

台灣藥品給付協議實施特性分析

高雅芝 董鈺琪*

目標：本研究欲由公開資料中，探討國內執行藥品給付「其他協議」政策之現況。**方法：**由中央健康保險署官網之公開資料，分析健保署與廠商簽訂之藥品給付其他協議特性。**結果：**2018年10月至2021年10月底為止，共要求77件藥品給付協議案例，其中12件仍在協議中，已簽訂的協議中，3件於2021年10月終止，2件重新再議。要求的協議中，以財務結果為基礎之協議有63件（82%），以療效結果為基礎之協議有4件（5%），未說明其他協議類型者有10件（13%）；以藥物治療（Anatomical Therapeutic Chemical, ATC）分類系統分析，案例中多數為抗腫瘤與免疫調節類藥物（ATC-L，約73%），其次為抗感染藥（ATC-J，約12%）。**結論：**各國支付者對於藥品給付關注的焦點議題各不相同，國內共擬會議中討論的焦點，多半是關注於藥品預算衝擊的問題。實施MEA之後，健保署得以再透過多元的協議內容，與廠商協議機密性價格折扣或療程費用上限等方式，以多種工具使新藥使用能與國際同步，不但促進病人對於新藥之可近性，同時也管控健保的財務支出。（台灣衛誌 2022；41(4)：383-396）

關鍵詞：給付協議、藥物給付

前 言

創新藥物有助於改善民眾健康，為治療特定疾病帶來一線生機。然而，受限於試驗設計、試驗結果與其數據穩健性，創新藥物的臨床效益證據往往有限，而這些治療通常所費不貲。因此創新藥物通常伴隨著許多不確定性，包括臨床效果、成本效益、或者是預算衝擊[1]。近年來，各國衛生主管機關為解決迫切的醫療需求以及具有重大公共衛生利益之議題，紛紛引進加速核准新藥許可證的制度[2]，因此新藥得以在療效證據尚不充足的情況下提早取得核准。然

而在新藥准入市場的流程中，對於各利益相關團體都充滿不確定性。原開發廠面臨新藥研發之高額成本、新藥上市後市場佔有率以及上市後收益之不確定性，而支付者則面臨新藥成本效益的不確定性。為解決這樣的不確定性，各國支付者逐漸引進新制度以收載新藥，例如以藥品給付協議（managed entry agreements, MEAs）做為工具，以促進昂貴新醫療科技之可近性[3]。

藥品給付協議為新藥提供上市的途徑，並且讓支付者在評估這些藥品時得以管控其不確定性[4]。給付協議在世界各國已經行之有年，依據經濟合作暨發展組織（Organization for Economic Co-operation and Development, OECD）於2019年發表之健康工作報告，已經有三分之二的會員國實施MEA制度。MEA制度容許支付者在臨床需求特殊情況下先行給付在原本的審查條件下無法給付的藥品，同時找到解決臨床與經濟不確定因素的方法。許多國家立法施行MEA，例如比利時、捷克、立陶宛、挪

國立台灣大學公共衛生學院健康政策與管理研究所

*通訊作者：董鈺琪

地址：台北市中正區徐州路17號

E-mail: yuchitung@ntu.edu.tw

投稿日期：2021年3月3日

接受日期：2022年7月29日

DOI:10.6288/TJPH.202208_41(4).111015



威、葡萄牙、及斯洛伐克等；法國與義大利則是在新藥收載時規範完整的MEA流程[5]。澳洲為亞太地區實行藥品給付協議經驗最豐富的國家[6]，簽訂MEA而給付的藥品必須提供證據以消除影響決策的不確定因素。英國主要使用折扣和免費劑量來影響價格。目標是提高成本效益和可近性，調整價格同時有助於控制預算衝擊[7]。

近年來，各類新藥（例如癌症新藥）紛紛上市，讓眾多病患引頸期待；但由於該等新藥往往價格昂貴，且實際臨床效能仍有待上市後一步驗證，為解決新藥對健保財務之衝擊及新藥效能表現之不確定性，我國衛生福利部中央健康保險署（以下稱健保署）於2018年9月正式公告，於「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」第三章「藥物給付協議」增列「其他協議」（以下稱MEA），保險人與廠商得視情況選擇以療效結果為基礎之協議或以財務結果為基礎之協議，或者併行，自公告迄今已經陸續簽訂許多藥品給付MEAs。

隨著各國實施MEA數年，國外陸續有相關實施特性研究發表，國內相關研究闕如。Ferrario與Kanavos分析比較比利時、英國、荷蘭與瑞典實施MEA的特性，發現英國簽訂的MEA主要為簡單折扣或免費劑量的協議；荷蘭與瑞典比較強調隨證據發展而給付的協議以解決不確定性；比利時則採用綜合財務與效果為基礎的協議，以限制預算衝擊並解決不確定性。這些國家簽訂MEA的藥品都是以抗腫瘤與免疫調節類藥品居多，根據藥物治療分類系統（Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] classification system）為ATC-L[7]。Robinson等人研究澳洲實施MEA的特性，約81%的MEA為簡單財務協議，主要以簡單折扣（32%）與給付上限（43%）為主；簽訂MEA的藥品以ATC-L類藥品為主（49%）[4]。Guarge等人在西班牙的研究發現，研究期間實施的協議（n=15），大約一半為分攤風險的協議（n=8），一半為分攤成本的協議（n=7）；簽訂協議的藥品多數為血液腫瘤科藥品（oncohematology）（n=11）[1]。

Anderson等人回顧在瑞典實施MEA的經驗，在56件簽訂的MEA中，屬於抗發炎類藥品（n=11）及血液製劑（n=12）簽訂的MEA都是簡單還款協議；C型肝炎藥品（n=10）與癌症藥品（n=14）則為風險分攤協議，包含簡單固定還款（simple flat rebate）、每病人給付上限（maximum costs per treated patients）、或與治療期間相關的階梯式還款（stepped rebates tied to treatment duration）等等[8]。這些研究可以提供給決策者參考，以了解簽訂MEA現況並評估給付機制，進而得以調整給付與核價制度促進新藥可近性。

健保署從2018年9月開始實施MEA制度迄今約3年，與廠商簽訂之MEA為機密性協議，關於這方面研究的文章在國內尚未發表。本研究由健保署官方網站公開之共同擬訂會議紀錄及其附錄，探討國內實施MEA之特性，包含MEA的協議狀態、類別、型態、治療領域及送件到健保價生效日平均日數。

