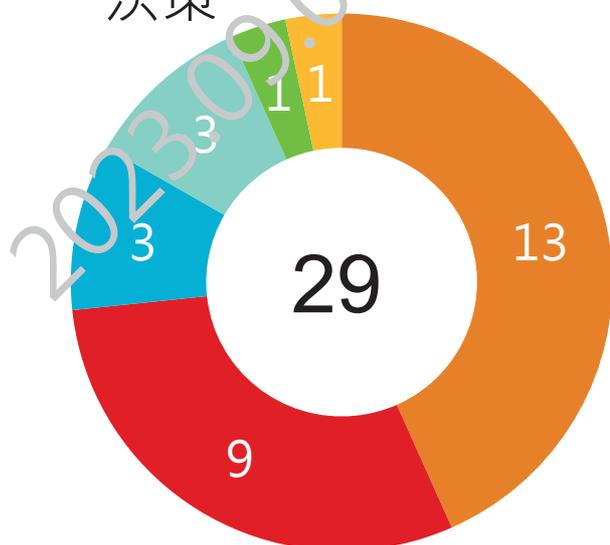
The Decision Making Process of New Drug Listing since 2013



NHIA: National Health Insurance Administration (former: BNHI)
PBRS: Pharmaceutical Benefit and Reimbursement Standard
MOHW: Ministry of Health and Welfare

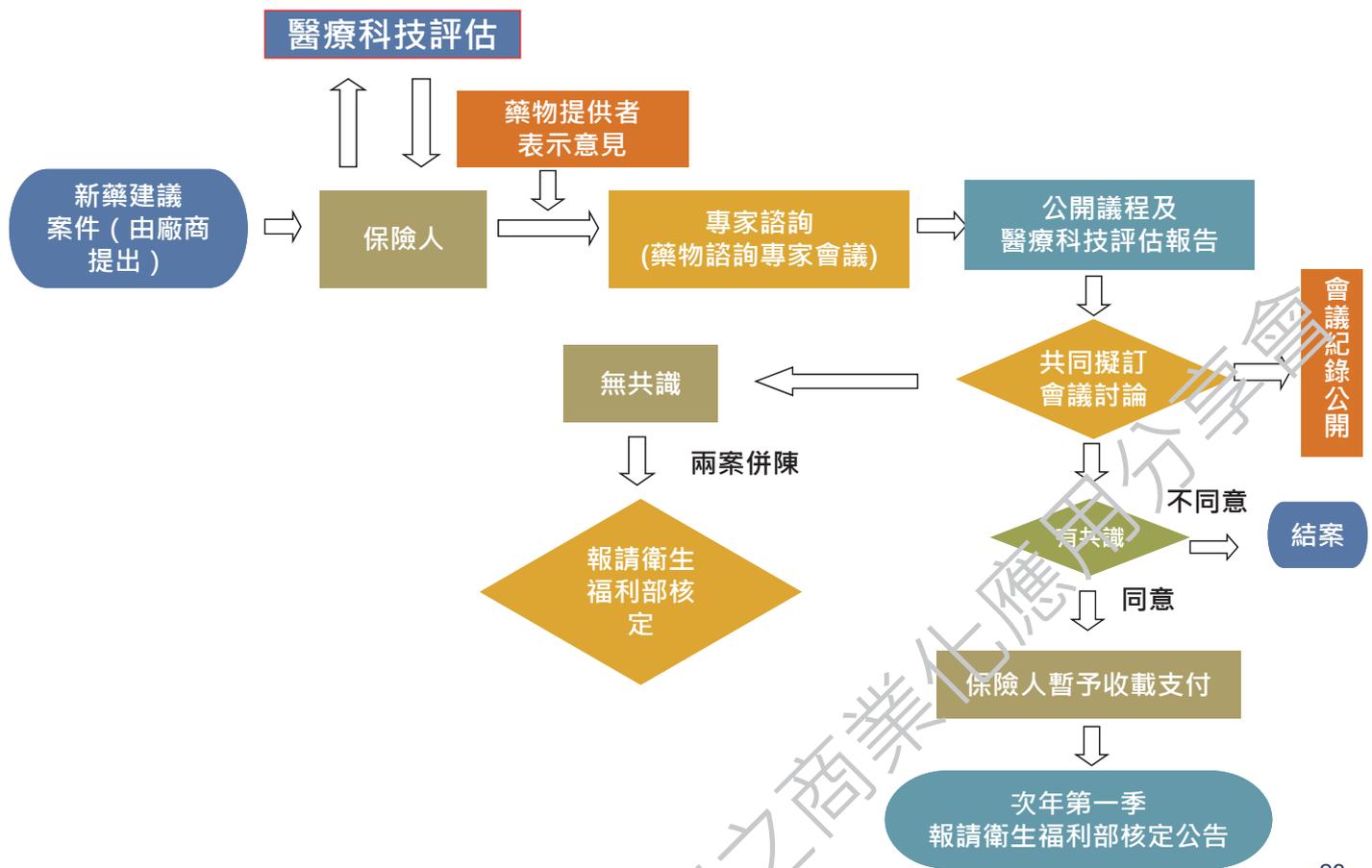
共同擬訂會議 PBRS Joint Meeting

- 由30位各界代表所組成，負責新藥收載與給付的決策



- 保險醫事服務提供者
- 專家學者
- 被保險人
- 雇主
- 藥證主管機關
- 保險人

新藥給付項目及支付標準訂定流程圖



23

各種給付項目的決策

- 新藥及新功能類別特材給付項目
- 新藥及新功能類別特材支付標準
- 給付項目及支付標準之相關事項
- 新品項藥品及既有功能類別特材核價結果
- 已給付藥物給付條件修訂及支付標準異動
- 療效類似新藥(ATC前5碼相同)之第二成分新藥核價結果

執行HTA之案件條件 (I)

- 新收載案件
 - 新成分、新給藥途徑、新療效複方藥品
 - **新功能類別特材**
- 藥物給付規定新增或修訂案件
 - 藥品案件
 - **特材案件**

執行HTA案件之條件 (II)

- 新收載案件
 - 於國內5年內上市之新成分、新給藥途徑、新療效複方藥品，其藥品單價大於10元，且**建議者預估每年費用超過1億者**
 - 於國內5年內上市之**新功能類別特材**，且建議者預估**每年費用超過3仟萬者**
- 藥物給付規定新增或修訂案件
 - 藥品案件：對健保財務衝擊影響每年增加超過5仟萬者。
 - 特材案件：對健保財務衝擊影響每年增加超過3仟萬者。

國內新藥收載考量因素

查驗登記 TFDA

- 安全性Safety
- 藥品效能Efficacy

健保收載 NHIA

- 相對療效Comparative effectiveness
- 預算衝擊Budget impact
- 成本效益Cost-effectiveness
- 倫理法律社會議題
Ethical/Law/Social/Political Impact

醫療科技評估報告之重點

藉由研究並提供以下問題的最新證據，支持決策者做出高品質的決策...

用在誰身上？

使用對象
Target population

目前已有哪些治療方法？

參考品
Comparator

這個新處置比舊治療好嗎？
好在哪裡？好多少？

相對療效
Comparative effectiveness

要花多少錢來買這些好處？
值得嗎？

成本效益
Cost-effectiveness

有多少病人會用到？
付得出錢嗎？

預算影響
Budget impact

HTA報告的架構與格式

申請品項基本資料		
醫療科技評估報告摘要	<ul style="list-style-type: none"> ■ 相對療效與安全性 (人體健康) ■ 醫療倫理 ■ 主要醫療科技評估組織之給付建議 (加拿大, 澳洲, 英國) ■ 成本效益 ■ 財務衝擊 	
醫療科技評估報告	1. 疾病治療現況	
	2. 疾病治療醫材於我國之收載現況(根據治療目標族群)	
	3. 療效評估報告	<ul style="list-style-type: none"> • 參考主要醫療科技評估組織報告 (加拿大, 澳洲, 英國) • 參考文獻資料庫(Cochrane/PubMed/Embase) • 參考其他實證資料
	4. 療效評估結論	
	5. 成本效益評估	<ul style="list-style-type: none"> • 特材商執行之本土成本效益分析 • 參考主要醫療科技評估組織報告 (加拿大, 澳洲, 英國) • 參考文獻資料庫 (CRD/INAHTA/Cochrane/PubMed/Embase) • 參考其他成本效益分析資料
	6. 疾病負擔與財務影響	<ul style="list-style-type: none"> • 疾病負擔 • 財務影響
	7. 經濟評估結論	
參考資料		
相關附錄		

協助健保署執行HTA評估

4款新藥納健保給付 近900病患受惠

中央健康保險署公告，自107年10月1日起，將4款新藥納入健保給付範圍，包括：1. 注射用阿莫西林鈉、2. 注射用阿莫西林鈉與克拉維酸鉀、3. 注射用阿莫西林鈉與舒巴坦鈉、4. 注射用阿莫西林鈉與巴羅沙林。此舉將使近900名病患受惠。

藥品 特材 醫療服務

健保107年10月1日起給付「長效型心室輔助系統」，證實具有良好延長等待換心病患使用效益!

中央健康保險署自107年10月1日起將作為橋樑心臟移植之特材「長效型心室輔助系統」(Ventricular Assist Device, VAD)納入健保給付後，根據個案登錄系統並追蹤病患植入後之情況，透過真實世界(real world data)資料之評估，證實該項特材在納入給付後，不論病人的存活狀況或減少併發症的發生，都比歐美國家的成績要好，而且有5人順利接受心臟移植。健保署表示，目前已有相關學會建議把「長效型心室輔助系統」給付條件放寬，評估是否讓「再次開心手術病人」納入給付，以提高前述病人的存活機會。

HTA評估報告公開 透明

HTA評估報告公開 透明

關於健保署 健保服務 健保資料 健保法令 重要政策 影音文宣 網路信箱 健保表單下載

醫療科技評估報告

- 110年
- 109年
- 108年
- 107年
- 106年

健保應落實新藥預算前瞻性評估

2022-02-25 00:52 聯合報 / 記者許佳惠 / 台北報導

健保應落實新藥預算前瞻性評估

在藥房工作的藥劑師正在整理藥品。

醫療科技評估協助決策者 以實證為基礎的決策

創新醫材納入健保給付？必須通過健保署醫療科技評估

蔡騰輝 2020-03-11

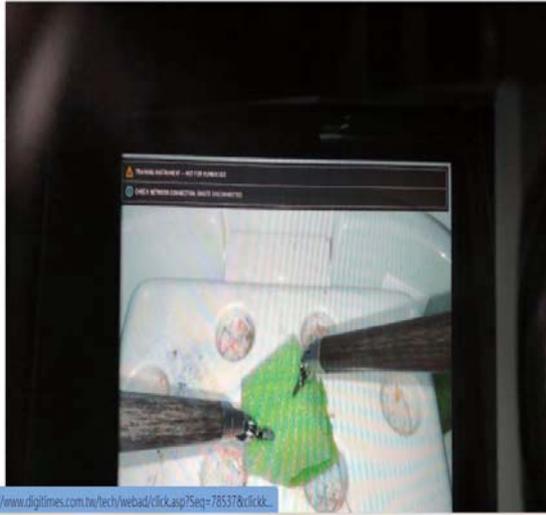
讚 0

分享

精選

列印

圖



<https://www.digitimes.com.tw/tech/webad/click.asp?Seq=78537&click>

若與原術式效益差不多 醫療科技可能無法取得給付資格

針對哪些醫療科技能夠有健保給付，哪些可能要等未來再評估考量，李伯璋表示都要以醫療科技評估、考量人體健康、醫療倫理、醫療成本效益、健保財務為綜合考量。目前僅有「達文西根治性前列腺切除術」從2017年1月1日起，雖然不符本土經濟效益，但具有F.C.T.證據顯示，較傳統療法較具醫療療效與安全性，得以位列比照「79410B攝護腺癌根治性攝護腺切除術併雙側骨盆腔淋巴切除術」加上「28014C腹腔鏡檢查」申報手術費用，並向病人收取達文西相關特才費用。至於其他科別的達文西手術，則因療效與安全性，較傳統手術項目，無顯著差異及不符本土經濟效益，暫時還不在健保給付範圍。

目前健保醫療科技評估(HTA)項目共計有64項，包含達文西手術項目36項，如達文西瓣膜成形術、達文西子宮肌瘤切除術、達文西應用於其他手術等，以及羅莎機械手臂導航手術費2項、以及非達文西手術項目26項。

醫療科技再評估

自由B08

未成年人工電子耳

7/1起雙耳健保都給付

記者林惠琴／台北報導

為照顧聽力損失兒童，衛福部健保署將放寬未滿18歲人工電子耳給付範圍，從現行支付單側擴大為雙側，包含植入體及聲音處理器，每組給付價格約57萬元至58萬元，一年預估168人受惠，每年健保新增支出近億元，新制預計7月1日上路。

一年預估168人受惠

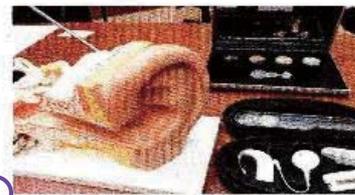
人工電子耳是在耳蝸內植入電極，將聲波轉換為電波後直接刺激聽覺神經再傳至大腦。若為重度及極重度聽損，如主要病變處是耳蝸毛細胞的損失，耳蝸後的聽覺神經傳導路徑完整時，就須仰賴人工電子耳，以有效改善病患的聽覺表現、語言能力、溝通技巧及口語清晰度，進而提升學習能力與人際關係。

健保署11於2017年7月1日起將人工電子耳納入健保給付，適用於未滿18歲的聽損患者，但當時僅限支付單側；健保署醫審及藥材組副組長張惠萍表示，日前台灣耳鼻喉頭頸外科醫學會來函建議健保給付由單側放寬為雙側，經委託財團法人醫藥品查驗中心進行醫療科技再評估，臨床實證顯示，雙側較單側植入效果更佳，因此進一步提案至今年5月

的全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議討論，與會代表都很支持，因此順利通過擴大給付。

張惠萍指出，適用對象一樣是未滿18歲，經醫師評估可兩耳同時植入或依序植入，但如果是採用依序植入，第二耳須持續配戴助聽器，以保持刺激聽覺，萬一發生助聽器中斷，中斷時間不得超過5年。不過，相關健保給付必須經事前審查通過，且每人終身單側限申報植入體及聲音處理器各1組。

張惠萍強調，目前健保給付每組約57萬元至58萬元，每年預估有168人受惠，每年健保支出9895萬元。



衛福部健保署將放寬未滿18歲人工電子耳給付範圍，從現行支付單側擴大為雙側。(資料照，記者吳亮儀攝)

2023年6月6日

HTA可能應用的範圍

健保收載決定

- 藥物給付項目及支付標準
- 醫療服務給付項目及支付標準
- 部份負擔之評估
- 品項的定期檢討-再評估
- ...

