

伴同性診斷：生物標記的基本要點

曾欽元¹、李伯璋²

¹社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

²台灣衛生福利部中央健康保險署，台北，台灣

壹、簡介

隨著標靶藥物的發展，伴同性診斷 (companion diagnostics) 近年來也受到專家學者的注目。伴同性診斷又稱為伴隨式診斷。伴同性診斷就是與用藥緊密連結的檢測，通常以特定生物標記 (biomarker) 檢測結果作為指標，符合條件者才可以使用指定的癌症藥物。美國食品藥物管理署 (Food and Drug Administration,

FDA) 在審核有伴隨關係之藥物及檢測時是採取兩者平行送審的制度，藥品與檢測皆須通過審查才可一併取得核准。伴同性診斷基本上歸類為第 III 類體外診斷器材 (in vitro diagnostic device, IVD)，亦即除了需要接受特別管控外，還要透過臨床試驗確認其臨床實用性。



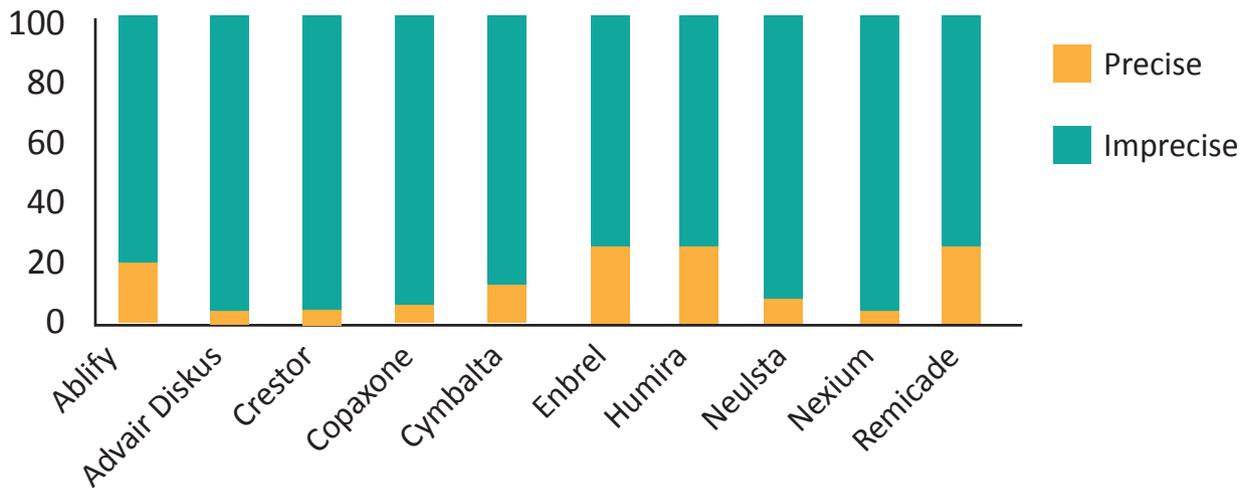