文獻探討

一、藥品給付協議定義及類型

世界衛生組織對於MEA定義為“給付協議是廠商與支付者/提供者之間的協商，在特定的情況下得以涵蓋/給付某項醫療科技。這些協商可以使用不同的機制以應對使用該醫療科技之效果的不確定性，或是管控該醫療科技之應用以使其效果最大化，或者是限制其預算衝擊”[9]。在世界衛生組織定義MEA之前，各國衛生主管機關與廠商之間已經有各種不同約定機制，包括風險分攤協議（risk-sharing agreement）、以成效為基礎的協議（outcomes-based agreements）、依結果付費（payment by results）、病人可近性方案（patient access schemes）、以成效為基礎之風險分攤協議（performance-based risk-sharing agreements）、證據研發與藥物風險分攤以取得准入之協議（access with evidence development and pharmaceutical risk-sharing agreements）以及其他許多不同

的名稱等等，這些約定與協議近年來統稱為 MEAs[5]。

OECD於2019年發表之健康工作報告提及MEA在OECD會員國以及歐盟會員國執行狀況及未來改善方向，並且將MEA分類為以財務為基礎的協議（financial-based）與以效果為基礎的協議（performance-based）。以財務為基礎的協議通常是為了管控新藥預算衝擊的不確定性，或者在簡單的保密折扣或還款的情況下，降低新藥價格和預算衝擊，而不向其他支付者揭露價格優惠。財務協議與治療效果無關，也不需要分析與健康結果相關的數據。以效果為基礎的協議需要對新藥效果進行分析，支付者對於該新藥的給付條件、支付給廠商的款項或廠商返還的款項取決於數據的收集情況和/或取得的成果。因此，以效果為基礎的協議最終仍然有財務目標，但對支付者和廠商的財務影響取決於新藥的效果。

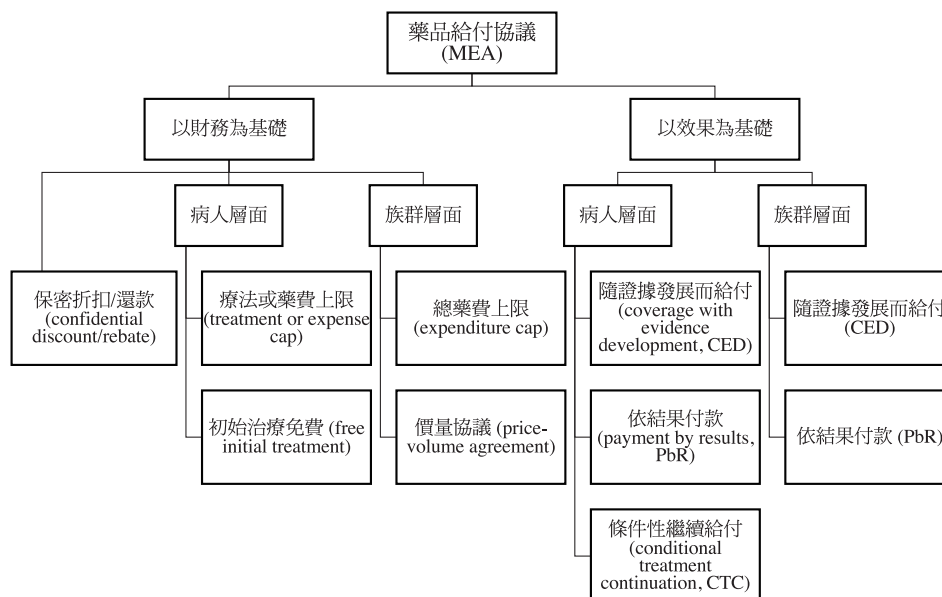
因此，藥品給付協議通常分為兩大類：以財務為基礎的協議，其主要目標為控制成本及預算；而以療效為基礎的協議，主要著重於有效地利用新藥[6]。藥品給付協議在

這兩大類架構之下，分別以病人層面考量或以族群層面考量，再細分為各種不同的給付協議。相關分類如圖一[5]。

各細項之定義說明如下：

（一）以效果為基礎的協議：

- 病人層面－隨證據發展而給付（coverage with evidence development, CED）：支付者暫時給付一群同意加入新藥效益評估研究的病人，基於研究結果，再決定中止或繼續給付，或者調整價格。
- 病人層面－依結果付費（payment by results, PbR）：支付給廠商的治療費用取決於每位患者對治療是否達到預先定義的反應。支付者可以保留全部或部分款項，直到病人對治療有反應後付費、或者是收回未達反應的病入之全部或部分治療費用，或者收取額外免費產品以治療後續的病人。
- 病人層面－條件性繼續給付（conditional treatment continuation, CTC）：僅對於達到預先定義反應的病人，支付者繼續支付治療費用；對



圖一 藥品給付協議之類別

資料來源：Wenzl與Chapman [5]

於未達效果的病人，廠商不收產品費用或治療費用打折。

- 族群層面—隨證據發展而給付：在治療成效評估研究時，支付者暫時支付所有符合條件的病人之治療費用。基於研究結果，決定維持給付、取消給付或擴增給付規定，或者是調整價格。
- 族群層面—依結果付費：支付給廠商的治療費用取決於接受治療的族群是否達到雙方同意的結果。支付者可以保留全部或部分款項，直到達成結果、或者是未達預期結果時，收回全部或部分治療費用，或者收取額外免費產品。

(二) 以財務為基礎的協議：

- 保密折扣或還款 (confidential discount or rebate)：在機密性合約中，同意價格的固定折扣，廠商可以預付折扣或事後返還部分款項。
- 病人層面—療 法 或 費 用 上 限 (treatment or expenditure cap)：同意病人層面的治療（產品數量、劑量或期間）或藥費上限，超過上限時廠商提供免費產品。
- 病人層面—初始治療免費 (free initial treatment)：對每一治療病人廠商免費提供初始治療到雙方同意的程度，其後的產品以雙方同意的價格購買。
- 族群層面—總藥費上限 (expenditure cap)：雙方同意對於所有病人或固定數量的病人總藥費上限，超過上限時廠商提供免費產品。
- 族群層面—價量協議 (price-volume agreement)：雙方同意階梯式價格，所有治療病人購買的總量增加時，價格降低。