衛生政策制定

- (疫苗或藥品)公費購買給付
- 高科技醫療器材-醫用粒子治療設備之健康科技評估
- 推動身心障礙者社區日間作業設施之效益評估。

前瞻規畫

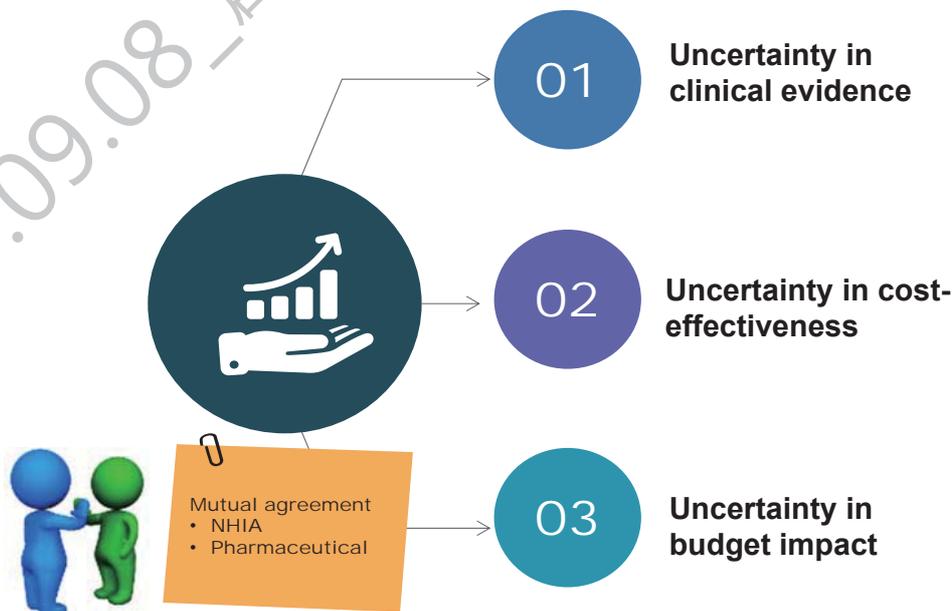
- 未來新科技可能發展、及對體系的衝擊
- 了解缺少哪些實證以便進行相關研究
- 針對即將出現的高額、發展中之新興醫療科技或台灣利基重點政策，為其決策爭取更多前導時間(lead time)

資源合理配置

- 建立全民健康保險現行給付效益評估機制，以醫療科技評估(HTA)技術為基礎
- 檢視資源配置現況
- 討論合理配置
- ...

Managed Entry Agreement (MEA)

藥品給付協議



2018 International HTA conference in Taiwan- MEA policy implementation



全民健康保險高費用癌症藥品送審原則

全民健康保險高費用癌症藥品送審原則

107.6.4

- 一、衛生福利部中央健康保險署(以下稱健保署)為促進癌症藥品實證醫學，提升高費用癌症藥品給付之成本效益，透過風險分擔方式，減少該等藥品納入全民健康保險之財務衝擊，爰訂定本原則。
- 二、本原則所包括之高費用癌症藥品，係指癌症新藥建議納入全民健康保險給付案件之財務預估資料，預估於給付後之五年間，有任一年之藥費支出高於新臺幣五億元者。
- 三、符合本原則之高費用癌症藥品，藥商於建議納入健保給付時，其建議資料除應依健保署制定之「新藥建議全民健康保險收載作業手冊」檢齊相關資料外，亦需依下列事項辦理：
 - (一) 應明列客觀、可測量且明確之療效指標及評估方式。
 - (二) 應列舉藥品可能引發之嚴重副作用與相關處置費用預估。
 - (三) 應提出英國、加拿大、澳洲任一國之醫療科技評估機構建議納入健保給付之適應症評估報告；倘有特殊用藥需求，得另提請藥品專家諮詢會議討論。
 - (四) 應說明擬採用之藥品給付協議，內容依全民健康保險藥物給付項目及支付標準相關規定。
 - (五) 自109年1月1日起，應另檢附國內藥物經濟學研究報告，呈現新藥之成本效益等經濟評估及財務影響分析結果。

MEAs Models in Taiwan



“Drug Prices should reflect Value”



Elements of existing value frameworks

1. Clinical effectiveness
2. Comparative effectiveness
3. quality of supportive evidence
4. Equity/disparity
5. Cost-effectiveness
6. Health care resource utilization



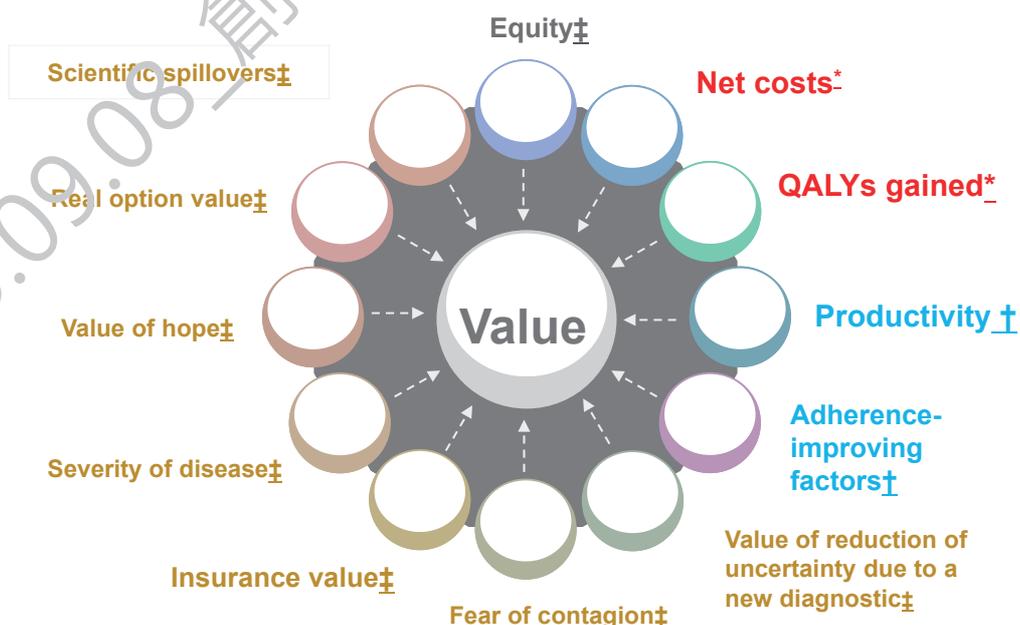
1. Clinical benefit
2. Toxicity
3. Symptom palliation
4. Proposed software application, for patient input on above

1. **Live longer**
 - Improved overall survival
 - Improved disease free survival
 - Improved progression-free survival
2. **Live better**
 - Improved quality of life
3. **Reduced toxicity**

1. **Long-term value**
 - Comparative effectiveness
 - Cost-effectiveness
 - Other benefits
 - Contextual considerations
2. **Short-term affordability**
 - Budget impact

ASCO: American Society of Clinical Oncology; ESMO: European Society for Medical Oncology; ICER: Institute for Clinical Effectiveness and Research; NICE: National Institute of Clinical Excellence
Am Health Drug Benefits. 2011;10(5):253-260.

12項在評估醫療科技價值時可納入考慮之元素



*core elements of value; †potential novel elements of value; ‡common but inconsistently used elements of value

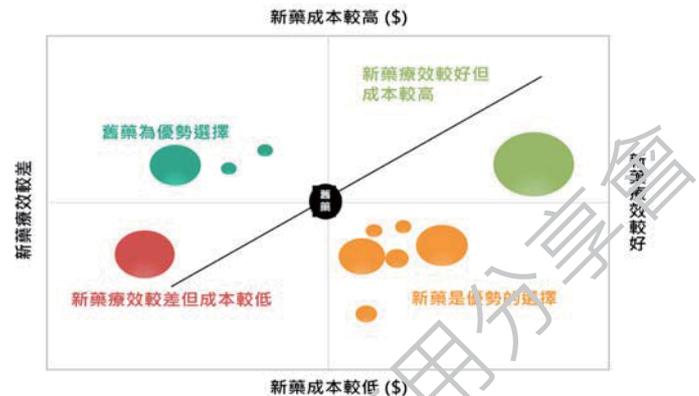
Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP Jr, Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care-A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value Health*. 2018 Feb;21(2):131-139.

當代醫藥法規月刊. <https://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/42b1ddf1-b991-4797-8cf6-6c3b2877d798.pdf>.

Common approaches used to assess value

■ 成本效益比值

- ICER(遞增成本效益比):
 - 多花的成本/多得到的QALY(註1)數;即每多得到一個品質校正人年要多花多少錢
- 通常利用數學模式(例如Markov model)估算
- 英國NICE以ICER
 - £ 20,000~£30,000為建議閾值 (註2)



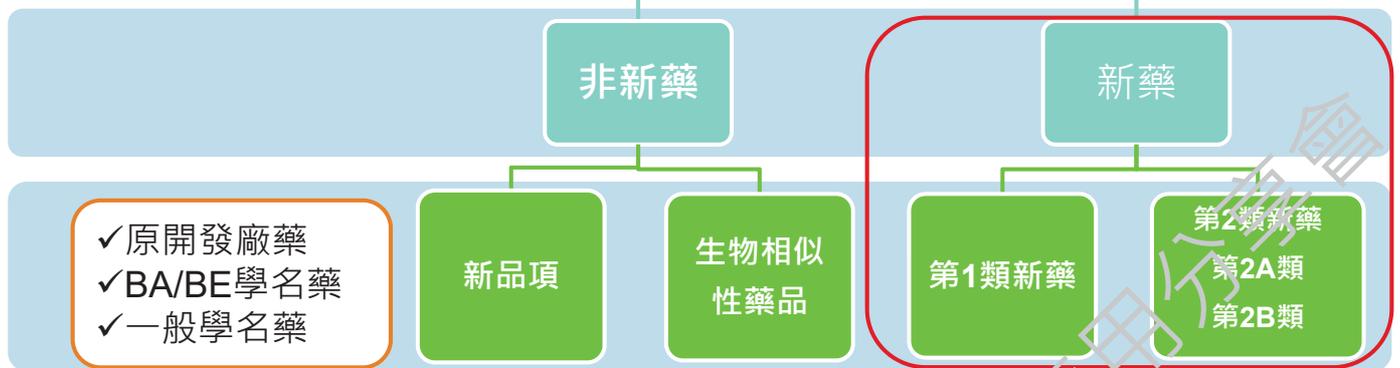
註1：品質校正人年(Quality Adjusted Life Year, QALY)：不只考慮存活的長短，同時也考慮存活時的生活品質。一個人生活品質很完好的活一年即計為1 QALY
註2：閾值：符合成本效益的門檻

台灣藥品收載與核價機制

健保藥品支付價格訂定原則

新建議收載全民健康保險藥品之分類

是否為新成分、新劑型、新給藥途徑及新療效複方藥品？



第 1 類新藥

- 藥品許可證之持有商須提出與現行最佳常用藥品之藥品 - 藥品直接比較 (head-to-head comparison) 或臨床試驗文獻間接比較 (indirect comparison)，顯示臨床療效有明顯改善之突破創新新藥。

第 2 類新藥

- 第 2A 類：與現行最佳常用藥品比較，顯示臨床價值有中等程度改善 (moderate improvement) 之新藥。
- 第 2B 類：臨床價值相近於已收載核價參考品之新藥。

43

新藥支付價格之訂定原則：一般藥品

新藥分類	定義	核價方式
第 1 類 (註1)	與現行最佳常用藥品之藥品 - 藥品直接比較或臨床試驗文獻間接比較顯示臨床療效有明顯改善之突破創新新藥	十國藥價 中位數 核價 倘有藥價之國家少於或等於5國，則逐年檢討國際藥價
第 2A 類 (註1)	與現行最佳常用藥品比較，顯示臨床價值有中等程度改善之新藥。	1. 以十國藥價 中位數為上限 2. 十國藥價 最低價 3. 原產國藥價
第 2B 類 (註1)	臨床價值相近於已收載核價參考品之新藥	4. 國際藥價比例法 5. 療程劑量比例法 6. 複方製劑得採各單方健保支付價格合計乘以70%，或各單方同成分規格藥品支付價格之中位數合計乘以70%，或單一主成分價格核算藥價
國內首發新藥 (註2)	在我國為國際間第一個上市，且具臨床價值 (包括增進療效、減少不良反應或降低抗藥性) 之新藥	1. 參考市場交易價 2. 參考成本計算法 3. 核價參考品或治療類似品之十國藥價，且不得高於該十國藥價中位價

註1：全民健康保險藥物給付項目及支付標準第17條 及第17-1條

註2：全民健康保險藥物給付項目及支付標準 第17-1條-2016年12月6日衛部保字第1051260701號令修正發布

新藥新價之相關鼓勵措施

- 核價加算
 - 國內研發

條件(註1)	加算比例
致力於國人族群特異性療效及安全性之研發，在國內實施臨床試驗達一定規模者	10%
在國內進行藥物經濟學 (PE) 之臨床研究者	最高加算10%

- 創新價值(療程劑量比例法)

條件(註2)	加算比例
比核價參考品 療效佳 ，並有客觀證據	最高加算15%
比核價參考品 安全性高 ，並有客觀證據者	最高加算15%
在使用上，較核價參考品 更具方便性 者	最高加算15%
具臨床意義之 兒童製劑 者	最高加算15%



