

## 演講專題

# 全民健保對癌症免疫療法的挑戰與策略

戴雪詠組長 (衛生福利部中央健康保險署) 2020 年 10 月 24 日演講

癌症免疫療法是近年新興的癌症治療方式，根據美國研究機構 IQVIA 的資料，癌症免疫藥品在 2019 年至 2023 年之間的成長率約為 9-12%。由於癌症免疫療法費用高昂，預期納入健保給付之後將對健保財務發生重大影響，為了健保永續發展，健保署過去幾年持續研議收載癌症免疫療法的策略，在 2019 年通過納保，並且一次通過給付 3 種癌症免疫藥品，共編列 8 億預算，也是健保成立以來首例。

### 給付癌症免疫藥品的挑戰

健保收載癌症免疫藥品會面對許多挑戰，首先就是各種癌症免疫藥品的適應症越來越多，以發展最早的 Pembrolizumab 為例，早期用於治療黑色素瘤、肺癌、頭頸癌、何杰金氏淋巴瘤和胃癌，至今已擴大使用在 15 個癌症類別上。第二個挑戰則是生物標記 (biomarker) 的靈敏度偏低，根據目前的資料，約五分之一接受癌症免疫療法的病患可以達到長期生存 (long-term survival)，然而

現階段使用的生物標記並無法精準篩選，目前仍無法精準找到這些治療有效的病患。第三個挑戰是合併用藥治療 (combination therapy) 的發展，2014 年的研究發現，在全球各國的臨床試驗中，合併用藥治療的效果比單一療法 (monotherapy) 好，未來發展的趨勢對保險給付與臨床治療的影響非常值得關注。第四個挑戰則是整體高昂的藥費支出，由於癌症治療的趨勢如同 AIDS 治療一樣發展雞尾酒療法，加上藥物開發方向也由第 2 或第 3 線用藥往第 1 線移動，導致癌症藥物支出逐年增加，也促使保險單位積極思考應對方式。



衛生福利部中央健康保險署戴雪詠組長

面對癌症免疫療法排山倒海而來的適應症，以及各國藥政單位以加速核准的方式通過藥物上市來滿足臨床需求，首先要考慮的就是癌症藥品真正的療效指標究竟是什麼？各國藥政單位近年為了加速核准新藥，會用替代指標（例如無惡化存活期或是腫瘤縮小等）取代整體存活期，這樣做是否真的對病患有益？其實不無疑慮。另外，藥品上市前的臨床試驗是在有限數量樣本的結果中看到統計上的顯著差異，然而藥品上市後在臨床大規模使用時，是否同樣有良好的臨床效果？英國醫學期刊 (BMJ) 在 2017 年刊登了一篇研究，探討美國食品藥物管理局 (FDA) 及歐洲醫藥品管理局 (EMA) 核准的癌症新藥是否可以延長生命，結果顯示 FDA 及 EMA 在 2010 年前後五年內核准的新藥中，只有 15% 可以比既有藥品延長病患存活期。因此在評估給付癌症免疫療法時，必須持續追蹤新藥上市後在全世界的實際效果。有些情況下，新藥可以比舊藥延長病患 1 至 2 個月的壽命，但是藥費支出則是 2 至 3 倍，此時使用新藥是否符合成本效益？各國藥政單位在評估新藥時不一定會考慮這些問題，然而保險單位在評估給付時就必須考量這些問題的影響。

目前還沒有適當的生物標記可以篩選適合接受癌症免疫療法的病患，因此健保只能依據原始臨床試驗的設計來設定給付條件，例如樞紐試驗 (pivotal trial) 設定的 PD-L1 閾值 (cut-off)；若是遇到某些藥品或是癌別的 PD-L1 閾值太低，則免除此要求。另外包括病患身體狀況 (ECOG $\leq$ 1) 及心肺與肝腎功能等須符合條件，最重要的則是病患用藥後需定期評估。