二、台灣全民健康保險藥物給付收載制度

依據全民健康保險法，新藥欲申請納入健保給付範圍，應依據全民健康保險藥物給付項目及支付標準，檢具保險藥物納入給

付建議書，向保險人建議收載。其中新藥建議書應含財務衝擊分析資料，經保險人同意後，始得納入收載。保險人得辦理醫療科技評估，並應考量人體健康、醫療倫理、醫療成本效益及本保險財務。

健保署於1995年成立藥事小組，聘請專家審查新藥收載建議案件，當時尚未執行正式的醫療科技評估。其後於2008年財團法人醫藥品查驗中心正式成立醫療科技評估組，協助健保署及藥事小組對於新藥收載之審查、評估與決策，落實健保署辦理醫療科技評估之政策。2013年實施二代健保之後，藥事小組更名為藥品專家諮詢會議，此外除了邀請各利害關係人包括政府機關、專家學者、被保險人及雇主代表、以及保險醫事服務提供者代表召開共同擬訂會議之外，並邀請藥界代表以及病人團體代表列席。此外，為落實醫療科技評估與決策多元化參與的精神，衛生福利部成立國家醫療科技中心籌備辦公室，獨立於主管機關與廠商之第三方，提出醫療科技評估 (Health Technology Assessment, HTA) 報告 (包括臨床比較療效、成本效益分析和預算影響) 供藥品專家諮詢會議審查，在共同擬訂會議上引用，成為上市和定價決策的參考[10]。

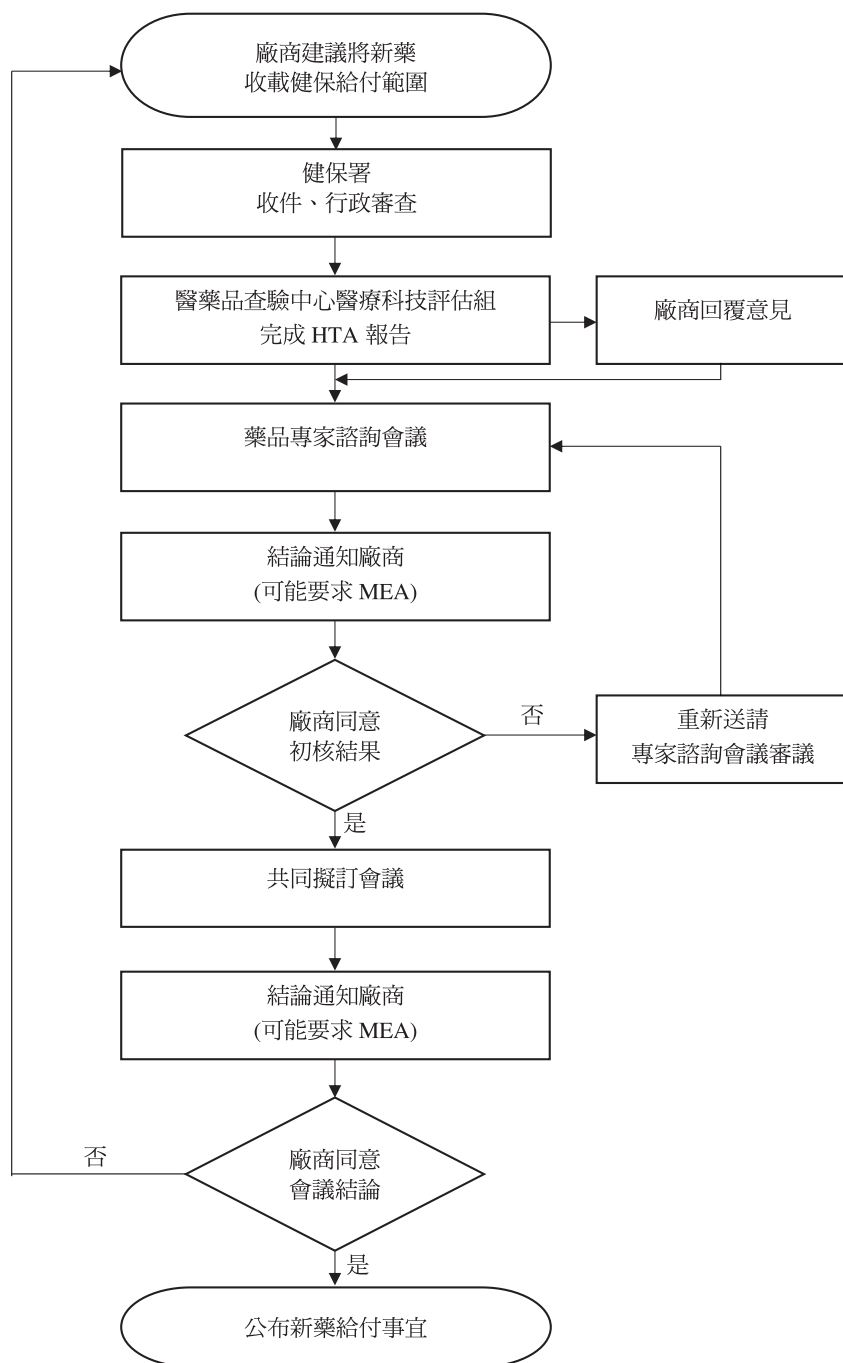
廠商向健保署提出收載新藥納入健保給付範圍之建議後，健保署開始行政審查，然後將新藥案件轉由藥品專家諮詢會議審查，並同時委託醫療科技評估小組進行評估，其報告提供藥品專家諮詢會議參考以進行討論並做成結論。此結論於共同擬訂會議中討論，做成最後是否收載之決議 (圖二)。

國內於2012年將全民健康保險藥價基準改為全民健康保險藥物給付項目及支付標準時，第三章列入價量協議制度。於2018年9月正式公告，於「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」第三章「藥物給付協議」增列「其他協議」[11]，分類如下：