註1：全民健康保險藥物給付項目及支付標準第17條，另予加算，但仍不得高於十國藥價中位數
 註2：全民健康保險藥物給付項目及支付標準第18條

新藥支付價格之訂定原則：罕藥及特殊藥品

支付價格訂定原則

罕見疾病用藥、不可替代特殊藥品及特殊藥品原則上尊重市場價格

罕見疾病用藥：經主管機關公告為罕見疾病附藥，已收載於本標準或新建議納入收載者

不可替代特殊藥品：於治療特定適應症無其他成分藥品可供替代之特殊藥品，並經藥物擬訂會議認定者

特殊藥品：本標準已收載品項，非屬不可替代但具臨床價值，且相較於其他可替代成分藥品價格便宜，並經藥物擬訂會議認定者。

屬新藥，依新藥核價原則

罕見疾病用藥屬新藥者

- 依新藥核價原則
- 參考品或國外類似品之十國藥價
 - 申報金額≤50萬，10國藥價中位數+20%為上限
 - 申報金額>50萬，十國藥價中位數+10%為上限
 - 申報金額>100萬，十國藥價中位數為上限
- 參考成本價：進口產品依其進口成本，國內製造產品則依其製造成本（不含研發費用）加計下列管銷費用為上限價：
 - 每月申報金額≤50萬，+50%
 - 每月申報金額>50萬，+40%
 - 每月申報金額>100萬，+30%

新藥支付價格之訂定原則：新品項(1)

原廠藥

- 1.同成分規格原廠藥品之最低價
- 2.該品項國際藥價
- 3.廠商建議價格

(最低價核價)

BA/BE學名藥

- 同成分規格原廠藥品價格之80%或90%
- 同成分規格通過BA/BE藥品之最低價
- BE對照品藥價
- 廠商建議價格

(最低價核價)

一般學名藥

- 同成分規格原廠藥品價格之80%
- 同成分規格通過BA/BE藥品之最低價
- 同成分規格一般學名藥品之最低價
- 廠商建議價格

(最低價核價)

新藥支付價格之訂定原則：新品項(2)

健保給付已超過 15年之藥品-三 同藥品

- 1.成分別訂價：同成分規格、同類藥品、同價格
- 2.原廠藥品與PIC/S GMP藥品，訂定同一價格
- 3.實施三同的理由：保護國產藥業，達成「同成分、同品質、採取同價格」減少健保支出

新品項屬原開發廠藥品之同藥品

生物相似性藥品 核價方式-取下 列條件之最低價

- 本標準已收載原開發廠藥品支付價之0.85倍
- 原開發廠藥品在十國藥價中位數或中位數0.85倍為上限
- 該藥品在十國藥價中位數之0.85倍
- 廠商建議價格

新藥之核價參考品選取原則

依解剖治療化學分類系統 (ATC-code) 為篩選基礎

原則上以同藥理作用或同治療類別之藥品為選取對象

若有執行臨床對照試驗 (head-to-head comparison) 之藥品，列為重要參考

新藥經藥物擬訂會議審議
認屬第 2A 類新藥者

依選取參考品之同成分規格之原開發廠藥品為核算基準

核價參考品以最近五年收載之療效類似藥品為主要參考

十國藥價之定義

- 十國藥價之選取引用「藥品查驗登記審查準則」規定新藥申請查驗登記時須檢附十大醫藥先進國家之製售/採用證明，其對於十大醫藥先進國家之定義
- 目前健保十國藥價係指英國、德國、日本、瑞士、美國、比利時、澳洲、法國、瑞典、加拿大等十國藥價並加上匯率予以換算。

註：全民健康保險藥物給付項目及支付標準第27條，第38條。

十國藥價計算方式

- 參考各國之藥價公定書及匯率，由保險人定期公佈
- 依新藥或新品項受理日當季保險人公告之匯率計算
- 若具有兩種以上包裝者，以單價最低者為計算基準。

註：全民健康保險藥物給付項目及支付標準第27條，第38條

十國藥價查詢網站

國別	網站名	
美國	Micromedex 之Red Book Online	https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/
日本	厚生労働省保険局使用薬剤の薬価(薬価基準)	下載各藥品檔案查詢 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000078916.html
英國	NHS Prescription Service	https://services.nhsbsa.nhs.uk/dmd-browser/
加拿大	Government of Saskatchewan	https://formulary.drugplan.ehealthsask.ca/SearchFormulary
德國	ROTE LISTE®	https://www.rote-liste.de/
法國	Base des Médicaments et Informations Tarifaires	http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI
比利時	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)	https://www.cbip.be/fr/start
瑞典	Farmaceutiska specialiteter i Sverige (FASS)	https://www.fass.se/LIF/startpage?userType=2
瑞士	Arzneimittel kompendium der schweiz	https://compendium.ch/home/prof/de/
澳洲	Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	1.至官方網站下載藥品給付檔，路徑為：官方網站首頁(http://www.pbs.gov.au/pbs/home) > Publications & Downloads > Downloads > 下載檔名為 PBS Text files 之壓縮檔> 壓縮檔內檔名為 drug 之 txt 檔。 2.檔案欄位名稱參考： https://dev.pbs.gov.au/content/software/current/doc/drug.html 3.藥價為參考欄位名稱「Commonwealth Price to Pharmacist」之價格。

資料來源：

https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=E15EF8247BB22101&topn=5FE8C9FEAE863B46

國際藥價比例法範例 (I)

1 分別計算十國新藥與核價參考品之藥價比值

國別	新藥(A)	參考品(B)	比值(A/B)
美國	639.50元	480.33	1.33
日本	無藥價	252.20	NA
英國	399.91元	230.42	1.69
加拿大	無藥價	198.50	NA
德國	455.00元	256.32	1.77
法國	458.72元	240.92	1.90
比利時	403.05元	無藥價	NA
瑞典	無藥價	200.78	NA
瑞士	420.60元	262.95	1.59
澳洲	365.21元	188.89	1.96
健保支付價		185元	

2 取各國藥價比值之中位數

註：全民健康保險藥物給付項目及支付標準第 18 條

參考資料來源：

https://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/23978_1_1020715%E5%9C%8B%E9%9A%9B%E8%97%A5%E5%83%B9%E6%94%BF%E7%AD%96%E8%88%87%E7%AE%A1%E7%90%86%E5%88%B6%E5%BA%A6%E8%AE%80%E6%9B%B8%E6%9C%83%E6%9C%83%E8%AD%B0%E8%B3%87%E6%96%99.pdf

國際藥價比例法範例 (II)

3 可供參考之藥價比值國家數

奇數：取中間比值

偶數：取最中間二國藥價比值之平均值

國別	新藥(A)	參考品(B)	比值(A/B)
美國	639.50元	480.33	1.33
日本	無藥價	252.20	NA
英國	399.91元	230.42	1.69
加拿大	無藥價	198.50	NA
德國	455.00元	256.32	1.77
法國	458.72元	240.92	1.90
比利時	403.05元	無藥價	NA
瑞典	無藥價	200.78	NA
瑞士	420.60元	262.95	1.59
澳洲	365.21元	188.89	1.96
健保支付價		185元	

4 有6國藥價比值

① 1.33 美國

② 1.59 瑞士

③ 1.69 英國

④ 1.77 德國

⑤ 1.90 法國

⑥ 1.96 澳洲

$$(1.69+1.77)/2 = 3.46/2 = 1.73$$

5 取各國藥價比值之中位數乘以核價參考品之健保藥價=新藥之健保價格

$$=185 * 1.73 = 320$$

註：全民健康保險藥物給付項目及支付標準第 18 條

參考資料來源：

https://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/23978_1_1020715%E5%9C%8B%E9%9A%9B%E8%97%A5%E5%83%B9%E6%94%BF%E7%AD%96%E8%88%87%E7%AE%A1%E7%90%86%E5%88%B6%E5%BA%A6%E8%AE%80%E6%9B%B8%E6%9C%83%E6%9C%83%E8%AD%B0%E8%B3%87%E6%96%99.pdf

療程劑量比例法釋例

	新藥(A)	參考品(B)
劑型	錠劑	錠劑
療程劑量	每日兩次，每次1顆 每日藥量2顆 (2*1=2)	每日三次，每次2顆 每日藥量6顆 (3*2=6)
健保支付價	18.4*6/2=55元	18.4元

條件(註)	加算比例
比核價參考品 療效佳 ，並有客觀證據	最高加算15%
比核價參考品 安全性高 ，並有客觀證據者	最高加算15%
在使用上，較核價參考品 更具方便性 者	最高加算15%
具臨床意義之 兒童製劑 者	最高加算15%

註：全民健康保險藥物給付項目及支付標準 第18條

參考資料來源：

https://www.nhi.gov.tw/Resource/webdata/23978_1_1020715%E5%9C%8B%E9%9A%95%E8%97%A5%E5%83%B9%E6%94%BF%E7%AD%96%E8%88%87%E7%AE%A1%E7%90%86%E5%88%B6%E5%BA%A6%E8%AE%8C%E6%9B%B8%E6%9C%83%E6%9C%83%E8%AD%B0%E8%B3%87%E6%96%99.pdf

55

Case study

Larotrectinib-有NTRK基因融合的實體腫瘤之成人和兒童病人

免疫檢查點抑制劑之效益分析

56

Case Study (I)-Larotrectinib (1)

藥品名稱	Vitrakvi 維泰凱	成分	larotrectinib
含量規格劑型	膠囊25毫克、膠囊100毫克、20毫克/毫升口服溶液		
用法用量	體表面積<1m ² ：口服100mg/m ² ，每天兩次。 體表面積≥1m ² ：口服100mg，每天兩次。		
主管機關許可適應症	適用於有NTRK基因融合的實體腫瘤之成人和兒童病人，並應符合以下三項條件： 一、具NTRK基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation) 二、為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity) 三、沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化病人		

醫藥品查驗中心, 維泰凱(Vitrakvi) 醫療科技評估報告

https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2021%E5%B9%B4/210_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88%E7%AC%AC1%E6%A1%88_Vitrakvi.pdf

Case Study (I)- -Larotrectinib (2)

建議健保給付之適應症內容	適用於有NTRK基因融合的實體腫瘤之兒童(<18歲)病人並應符合以下四項條件： 1. 具NTRK基因融合且無已知的後天阻抗性突變(acquired resistance mutation) 2. 為轉移性實體腫瘤，或手術切除極可能造成嚴重病症(severe morbidity) 3. 沒有合適的替代治療選項，或於治療後發生疾病惡化病人 4. 適應症包括： 1) 嬰兒纖維肉瘤 2) 先天性中胚層腎瘤 3) 分泌型乳腺瘤/幼年性乳腺瘤 4) 唾液腺分泌性癌 5) 甲狀腺癌 6) 膠質細胞癌 7) 軟組織肉瘤
--------------	---

醫藥品查驗中心, 維泰凱(Vitrakvi) 醫療科技評估報告

https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2021%E5%B9%B4/210_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88%E7%AC%AC1%E6%A1%88_Vitrakvi.pdf

疾病治療現況

→ NTRK 基因融合疾病之診斷方式

- ◆ 癌組織或是血液樣本進行的 NGS
- ◆ 免疫組織化學染色法(immunohistochemistry, IHC)
- ◆ 螢光原位雜合技術(fluorescence in situ hybridization, FISH)
- ◆ 反轉錄及 聚合酵素鏈鎖反應(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)

→ NTRK 基因融合疾病之治療方式 (TA630)

- ◆ 前針對此病人族群並無明確的臨床治療路徑，主要是遵循特定腫瘤類型的治療指引：
 - 常見的癌症：外科手術、標靶治療、免疫療法及化學治療
 - 罕見癌症：外科手術、放射療法 及化學治療

醫藥品查驗中心_維奈凱(Vitrakvi) 醫療科技評估報告
https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2021%E5%B9%B4/210_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88%E7%AC%AC1%E6%A1%88_Vitrakvi.pdf

療效與安全性 - 個別試驗設計

試驗	NCT02172913	NCT02637687	NCT02576431
試驗設計	多中心、開放式、 第1期 劑量增量及劑量擴展臨床試驗	多國多中心、開放式、 第1/2期 劑量增量及劑量擴展臨床試驗	多國多中心、開放式、 第2期 籃型試驗
試驗納入條件	<ol style="list-style-type: none"> ≥18歲患有局部晚期或轉移性實體腫瘤之已發生惡化、對目前治療無反應，且無標準治療或不具備治癒療法之成人病人 不論NTRK基因融合表現狀態^{註2}； ECOG評分為0至2。 	<ol style="list-style-type: none"> 1個月至21歲患有局部晚期或轉移性實體腫瘤或原發性中樞神經系統腫瘤之已發生復發、惡化或對於目前治療無反應的嬰兒、兒童及青少年病人； 無標準治療或全身性治癒療法； 不論NTRK基因融合表現狀態^{註2}； 病人日常體能狀態至少50分 	<ol style="list-style-type: none"> ≥12歲患有局部晚期或轉移性實體腫瘤的青少年及成人病人； 必須接受過適當的標準治療，或經評估無法自標準治療中受益 需有NTRK基因融合表現特徵； ECOG評分為0至2。
試驗治療方案	劑量增量：50 至400 mg /天 (50至200 mg · 每天1次或每天2次) 劑量擴展：100 mg · 每天2次。 28天為一治療週期；持續接受治療至疾病惡化或無法接受的副作用發生 ^{註1}	根據年齡及體重調整劑量。 以100 mg/m ² 每天2次作為給藥上限 (每次給藥最大劑量為100mg)	100mg · 每天2次
主要評估指標	安全性，包括最大耐受劑量	安全性，包括劑量限制毒性	客觀腫瘤反應率 (RECIST 1.1或RANO)
註1: 儘管發生惡化，但若經由研究醫師判定可繼續接受治療 (post-progression treatment) 。	醫藥品查驗中心_維奈凱(Vitrakvi) 醫療科技評估報告		
註2: 進入劑量擴展階段需要有不具標準治療之成人病人。	https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2021%E5%B9%B4/210_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88%E7%AC%AC1%E6%A1%88_Vitrakvi.pdf		