圖一．健保署李伯璋署長與曾欽元教授合影

通訊作者：曾欽元 教授

電話：0971-080-668

地址：台北市忠孝東路二段 14 號 2 樓

Imprecision Medicine



圖二．美國前 10 大暢銷藥品有效治療比例

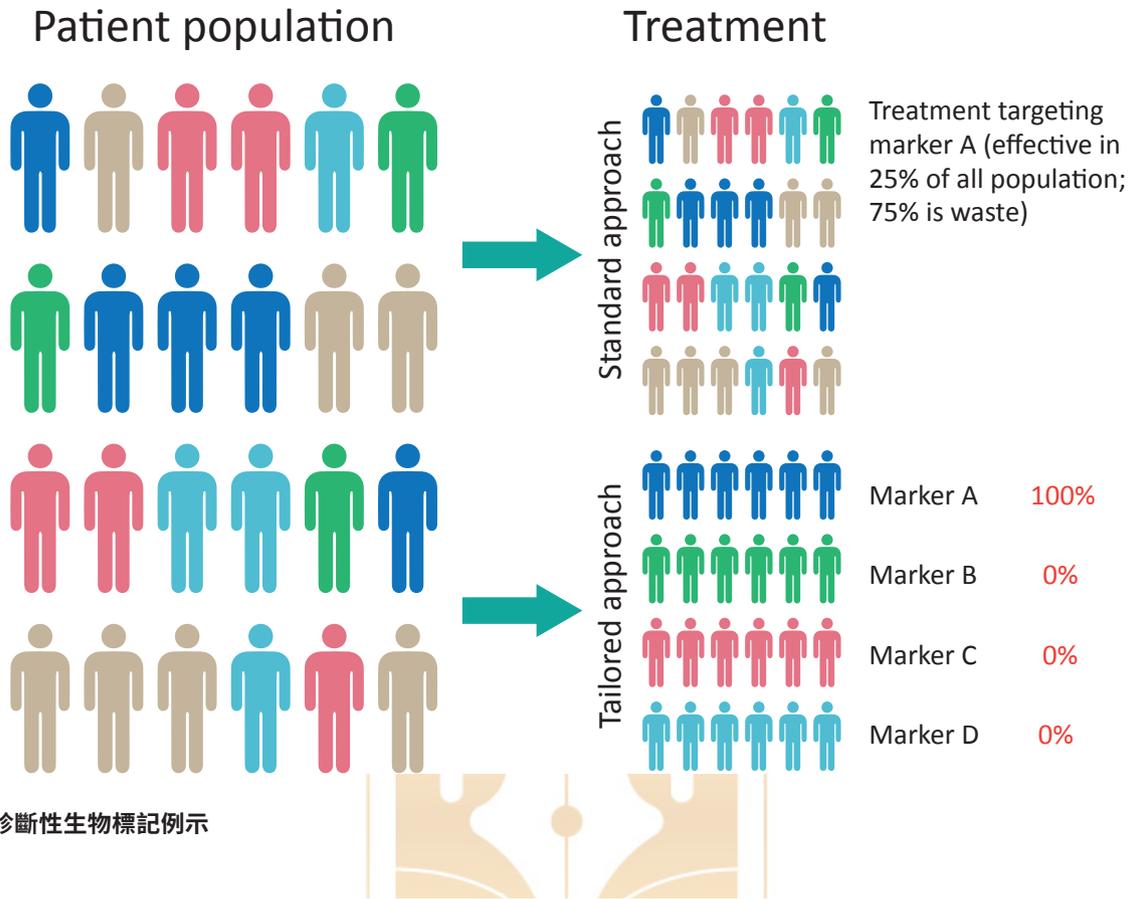
貳、檢測生物標記的目的

根據美國統計，前 10 大暢銷藥品中只有 4% - 25% 的用藥是屬於有效的治療 (圖二)。雖然台灣沒有相關的數據資料，但可預期健保給付的藥物也有很大一部分是無效治療的，這就被戲稱為「不精準醫療 (imprecision medicine)」。顯然我們在此方面浪費很多資源。基於上述理由，目前學界與政府都希望積極推動「精準醫療」。基本上，精準醫療就等同於「精準用藥」。至於要如何達到精準用藥呢，是要採用診斷性生物標記 (diagnostic biomarker) 還是輔助性生物標記 (complementary biomarker) 的檢測結果給藥，或兩者皆可呢？在回答這個問題之前，必須先釐清生物標記的定義。