(一) 依療效結果為基礎者：

1. 改善整體存活確保方案：

- (1) 病人存活期低於臨床對照組中整體存活期中位數最大者，返還病人使



圖二 健保收載新藥審查流程圖

用該協議藥品之申報藥費。
(2) 病人存活期高於臨床對照組中整體
存活期中位數最大者，但低於該協

議藥品之整體存活期中位數者，返
還病人使用該協議藥品申報藥費之
一定比率金額。

2. 延緩疾病惡化確保方案：廠商返還病人使用該協議藥品超過疾病無惡化存活期中位數後之申報藥費。

3. 臨床療效還款方案：廠商返還病人使用該協議藥品於可評估效果指標日之內之申報藥費之一定比率金額。

(二) 依財務結果為基礎者：

1. 固定折扣方案：由廠商提出返還固定比率之申報藥費。

2. 藥費補助方案：由廠商負擔初始治療期間之藥費，或特定有額外劑量或頻率之用法用量，所產生之額外費用。

3. 藥品搭配方案：搭配其他藥品合併治療病人時，由廠商返還搭配藥品申報藥費之一定比率金額。

(三) 協議共同分攤方案：同成分不同廠牌或同藥理分類藥品設定共同分攤之還款方案，依各藥品申報藥費之比率，分攤各廠商償還額度。

三、各國實施MEA狀況

國內新藥收載及核價流程，保險人得參考十國藥價，包括美國、日本、加拿大、英國、澳洲、德國、法國、瑞士、瑞典與比利時等國。在這十個參考國中，依據OECD2019年健康工作報告，德國與日本尚未實施MEA制度，瑞士曾發表以效果為基礎之給付協議；除此之外其他OECD會員國家多有簽訂MEAs之相關資料[5]。

美國由於支付者數量眾多且私人支付者部門不透明，很難全面了解基於效果的協議[5]。從1990年代到2003年所有執行MEAs中，僅有12.2%（18/148）的MEAs是在美國。主要是Medicare的經驗，但是對於執行以成效為基礎的協議之興趣逐漸減少[12]。2012年至2016年間共有33件以效果為基礎的協議，其中與效果連結的協議以及隨證據發展而給付的協議約各佔一半。與大部分國家不同的是，簽訂協議之新藥主要為心血管疾病新藥（31%），其次才是癌症新藥（20%）[13]。

英國於2007年開始正式實施MEA制

度，從2011年起多為折扣與提供免費劑量以控制價格[7,13]。若不考慮以折扣為主的協議，於2000年至2016年間，約有52件以效果為基礎的協議，其中多數（21件）為財務與效用之協議，其次為依臨床證據給付的協議（13件）；簽訂協議的藥品主要為癌症新藥（24件，46.2%）、風濕病學新藥（12件，23.1%），以及神經病學新藥（6件，12%）[13]。成立癌症基金之後，所有癌症基金中納入的藥品都受制於族群層面考量依臨床證據給付的MEAs[5]。

澳洲為亞太地區實行MEA制度經驗最豐富的國家[6]，於2001年至2015年間簽訂的協議中，超過60%為條件性繼續給付的協議，另外約25%為財務與效用的協議[13]。2017年發表，於2012年至2016年間，約81%為以財務為基礎的協議，多數為簡單折扣或藥費上限[4]；此外，簽訂協議的藥品主要為癌症新藥（34%）、風濕病學新藥（20%），以及神經病學新藥與肺/呼吸疾病新藥（各約8%）。簽訂數量於2007年達到高峰，其後以效果為基礎的協議逐漸減少[13]。

歐洲國家使用各種工具來解決關於預算衝擊、成本效益、真實生活中使用情況以及新藥可近性的不確定性。比利時於2010至2015年期間，簽訂的MEAs數量漸增，多數為抗腫瘤藥物[7,14,15]。幾乎所有都是以財務為基礎的協議[14,15]，包含固定還款比例（84.6%）或每療程給付上限（10.8%）[14]。瑞典於2003年開始引進MEA制度，起初較著重於依研發之證據解決不確定性的問題[7]。後來因為在這些協議中取得臨床的結果引起諸多批評，以效果為基礎的協議慢慢減少[8]。西班牙於2016年至2019年共執行15件風險分攤協議，其中8件是與效果連結之協議，7件為成本分攤協議。簽訂協議之藥品多數為癌症與血液腫瘤科藥品（11件，約73%）。在義大利執行MEA最重要的工具是藥品監測登記制度[16]，2007年至2016年期間，共執行85件MEAs。其中約72%是與效果連結之協議，簽訂MEA之藥品多數為癌症新藥（76.5%）[13]。

此外，在中歐與東歐地區[17,18]、中

東及北非地區[12,19]及亞洲[6,20]也陸續引進MEA制度以促進新藥可近性。其中多數為以財務為基礎的協議，主要執行MEAs的藥品為抗腫瘤及免疫調節藥品。對於實施MEA持正面態度，認為可以加速病人對於新藥的可近性、支付者得以控制其預算及成本效益的不確定性；然而在執行協議時仍然有其限制包括缺乏經驗、法規不夠明確、所需要的資料無法取得、以及需要投入額外行政與財務負擔等等[6,12]。

亞洲地區大部分國家對於使用MEAs而納入給付範圍或給予給付的比率為未知或者是很低；韓國則有大約38%的孤兒藥或抗癌藥是經由MEA機制而得到資助或給付。協議形式與相關藥品在各國皆不相同，越南對於某些高成本癌症藥品實施MEA，廠商在某一段時間內降價50%；馬來西亞對於血液腫瘤科藥品實施MEA；印度對於抗藥性結核病藥品實施MEA；泰國曾經實施MEA以促進病人對於高雪氏症藥品可近性；而菲律賓則對於乳癌、川崎氏症、以及高盛行率的糖尿病藥品實施MEA[6]。

材料與方法

一、資料來源

- (一) 健保署官方網站公開之共同擬訂會議之會議紀錄[21]，搜尋自2018年10月至2021年10月之紀錄（藥品部分）及其附錄，
- (二) 食品藥物管理署官網公開之藥品許可證發證日期做為廠商建議收載新藥的申請日期[22]，
- (三) 中央健康保險署官網公開之首次健保價格生效日[23]。

二、內容分析

自2018年9月健保署公告增列「其他協議」之後，對於2018年10月至2021年10月期間共同擬訂會議紀錄（藥品部分）及附錄進行文字探討。會議紀錄或附錄中提及廠商自願簽訂MEA或共同擬訂會議要求健保署與廠商簽訂MEA者，記錄其品名、類別（新