療效與安全性 - 試驗特徵

	截至2019年2月(n=159)		截至2019年7月(n=188)	
年齡	不含原發性CNS腫瘤 (n=159)		不含原發性CNS腫瘤 (n=164)	
中位數(四分位距)	43.0 (6.5至61) 歲		中位數	42歲
範圍	<1個月至84歲		範圍	0.1至84歲
< 1歲	24人(15%)	33%	<18歲	34%
1至 < 18歲	28人(18%)		≥18歲	66%
18至 < 65歲	77人(48%)		-	-
≥65歲	30人(19%)		-	-
腫瘤類型				
軟組織肉瘤				
嬰兒纖維肉瘤	29人(18%)			32人
胃腸道基質瘤	4人(3%)			4人
其他	36人(23%)			27人
甲狀腺癌	26人(16%)			24人
原發性中樞神經系統腫瘤	-			21人
唾液腺癌	21人(13%)			32人
乳腺癌	5人(3%)			5人
先天性中胚層腎瘤	1人(<1%)			1人

61

療效分析結果

分析截止時間	病人數	腫瘤反應評估方式	客觀腫瘤反應率(主要評估指標)		
			整體族群	兒童	成人
非原發性中樞神經系統腫瘤(non-primary CNS tumour)^{註1}					
2017年7月17日 (申請上市許可)	55人 (主要分析集, ITT)	IRC [研究者]	75% [80%]	-	-
2019年2月19日 (追蹤 12.9 個月)	159人 (153人) ^{註2}	研究者	79%	92%	73%
2019年7月15日 (EMA仿單)	164人 (188人) ^{註3}	IRC	73% (66%) ^{註3}	91%	63%
原發性中樞神經系統腫瘤(primary CNS tumour)^{註4}					
2019年7月15日	24人	研究者	21%	-	-

註1：非原發性中樞神經系統腫瘤由獨立審查委員會(independent review committee, IRC)根據 RECIST 1.1 版本進行評估。

註2：接受反應率評估病人數。

註3：含原發性中樞神經系統腫瘤病人。

註4：原發性中樞神經系統腫瘤是研究人員依據RECIST 1.1 版本或 RANO 進行評估。

醫藥品查驗中心, 維泰凱(Vitrakvi) 醫療科技評估報告

https://www.cde.org.tw/Content/Files/HTA/%E8%97%A5%E5%93%81/2021%E5%B9%B4/210_%E8%A8%8E%E8%AB%96%E6%A1%88%E7%AC%AC1%E6%A1%88_Vitrakvi.pdf

主要醫療科技評估組織報告 (I)

英國NICE (2020年5月27日)

- **建議** larotrectinib 作為癌症藥品基金(Cancer Drugs Fund)範圍內的治療選擇,用於治療 NTRK 基因融合陽性的實體腫瘤之成人和兒童病人,但須遵循給付協議:
- ◆ 疾病於局部晚期或轉移性階段,或手術切除極可能造成嚴重病症。
 - ◆ 沒有合適的治療選項。
- 理由:
1. 具有**NTRK基因融合陽性實體腫瘤的病人目前無標準治療方式**,現今的治療策略是根據腫瘤起始部位來決定。Larotrectinib為一種不依賴組織學的治療方式;其標的為NTRK基因融合,無論腫瘤發生於任何的部位,而此基因融合存在於許多不同的腫瘤類型。
 2. 臨床試驗證據指出,larotrectinib用於治療具有NTRK基因融合的腫瘤,可達到縮小腫瘤的反應,但因為試驗中**未與其他治療進行比較**,很難知道larotrectinib的治療效果有多好。此外,證據亦指出,larotrectinib對於具有NTRK基因融合的部分腫瘤類型具有療效,但對於部分腫瘤類型的療效證據很少或是並無證據。
 3. Larotrectinib 的**成本效果估計值**是非常不確定的,由於模型中的病人族群分布與NHS臨床現況不同,且模型推算的疾病惡化後存活率令人難以置信。
 4. **蒐集更多資料**將有助於解決臨床證據的不確定性,且在目前藥價下larotrectinib有可能符合成本效果,故被建議在癌症藥品基金內使用並蒐集資料。

主要醫療科技評估組織報告 (II)

澳洲PBAC (2020年11月4日會議結論)

- 決議為**暫緩決定**是否收載 larotrectinib 用於治療具 NTRK 基因融合之無法手術切除的局部晚期、轉移性、或局部晚期但需要進行毀損性手術(disfiguring surgery)或肢體截肢以達到完整性外科切除的病人。
- 理由:
1. NTRK基因融合腫瘤的病人存有高度臨床需求取得有效治療,在許多罕見的腫瘤類型可發現NTRK基因融合的表現。目前有限的臨床結果指出larotrectinib可能的相對治療效益將主要來自患有高比例表現NTRK基因融合之腫瘤的兒童及成人病人族群。
 2. 不建議收載larotrectinib的理由主要是在建議者建議的價格之下,**其成本效果估計值是不可接受的高且具不確定性**,須降低藥價。
 3. PBAC還建議在PBS做出最終的給付建議之前,應等待澳洲醫療服務諮詢委員會(MSAC)對於支付NTRK基因檢測與否先提出意見。

主要醫療科技評估組織報告 (III)

加拿大CADTH (2019年10月31日)

→ **不建議**給付 **larotrectinib** 用於治療有 **NTRK** 基因融合之局部晚期或轉移性實體瘤的成人及兒童病人。

→ 理由：

1. **不確定larotrectinib相較於現有治療選擇或最佳支持性療法是否具有淨臨床效益**。Larotrectinib治療似乎具有抗腫瘤活性，但其臨床效益幅度具有相當大的不確定性，由於：

- (1)在納入的試驗及合併分析的病人群中存在**異質性**^{註1}
- (2)無法根據腫瘤類型評估治療結果的差異
- (3)**缺乏證據**決定NTRK基因融合是否為所有腫瘤類型的**致癌驅動因子**
- (4)**缺乏有NTRK基因融合病人在現有治療下的治療結果之歷史證據**
- (5)**缺乏證據**支持 ORR 作為PFS及/或OS的**替代指標**

2. 由於納入分析的病人族群之腫瘤類型存在異質性，因此對於決策所需的重要指標，如OS及PFS並無法解釋

3. 由於合併分析病人群的異質性導致臨床效益幅度存在相當大的不確定性，**故無法對larotrectinib 相較於現有治療的成本效益做出結論**。

4. Larotrectinib具備抗腫瘤活性的主要評估指標，對於ORR有不同的評估方法，且對於是否具有NTRK基因融合的納入條件存在差異性。

註1: 納入合併分析的病人族群其試驗設計存在異質性，包括不同試驗組別的病人族群。各試驗設有不同的主要評估指標，對於ORR有不同的評估方法，且對於是否具有NTRK基因融合的納入條件存在差異性。

65

主要醫療科技評估組織報告 (IV)

加拿大CADTH (2019年10月31日)

→ **整體來說**，pERC認為需要進一步證據來確認**larotrectinib**在更廣泛病人族群中的**療效及安全性**，以及需要進一步證據來確認有**NTRK**基因融合表現對於腫瘤**預測和預後之影響**；因此，委員會無法對所有有NTRK基因融合的病人概括整體試驗結果。但是，pERC進一步認為，目前並無法克服試驗的限制，且這些限制會影響試驗結果的解釋，及NTRK基因融合是否為致癌的驅動因子具不確定性。

→ 綜合上述，委員會無法對於有**NTRK**基因融合的所有腫瘤類型都具淨臨床效益**(net clinical benefit)**得出結論。

66

免疫檢查點抑制劑之效益分析

舉辦國際研討會

- 2018年健保署委請CDE協助辦理藥品給付協議 (MEA) 國際研討會，會中邀請英國NICE、澳洲PBAC及韓國相關領域教授分享其國家執行藥品給付協議方式及執行經驗。

新增MEA相關機制

- 為加速新藥納入健保給付，衛福部公告MEA相關法規，健保署可運用多元協商機制，加速引進好的新藥。

IO納入健保給付

- 歷經數次PBRs會議，綜合考量藥品療效及安全性、醫療成本效益、健保財務衝擊、臨床未被滿足的需求與醫療倫理等多項因素後達成共識，於2019年度管控經費支出於8億元以下。

進行IO安全性及十大癌症給付藥品治療缺口評估

委請CDE HTA組進行整體IO藥品安全性評估，及進行十大癌症給付藥品治療缺口評估。
藥品收載協議機制建議。

進行IO藥品HTA評估

- 自2015年起，健保署委請CDE HTA組分別進行4種IO藥品HTA評估。

2015-2017

2017

2018年8月

2018年9月

2019年4月

IO：免疫檢查點抑制劑

67

Improving access to high-cost drug in oncology

8 Indications

- MM
- NSCLC
- UC
- HL
- HNSCC
- GC
- RCC
- HCC

Keep **listing price** preferable to pharmaceutical company
-- Using **local PE study** to markup

Drug expenditure cap: 800 millions NTD (25.5 million USD)

3 drugs

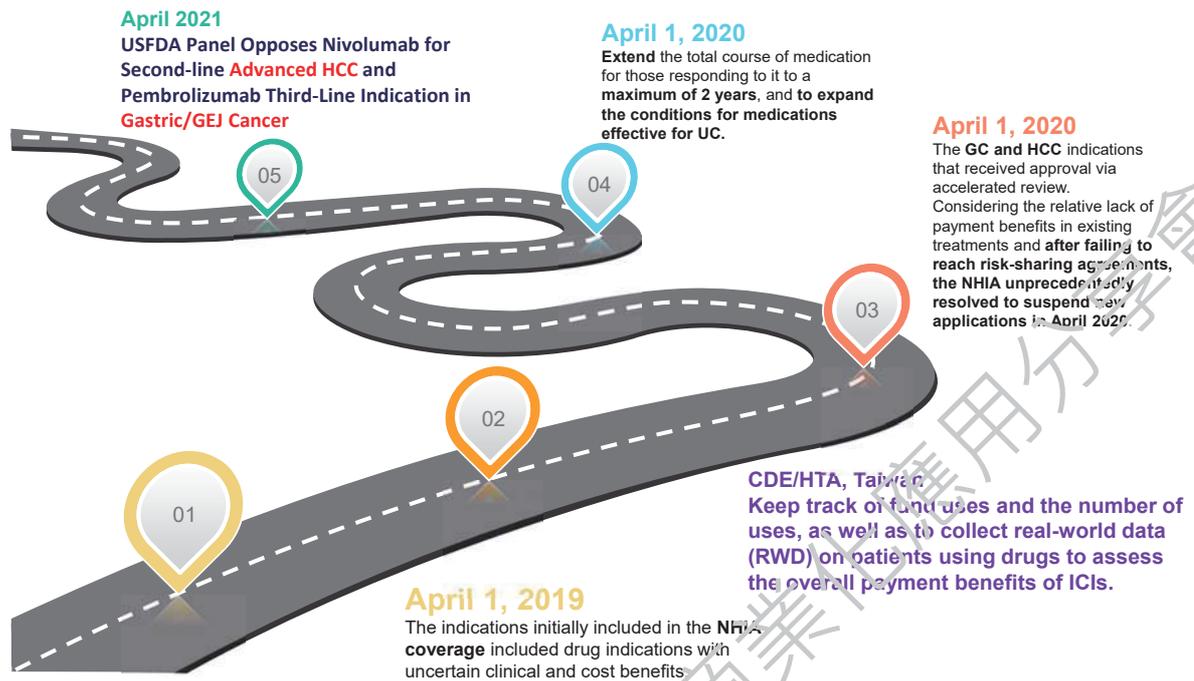
Pembrolizumab

Nivolumab

Atezolizumab

MEA: Financial-based agreements

IO drugs - Reassessment and Disinvestment



European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2021; 25: 6548-6556.

免疫檢查點抑制劑之效益再評估

European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2021; 25: 6548-6556

Real-world results of immune checkpoint inhibitors from the Taiwan National Health Insurance Registration System

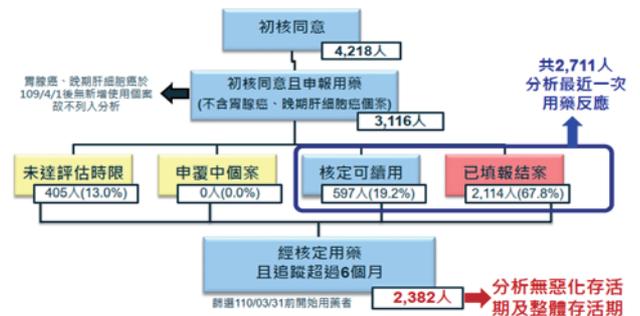
S.-T. HSIEH¹, H.-F. HO², H.-Y. TAP², L.-C. CHIEN¹, H.-R. CHANG¹, H.-P. CHANG², Y.-W. HUANG², J.-J. HUANG², H.-J. LIEN², L.-Y. HUANG¹, P.-C. LEE^{3,4}

¹Division of Health Technology Assessment Center for Drug Evaluation, Taipei, Taiwan
²National Health Insurance Administration, Ministry of Health and Welfare, Taipei, Taiwan
³National Health Insurance Administration, Ministry of Health and Welfare, Taipei, Taiwan
⁴College of Medicine, National Cheng Kung University, Taipei, Taiwan

Szu-Ting Hsieh and Hsiao-Feng Ho are co-first authors
 Li-Ying Huang and Po-Chang Lee are co-respondents

癌症免疫藥品登錄系統狀態

資料擷取區間：108/4/1~110/9/30



財團法人醫藥品查驗中心 Center For Drug Evaluation

1

衛生福利部中央健康保險署. 癌症免疫新藥續用或結案回報情形.
https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=7157A9A3E2A3B110&opn=5FE8C9FEAE863B46

Key Messages

The Impact of HTA in ICIs policy

Under a universal health coverage (UHC) system, how to optimize drug value with a fair price is important for a sustainable healthcare system

Increase Patients' Access to New Drug

- Horizon Scanning
- Managed Entry Agreement (MEA)
- Reassessment

Since 2007, Taiwan began conducting health technology assessments (HTA)

Regulatory-HTA Collaboration

- Guidance on parallel consultation
- Parallel Scientific Advice

Acknowledgement

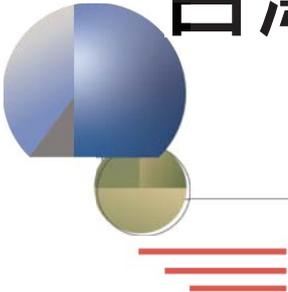
- CDE/HTA Team, Taiwan
- The Ministry of Health and Welfare (MOHW) and National Health Insurance Administration (NHIA) for financial support