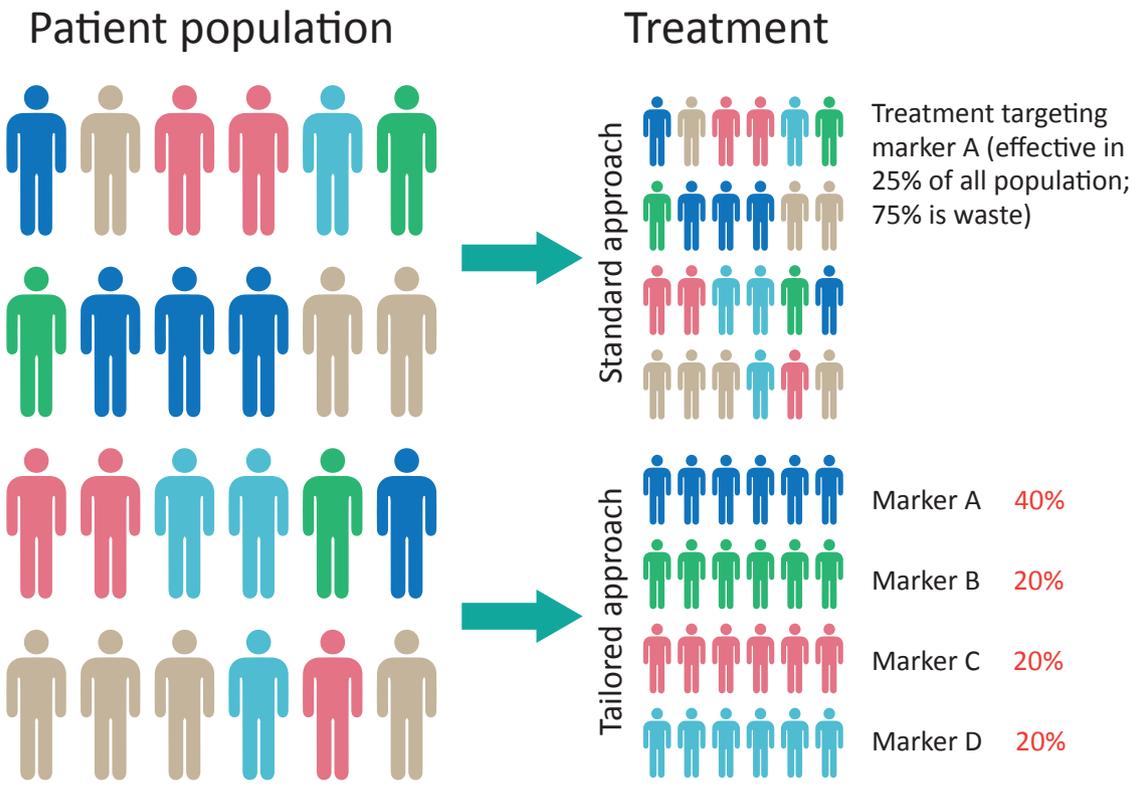
過往教科書及用藥指引上都只針對特定疾病使用藥物，但不一定對每位病患都有效，甚至會對某些病人造成傷害，原因在於每位病患雖然都有同樣的疾病診斷，但疾病內在細微的組成特質仍有所差異，因此無法對藥物產生相同治

療反應；在精準醫療的概念下，會先以具有指標意義的生物標記將得到相同疾病的患者進行分類，再個別給予適用的藥物，避免錯誤治療、傷害病患，更可減少資源浪費。以圖三為例進一步說明，若在未分類情況下病患對藥物的整體反應率為 20%，但某生物標記可辨識出對藥物反應率達 80% 的特定族群 (藍色)，則此生物標記就稱為診斷性生物標記，在決定治療決策時佔有重要地位，也完全符合前段所說的伴隨式醫療定義；反之，若在未分類情況下病患對藥物的整體反應率為 20%，但某生物標記可辨識出對藥物反應率達 40% 的特定族群 (藍色)；兩者相比雖然有統計學上的顯著差異，但是對個案而言則無法精確地預測病患對藥物的治療反應 (圖四)。顯然這種標記達不到診斷的水準，對於這類的標記，我們便只能稱之為輔助性生物標記。

雖然現今法規認定搭配上上述兩種生物標記檢測的藥物都可統稱為精準用藥，但就健保署在決定是否將藥物納入給付的立場而言，應充分理解兩種生物標記的區別為宜，以當前熱門研究議