藥收載或修訂給付範圍）、治療領域（ATC碼）、同意給付範圍、和會議中提及要簽訂的MEA型態。因罕見疾病藥物為特殊品項，本研究探討內容排除罕見疾病藥物之案例。

各藥品依成分別及依適應症別（修訂給付規定時），若簽訂不同之MEA時，分別計算。依據中央健康保險署公告之MEA型態，將會議記錄中所提之MEA分為「以療效結果為基礎的協議」與「以財務結果為基礎的協議」。依據品名，搜尋中央健康保險署官網，查詢案內新藥或給付範圍修訂是否已經生效。新藥價格或給付規定修訂於該會議之後生效者，視為已簽訂；否則視為仍在協議中。會議記錄中所提將簽訂MEA之藥品成分，依據ATC計算各類MEA之案例數。

本文中對於國內執行MEAs之分類，以健保署公告「其他協議」之分類為主，因此臨床療效還款方案屬於以效果為基礎的協議。會議記錄中提及臨床療效還款方案者，視為以效果為基礎的協議。於2019年會議記錄中，較清楚說明MEA類型，以固定折扣方案，或是限制藥費上限的方案居多；然而，由於MEA內容的多樣性與機密性，2021年的會議記錄中對於MEA的類型多數未詳細說明其類型。

以食品藥物管理署官網公開之藥品許可證發證日期做為廠商建議收載新藥的申請日期[22]，至中央健康保險署官網公開之首次健保價格生效日為止[23]，視為健保收載新藥審查所需時間。此外，也計算調整後審查時間，係考慮健保署公告MEA制度前已取得藥品許可證之藥品，至健保署從2018年9月開始實施MEA制度，才可以經MEA簽訂而收載，故也有計算調整送件時間為2018年9月30日，視為廠商申覆或再次送件日期。分析以上紀錄中健保署與廠商簽訂MEA之類別、治療領域、及MEA型態。並且計算有簽訂MEA的新藥收載所需之審查時間。

結 果

一、健保MEAs之特性

依據共同擬訂會議中公開資料，記錄

國內廠商自願或共同擬訂會議決議要求簽訂 MEA者，探討其特性所得結果如表一。從健保署於2018年9月公告，於「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」第三章「藥物給付協議」增列「其他協議」之後，到2021年10月為止，共擬會議中提及MEA的案件共77件，65件（84.4%）為共同擬訂會議後已簽訂者，12件（15.6%）為廠商未同意或仍在協議中。在健保署正式公告增列MEA之後已經滿2年，因此陸續有廠商申請

表一 健保MEAs之特性

內容	件數 (件)	百分比 (%)
協議狀態	77	100.0
共同擬訂會議後已簽訂其他協議者	65	84.4
- 同意終止	3	
- 要求重新協議	2	
廠商未同意或協議中	12	15.6
類別		
新收載新藥	36	46.8
修訂給付規定	41	53.2
型態		
以財務結果為基礎	63	81.8
以療效結果為基礎	4	5.2
會議紀錄中未說明	10	13.0
治療領域		
免疫檢查點抑制劑	16	20.7
乳癌	9	11.7
白血病/淋巴瘤	9	11.7
C型肝炎口服新藥	7	9.1
非小細胞肺癌	5	6.5
克隆氏症、糜爛性食道炎、活動性潰瘍性結腸炎	3	3.9
骨髓瘤	3	3.9
肝細胞癌	2	2.6
腎細胞癌	2	2.6
前列腺癌	2	2.6
家族性高膽固醇血症	2	2.6
巨細胞病毒感染	2	2.6
眼科新生血管抑制劑	2	2.6
實體腫瘤	1	1.3
神經內分泌腫瘤	1	1.3
黑色素瘤	1	1.3
其他	10	13.0

終止MEA。於2021年10月會議記錄中對於已執行2年的MEAs，3件同意終止，2件要求重新協議。以財務結果為基礎的協議有63件（81.8%）、以療效結果為基礎的協議有4件（5.2%）、會議紀錄中未說明者有10件（13.0%）。要求簽訂MEA之案件中有36件為新收載新藥建議案（46.8%），41件為修訂給付規定之建議案（53.2%）。

這些MEAs中包括納入「C型肝炎全口服新藥健保給付執行計畫」之新藥，衛生福利部訂定2025年根除C型肝炎目標，健保署自2017年起至2021年編列C型肝炎口服新藥治療專款累計達302.3億元。於本研究涵蓋期間，健保署邀集廠商協議調降每病人總療程費用，簽訂協議者修訂給付規定，共7件，其中包含為擴增給付範圍而簽訂之MEAs。

此外，為控制癌症免疫藥品對健保之財務衝擊，共同擬訂會議經過多次討論，達成共識以管控經費支應之方式，將與健保署達成MEAs之癌症免疫檢查點抑制劑新藥納入給付。自2019年4月起開始納入給付，以每病人每週療程費用17.66萬為上限，總藥費上限為8億。其後陸續納入同類別不同成分新藥及修訂給付規定，到2021年總經費上限增為10.08億。經健保署與廠商達成共識而簽訂之MEAs，依成分別與適應症別（修訂給付規定）共計16件，其中關於胃腺癌及肝細胞癌之適應症，共同擬訂會議要求健保署與廠商協商以療效為基礎的MEAs，至2021年10月底為止尚未達成共識仍在協議中。

二、健保簽訂MEAs之藥品治療適應症及藥物治療分類

簽訂之協議中，關於免疫檢查點抑制劑新藥或修訂給付範圍所簽訂的MEAs，共有16件，免疫檢查點抑制劑給付範圍包含不同級別的黑色素瘤、肺癌、淋巴瘤、泌尿道上皮癌、頭頸癌、胃腺癌、肝細胞癌、腎細胞癌、默克細胞癌等等。

此外，關於治療乳癌、白血病/淋巴瘤

之新藥或給付規定修訂所簽訂之MEA各有9件；治療C型肝炎者有7件；與非小細胞肺癌治療相關的MEA有5件；治療消化系統疾病（克隆氏症、糜爛性食道炎、活動性潰瘍性結腸炎）者與治療多發性骨髓瘤相關之MEA各有3件。若依據ATC碼計算各分類簽訂MEA之案例數。案例中多數為抗腫瘤與免疫調節類藥物（大約73%），其次為治療全身性抗感染藥物（含C型肝炎全口服新藥），約佔12%。