Thank You
For Your
Attention



<https://www.cde.org.tw/HTA/>

2023.09.08_創新生物藥之商業化應用分組會



台灣新藥研發引用境外數據 之審查重點與考量



2023.09.08_創新生物藥學工業化應用分亨會

台灣新藥研發引用境外數據之 審查重點與考量

彭偉倫 醫師/資深審查員

2023.09.08



財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

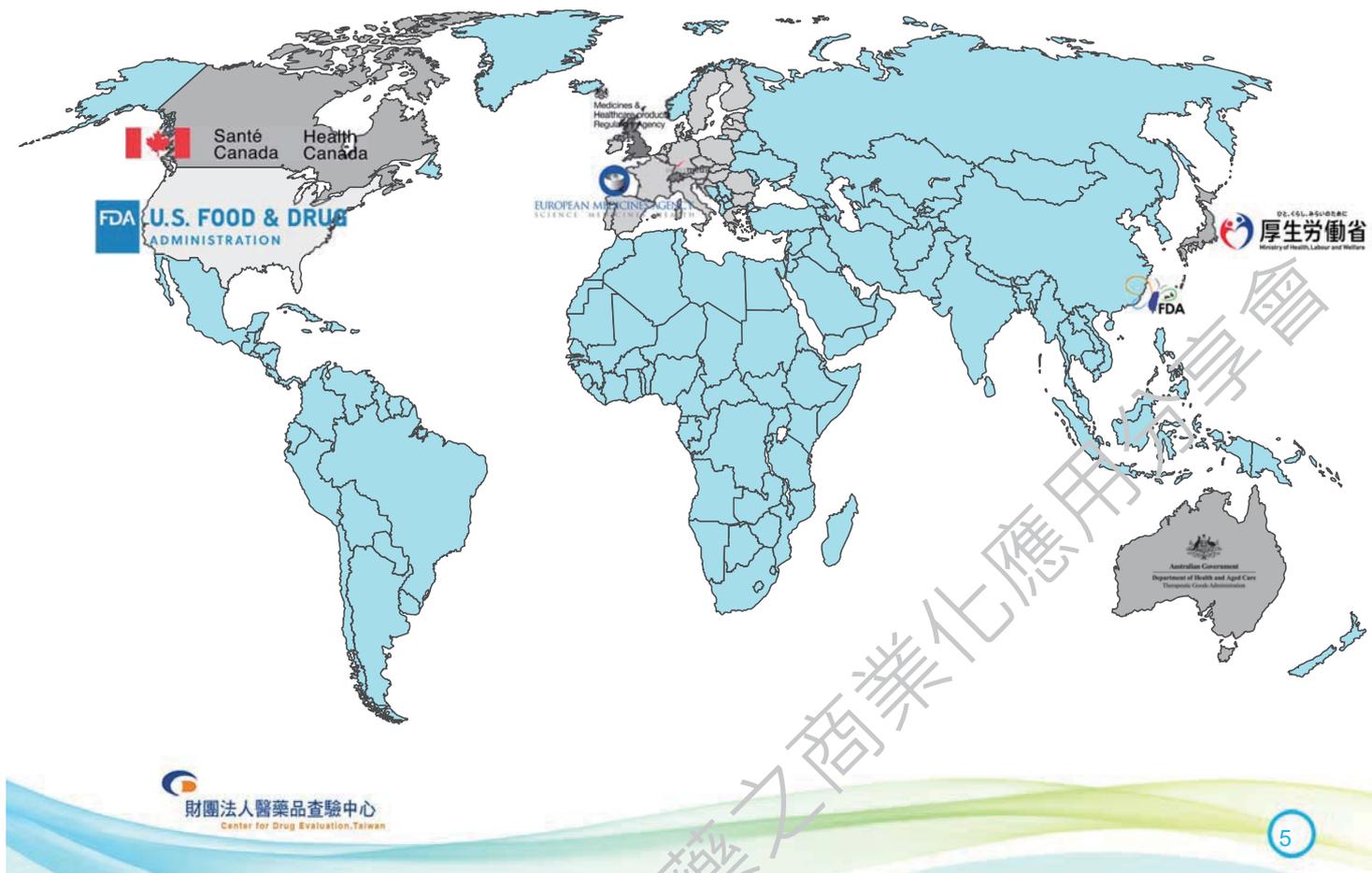
DISCLAIMER

- 本次演講內容僅代表個人觀點。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主管機關之指示為準。
- This presentation was not officially cleared, and the views offered here do not necessarily represent the official positions at MOHW, including TFDA.

OUTLINE

- INTRODUCTION
- ICH E5
- ICH E17
- BSE REVIEW
- EXAMPLES

INTRODUCTION



新藥查驗登記審查



銜接性試驗評估

Bridging Study Evaluation



新藥查驗登記

New Drug Application

銜接性試驗評估

Efficacy/Safety Data
from
Foreign Countries

Extrapolate ?

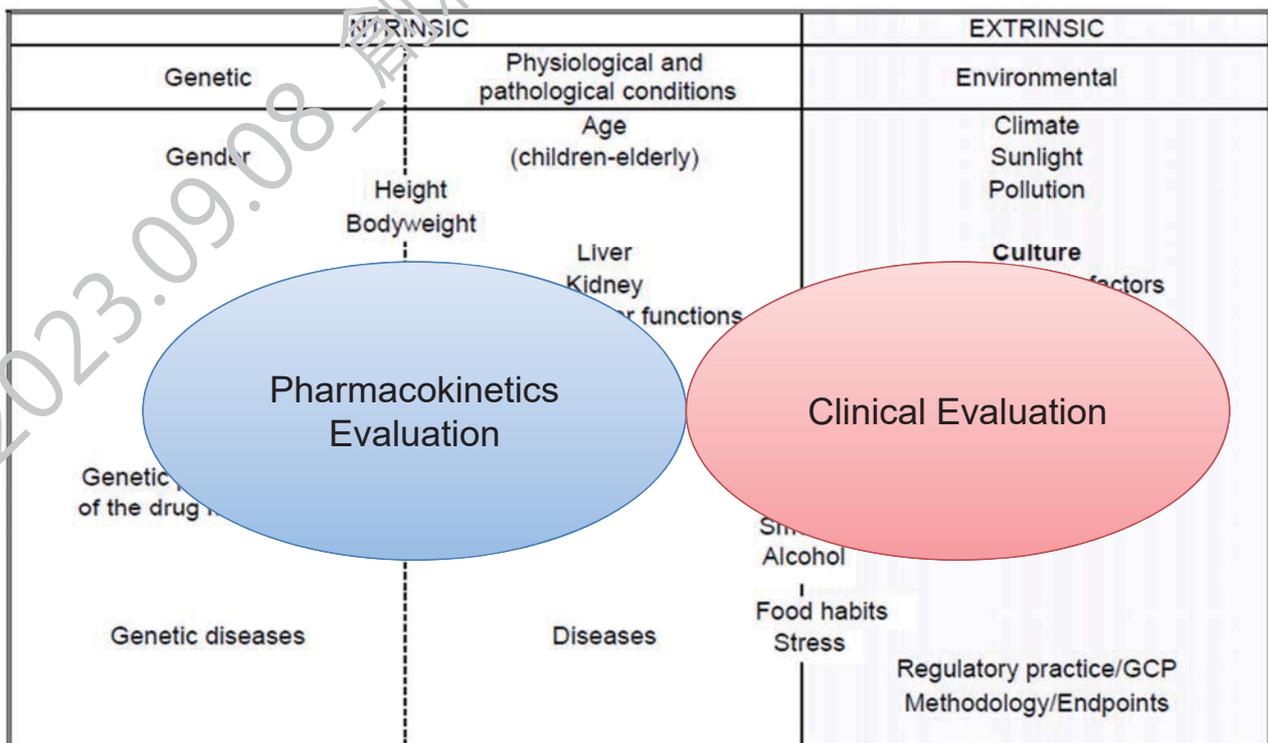
Taiwanese

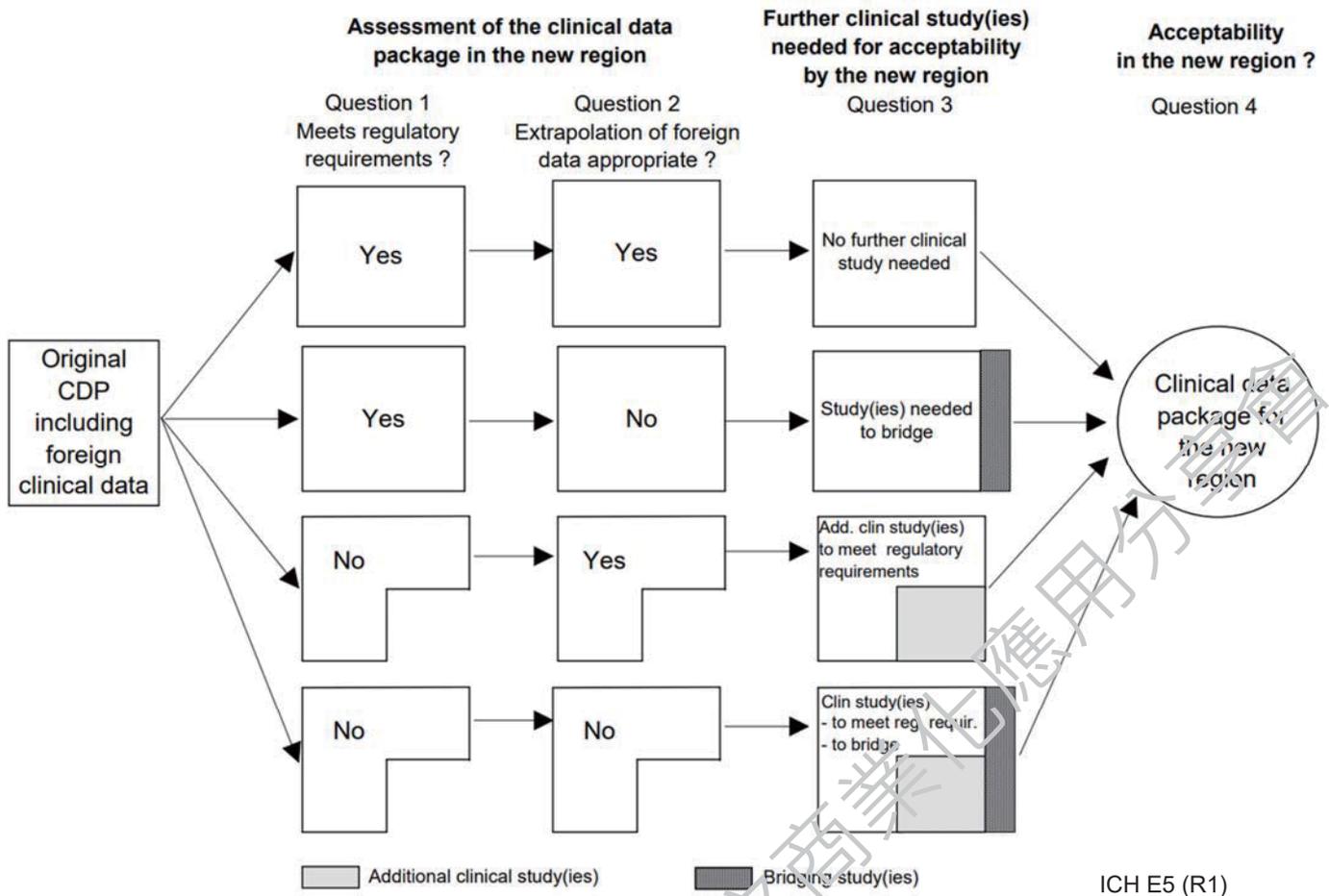
ICH E5

Scientific Basis: ICH E5

- Objective of ICH E5:
 - How to accept data from foreign region for a new region and to minimize duplication of clinical data in new region
- Main contents of ICH E5 (including Q/A):
 - Methods of characterizing ethnic sensitivity
 - Ethnic differences: intrinsic and extrinsic factors
 - Provide “bridging study” strategy for new region
 - Describing types of bridging studies
 - MRCTs, including a region of interests, could serve as a bridging study

Ethnic Factors Defined in ICH E5



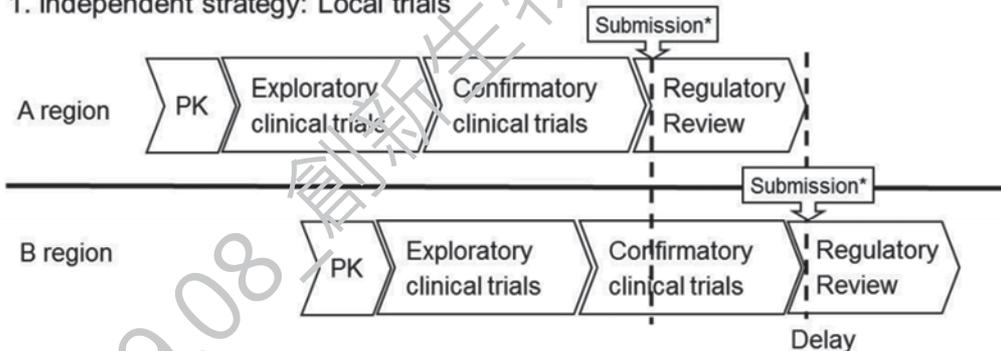


ICH E17

ICH E17

- Objective of ICH E17:
 - Increasing the acceptability of MRCTs in global regulatory submissions
 - MRCT: A clinical trial conducted in more than one region under a single protocol
- 直接在planning stage就納入所有應考慮的regions
- 直接進行MRCT
- 以MRCT的結果進行查驗登記

1. Independent strategy: Local trials



2. Global strategy: representative example of MRCTs

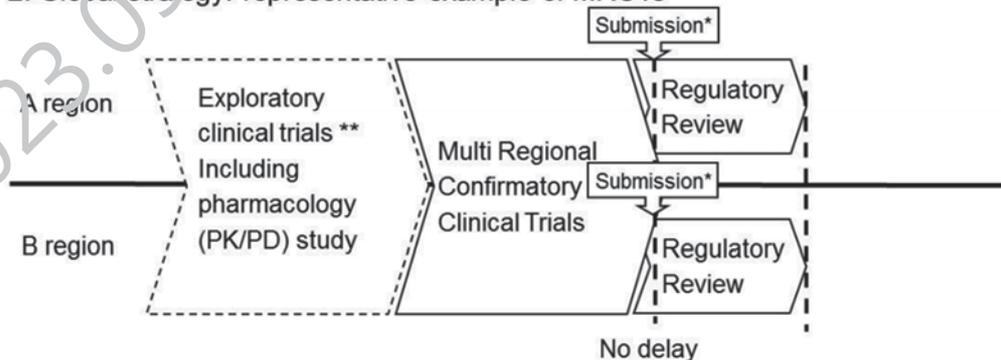


Figure 1. Illustrations of clinical drug development workflow across regions for drug submission and regulatory review in independent and global strategies