圖三．診斷性生物標記例示



圖四．輔助性生物標記例示

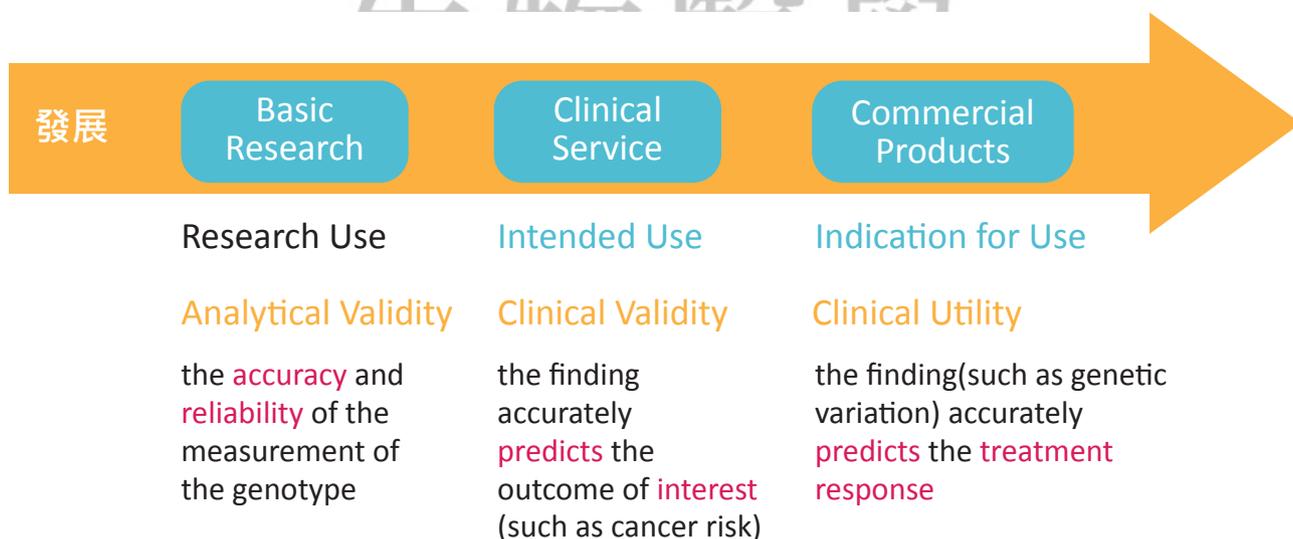
題的免疫生物標記 PD-L1 為例，臨床試驗合併分析 (pooled analysis) 論文指出以 PD-1 或 PD-L1 為標靶的藥物可讓 PD-L1 陽性病患死亡風險下降 34%、陰性病患死亡風險下降 20%，由於差異不明顯且預期在臨床實務上表現應該不會更好，因此只能算是輔助性而非診斷性生物標記了。