三、簽訂MEA而收載之新藥平均審查時間

簽訂MEA而收載之新藥平均審查時間統計如表二所示，健保價於2019年生效者，從許可證核准日到健保價生效日，平均為723日（中位數651日）；健保價於2020年生效者，從許可證核准日到健保價生效日，平均為751日（中位數655日）。簽訂MEAs而收載的抗腫瘤與免疫調節類新藥，健保價於2019年生效者，從許可證核准日到健保價生效日，平均為745日（中位數678日）；健保價於2020年生效者，從許可證核准日到健保價生效日，平均為777日（中位數664日）。健保價於2021年生效的新藥，如Ixempra、

Kadcyla、PG2 Lyo、Cycramza及Mekinist等新藥，自許可證核准至健保價生效日期期間從1,700日至4,220日不等，因未能查證其送件時間，無法呈現該次審查所需時間。

因健保署於2018年9月正式公告採行藥品「其他協議」，因此除了直接計算許可證核准日至健保價生效日期間之審查時間之外，於2018年9月30日前取得藥品許可證，而後因簽訂MEA而收載於健保之新藥，以2018年9月30日為送件日期計算調整後所需審查時間（視為廠商申覆或再次送件日期）。簽訂MEA而健保價於2019年與2020年生效之抗腫瘤與免疫調節類藥品，調整後平均收載審查時間分別為299日及507日。簽訂MEA而健保價於2021年生效的抗腫瘤與免疫調節類藥品，包含藥品許可證已核准超過5年的新藥（Ixempra, Kadcyla, PG2 Lyo, Cycramza, Mekinist）等等，調整後收載所需平均審查時間為677日。

若僅考慮健保署正式採行MEA制度之後（2018年10月至2021年12月期間）取得藥品許可證的新藥，除了3件經共同擬訂會議建議簽訂MEA，而廠商尚未同意或仍在協議中，簽訂MEAs而收載的所有新藥共11件，從許可證核准日到健保價生效日平均為

表二 依健保價生效年度分析簽訂MEA之新藥自許可證核准到健保價生效所需時間（日數）

	2019	2020	2021
整體新藥			
品項數	8	16	9
審查時間平均日數	723.1	750.6	1594.8
審查時間中位數	650.5	654.5	1700.0
2018年9月前核准品項數	7	10	5
調整後審查時間平均日數*	315.0	485.6	699.8
調整後審查時間中位數*	351.0	503.5	855.0
癌症新藥			
品項數	7	11	8
審查時間平均日數	745.0	776.9	1549.8
審查時間中位數	678.0	664.0	1208.5
2018年9月前核准品項數	6	8	4
調整後審查時間平均日數*	299.0	506.5	676.9
調整後審查時間中位數*	336.0	518.0	786.0

*調整後審查時間計算，係考慮健保署公告MEA制度前已取得藥品許可證之藥品，至健保署從2018年9月開始實施MEA制度，才可以經MEA簽訂而收載，故調整送件時間為2018年9月30日，視為廠商申覆或再次送件日期。

413日（最短為314日，最長717日）；簽訂MEAs而收載的所有抗腫瘤類新藥，從許可證核准日到健保價生效日平均為419日（最短為319日，最長717日）。然而仍有藥品在2018年9月之後取得藥品許可證，而尚未取得健保價者，這些新藥收載的審查時間未能列入分析。

討 論

一、國內實施狀況

為提高先進療法的可近性並解決對於療效與財務衝擊的不確定性，健保署於2018年陸續公告高成本藥物收載規定，包括「全民健康保險高費用癌症藥品送審原則」以及在「全民健康保險藥物給付項目及支付標準」第三章「藥物給付協議」增列「其他協議」。本文中將「其他協議」視為MEA，然而國內對於其他協議之分類與OECD國家對於MEA的分類可能不同。例如：共同擬訂會議於2019年1月24日的會議附錄中提及，“學會建議簽訂MEA，採用療效方案(三)－臨床療效還款方案，請由廠商分攤前3個月療程全額費用，對藥物有療效反應者才由健保給付後續治療”。而廠商分攤初始治療費用在OECD工作報告中分類為以財務為結果之協議。

本文中對於國內執行MEAs之分類，以健保署公告「其他協議」之分類為主，因此臨床療效還款方案屬於以效果為基礎的協議。會議記錄中提及臨床療效還款方案者，視為以效果為基礎的協議。一般而言，國內實施MEA的狀況與其他國家相近，至2021年10月為止，簽訂的MEA多數為以財務結果為基礎的協議。於2019年會議記錄中，較清楚說明MEA類型，以固定折扣方案，或是限制藥費上限的方案居多；然而，由於MEA內容的多樣性與機密性，2021年的會議記錄中對於MEA的類型多數未詳細說明其類型。然而，由會議記錄中得知，共同擬訂會議討論中最關心的主題為預算衝擊，因此要求健保署與廠商協議MEA通常與控制預算衝擊有關。

此外國內簽訂MEA而收載的新藥或給付規定之修訂，以抗腫瘤與免疫調節類藥品（72%）居多，與其他各國類似。實施MEA制度之後，高價的免疫檢查點抑制劑、C型肝炎口服新藥、以及其他治療癌症新藥，健保署得以透過與廠商協議簽定MEA而嘉惠更多病人。2019年4月起開始將免疫檢查點抑制劑新藥納入給付，並且為接受癌症免疫治療的患者建立了登記資料。記錄臨床特徵、治療持續時間、毒性和治療結果。透過分析真實世界的數據，評估癌症免疫新藥對台灣病患的治療效果，進而使健保署能夠調整給付規定。在實施成本管理機制下，台灣對於高價藥之政策使患者能夠獲得新藥並使其利益最大化。至2021年12月底，共有4,500多位病人因此得以接受癌症新藥治療[20]。

相較於2018年發表，新藥由送件到健保價生效日平均為436日；癌症新藥由送件到健保價生效日平均為742日[8]，本研究探討經簽訂MEA而收載的抗腫瘤類新藥，經簽訂MEA而收載於2019年生效者，平均收載審查時間為745日，於2020年生效者，平均收載審查時間為777日。因簽訂MEA而收載之抗腫瘤與免疫調節類藥品，實施MEA制度之後，從送件到健保價生效所需時間未呈現明顯變化。以2018年9月30日為送件日期計算調整後所需審查時間（視為廠商申覆或再次送件日期），簽訂MEA而健保價於2019年與2020年生效之抗腫瘤與免疫調節類藥品，平均收載審查時間分別為299日及507日。簽訂MEA而健保價於2021年生效的抗腫瘤與免疫調節類藥品，包含藥品許可證已核准超過5年的新藥（Ixempra, Kadcyla, PG2 Lyo, Cyramza, Mekinist）等等，調整後收載所需平均審查時間為677日。