*: Marketing Authorization Application/New Drug Application

** : Could be parallel single region trials or MRCTs

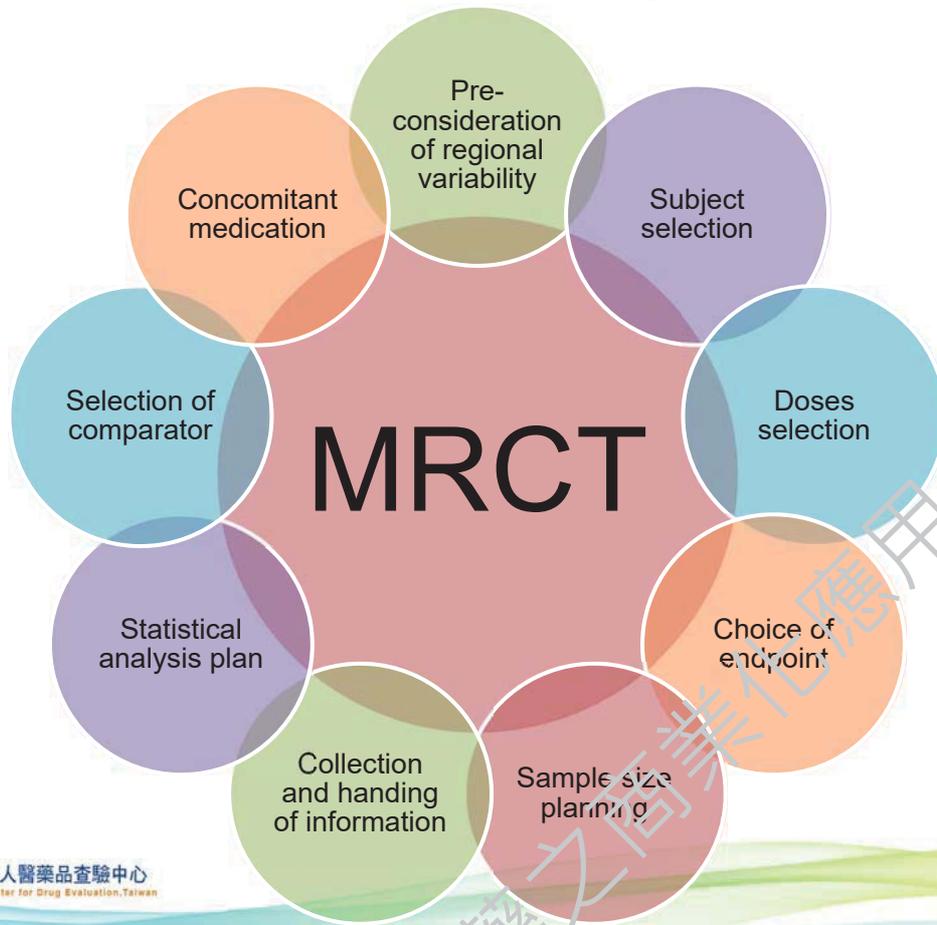
Consideration of Ethnic Factors (1)

- As in ICH E5, ethnic factors are defined as
 - Intrinsic factors (eg. genetic, physiological)
 - Extrinsic factors (eg. medical practice)
- Should be identified during the planning stage, information about them should be collected and evaluated when conducting MRCTs
- MRCTs should be designed to provide information to support an evaluation of whether the overall treatment effect applies to subjects from participating regions

Consideration of Ethnic Factors (2)

- Evaluation of subgroups defined by intrinsic and extrinsic factors
 - Pre-specified in the protocol & SAP
 - Plausibly predictive of differential response to treatment
- examples of subgroups
 - Disease stage (mild/mod/severe)
 - Race and/or ethnicity (Asian, Black, Caucasians)
 - Genetic factors (polymorphisms of drug metabolizing enzymes)
 - Pooled subpopulation

MRCT Design



BSE REVIEW

藥品查驗登記審查準則

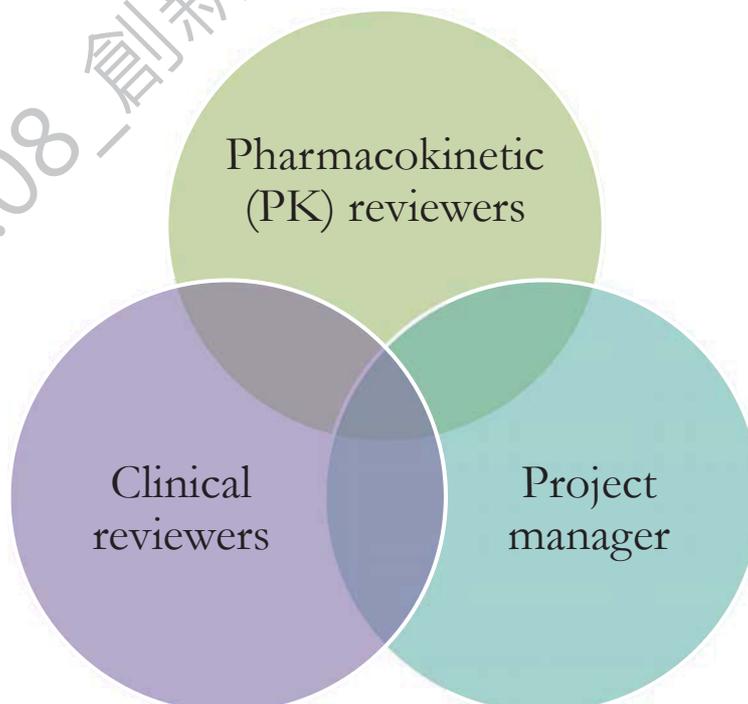
• 22-1條

- 下列藥品除已於我國進行對國人用藥安全性及有效性具代表性之臨床試驗，且能提供東亞人種之藥物動力學資料者外，應申請銜接性試驗評估：
 - 一、新成分新藥及屬新成分之生物藥品。
 - 二、其他經中央衛生主管機關公告應申請銜接性試驗評估之藥品。
- 經中央衛生主管機關認定符合小兒或少數嚴重疾病藥品審查認定要點、細胞治療及基因治療製劑者，免申請前項銜接性試驗評估。

• 22-2條

- 非屬前條應申請銜接性試驗評估之藥品，得自行決定是否申請該試驗評估；其決定不申請而逕辦理查驗登記，經中央衛生主管機關審查認有必要者，仍應執行銜接性試驗。

BSE Review Team



申請銜接性試驗評估應檢附資料

- 銜接性試驗評估查檢表
- 藥品之完整臨床試驗數據資料 (complete clinical data package [CCDP])，且宜含東亞人種資料。
- 藥品之中文或英文仿單 (適應症與劑型劑量)

附錄F、銜接試驗評估之查檢表

銜接性試驗評估之查檢表		資料提供有無	資料冊數、頁數
I、藥品於各國之臨床試驗情況		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
II、完整臨床試驗數據資料 (Complete Clinical Data Package)，至少應包含新藥查驗登記資料之專家審查報告 (NDA expert report) 或試驗主持人手冊 (Investigator's Brochure)，且宜有藥品之適應症與用法用量資訊 (含有不同族群間的比較分析，請一併提供)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
III、有別亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IV、亞洲(族)的藥動、安全性及療效性資料和其他族群比較		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V、自我評估(請舉證評估之參考依據或文獻資料)		是否未知	<input type="checkbox"/>
1、在臨床治療劑量下，藥品有效成分是否顯示具非線性藥動學性質者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2、藥品在建議劑量及用法範圍內，療效及安全性與藥效學相關曲線是否成驟升趨勢者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3、藥品之療效範圍是否狹窄？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4、是否為高度代謝藥品，特別是經單一代謝途徑，因而導致藥品交互作用可能性增加者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5、藥品代謝是否需經由族群差異性質之基因多形性酵素，且具臨床重要性者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6、是否為前趨藥品方式給藥，而該藥品會經族群差異性質之酵素轉換者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7、藥品之生體可用率是否會因個體差異而產生極大差異者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8、藥品是否因生體可用率低，而易受飲食影響吸收者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9、藥品是否為常需與其他多種藥物併用者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10、藥品是否為常易被濫用者？例如止痛劑及鎮靜劑	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11、主要試驗族群與我國適用此藥之適應症族群的流行病學現象 (含自然病史、致病機轉及盛行率、對類似藥品之療效與安全性)，是否不同？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12、其他重要具有族群敏感性的因素 (例如醫療行為是否有所不同)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VI、藥品上市後之安全性資料		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
自我總結評估 (以上因素請自我評估有無臨床意義，並評估申請藥品的利害權衡，例如藥品所申請的適應症是否為嚴重疾患，藥品是否有其他替代療法，藥品資料所顯示之族群差異是否可容忍等)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Review Strategy

- Thorough review of intrinsic/extrinsic factors of ethnic sensitivity (12 items)
- Comparison of PK profile (AUC & C_{max}) and PD (if any) between Caucasians (or overall study population) and East Asians
- Comparison of clinical efficacy and safety between Caucasians (or overall study population) and East Asians

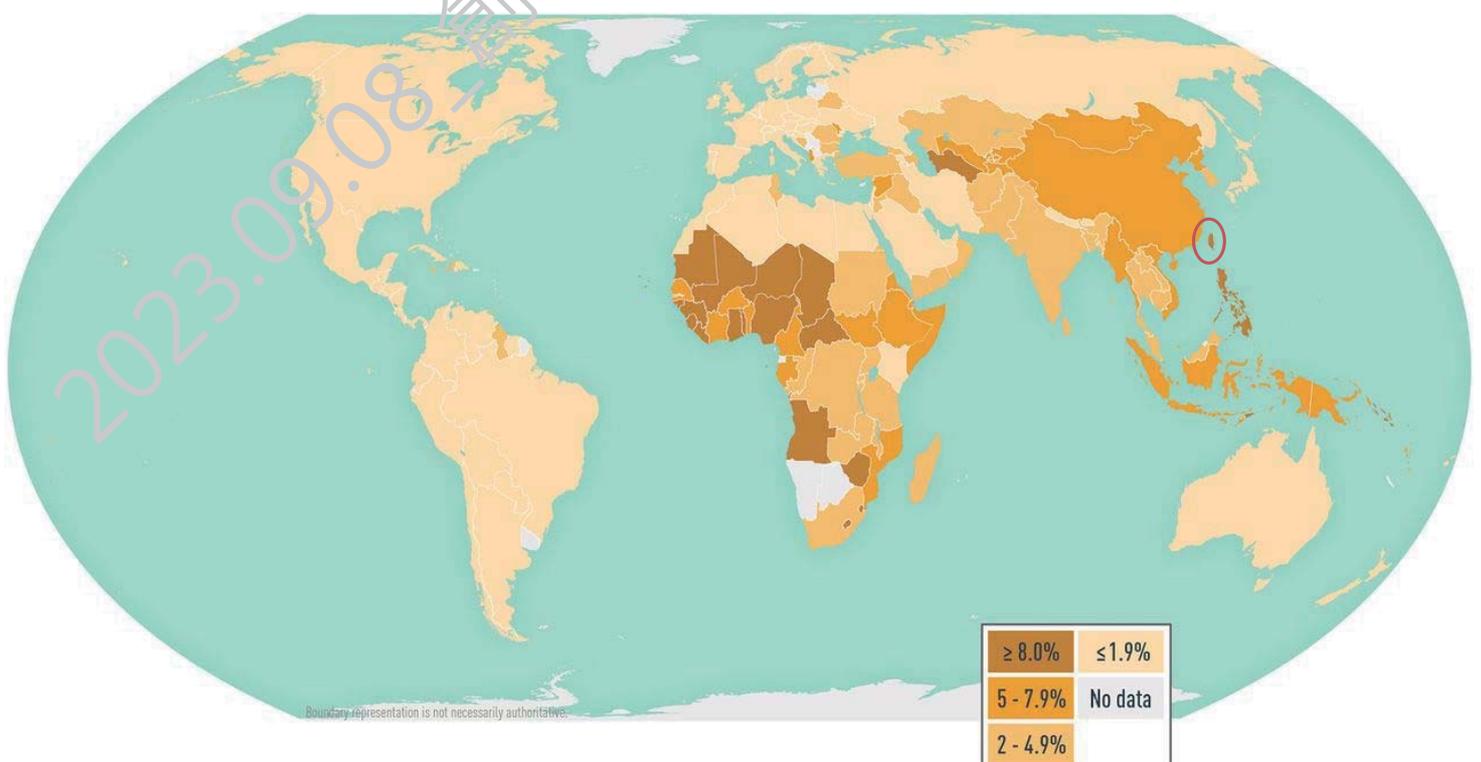
Clinical data of East Asians:

- Bridging study results
- East Asian phase II dose-response data
- Subgroup analysis of East Asians subjects of MRCTs
- East Asian phase III data

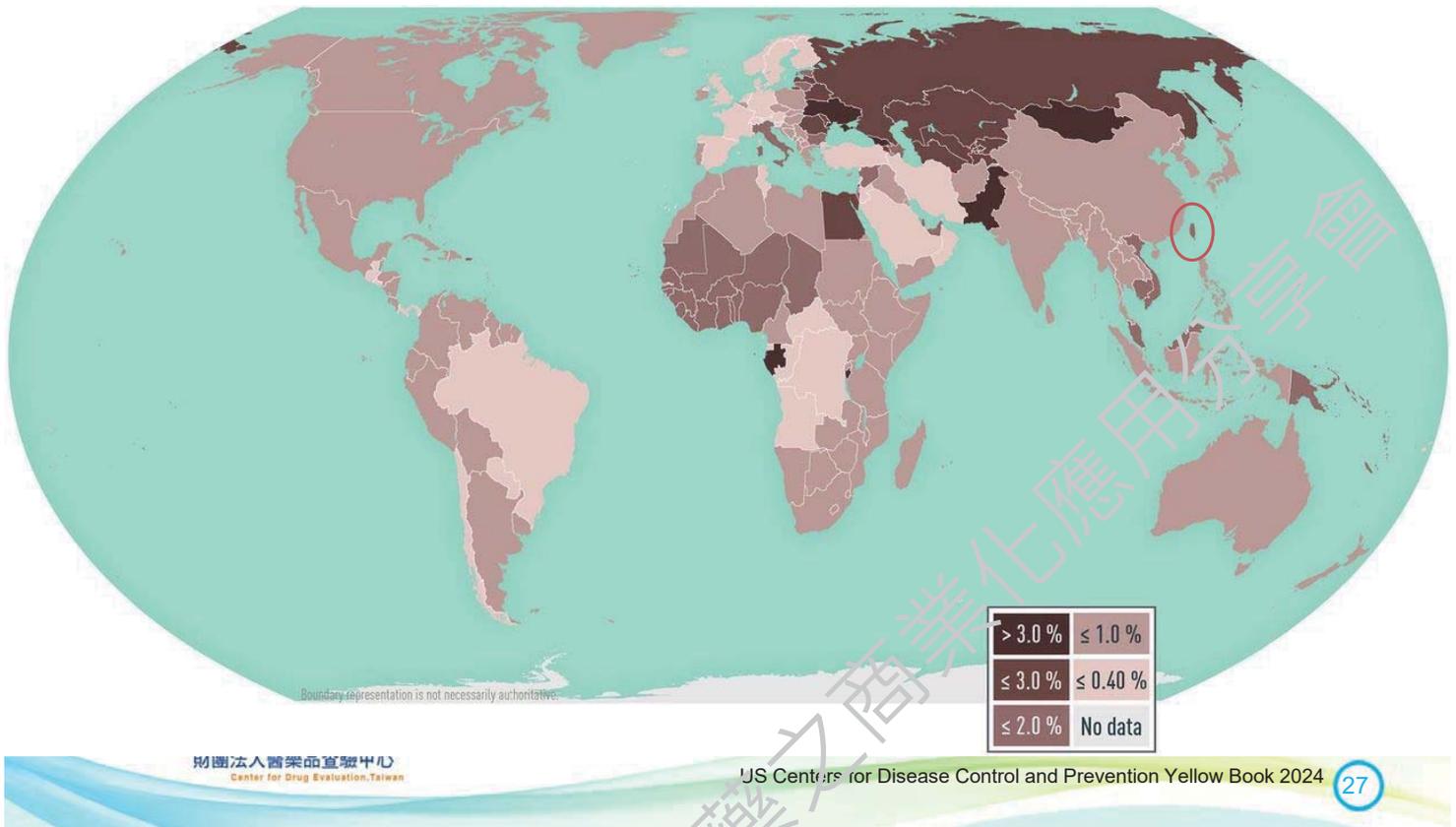
Particular Intrinsic/Extrinsic Factors in Taiwan- Venothrombotic Events (VTE)

- Low incidence of VTE after orthopedic surgery of lower limbs in Taiwan and anticoagulant was not routinely given.
- Impact of benefit/risk evaluation of new anticoagulants indicated for VTE prophylaxis after orthopedic surgery in lower limbs

Particular Intrinsic/Extrinsic Factors in Taiwan- Hepatitis B



Particular Intrinsic/Extrinsic Factors in Taiwan- Hepatitis C



Particular Intrinsic/Extrinsic Factors in Taiwan- Hepatitis B and Hepatitis C

- Risk of reactivation of Hepatitis B and Hepatitis C by immunosuppressants or anti-cancer treatment (e.g. rituximab)
- Additional risk minimization measures (RMP) for some immunosuppressants in Taiwan required

Particular Intrinsic/Extrinsic Factors in Taiwan-Tuberculosis (TB)

Estimated TB incidence rates, 2021



Particular Intrinsic/Extrinsic Factors in Taiwan-Tuberculosis (TB)

- Immunosuppressants (e.g. TNF-alpha inhibitors) may reactivate latent TB
- Latent TB screening by PPD, before drug initiation, is not applicable in Taiwan due to universal BCG vaccination since 1951
- Taiwan RMP for latent TB screening (more complex methods) established

Consequences of BSE

- Inadequate data submitted
 - BSE cannot be reviewed, bridging study not waived.
- No or little ethnic difference
 - Adopted foreign data, no label modification or action
- Ethnic difference existed
 - No label modification if clinical insignificance
 - Label modification if clinical significance
 - Posology
 - Indication
 - List bridging data
 - List additional safety information
 - Special warning or monitoring procedures
 - Risk minimization measures and special pharmacovigilance
 - Not approval, further East Asians data required
- Case by case most of the time !

EXAMPLES

Nemonoxacin

- Non-fluorinated quinolone
- 適應症：治療成人對Nemonoxacin有感受性的致病菌所引起之感染：適合於門診治療之輕度社區性肺炎。

	Nemonoxacin 500mg 組		Levofloxacin 500mg 組		率差 % (95% 信賴區間)
	n / N	%	n / N	%	
China, Taiwan	300 / 328	91.5	143 / 160	89.4	2.1 (-3.6, 7.7)
China	56 / 60	93.3	46 / 52	88.5	4.9 (-5.9, 15.6)
Taiwan, South Africa	67 / 89	75.3	72 / 90	80.0	-4.7 (-16.9, 7.5)
合計	423 / 477	88.7	261 / 302	86.4	—

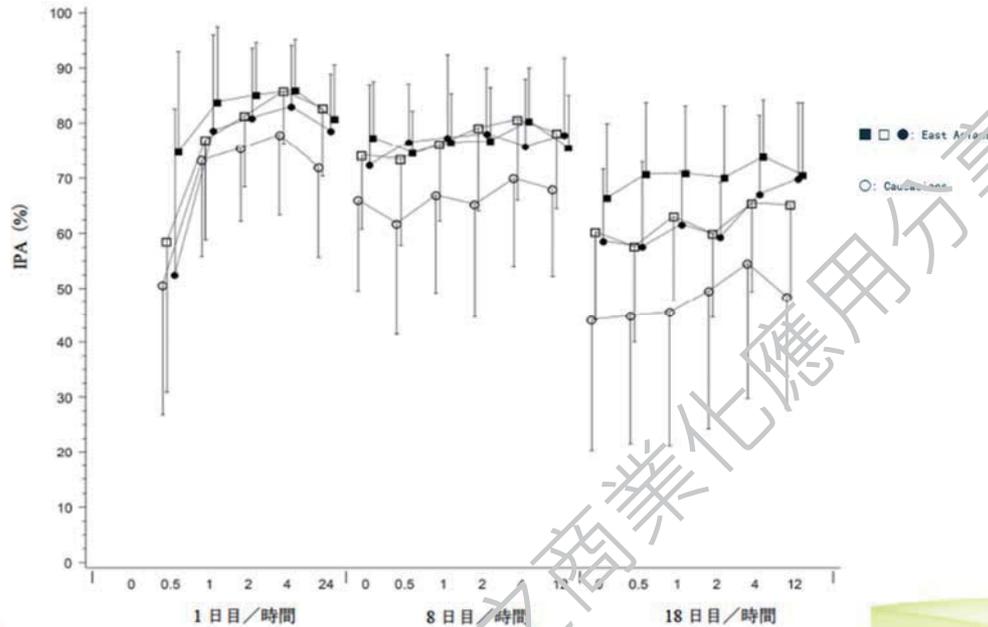
%：百分比計算分母為臨床有效、臨床無效和無法評價的受試者總例數。臨床有效率 = $100 \times \text{臨床有效病例數} / (\text{臨床有效病例數} + \text{臨床無效} + \text{無法評價病例數})$ 。

Prasugrel

- A new-generation thienopyridine antiplatelet agent
- A prodrug; active metabolite: R-138727
- Indication: acute coronary syndrome (ACS) with PCI
- Posology in US and EU:
 - Loading dose (LD): 60 mg single dose
 - Maintenance dose (MD): 10 mg QD
- Posology in Japan and Taiwan:
 - Loading dose (LD): 20 mg single dose
 - Maintenance dose (MD): 3.75 mg QD

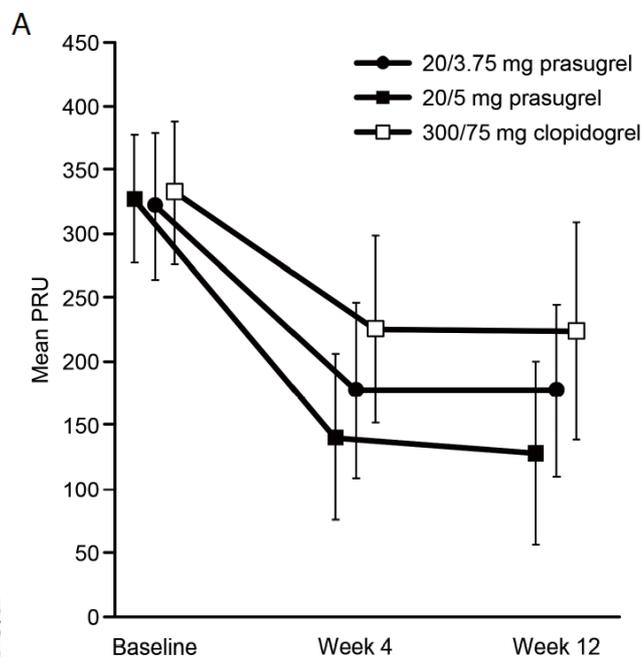
Ethnic Difference

- PK of active metabolite R-138727*
 - AUC 1.4 times higher in Japanese than Caucasian
 - C_{max} 1.2 times higher in Japanese than Caucasian
- PD (IPA, inhibition of platelet aggregation) of prasugrel after 60 mg loading dose & 10 mg/5 mg maintenance dose*

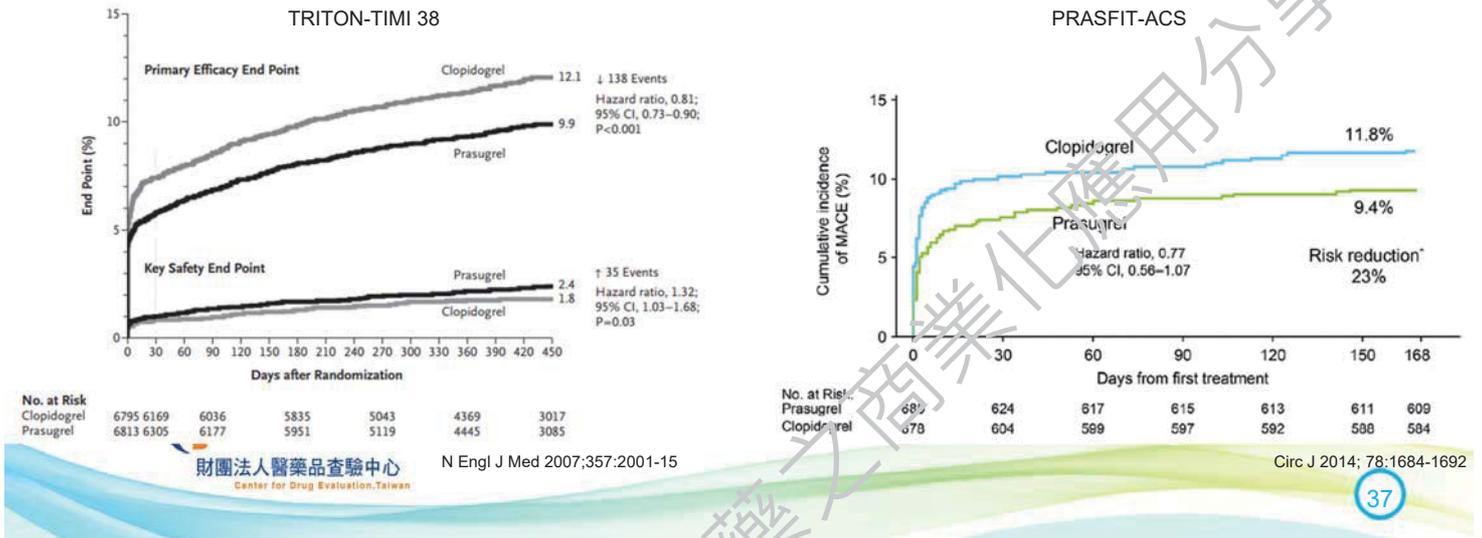


Lower Target Dose for East Asians

- The inhibition of platelet activity, measured by PRU (P2Y12 reaction unit), was still comparable to clopidogrel 300/75 mg when target dose of prasugrel was lowered to 20/3.75 mg in Japanese subjects.