參、生物標記檢測的發展階段與管理法規

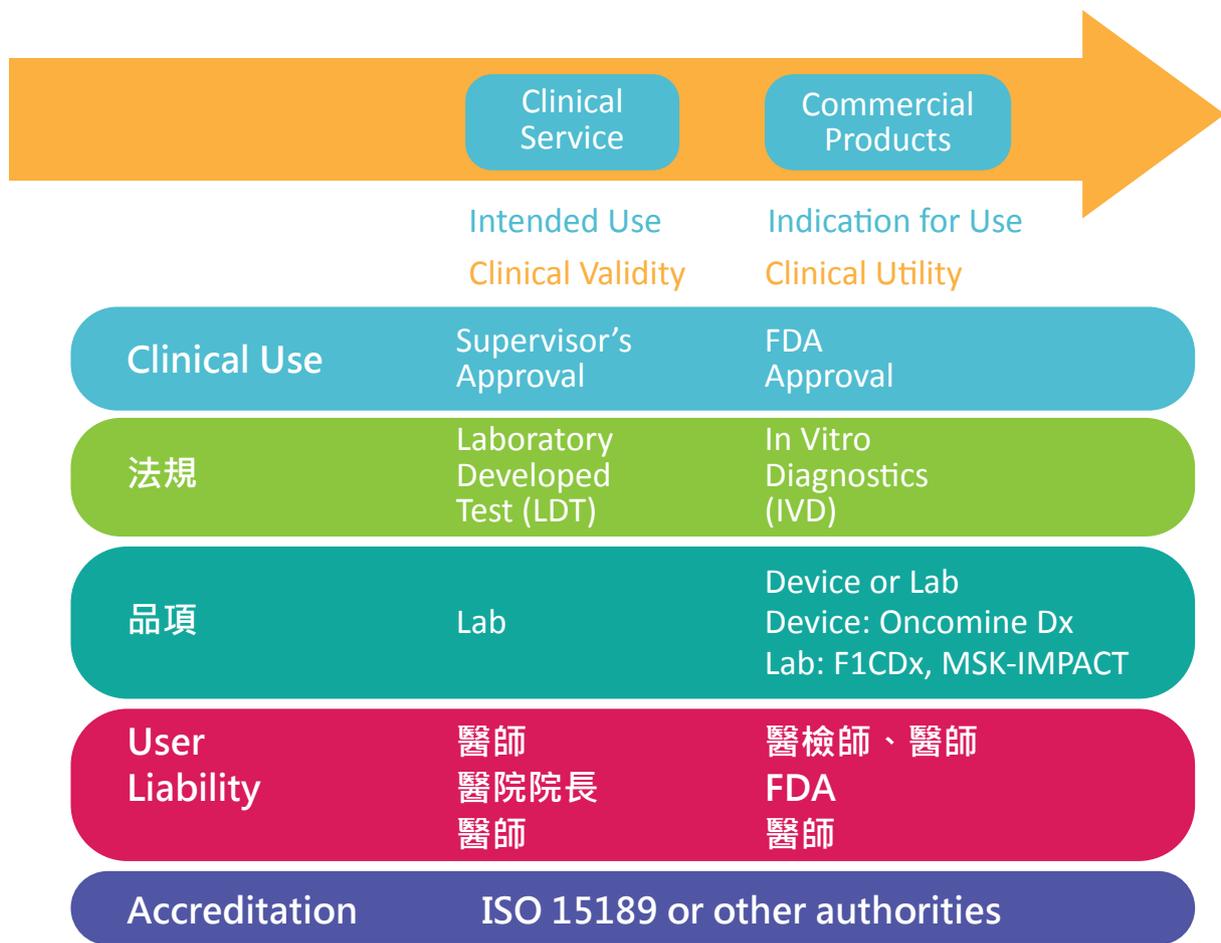
生物標記檢測的發展可分為 3 階段：基礎研究、臨床服務和商業化產品，各有其應符合的條件、適用對象 (圖五) 和主管機關；前者限研究用 (Research Use Only, RUO)；後兩者為臨床用，皆屬於衛福部主管範圍。依據法規，檢測在使用前必須經過確認 (validation) 和查證 (verification)；「確認」是製造者的責任，內容條目十分繁雜，其中最常被國內研發廠商忽略的是「整體系統失敗率 (whole system failure rate)」。「查證」是由使用者負責的，亦即在實際應用於病患身上之前，執行者應先行測試以同意其性能上的宣稱。

在法規面上，原本不同發展階段的生物標記檢測須經不同主管機關或單位核准並依不同法規管理 (圖六)，然而各國都發現繁雜的法規要求常常使許多臨床上亟欲運用的生物標記檢測延宕在實驗室發展 (laboratory developed test, LDT) 階段，無法順利進展成 IVD。為了解決這個問題，美國提出一項折衷的體外臨床檢測 (in vitro clinical test, IVCT) 制度，只要檢測能達到 intended use 的標準就可上市，並以新法案 The Diagnostic Accuracy and Innovation Act (DAIA) 管理，希望藉此加快上市速度，促進生技領域發展。值得注意的是按照美國 FDA 的定義，IVD 可包含試劑 (reagent)、儀器 (instrument) 和系統 (system)，亦即可以囊括整個實驗室在內，並非如大家既定印象中只是試劑套組而已 (圖六)。

基本上，IVD 允許任何合格的醫檢師與醫師使用，而 LDT 則僅限研發的醫師處方使用。至於研究用的生物標記，則不能用於臨床，除非是用於臨床試驗，在這種情況下，需獲得人體試驗委員會 (institutional review board, IRB)



圖五．生物標記發展流程



圖六. 各階段生物標記管理單位、相關規定和使用者

的核准。RUO, LDT 與 IVD 的使用若欲取得第三方認證的話，使用 RUO 生物標記的實驗室申請的是 ISO 17025，使用 LDT 與 IVD 的實驗室則以 ISO 15189 來認證。

肆、生物標記檢測的健保給付考量

在考量健保是否應給付特定生物標記檢測時，首先必須確認其合法性。簡單舉例來說，若檢測或藥品的使用對象不是人體，或提出給付申請的生技公司主管機關為經濟部，則兩者皆不在醫療法的規範內，可直接以不符合醫療法為由不予