若考慮健保署公布MEA制度後取得許可證抗腫瘤與免疫調節類新藥，2018年10月之後至2020年取得許可證者，從許可證核准日到健保價生效日平均約419日。然而因2018年10月之後取得許可證的新藥，仍有尚未收載者，該等藥品申請收載之審查時間未納入分析，因此本數據尚未能充分反映實

施MEA之後是否確能縮短審查時間。但是MEA制度的實施，使得原來經過評估不同意納入給付的藥品，得以再次申請，透過MEA協商，重新評估後納入給付。

二、與各國之比較

國內醫療科技評估主要的參考國家為英國、澳洲與加拿大。與英國NICE和澳洲PBAC機構相同，我國健保署將會議紀錄公開透明化，目前國內執行MEA之要求在執行醫療科技評估時也會參考這些國家的要求。研究發現英國與澳洲剛開始實施MEA時，以效果為基礎的協議較多；自2011年起傾向於實施以財務為基礎的協議。目前國內實施MEA的型態，以財務為基礎的協議佔多數（82%），與英國、澳洲等國相類似[4,13]。澳洲執行MEA的工具包含：（i）政府和廠商簽訂法律協議，確定MEA的類型和條件；（ii）該MEA所涵蓋藥物的每個處方須經事前審查，並要求收集使用病患的資料。處方醫師提供有關病患在服用藥物時的反應，以證明病患在協議中簽定的時間表內對該藥物某項協議中同意的目標有反應。然後根據醫師提供的資料核准是否繼續給付該藥物[4]。

在國內，健保署對於高價癌症新藥要求提供藥物經濟學資料並建議MEA，許多癌症新藥必須經過事前審查才能給付。對於免疫檢查點抑制劑新藥，於開始給付時建立登記資料以收集病患數據[20]，這個制度與澳洲相類似。此外，國內要求執行MEA的藥品，約73%為抗腫瘤與免疫調節類藥品，也與其歐洲各國相類似；在亞洲地區，韓國要求執行MEA的藥品多半為孤兒藥與癌症新藥，與我國類似，但東南亞國家對於固定類別藥品要求執行MEA，與我國不盡相同[6]。

實施MEA制度（2018年9月）後取得許可證的新藥並且在共同擬訂會議上討論簽訂MEA者，僅有14件，且其中仍有3件MEA仍在協議中。因樣本數太少，且許多新藥仍在審查流程中尚未在共同擬訂會議紀錄中呈現，因此健保收載所需審查時間是否減少，仍有待觀察。然而對於原本未獲同意收載的

新藥，經由MEA制度的實施，讓病人得以有機會使用該等新藥。

三、研究限制

鑒於健保署與廠商簽訂的其他協議為機密性，實際簽訂的內容可能涉及療效結果或財務結果，單純由會議紀錄內容進行探討僅能就文字上的要求簡單分類，而無法完全確認簽訂內容。此外，各國國情標準不一，對於MEA分類標準不盡相同，本研究係依據國內分類方式，將其與發表文獻中各國之分類特性比較。例如國內「以療效結果為基礎的協議」視為與文獻中「以效果為基礎的協議」同分類。關於審查所需時間，本研究僅能就公開的許可證核准日期其作為送件日期；然而廠商建議收載新藥的時間可能有不同考量因素，取得許可證不一定是向健保署建議收載新藥的日期。

四、結論與建議

健保署將收載新藥的流程、新藥醫療科技評估報告、共同擬訂會議之會議紀錄與附錄，以及新藥價格給付規定等等公布於網站，從公開資料中得以一探國內實施MEA之特性。國內實施MEA之特性與其他各國相類似，多數為以財務為基礎的協議，且多數為癌症新藥。健保署對於廠商要求簽訂MEA可能在專家會議或共擬會議，建議可以將要求MEA之機制與退場機制標準化並透明化。為增加與其他國家之可比較性，建議就可公開部份說明協議型態之細項，例如改善整體存活確保方案、延緩疾病惡化確保方案、臨床療效還款方案；或是固定折扣方案、藥費補助方案、藥品搭配方案等等。

各國支付者關注的焦點議題各不相同，國內共擬會議中討論的焦點，多半是關注於預算衝擊的問題。實施MEA之後，健保署得以再透過多元的協議內容，與廠商協議機密性價格折扣或療程費用上限等等方式，以多種工具使新藥使用能與國際同步，不但促進病人對於新藥之可近性，同時也管控健保的財務支出。

致 謝

本論文承科技部（計畫編號：MOST 110-2410-H-002-116-MY3）補助，謹誌謝忱。

參考文獻

- Guarga L, Gasol M, Reyes A, et al. Implementing risk-sharing arrangements for innovative medicines: the experience in Catalonia (Spain). *Value Health* 2021;**25**:803-9. doi:10.1016/j.jval.2021.10.010.
- Dabbous M, Chachoua L, Caban A, Toumi M. Managed entry agreements: policy analysis from the european perspective. *Value Health* 2020;**23**:425-33. doi:10.1016/j.jval.2019.12.008.
- Buyukkaramikli NC, Wigfield P, Hoang MT. A MEA is a MEA? Sequential decision making and the impact of different managed entry agreements at the manufacturer and payer level, using a case study for an oncology drug in England. *Eur J Health Econ* 2021;**22**:51-73. doi:10.1007/s10198-020-01228-2.
- Robinson MF, Mihalopoulos C, Merlin T, Roughhead E. Characteristics of managed entry agreements in Australia. *Int J Technol Assess Health Care* 2018;**34**:46-55. doi:10.1017/S0266462317001106.
- Wenzl M, Chapman S. Performance-Based Managed Entry Agreements for New Medicines in OECD Countries and EU Member States: How They Work and Possible Improvements Going Forward. OECD Health Working Papers, No. 115. Paris: OECD Publishing, 2019. doi:10.1787/18152015.
- Mundy L, Trowman R, Kearney B. Improving access to high-cost technologies in the Asia region. *Int J Technol Assess Health Care* 2019;**35**:168-75. doi:10.1017/S026646231900031X.
- Ferrario A, Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: a comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. *Soc Sci Med* 2015;**124**:39-47. doi:10.1016/j.socscimed.2014.11.003.
- Andersson E, Svensson J, Persson U, Lindgren P. Risk sharing in managed entry agreements - a review of the Swedish experience. *Health Policy* 2020;**124**:404-10. doi:10.1016/j.healthpol.2020.02.002.
- WHO. Access to New Medicines in Europe: Technical Review of Policy Initiatives and Opportunities for Collaboration and Research. Geneva: WHO, 2015.
- Chen GT, Chang SC, Chang CJ. New drug reimbursement and pricing policy in Taiwan. *Value Health Reg Issues* 2018;**15**:127-32. doi:10.1016/j.vhri.2018.03.004.
- 全國法規資料庫：全民健康保險藥物給付項目及支付標準。https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0060035。引用2022/03/03。Law & Regulations Database of The Republic of China (Taiwan). National Health Insurance payment items and criteria for medical services. Available at: https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0060035. Accessed March 3, 2022. [In Chinese]
- Al-Omar HA, Alghannam HH, Aljuffali IA. Exploring the status and views of managed entry agreements in Saudi Arabia: mixed-methods approach. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2021;**21**:837-45. doi:10.1080/14737167.2020.1792295.
- Carlson JJ, Chen S, Garrison LP. Performance-based risk-sharing arrangements: an updated international review. *Pharmacoeconomics* 2017;**35**:1063-72. doi:10.1007/s40273-017-0535-z.
- Neyt M, Gerkens S, San Miguel L, Vinck I, Thiry N, Cleemput I. An evaluation of managed entry agreements in Belgium: a system with threats and (high) potential if properly applied. *Health Policy* 2020;**124**:959-64. doi:10.1016/j.healthpol.2020.06.007.
- Pauwels K, Huys I, Vogler S, Casteels M, Simoens S. Managed entry agreements for oncology drugs: lessons from the European experience to inform the future. *Front Pharmacol* 2017;**8**:171. doi:10.3389/fphar.2017.00171.
- Ferrario A, Kanavos P. Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience. Available at: http://eprints.lse.ac.uk/50513/. Accessed March 3, 2022.
- Ferrario A, Araja D, Bochenek T, et al. The implementation of managed entry agreements in Central and Eastern Europe: findings and implications. *Pharmacoeconomics* 2017;**35**:1271-85. doi:10.1007/s40273-017-0559-4.
- Rotar AM, Preda A, Loblova O, et al. Rationalizing the introduction and use of pharmaceutical products: the role of managed entry agreements in Central and Eastern European countries. *Health Policy* 2018;**122**:230-6. doi:10.1016/j.healthpol.2018.01.006.
- Maskineh C, Nasser SC. Managed entry agreements for Pharmaceutical products in Middle East and North African Countries: payer and manufacturer experience and outlook. *Value Health Reg Issues* 2018;**16**:33-8.

- doi:10.1016/j.vhri.2018.04.003.
20. Huang LY, Gau CS. Lessons learned from the reimbursement policy for immune checkpoint inhibitors and real-world data collection in Taiwan. *Int J Technol Assess Health Care* 2020;**37**:e26. doi:10.1017/S0266462320002160.
 21. 全國法規資料庫：全民健康保險藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議會議記錄。https://www.nhi.gov.tw/Content_List.aspx?n=748D4A0C0839220C&topn=5FE8C9FEAE863B46。引用2022/03/03。Law & Regulations Database of The Republic of China (Taiwan). Meeting minutes for a meeting on National Health Insurance coverage and reimbursement criteria. Available at: https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0060035. Accessed March 3, 2022. [In Chinese]
 22. 衛生福利部食品藥物管理署：西藥、醫療器材及化粧品許可證查詢。https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx。引用2022/03/03。Food and Drug Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Online query for license listing of Western medications, medical devices, and cosmetics. Available at: https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx. Accessed March 3, 2022. [In Chinese]
 23. 衛生福利部中央健康保險署：健保用藥品項網路查詢服務。https://www.nhi.gov.tw/QueryN_New/QueryN/Query1。引用2022/03/03。National Health Insurance Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Online query for medications covered by National Health Insurance. Available at: https://www.nhi.gov.tw/QueryN_New/QueryN/Query1. Accessed March 3, 2022. [In Chinese]

Characteristics of the implementation of managed entry agreements for drug reimbursement in Taiwan

YA-CHIH KAO, YU-CHI TUNG*

Objectives: The study investigated the characteristics of managed entry agreements (MEAs) in Taiwan by using open data. **Methods:** Data were derived from the official website of the National Health Insurance Administration (NHIA). The MEAs requested during the Pharmaceutical Benefit and Reimbursement Scheme Joint committee (PBRs) meeting to be signed between NHIA and the industry were investigated. **Results:** Between October 2018 and October 2021, 77 MEAs were requested, 12 of which have not been concluded. Among the signed MEAs, three were agreed to be terminated, and re-discussion was requested for two. Among the required agreements, 63 (82%) were finance-based MEAs, 4 (5%) were performance-based MEAs, and 10 (13%) were unspecified. An analysis of the therapeutic areas of the drugs listed in the MEAs by using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system revealed that most drugs were antineoplastic and immunomodulating drugs (ATC-L, approximately 73%), followed by anti-infectives for systemic use (ATC-J, approximately 12%). **Conclusions:** The focus of payers on drug reimbursement varies from country to country; in the local PBRs meeting, focus was identified as the main issue relating to drug budget impact. MEAs allow the NHIA to discuss with the pharmaceutical companies regarding a confidential discount or payment cap of a treatment course to facilitate patient access to new drugs while managing the healthcare expenditure. (*Taiwan J Public Health*. 2022;**41**(4):383-396)

Key Words: *managed entry agreement, drug reimbursement*

Institute of Health Policy and Management, College of Public Health, National Taiwan University,
No. 17, Xu-Zhou Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

* Correspondence author E-mail: yuchitung@ntu.edu.tw

Received: Mar 3, 2022 Accepted: Jul 29, 2022

DOI:10.6288/TJPH.202208_41(4).111015