## 因應策略

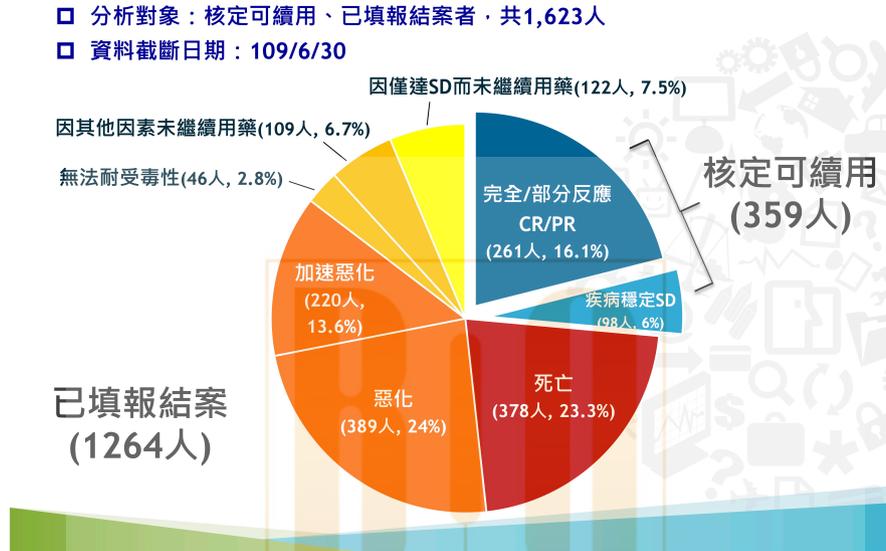
### 癌症免疫新藥登錄作業

為了能夠彙整所有病患用藥後的治療效果，健保署比照過去給付 C 肝新藥的模式，建立登錄制度，在健保事前審查系統中建置癌症免疫新藥登錄頁面，蒐集病患的各種資料，包括癌症類別與分期、基因檢測資料、生物標記檢測報告、藥品使用成效、嚴重副作用、停止用藥原因等，建構真實世界數據 (real world data)，以進一步分析釐清此類藥品的價值，並定期檢討藥品給付規定。

### 癌症免疫新藥核定情形

健保自 2019 年 4 月開始給付癌症免疫新藥，並一次通過給付 3 個癌症免疫藥品，包括 Pembrolizumab、Nivolumab 及 Atezolizumab，且同時開放給付 8 個癌別。反觀健保的指標參考國（澳洲、英國及加拿大），在當時僅給付黑色素瘤、肺癌及淋巴瘤，台灣在癌症免疫藥品上可說

是超前給付。自 2019 年 4 月至 2020 年 10 月止，健保署已核定 2,652 人使用癌症免疫新藥。相關資訊均公布於本署全球資訊網的「癌症免疫新藥專區」，提供大眾參閱。



圖一、癌症免疫藥品病患最近一次用藥反應分析

在健保署核定使用癌症免疫新藥的病患中，至 2020 年 6 月 30 日為止，共 1,623 人為核定可續用或已填報結案，我們分析這些病患的用藥反應，以了解癌症免疫新藥上市後在臨床上實際的治療效果 (圖一)。在接受癌症免疫新藥治療的病患中，完全反應或部分反應的病患佔 16%，疾病穩定的病患佔 6%，其他病患則因死亡、疾病惡化、毒性副作用或是疾病穩定達 2 次等情況而停止用藥。其中疾病穩定的給付原本設定為 3+1 個月，後來也修改延長給付為 3+3 個月。



圖二、各癌別最近一次評估疾病控制情形

若將疾病控制情形依照各癌別分別列出評估，以疾病控制率 (disease control rate) 來看 (包含完全/部分反應及疾病穩定)，效果最好的是典型何杰金氏淋巴瘤，其次是泌尿道上皮癌 (第二線)，晚期腎細胞癌的效果也不錯；如果以完全/部分反應來評估時，效果最好的則是泌尿道上皮細胞癌 (第二線) (圖二)。

這些是目前台灣使用癌症免疫新藥的最新統計結果，也就是癌症免疫新藥在台灣真實世界數據。

## 癌症免疫藥品給付滾動式評估

由於健保署以超前部署的方式給付癌症免疫藥品，因此也採用滾動式評估持續檢討，並為癌症免疫藥品特別成立一個專家委員會議，成員包括健保署藥品專家諮詢會議之臨床腫瘤醫師，必要時邀請特定癌症醫師、病理專家、藥物專家、藥物經濟學專家與會，每 3 個月開會一次，討論事項包括釐清真實世界證據、評估給付範圍、經費管控建議及未來政策發展建議。自 2019 年 4 月

癌症免疫藥品納入給付後，健保署已召開 6 次「癌症免疫藥品給付評估會議」，會議共識則提請「藥品專家諮詢會議」參考醫藥科技評估報告進行討論後，提出修訂建議，復依程序提請「藥物共同擬訂會議」做成決定。

在 2020 年 2 月的藥物共同擬訂會議中，代表們依據各項資料，不得不暫停給付反應率較差且不符合成本效益之胃癌與肝癌適應症，但維持給付於原本已經在用藥的病患。對於其他癌別，經評估為完全/部分反應的患者，最長給付 2 年；經評估為疾病穩定者，則由給付 3+1 個月延長為給付 3+3 個月。讓具醫療效益者能夠真正受惠於新藥的價值，也讓臨床治療可以充分展現成果。

有些人認為健保署僅依國內少數肝癌患者的免疫療法治療結果就暫停給付不甚妥當，其實在專家會議中，除了評估健保收集的真實世界證據，也參考全球臨床試驗的結果以及 3 個指標參考國家（澳洲、英國及加拿大）的評估狀態，綜合各項資料加上歐洲腫瘤學會 (ESMO) 的報告，都發現癌症免疫療法對肝癌的治療效果有限；另外，國際整體趨勢朝向以合併用藥治療取代單一療法，因此才做出暫時停止給付的結論。健保署仍會持續滾動式檢討，未來若廠商有新的臨床試驗，也會透過專家會議評估是否重啟給付。

## 如何因應癌症免疫療法的不確定性

不只是癌症免疫藥品，包括幹細胞治療在內的所有癌症治療，都有高度臨床不確定性。對這些高度臨床不確定性的產品，健保署必要時將採用上述模式，先登錄完整用藥資訊，再分析真實世界數據，然後依據分析結果更新給付範圍。由這套模式建立的回饋機制，讓各項藥品給付有足夠的證據基礎，才能適當編列預算隨健保總額逐年成長。

除了臨床不確定性，財務不確定性仍是健保最大的挑戰，健保署因此採用數個策略以應對財務挑戰，這些策略包括引進藥品給付協議 (MEA)、實施前瞻性評估 (horizon scanning)、研議建構成本效益閾值 (ICER)、建立優良送審規範及建立高費用癌症藥品送審原則。

## 引進新藥給付之風險分攤機制

為加速引進新藥，衛福部於 107 年 9 月 19 日公布修正健保藥物給付與支付標準，訂定風險分擔之藥品給付協議機制。例如病患使用新藥後，臨床效益表現未明顯優於傳統藥物，廠商就須依合約還款、降價或共同分擔經費。視個案情況，廠商可選擇依療效結果為基礎、依財務結果為基礎或是協議共同分攤（表一），現行健保署則與世界各國相同，主要採用依財務結果為基礎的協議方案。

表一、藥品給付協議方案

MEAs方案類別	方案內容
一、依療效結果為基礎之協議方案	(一) 改善整體存活確保方案 (二) 延緩疾病惡化確保方案 (三) 臨床療效還款方案
二、依財務結果為基礎之協議方案	(一) 固定折扣方案 (二) 藥費輔助方案 (三) 藥品搭配方案
三、協議共同分攤方案	同成分或同藥理各藥品設定共同分攤之還款方案

## 實施前瞻性評估

健保署每年必須編列未來 2 年之預算，過去由於沒有適當的評估方式，因此採用前五年資料為基礎推估編列。然而健保支出逐年增加，過去五年與未來兩年的時間差易造成預算編列不足的問題。健保署因此建立「前瞻式新藥給付範圍預算推估登錄平台作業」，自 109 年開始，請廠商登錄未來 2 年預計申請健保給付的品項，預先說明藥費、財務衝擊、使用人數等資料，以補足目前預估新藥預算之不足。

## 研議建構成本效益閾值 (ICER)

ICER 值是用來評估兩種介入 (如：兩種藥品治療) 之成本與效益之相對值，也就是新藥與既有藥物相比較，每增加一個治療效果所增加的成本。治療效果一般採用 Life year 或是 Quality adjusted life year，由於牽涉到各國的經濟水準與價值，所以 ICER 值在世界各國之間會不太一樣。目前健保指標國家的 ICER 閾值大多落在新台幣 100 萬元至 150 萬元之間，而台灣的 ICER 閾值則仍待與專家、病友團體及醫療機構協商制訂。

或許有人會疑惑一般疾病用藥的 ICER 閾值是否一體適用於癌症藥品或是罕見疾病用藥，其實國外在建立 ICER 閾值時已有相同考量，以英國 NICE 的臨終照護 (End-of- Life; EoL) 政策為例，針對部分治療，在符合相關條件的情況下，即使成本效益閾值大於 3 萬英鎊 / QALY，也可能會通過評議委員會建議納入給付。

## 健保精準醫療推動規劃

目前的癌症藥物若有伴隨式檢測，都是廠商先申請藥品進口使用，並自行支付檢測費用。健保署希望建立公平機制，既然藥品已獲得健保給付，相關檢測也應該獲得健保給付，如此才能推動國內精準醫療發展。因此，自 2019 年 7 月 1 日起，藥商建議收載新藥納入給付時，須一併提供藥物伴隨式診斷檢測方法，以利「藥物共同擬訂會議」共同評估。同時，健保署也持續研議次世代定序 (NGS) 的給付措施。

為了強化精準醫療正確用藥，本署也將建立分子檢測標記清單，蒐集病人治療結果，參考真實世界證據結果，以修訂臨床治療指引。最終希冀能整合醫療資訊，結合人工智慧 (AI) 判讀，以強化癌症治療成效。

## 健保未來目標

近年來各種新興科技的發展逐漸對生技醫療產業產生重大影響，包括癌症免疫療法問世、精準醫學發展及人工智慧技術突破。面對各種新科技與新挑戰，健保署擬訂短中長期目標來因應世界局勢變化。

短期目標中，首先為加速收載治療缺口之新藥與伴隨檢測，目前正全面盤點藥品仿單中附有伴隨式檢測的癌症藥品，並規劃陸續將伴隨式檢測納入給付；第二個短期目標為制訂國內重點癌症

之用藥指引，將邀請熟悉精準醫學的醫師與學會，共同研擬成本效益較好的治療指引，引導臨床醫師做最精準有效的治療。

中期目標中，第一個為促進健保與商業保險合作，本署與金融管理局等商業保險主管單位持續研議商保補健保的策略，以共同承擔健保之負擔；另外則是蒐集重點癌症的真實世界證據，建置精準醫療支持環境，目前健保署已經與學界及產業界（包括台大、陽明、廣達等）開始合作，對肺癌、胰臟癌及腦癌，研發輔助診斷癌別的軟體。

長期目標則包括落實真實世界證據資料庫應用，推動國內精準醫療；以及串聯衛福部資料庫之平台，加值健康大數據 AI 應用發展。基於台灣健保資料庫這份寶藏中同時包含申報資料及疾病資料，在健保健康大數據資料庫的基礎上，促進人工智慧應用與發展。



生物醫學  
BIOMEDICINE JOURNAL