	TRITON-TIMI 38	PRASFIT-ACS
Population	Mainly Caucasian	Japanese
Prasugrel	LD: 60 mg MD: 10 mg	LD: 20 mg MD: 3.75 mg
Clopidogrel (control)	LD: 300 mg MD: 75 mg	LD: 300 mg MD: 75 mg
Major TIMI Bleeding	Prasugrel 2.4% Clopidogrel 1.8% HR:1.32 (1.03-1.68)	Prasugrel 1.9% Clopidogrel 2.2% HR:0.82 (0.39-1.73)



Erdafitinib

- Inhibit FGFR (fibroblast growth factor receptor) pathway signaling
- Indication (accelerated approval): Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma that has:
 - Susceptible FGFR3 or FGFR2 genetic alternations, and
 - Progressed during or following at least one line of prior platinum-containing chemotherapy
- Posology: Oral 8-9 mg QD
Dose modification according to phosphate level and adverse reactions

Ethnic Difference

- Pharmacokinetics
 - Total erafitinib exposure: 1.3-fold higher in Japanese
 - Free erafitinib exposure: 2-fold higher in Japanese
- Clinical
 - Limited Asian subjects for evaluation: 8 for efficacy and 59 for safety
 - Higher rate of some adverse events for Asians:
 - Hyperphosphatemia (93.2% vs. 75.5%)
 - Increased AST (39.0% vs. 8.5%)
 - Increased ALT (32.2% vs. 16.0%)

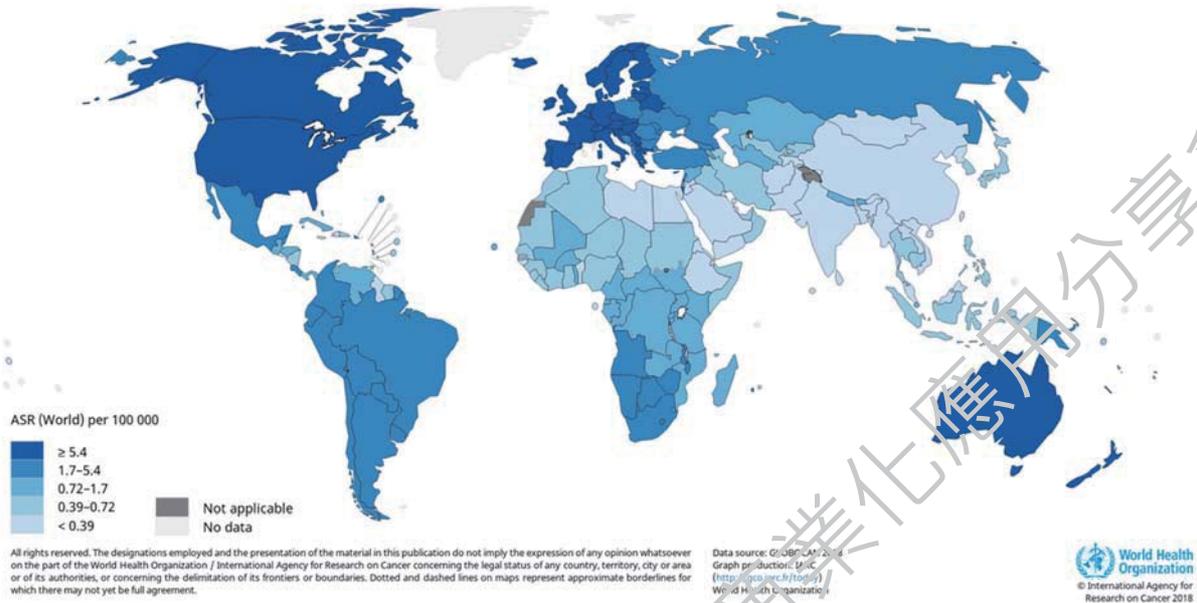
Regulatory Decision

- No additional East Asian data required before accelerated approval
 - Unmet clinical need
 - Monitor of phosphate, AST and ALT in clinical practice
 - Dose modification according to safety recommended
- Further East Asian data from post-marketing confirmatory trial required

Pembrolizumab

- 第一個申請的適應症：黑色素瘤

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, melanoma of skin, both sexes, all ages



Pembrolizumab for 2nd line NSCLC KEYNOTE-010 (MRCT)

Advanced NSCLC
Progression after platinum-based therapy (*EGFR* TKI or *ALK* inhibitor if indicated)
PD-L1 TPS ≥ 1%

Randomized
Open-label

Pembrolizumab 2 mg/kg
N = 344 (East Asian = 64)

Pembrolizumab 10 mg/kg
N = 346 (East Asian = 64)

Docetaxel 75 mg/m²
N = 343 (East Asian = 62)

Stratification factor:

- ECOG performance status (0 vs. 1)
- Region (East Asia vs. non-East Asia)
- PD-L1 TPS (≥ 50% vs. 1-49%)

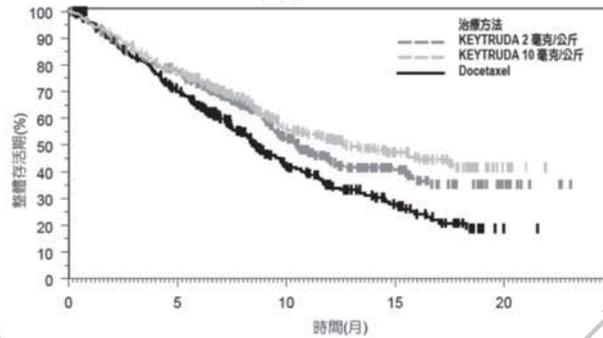
- Primary endpoints: Overall survival (OS)
Progression free survival (PFS)

Pembrolizumab for NSCLC

- Meta-analysis from 191 randomized controlled trials of NSCLC (1975-2010), involving 6,806 Asian and 41,563 Caucasian. Asian ethnicity was associated with an improved OS based on multiple regression analysis

J Thorac Oncol 2011; 6: 1030-1038

圖 10：試驗 KEYNOTE-010 整個族群病人(TPS≥1%)的整體存活期的 Kaplan-Meier 曲線



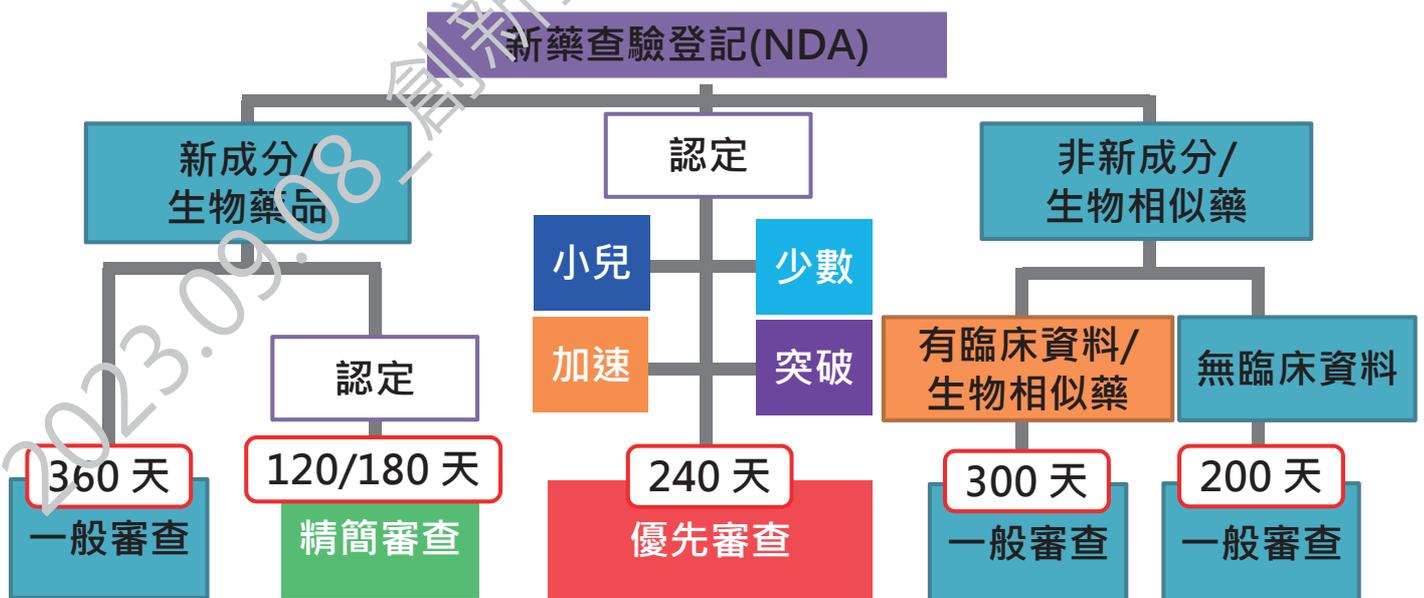
處於試驗中人數

KEYTRUDA 2 毫克/公斤	344	259	115	49	12
KEYTRUDA 10 毫克/公斤	346	255	124	56	6
Docetaxel	343	212	79	33	1

試驗 KEYNOTE-010 共收納了 191 位來自東亞地區的受試者，根據較主要分析時間點額外 6 個月的追蹤，對 TPS ≥50% 之東亞子族群及整個東亞子族群病人(TPS ≥1%) 進行回溯性事後分析，比較合併 KEYTRUDA 2 毫克/公斤及 KEYTRUDA 10 毫克/公斤兩治療組和 docetaxel 組的結果。在 TPS ≥50% 之東亞子族群中，合併 KEYTRUDA 兩治療組[n=47]和 docetaxel 組[n=26]的整體存活期風險比為 0.48 (95% CI: 0.22, 1.07)；在整個東亞子族群病人中，合併 KEYTRUDA 兩治療組[n=125]和 docetaxel 組[n=66]的整體存活期風險比為 0.83 (95% CI: 0.53, 1.30)。由於東亞族群試驗人數有限，未能就這些試驗結果下任何定論。

KEYTRUDA仿單(衛部菌疫輸字第001025號)

新藥查驗登記審查優化措施



- ✓ 精簡審查：
 - 第一類：NCE +FDA, EMA, MHLW 其中2地區核准，經事前評估未具族群差異且非有條件准予免除BSE。
 - 第二類：NCE +FDA, EMA, MHLW 皆核准，經事前評估未具族群差異且非有條件准予免除BSE，且CMC相同。
- ✓ 優先審查：嚴重疾病、滿足醫療迫切需求。
- ✓ 加速核准：可採用替代性療效指標，上市後執行確認性試驗。
- ✓ 小兒少數：主要影響小兒族群或盛行率在萬分之五以下之嚴重疾病。
- ✓ 突破性治療：嚴重疾病或罕見疾病且經我國早期臨床證據顯示相較現行療法具重大突破性改善。

小兒或少數嚴重疾病藥品認定

小兒
少數

適用
對象

藥事法§7新藥
醫療迫切需求

嚴重疾病

小兒族群 or
盛行率在萬分之五以下疾病

審查
過程



BSE併NDA評估
無須事先提出銜接性
試驗評估(BSE)申請。

放寬CPP規定
執行國內關臨床試驗，
得免除製售證明、採用證明。



臨床試驗適度放寬
數目、受試者人數等方面
得依個案適度放寬。

加強上市後要求
展延前需檢送前5年國內罹
病人數、國內實際用量及
國內估計使用需求報告。

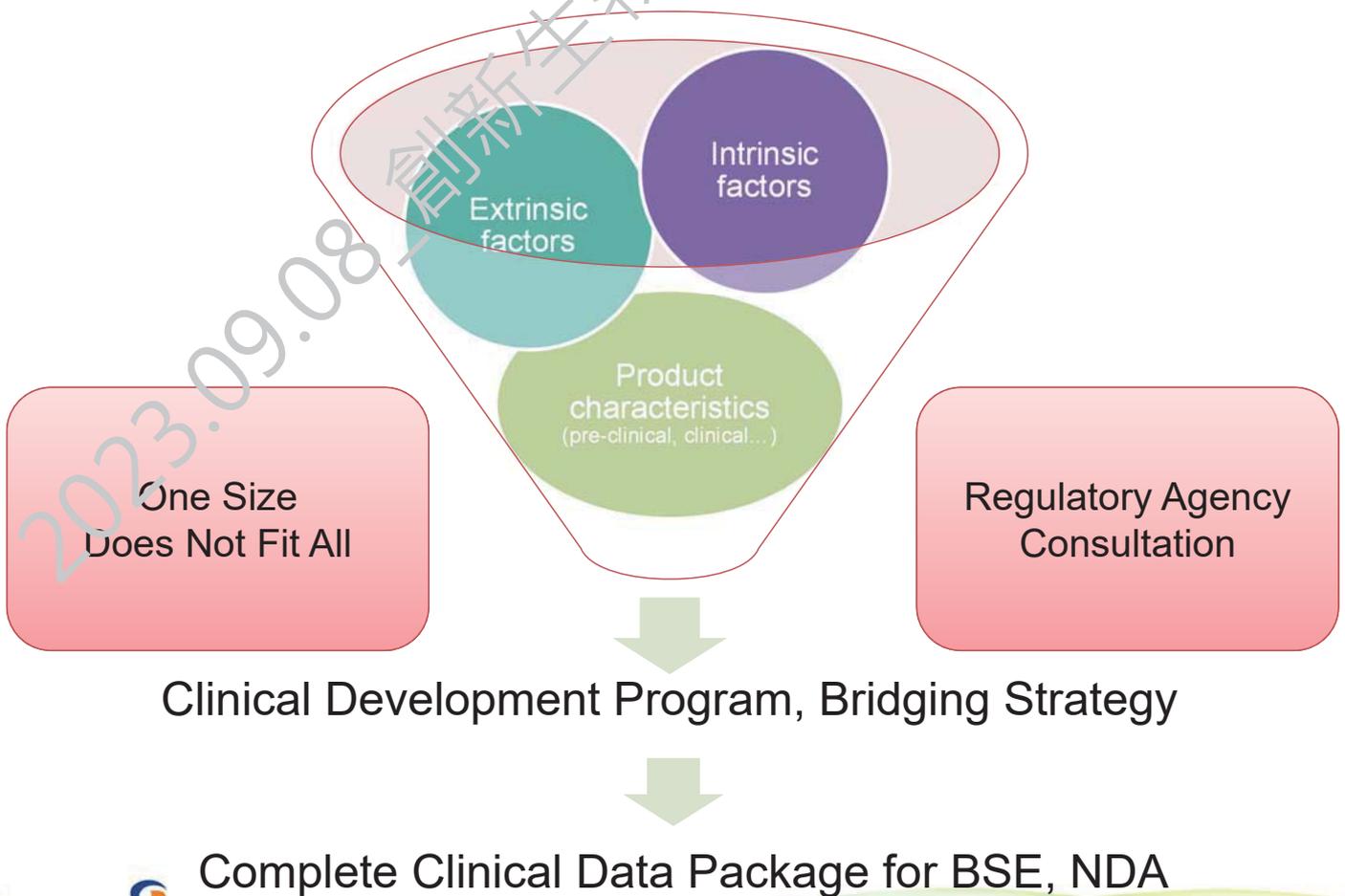
獎勵
措施

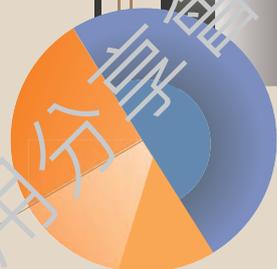


適用「優先審查機制」 審查天數**240天**



優先審查憑證 (小兒)





創新生物藥 商業化應用分享會

2023.09.08

指導單位



衛生福利部
Ministry of Health and Welfare

主辦單位



財團法人醫藥品查驗中心
Center For Drug Evaluation