考慮。另一項考量重點則是這項生物標記檢測給付要求是否合理？合理的基本條件就是檢驗項目是否通過食藥署查驗登記？執行的實驗室是否通過 ISO 認證。不過要注意的是，即便實驗室有通過 ISO 認證，也只是達到「堪用」地步而已，而非證明其「好用」。其實為避免實驗室以通過認證來規避責任，認證機構早已明訂「醫學實驗室或其所屬之組織，應是負法律責任之實體」。承上，我們可將通過認證視為申請給付的最低基本要求。

此外，即使生物標記檢測已通過衛福部核准，也要注意其登記類別是否與現今希望給付的用途相符，舉例來說有時儀器可能只登記為第 I 類

IVD，卻希望以第 III 類的方式應用於臨床上並申請給付，即為不合理。以健保第一項給付的生物標記檢測「乳癌的 HER2」為例，迄今已超過 10 年。全球統計資料顯示，HER2 陽性率普遍介於 20% 至 25%，對比台灣的資料卻發現有些醫院陽性率明顯偏低或偏高（表一）。偏離的最大原因就是以不符第 III 類 IVD 的試劑耗材用於乳癌的 HER2 檢驗。因此健保署在考量是否給付時務必留意此點。總之，只有當判定生物標記檢測具備合法性及合理性後，才有進一步考量給付效益與成本等細節的必要性。

	北	中	南	
	15%	22%	12%	17%
	18%	22%	18%	25%
	18%	22%	21%	25%
	19%	23%	27%	25%
	19%	25%	28%	25%
	19%	25%	28%	26%
	19%	26%	30%	27%
	20%	28%	32%	27%
			35%	

表一．台灣醫療院所 HER2 乳癌檢測陽性率

伍、問題討論

Q1: 目前健保給付的標靶藥物共有 65 種，其中 3 種藥物有合併列出伴隨檢測項目，分別是聚合酶連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 或免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry, IHC)，請問如果我們要求其他藥品申請給付前需列出其檢測報告並要求這些檢測方式須經過財團法人全國認證基金會 (Taiwan Accreditation Foundation, TAF) 或美國病理學會 (College of American

Pathologists, CAP) 認證的話，台灣各醫院實驗室是否可做到？

A1: 台灣所有醫學中心實驗室都已通過 ISO 15189 認證，少數也同時取得 CAP 認證，想達成這項要求絕對沒有困難。

Q2: 目前藥品研發主流是免疫癌症 (immuno-oncology, IO) 藥物，這類藥物是否需要測生物標記一直是令人困惑的問題，以本文所舉的例子來說，PD-L1 高表現 (大於 50%) 的病患治療反應的比例可能有 40% 以上，若為陰性則只有 20% 的機率有效。在經費有限的情況下，是否會建議健保只給付高表現病患使用？

A2: 這個問題很好，但沒有標準答案。將標準訂為 50% 算是一種安全的選擇，畢竟有其他國家的先例，且超過這個比例的病患不多，對健保衝擊較低。不過要想清楚「不公平」的抗議，也就是說，假設有位病患 A 的生物標記表現低於 50%，自費用藥效果很好，而另一位病患 B 因生物標記表現高於 50% 獲得藥物給付，治療反應卻不佳時，A 是否可能會因此忿忿不平來抗議這項給付標準？我認為以 50% 作為標準並無特別不妥之處，只是務必先思考日後被質疑時的適當應對方式。

Q3: 台灣當初在審核標靶藥物時也有一併審核過其搭配的生物標記檢測，但實務上許多實驗室並沒有使用這些 IVD 套組，而是自行採用 LTD，即便實驗室有經過相關認證，有時簽名發報告也只流於形式，造成技術上或判讀上的誤差。面對接下來的 IO 藥物，請問我們是否能改善這樣的現況？或應該額外加上什麼規範？

A3: 老實說民間常會用出其不意的方法鑽漏洞，很難純粹用什麼認證或法規去規範。唯一比較

可行的方式大概是找出與主管機關有長期合作、較信賴的醫師去對這些儀器、檢測流程等進行評估把關，才能得到比較有可信度的報告。

RIO



107年度專家演講

Companion Diagnostics: The Nuts and Bolts of Biomarker

主講者

會理事長暨生物醫學主編
曾嶽元教授



衛生福利部中央健康保險署
NATIONAL HEALTH INSURANCE ADMINISTRATION, MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE