

國立臺灣大學進修推廣學院生物科技管理碩士在職學位學程

碩士論文

Professional Master's Program of Biotechnology Management

School of Professional Education and Continuing Studies

National Taiwan University

Master's Thesis



高價基因治療藥物的健保定價挑戰與策略：Zolgensma 案例

分析

Challenges and Strategies in Pricing High-Cost Gene Therapy Drugs under
Health Insurance: A Case Study of Zolgensma

彭元建

Yuan-Jian Peng

指導教授：李素華 教授

Advisor: Su-Hua Lee, Ph.D.

中華民國 114 年 2 月

February 2025

國立臺灣大學碩士學位論文
口試委員會審定書

MASTER'S THESIS ACCEPTANCE CERTIFICATE
NATIONAL TAIWAN UNIVERSITY

高價基因治療藥物的健保定價挑戰與策略：Zolgensma 案例分析

Challenges and Strategies in Pricing High-Cost Gene Therapy Drugs under Health Insurance: A Case Study of Zolgensma

本論文係 彭元建 (姓名) P11E43026 (學號) 在國立臺灣大學生物科技管理碩士在職學位學程 (系/所/學位學程) 完成之碩士學位論文，於民國 114 年 1 月 14 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

The undersigned, appointed by the Department / Graduate Institute of Professional Master's Program of Biotechnology Management School of Professional Education and Continuing Studies National Taiwan University on 14 (date) 1 (month) 2025 (year) have examined a Master's Thesis entitled above presented by Yuan-Jian Peng (name) P11E43026 (student ID) candidate and hereby certify that it is worthy of acceptance.

口試委員 Oral examination committee:

張濬靖

吳金輝

(指導教授 Advisor)

李宏章

何佳文

系 (所、學位學程) 主管 Director:

致謝



回頭一望，兩年來在週間與假日的課程學習中，伴隨著工作區域的轉換與對我的多方省思，以半工半讀的方式，終於完成了這篇論文。這段歷程，不僅是一次知識的累積，更是一段生命經驗的沉澱。一路走來，有許多好友在我身邊默默陪伴、支持與鼓勵，讓我也能夠堅持下去、走到今天。在此謹向所有給予我力量的人，獻上最深的感謝。

首先，最誠摯的謝意獻給我的指導教授 李素華老師。無論是在論文架構上的引導、研究方向的釐清，還是在我陷入自我懷疑的時刻，李老師都給予我莫大的耐心與支持，並能體諒我工作上的忙碌與限制。老師的信任與鼓勵，讓我一次次重拾前行的力量，也讓我深刻體會到一位師者的厚度與智慧。

特別感謝 黃凱斌經理 與 黃錦章教授，在我決定申請本學程、重新出發的時候，兩位願意為我撰寫推薦函，給了我莫大的信任與鼓勵。每一位願意為你寫推薦信的人，其實都是願意為你站台的人。這份情意，我始終放在心上。謝謝你們，讓我有機會踏上這段學習旅程。同時也感謝 生技管理碩士在職學程的所有師長與行政同仁，讓這段學習之路充實而踏實；感謝口試委員撥冗審閱本論文，並提出寶貴建議，使我也能在最後一哩路更加精進。

謝謝一路同行的同學與朋友們，謝謝你們在課堂與生活中的陪伴。在半工半讀的奔波中，有人可以討論、可以一起取暖，甚至只是簡單地笑一笑，便是我堅持下去的重要支撐。

最後，最深的感謝獻給我最親愛的家人。你們從來不要求我一定要做到什麼，卻總是在我最需要的時候，無條件地接住我、撐著我。特別要謝謝我的太太，謝謝妳的體諒與包容，讓我也能在忙碌的工作與課業中任性地追求自己想做的事。這篇論文不只是我個人的成果，更是一份屬於我們的成就。

摘要



本研究探討了高價基因治療藥物 Zolgensma 在台灣健保定價挑戰與策略，以對脊髓性肌肉萎縮症（Spinal Muscular Atrophy, SMA）的案例進行分析，並參考韓國經驗做比較。

隨著人口老齡化和醫療技術的進步，台灣的全民健康保險面臨巨大財務壓力，高價新藥的引進尤為突出。本研究旨在分析兩國在 Zolgensma 健保核價過程中的共通點與差異，並探討相關利益者（政府、藥廠、病友）在核價過程中的角色與影響。

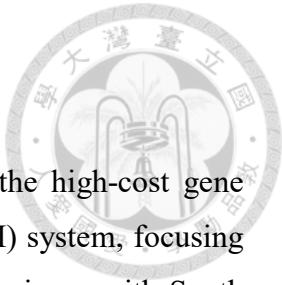
研究方法包括文獻分析法及個案研究法，透過系統性地分析台灣與韓國的醫療保健統計資料、學術文獻和政策法規文件，來比較兩國在 Zolgensma 核價過程中的政策框架和法規要求。

研究發現，台灣和韓國均面臨高價基因治療藥物對健保基金的重大財務衝擊，兩國在核價過程中均採用醫療科技評估（HTA）及風險分擔協議（RSA）來降低財務風險。然而，台灣的審核時程較長，影響了新藥核准的速度，韓國則透過更快速的核價程序及付款方式以減少財務衝擊。此外，相關利益者在核價過程中的角色和影響存在差異，政府政策、藥廠的市場策略以及病友的權益訴求均對核價結果產生重要影響。

本研究提出了政策建議，包括提升基因治療的認識和支持、加強國際合作及多方利益相關者參與，以促進基因治療技術的應用和發展，確保患者能及時獲得所需的治療。預期研究結果將為政府決策者、醫療機構及藥廠在制定和執行核價策略時提供實證依據，進一步完善高價藥物的支付和核價政策。

關鍵字：基因治療、醫療科技評估、脊髓性肌肉萎縮症、罕見疾病、健保定價。

Abstract



This study explores the pricing challenges and strategies for the high-cost gene therapy drug Zolgensma in Taiwan's National Health Insurance (NHI) system, focusing on the case of Spinal Muscular Atrophy (SMA) and drawing comparisons with South Korea's experience. With the aging population and advancements in medical technology, Taiwan's NHI faces immense financial pressure, particularly regarding the introduction of high-cost innovative drugs. This research aims to analyze the similarities and differences in Zolgensma pricing processes between Taiwan and South Korea and to examine the roles and impacts of key stakeholders (government, pharmaceutical companies, and patient groups) in these processes.

The research methodology includes literature analysis and case study methods, systematically analyzing healthcare statistics, academic literature, and policy documents from Taiwan and South Korea. These data were used to compare the regulatory frameworks and policy requirements for Zolgensma pricing in the two countries.

The findings reveal that both Taiwan and South Korea face significant financial challenges from high-cost gene therapies in their healthcare systems. Both countries utilize Health Technology Assessment (HTA) and Risk-Sharing Agreements (RSA) to mitigate financial risks. However, Taiwan's longer review timelines delay new drug approvals, whereas South Korea adopts faster pricing procedures and payment methods to alleviate financial pressure. Additionally, the roles and impacts of stakeholders in the pricing process differ: government policies, pharmaceutical market strategies, and patient advocacy significantly influence the pricing outcomes.

This study provides policy recommendations, including increasing awareness and support for gene therapies, strengthening international collaboration, and enhancing multi-stakeholder engagement to promote the application and development of gene therapy technologies. These measures aim to ensure timely access to treatment for patients. The findings are expected to offer empirical evidence for policymakers, healthcare institutions, and pharmaceutical companies in formulating and implementing pricing strategies, thereby improving policies related to the reimbursement and pricing of high-cost drugs.

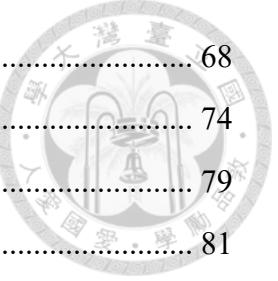
Keywords: Gene Therapy, Health Technology Assessment, Spinal Muscular Atrophy, Rare Diseases, Reimbursement Pricing.



目次



致謝	ii
摘要	iii
Abstract.....	iv
目次	vi
圖次	viii
表次	ix
1 第一章 緒論	1
1.1 研究背景與動機	1
1.2 研究目的與問題	3
1.3 研究方法與文獻	7
1.4 研究內容架構	9
2 第二章 文獻回顧	10
2.1 基因治療技術發展沿革	10
2.2 基因治療的全球發展與應用	15
2.3 基因治療的核心應用領域與成功案例	17
2.4 基因治療對健保核價的挑戰	19
3 第三章 脊髓性肌肉萎縮症疾病診斷與治療	21
3.1 疾病介紹	21
3.2 脊髓性肌肉萎縮症治療	25
3.3 基因療法對患者帶來的價值為何	28
4 第四章 韓國與台灣藥物核價案例分析:Zolgensma	30
4.1 台灣和韓國醫療健保環境背景	30
4.2 醫療科技評估	49
4.3 Zolgensma HTA 評估案例	52
4.4 台灣及韓國兩國藥物核價給付與條件比較	58
5 第五章 相關利益者核價影響分析探討	63
5.1 政府的觀點與影響	63



5.2 藥廠的觀點與影響	68
5.3 病友的觀點與影響	74
5.4 各利益相關者參與機制與制度性觀察	79
6 第六章 結論與建議	81
6.1 結論	81
6.2 政策建議	84
6.3 研究限制	87
7 參考文獻	89

圖次



圖 1 疾病領域研發產品數目	6
圖 2 遺傳物質進入人體機制	11
圖 3 SMN 患者基因與健康人比較	22
圖 4 SMA 亞型分類及特徵	23
圖 5 藥品支付制度及藥價調整	35
圖 6 新藥分類與核價方式	36
圖 7 台灣健保新藥核價流程	37
圖 8 韓國新藥審查核價流程圖	39
圖 9 台灣健保平行送審制度	42
圖 10 健保新藥給付時程	42
圖 11 台灣藥價給付協議方式	44
圖 12 台灣全民健康保險門診自行負擔費用	47
圖 13 韓國共付制度類型	48
圖 14 韓國收入級距繳納共付金額上限	48
圖 15 HTA 價值可納入評估之元素	49
圖 16 NHS England 架構草案中保密商業協議可使用的方案內容範例	66
圖 17 NICE 臨時資金指印流程圖	67
圖 18 SMA 2019~2023 藥物銷售額	69
圖 19 Zolgensma SWOT 分析	69
圖 20 新藥開發時間與金額	72

表次



表 1 韓國高價藥物定義	5
表 2 FDA 基因治療定義	11
表 3 非病毒載體與病毒載體比較	13
表 4 支持性療法介紹	26
表 5 SMA 治療藥物介紹	27
表 6 兩國醫療保健支出指標比較	31
表 7 韓國臨床必需藥品標準	33
表 8 韓國新藥分類與核價標準	40
表 9 韓國風險分擔協議類型	46
表 10 Zolgensma 主要臨床試驗	54
表 11 SMA 藥物成本比較	57
表 12 Zolgensma：台灣與韓國給付條件比較	59
表 13 韓國參考 A7 中位數價格	61
表 14 相關利益者核價互動過程	73
表 15 罕藥藥費支出占健保總額及總藥費之百分比（2017 年至 2022 年）	77
表 16 2017-2022 罕見疾病藥費執行率	78



第一章 緒論

1.1 研究背景與動機

台灣全民健康保險自 1995 年開辦至今已近 30 年，目前健保總額至 2023 年已突破 8,300 億元新台幣。面對人口老齡化加劇及醫療相關費用支出增加的雙重壓力，原有的健保費率已不足以應付增加的醫療給付需求。特別是對於高價的基因治療藥物，衛福部中央健康保險署在引進時必須更加審慎考量其財務衝擊，但高昂的價格導致了核准時程的延遲，也影響患者是否能夠及時獲得治療。

健保費率過低的問題涉及到健康保險體系財政之可持續性，以及是否有足夠的資源完善公共衛生政策。隨著醫療科技進步及臨床試驗的成功，陸續有藥物核准進入市場。

新藥往往伴隨著高昂的研發成本，因此在資源有限的情況下，健康保險體系在審核新藥進入核價流程時，不僅要評估臨床醫療需求，更要從經濟效益的角度評估其成本效益，以確保新藥的投入不會對健康保險財務產生無法承受的壓力。

台灣在 2023 年 8 月創下單次給付最高價之藥物，給付金額為新台幣四千九百萬元整，藥物為 Zolgensma(諾健生)，治療罕見疾病脊髓性肌肉萎縮症(Spinal Muscular Atrophy, 簡稱 SMA)的兒童，由於藥物其特殊性，屬於一次性療法，開發藥廠為攤提開發成本並取得商業上的利潤，以致該藥物價格高昂。

目前台灣健保新藥之預算為每年 10~20 億新台幣，試想如當年有十位病患使用該藥物，就佔將近健保新藥預算之 25%~50% 之新藥預算，在有限的新藥預算之下，也會排擠其他新藥納入健保給付，但其核價使用的預算屬罕見疾病專款項目，雖不與健保總額新藥預算衝突，但仍會排擠其它罕見疾病藥物的給付。

基因治療在醫學領域中是創新突破的療法，尤其是對於那些傳統治療方式無法有效應對的單一基因突變的遺傳性疾病。本研究將以台灣為主體，也會納入同為單一支付健保體系的韓國做討論，其也因少子化及老年化社會面臨健康保險財務之壓力，因此在新藥核價時，同樣透過嚴格的藥物審查程序和經濟效益評估，以決定是否給予支付核價，也因為新興療法的對各國財政造成了衝擊，許多國家也逐漸採取醫療科技評估(Health Technology Assessment, 簡稱 HTA)做為經濟效益評估之工

具，以及透過藥品給付協議（Managed Entry Agreements, 簡稱 MEA）與藥廠溝通付款方式。透過這些方式不僅有助於保障患者接受到最新的醫療科技，也為健保財政的可持續發展提供了保障。基因治療屬於創新治療的科技，過往曾經發生安全性的疑慮，長期療效也充滿不確定性，因此政府在藥物的長期監管，也需要根據藥物的特殊性，與時俱進，並不斷調整及完善，以適應新的挑戰。

有鑑於基因療法及細胞療法近幾年蓬勃發展，世界各大藥廠在這幾年無不積極投入此領域，藥物價格因製造之複雜程度以及市場規模大小，導致藥價格外昂貴。因此，本研究旨在探討台灣首款基因治療藥物 Zolgensma 的正式核價過程，韓國目前也已經給付基因治療藥物 Zolgensma 在脊髓性肌肉萎縮症的患者，其給付時程相對台灣也較快，且台灣與韓國在過去的文化、背景及健康保險制度相近，因此也將其納入討論，SMA 的患者在社會屬於少數弱勢族群，且 Zolgensma 價格非常昂貴，對於少數族群投入如此龐大的資源，是否在經濟上有效益，也引起社會的巨大議論。

因此本研究後續也探討相關利益者在核價過程中的角色及其影響，帶出未來高價基因治療帶來系統性的挑戰。本研究所欲探討的制度挑戰，並非針對我國整體健保制度或新藥核價機制本身進行全面性否定或批判，而是聚焦於「一次性高價基因療法」在現行制度下的適應性困境，特別以 Zolgensma 為代表性案例，剖析其在定價、給付、療效評估與財務風險控管等方面所面臨的挑戰，進而提出制度補充與調整方向。

需要進一步釐清的是，儘管罕見疾病患者人數本就有限，理論上較不受市場規模大小之限制，然而當此類藥品同時具備「一次性療法」、「研發成本高昂」、「長期療效存在不確定性」等特性時，其對健保財務體系所產生之衝擊，仍不容忽視。以 Zolgensma 為例，儘管其屬罕見疾病用藥，然高單價與一次性使用的特性，導致財務風險高度集中，進而挑戰現行核價與支付制度之承載能力。因此，本文所提供之制度觀察與改革建議，雖以罕見疾病為例做切入點，實則著眼於具有高額成本與特殊使用型態之創新療法，其分析結果除可作為未來相似療法納入健保時之政策參考，亦有助於健保制度於新療法快速發展下的因應與調整。



1.2 研究目的與問題

基因治療藥物目前多著重在罕見疾病，因市場規模較小，相較於傳統藥物無法大量製造產生規模經濟外，也需高度專業化的製造設備與技術，以確保具有療效的穩定及製造過程中的安全性。目前除基因治療藥物外，許多藥物年花費動輒也需要數十到數百萬元，台灣的民眾的收入中位數為新台幣 51.8¹ 萬，以 C 肝口服藥物為例，台灣健保核准金額為 30 萬元²，其藥物價格對於民眾負擔也非常巨大。

在第一節也提及台灣財務目前均遇到強大的壓力，隨著臨床試驗逐漸增多，未來新的基因治療藥物也將持續被核准，在 2030 年基因及細胞療法年度複合成長率規模將達到 13.99%，市場規模將達 870.3 億美金。³因此可預期新的基因治療藥物進入市場後，將對全球的健康保險體系帶來強大的財務衝擊。

以 FDA 在 2024 年核准的兩項基因治療藥物為例：分別是 Vertex Pharmaceuticals 和 CRISPR Therapeutics 的共同合作開發的 *Casgevy* 以及 Bluebird Bio 的 *Lyfgenia*。其在美國定價分別為 220 萬美元及 310 萬美元⁴，這兩款藥物的價格甚至遠超本文藥物 Zolgensma 當初在美國上市的 200 萬美元，如何平衡創新藥物的高成本與全民醫療保障的可持續性，將成為各國健保機構未來需共同面對的重要課題。

目前對高價藥物的定義各國均無共識，但在韓國健康保險審查評價院(Health Insurance Review & Assessment Service, HIRA)的研究報告有將高價藥物定義做以下整理(表 1)，其中韓國會以用藥成本金額做定義，即金額超過 1 億韓元以上之藥物(折合新台幣約為 235.5 萬元以上)，而台灣及加拿大以國民 GDP 做為參考標準，但對於個案中之藥品(Zolgensma)金額，也超出韓國高價藥物所定義近 20 倍有餘。

¹ havocFuture (2024)台灣歷年 人均 GDP、國民所得、薪資平均數、薪資中位數 圖表整理。
<https://havocfuture.tw/taiwan-macroeconomics-2>

² 衛生福利部中央健康保險署 健保藥物查詢。<https://info.nhi.gov.tw/INAЕ3000/INAЕ3000S02>

³ 王柏豪，(2022)，環球生技月刊，次世代新進醫療想像與實踐：台灣 CAR-T、iPSC 應用、基因治療最新發展。<https://news.gbimonthly.com/tw/article/show.php?num=53316>

⁴ Greg Slabodkin 2024 Biospace Gene Therapy Approvals Expected to Ramp Up in 2024 Amid Manufacturing, Cost Challenges. <https://www.biospace.com/gene-therapy-approvals-to-ramp-up-in-2024-amid-manufacturing-cost-challenges>

若藥廠的藥物定價過高，將降低病患獲取藥物的可及性，限制他們獲得治療的機會，加劇健康不平等的現象，且藥物是關乎生命健康的基本需求，應該以合理價格提供給有需要的患者。當藥物價格過高時，社會可能質疑藥廠是否在追求利潤的同時，忽視了公共健康的需求。

而藥品定價透明度的議題在 2019 年的第 72 屆世界衛生大會（WHA）引發廣泛關注。藥廠常以「高昂研發成本」為由訂定高藥價，但研究顯示，藥品定價更多反映商業利益目標而非實際成本。由於透明度不足，政府、醫療機構與患者難以檢視藥價合理性，進而影響藥品的可及性。⁵

為改善此現象，義大利於 2019 年提出藥價透明化決議草案，建議各國要求藥廠揭露研發成本、補助款、稅額減免及銷售利潤等資訊。然而，前十大藥廠在其中的高收入國家，因擔憂影響製藥產業競爭力多持反對態度，而低收入國家則積極支持，以減少全球健康的不平等。

儘管面臨政治與經濟挑戰，提升藥價透明度被認為是降低藥價、促進藥物普及性、並確保全球健康公平的重要一步。也體現出法律雖然有強制執行的權力，但在制定和執行時，必須同時考量藥品定價透明度、健康權保障、公共衛生政策的有效性，以及醫藥產業的發展等多方面的影響。這不僅是為了平衡不同利益，更是為了避免只解決表面問題，而忽略了健康不平等這類結構性問題。其中透過相關利益者的協商和多方合作，才可達成長遠及可持續的發展。

⁵ 鄭凱元，(2019),報導者，【投書】2019 WHA 焦點：成本 1 美元、獲利 14 美元，藥貴得合理嗎？

<https://www.twreporter.org/a/opinion-wha-2019-medicine-price-transparency>



表 1 韓國高價藥物定義

項目	內容
韓國研究文獻定義	李太鎮等 (2022)：1 億韓元以上為高價藥品
台灣內部規定	國民 GDP 的 1.5 倍 (約 6,279 萬 3,284 韓元)
韓國內部標準	韓國健康保險審查評價院(HIRA)藥品管理室：每年申請金額 1 億元以上的藥品列為監控對象
加拿大規定	每年治療成本 10 萬加幣 (約 9,768 萬 2,000 韓元)，為人均 GDP 的 1.42 倍
結論	每人每年用藥成本 1 億韓元以上 (折合新台幣 235.5 萬元) 以上
備註	僅作為內部標準使用，而非明確標準

資料來源：健康保險審查評價院 官方報告（由本文作者重製）

上述這些爭議及不同觀點，讓社會各方對於如何在維持藥物創新與控制藥價之間取得平衡展開了激烈討論。新藥研發從基礎研究至臨床試驗均需投入大量的資金來支持，個案中藥物所要治療的疾病屬罕見疾病，罕見疾病臨床試驗規模相較於一般藥物臨床試驗規模較小，但會面臨患者分佈廣泛且招收困難的情形，罕見疾病藥物開發往往涉及非常複雜的疾病管理和先進的治療方式，如個案中的藥物為基因療法，這使得每位患者的管理成本非常高。

此外，罕見疾病患者可能需要特殊的診斷工具和個人化的治療方案。雖試驗規模相較一般疾病藥物規模較小，且許多國家對孤兒藥也有特殊的監管程序和加速核准的流程，對藥廠而言雖然也可以降低開發藥物的部分成本，但其研發成本及風險仍然非常的高。

且基因療法為一次性治療，不似一般藥物須一直服用，因此難以攤提至回收成本；對藥廠來說，基因療法研發之花費極其高昂。由於藥廠需要獲利，並確保有足夠的資金繼續投入研發，即使高藥價引發社會爭議，但考量公司未來持續的發展及獲利，目前以基因療法投入在罕見疾病藥物的定價難以與一般藥物價格相提並論。

目前基因療法在臨床試驗的數量當中也屬前三大發展的藥物領域(圖 1)，超過 2,000 案以上的數量，即使藥物開發到核准上市的機率非常低，但未來可預期核准藥物的數量也會隨之增加。在 2023 年，美國食品藥品管理局 (FDA) 就核准了 7 款基因療法產品⁶。本文所討論的諾健生 (Zolgensma) 屬罕見疾病治療藥物，於 2023 年 8 月 1 日⁷正式於台灣取得健保給付，為台灣首個核准之基因療法藥物，在台灣健保有限的新藥預算之下，對國內健保財政所造成財務衝擊也非常巨大，有鑑於接受藥物的發展及產生造成的健保財務體系衝擊，台灣的健保法規與制度也在持續討論及調整當中。

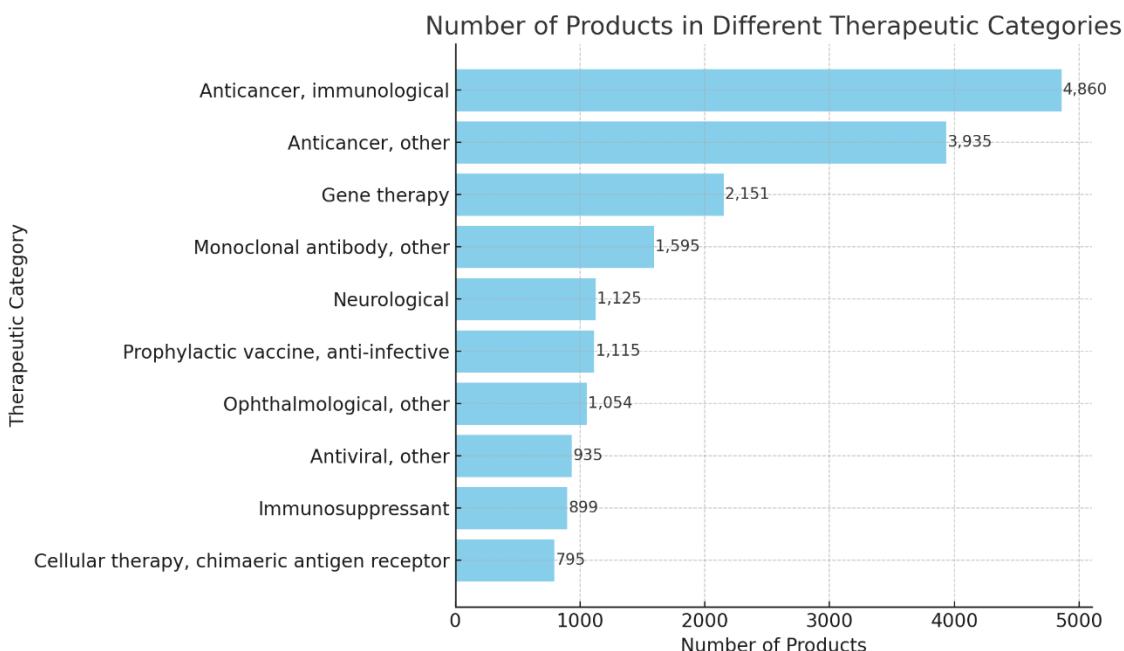


圖 1 疾病領域研發產品數目⁸

⁶ FDA. (2023). *Approved cellular and gene therapy products*. Retrieved from .

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>

⁷ 衛生福利部中央健康保險署，「健保藥品給付項目及支付標準查詢系統」，

<https://info.nhi.gov.tw/INAE3000/INAE3000S01>，查詢日期：2024 年 12 月 1 日。

⁸ 此圖係本文依據 Statista 公司，截至 2024 年所發布的《Pharmaceutical Products & Market report》中的資料。Leading 15 therapeutic categories worldwide by number of R&D products as of 2024，[Top therapeutic categories by number of R&D products 2024 | Statista](https://www.statista.com/statistics/2024/01/17/leading-15-therapeutic-categories-by-number-of-r-and-d-products-2024/) (最後瀏覽日：01/17/2025)。

本文聚焦台灣 Zolgensma 核價過程中的分析，其中包含討論的評估方法及工具、藥物核價標準、給付協議的討論、核可的給付範圍及結果。目前國內文獻多集中於基因治療藥物的經濟效益分析與財務衝擊評估，針對健保核價過程的討論仍屬空白。相關利益者在核價過程中的角色與影響，尚未有深入討論。因此，本研究將聚焦於上述缺口，進一步探討以下問題。

1. 基因療法屬創新療法，治療效果可能具有長期或永久性的影響，且相較於目前藥物屬超高單價之藥物，以台灣健保為例，對基因療法核價當中所遇到的挑戰為何？其中將那些評估要點作為核價之依據？
2. SMA 基因治療藥物(Zolgensma)在台灣和韓國的健保核價結果中有哪些共通點和差異點？其中原因為何？
作為SMA革命性的基因治療藥物，其高昂的價格對全球醫療體系提出了挑戰。此問題研究台灣與韓國在這一方面的核價過程，其中會影響到核准速度、給付範圍及給付金額等多面向的探討，有助於了解在不同的國家以及醫療體系當中推動創新藥物的給付過程。
3. 在基因治療藥物（Zolgensma）的核價過程中，不同立場的利益相關者（包括藥廠、政府及病友群體）如何影響核價結果？透過分析這些利益相關者的角色與影響力，探討其對核價決策的具體作用。

1.3 研究方法與文獻

本研究旨在探討台灣與韓國在高價藥物 Zolgensma 的健保核價過程中的共通點與差異點，並分析其成效與監管措施。為了達成這一目的，本研究將採用文獻分析法及個案研究法。

一、文獻分析

文獻分析是一種透過收集、分析和研究相關文獻，提取所需資料的方法。此方法注重客觀性、系統性和量化，並涵蓋文獻內容及其學術傳播過程的分析（胡龍騰等，2000⁹）。

文獻分析有助於我們了解過去、重建過去、解釋現在及推測未來（葉至誠、葉立誠，1999¹⁰）。本研究將利用台灣與韓國的各種醫療保健統計及健保申報資料，並參考相關書籍、期刊、雜誌、學位論文、研究報告、新聞報導以及法令資料來進行分析探討。

二、個案研究法

個案研究法是社會科學中的一種研究方法。通常，在研究者對事件的控制權有限，或者研究重點放在真實生活背景下的現象時，個案研究往往是常用的策略。¹¹

三、資料來源

透過系統性地分析這些文獻資料，本研究將比較台灣與韓國在 Zolgensma 核價過程中的共通點和差異，並探討這些異同背後的原因，以期為高價藥物的核價政策提供有價值的建議。

一、官方統計資料：包括台灣和韓國的衛生部門、健保署等機構發布的醫療保健統計數據。

二、學術文獻：涉及基因治療核價過程的學術論文、研究報告及專題研究，從 PubMed、Google Scholar 等學術資料庫中獲取。

三、政策法規文件：分析台灣和韓國的相關法律法規和政策文件，理解各自的政策框架和法規要求。這些文件幫助理解兩國如何透過政策調整來應對高價基因治療藥物的挑戰。

⁹胡龍騰、黃瑋瑩、潘中道（2000），《研究方法：步驟化學習指南》，頁 126-138，臺北：學富文化。

¹⁰葉志誠、葉立誠（1999），《研究方法與論文寫作》，頁 250-254，臺北：商鼎文化。

¹¹ Robert K. Yin (1984) Case Study Research: Design and Methods SAGE Publications, 1984 - 160 頁



1.4 研究內容架構

本文共有六個章節，第一章緒論講述研究背景與動機，研究方法與目的、及研究架構等內容，第二章為文獻回顧，將概述基因治療之科學基礎，包含介紹基因治療技術，包括載體、目標疾病和治療機制以及基因治療的全球發展與應用，作為理解基因治療相較於過去的藥物，其生產製造的複雜性，以及對人體產生的不確定性，在核價過程中，作為必須被理解以及考量之要點。第三章為本文藥物所要治療的罕見疾病(脊髓性肌肉萎縮症)，從疾病介紹至致病的機制，根據不同的類型會有不同的表徵，進而帶到藥物治療的介紹，突顯 Zolgensma 在臨床上的價值，也合乎藥廠目前多以價值為新藥訂價之方式。

第四章為案例分析比較，內容依序為介紹台灣與韓國之健保環境分析、新藥核價流程比較、給付協議機制等討論，進而提及核價評估工具，再至 Zolgensma 核價結果分析做比較。第五章則為核價過程中，利益相關者的角色以及對核價結果的影響為何，並提出觀點以及建議。第六章則總結前述各章節之研究成果



第二章 文獻回顧

2.1 基因治療技術發展沿革

基因如同為人體正確製造蛋白質的使用說明書，如基因產生變異，將改變蛋白質在人體內的生成及運作的指令，其中可能導致行為能力的影響。¹²如一個人的行走能力抑或是呼吸等方式，基因變異可以由父母遺傳，也會隨著年齡增長而發生，也可以隨著外部環境因素(輻射或是化學物質)所引起，但有時會出現罕見的變化，透過改變特定蛋白質的功能而產生疾病。

基因治療是一種革命性的醫療技術，透過修復或替換有缺陷的基因，治療遺傳性疾病和其他基因相關的健康問題。基因治療的發展歷程可以追溯到 20 世紀中期，並經歷了多個重要的階段和突破，在 1990 年代，臨床試驗的進展在基因治療領域如火如荼的發展，但也發生開始應用在治療時，後續也發生嚴重不良反應，更有死亡的案例，因此基因治療的療效及安全性也備受質疑。直至基因治療近年在部分領域取得不凡的成績，在沉寂了近 20 年後，也再度展現其可進一步應用在未來疾病治療及發展性。

本文作者將先概述基因治療技術的發展歷程，並討論其在臨床應用中的挑戰和未來前景，作者需要探討基因治療重要的三個組成部分，包含載體的選擇、目標疾病的確定、及具體的治療機制，其機制決定臨床上之療效與安全性，並在後續核價評估中引發對成本效益平衡的重要關注。

2.1.1 基因治療的科學基礎

基因治療的核心理念是透過導入健康之基因、修飾或移除患者細胞中的基因，來達到治療疾病的目的。根據 FDA 發布的產業指引：人體細胞治療與基因治療指引有將基因治療定義如下表 3，有三項機制以修改人體內的基因，進而治療疾病的技術，從而達到一次性治療的目的。

¹² Ask The Scientists, (2018 年 4 月 9 日), 遺傳學基本課程。 <https://askthescientists.com>



表 2 FDA 基因治療定義

定義	一種修改人的基因來治療或治癒疾病的技術
機制	
一	使一個運作不正常的致病基因失去活性，從而阻止其產生有害的影響
二	引入新的或經修改的基因以治療疾病
三	用健康的基因取代致病的基因

資料來源: FDA 網站 細胞語基因治療指引 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-human-somatic-cell-therapy-and-gene-therapy>

基因治療所傳遞的物質，即 DNA 或 RNA，具有改變細胞內蛋白質或蛋白質群體生產方式的指令。因此需要進行基因的改良，藉由載體包覆進入人體細胞，此方法可用於調控細胞內蛋白質的表現，進而改善因蛋白質過度表達、不足或製造錯誤所引起的異常狀態。

下圖 2 說明基因治療的兩種應用方式，其一是將患者的細胞提取後，經實驗室將遺傳物質修飾再回輸至患者體內；另一種是透過病毒或非病毒載體直接將基因導入患者體內進行治療。而圖中的人體則表達了基因治療應用於患者疾病治療的核心目標。

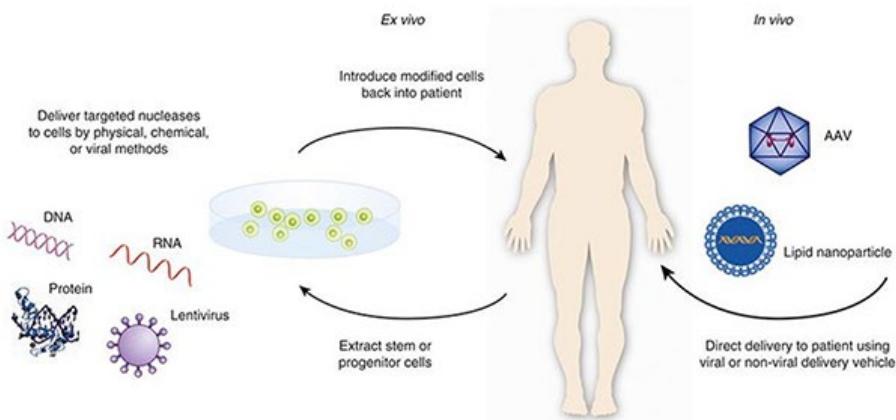


圖 2 遺傳物質進入人體機制

資料來源: U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). What is gene therapy?
<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy>



基因編輯技術可在體外 (Ex vivo) 或體內 (In vivo) 進行，其應用方法主要分為下述兩種。

1. Ex vivo (體外方法):

- 一、提取細胞: 從患者體內提取幹細胞(stem cells)或是前體細胞(progenitor cells)。
- 二、基因編輯: 在體外環境中，利用病毒方法、物理、化學等方式，把目標之核酸傳遞在細胞當中，進行基因編輯。
- 三、細胞移植: 將經過基因修改的細胞重新引入患者體內。

2. In vivo (體內方法):

使用病毒載體(如腺相關病毒，AAV)或非病毒載體(如脂質納米顆粒)直接將基因編輯工具傳遞到患者體內。

基因治療需要使用載體(Vectors)將治療基因傳遞到患者體內。載體的選擇至關重要，因為這些因素直接影響基因治療的多個關鍵面向，包括基因傳遞效率、安全性、細胞種類的特異性(即基因治療是否能精準作用於特定細胞或組織)、病毒基因體在感染細胞中的穩定性，以及患者族群的預存免疫力(即患者對病毒載體已存在的免疫反應可能降低基因傳遞效率並引發不良反應)。上述任何一項未達要求，都可能導致基因治療的失敗。(Li et al., 2023)。

要把基因安全有效地傳遞到特定細胞，需要克服多種障礙。這些障礙包括外部的酶降解、血清蛋白的影響、基因和細胞膜的靜電排斥，以及免疫系統的干擾。

如果載體不穩定，基因在到達目標細胞前可能會被降解或失去功能。因此載體要能夠靶向特定細胞或組織，進而順利進入細胞質精準釋放基因，然後進入細胞核完成轉錄(Transcription)過程。

常見的載體包括病毒載體和非病毒載體，經人工方式修改不使人體產生疾病的病毒載體，被廣泛用作基因治療的傳遞系統，其主要優點在於能提供更高的基因導入效率，並穩定地表達所植入的基因。目前在病毒載體仍有技術發展的空間，未來將透過更多的臨床試驗和科學證據理解這些轉錄機制(Transfection)，有助於開發出更好的基因載體。非病毒載體和病毒載體之間的選擇是一個關鍵的考慮因素，

且在臨床應用開發複雜度及臨床安全性各有不同的考量與挑戰，可由下表 3 觀察到每種載體都有其獨特的屬性和應用，根據其載體又可再細分不同類型。

表 3 非病毒載體與病毒載體比較¹³

	非病毒載體	病毒載體
起源	合成或天然存在的化合物	源自自然存在的病毒
基因傳遞機制	複雜的化學或物理方法	感染並操控宿主細胞
安全性	安全，免疫原性較低	安全，但可能引發免疫反應
轉染效率	低	高
基因表現的持續時間	短暫	可能是暫時的（如腺病毒）或持久的（如慢病毒）
整合到宿主基因	否	部分可整合
載體複雜度	簡單	複雜
應用領域	各種基因載體和細胞類型	特定細胞、組織或疾病
免疫反應能力	風險低，有良好的耐受性	有風險引起免疫反應
治療用途	暫時性或短期的基因表達	需要長時間基因表現

主要病毒載體類型：

壹、腺病毒（Adenovirus）：

腺病毒載體具有高效率的基因傳遞能力，能夠感染多種細胞類型。但腺病毒載體可能引發強烈的免疫反應，因此在臨床應用中需小心謹慎。由於腺病毒能夠有效活化 T 細胞，增強疫苗效果或增加免疫系統對腫瘤細胞的攻擊，後來的研究將其轉往作為疫苗的載體及癌症基因治療的應用（Shirley et al., 2020）。

貳、腺相關病毒（Adeno-associated viral (AAV) vectors，AAV 輽體）：

AAV 輽體因其優越的特性，如低免疫原性和持久的基因表達，已被廣泛認為是基因傳遞的黃金標準，並高度應用於臨床試驗當中，目前已被應用於治療遺傳性視網膜疾病和神經系統疾病的基因治療藥物中，例如，Novartis 開發的基因療法

¹³ Essani, K. (2023 年 9 月 21 日). Non-viral vectors vs. viral vectors in gene therapy.

<https://www.susupport.com/knowledge/viral-vectors/non-viral-vectors-vs-viral-vectors-gene-therapy>

Zolgensma 用於治療脊髓性肌肉萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy, SMA) ，以及針對萊伯氏先天性黑矇症 (Leber Congenital Amaurosis, LCA) 的基因治療技術 (Dunbar et al., 2018) 。

參、逆轉錄病毒 (Retrovirus) 和慢病毒 (Lentivirus，簡稱 LV 載體)：

這些載體可以將基因整合到宿主細胞的基因組中，實現持久的基因表達。逆轉錄病毒常用於治療免疫缺陷病和血液病，使用慢病毒載體的基因治療已成為多種疾病的有前景的治療選擇。全球首個使用慢病毒技術的基因修飾細胞治療產品是由諾華 (Novartis) 開發的 Kymriah，於 2017 年 8 月獲得 FDA 核准。其適應症為治療兒童、年輕成人急性淋巴性白血病患者 (Milone & O'Doherty, 2018) 。

肆、非病毒載體：

一、脂質體 (Liposomes)：

由脂質、高分子和金製成的納米顆粒已被廣泛研究作為基因治療的潛在傳遞載體。陽離子 (帶正電) 的脂質或高分子複合物，也稱為脂質體，常用於將陰離子 (帶負電) 的核酸傳遞到細胞中，免疫系統的耐受性相對良好。

二、聚合物 (Polymers)：

高分子的顆粒主要是聚乙烯亞胺 (polyethyleneimine，簡稱 PEI) 或聚乙二醇 (polyethylene glycol，簡稱 PEG)，它們在細胞傳遞方面具有較高的效，但由於其毒性和不可生物降解的特性，在基因治療中較少被優先使用。 (Gravitz, 2021)

三、裸 DNA 和奈米顆粒：

這些非病毒載體技術不依賴於病毒的感染機制，避免了免疫反應問題，由合成材料製成的納米顆粒作為載體，用於傳遞核苷酸 (nucleotide) 或蛋白質 (protein)，具有巨大的潛力。這些顆粒能攜帶較大的基因承載量。和病毒載體相比，具有較低的免疫反應，提供了一種更安全的選擇。或已對病毒載體產生免疫反應的患者，及重複病毒載體治療無效的情況下，合成顆粒的傳遞方法成為一種可行的替代方案。 (Matharu, N., & Ahituv, N. 2020) 。

經過數十年的臨床研究，基於病毒載體的基因療法已陸續獲得臨床核准，其中 AAV 和 LV 載體逐漸受到重視。多項研究指出，載體本身的免疫原性及其表達蛋

白質所引發的免疫反應，仍然是基因療法中的核心挑戰。深入理解這些免疫反應的機制，有助於改進載體設計，減少免疫反應對治療效果的影響，並降低不良反應風險。Kohn 等人(2023)提出，在基因療法在過去三十年中，儘管經歷了起伏不定的發展歷程，但仍持續在科學上取得重大進展，並為越來越多的疾病提供持久的治療方案。

2.2 基因治療的全球發展與應用

承上節討論隨著技術及臨床研究的發展，其中如何選定適合的載體避免產生免疫反應也是其努力的方向，接下來也討論基因治療各時期目前在其全球的發展及其應用。

早期探索時期（1960 年代-1980 年代）：

基因治療的概念在 1960 年代首次提出，隨後的研究集中在基因功能的理解和基因編輯技術的探索。1983 年，Anderson 等人首次成功將功能性基因轉入體外培養的人類細胞，1989 年 Culver 等人在動物模型中應用了基因治療技術。

臨床試驗的啟動（1990 年代）：

1990 年代，基因治療進入臨床應用階段。1990 年，美國國立衛生研究院核准了首個基因治療的臨床試驗。¹⁴然而，1999 年的 Jesse Gelsinger 事件引發了對基因治療安全性的廣泛關注。

技術的成熟與突破（2000 年代）：

進入 21 世紀，多項技術突破使基因治療逐漸成熟。2002 年，Cavazzana-Calvo 等人在臨床試驗中成功治療 X-SCID。CRISPR-Cas9 技術的發明使基因編輯更精確和高效。

商業化與臨床應用（2010 年代至今）：

2010 年代以來，基因治療技術逐漸商業化。2017 年，Luxturna 成為首個獲得 FDA 核准的基因療法。用於治療萊伯氏先天性黑矇症(Leber congenital amaurosis,

¹⁴ 周家瑋，(2016)，財團法人醫藥品查驗中心 當代醫藥法規 70 期。

LCA)的病人。2019 年，Zolgensma 被核准用於治療 SMA。這些重要里程碑象徵著基因治療從實驗室走向臨床應用的重要階段。

與此同時，下一代測序技術（次世代基因定序 Next-Generation Sequencing，NGS）的快速發展為基因治療的突破奠定了基礎。透過 NGS 技術，能同時檢測大量的 DNA 片段，大幅增加測序的速度並降低了成本，提升基因體研究的效率。

臨牀上也為個人化醫療與基因治療方案的優化提供了實質助益，展現其在醫學領域的重要性，醫師後續可透過分析患者的基因，能夠更精確地定制治療計畫。這包括針對患者的特定基因型選擇最合適的藥物和治療方法。以成人次發進展型多發性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis, SPMS) 為例：病人開始使用 Siponimod 藥物前，必須檢測 CYP2C9 基因型，對於基因型決定劑量及是否可使用此藥物做後續治療。

隨著對人體基因理解的加深，以基因數據為基礎的藥物開發不僅降低了技術門檻，也成為當前治療發展的趨勢。NGS 技術在確立目標基因方面發揮了關鍵作用，廣泛應用於癌症基因組學及罕見遺傳病的診斷，為精準醫療奠定了堅實基礎。

(Behjati & Tarpey, 2013)

基因定序技術的進步不僅提升了我們對基因的理解，也為疾病的診斷和治療提供了重要工具，也因基因定序在生物醫學中的應用始得在基因治療上有顯著的發展與進步。

隨著基因治療技術的發展，特別是 AAV 輽體的應用，基因治療已逐漸進入臨床，並在多個領域取得顯著成果。這些技術的突破不僅在治療遺傳性疾病、眼科疾病與神經系統疾病等方面展示了巨大的潛力，還為患者提供了更有效的治療選擇，顯著改善了患者的生活品質。接下來，我們將探討基因治療在幾個核心應用領域中的具體實踐，並介紹一些成功的臨床案例，這些案例標誌著基因治療從實驗室走向臨床應用的重要進展。



2.3 基因治療的核心應用領域與成功案例

許多臨床試驗正針對不同器官系統的遺傳性與後天性疾病進行研究，所採用的方法包括：體外修飾造血幹細胞（Hematopoietic Stem Cells, HSC）、T 細胞及其他免疫細胞，或透過局部或全身給藥將基因或基因編輯技術傳遞至目標細胞。

一、針對造血幹細胞的遺傳性血細胞疾病

血紅蛋白異常疾病，包括鐮狀細胞貧血與 β 型及 α 型地中海型貧血，是基因治療研究的重要領域之一，主要因這些疾病在全球的盛行率高於先天性免疫缺陷及代謝疾病，且對患者生活品質造成顯著影響。針對 β 型地中海型貧血，研究人員開發了一種基於慢病毒載體的基因治療策略，該載體攜帶並表達 β -球蛋白基因，用以補充患者體內缺乏的 β -球蛋白。臨床試驗結果顯示，使用這種慢病毒載體能顯著改善紅血球生成，幫助大多數接受治療的患者達到停止輸血治療的目標，進一步提升其生活自主性並減少對醫療資源的依賴。此基因治療藥物（Zynteglo）已於近期獲得 FDA 核准（Thompson et al., 2018; Locatelli et al., 2022）。

儘管慢病毒載體在遺傳性血液疾病的治療中展現出顯著潛力，其安全性仍需密切注意。例如：慢病毒載體可能與用於製作的基因結合，進而產生具有自我複製能力且能傳播感染的新病毒（Cornetta et al., 2020）。且幹細胞採集與處理的高複雜性，以及基因修飾細胞植入成功率的不確定性，亦為基因治療的臨床應用帶來挑戰。然而，Zynteglo 的成功核准不僅為基因治療提供了嶄新的治療模式，也為患者帶來了減輕病痛、提升生活品質的重要契機，象徵基因治療在遺傳性血液疾病領域邁出了關鍵性的一步（Donald B. Kohn et al., 2023）。

二、嵌合抗原受體（Chimeric Antigen Receptor, CAR）免疫細胞療法在血液惡性疾病之治療應用

透過基因改造技術，誘導免疫效應細胞（例如 T 細胞）表達嵌合抗原受體（Chimeric Antigen Receptor, CAR），使其能夠精準識別並攻擊癌細胞。已在癌症免疫療法已經得到了快速發展，成為一種有力的癌症治療手段。

目前在血液惡性腫瘤疾病也發展出多種 CAR-T 療法¹⁵，例如急性淋巴性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL) 、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤 (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) 、以及多發性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 等多種血液惡性疾病。

儘管 CAR-T 療法在血液疾病領域取得了顯著突破，其潛在不良反應仍需進行早期密切監測，並需要長期追蹤可能的潛在風險。作為首個成功應用於血液惡性腫瘤的基因改造免疫細胞療法，CAR-T 療法已顯著改變了此類疾病的治療模式，特別是在復發性或難治性疾病中為患者提供全新的治療選擇。臨床研究顯示，接受 CAR-T 治療的患者不僅在疾病緩解率上有顯著提升，還大幅改善了患者的生活品質與預後 (Lin et al., 2020) 。

此外，CAR-T 療法作為高度個人化的治療方式，其劑量、治療時機、反應持續時間及輸注後的安全性管理等問題，需透過精心設計的臨床試驗進一步研究與優化。同時，隨著更多生技公司投入此領域，建立完善的製造流程以降低成本，並加強對生產品質的監控，將使更多患者能負擔此創新療法。未來，隨著對其分子機制與臨床應用的深入理解，CAR-T 療法有望惠及更多血液惡性腫瘤患者，進一步提升其治療效果與生活品質。

三、腺相關病毒 (AAV) 載體基因療法的臨床應用與成功案例

使用腺相關病毒 (AAV) 輽體進行體內基因遞送，2017 年 FDA 核准了首個基於 AAV 輽體的基因治療藥物 Luxturna，用於治療萊伯先天性黑矇症 (LCA) 等眼科疾病 (Maguire et al., 2021) 。隨後，2019 年 FDA 核准 Zolgensma 治療脊髓性肌肉萎縮症 (SMA) ，並於 2022 年核准 Hemgenix 治療 B 型血友病所引起的凝血障礙 (Ozelo et al., 2022) 。這些基因治療方法近年來在臨牀上展現出顯著的治療效果。

目前 AAV 輽體的免疫反應是影響基因治療療效的主要挑戰之一。為克服免疫反應，研究人員正在測試一些方法，其中包括血漿置換 (Chicoine et al., 2014) 、使用誘餌載體來分散免疫系統的注意力 (Xiang et al., 2020) ，以及使用特定酶來分

¹⁵ Brudno, J. N., & Kochenderfer, J. N. (2019). Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapies for Lymphoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(1), 31–46. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0113-5>

解體內的抗體 (Leborgne et al., 2020)。這些方法的臨床有效性尚在研究中，但若成功克服免疫反應，將有助於進一步推動基因治療的應用，使更多患者受益。

儘管存在免疫反應的挑戰，AAV 作為基因載體的優勢使其成為目前基因治療的主流選擇。AAV 輽體的低免疫原性、能夠跨越血腦屏障、以及在多種細胞中實現持久基因表達等特性，使其在治療遺傳性疾病、眼科疾病、神經系統疾病等方面具有顯著的優勢。AAV 的安全性和有效性已在多項臨床試驗中得到了證實，因此被廣泛應用於基因治療中。

上述所提及的基因治療藥物不僅為患者提供了有效的治療選擇，還顯著改善了患者的生活品質，幫助一些病人從長期支持性療法中解脫，甚至達到根治的效果。這些成功案例顯示了 AAV 輽體在基因治療中的巨大潛力，為患者提供了持久有效的治療方案，並實質改善了患者的生活品質。

2.3.2 小結

基因療法為跨時代在醫療領域的革命，能以一次性修復或替代缺陷的基因，從根源治療疾病；不同於傳統藥物及治療方式，僅在控制疾病症狀，必須反覆接受治療。基因治療技術自 1960 年代提出以來，經歷了多個發展階段，從早期的理論探索和技術積累，到臨床試驗的啟動，再到技術的逐步成熟與突破，基因治療已經走過了漫長的歷程。在這一過程中，基因載體選擇與免疫反應的挑戰成為研究的重點領域，隨著技術的進步，這些障礙逐步被克服，使得基因治療技術得以順利走向臨床應用。本文藥物治療的脊髓性肌肉萎縮症 (SMA)，便是其中的成功案例之一。

SMA 是一種由 SMN1 基因突變所引起的遺傳性神經系統疾病，通常在嬰兒期發病，並且對患者的運動功能及生活品質造成顯著影響。基因治療在 SMA 的突破性進展，已經成為當前臨床治療 SMA 的核心治療策略之一，接下來將深入探討 SMA 的疾病診斷、治療方法的比較，Zolgensma 如何改善 SMA 患者生存預後及生活品質。

2.4 基因治療對健保核價的挑戰

近年來，隨著基因醫療技術的突破，一種全新的治療模式正在快速興起——透過單次投與、針對根本病因進行修復的基因治療，正在改寫傳統對於慢性疾病與罕見疾病的治療想像。這類療法具備潛在的長期甚至一次性治癒效果，不僅大幅改善

患者預後，也可能降低未來醫療照護資源的使用。然而，其高昂的治療費用與一次性支付結構，對現行健保制度構成前所未有的挑戰。相較於過去以逐次開立藥物、按月計價為主的慢性病管理邏輯，基因治療一次性費用所帶來的預算壓力、成本效益難以評估，以及療效追蹤與財務風險分攤等議題，皆促使健保機制需重新思考其定價與給付框架。

此外多數基因療法應用於罕病領域，病人雖少，治療單價卻極高，導致支出集中於少數個案，進一步引發資源分配公平性的討論。在療效數據仍以早期臨床試驗為主、真實世界證據有限的情況下，支付者對於其長期價值與風險的掌握亦面臨困難。各國健保機構紛紛嘗試導入創新支付模式，如分期付款、療效結果給付 (outcome-based payment) 或風險分擔協議 (risk-sharing agreement)，以分散財務風險並維護制度永續。然而，在制度尚未成熟的情況下，每一次對於新型基因療法的給付決策，往往都在「鼓勵創新」與「財務控管」之間艱難取捨。在這樣的背景下，Zolgensma 針對幼年罕病族群的基因治療便引發了高度關注與爭議，成為當前健保體系在面對高價創新醫療時，所需處理的核心代表性案例之一。

第三章 脊髓性肌肉萎縮症疾病診斷與治療



基因治療目前主要應用於罕見疾病，這些疾病通常是由單一基因突變引起，且對患者的健康和生活品質造成重大影響，並且目前缺乏有效的治療方法。由於罕見病患者的數量較少，每一位患者的治療數據都顯得尤其寶貴。患者和家庭對治療的迫切需求促使他們積極參與臨床試驗，而這些試驗通常能夠在相對較小的群體中進行，不僅便於臨床管理和監測，也能更快速地觀察療效並進行評估，這樣的關係進一步促進了基因治療技術的發展。

Zolgensma 在治療 SMA 患者中的應用，顯著改善了患者的運動功能，為這些罕見病患者帶來了新的希望。與傳統療法相比，基因治療能顯著提升患者的運動功能及存活時間 (Mendell et al., 2017)。此外，由於罕見病患者數量少，每一位患者的治療數據都十分珍貴。長期的監控和數據收集不僅能幫助評估療法的持久性和安全性，還能為未來的基因治療研究提供寶貴的參考資料，並有助於建立患者數據庫，追蹤基因治療的長期效果 (Schneider et al., 2018)。

3.1 疾病介紹

脊髓性肌肉萎縮症 (Spinal muscular atrophy，簡稱 SMA) 為罕見疾病，盛行率約十萬分之一¹⁶，典型的 SMA 是由於 5 號染色體上的 SMN1 基因突變所引起的一種神經退化性疾病，該基因負責編碼生存運動神經元蛋白 (encoding survival motor neuron protein，簡稱 SMN)，SMN 基因製造蛋白質的數量減少會導致 α 運動神經元的喪失、以及嚴重的肌肉無力。會導致漸進式的肌肉萎縮。在此過程中，四肢、軀幹、呼吸及吞嚥的肌肉纖維逐漸萎縮，並伴隨肌肉力量的減弱，導致患者的運動功能受限，進而影響其日常生活的基本活動。由於呼吸肌功能逐漸喪失，患者常出

¹⁶ Verhaart, I. E. C., Robertson, A., Wilson, I. J., Aartsma-Rus, A., Cameron, S., Jones, C. C., Cook, S. F., & Lochmüller, H. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – A literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>.

現呼吸衰竭，並可能需要依賴機械通氣來維持呼吸功能。而病情的進展時常導致早期死亡，這使得 SMA 成為一種高度致命的遺傳性神經系統疾病。

SMA 的發生率是每 11,000 名新生兒中就有 1 例，而帶有 SMA 基因的比例大約是 1/54 (Sugarman et al., 2012)。如兩位帶有同時帶有 SMA 基因的夫妻，會有高機率產下患有 SMA 的孩童。

3.1.1 致病機轉

人體第 5 對染色體含有運動神經元存活基因 1 (survival of motor neuron 1，簡稱 SMN1)。SMN1 基因的突變會導致罹患 SMA，最常見的突變是第 7 號外顯子的缺失，如下圖 3，缺失將導致 SMN 蛋白質不足以維持運動神經元的正常功能，從而引起肌肉無力和萎縮。SMN1 基因突變是一種隱性遺傳，只有在父母雙方都攜帶突變基因的情況下，子女才會發病。

SMN 蛋白質在人體中負責運動神經元的合成與維持，對運動神經元的健康至關重要。第 5 對染色體上還存在一個備份基因 SMN2，儘管 SMN2 也能產生 SMN 蛋白質，但其產生的蛋白質數量和功能遠不及 SMN1。

SMA 患者主要依賴 SMN2 基因來製造 SMN 蛋白質，但由於 SMN2 的功能有限，患者通常僅能表現出正常蛋白質數量的 10-15%，如下圖 3。當 SMN2 基因的拷貝數增加時，SMA 的症狀較輕，且患者的生存率較高。舉例來說，擁有較少 SMN2 基因拷貝的患者病情通常較為嚴重，而擁有較多 SMN2 基因拷貝的患者病情則較輕。

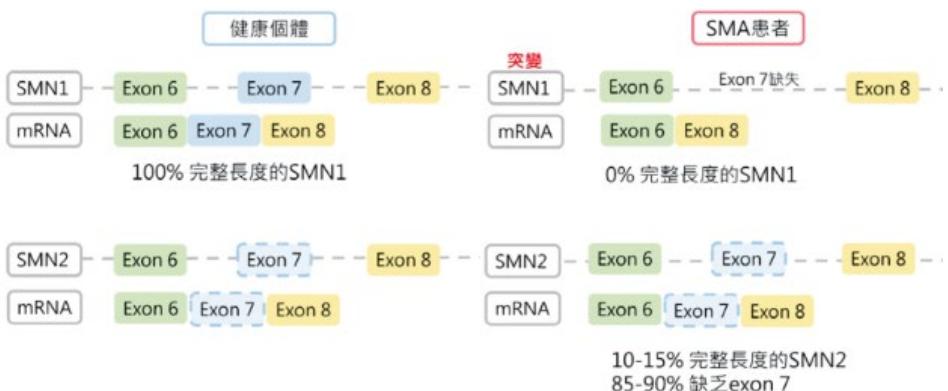


圖 3 SMN 患者基因與健康人比較

資料來源：藥學雜誌電子報 155 期

SMA 被分為三個主要的兒童期亞型（1型至3型），以及兩個較少見的亞型（0型和4型），其中一種為胎兒時期起發病（0型），另一種為成人期發病但症狀表現較輕微（4型）。這種分類是根據治療患者的發病年齡和最大運動功能來做劃分（如下圖4）。Type 1型的病患是最典型也是最常見的類型，通常在6個月內發病，無法獨立坐起，運動、且呼吸功能會迅速惡化，2歲前死亡率超過90%（Finkel et al., 2014）。相比之下，那些在診斷後立即接受治療的嬰兒，他們能夠達成未接受治療的嬰兒無法實現的功能改善和發展里程碑。

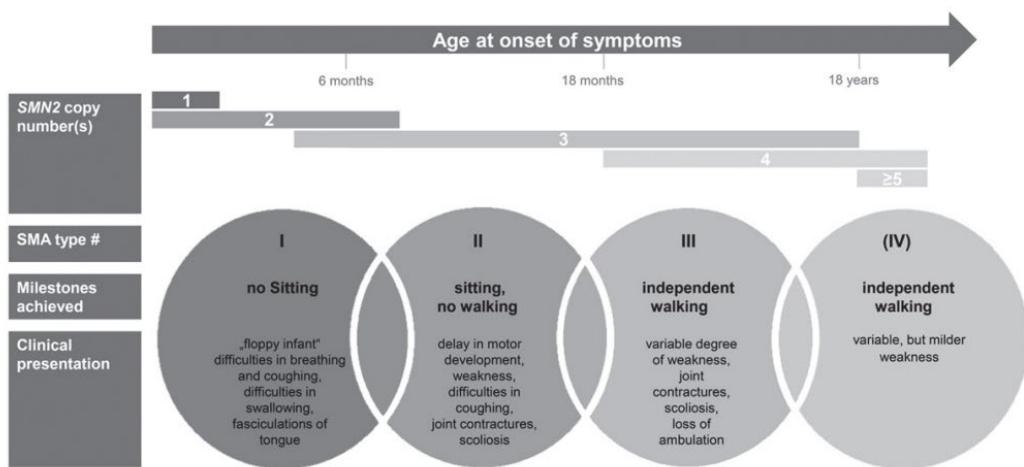


圖 4 SMA 亞型分類及特徵

資料來源：Schorling, D. C., Pechmann, A., & Kirschner, J. (2020). Advances in treatment of spinal muscular atrophy – New phenotypes, new challenges, new implications for care. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 7, 1–13. <https://doi.org/10.3233/JND-190424>

3.1.2 SMA 疾病分類與臨床症狀

SMA 的主要臨床症狀是肌肉無力和萎縮，這種無力通常呈對稱性，且近端肌肉（如肩部和大腿）比遠端肌肉（如手部和腳部）受影響程度更大。在過去的 125 年中，醫學文獻對 SMA 的臨床表現和病程嚴重程度進行了詳細描述，強調了前角細胞變性（即脊髓前角中的運動神經元退化）以及對稱性和近端肌肉無力等臨床特徵，這些特徵也會影響軸向肌肉（如腹肌和背肌）、肋間肌（位於肋骨之間的肌肉）及延髓肌肉（如控制舌頭運動的舌肌、幫助吞咽的咽喉肌肉和面部表情的頰肌）。SMA 患者根據發病時間及症狀的嚴重程度進行分類，且均由 SMN 基因的變異所引起。其分類如下：



1. 脊髓性肌肉萎縮症 0 型 (SMA,Type 0)

患者在出生時即表現出嚴重的虛弱和肌張力低下，這些新生兒通常有胎動減少的病史，顯示其虛弱症狀可能在產前即已出現。臨床檢查中，0 型患者可能表現出反射缺失、面部雙側癱瘓、房間隔缺損（即心臟兩心房之間的隔膜有缺損，可能導致血液混合流動）及關節攣縮。呼吸衰竭是早期主要的臨床關注點。此分類的 SMA 患者無法存活超過 6 個月。

2. 脊髓性肌肉萎縮症 1 型 (SMA,Type 1)

這些患者通常會在 6 個月大之前顯示出肌肉無力、頭部控制不佳，並且腱反射減弱或消失。這些嬰兒無法獨立坐起來，且由於肌肉無力非常嚴重，躺著時會呈現類似青蛙腿的姿勢，且頭部無法良好控制。雖然肋間肌無力，但橫隔肌功能尚算正常，這使得他們的胸部呈現鐘形，並在呼吸時出現所謂的“腹式呼吸”現象。這些嬰兒也會出現舌頭和吞嚥無力，經常能看到舌頭顫抖。

雖然面部肌肉無力在早期並不明顯，但隨著病情進展，舌頭和咽喉肌肉會逐漸無力，導致容易發生吸入性肺炎及發育不良。這些嬰兒通常在 2 歲前面臨呼吸衰竭的風險。儘管肌肉無力非常嚴重，這些嬰兒的認知功能通常是正常的 (Thomas & Dubowitz, 1994)。

3. 脊髓性肌肉萎縮症 2 型 (SMA,Type 2)

患有 2 型脊髓性肌肉萎縮症 SMA 的兒童，可以在發育過程中的某個階段學會獨立坐著，但由於疾病的嚴重程度，他們無法獨立行走。這種中度至重度的 Type 2 型 SMA 主要表現為腿部近端肌肉無力，且相較於手臂肌肉，腿部肌無力更為嚴重。患者的肌肉張力降低，並且腱反射消失。許多此類患者會出現骨骼和關節的問題。脊椎側彎與肋間肌無力的結合，可能會導致嚴重的肺部疾病 (von Gontard et al., 2002)。

4. 脊髓性肌肉萎縮症 3 型 (SMA, Type 3)

患有 3 型 SMA 的兒童和成人在其一生中的某個階段能夠獨立行走。他們的腿部的肌肉會逐漸失去力量，且感受比手臂無力更明顯，有時需要使用輪椅輔助。相較於 2 型 SMA 患者不同的是，3 型患者通常不會出現脊椎側彎和呼吸無力的問題，這類病患的認知能力和預期壽命不受疾病所影響 (Zerres & Davies, 1999)。

5. 脊髓性肌肉萎縮症 4 型 (SMA, Type 4)

脊髓性肌肉萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy, SMA) 第 4 型屬於臨床表現最輕微的類型，僅占所有 SMA 病例的不到 5%。該型患者通常具備行走能力，與第 3 型患者相似，但其發病年齡多在 30 歲或更晚的成年期，少數病例可能於青少年時期出現症狀。第 4 型的早期症狀可能包括手部顫抖、肌肉酸痛或沉重感、麻木及痙攣。第 4 型患者的預期壽命與一般人群無顯著差異，大多數患者終其一生可維持行動能力。

隨著臨床新藥的發展，SMA 的早期診斷及其準確性變得尤為重要。如 Kariyawasam 等人 (2023) 所指出，延遲診斷或誤診可能導致未能及時治療，並隨著疾病進展顯著降低治療效果。根據各項臨床試驗結果，這些藥物對症狀尚未出現的患者能顯著改善運動功能達數周或數月，並減少患者在疾病進展後所產生的高額醫療費用，包括長期住院、物理治療及輔助呼吸支持等。不僅能減輕家庭的經濟負擔，也能減少整體醫療體系的財務壓力。

SMA 依發病時間及症狀的嚴重程度可分為不同類型，從最為嚴重的 0 型至相對較輕的 4 型。在這些不同類型的臨床表現中，早期診斷與治療對病情的預後具有重要影響，尤其是在 Type 0 型與 Type 1 型等病情進展迅速的病例中。因此，對 SMA 進行早期篩檢與診斷，特別是針對新生兒的篩檢，已成為改善患者預後的關鍵策略之一。新生兒篩檢能及早發現高風險群體中的 SMA 患者，並在早期介入時提供治療選擇，進而有助於提升治療效果、減緩疾病進展並改善生活品質。

3.2 脊髓性肌肉萎縮症治療

Arnold 等人 (2015) 提到，在脊髓性肌肉萎縮症 (SMA) 尚無有效治療方法的情況下，主要依賴支持性療法來減輕患者的負擔並延緩疾病進程，但這些方法無法延長患者的生命，且由於疾病在不同階段診斷困難且複雜，後續患者的照護需要跨多專科合作，從疾病診斷到治療與照護過程中，對患者及其照顧者均造成巨大的負擔。

儘管支持性療法在 SMA 的早期階段能減輕患者的症狀並延緩疾病進展，但這些方法無法延長患者的生命，且對患者及其照顧者的負擔仍然巨大。隨著臨床研究的發展，新的治療方法逐漸出現，這些治療方法旨在從根本上改變疾病進程，並改善

患者的預後。接下來，我們將探討目前脊髓性肌肉萎縮症的治療選擇，尤其是基因治療的新興療法如何改變 SMA 患者的生活品質和預後。

一、支持性療法

不同類型的 SMA 患者，需要支持性療法的項目也不同，主要是綜合管理 SMA 患者多面向症狀之需求，提高患者的生活品質，並最大程度地延長病患的生命，因 SMA 所影響身體的器官及系統，支持性療法協助患者項目如下表 4。

表 4 支持性療法介紹

影響器官或系統	原因	支持性療法
呼吸系統	呼吸肌萎縮會造成換氣不足與無力排出下呼吸道的分泌物，容易感染呼吸道疾病而死亡	1. 非侵入性：機械吸吐通氣 (mechanical insufflation/exsufflation) 助吹機、拍痰、雙向正壓呼吸輔助器 (BiPAP)– 2. 侵入性治療：插管或氣切
營養與消化系統	肌肉無力會造成進食及吞嚥困難，容易有胃食道逆流、便秘等問題	1. 鼻胃管：一般用於短時間內需要餵食管的患者，較易於更換。 2. 胃造瘻管：須經手術透過腹部進入胃部，為長期餵食的患者的最佳選擇
骨骼與肌肉	由於肌肉無力，患者常有脊椎側彎的問題，也因無法完成完整的關節活動而僵縮，肌肉緊繃，甚至可能永久無法運動	1. 使用脊椎支撐裝置或進行脊椎側彎手術 2. 復健及物理治療提高柔軟度和肌力功能

資料來源：Arnold, W. D., Kassar, D., & Kissel, J. T. (2015). Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle & Nerve*, 51(2), 157-167. /本文作者自行整理。

二、SMA 藥物治療選擇

儘管支持性療法在 SMA 的早期階段仍然發揮著減緩疾病進展和緩解症狀的重要作用，但這些方法無法從根本上改變疾病的進程或延長患者的生命。隨著基因療法和其他治療選擇的出現，SMA 的治療有了顯著的進展，尤其是基因治療藥物的出現，這些新藥不僅能夠改善患者的運動功能，還能夠對疾病進行更好的治療。

因此，當前的治療策略不僅依賴支持性療法，還包括一系列能顯著改變疾病進程的藥物治療選擇。接下來，我們將探討目前針對 SMA 的主要治療藥物選擇及其臨床應用。

自 2016 年，全球首個 SMA 治療藥物問世，以下三種藥物皆已獲得 FDA 核准 (表 5)，用於治療 SMA，考量每種藥物的療效、副作用、給藥方式等許多因素，長期的效果與影響仍需要更多觀察及研究。其他治療 SMA 的藥物目前也正在進

行臨床研究。這些治療透過不同的機制增加 SMN 基因蛋白的表達，並具有不同的給藥途徑和藥物在體內不同組織和器官中的分佈及濃度。



表 5 SMA 治療藥物介紹

藥物名稱	藥物機轉	給藥途徑	治療頻率
Spinraza	結合 SMN2 基因切位點，改變或修正 SMN2 基因的剪接，增加完整 SMN 蛋白。	髓鞘內注射	首年 6 劑，次年開始每年 3 劑
Evrysdi	以小分子藥物結合 SMN2 基因切位點，補強 SMN2 基因功能，增加完整的 SMN 蛋白。	口服給藥	每日服用 1 次
Zolgensma	透過靜脈注射將 SMN1 基因導入患者細胞內，使細胞能生成完整 SMN 蛋白。	靜脈注射懸浮液	一次性

資料來源：社團法人中華民國肌萎縮症病友協會，《脊髓性肌肉萎縮症基因檢驗之衛教諮詢人員手冊》，2022 年出版 https://mda.org.tw/?page_id=8871（查閱日期：2025 年 2 月 16 日）。

脊髓性肌肉萎縮症從最初無藥可治療，只能以傳統的物理治療、呼吸器輔助和供給營養等支持性療法，但根本無法改變疾病進程。而基因治療和逐漸發展中之藥物，則能針對疾病根本原因進行精準治療，不只是現有醫療技術地突破，也開創了 SMA 治療的新時代。

三、一次性 SMA 基因治療藥物 Zolgensma

Zolgensma 是脊髓性肌萎縮症 (SMA) 的突破性療法，一次性給藥的方式相較於 Evrysdi 和 Spinraza 等同類的療法顯得非常特別，對於患者也能降低持續使用藥物治療的負擔。Evrysdi 需要終身每日口服，Spinraza 則需在治療初期兩個月內進行四次注射，隨後每四個月注射一次維持劑量。（Malone et al. ,2019），FDA 自 2019 年核准 Zolgensma，目前建議對兩歲以下且體重在一定範圍內的兒童進行靜脈注射治療。接下來的臨床試驗皆在擴大 Zolgensma 的適用患者年齡範圍，後續如 SMART、

STRONG 和 STEER 等臨床試驗¹⁷皆有評估 Zolgensma 注射至病患體內的耐受性和安全性。

在多項研究發現，Zolgensma 在治療 SMA Type 1 型療效顯著。Lowes(2019)的研究中，12 名接受治療的患者中，有高達 11 人達到 CHOP-INTEND 分數 40 分，可以看到病患在治療之後關於運動功能的改善，有顯著的差異。

Dabbous 等人(2019)的研究發現，Zolgensma 比 Spinraza 療效更佳，全部的患者增加了四個或更多的 CHOP-INTEND 分數；而 Spinraza 組中只有 71%的患者有進步。Zolgensma 治療小於三個月的病患在運動能力和可自行坐起的方面進步更快，因此在真實世界數據可觀察到，Zolgensma 改善 SMA 患者運動功能表現更優異。

Zolgensma 與 Spinraza、Evrysdi 在療效、成本及給藥模式上也呈現著差異。Zolgensma 為一次性給藥；Spinraza 需四個月注射一次；Evrysdi 為每日口服一次。Zolgensma 相較於 Evrysdi 療效來的更佳，但由於其初始昂貴的成本，有別於健保給付慢性給藥給付的邏輯，須取代額外產生的長期醫療成本(如減少住院、支持性療法等)，這也會影響 HTA 的經濟效益評估，連帶影響藥物給付時間及核價決策。

上述可觀察到不同的 SMA 藥物提供了多種治療選擇，患者可以根據自身情況和需求選擇最適合的藥物或治療方案，新一代藥物的出現能夠直接改善患者的肌肉功能和運動能力，減緩病情進展，並提高生活品質。最直接的不僅能延長病患壽命，也能減少對呼吸器、相關支持性設備的依賴，以降低住院次數和醫療成本，減輕家庭和社會的負擔，近年來 SMA 藥物的出現，極大地改變了患者的治療和生活方式，為患者帶來新的希望和機會。

3.3 基因療法對患者帶來的價值為何

相較於傳統需長期給藥或重複治療的醫療方式，一次性基因療法透過單次施打、從根本修復致病基因，對病人帶來前所未有的治療價值。基因療法可針對特定遺傳

¹⁷ SMA UK. (2024) Zolgensma Clinical Trials and Their Results SMA UK.

<https://wwwsmaukorguk/zolgensma-trials> (最後點閱 2024 年 7 月 10 日)



疾病的致病機轉進行修正，使病人得以恢復部分或完整的生理功能。而接受 Zolgensma 治療的嬰幼兒，其運動功能、生存率及生活品質均有明顯改善，部分病人甚至可達成原本無法實現的發展里程碑，顯示此類療法在改變疾病自然史上的潛力。

一次性療法的給藥模式大幅減少病人及其家庭在照護過程中所需面對的醫療負擔。傳統療法如 Spinraza 需每數月接受脊髓腔注射，Evrysdi 則為每日口服，皆屬長期持續治療。相較之下，基因療法僅需一次靜脈注射，病人可減少反覆進出醫療院所之壓力，亦可降低感染風險與併發症機率。對病人家庭而言，此舉可有效減輕經濟與人力負擔，使照護者得以恢復工作與生活，提升整體家庭的生活品質。

再者，對於病人的長期發展與未來生活，基因療法也具有高度正面影響。早期接受治療者若能有效維持神經與運動功能，不僅在童年階段能參與正常學習與社交活動，成年後也有機會具備就學、就業與自我照護能力，重拾社會參與與生活尊嚴。此類改變，不僅對病人個體意義重大，對整體社會而言亦具正向外部效益。

綜合而言，一次性基因療法雖伴隨極高成本與制度挑戰，但其對病人所帶來的醫療改善、生活品質提升與未來機會重建，已難以單以金額衡量。此類療法的核心價值，正是在於其對病人整體生命歷程的改寫潛力，也因此逐漸成為健保政策與臨床應用上需特別評估的重要項目。

第四章 韓國與台灣藥物核價案例分析:Zolgensma



基因治療快速發展，台灣健保正面臨高價藥物的嚴峻挑戰。基因治療、細胞治療等新興技術不斷湧現，未來更高價藥物的出現勢必不可避免，這也是全球醫療費用持續攀升的主因。以 SMA 的基因治療在台灣健保核價為 4,900 萬元，目前已被視為目前的價格天花板，Zolgensma 也已在韓國取得給付，兩國在藥物核價上具有相似基礎，因其全民健保體系均由政府主導藥價核定，目標是平衡藥品可及性與醫療成本控制。

兩國均採用政府集中定價機制，台灣由健保局核定藥價，韓國則由健康保險審查評價院進行審查，並透過成本效益分析確保藥品的經濟合理性。而這些相似性使得兩國成為藥物核價比較研究的理想對象

4.1 台灣和韓國醫療健保環境背景

台灣與韓國在政治情勢、經濟發展、醫療環境及類似的健保制度可作互相借鏡，兩國同樣關注於如何維持長期的資源有效配置及財務永續性。陳炫孝(2015)提及台灣和韓國隨著經濟和社會的共同發展，致力於提升國家的醫療保障體系，並最終完善了全民健康保險 (National Health Insurance) 制度。其中兩國的健保制度具有以下共同特點：1) 單一保險人制度；2) 依法強制全體國民參保；3) 根據個人所得能力確定應繳納的保費；4) 健康保險的利益分配與個人所得無關；5) 民眾可以自由選擇醫療服務提供者。

醫療健保支出指的是每年在醫療保健方面的總支出金額，透過每人每年的醫療保健支出數據，可以反映出國家在醫療保健領域的支出規模及其成長率。這些數據會受到醫療健保制度、社會環境等因素的影響而有所差異。此外，醫療保健支出占 GDP 的比例則體現了經濟成長與醫療保健支出同步變動的結果。

亞洲與西方國家的醫療保健系統相比，因政治制度、歷史、經濟及大多數往往更以政府為中心，因此日、台、韓…等國家都控制著新藥的核價和健保給付。由於政

府承擔醫療藥品等成本，台灣在 2021 年藥費支出占率為 28.9%¹⁸，韓國為 21.4%¹⁹，這遠高於經濟合作與發展組織（OECD）國家平均的 16.2%，因此他們在評估新藥時會著重在如何利用最少的資源達到最大程度的疾病改善以及藥物之臨床效益。且藥廠在開發一次性創新治療藥物時，必須平衡市場規模和成本回收問題，因此導致藥價居高不下，許多普通家庭無力負擔，因此藥廠在追求利潤與投資回報的同時，也需要考量公共健康利益和其商業目的

從下表 6 可以觀察到，無論是台灣還是韓國，醫療保險支出在 2001 年至 2022 年間均呈現顯著增長。這反映出兩國在健康保險領域的投入逐年增加。台灣的人均醫療保健支出增長趨勢較為穩定，而韓國則自 2011 年以後增長速度加快，顯示對醫療支出的需求顯著上升。台灣與韓國的醫療保險支出占 GDP 比重逐年上升，尤其在 2017 年至 2022 年間，兩國的醫療支出相較於經濟增長的比例有所增加。

這些指標顯示，隨著醫療保險支出的逐年增加，台灣與韓國的健保體系正面臨日益嚴峻的財政壓力。因此，針對新藥核價的預算是顯得尤為重要。隨著醫療保險支出的持續攀升，如何在保障患者治療可及性與選擇權的同時，維持健保體系的財務穩健，將成為兩國政府亟需面對的重要課題。

表 6 兩國醫療保健支出指標比較

	2001	2006	2011	2017	2022
平均每人國內生產毛額(USD)	臺 13,147	16,491	20,006	24,885	32,419
平均每人年醫療保健費用支出(USD)	韓 773	1,034	1,326	1,752	2,438
醫療保健支出佔 GDP 比(%)	台 5.4	5.9	6.3	7.0	7.5
	韓 5.0	6.1	7.4	7.6	9.4

資料來源：中華民國 111 年國民醫療保健支出，台灣衛生福利部；국민보건의료실태통계 2022，韓國保健福祉部。

¹⁸ 李伯璋。(2022)。〈健保改革 行穩致遠〉。發表於第 100 屆藥事論壇講座，衛生福利部中央健康保險署，2022 年 7 月 28 日。

<https://tpqri.org.tw/wp-content/uploads/2022/12/03.-%E6%9D%8E%BC%AF%E7%92%8B100.pdf>

¹⁹ Indicators, O. E. C. D., & Hagvísar, O. E. C. D. (2019). *Health at a glance 2019: OECD indicators*. Paris: OECD Publishing.



4.1.1 台韓罕見疾病定義與罕病藥物政策現況

台灣根據《罕見疾病防治及藥物法²⁰》第3條，係指疾病盛行率在中央主管機關公告萬分之一以下或因情況特殊，經罕見疾病及藥物審議委員會審議認定，並經中央主管機關指定公告者。前項「情況特殊」：係指疾病盛行率超過中央主管機關公告標準，或難以計算，而其診斷治療所需之方法或藥物取得確有困難，經罕見疾病及藥物審議委員會認定者。

考量醫療資源有限，目前罕見疾病及藥物審議委員會審議認定參考原則包含：罕見性、遺傳性及診治的困難性等三項指標；而韓國依《罕見疾病管理法》第2條第1項，提及盛行率小於萬分之二則定義為罕見疾病，其它認列的方式同台灣一樣有診斷困難相關的指標。

SMA 其盛行率承第三章提到約為十萬分之一，因此在台、韓皆被認定為罕見疾病。台灣相較於韓國有罕見疾病藥物專款，其目的為紓解家屬需負擔高昂的治療費用，因此健保的總額預算自2005年開始編列罕病專款，以避免罕病藥費在健保總額制度之下受到排擠，但此預算僅限於支付用於治療236種認定為罕見疾病的藥物。即使某些藥物獲得健保給付，也可能因嚴格的給付條件限制其適用範圍。

在韓國，針對罕見疾病用藥，如需通過健保給付審核，藥品必須證明其在疾病改善上具有明確效果，或相較於現行治療具有顯著的臨床優勢。然而，由於臨床試驗規模的限制或試驗結果證據力的不足，許多罕病藥物難以達到此標準。而且真實世界數據(Real-World Data, RWD)的缺乏，進一步限制了補足臨床試驗數據的能力，導致這些藥品難以符合韓國健保給付的要求。為解決部分患者因選擇性給付制度(Selective Reimbursement Listing System)導入而面臨的用藥可及性問題，韓國於2007年設立了「臨床必需藥品」制度，作為免除經濟效益評估(Economic Evaluation)的特別納入標準。此制度適用於無其他可替代治療方式(包括藥品)的情況，主要針對威脅患者生命的嚴重疾病(如罕見疾病)，且需證明藥品能顯著延長生存期或

²⁰ 《罕見疾病防治及藥物法施行細則》，全國法規資料庫，

<https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcodes=L0030057> (查閱日期：2025年2月16日)。

在臨牀上帶來重大改善。由於該制度多數適用於罕見疾病用藥，為確保適用範圍更加精準，韓國於 2011 年 2 月修訂相關規範，嚴格限制適用藥品的範圍。

表 7 韓國臨床必需藥品標準

臨床必需藥品標準(符合以下任一條件)：
1 同時滿足以下所有項目時： <ul style="list-style-type: none">● 無其他可替代的治療方法；● 用於威脅生存的嚴重疾病；● 針對罕見疾病等特定患者族群使用；● 已證明具有臨牀上意義的改善，例如顯著延長生存期等。
2 其他經委員會評估認定對患者治療必不可少的情況。

資料來源：건강보험심사평가원 신약 등 협상대상 약제의 세부평가기준；2022.

且欲申請的罕病藥品須在全球七大主要藥品市場中的三個市場成功取得健保給付資格，韓國的健保系統才願意與藥廠進行價格協商。但此審查制度中，目前僅有 56%²¹的已核准罕病藥品能成功獲得南韓健保的給付。而造成罕病藥品給付率偏低的原因包括：藥廠在此條件下提出健保給付申請的意願不高、政府對罕見疾病支出增加的憂慮、健保給付申請評估的平均審查時間約需一至三年，以及申請案件約 30%¹³ 的駁回率。以上等原因皆是韓國罕病新藥難以快速給付的原因。

相較於韓國，台灣在給付上一樣會參考療效證據，但要求會較為寬鬆，在給付上更注重藥物可及性及醫療必要性，儘管這類藥物即使臨床證據尚未完全成熟，仍可能因醫療需求被納入健保。

罕見疾病基金會的《建言書》指出²²，目前在討論罕見疾病用藥健保給付的過程中，專家會議、醫療科技評估報告以及共擬會，往往將財務衝擊作為最主要考量，

²¹ Economist Impact. Connecting the Dots: Embedding Progress on Rare Disease into Healthcare.

Supported by Takeda. 2022.

https://impact.economist.com/perspectives/sites/default/files/rare_disease_policy_report_0.pdf (查閱日期：2025 年 1 月 16 日)。

²² 財團法人罕見疾病基金會 (2023 年 11 月)。《罕見疾病創新治療及藥物給付建言書》。取自：

https://www.tfrd.org.tw/tfrd/assets/uploads/library_b1/66/tfrd_20231109142545.pdf (查閱日期：2025 年 1 月 16 日)。



忽略全面評估藥物的價值與其對患者生活的改變。這種過度關注財務問題的做法，導致審查程序反覆且進度緩慢。基金會建議，應基於罕病藥物的特殊性與不確定性，優先對其療效潛力進行更精確的評估，減少與財務衝擊的綁定，同時納入更多元的評估面向，以加速審議進程並提升患者的治療可及性。

台灣的 HTA 適用於罕見疾病藥物與非罕藥兩者，並要求兩者進行每品質調整生命年 (Quality-Adjusted Life Year, QALY) 成本的評估。儘管對罕藥的支付意願門檻較高，但健保署並未公開具體的數字，雖台灣設有罕病專款，除了給付現有罕病用藥的費用外，額外給予新藥核定的空間仍非常有限，由於罕病藥物的高成本，健保給付時程也會因此延後。

綜合上述，台灣與韓國在罕見疾病的定義與藥品給付政策上展現了不同制度設計與實施模式。台灣透過設立罕見疾病專款預算，旨在減輕患者家庭的經濟負擔，但在額度的限制之下，但其給付範圍與條件仍存在一定限制；韓國在健保給付的審核上同樣強調臨床試驗證據與國際市場的認可，然而因申請條件過於嚴苛及審查時間較長，導致實際給付率明顯偏低。

4.1.2 健保新藥核價分類及流程

以下將進一步探討兩國健保新藥審查流程與核價參考之依據，並探討其採取的方式以應對新藥核准對健保財務的影響。

台灣

全民健康保險的宗旨是秉持永續發展及關懷弱勢的原則，擴展至台灣的全民健康保險系統於 1995 年 3 月 1 日實施，是台灣的強制性社會保險，約 99.9%²³ 的國人皆已納入健保，以衛生福利部為主管機關，由中央健康保險署管理，目前財源收入主要來自於保險對象、雇主及政府共同分擔的保險費收入，少部分來自保險費滯納金、公益彩券盈餘分配收入、菸品健康福利捐分配收入等補充性財源。

根據健康保險的規定，新藥被定義為“指新建議收載之品項，於本標準收載品項中，屬新成分、新劑型、新給藥途徑及新療效複方者”²⁴台灣的新藥必須先經由衛

²³ 行政院，(2023 年 3 月 1 日)，全民健康保險(國情簡介-衛生醫療保健)。

<https://www.ey.gov.tw/state/A01F61B9E9A9758D/fa06e0d2-413f-401e-b694-20c2db86f404>

²⁴ 全民健康保險藥物給付項目及支付標準 第二章 第 14 條之一項。

生福利部食品藥物管理署(簡稱 TFDA)核准通過查驗登記且取得藥物許可證²⁵始可納入，其在建議新藥時，也並需檢附財務衝擊分析資料。新藥的核價和定價由健保署的藥品審查委員會進行評估。其核價方式也依據藥品分類之定義而有所不同，如下圖 5。

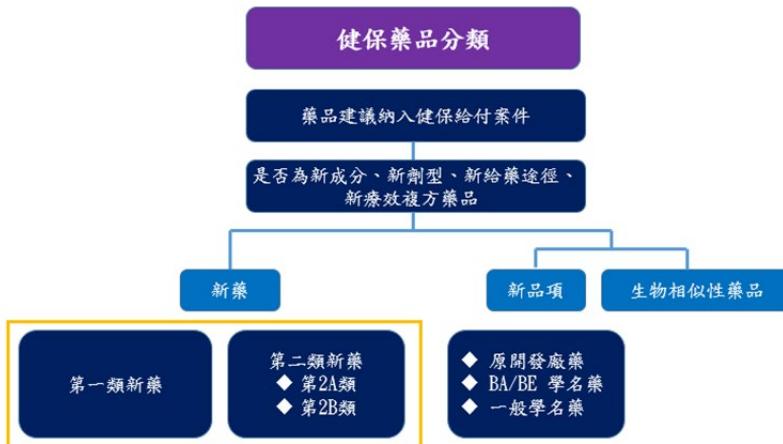


圖 5 藥品支付制度及藥價調整

資料來源：洛彤，健保署醫審藥材，第 13 頁。

<http://wwwtpaorgtw/Downs/DO00000308/%E8%97%A5%E5%93%81%E6%94%AF%E4%BB%98%E5%88%B6%E5%BA%A6%E5%8F%8A%E8%97%A5%E5%83%B9%E8%AA%BF%E6%95%B4.pdf>

根據分類之後也會影響後續的健保價核價標準，以第一類新藥為例，與現行藥物最佳常用藥品比較，顯示臨床療效有明顯改善之突破創新新藥，將以十國藥價中位數做核價，如下圖 6，但經分類為 2A 或 2B 類之新藥，會以十國藥價中位數為上限，並可能以十國藥價最低價做核價，如下圖 6

²⁵ 全民健康保險藥物給付項目及支付標準，第一章健保藥品收載原則，第 11 條。



新藥分類	定義	核價方式
1	與現行最佳常用藥品比較，顯示臨床療效有明顯改善之突破創新新藥	以十國藥價中位數核價
2A	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	以十國藥價中位數為上限 得依其臨床價值改善情形，從下列方法擇一核價 ◆ 1. 十國藥價最低價 ◆ 2. 原產國藥價 ◆ 3. 國際藥價比例法 ◆ 4. 療程劑量比例法
2B	臨床價值相近於已收載核價參考品新藥	
*	在我國為國際間第一個上市，且具臨床價值之新藥(臨床價值之範圍，包括增進療效、減少不良反應或降低抗藥性。)	◆ 參考市場交易價。 ◆ 參考成本計算法。 ◆ 參考核價參考品 ◆ 治療類似品之十國藥價

圖 6 新藥分類與核價方式

資料來源：全民健康保險藥物給付項目及支付標準 第二章 第 17 條之一項。

該委員會也會根據藥物所帶來的效益及價值、及社會倫理、等多方面考量，最終才會與藥廠談判協商來決定藥物是否核價。

因此當原廠新藥進入台灣市場並被納入健保給付時，有幾個重要的考量點。首先，新藥的安全性與相對療效是首要考量，其次是藥物的經濟學評估以及對健保財務的潛在影響。由於台灣健保系統財務狀況緊張，新藥的核准過程中，共同擬定會議上最棘手的議題往往是該藥物對健保財務的衝擊。這種財務衝擊不僅涉及費用的增加，還包括受影響的對象範圍、預計的病人數量以及治療所需的時間長度等因素。這些因素共同決定了新藥是否被納入健保給付範圍及其對整體健保財務健康的影响。

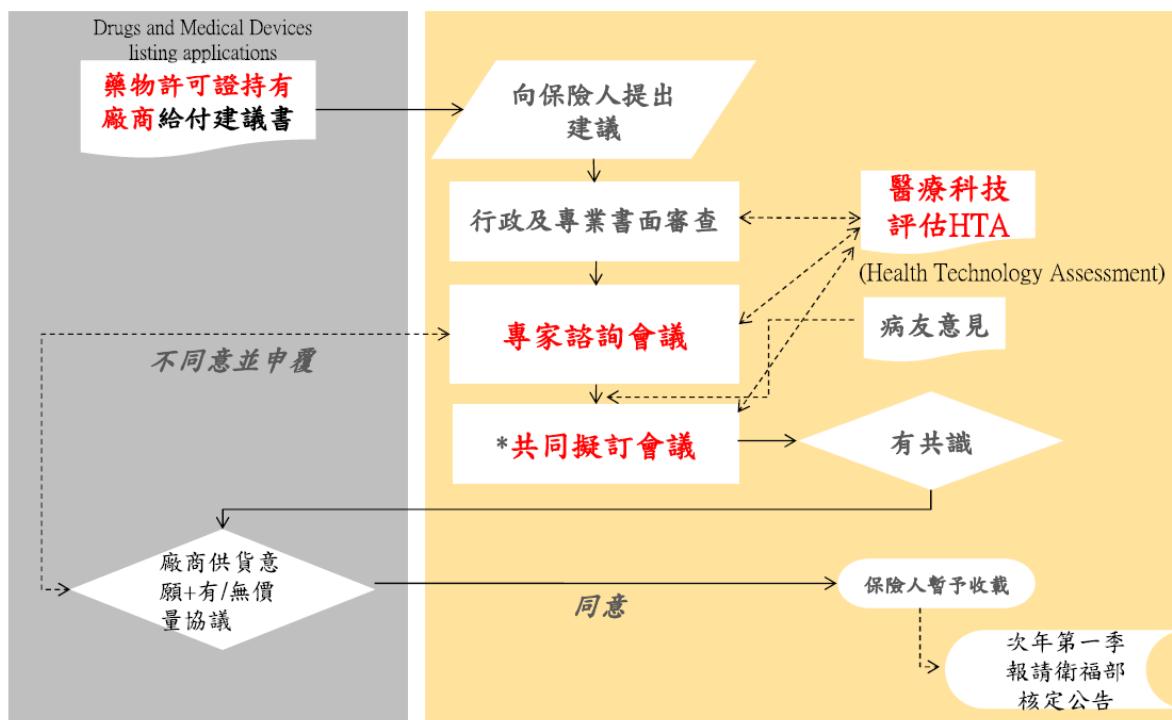


圖 7 台灣健保新藥核價流程

資料來源：中央健康保險署特殊材料建議全民健康保險收載作業手冊。

台灣在核價過程有既定之程序(圖 7)，重視成本效益分析，也會以第三方做醫療科技評估新藥給付的價值，以台灣目前在健保財務遇到困難的情況下，特別注重其財政的潛在影響。而政府與藥廠之間的價格談判旨在達成一個既合理又符合公共利益的協議。

在訂定藥品支付價格時，特殊藥品和罕見疾病用藥通常按市場價格處理，並由病友團體根據需求及政府流程規定隨時提報用藥需求。這類藥品包括經公告認定的罕見疾病用藥、治療特定症狀時無可替代的必要藥品，以及非替代但具有臨床價值且價格合理的特殊藥品。對於新藥的核價，台灣可能採用與第一類新藥相仿的十國藥價中位價(如上圖 6)，或參考第二類新藥的核價方法；此外，還可能參考國際市場上相似藥品的價格，按照每月申報金額進行 0%-30% 的加成，或參考成本價進行 30%-50% 的加成，以確定藥品的合理價格。這樣的價格設定策略有助於確保藥物的財務可持續性與病患的可及性²⁶。

²⁶ 全民健康保險藥物給付項目及支付標準 第二章 35 條。



韓國

韓國一直致力於推動新藥納入給付的改革，目標是加速新創新藥品及醫療科技納入國家健保系統的速度，因目前嚴格的健保給付條件導致通常需要多次申請才能獲得藥物的健保給付，根據 Cha Lin(2023)²⁷提及韓國在 2022 年新藥核價的平均時間約為 620 天，相較於十年前雖有進展(平均約 1,000 多天)，但對於病患的藥物可及性及藥廠來說，過於漫長。因此也在 2013 年實施風險分擔協議(簡稱 RSA)，其中以 2013 年做分水嶺，在藥物核價評審委員會當中，平均審查次數由 2.8 次降低次 1.4 次。在 2022 年獲得新審查核價的癌症和罕見疾病治療藥物中，約有 87.5% 是在沒有進行成本效益分析 (Cost-effectiveness analysis, CEA) 的情況下進行審查，根據 KIM EG et.al(2020) 提出 2017 年為 26.7 個月；2018 年為 19.2 個月，直至 2019 年下降為 16.4 個月，可發現 CEA 豁免縮短了藥廠提交核價申請的時間，且逐年降低，但臨床醫師和健康保險提供之機構對擴大 CEA 豁免資格表示強烈反對，理由是擔心臨床效益和財務衝擊的高度不確定性。目前未納入 CEA 的國民健康保險藥品均遵循國際參考定價 (IRP) 規則，其價格不得超過八個參考市場中的最低價格。

韓國的全民健康保險系統自 1989 年實施，因健康保障為社會安全之一環，且韓國憲法第 34 條第 2 項規定為人民所盡國家之義務並有法律責任，故所有公民須強制加入。NHIS 由國民健康保險公團負責，資金來源包括保險費、政府補助和共同負擔之費用，但同時也隨著人口逐漸老化，醫療費用支出的快速成長也面臨財務壓力。

韓國的藥物核價過程由健康保險審查評價院 (HIRA) 負責。該機構同樣透過科學實證、臨床效益、經濟評估和社會影響等對欲申請之新藥多方面進行綜合評估。HIRA 尤其重視其臨床療效和對患者生活品質的改善，在核價過程中，與台灣相似，韓國同樣會進行嚴格的成本效益分析和預算影響分析，同時也會考量國際價格和

²⁷ Chia Lin (2023) Pharmaceutical Techlonogy Reform in South Korea means progression in improving time to reimbursement. <https://www.pharmaceutical-technology.com/analyst-comment/reform-in-south-korea-means-progression-in-improving-time-to-reimbursement/?cf-view>

市場競爭。韓國政府會與藥廠進行價格談判，確保藥物價格既合理又可在可接受的財務衝擊的影響範圍內。

新藥從許可到納入健康保險給付範圍的過程可以分為以下幾個階段(圖 8)：

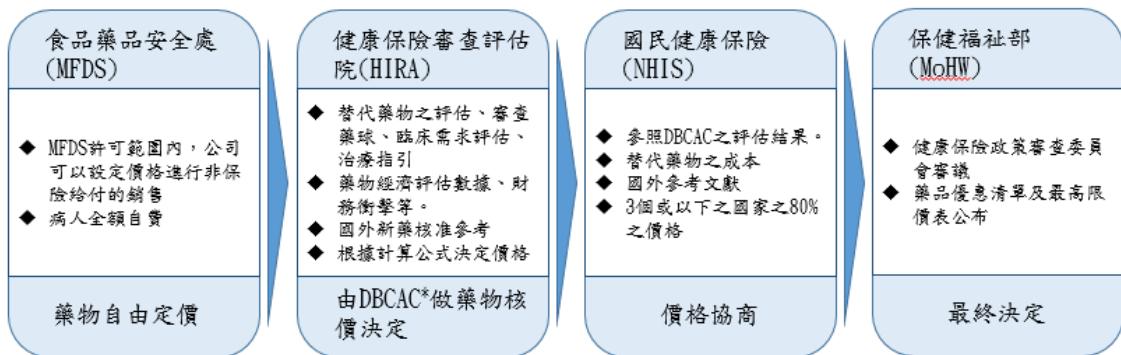


圖 8 韓國新藥審查核價流程圖

資料來源 Gyu Sik Lee 2015 신약의 급여적정성 평가 개선방안

연구 . <https://repository.hira.or.kr/handle/2019.oak/2457>

- 新藥許可：**首先，新藥需通過韓國食品藥物安全部（Ministry of Food and Drug Safety, MFDS）的安全性及有效性評估。MFDS 對新藥的臨床試驗數據進行嚴格審查，確保其安全性和療效達到標準，並授予上市許可。
- 健保給付申請：**獲得上市許可後，藥廠需向 HIRA 提交申請，請求將新藥納入健康保險給付範圍。HIRA 對提交的資料進行全面評估，包括藥物的臨床效益、成本效益等，並將評估結果提交至藥品給付評價委員會（Drug Benefit Coverage Assessment Committee, DBCAC）審查，在 150 天內對臨床需求和成本效益進行內部評估。
- 藥物經濟評估：**DBCAC 在審查 HIRA 的評估報告後，決定該新藥是否納入健康保險給付範圍。這一決策基於藥品的臨床價值、經濟影響及對公共衛生的貢獻。
- 價格談判與給付決定：**透過 DBCAC 審議的藥品，將送交 NHIS 進行價格談判。NHIS 會對新藥的預期使用量及其對健康保險財政的影響進行分析，並與藥廠就藥品價格進行協商，並於 60 天內公告。最終 NHIS 將透過藥品

的使用量和市場需求核定最終價格。確保藥品價格在實際使用過程中保持合理和具有可控性。但如果協商價格失敗，必須重新向 HIRA 提出申請。

新藥審查流程兩國均有負責監管的單位及同樣的重視層面，例如新藥的安全性與現有療法療效的比較改善，尤其是基因治療藥物的安全性，須長期觀察潛在的不良反應以及療效是否能夠持續，另外藥物臨床上的經濟效益以及對健保財務的財務衝擊也是一項非常重視的層面，雖罕見疾病藥物難以經濟效益去做量化，但也會納入病友意見及病人健康權納入評估，以做核價的決策參考。

表 8 韓國新藥分類與核價標準

分類	分類標準	藥價決定標準
第 1 類新藥	與比較藥物直接或間接比較臨床試驗證明有顯著臨床改善	依據 A7 參考國藥價的中位數決定，若有國內臨床試驗則加成 10%
第 2A 類新藥	與既有上市藥物比較，證明有顯著臨床療效改善	不能超過 A7 參考國藥價的中位數，若有國內臨床試驗則加成 10%，進行過國內經濟性評估的則加成 10%
第 2B 類新藥	與既有上市藥物臨床效果相當	不能超過 A7 參考國藥價的中位數，並根據臨床價值決定
罕病藥物(有替代藥物)	依新藥的價格決定標準	同上對應分類標準
罕病藥品(無替代藥物)	有國外藥價	依國外藥價決定
	無外國藥價	考慮進口成本或製造成本，加上 25% 的銷售管理費來決定

資料來源：WHO.(2022), Payer Policies to Support Innovative and Access to Medicines in the WHO European Region.

韓國新藥分類核價與台灣相似，均以臨床療效為考量，並參考 A7²⁸藥價做核價之基礎。韓國在 2015 年針對無替代療法的癌藥、罕病藥物，或在治療上無同類，且

²⁸ A7 參考國:美、日、德、法、瑞士、英、義大利。

威脅生命的嚴重疾病之藥物，可在新藥核價審查時，免除經濟性評估豁免，雖免除經濟方面的審查，但仍須參考他國藥價。

其目的也是提高患者藥物的可及性，不過在參考他國藥價的基礎之下，其他國家也可能會做經濟性評估，因此在豁免經濟評估的制度也產生矛盾。核價後也會透過研究持續進行追蹤，並動態調整藥品價格和經濟性評估策略，以平衡患者需求和經濟效益。

台灣健保制度因應核價速度之制度調整

台灣新藥核價的速度平均約需 15.4 個月(如圖 9)，劉冠佑(2023)²⁹也提及在核價程序的共同擬定會議上，以財務衝擊為最優先考量，並且會花許多時間協商，雖早期以臨床藥物療效為優先，但隨著藥物推出速度逐漸加快，且價格日趨高昂，現階段編列的健保新藥預算已無力負擔，後續與健康保險署簽訂的藥品支付協定中，其協議之價格如無法達成共識，藥品給付時間又會再向後展延。

癌症藥物相較一般藥物價格更為昂貴，一般藥物核價中位數時間為 10.6 個月，癌症新藥為 18.7 個月，因此在共擬會開會次數也較一般新藥核價更長，因此可以觀察到台灣新藥核價速度取決於價格是否在共擬會取得共識，價格越昂貴核定時間也越長。為解決新藥核價速度的問題，健康保險署也於 2023 年 12 月 27 日成立 CHPTA，簡稱新藥專責辦公室)，將由專責辦公室負責未來新藥納入健保的速度，預計平行送審之案件可由過去平均超過一年的時間縮短至 6 個月內³⁰。一般常規健保新藥案件在未來取得藥證後，且向健保署申請受理 10 個月左右即可獲得給付，其中 CHPTA 增加推動暫時性健保支付、醫療科技再評估(簡稱 HTR)、增加新藥預算來源及建立平行送審制度以加快速度。

雖台灣中央健康保險署欲以平行送審制度加快核准制度，但以藥廠立場而言，會有其風險上之考量。因在查驗登記後所核准的適應症，可能會對其藥物風險及療效數據等考量，會限縮其當初送查驗登記之申請適應症，如以走平行送審程序之案件，已在進行藥物經濟評估及專家會議等程序，也須重走一般案件之程序，實質上不見

²⁹ 劉冠佑，(2023)，台灣跨國藥廠新藥引進與定價策略，P41。

³⁰ 簡浩正，(2023 年 12 月 27 日) 三立新聞網，患者更快用新藥！專責辦公室啟用 石崇良：平行審查納健保縮至 6 個月內。

得程序會比較快，因此對於藥廠的角度而言，不見得願意冒此風險走其程序，且目前法規也還在起步階段，後續仍待觀望及調整。

一般案件：新藥取得食藥署核發之核准函後，可向保險人建議收載



平行送審案件：向食藥署申請查驗登記後，符合一定資格者，可先申請平行案件申請



圖 9 台灣健保平行送審制度

資料來源：財團法人醫藥品查驗登記中心。

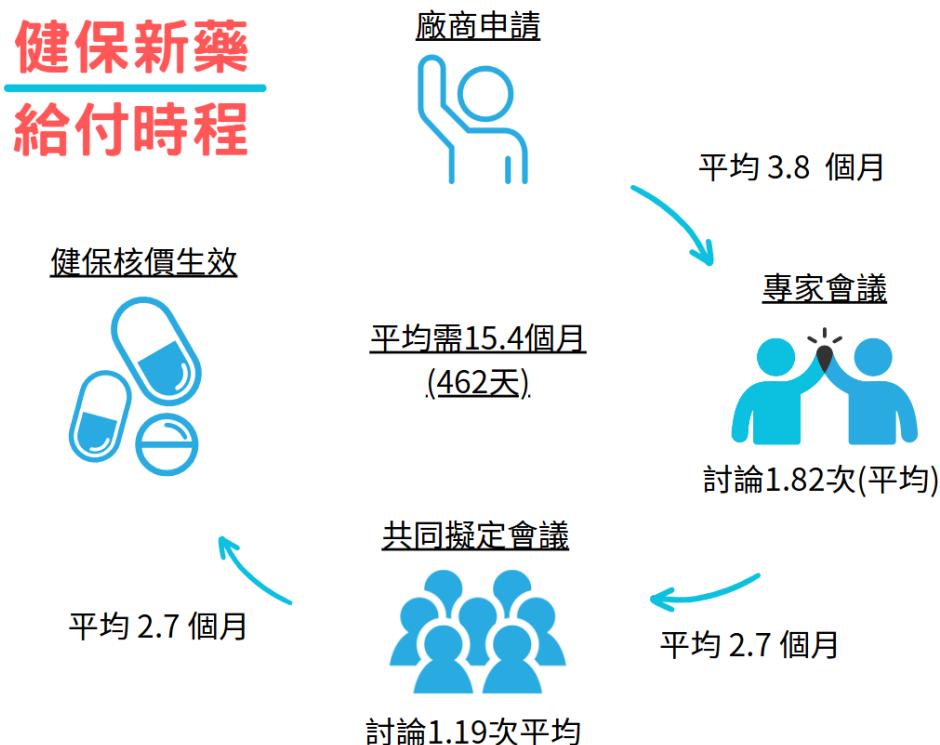


圖 10 健保新藥給付時程

資料來源：潘柏翰（2020 年 8 月 1 日），關鍵評論全民健保 25 週年：「台灣的驕傲」近年為何面臨破產危機？【新藥給付】專訪共擬會議主席陳昭姿：新藥納入健保給付有多難？健保財務危機有解嗎？ <https://www.thenewslens.com/feature/nhi-25th-financial/134276>



4.1.3 紿付協議機制

藥品給付協議(Managed Entry Agreements, MEA)是健保制度中一個重要的機制，用以控制藥品成本並確保治療的可及性。根據全民健康保險藥物給付項目及支付標準第 41 條規定³¹，藥品給付協議主要分為基於價量的協議及基於療效或財務結果的協議。這些協議設計用來應對新藥引入市場時可能出現的高成本挑戰，並確保藥品費用的可預測性與管理性。

價量協議通常針對那些預計在給付後五年內，其藥品支出可能會極高的新藥或擴增給付藥品。因此藥廠需提供詳細的財務預估，以評估可能的經濟影響。此外，第 42 條明確規定了藥品給付協議的期限和觀察年的計算方式³²，強調五年為一個基本週期，同時提供了必要時期限的調整可能性。其終止條件，如第 43 條所述，包括協議期滿、健保給付的取消或市場上已有其他同成分藥品的情形。這些終止條件旨在保障健保機構在面對市場變化時能有足夠的靈活性來應對。當協議終止時，必須重新檢討和調整藥品的支付價格，確保健保資源的合理利用。

MEA 旨在提升患者對新藥的可及性，同時將新藥對健康保險預算的負面影響降至最低。這一制度主要針對新藥療效的不確定性，並透過多種方式確保藥品成本的合理控制，其中給付方案如下圖 11。在整體生存期改善方案中，若患者的生存期低於臨床對照組的中位數，藥廠需向患者退還一定的藥品費用；若患者的生存期高於臨床對照組的中位數，但低於該藥品使用者的中位數，藥廠需向患者退還一定比例的藥品費用。

在疾病惡化緩解方案中，若使用風險分擔契約藥品後，患者在無疾病惡化的情況下生存期超過中位數，藥廠需退還部分藥品費用。

在臨床治療效果費用返還方案中，藥廠需評估風險分擔協議藥品的治療效果，並根據評估結果退還一定比例的費用，或是在固定折扣方案中，藥廠需返還藥費用中固定比例的部分，抑或是在藥品費用補助方案中，藥廠需承擔初期治療期間的藥品費用，或根據規定承擔特定劑量或頻率的費用，其中衛福部健保署透過多元協商之議價機制，使藥廠在新藥核價上之流程加快。

³¹ 全民健康保險藥物給付項目及支付標準。

³² 全民健康保險藥物給付項目及支付標準。

台灣健保制度的這些措施旨在確保患者能夠獲得必要的新藥治療，同時控制藥品成本，減少對健康保險財政的負擔。透過這些策略，MEA制度有效地平衡了藥品可及性與經濟可承受性，促進了新藥在市場中的合理定價和使用。而透過這些具體條文的建立並滾動式調整，台灣健保體系能夠有效地控制藥品成本，同時保障病患獲得必要的醫療照顧。

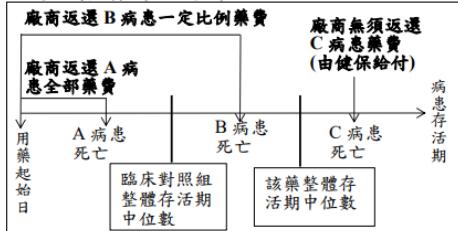
其他協議返還相關藥費之方式

附件

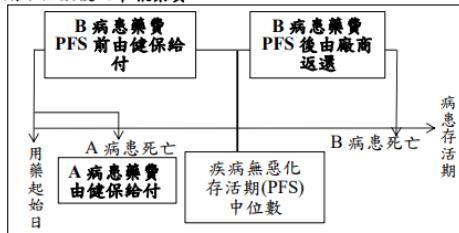
一、依療效結果為基礎之協議方案：

(一)改善整體存活確保方案：

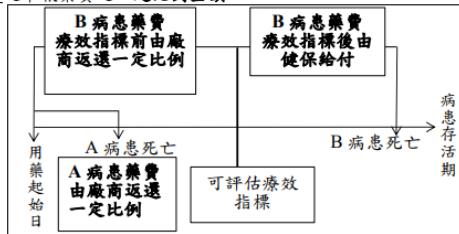
- 1.病患存活期低於臨床對照組中整體存活期中位數最大者，返還病患使用該協議藥品之申報藥費。(如病患 A)
- 2.病患存活期高於臨床對照組中整體存活期中位數最大者，但低於協議藥品之整體存活期中位數者，返還病患使用該協議藥品申報藥費之一定比例金額。(如病患 B)



(二)延緩疾病惡化確保方案：廠商返還病患使用協議藥品超過疾病無惡化存活期中位數後之申報藥費。



(三)臨床療效退款方案：廠商返還病患使用協議藥品於可評估效果指標日以內之申報藥費之一定比例金額。



二、依財務結果為基礎之協議方案：

(一)固定折扣方案：由廠商自願提出返還固定比例之申報藥費。

(二)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。

(三)藥品搭配方案：搭配其他藥品合併治療病患時，由廠商返還搭配藥品申報藥費之一定比例金額，其具體搭配數量由廠商與保險人協商之。

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退款方案，依各藥品申報藥費之比率，分攤各廠商償還額度。

圖 11 台灣藥價給付協議方式

資料來源：台灣衛福部中央健康保險署網站。



4.1.4 韓國藥品給付協議機制

藥品給付協議同韓國是韓國國民健康保險體系中藥物核價中一個重要的機制，韓國跟台灣一樣，其制度同屬單一支付者制度，為了能夠有效的資源分配，以控制藥品成本並確保治療的可及性。其中對於付款機制也跟世界先進各國及台灣有相似之處。

韓國將核價給付之藥物納入「正面清單制度」(Positive List System)，只有經證明具有臨床效用和成本效益的藥品才會被納入 NHI 的給付範圍。新藥要列入給付清單，需經過 HIRA 的藥物經濟學評估，然後與 NHIS 談判最大可接受價格 (Maximum Reimbursement Price, MRP)，在核定之後，如同台灣健保制度，所有韓國醫療機構均獲得藥物統一的核價金額³³。

另外韓國於 2013 年引入了風險分擔協議(Risk-sharing arrangements, RSA)，用於癌症、罕見疾病和其他無替代治療方案的重大疾病治療，而台灣自 2018 年公告的新藥給付協議(Managed Entry Agreement, MEA)可在韓國的 RSA 制度上觀察到相同的給付方式(如下表 9)，風險分擔協議包括藥物給付金額上限、回扣制度、藥物用量上限、每位患者的固定成本及有條件的延續治療加上退款保證等類型³⁴。這些協議付款方式其目的也是在降低藥物經濟學評估的障礙，減少財政負擔進而加快新藥的核價流程。

³³ Global Legal Insights on Korea's Pricing & Reimbursement Laws.

<https://www.globallegalinsights.com/practice-areas/pricing-and-reimbursement-laws-and-regulations/south-korea>.

³⁴ Acuity Knowledge Partners on South Korea's Reimbursement Mechanism.

<https://www.acuitykp.com/insights/south-koreas-reimbursement-mechanism-for-innovative-pharmaceutical-products>.

表 9 韓國風險分擔協議類型



類型	內容
有條件性持續治療	臨牀上治療有改善可持續接受治療，但反應不佳須退還藥物費用
支出上限	如實際病患使用藥物的數量超出藥廠當初與政府協議的數量，將退回一定比例之費用給韓國國民健康保險
部分還款	藥廠協議將全部藥物給付金額之一定比例返還給韓國國民健康保險
給付額上限/每位患者固定成本	每位患者均有給付金額上限，超過費用將退還金額給韓國國民健康保險

資料來源：國際藥物經濟學與成果研究學會 International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)。

4.1.5 病患高價藥物費用負擔探討

雖然台灣和韓國在核價過程中的考量因素大致相似，因財政資源有限，多以財務衝擊為優先考量，如臨床效益、成本效益和預算影響，以下將探討兩國病患在創新醫療科技藥物給付的同時，其所要負擔之費用探討。台灣採取分級醫療，區域醫院及醫學中心的掛號費用，本就比基層醫療和地區醫院相對來的高。且過於複雜、困難且須跨團隊照護的疾病集中於醫學中心，因此如 SMA 等相對複雜且須多專科照護的罕見疾病也集中於醫學中心，但台灣在面對高價基因治療藥物患者的自行負擔，SMA 患者屬身心障礙者，採取定額支付新台幣 200 元。

一、全民健康保險保險對象門診藥品應自行負擔之費用

(一) 收取金額如下：

單位：新臺幣(元)

藥品費用	應自行負擔費用	
	西醫基層醫療單位/ 地區醫院/中醫	區域醫院/ 醫學中心
100 元以下	0 元	低收入戶/中低收入者/身心障礙者(註1) 0 元 10 元
101-200 元	20 元	20 元
201-300 元	40 元	40 元
301-400 元	60 元	60 元
401-500 元	80 元	80 元
501-600 元	100 元	100 元
601-700 元	120 元	120 元
701-800 元	140 元	140 元
801-900 元	160 元	160 元
901-1,000 元	180 元	180 元
1,001-1,100 元	200 元	200 元
1,101-1,200 元		220 元
1,201-1,300 元		240 元
1,301-1,400 元		260 元
1,401-1,500 元		280 元
1,501 元以上		300 元

圖 12 台灣全民健康保險門診自行負擔費用

資料來源：健保署，(2023 年 7 月 1 日). 部分負擔調整方案(112 年 7 月 1 日起實施).

而韓國藥物共付制度除了會因不同層級之醫療機構所需支付的費用不同，且疾病之類型也不同。而藥物也包含在總醫療費用當中(圖 13)，因此與台灣藥物固定部分負擔費用不同，罕見疾病患者須自付費用為 10%，因此以 Zolgensma 在韓國核價之費用 19.8 億韓元計算，病患須共付 1.98 億韓元。但因韓國設有共付額上限，2022 年依級距病患須共付 83 萬至 598 萬韓元(新台幣 1.84 萬至 13.5 萬)，但隨 NHIS 調整費用至 2024 年，最高患者需共付 808 至 1050 萬韓元(新台幣 18.3 萬至

23.7 萬)，如下圖 14。備註:新台幣對韓元匯率: 1 (TWD):42.37 (KRW) (台灣銀行 2024/7 韓元匯率)。



Type		Co-Payment
Inpatient		20% of total treatment cost (Registered cancer patients 5%, Registered rare/incurable diseases patients 10%)
Outpatient	Higher level general hospital Tertiary Hospital	60% of total treatment cost and other expenses
	General Hospital	50% (administrative district: Dong), 45% (administrative district: Eup, Myeon) of total care benefit expenses
	Pharmacy	30% of total care benefit expenses
	Hospital	40% of total care benefit expenses
	Clinic	30% of total care benefit expenses

圖 13 韓國共付制度類型

資料來源：韓國 NHIS。

Co-payment ceiling

According to income level of the insured, an annual co-payment ceiling is determined. The co-payment amount above the ceiling during one fiscal year will be reimbursed by NHIS (co-payments paid for non-covered services are NOT applicable)

Year	The length of stay in hospitals (day)	NHI contribution deciles with 10 being the highest contribution						
		decile 1	decile 2~3	decile 4~5	decile 6~7	decile 8	decile 9	decile 10
2014		1,200,000	1,500,000	2,000,000	2,500,000	3,000,000	4,000,000	5,000,000
2017		1,220,000	1,530,000	2,050,000	2,560,000	3,080,000	4,110,000	5,140,000
2018	up to 120 days	800,000	1,000,000	1,500,000	2,600,000	3,130,000	4,180,000	5,230,000
	over 120 days	1,240,000	1,550,000	2,080,000				
2022	up to 120 days	830,000	1,030,000	1,550,000	2,890,000	3,600,000	4,430,000	5,980,000
	over 120 days	1,280,000	1,600,000	2,170,000				
2023	up to 120 days	870,000	1,080,000	1,620,000	3,030,000	4,140,000	4,970,000	7,800,000
	over 120 days	1,340,000	1,680,000	2,270,000	3,750,000	5,380,000	6,460,000	10,140,000
2024	up to 120 days	870,000	1,080,000	1,670,000	3,130,000	4,280,000	5,140,000	8,080,000
	over 120 days	1,380,000	1,740,000	2,350,000	3,880,000	5,570,000	6,690,000	10,500,000

圖 14 韓國收入級距繳納共付金額上限

資料來源：韓國 NHIS。

因此病患在核價後需支付之價格會因兩國之健保制度而有所不同，而設定共付額的目的也是為了分擔醫療成本，鼓勵患者合理使用醫療資源，並避免過度依賴昂貴的治療方式，但兩國的納保人民當因重大疾病發生時，國民健康保險所彰顯的價值就會體現出來。

4.2 醫療科技評估



世界衛生組織(World Health Organization, 簡稱 WHO) 在 2011 年為醫療科技評估做了以下的定義：針對醫療科技的屬性、效果，和衝擊影響所進行的系統性評估。為了確保病患能夠獲得必要的治療，同時不影響 NHI 制度的財務穩定，醫療科技評估 (Health Technology Assessment, HTA) 成為評估藥品價格和療效的核心方法，讓花出去的每一分錢對需要的患者都能產生最大的健康價值，至少提供的治療在治療上是有所效益的，因陸續核准的新一代治療，其高昂的藥品價格對健保預算和民眾經濟負擔都是巨大挑戰。儘管如此，各國對新興醫療科技的評估，也是會將罹病後的病患對社會經濟影響及生活品質改變納入給付考量。

在 2016 年，國際藥物經濟暨效果研究學會(The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research, ISPOR)也提出 12 項在 HTA 可參考納入的元素



圖 15 HTA 價值可納入評估之元素

參考資料:財團法人醫藥品查驗中心當代醫藥月刊；DCB 產發處整理。

<https://www.cde.org.tw/epaper/regMed>

4.2.1 醫療科技評估理論及模型

HTA 是一種橫跨多領域之學科方法，用於評估醫療技術的臨床效益、經濟影響。最主要為兩大範疇，其一為療效分析，另一個為經濟效益評估，再輔以決策科學以做最後的決策考量。臨床療效評估會蒐集以及分析已發表的的臨床試驗數據及研究，來了解新藥物及新技術的臨床療效；經濟評估方法會對成本效益分析

(Cost-Effectiveness Analysis, CEA)³⁵和 QALY³⁶，用於比較不同技術的成本和所帶來的健康效果，判斷何者更具經濟效益。

CEA 透過估算增量成本效益比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) 來表示每增加一個健康結果單位所需的額外成本，而 QALY 結合生活品質和生存時間，評估治療方法的整體效益³⁷。在決策分析中，決策樹模型 (Decision Tree Model) 和馬爾可夫模型 (Markov Model) 是常用的工具。決策樹模型適用於短期決策問題，描述不同治療方案的可能路徑和結果³⁸。馬爾可夫模型則適用於長期決策問題，模擬系統在不同健康狀態之間的轉移過程³⁹。此外，系統性的回顧 (Systematic Review) 和 Meta 分析 (Meta-Analysis) 方法，也透過考量多項研究結果，以提供更全面的實證決策基礎。

實施 HTA 的過程中也面臨一些挑戰，需確保評估標準的公平性和審查過程中的透明，以避免產生偏差的結果。此外，HTA 的結論需要得到廣泛的社會各界，包括醫療專家和病患社群的認同。這必須要評估過程中充分聽取各方的意見，並根據新的醫療技術發展及市場變化進行調整。

取得所需的全面數據及可靠的數據是 HTA 實施中的主要挑戰之一。特別是在新藥和罕見疾病藥物方面。由於這些領域的數據往往稀缺且不完整，評估過程可能受到限制 (Monika et al., 2022)⁴⁰。

標準化和一致性問題也影響 HTA 的實施，不同國家和地區的 HTA 標準和方法存在差異，這可能導致評估結果的可比性和一致性問題。例如，英國、加拿大和澳洲在 HTA 實施中採用不同的評估方法和標準，這些差異可能影響國際間的政策協

³⁵ Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press.

³⁶ Weinstein, M. C., Torrance, G., & McGuire, A. (2009). QALYs: the basics. *Value in Health*, 12(S1), S5-S9.

³⁷ Neumann, P. J., Cohen, J. T., & Weinstein, M. C. (2014). Updating cost-effectiveness—the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *New England Journal of Medicine*, 371(9), 796-797.

³⁸ Hunink, M. G. M., Glasziou, P. P., Siegel, J. E., Weeks, J. C., Pliskin, J. S., Elstein, A. S., & Weinstein, M. C. (2001). *Decision making in health and medicine: Integrating evidence and values*. Cambridge University Press.

³⁹ Briggs, A. H., Claxton, K., & Sculpher, M. J. (2006). *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford University Press.

⁴⁰ Monika Wagner (2022) HTA challenges for appraising rare disease interventions viewed through the lens of an institutional multidimensional value framework .Pages 143-152

調和技術轉移 (Sorenson et al., 2008)⁴¹。相關利益者參與是 HTA 實施中的另一挑戰。需要平衡政府、藥廠、醫療服務提供者和患者的利益，確保所有相關利益者的意見和需求都得到考量。這一過程涉及複雜的協調工作，並需要建立有效的溝通機制 (Husereau et al., 2013)，但這往往也是造成新藥核價延宕的主要原因。

經濟效益評估困難也是 HTA 實施中的關鍵問題。傳統的成本效益分析 (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) 和 QALY 方法可能無法充分反映罕見疾病藥物的價值。導致其經濟評估充滿挑戰 (Weinstein et al., 2009)⁴²。但英國會對不同的藥物設定不同的閥值，2013 年 NICE 針對「治療非常罕見的疾病之醫療科技」新設高度專業醫療技術 (Highly Specialised Technologies, HST)，針對治療罕病、高價、或需終身治療之藥物提高閥值，並給予 QALY 權重之考量，以本文所討論的 Zolgensma 為例，ICER 值雖高達 233,106 英鎊/QALY，但仍在 2021 年 3 月以當時史上最高額 179 萬英鎊取得給付。

新藥的定價問題及其對健保系統的衝擊涉及多方面因素，需要政府、藥廠及醫療專家的共同合作，透過 HTA 等方法達成公平合理的解決方案。這樣的合作社努力旨在不降低醫療服務品質的情況下，確保所有患者都能獲得必需的治療，並維持健保財政的穩定，因基因治療藥物(罕病領域)臨床試驗當中個案數少且未做大規模人體三期臨床試驗，因此在長期的療效和安全充滿著不確定性。因此在進行 HTA 也存在不確定性，所以目前各國在核價後也持續進行後續監管，追蹤其臨床有用性評估。目前因一次性治療等高價藥物進入市場後，審查此類的新藥核價變得越來越複雜且困難。

尤其在罕藥價值評斷的審查評估過程，需要考量以下六點：

1. 疾病的相關資訊
2. 專門的委員會
3. 考量層面更廣的價值
4. 對證據品質的要求較寬鬆

⁴¹ Sorenson, C., Drummond, M., & Kanavos, P. (2008). Ensuring value for money in health care: The role of health technology assessment in the European Union. WHO Regional Office for Europe.

⁴² Weinstein, M. C., Torrance, G., & McGuire, A. (2009). QALYs: the basics. Value in Health, 12(S1), S5-S9.

- 
5. 對經濟模型的要求較彈性
 6. 不同於一般藥物的決策規則

成功實施 HTA 的關鍵在於建立連貫且全面的框架。這包括制定明確且標準化的指南。韓國在缺乏明確指南的初期，藥廠和醫療提供者的滿意度較低，需要進行糾正。明確的規範可以確保 HTA 評估過程的一致性以及可預測性，也增加所有參與者對過程的信任和支持。⁴³

在藥物核准的評估過程中，透明度和公平性是至關重要的。為此，決策者和相關機構必須保持行為和決策的透明公開，並確保所有利害關係人都能參與到決策過程中來。這不僅確保了過程的公正性和公開性，也顯著提升了整個過程的可信度。在進行 HTA 的過程中，從一開始就應該讓所有相關方參與其中，包括藥廠、政府（作為醫療服務提供者）和患者。這種廣泛的參與有助於確保評估過程的透明度，避免任何單一方面的決策失去公允性，進而增強大家對評估結果的信任。

4.3 Zolgensma HTA 評估案例

Zolgensma 作為治療 SMA 的代表性藥物之一，其高價與一次性治癒潛力使其成 HTA 關注的重點案例。本節將從藥物簡介、HTA 評估內容與兩國給付比較討論三個面向，探討此案例於 SMA 領域之考量與挑戰。

4.3.1 Zolgensma 藥物簡介

Zolgensma（成分：onasemnogene abeparvovec-xioi）是一次性之基因療法藥物，用於治療 SMA 1 型。SMA 是一種罕見的遺傳性神經肌肉疾病，會導致運動神經元的進行性喪失和肌肉無力，在嬰幼兒即開始發病。Zolgensma 透過單次靜脈注射給藥，目的是要替換導致 SMA 的缺陷基因。

其作用機轉是利用一種腺相關病毒載體 AAV9，將正常功能的 SMN1 基因傳遞到患者的運動神經元中，用以恢復 SMN 蛋白的正常表達。SMN 蛋白對於運動神經元的存活和功能至關重要，缺乏這種蛋白會導致罹患 SMA。

⁴³ Analysis Group. (2021). Progress on HTA and Pharmacoeconomics in Asia. Retrieved from <https://www.analysisgroup.com/Insights/ag-feature/health-care-bulletin/2021/progress-on-hta-and-pharmacoeconomics-in-asia/>

這款藥物於 2019 年首次獲得 FDA 核准，成為第一個針對 SMA 的基因療法。Zolgensma 能夠顯著改善患者的運動功能和生存率。但 Zolgensma 的價格極為昂貴，對全球各地的健康系統和患者家庭造成了巨大的經濟壓力。這也促使政府和藥廠之間展開了一系列關於風險分擔和價格協議的討論，以確保患者能夠獲得這一重要治療。

4.3.2 臨床效益評估

HTA 臨床效益評估主要確保治療藥物的有效性及其安全性，這些臨床數據結果不僅提供臨床醫師在治療方案上做決策，也避免患者不必要的治療和減少患者可能面臨到的風險。因此在 HTA 當中，必須確定治療的藥物是否具有療效，以及在目前現有的治療選項中，其優勢與劣勢，包括可能的副作用及風險，以便全面評估與考量，其試驗數據更可讓各國健保體系中在資源有限的分配和治療選擇上提供有所依據之決策。

Zolgensma 作為一種突破性的 SMA 基因治療，其臨床試驗主要聚焦於三個核心評估指標：運動功能之進步、存活率提升和呼吸功能改善。這些指標直接反映了 SMA 病患的主要症狀和生活品質。

運動功能的進步，如達到坐、爬或走路等運動里程碑，不僅反映了治療對運動神經元的保護作用，還直接關係到病患的日常生活能力(Mendell et al., 2017)。

存活率的提升，特別是對於第一型 SMA 病患，是評估治療效果的關鍵指標，因為這種類型的 SMA 早期死亡率非常高。(Finkel et al., 2017)。

呼吸功能的改善則直接影響病患的生活品質和預後，因為呼吸衰竭是 SMA 病患主要的死亡原因之一(Lowes et al., 2019)。這三個核心指標的綜合評估不僅能全面反映 Zolgensma 的治療效果，還為病患、家屬和醫療人員提供了明確的治療期待，同時也為藥物審查和臨床使用提供了重要依據(Al-Zaidy et al., 2019)。

其臨床試驗結果在運動功能進步、存活率提升和呼吸功能改善三個關鍵面向均顯示出顯著療效，其評估時主要參考以下單臂臨床試驗(single-arm clinical trial)之結果。Zolgensma 主要臨床試驗如表 10 所列，會根據不同年齡及不同 SMN2 基因數做臨床研究，觀察其療效及安全性。

表 10 Zolgensma 主要臨床試驗



主要療效證據	
START	第 I / II 期試驗，共納入 15 名第一型 SMA 病人且具有 2 套 SMN2 基因病人，追蹤至接受治療後 24 個月。
STR1VE-US	開放性單臂第 III 期試驗，納入 22 名第一型 SMA 病人且具有 1 或 2 套 SMN2，追蹤至病人年齡 18 個月。
STR1VE-EU	開放性單臂第 III 期試驗，納入 33 名第一型 SMA 病人且具有 1 或 2 套 SMN2 基因者，追蹤至病人年齡 18 個月。
SPR1NT	第 III 期試驗，納入 30 名年齡 6 周以下未發病嬰兒，並分為 SMN2 基因 2 套和 3 套兩個族群。
LT-001	從 START 延續之長期追蹤試驗，納入 13 名病人
LT-002	LT-001 與 LT-002 長期追蹤試驗數據的綜合期中分析結果。

資料來源: PubMed 本文作者製表。

一、運動功能方面，STR1VE 研究 (Phase 3 臨床試驗) 中，91%的患者達到獨立坐姿至少 30 秒的里程碑，59%的患者達成此里程碑的時間遠早於自然病程預期，更有 41%的患者能夠獨立站立，27%能夠獨立行走 (Day et al., 2021)。

二、存活率方面，STR1VE 研究顯示全部的患者在 14 個月大時仍然存活，而長期追蹤研究 LT-001 更證實所有接受治療的 SMA 患者在平均年齡 5.2 歲時仍然存活 (Mendell et al., 2021)。

三、呼吸功能改善方面，STR1VE 研究中 82%的患者在 14 個月大時，不需要永久性的呼吸輔助，START 研究 (Phase 1) 中所有高劑量組的患者在 20 個月大時均不需要永久性呼吸輔助 (Strauss et al., 2022)。這些數據強烈證實 Zolgensma 在改善 SMA 患者臨床預後方面的效果，但仍需要更長期的追蹤研究來評估其持續性療效。

雖然對病患生活品質的直接改善數據有限，但基於運動和呼吸功能的改善，可以推斷 Zolgensma 治療能夠提升患者及其照顧者的生活品質，一項真實世界研究顯示，接受 Zolgensma 治療後，照顧者報告的壓力和負擔有所減輕 (Belter L, et al. 2020)。截至目前為止，Zolgensma 的長期追蹤數據仍在累積中：LT-001 研究

提供了最長 5 年的追蹤結果，顯示治療效果持續存在(Mendell JR, et al 2021)。但仍需要更長期的數據來評估其持久性和潛在的長期副作用。

儘管 Zolgensma 在治療 SMA 方面展現出顯著的臨床效果，但其安全性問題仍是臨床治療中需要密切關注的重點。根據多項臨床試驗結果，主要的安全性問題包括肝毒性、血小板減少、心臟問題和免疫反應。肝毒性表現為轉胺酶升高，在部分病例中甚至出現急性肝衰竭(Mendell et al., 2017)。血小板減少症在部分患者中被觀察到，需要定期監測(Al-Zaidy et al., 2019)。心臟問題主要表現為心肌損傷的生物標記升高，雖然臨床意義尚不明確，但仍需謹慎監測(Lowes et al., 2019)。

另外對 AAV 輽體的免疫反應可能影響治療效果。其他較為常見的副作用還包括嘔吐和輕度的神經系統症狀如：頭痛和發燒(Day et al., 2021)。因長期安全性仍需要更多的研究和長期追蹤來評估(Strauss et al., 2022)。這些安全性問題強調了在使用 Zolgensma 治療時，需要進行全面的風險評估、密切的監測病患是否有臨床上的不良反應。

4.3.3 成本效益評估

成本分析是 HTA 的基礎，Zolgensma 的直接醫療成本極高，單次治療費用在美國為 210 萬美元，使其成為全球最昂貴的藥品之一⁴⁴。這種高昂的價格引發了關於藥品定價倫理和可及性的爭議。儘管 Malone 等人(2019)的研究顯示，與 Spinraza 相比，Zolgensma 可能在 10 年內為美國醫療體系節省約 4.1 億美元的成本(Mendell,2017)，但這種長期費用的節省是建立在特定假設之上的，但可能無法完全適用於不同的醫療體系和國情。以下以 SMA 罕見疾病在成本效益評估探討其意義

一、療效評估：

臨床試驗數據確實顯示 Zolgensma 能顯著改善 SMA 病患的運動功能和存活率^{3,4}。然而，我們必須謹慎看待這些早期數據。長期效果和安全性仍不明確，可能存在未知的風險。此外，臨床試驗的結果可能無法完全反映真實世界的治療效果。

⁴⁴ Dyer, O. (2019). World's most expensive drug is approved for spinal muscular atrophy. BMJ, 365, 14115.



成本效果分析（CEA）是評估 Zolgensma 經濟價值的關鍵方法之一。CEA 透過計算每單位健康效果的增量成本來評估治療的成本效益。對於 Zolgensma，這可能包括每增加一年生存期或每達到一個運動里程碑的成本。然而，由於 SMA 是一種罕見疾病，傳統的 CEA 方法可能無法充分反映其治療價值。

二、成本效用分析（CUA）：

進一步考慮了生活品質的改善。CUA 使用 QALY 作為衡量標準，綜合考慮壽命延長和生活品質提升。Whittington 等人(2018)的研究估計，Zolgensma 的增量成本效益比（ICER）約為每 QALY 243,000 美元⁵。雖然這個數值在某些國家的願意支付之門檻內，但仍然引發了關於如何為罕見疾病治療定價的爭議。

三、預算影響分析（BIA）：

評估了採用 Zolgensma 對醫療保險系統或醫療機構財務的影響。儘管單次治療成本高昂，但由於 SMA 患者人數相對較少，整體預算影響可能較為有限。然而，隨著更多高成本基因療法的出現，累積效應可能對醫療系統造成顯著壓力。因此，BIA 不僅需要考慮短期影響，還需要評估長期財務可持續性⁷。

四、不確定性分析：

Pearson 等人(2019)的研究強調了長期效果數據缺乏對 ICER 估算的影響⁶。這提醒我們，在進行 CEA 時，需要考慮到數據的不完整性和潛在的長期風險，並進行敏感性分析以評估不同假設下的結果變化。Garrison 等人(2019)指出，傳統的 QALY 計算可能無法充分捕捉革命性治療的全部價值⁸。這凸顯了我們需要發展更全面、更靈活的評估方法，以適應新興醫療技術的特性。例如，考慮將「治癒」的價值、減少照顧者負擔等因素納入評估框架。

4.3.4 長期治療成本與其他 SMA 藥物比較

一個藥物之經濟評估，永遠建立在與其他藥物及現有治療方式做比較，Zolgensma 為一次性基因治療，相較 Spinraza 及 Evrysdi 長期而言更具經濟效益，且靜脈注射方式也較鞘內注射負擔較小，其風險及併發症相對也較低，Evrysdi 雖為口服可在自家給藥控制病情，但仍需持續接受治療，病人也要有良好的服藥遵囑。

性才可良好地控制病情，以經濟效益來做比較，十年存活率 Zolgensma 雖初始成本較高，但長期(十年存活率)而言更具經濟效益⁴⁵(表 11)。



表 11 SMA 藥物成本比較⁴⁶

藥物	Zolgensma	Spinraza	Evrysdi
給藥頻率	一次性治療	每 4 個月一次	每日一次
注射方式	靜脈注射	鞘內注射	口服
總估計治療成本	200 萬美元	375 萬美元	345 萬美元

資料來源：由本文作者整理。

在比較其經濟效益時選擇治療方案時，也須考量其他所造成之經濟成本，可區分為三類：1)直接成本；2)間接成本；3)無形成本。直接成本是指與醫療或疾病治療直接相關的資源使用，包括由保險支付的醫療成本和由患者支付的非醫療成本。間接成本則指由疾病或治療所引起的生產力下降和經濟損失。無形成本則涵蓋了如焦慮、悲傷和痛苦等無法用金錢衡量的情感影響，通常不計入藥物經濟評估之內。

綜合以上成本之考量，長期來看 Zolgensma 在成本節約上，相較 Spinraza 及 Evrysdi 更具經濟效益，但這建立在長期療效與安全性兼具之情境之下，如治療無效以致後續仍須以其他藥物繼續治療或引發安全性問題導致病人死亡，皆難以說明 Zolgensma 相較其它藥物更具經濟效益。因此為何在藥品給付協議(MEA)及藥品風險分擔協議(RSA)有基於結果或臨床治療有改善之條件要求等付款方式，也是基於創新藥物在治療上之不確定性，反映在其高昂的價格之上。Zolgensma 的案例不僅挑戰了現有的 HTA 框架，也引發了更廣泛的社會和倫理討論。

我們需要考慮：

一、公平性：高價治療如何影響醫療資源的公平分配？

二、鼓勵創新：如何在控制成本和鼓勵創新之間取得平衡？

⁴⁵ Munz, K. (2023, November 21). Innovations in SMA Treatment: The Last Decade and Beyond. AJMC. <https://www.ajmc.com/view/innovations-in-sma-treatment-the-last-decade-and-beyond>

⁴⁶ Managedhealthc <https://www.managedhealthcareexecutive.com/view/fda-approves-evrysdi-risdiplam-third-drug-for-spinal-muscular-atrophyareexecutive> 2020/8/10 FDA Approves Evrysdi, Third Drug for Spinal Muscular Atrophy .

三、社會價值：如何更好地量化和納入罕見疾病治療的社會價值？

四、長期影響：如何評估和管理基因療法的長期風險和效益？

五、全球視角：如何在不同經濟條件和醫療體系下評估這類治療的價值？

以上的問題在 Zolgensma 的案例中，皆突顯了在評估創新及成本治療時面臨的複雜挑戰。它要求我們不斷反思和改進價值評估的框架，在醫療科技創新、病患對治療之需求、有限的資源限制和社會公平之間尋找平衡點。

4.4 台灣及韓國兩國藥物核價給付與條件比較

承第一節探討兩國健保體制對藥物核價之差異，可以得到台灣新藥核價複雜且冗長，平均需要 15.4 個月，也特別重視新藥核價對財務衝擊之影響，而韓國核價相較以往核價速度有加快，也透過風險分擔協議，透過議價方案的調整，盡快取得共識，以加快核價速度。本研究探討 Zolgensma 在韓國和台灣的核價給付差異。透過比較分析方法，可以觀察到兩國在核價流程、健保體制結構、及面臨到的挑戰及其相似，兩國在核價流程中，均有對應負責的監管單位審核文件，確保新藥臨床的療效及安全性。

在健保體制單中均屬單一保險人付款方式，統一由政府轄下之健康保險機構統一跟藥廠議價。而面臨新藥以及高價藥物對財政的衝擊，也使用多項給付協議確認在臨床具有經濟效益。但兩國在 Zolgensma 藥物在核准給付條件也有差異，可針對其作探討如下表 12。

表 12 Zolgensma :台灣與韓國給付條件比較

類別	台灣	南韓
核准資訊	核准日期: 2023 年 8 月 1 日	核准日期: 2022 年 8 月 1 日
給付金額	新台幣 4,900 萬	折合新台幣: 4,673 萬 ¹ (病患最高須另外自付 13.5 萬新台幣)
適應症	治療兩歲以下，經基因確診為 SMA 脊髓性肌肉萎縮症病人，其 SMN 為 2 或 3 套，但不適用於以使用呼吸器每天 12 小時以上且連續超過 30 天者。 ⁴⁷	<ul style="list-style-type: none"> 已出現 SMA 1 型的臨床診斷 發病前，經標準基因檢測方法 SMN2 基因拷貝數≤2
給付年齡	<ul style="list-style-type: none"> 6 個月以下 	<ul style="list-style-type: none"> 小於 9 個月 9 至 12 個月之患者，若考量有益處
評估方式	運動功能 (依年齡區分) <ul style="list-style-type: none"> CHOP INTEND HINE Section WHO motor milestones 	運動功能 <ul style="list-style-type: none"> CHOP INTEND HFMSE
排除條件	1. 需使用侵入性呼吸器或血氧飽和度<95% 2. Anti-AAV9 抗體效價>1:5 3. 已使用過 Spinraza 或 Evrysdi 4. 使用呼吸器每天 12 小時以上	1. 需永久性使用呼吸器 2. 接受氣管切開術 3. 病情進展至嚴重肌肉萎縮或完全四肢癱瘓 4. Anti-AAV9 抗體效價>1:50 5. 有無法控制的急性或慢性感染
療效評估	<ul style="list-style-type: none"> 存活 使用呼吸器:非急性期每天 12 小時但未連續達 30 天 運動功能:分數至少有一次不低於起始治療前該項標準運動功能的第一次評估分數。如當年度 2 次以上評估均失去已達成的發展里程碑，則定義為藥物治療失敗 	<ul style="list-style-type: none"> 存活 永久使用呼吸器 若患者出現永久性使用呼吸器或死亡，或即使在使用該藥物後，CHOP-INTEND 總分未改善超過 4 分，或改善後在連續兩次的評估中總分減少超過 4 分，則定義為藥物治療失敗。

⁴⁷ 衛生福利部食品藥物管理署，藥物仿單 諾健生靜脈懸浮注射劑。

評估頻率	4 個月評估一次	6 個月評估一次
使用限制	<ul style="list-style-type: none"> ● 一生限制使用一次 ● 與 Spinraza 或 Evrysdi 限擇一使用，不得互換。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 一生限制使用一次 ● 使用後，不給付其他 SMA 治療藥物(Spinraza、Evrysdi)
是否需要事前審查	是	是

資料來源:健保給付規範、HIRA 國內外高價藥品給付管理制度比較研究 p204。藥物仿單。

備註:1、以 19.8 億韓元作計算，新台幣對韓元匯率: 1 (TWD):42.37 (KRW) (台灣銀行 2024/7/14 韓元匯率)

本節旨在比較 Zolgensma 在台灣與韓國的核價給付條件，而非評判政策優劣。台灣和韓國在 Zolgensma 的給付標準上有一些關鍵的差異，這些條件差異反映了兩國在核價上之不同考量，從核准日期上可以觀察到台灣相較於韓國給付時間晚約一年的時間，其中可以從多方面來探討。

一、兩國給付金額差異

- 市場規模:**可於表中觀察到兩國給付金額差異不大，如以市場規模討論韓國人口為台灣近兩倍，但 SMA 均發生在新生兒，韓國(0.89)在 2024 年生育率相較台灣(1.17)又來的低⁴⁸，如以台灣醫療科技評估報告所提第一年預估病患人數為 9 人，因此可預期與韓國差異人數不大，在台灣共擬會會議中，亦加入韓國藥價列入參考值，即便韓國不在十國藥價參考國，但也將此藥價定錨當作主要參考藥價。
- 核價方式複雜性:**韓國及台灣屬 1A 類突破式新藥，個別應採用 A7 及 A10 中位數藥價做參考，但實際上也未採用其中位價做參考，以台灣案例作舉例，健保署原欲以十國中位價新台幣 5,921 萬核定⁴⁹，但藥廠建議以新台幣 4,900 萬核定，故最後以新台幣 4,900 萬給付 Zolgensma；且在韓國案例所參考 A7 的國家當中，是依美國、日本、義大利、英國之中位價參考，但實際核定價格差距近 2,000 萬新台幣(如下表 13)，因此即使以各國新藥核定條件有所參照，但實際情形多以各國健康保險體系及藥廠之間協商取得共識及決議，方有最終定價。

⁴⁸ Worldometer (2024) .<https://www.worldometers.info/world-population/south-korea-population/>

⁴⁹ 衛生福利部中央健康保險署，(2023 年)，共擬會第 62 次會議紀錄。

表 13 韓國參考 A7 中位數價格



國家	Zolgensma
美國	73,746,000
日本	38,427,761
英國	66,361,150
義大利	72,994,072
A7 國家中位數價格	69,677,611

資料來源：各國藥價查詢網站，本文作者整理。

二、給付患者年齡差異性

也可以觀察到台灣的給付年齡限制更為嚴格，僅限於 6 個月以下的嬰兒才能接受 Zolgensma 治療，是根據 NICE 發布之 HST15 及 HST24，其中根據年齡的一項建議是 6 個月以下之病人接受治療；而韓國可觀察到是混合澳洲（Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 簡稱 PBAC）及英國（National Institute for Health and Care Excellence, 簡稱 NICE）兩個醫療科技評估組織之建議，允許 9 個月以下的嬰兒接受治療，是根據澳洲 PBAC 組織根據年齡上的建議。如在 9 至 12 個月的嬰兒被診斷患有 SMA，若被認為治療有益也可以接受 Zolgensma 治療，是根據 NICE 在 HST15 及 HST24 中，提及年齡 7 至 12 歲須經跨專科小組事前審查同意。而韓國這種彈性會使更多患者受益給付年齡放寬，相對可適用的病患增加，但對於財務衝擊影響也變大，因此在台灣專家共擬會議與藥廠之協商談判時間也因此拉長，最後也簽訂分期付款方式降低財務衝擊，其中台灣也為降低新發生個案數，落實預防勝於治療之觀念，請國民健康保險署將 SMA 產前篩檢和新生兒篩檢納入健保給付篩檢之項目⁵⁰，也可以在 SMA 的臨床研究發現，如越早期診斷發現並治療，會有更好的運動功能表現。

適應症方面，兩國都要求經過基因檢測，確認患者為 SMA 患者，雖台灣明訂得更加明確且嚴格，但此藥物因價格昂貴，均會以國家保險制度所涵蓋，因此適應症所限制其範圍，對病人幾乎不會有所影響。

⁵⁰ 衛生福利部中央健康保險署,2023,全民健康保險藥物共同擬定會議藥品部分第 62 次會議紀錄。

排除條件方面，台灣的條件包括使用呼吸器、Anti-AAV9 抗體效價、以及已使用過其他 SMA 治療藥物的患者，而韓國則詳細列出了更多排除條件，如接受氣管切開術、病情進展至嚴重肌肉萎縮或完全四肢癱瘓、有無法控制的急性或慢性感染等。

療效評估方面，台灣要求每 4 個月進行一次評估，而韓國每 6 個月進行一次評估，反映了兩國在監測患者治療效果和病情進展方面的不同策略。

台灣的評估標準包括多種工具，並強調至少有一次評估分數不低於治療前的評估分數，南韓則注重分數的變化，如果分數未改善或在連續兩次評估中分數減少超過 4 分，則認定為治療失敗。使用限制方面，台灣規定 Zolgensma、Spinraza、Evrysdi 僅能擇一使用，不得互換，而韓國同樣明確規定 Zolgensma 一生只能使用一次，使用後不能再給付其他 SMA 藥品，且兩國都須需事前審查申請使用。

三、影響兩國藥物核價速度之其他因素

1. 價格協商:各國對於新藥核價仍會與藥廠錙銖必較，因此在給付協議的藥物價格，如雙方未能有共識，也會拉長後續核價之時間，影響藥物可及性。
2. 缺乏足夠證據:因自 Zolgensma 核准初期，尚未有足夠之臨床證據證明療效及其安全性報告，主要組織之 HTA 醫療科技評估報告也尚未完成，因此在各國專家及政府單位認定是否合乎建議使用於臨床，在臨床證據的齊全度，能否取得共識，也是導致核價速度的一個因素。
3. 藥廠各國定價策略:台灣因健保核價較他國低，雖不在 A10 十大先進國家參考藥價名單之內，但如期核價金額過低，也會致使他國以台灣核價金額為基礎議價，且台灣市場經濟規模小，對於藥廠總部之藥物定價策略以及新藥送件給付的時間均需充分考量，所耗費的時間也會影響藥物的可及性。

兩國之健康保險制度旨在提供更多的治療機會和患者福利。在實施這些政策時，需要考量到各自的醫療資源、國家財政狀況以及患者的實際需求，因基因治療藥物價格過於昂貴，個人家庭實難以負擔，兩國雖在適應症及給付條件有所限縮，但也是盡最大程度的努力與藥廠議價，欲在雙方取得共識及利益上之平衡點，也是照護弱勢病患權益及促進公共健康及確保整體社會的利益。

第五章 相關利益者核價影響分析探討



本章將針對高價基因治療藥物 Zolgensma 的健保核價過程中，相關利益關係人之角色與影響力進行探討。基因療法因其高昂成本與一次性治療特性，對既有的健保制度形成重大挑戰，而各方利益關係人（包括政府機關、藥廠及病友團體）在核價過程中所採取之立場、參與模式與影響結果，亦成為關鍵因素。透過本章分析，可具體呈現各利益方在制度設計與實務操作上的互動情形，並進一步釐清在現行健保體制下推動高價新興療法時，應如何平衡醫療可及性與財務永續性之間的關係。

5.1 政府的觀點與影響

政府和健保機構在核價過程中扮演著關鍵角色，從政策的制定到藥品的上市監管，他們的職責是確保市場運行的公平和透明。透過成本效益的分析，他們判斷新藥是否應納入健保體系，並平衡藥品價值與其對公共衛生的長期影響。同時，政府會與藥廠協商價格，確保藥物既能負擔得起，也能促進創新。除此之外，政府還需要監管市場行為，防範不公平競爭，並保障核價過程的公開與公平，以滿足患者和社會的需求。

5.1.1 政策制定者

政府和健保機構需要制定明確的核價政策及流程，亦要考量病患藥物可及性，且確保新藥物的價格合理且財政可持續。以評估和決定新藥的價格和覆蓋範圍，並且需考量醫療人權下之健康權保障，根據國際公約，政府有責任保障每個人的健康權。在《世界人權宣言》⁵¹、《世界衛生組織憲章》和《經濟、社會與文化權利國際公約》

⁵¹ Universal Declaration of Human Rights , Article 25. (1) Everyone has the right to a standard of living adequate for the health and well-being of himself and of his family, including food, clothing, housing and medical care and necessary social services, and the right to security in the event of unemployment, sickness, disability, widowhood, old age or other lack of livelihood in circumstances beyond his control.

⁵²均明確指出，每個人有權享有最高標準的身心健康。綜上所述均強調了健康權的重要性，還指出健康應包括生理、心理和社會的完全適應狀態。聯合國的意見書進一步指出，政府需將健康權視為一項整合性權利，透過政策和措施保障其實現。本研究所提及的 HTA 評估挑戰，並非質疑 HTA 制度本身之正當性。HTA 為全球普遍採行之醫療科技評估制度，在新藥納入健保的審查中，扮演促進資源分配合理與提高醫療可近性的關鍵角色。然而，本文觀察到，在面對如 Zolgensma 此類高價、一次性基因療法時，台灣 HTA 審查過程的實際操作，仍存在審查時程延宕、對罕病治療價值認定彈性不足等挑戰，進而影響患者取得治療的時效性。

因此，本文所提出之問題，主要聚焦於台灣在 HTA 制度執行層面的改善空間，特別是如何因應創新療法所帶來的制度壓力，並提升 HTA 的適應性與效率，使制度設計更能兼顧審慎審查與臨床急迫性，從而提升病患福祉。

5.1.2 財務資源分配者

目前台灣與韓國均已進入老年化及少子化社會，政府和健保機構需確保健保資源能夠有效分配，並且能夠覆蓋高成本的創新藥物。對預算進行有效管理，並確保財源使用的透明度和有效性，為了健康保險體系財政之健全，美國 2022 年 8 月透過『降低通膨法案』(Inflation Reduction Act, IRA)，以為降低處方藥價格，授權聯邦醫療保險(Medicare)與藥廠進行談判藥價，並以懲罰機制要求藥廠降價讓財政支出能夠降低，以保長久財政之持續性。

為了能讓資源有效集中在其中一個疾病領域，為求資源最大效益化以及考慮藥物之可及性，英國自 2016 年成立癌症藥物基金(Cancer Drugs Fund, CDF)，也讓病人在有限的時間內更快的取得最新的藥物做治療，也於 2020 年提出創新藥物基金(Innovative Medicines Fund, IMF)，兩者運作方式一致，但癌症藥物基金旨在協助非癌症之病人增加藥物之可及性，台灣有罕見疾病專款，其精神與英國之運行方向一致，但韓國目前沒有這樣的罕見疾病專款(Lim et al., 2019)。不過目前各國的財源以及資源分配不盡相同，韓國及台灣均有檢討藥價及審核的機制。

⁵² International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights, Article 12. 1. The States Parties to the present Covenant recognize the right of everyone to the enjoyment of the highest attainable standard of physical and mental health.

以台灣為例，102 年開始試辦藥品費用支出目標制(Drug Expenditure Target, 簡稱 DET)，其在健保總額範圍之下，如實際藥費支出超出年度費用目標值時，會依藥價調查結果，當藥價差超過一定範圍者，將於隔年啟動藥價上的調整。以及採取三同政策：針對健保給付超過 15 年的藥品，實施同成分、同品質、同價格的原則，以消除不合理的價格差異。

已開發國家隨著醫療科技的發展，國民壽命平均也拉長，進入老年化社會，也意味著醫療支出也增加。透過控制藥品和醫療服務的價格來管理健康保險的成本，這種方式不足以確保健康保險體系的長期可持續性，因此在財務影響下的醫療品質勢必會造成衝擊，且對醫藥產業及醫療就業環境也會落入惡性循環，以台灣為例：護理師之病護比 1:13，相較於瑞士 1:7.8；英國 1:8；瑞典 1:7.6；美國 1:6⁵³皆高出近一倍的負擔，低薪高工時的環境也迫使護理人員離開醫療業。高病護比也增加護理人員照顧病人的負擔，也增加了病患在照護上的死亡率，因此也影響了醫療品質。以此例可說明單純以價格控制以達到財政之可持續性已經產生負面的問題，韓國也因長期健保給付價格過低，指標性醫院勞務支出也近 40%，必須仰賴人力成本相對低的住院醫師，工作時數也非常高，連帶影響醫療品質。

隨著醫療支出不段增加，在平衡創新藥物的高成本和健保資源的有限，政府面臨多重挑戰。台灣的健康保險財源主要依靠 95% 保險費收入(民營雇主、政府、民眾、雇主、)，其餘皆為補充性財源(公益彩券、菸品捐)。自 106 年開始健康保險財政已入不敷出，但台灣至今只有調整三次健保費率，自 110 年 1 月 1 日起調整至 5.17%，補充費率連帶調整至 2.11%，韓國不像台灣那樣實行總額預算⁵⁴支付制度，因此不需先協商總額後再計算保險費率，而韓國幾乎每年微幅調漲保險費率，目前已達 7.09%，呈現穩定上升的趨勢以維持財政之可持續性。

⁵³溫潤身，(2024 年 1 月 7 日)，台灣英文新聞〈時評〉台灣醫事人員抗議迭起 醫療環境惡化應速多面向改革。 <https://www.taiwannews.com.tw/zh/news/5073580>

⁵⁴ 劉冠佑，(2023)，台灣跨國藥廠新藥引進與定價策略，P34。

台灣相較於韓國醫療保健支出相對較低，洪子仁⁵⁵也提出應視為對國人健康的投資，其中預期也能增進醫療品質、精準醫療及預防醫學端，也因此能夠延緩國人壽命，但台灣相較於韓國欲增加財源收入，其中有其他考量，董鈺琪指出：「韓國之所以能按照實際財務狀況去調整費率，主要是因為較少政治力介入，「台灣想調個費率，大家都擔心會影響選票。」但也因此，在醫療創新藥物或新科技快速增長的情況之下，可涵蓋的給付範圍也因此受限，因此政府與藥商進行藥價協議時，協議之方向會如下圖 16，並且會以下列方式以應對新藥物及新科技對健保體系所造成的財務衝擊。

方案類型	說明
預算上限	當該產品或產品組合超過最高預算衝擊時，返還超出範圍金額予中央
價量協定	在一定病人數量內，以商定價格給付；超過時則分階段降價或返回全額。
成本分攤	廠商負擔初始治療費用。
起始 / 停止使用標準	設定病人起始與停止使用標準。
以結果為基礎之協定	當病人使用藥品後未達預期效果或未反應時，返還藥費或給予折扣。
註：可使用之方案並非僅限於此表所列；亦可組合使用	

圖 16 NHS England 架構草案中保密商業協議可使用的方案內容範例

資料來源：賴育賢 2021/3/10 當代醫藥月刊 第 125 期，第 7 頁。

1. 風險分擔協議：政府可以與藥廠達成風險分擔協議，根據藥物的實際療效進行支付，減少財務風險。例如：台灣與韓國已經開始採用這種協議，以應對高價基因治療藥物的挑戰，目前各國針對新藥核價也開始採風險分擔協議以增加財務運用的有效性。
2. 分期付款和設置預算上限：制定靈活的支付方案，如分期付款和設置預算上限，以減少年度預算壓力，以台灣為例：設置年度健康保險總額，並保有安全準備

⁵⁵ 郭美懿，(2023 年 3 月 30 日)，今周刊 好想贏韓國！平均餘命、癌症存活率輸日、韓…新光醫院副院長洪子仁籲：應提高醫療保健支出。

<https://thebetteraging.businesstoday.com.tw/article/detail/202303300035>.

金之機制，避免財政落入赤字。這些策略能幫助健保系統在不增加即時負擔的情況下，覆蓋高成本藥物。

3. 國際參考定價：政府可以參考其他國家的定價政策和價格，確保本國的藥物定價具有競爭力和合理性。這有助於防止藥物價格過高，並促進全球定價的協調。
4. 公共和私營合作：促進公共和私營部門的合作，共同分擔創新藥物的成本。例如：透過政府補助和藥廠共同投資，支持高成本藥物的研發和推廣。
5. 成立臨時資金((Interim Funding))：根據英國立法單位要求在 NICE 發布最終醫療科技評估報告後的 90 天內，為 NICE 建議納入給付的藥品提供資金。在這種運作機制下，臨時資金可能會提前五個月開始使用，也就是從 NICE 發布最終醫療科技評估報告草案時就開始提供資金支持⁵⁶。(如圖 17)



圖 17 NICE 臨時資金指印流程圖

資料來源：藥師電子報。

在臨時資金支持期間，藥價可能會較核價後低，這是為了鼓勵早期讓病患獲得治療並取得相關數據，因此在過渡時期除了能較早期收集數據做真實世界的療效評估外，也能以較低的藥價讓病患獲取治療。

以上均是政府身為財務資源分配者能夠更有效的利用所採取的策略以及作法，但其中也帶來一些負面影響。如藥價急遽調整可能導致部分藥廠無法承擔成本而選擇退出市場，進而造成特定藥品缺貨。也會造成產業信心及創新能力下降，影響投資的意願或是評估新藥是否進入該市場，在推動藥價調整政策時，政府需

⁵⁶黃莉茵，(2024 年 4 月)，當代醫藥法規月刊第 162 期 p11。

謹慎評估各方利益，以確保政策能夠有效改善民眾用藥環境，而不會造成其他深遠的負面後果。



5.2 藥廠的觀點與影響

藥廠在高價基因治療藥物核價過程中扮演關鍵角色，其立場往往反映在商業利益、價格策略與談判空間等層面。由於基因治療藥物研發成本高昂，藥廠需在確保合理獲利的前提下，尋求與政府及其他利益方的共識，以利藥物順利上市並獲得給付。本節將從藥廠的商業利益考量、價格訂定策略與與政府病友互動方式等角度，探討其在核價制度中的參與模式與影響力。

5.2.1 藥廠的商業利益考量

藥廠開發新藥的主要目的之一為獲取商業利潤，而新藥的成功上市將帶來可觀的利潤，進而增加投資者對公司的信心，也增強公司在市場上的競爭力，Zolgensma 為諾華(Novartis)的藥物，自上次以來也面臨 Spinraza(羅氏)與 Evrysdi(百健)的競爭，從財報顯示出 Zolgensma 在 2023 年全年營收為 12.1 億美金，相較 2022 年衰退 11%⁵⁷，市場准入的國家從 45 個增長到 51 個，主要對象為新發病之患者，因此在 Zolgensma 之案例當中，如何快速進入市場並篩檢出患有 SMA 基因蛋白缺陷的患者為最主要之目標，2019 年 7 月首次推出 Zolgensma 時，美國只有 30% 的新生兒接受了 SMA 篩檢。到 2021 年第一季度時，篩檢率已超過 70%，至 2021 年底，也預計將超過 80%⁵⁸，進而顯著增加潛在的患者群以符合治療資格。

相較於市面上 FDA 已核准的 Spiraza 及 Evrysdi 的兩種藥物，Zolgensma 其以一次性治療為最主要的特色，且在臨床試驗當中，所能改善患者的療效也更加優異，長期治療費用也相較其他兩種藥物更能降低政府的財務衝擊。以上等特性皆能表達其在市場上之定位。但也因為其為一次性治療，提供潛在的長期治療結果，許多

⁵⁷ Novartis 2022 &2023 Annual report.

⁵⁸ Gavin Rankin The Smart Cube. (2021). Zolgensma: progress report on the world's most expensive drug <https://www.thesmartcube.com/resources/zolgensma-progress-report>.

患有 SMA 的患者一旦接受治療，就不需再反覆接受治療，這也意味著新患者的需求將會減少，尤其在美國及歐洲早期較快市場准入的國家，此高需求市場已達到需求飽和點。與 Zolgensma 的一次性治療不同，Evrysdi 和 Spinraza 的治療需要定期持續進行，形成了穩定的長期需求，從而使得這兩種藥物的銷售額穩定並能成長，如下圖 18。Zolgensma 作為 SMA 的基因療法，雖然提供長期療效，但其一次性高額費用導致其推廣難度較大，尤其是對於尚未建立完善保險覆蓋的市場。

因此 Zolgensma 目前與另外的競爭對手藥物比較來看，如下圖 19。雖在一次性治癒及較優異的療效具有獨特優勢，但考量到現實政府經濟環境及藥物長期安全性來看，面對競爭者逐漸進入市場取得給付，仍面臨巨大的競爭壓力，因此在此不確定因素之下，如何快速進入市場取得給付，便成為藥廠關注的關鍵議題。

藥品銷售額	2019	2020	2021	2022	2023
Spinraza	20.97 億	20.52 億	19.05 億	17.94 億	17.4 億
Zolgensma	3.61 億	9.2 億	13.5 億	13.7 億	12.14 億
Evrysdi	-	1.9 億	6.94 億	~12 億	16.37 億

圖 18 SMA 2019~2023 藥物銷售額

資料來源(Biogen、Novartis、Roche 財報、本研究整理)。

Strengths	Weaknesses
<ul style="list-style-type: none"> • 一次性基因療法 • 療效更加優異 	<ul style="list-style-type: none"> • 初始價格昂貴 • 涵蓋病患年紀較小 • 製造過程複雜 • 潛在嚴重副作用
Opportunities	Threats
<ul style="list-style-type: none"> • 各國持續核准 • 長期世界安全性試驗發表 • 篩檢普及可識別病患增加 	<ul style="list-style-type: none"> • 其他藥物競爭 • 因安全性問題帶來之法律風險 • 政府政策 • 全球經濟壓力

圖 19 Zolgensma SWOT 分析



5.2.2 基因療法的定價挑戰與市場擴展策略

基因療法目前長期安全性未知，因此病患皆須做長期安全性監控，不過在 LT-001 及 LT-002 的試驗數據結果顯示，Zolgensma 在 7.5 年時的安全性對於患者皆良好，目前也未發現到新的安全性問題⁵⁹。除此之外，各國對於基因療法的法規日趨完善且嚴謹，2020 年美國 FDA 開始密切關注基因及細胞療法之生產過程，其中造成 Sarepta、Voyager Therapeutics、Iovance Biotherapeutics 與 Bluebird bio 等公司都被迫調整藥物研發時程表。

為了達到更高的營收，目前諾華也於 2024 年 3 月 4 日公開了最新數據，之前試驗涵蓋 SMA 的病人為 2 歲以下，不過在 SMART 試驗當中，收錄的病人為 18 個月至 9 歲，平均將近 4.69 歲，其中 87.5% 之病人有接受過其他 SMA 藥物治療，而後改用 Zolgensma 治療後，在療效及安全性皆獲得良好的數據支持⁶⁰。因此在藥廠的策略將會擴大適用病患族群，進而增加營收，也滿足臨床上醫師及病患之需求，也因年紀的放寬，更能增加不同年齡層之臨床數據，已了解其療效及安全性，加速在各國的核准及使用。

各國財政資源皆有限，放寬給付條件，政府均會與廠商重新議價談判，以台灣 SMA 用藥為例，廠商如願降價，健保局也同意放寬給付條件⁶¹，但並非所有藥廠願意降價，其中藥廠除增加利潤外也須攤提當初的高昂研發成本，更要有足夠的資金投入研發藥物增加企業競爭力，而經濟環境中的通貨膨脹也會影響藥品價格。隨

⁵⁹ Novartis. (2023 年 3 月 20 日). Novartis shares Zolgensma long-term data demonstrating sustained durability up to 7.5 years post-dosing; 100% achievement of all assessed milestones in children treated prior to SMA symptom onset. Novartis. <https://www.novartis.com/news/novartis-shares-zolgensma-long-term-data>

⁶⁰ Novartis. (2024 年 7 月 1 日). Novartis presents new data on safety and efficacy of Zolgensma, including maintained and improved motor milestones in older and heavier children with SMA. 諾華公司網站。 <https://www.novartis.com/news/zolgensma-safety-efficacy-older-heavier-sma-children>

⁶¹ 中時新聞網，(2023 年 1 月 19 日)，中時新聞網 健保署與藥廠達共識 SMA 藥確定降價最快 5/1 上路。 <https://www.chinatimes.com/realtimenews/20230119002422-260405?chdtv>

隨著生產成本、勞動力成本和其他相關費用的增加，藥廠可能會將這些成本轉嫁給消費者。也因此在 2023 年，百時美施貴寶 (Bristol Myers Squibb) 的 Abecma，一種治療晚期多發性骨髓瘤的 CAR-T 癌症治療藥物，其藥物價格已經超過 45 萬美元，但又因經濟環境的影響，在此定價上又增加了 41,000 美元。⁶² 在沒有適當藥物可治療的疾病之下，病患只能直接承受。以上案例發生在美國藥物市場，美國的藥物市場價格相對自由，缺少直接的政府價格管制。藥廠可以根據市場需求和成本結構自由調整價格，而不像許多其他國家有政府控制的價格上限或申請藥物付款的限制。

以台灣健保藥價支付制度之下，很難依通膨因素而調整藥價，以外商藥廠在台灣做法而言，會縮減人力及花費的支出，若後續因藥價往下調整不符合利潤的期待，將會退出台灣市場。因此外商藥廠評估新藥在市場准入時，國家核價的法規制度均為須最優先考量，因其會影響該國的核價以及其它國家的新藥價格，如何在臨床需求、政府及藥廠期待達成一個好的結果，一直以來都是各方所期望的。

藥廠在罕見疾病藥物研發的成本與非罕病藥物的研發成本差異不大，但在患者身上收回的成本要少得多。

根據經濟估值理論，投資者應該因其用於新藥開發的資金而獲得經濟回報。由於藥廠和生技公司的投資風險很大，只有少數藥物最終能成功上市，因此需要較高的資本成本來補償風險，也可以由下圖觀察到新藥研發的時程平均約需 10-15.5 年，而成功上市的藥物只佔 4%。Zolgensma 是一次性治療藥物，其長期效益被視為定價的重要依據。與其它兩種需要長期治療的藥物相比，一次性治療的高昂價格在某種程度上是合理的。

⁶² Kautzner, A. (2024 年 1 月 28 日). Pharma just increased the price of hundreds of drugs. PBMs are minimizing the impact for health plans, employers and patients. MedCity News. Retrieved from <https://www.medcitynews.com/2024/01/pharma-just-increased-the-price-of-hundreds-of-drugs-pbms-are-minimizing-the-impact-for-health-plans-employers-and-patients/>



圖 20 新藥開發時間與金額

資料來源：Nature Reviews Drug Discovery. (2010) <https://www.thenewslens.com/article/95507>

5.2.3 藥廠與政府及病友團體的互動

- 台灣，政府機構如健保署（National Health Insurance Administration, NHIA）和財團法人醫藥品查驗中心（Center for Drug Evaluation, CDE）在藥物核價過程中扮演著重要角色。藥廠需要提交藥物的定價申請，並提供詳細的臨床試驗數據、成本效益分析和國際定價參考。健保署進行評估並與藥廠協商價格，以確保藥物價格的合理性和透明度。此外，CDE 負責的 HTA 透過系統的文獻評估、經濟模型和成本效益分析，評估新藥的臨床效益和經濟價值。這一過程有助於確保新藥的定價和給付決策的科學性和公正性。
- 韓國在藥物定價和核價政策由 HIRA 和 MFDS 共同管理。藥廠需要向 HIRA 提交定價申請，並提供詳細的臨床數據和經濟評估報告。HIRA 負責評估藥物的臨床效益和成本效益，並與藥廠進行價格談判。韓國的 HTA 過程也是藥物核價的重要組成部分，由 MFDS 進行評估。藥廠還需與病友團體合作，了解患者的需求和治療經歷，而臨床上的反饋在定價談判和醫療科技評估中起到重要作用。

病友團體在藥物核價過程中的參與也是關鍵因素之一。這些團體不僅代表了患者的利益，還能提供寶貴的治療經歷和需求反饋，這對於藥廠制定合理的定價策略和推廣計劃具有重要意義。在台灣和韓國，藥廠與病友團體合作，收集患者需求和治療經歷，並在定價和市場策略中充分考慮這些因素。此外，藥廠還透過教育與宣傳活動，提高患者和大眾對新藥的認識，促進對疾病知識的認知程度，並提供經濟和心理支持，以減輕患者的治療負擔。在藥物核價過程中的多方互動(如下表)，不

僅有助於確保藥物價格的透明和公正，還能提高患者的治療可及性和藥物使用的有效性。

罕見疾病的藥物以及由此導致的小市場規模對製藥業的吸引力較低 (Putzeist et al., 2013)，而藥物定價是製藥行業中極具挑戰性的環節之一，藥廠在推進新藥上市過程中，需面對多種來自政策、經濟和市場的挑戰。尤其在台灣和韓國這兩個市場，藥廠在定價過程中需要與政府機構等利益相關者進行詳細的溝通與討論，並考慮病友團體的需求和反饋。

表 14 相關利益者核價互動過程

互動對象	互動類型	目標	過程	案例
政府	定價談判	討論並確定藥物的價格	藥廠提交定價申請，政府機構評估並協商價格	台灣健保局和藥廠之藥價談判
第三方機構	醫療科技評估 (HTA)	評估藥物的臨床效益和經濟價值	政府機構進行系統的文獻評估、經濟模型、成本效益分析	NICE 在英國進行的藥物健康技術評估過程
政府	政策與法規遵循	確保定價和市場准入符合法規政策	藥廠遵循政府的定價指導原則，配合監管檢查和審核	台灣的藥物價格與核價政策
病友團體	患者參與	確保患者需求和聲音被重視	與病友團體合作，收集患者需求和治療經歷，反饋於定價談判和 HTA 評估	與罕見病病友團體合作，收集患者對新藥需求的反饋
病友團體	教育與宣傳	提高對新藥的認識	藥廠舉辦講座、發布教育資料，與病友團體共同宣傳	舉辦患者教育活動，介紹新藥的使用和效果
病友團體	支持與協助	提供經濟和心理支持	提供經濟援助計劃、患者援助計劃，與病友團體合作提供心理支持和資源	患者援助計劃，幫助患者負擔高昂的治療費用

資料來源：本文作者整理。



5.3 病友的觀點與影響

台灣在罕藥給付審查程序當中所提供的醫療科技評估報告，未曾提及罕藥給付對罕病防治的積極意義與價值，在台灣 2023 年於財團法人藥品查驗中心所發布的諾健生注射液(英文商品名:Zolgensma)報告，主要討論方向為主要醫療科技評估組織之建議，以及對財務衝擊之影響，且於 2023 年及 2024 年之醫療科技再評估項目 15 項當中，有 6 項多以財務衝擊為主要考量⁶³，忽略實際用藥急迫性及臨床病況條件 (Clinical Condition Criteria)，目前健保給付的罕病共有 37 種病類、61 種罕病藥物。但在近 10 年申請給付的 47 款罕藥中，13 種正審查中、有 9 種藥物曾被否決，是二代健保上路前未曾出現的現象——其中拒絕給付最大原因，就是對健保財務衝擊太大⁶⁴。

5.3.1 論病患的角色與權益

患者和患者團體在核價過程中的參與和影響力不容忽視。他們的主要貢獻包括：患者代表台灣在核價過程當中，於共同擬定會議中表達對藥物療效的高度期望，因除藥物費用之外，臨牀上也須額外負擔如支持療法及照護等相關費用，因此對於患者家庭有巨大的經濟壓力，因此患者團體常常呼籲政府提供更多的經濟支持和補助，但在高價醫療給付時，常會遇到分配正義之倫理問題，以高額的成本公平性 (aggregate cost and fairness)來說，因資源有限，無法給予每個病人，因此對給付的公平性產生疑慮。⁶⁵並以經濟效益而言，也產生低成本效益 (low cost effectiveness) 之問題，認為同樣的成本可花在更有效益的治療上。

根據英國之案例事實，案例基於醫療證據，即使藥物以初期之療效或許不見其有臨床效益，以單一的審查標準做出成本效益分析，剝奪病患其用藥權益，該行政決定因未考量患者之平等機會，英國法院撤銷 NICE 不給付此藥物之決定。⁶⁶

⁶³ 財團法人醫藥品查驗中心，HTR 醫療科技再評估。 <https://www.cde.org.tw/HTA/business>

⁶⁴ 陳潔，(2022 年 10 月 25 日)，報導者 曾是聯合國認可的罕病人權大國，為何台灣今讓患者淪落健保邊緣人？<https://www.twreporter.org/a/rare-disease-health-insurance-cover-issue>

⁶⁵ 宋純儀，(2017)，論罕見疾病健保給付之現狀及改革方案，第 6 頁。

⁶⁶ R (On the Application of Victoria June Otley) v. Barking & Dagenham NHS Primary Care Trust,



在印度法院的一個判決案例中，指出任何政府賦予病人藥物權利的實踐，如果阻礙了貧困患者獲得必要的罕見病藥物，便違反了政府以可負擔價格向病人提供藥物的義務。⁶⁷任何政府都不能藉口無法支付罕見和慢性疾病的治療費用來逃避保障社會弱勢群體健康權的責任。⁶⁸

根據英國法院和印度法院的判決，可以得知，基於醫療證據、單一的審查標準以及成本效益分析，如果認為治療初期沒有成效、國家財務資源緊縮等因素而拒絕保險給付必要藥物，這種做法違反了健康權的基本保障，甚至可能會導致歧視性影響。國家行政機關應承擔消除歧視並促進平等機會的責任。

5.3.2 罕見疾病組織及公益團隊對新藥核價之影響

患者組織和倡導團體透過媒體和公共活動，提升社會對高價藥物的認識，並直接影響政策制定者的決策。台灣罕見疾病患者可向政府提供新藥意見分享，並參與新藥核價過程。也會透過媒體報導，增加社會對疾病認識及藥物需求的了解。

「成本難道就只有藥價嗎？罕病患者的家庭，他認為，罕病患者因為疾病而住院、無法就業，也會增加社會成本。至於療效方面，陳俊翰說「難道你期待罕病患者，用藥之後，就能像正常人一樣過生活？」他認為，罕病用藥不能和一般疾病藥物使用相同的療效標準。」～罕見疾病病友陳俊翰律師／法學博士⁶⁹

社會健康保險的實施旨在運用社會集體的力量，構建自助與互助體系，協助被保險人應對疾病、傷害等風險事故，減少財務壓力，確保他們能夠及時獲得適當的醫療保健服務，以維護健康，避免因病致貧現象發生。透過這樣的系統，患者能夠在需

[2007] EWHC 1927 (Admin).

⁶⁷ Mohd. Ahmed(Minor) v. Union of India and others.(2014 年 4 月 17 日). W.P.(C) 7279/2013, decision of the High Court of Delhi.

⁶⁸ Alice Diver · Jacinta Miller Editors, Justiciability of human Rights Law in Domestic Jurisdictions, p108-110.

⁶⁹ 林琮恩，(2024 年 2 月 15 日)，udn 元氣網 陳俊翰病逝／台版「非常律師」首位罕病 SMA 律師陳俊翰獲美法學博士。<https://health.udn.com/health/story/122422/6644740>

要時獲得支持，並有效對抗各種醫療風險，使健康得到保障，進一步提升社會整體健康水平，實現人人享有醫療保險的目標。⁷⁰

在台灣，新藥納入健保的審核過程中，共同擬定會議（PBRS）中病友代表的聲音往往被忽視。病友代表至多只有兩位，而且僅為列席，雖然可以發表意見，但無決策權。陳俊翰¹⁶指出，會議中多數是醫療提供者和付費者代表的聲音，健保應保障的對象——民眾和患者——幾乎沒有發言機會，尤其是人數較少、相對弱勢的罕病病友。這種情況需要改變，病友應該團結起來，爭取更多的認同和話語權。

台灣案例：

陳俊翰律師是一位台灣知名的人權律師，也患有脊髓性肌肉萎縮症（SMA），是最嚴重的 Type I 型。他於 2024 年 2 月因感冒產生併發症去世，享年 40 歲。陳俊翰律師在生前積極倡導罕見疾病的權益，並致力於推動相關法律和政策變革，以改善罕見疾病患者的生活品質和醫療可及性。

陳律師雖然在美國獲得律師資格，但他選擇回到台灣，專注於為罕見疾病患者爭取權益。他的努力不僅吸引了社會的關注，並以自身經歷和專業知識為基礎，成功地將 SMA 患者的需求帶入公共視野，促成了政策的改變。也於 2024 年 3 月專家會議當中放寬 SMA 藥物的補助政策，以紀念他的貢獻。

也因此事件所造成之社會輿論，致使衛福部健保署於 2024 年 6 月召開藥物給付項目及支付標準共同擬訂會議，透過放寬 SMA 用藥給付條件，在同年 3 月，衛服部健保署初步所預估新增的費用為 38 億新台幣⁷¹，因健保資源有限，歷經三個月期間與廠商協議下降至 21 億元新台幣，但所造成之財務衝擊仍大，因此須再與廠商再度協商藥價⁷²，以免造成過多的財務衝擊。由於罕見病藥物價格高昂，罕病病人經常被認為是大量消耗健保資源的群體。

⁷⁰林志鴻、陳俊全，(2005)。全民健保體制下弱勢族群照護措施之檢討與財源籌措。臺灣社會福利學刊，4(2)：1-48。

⁷¹林琮恩，(2024 年 3 月 8 日)，聯合新聞網 健保署全面給付 SMA 用藥 痘團曝隱憂：恐排擠其他罕藥。<https://udn.com/news/story/6656/7818821>.

⁷²林惠琴，(2024 年 6 月 24 日)，健保 1 年支出估 21 億元！SMA 用藥擴大給付 8 月上路。
<https://health.ltn.com.tw/article/breakingnews/4715437>.

然而，事實是罕病的嚴重性和稀少性使得病人數量難以大幅增加。透過檢視健保總額可以發現，近年來罕病支出從未超過健保總額的 1%。(下表 15)，但也可以由此案例發現，此案因社會關注及引起輿論，進而使健保局編列預算擴大 SMA 藥物給付內容。

表 15 罕藥藥費支出占健保總額及總藥費之百分比 (2017 年至 2022 年)

單位(億元)/年	2017	2018	2019	2020	2021	2022
健保總額	6545.061	6853.341	7153.486	7526.42	7835.551	8095.612
健保總藥費	1835	1957	2082	2175	2247	2313
罕藥實際支出	53.55	58.68	61.67	70.51	73.04	76.79
罕藥支出佔總額(%)	0.82%	0.86%	0.86%	0.94%	0.93%	0.95%
罕藥支出占總藥費支出(%)	2.9%	3.0%	3.0%	3.2%	3.3%	3.4%

資料來源：財團法人罕見疾病基金會 罕見疾病創新治療及藥物給付建言書，第 31 頁

5.3.3 論台灣罕見疾病病患專款費用探討

檢視 2017 年至 2023 年間的罕藥專款執行率 (表 16)，可以看出罕藥專款的執行率在 2021 年平均有達到九成以上。但是從罕病新藥的低健保給付率可以發現，已執行的專款幾乎都用於支應已收載罕藥的舊有個案。雖然罕藥專款的預算金額看似逐年成長且執行率高，實際上反映的只是舊有個案隨著年齡及體重增加而自然增長的藥物需求量，並不包括那些被排除在健保給付範圍之外的罕病新藥。對於焦急等待創新藥物的罕病病人而言，每一分未執行的專款都意味著其病情的惡化，進一步突顯出現行資源分配機制的局限性，並且自 2019 年開始，健保總額罕見疾病、血友病藥費及罕見疾病特材之項目上，其經費得與醫院總額專款相互流用，經費如有不足，由其他預算相關項目支應⁷³。

但 2019 至 2023 年罕病專款餘額為 50.45 億元，其中未能嘉惠罕病病友加速納入新藥，可見雖罕病專款逐年上升，但執行率卻逐步下降。台灣健保雖在 2024 年 8 月擴大 SMA 藥物之給付，但其支出之金額以現有專款金額，仍有不小的壓力，無形中也排擠正在納入罕病藥物的空間，因此可以觀察台灣病友組織及團體所造成

⁷³ 衛生福利部中央健康保險署全民健保總額支付制度 108 年度。

之社會輿論對於健保放款給付有一定之影響，但與罹患其他罕病之病友其資源如何取得平衡，也是需要討論的議題。

表 16 2017-2022 罕見疾病藥費執行率

單位(億元)/年	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023 ⁷⁴
罕藥預算(A)	57.91	65.09	72.957	71.66	76.01	87.75	99.84
罕藥實際支出(B)	53.55	58.68	61.67	70.51	73.04	76.79	75.76
餘額(C)=(A)-(B)	4.36	6.41	11.29	1.15	2.97	10.96	24.08
罕藥執行率(D)=(B)/(A)	92.47%	90.15%	84.53%	98.40	96.09%	87.51%	75.8%

資料來源:財團法人罕見疾病基金會 罕見疾病創新治療及藥物給付建言書，第 31 頁。

再探討罕見疾病藥費在健保醫療費用之支出可以觀察到，2021 年韓國衛生經濟政策協會在「罕見疾病藥品使用和健康保險支出」的研究報告指出，其罕見疾病藥物支出已占總醫療支出費用的 4.5%⁷⁵，已落後於經濟合作與發展組織國家之中位數 (OECD)，相較台灣罕藥支出總額不到 1%，台灣更須大力投注資源於罕見疾病患者用藥之可及性。

5.3.4 罕見疾病患者家庭照護病患情緒與壓力探討

罹患罕見疾病直接影響為病患以及其家人之心理狀態，對照顧者常造成負荷過度極情緒緊張等問題，⁷⁶社會異樣的眼光及不適當之關心也給照顧者過大的壓力⁷⁷。SMA 患者需要長期的醫療照護和特殊設備，這些費用往往相當高昂，對家庭造成沉重的經濟負擔。儘管台灣的全民健康保險提供一定的保障，但仍不足以完全覆蓋

⁷⁴ 財團法人罕見疾病基金會 歷年罕病用藥專款專用金額 。

https://www.tfrd.org.tw/tfrd/library_a/content/category_id/4/id/16

⁷⁵ 2023

... . ,

". https://www.medipana.com/article/view.php?news_idx=320137&sch_cate=A

⁷⁶ 吳瓊滿，(1999)，居家照顧者的負荷。美和專校學報，17，1-14。

⁷⁷ 林芳怡，(1996)。探討腦性麻痺患孩照顧者感受到的問題及其應變策略。慈濟醫學院護理學研究所碩士論文。

SMA 治療所需的龐大費用。特別是低收入家庭，更容易因高額醫療費用而陷入財務困境⁷⁸。

時間成本方面，家庭成員可能需要投入大量時間照顧 SMA 患者，包括日常生活起居和醫療護理等，這可能影響他們的職業發展和學業進度。在台灣，家庭照顧者常需在工作和照顧患者之間找到平衡，這種雙重壓力對他們的個人生活和職業前景均造成不利影響。此外，SMA 患者家庭可能因需要投入更多時間和資源來照顧患者，而減少社交活動，甚至面臨社會隔離的風險。這種情況下，家庭可能感到孤立無援，缺乏社會支持，進一步加重了情感和心理負擔。台灣的社會福利制度需要更加關注這類家庭，提供更多的社會支持和資源。

最後，長期的照顧壓力可能對家庭關係造成影響，導致家庭成員間的緊張和矛盾增加。家庭成員可能因不同的壓力來源而出現摩擦，影響家庭和諧。這在台灣的傳統家庭中尤為明顯，因家庭成員間的緊密關係會加劇這種壓力。

總結而言，SMA 對台灣患者家庭的影響是多方面且深遠的。這些家庭極需社會各界的關注和支持，包括經濟援助、心理支持和社會服務，以減輕他們所承受的負擔。有賴全社會的共同努力，將有助於這些家庭度過難關，使患者和家屬能夠享有更好的生活品質。

5.4 各利益相關者參與機制與制度性觀察

Zolgensma 作為台灣首個獲健保正式給付之高價基因療法，其核價過程揭示出各類利益相關者間的角色張力與制度應變挑戰。三大主要參與者——政府部門、藥品廠商與病友團體，分別在不同階段發揮關鍵影響力，並反映出台灣現行新藥核價制度在面對創新療法時的侷限與調整空間。

首先，政府與中央健康保險署在核價過程中承擔財政可負擔性與制度穩定性的雙重壓力。雖然程序上已導入醫療科技評估與風險分擔協議等工具，以因應高價藥

⁷⁸ 唐仙梅、曾敏傑，(2008)，罕見疾病家庭的壓力源：一項探索氏的質化研究。特殊教育月刊，33(2)， 47-70。

物的財務衝擊，但現行核價談判結果多涉及價格機密條款，導致對外資訊透明度不足，進而影響社會大眾與病患對核價決策的信任與接受度。

藥廠所研發的 Zolgensma 作為一次性療法的技術創新與長期價值，並主張其高昂價格為反映研發投入與難以分期回收的營運現實。廠商亦積極運用策略性溝通與病友倡議，藉由與病友團體、媒體合作，提升政策審查的社會關注度，進而影響政策走向。

病友團體參與亦扮演關鍵角色。在 Zolgensma 紿付過程中，病友團體展現強大動員與倡議能力，不僅積極與民代溝通，亦透過媒體報導擴大社會關注，使原本屬於技術評估層級的核價流程，轉變為具有高度政治與社會壓力的政策議題。此現象引發一項值得關注的制度性課題：病友團體參與核價決策，是否應制度化設計、納入正式審議機制，亦或應設置獨立之倫理或社會溝通委員會，協助平衡財務可行性與價值導向之考量。

綜合上述，本研究認為，隨著基因療法與其他先進療法逐漸進入臨床應用，傳統針對藥品設計之核價制度，恐難以完整回應其高研發成本、一次性治療特性與療效不確定性的多重特徵。未來政策設計可進一步思考是否針對罕見疾病與一次性療法，建立獨立評估與給付路徑，或發展具分級分類特色之核價模型，以提升制度回應創新醫療科技的能力與正當性。

第六章 結論與建議



本研究回顧基因治療的發展與演進，其發展的領域會著重於基因遺傳變異的罕見疾病為主，而罕見疾病病人終其一生都可能需要跟疾病奮戰，直至一次性基因療法的出現，但其高昂的價格一般家庭完全無法負擔。基因療法相較以往的藥物，其因一次性的治療以致價格非常昂貴，在給付的過程中，需要有多方的討論及共識，同為單一支付者制度的台灣和韓國，在 Zolgensma 的核價和監管過程中也積累了寶貴的經驗，本章將對 Zolgensma 此個案做統整說明，以及未來此高價藥物核價的研究建議。

6.1 結論

基因治療需要追蹤其長期安全性，因涉及基因的永久或長期改造，可能對人體造成不可預期的後果，因此在核准藥物後，監管單位均會要求病人須長期隨訪；也會評估長期的療效是否能持續，FDA 也要求藥廠對病人要進行長期的追蹤，一方面也確認後續是否需要做其它輔助治療，因此台灣在健保給付規定中，要求須檢附病人年度報告。背後也涉及政府對藥廠的給付協議條件，因此可由此角度觀察到基因治療所帶來的長期不確定風險，連帶影響政府與藥廠的付款條件，其中核價的決定因素不只是臨床上的需求，更有可能是社會上的輿論及其它因素。

6.1.1 核價參考與困難點：

本研究第一個問題探討基因療法在健保核價中的挑戰與關鍵評估要點，HTA 為評估新藥是否核准的必須參考指標，評估 Zolgensma 的臨床需求和經濟效益，但其顯著的特殊性，如一次性高昂的價格(4,900 萬新台幣)與長期療效的不確定性，對傳統的 HTA 框架構成挑戰。而研究發現，台灣健保署在 Zolgensma 的 HTA 評估報告當中，依據療效相關的證據，分別為 LT-001 及 LT-002 長期試驗數據分析以及 SPR1NT 試驗數據，確認其對 SMA 患者之臨床療效(如顯著改善運動功能)，追蹤以成本效益分析的爭議來看，其中的(Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER)指標，顯示成本效益遠高常規可接受範圍，但這種經濟不可行性難以足以否定其社會價值。

而傳統藥物為短期或長期服藥，效果與風險可以在治療的過程中逐步驗證，其長期風險通常以三期臨床試驗或核准上市後研究驗證，其評估的框架也較為成熟。但 SMA 這樣的病人族群小，且缺乏長期追蹤的數據，使得在預測長期風險與臨床效益顯得力不從心，因為無法處理一次性高成本與長期效益之間的矛盾。

且社會與倫理因素也難以量化，超出傳統藥物在 HTA 的評估範圍。從此案例，帶出台灣首個分期付款支付高價一次性基因治療之藥物，即使從經濟的效益上看起來不划算，也不能否定其社會意義及對患者及其家庭的巨大幫助。因此如何在未來核價找到一個平衡點及適合的評估方法，也是未來多方利益相關者需要努力的目標。基因療法核價需超越傳統 HTA 框架，結合長期數據收集與創新支付模式，以平衡臨床效益、經濟可行性與社會價值。

6.1.3 利益相關者的角色與建議：

政府

政府需平衡公共衛生需求與經濟效益、也求快速核價給付，給予患者及時治療之機會。但當中和相關利益者的互動與談判如何取得一個平衡，也須顧及三方均有利的結果。目前台灣應加速優化健保財務結構，未來需要尋求多元財源支持健保財務結構。除擴增財源之外，也要施行藥價改革以節流，隨著台灣步入老年化社會會增加醫療支出外，為和緩財政支出，透過政策藥價加成等措施，鼓勵發展本土學名藥。

除了鼓勵學名藥之外，台灣也以政策支持生物相似性藥品取代原廠過專利之生物製劑，因此目前生物相似藥多以國外進口，且根據 Nature 指出，111 年最暢銷的藥物，生物藥占六名⁷⁹，為減少財政壓力，政府也推動全民健康保險推動使用生物相似藥之鼓勵試辦計畫，加速生物相似性藥品的收載，相關政策提出無須提報專家諮詢會議討論，並在無財務衝擊或可容許財務衝擊的情況下，可採取以下給付策略，包括「免除事前審查」、「放寬使用期限」及「擴增給付規定」。

截至 112 年，健保已收載的生物相似性藥品涵蓋 11 個成分，共 41 個品項。這些生物相似性藥品在整體同成分藥品中的醫令使用量比例達到 7.38%，也可預期在政策的推行之下，生物相似藥將逐漸取代過專利期之生物製劑，可減少政府藥費支出。

⁷⁹ 衛生福利部中央健康保險署，(2024 年 6 月 14 日)，全民健康保險推動使用生物相似藥之鼓勵試辦計畫，第 1 頁。

此外，台灣藥師公會全聯會也建議，第一大類和第三大類藥品的藥價調整應脫鉤，第一類藥品為專利期內藥物，應增加健保支出，促進醫藥創新也滿足臨床患者需求。除此之外，也要優化新藥退場機制，依醫療科技再評估（Health Technology Reassessment, HTR）做藥學專業評估，但此領域需要更多的人才做新藥審核並管理。台灣健保支出為總額制度，除開拓財源以利健保財務健全之外，也要與時俱進檢討藥品政策，多管齊下才能將資源有效利用。

藥廠

藥廠在台灣新藥核價的熟練度已日漸流暢，新藥的核價時間隨著醫療科技的發展，為病患達到更佳的藥物可及性，時程上也有縮短，除政府有所支持新藥給付速度之外，在核價過程更加透明且快速。藥廠在新藥核價的期間，可以透過多項策略來優化定價與加快核價的效率。

首先，提高定價透明度，公開藥品定價邏輯與成本結構，讓各界了解定價背後的合理性，進一步增強公眾與決策者的信任。此外，藥廠應積極與患者群體互動，強化患者參與，展現新藥在改善生活品質與減輕疾病負擔上的價值，從而凸顯藥品的社會意義。

在跨國核價方面，藥廠也可根據各國的經濟能力與市場需求，採取差異化定價策略，同時縮小國際間的價格差距，以減少價格爭議和市場矛盾。透過真實世界數據（RWE）的收集與應用，藥廠可以更好地支持藥品的長期療效的價值評估，為健保系統提供實證依據。在此案例基礎之下，分享各國核價經驗及評估模型是一種可行且具價值的策略，在未來能促進藥品定價的科學性、公平性與透明度。各國可透過多標準決策分析（Multi-Criteria Decision Analysis, MCDA）、更合適的健康經濟學模型及真實世界數據（RWE）等工具進行核價評估，這些模型已在英國、德國、法國及荷蘭等國得到應用並證明有效。⁸⁰

分享基於療效結果支付、分期支付等創新支付模式的執行經驗，也能幫助其他國家應對高價藥物的財務壓力。儘管面臨數據共享限制、政策差異和利益衝突等挑戰，

⁸⁰ Elvira, D., Obach, M., & Pontes, C. (2021). Description of the use of multicriteria to support pricing and reimbursement decisions by European health technology assessment bodies. *BMC Health Services Research*, 21, Article 814. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06784-8>



各國仍可透過國際平台的建立（如和 WHO 的合作）、區域試點合作（如歐盟或亞太地區）、標準化評估工具的制定，推動跨國經驗交流與數據共享。此外，舉辦國際性核價交流研討會，讓政策制定者、藥廠及學術界共同參與討論，亦能促進經驗的擴散與應用。

這一策略的實施可進一步提升全球藥品市場的上市核准的效率，優化高價藥物的資源分配，並大幅改善患者對藥品的可及性和醫療公平性。最後，藥廠需履行企業社會責任，透過慈善計畫或技術轉移等方式，展現企業的道德與社會擔當，助力全球醫療可及性，進一步增強品牌信譽與公眾認同。

病友團體

病患及家庭的需求和期待在核價過程中起到重要作用，積極參與和倡導有助於推動新藥核價進程。在此台灣案例當中，病友團體在推動 Zolgensma 納入健保給付的過程中扮演了關鍵角色。他們積極與政府、立法機構和醫療機構溝通，強調 Zolgensma 作為 SMA 治療的重要性，同時收集並提供患者生活品質數據和經濟負擔在政府新藥意見分享平台之上，為政策制定提供實證支持。

病友團體也透過媒體和社交平台提高社會對 SMA 和基因療法的認識，爭取公眾的關注與支持。此外，他們參與相關政策討論，直接表達患者需求，確保患者的聲音被納入決策考量。在這些多方努力下，Zolgensma 終於在 2023 年 8 月納入健保給付，為 SMA 患者提供了新希望，也彰顯了病友團體在政策推動中的重要影響力。比較顯示，病友團體在台灣的角色更具主導性，因罕病患者數目少，與高度社會關注度使其宣傳更加有效，而病友團體的參與度將影響藥物可及性，但也可能加劇資源分配的爭議。而利益相關者的協同互動是基因療法核價成功的關鍵。

6.2 政策建議

在評估高價基因療法的健保核價策略之前，需先理解其定價邏輯與財務壓力來源。相較於傳統藥物可透過長期服用逐步回收成本，一次性基因療法因僅需單次給與，無法依賴長期市場收入累積研發回本。因此，廠商需在初次上市核價時，即納入臨床試驗、生產製程與專利開發等成本，使藥價顯得特別昂貴。而 Zolgensma 即為此一典型案例。

此外，基因療法這類藥物的臨床目標，往往超越傳統藥物的緩解作用，而是直接干預疾病根源、改變自然病程，潛在可大幅減少後續住院、照護與社會成本。因此，在健保核價時，應以「一次性高額投入 vs 長期效益」為思考框架，避免以傳統藥品邏輯低估其醫療與社會價值，並壓抑藥廠未來研發的動能。

一、基因療法與價量協商機制之關聯與反思

台灣目前實務上多以「價量協商」(Price-Volume Agreement, PVA) 或風險共擔協議作為控制財務風險之工具。以 Zolgensma 為例，其健保給付條件中即包含療效追蹤一定程度之退費機制，若病患在一定時間內未達到預期療效，廠商需依協議返還部分藥價，屬一種「結果導向的給付」的具體實踐方式。

價量協商作為控制財務風險的方式，雖具備即時反應與彈性協調之優勢，也存在制度上的限制。例如，協商過程透明度不足、缺乏標準化之療效判準，以及協議執行後缺乏公開審查與效果評估，皆可能影響制度的正當性與公平性。此外，價量協商屬於「事後處理」的風險控管機制，難以根本解決高價藥物對健保財務之長期衝擊。

就本研究觀點而言，價量協商可作為高價療法納入初期的過渡性管理工具，但不應作為長期常規制度。未來應朝向制度化的結果導向支付機制發展，結合真實世界療效追蹤(RWE)、病人登錄資料庫與參考韓國的風險分擔設計，建構更符合公平、效率與臨床實務需求。

除了透過價量協商與結果導向支付制度來控管健保風險外，「部分負擔」機制亦可作為補充性工具之一。以 Zolgensma 為例，目前健保提供全額給付，展現對罕病病患的政策支持。然而，面對未來更多高價基因療法的潛在財務衝擊，部分負擔制度可作為誘因調控與資源分配效率的輔助機制，尤其在療效未如預期或使用條件不符的情境下，若能適度引入條件式部分負擔設計，將有助於建立更符合社會公平與責任分擔原則的制度架構。惟此機制需兼顧罕病族群的弱勢處境與財務承擔能力，建議未來可於政策討論中納入評估與試點推動的方向。

二、罕見疾病制度彈性與病友團體角色之反思

除了財務與支付制度的挑戰外，也應進一步思考：針對罕見疾病藥品，是否應與一般藥品採取不同的制度設計。由於罕見疾病患者人數本就有限，且可選擇的治療方式較少，若完全以傳統藥品核價的「成本效益分析」作為評估依據，反而可能造

成對少數患者不公平的排除效果。Zolgensma 在納入健保給付過程中所引發的爭議，某程度顯示出台灣現行制度對於這類「價格高、患者少、一次性使用」的藥品，仍缺乏成熟的應變機制與清楚的審查準則，甚至尚未建立完善的公眾參與流程。

在罕見疾病領域中，病友團體往往扮演極為重要的推動角色。以 Zolgensma 其在納入健保的過程中，即可見病童家屬與立法委員積極向政府發聲，成功爭取社會支持與政策關注。相較於其他新藥給付審查過程中，患者意見多半未被系統性納入，罕病病友團體因組織緊密、行動力強，反而展現出更大的影響力。因此，未來制度設計上，應正視並建立罕病患者或家屬參與政策討論的正式機制，同時在公平與財務可負擔之間取得更合適的平衡，以真正落實全民健保「照顧每一個人」的核心理念。

在 Zolgensma 的核價過程中，病友團體與病患家屬展現高度的倡議能量，成功引起社會關注並促進政策進程。這種自下而上的推動機制，在罕病領域尤為顯著，因其族群規模小、需求迫切，組織亦更為緊密，常能有效爭取公共資源。然而，台灣現行藥價決策體系中，尚缺乏制度化的民間參與機制，導致參與過程多仰賴輿論與政治動員，可能干擾制度原則與評估一致性。未來應建立更正式、透明的病友參與平台，使其能成為制度性的補充資源，既可反映患者需求，也不致影響其他藥品之公平審查與資源配置。

而在討論藥品價格是否「合理」時，不同角色的標準其實不盡相同。對藥廠而言，所謂「合理藥價」通常是指能夠回收高額研發成本、獲得合理利潤；但對政府與健保機關來說，合理與否則要看這個價格是否在健保財務可以承受的範圍之內，且是否有足夠的成本效益。而對病患與一般民眾來說，「合理」則是價格不能太高到無法取得，或者壓縮其他醫療資源。因此，「藥價是否合理」其實是一個牽涉多方角度的問題。

雖然目前台灣健保新藥的核價有一套正式制度與法規可以依循，但這些法規在面對「高價、一次性、針對罕病」的創新療法時，可能還不夠清楚。例如：現行法規並沒有明確針對一次性療法是否可以用不同標準來定價；病患與家屬的意見，也沒有制度化納入定價過程；而像價量協商或療效退費等機制，也缺乏公開的審查與成效評估。換句話說，即使依法定價，也不代表這個制度本身已經完全合理，因此未來仍應針對新興療法的特性進一步調整相關制度設計。



6.3 研究限制

6.3.1 資料來源限制：

本研究在進行資料蒐集過程中，主要依賴公開的資訊與文獻。由於藥廠對研發成本、定價邏輯及價格談判細節通常屬於商業機密，相關公開資料有限。此外，健保核價過程的透明度不足，特別是價格談判細節及支付模式規劃，外界難以取得具體資訊。

由於核價過程中的給付協議屬商業機密，與藥廠價格談判相關的具體數據無法獲取，本研究僅能基於宏觀層面進行概述，對於背後的實際運作與意涵未能全面呈現，可能影響研究的完整性。同時，基因療法的長期效果與安全性尚需更多時間與數據驗證，因此本研究的結論具有一定的時間與資料侷限性。

6.3.2 個案研究之侷限性

本研究在進行 Zolgensma 核價制度分析與台韓比較時，雖已盡可能蒐集公開資料並建構完整論述架構，然整體研究仍存在若干限制。首先，在比較面向上，僅以韓國作為對照國進行分析，雖基於健保制度相似與資料可得性之考量，惟未納入英國、德國、美國等具代表性的國家經驗，恐影響比較之廣度與外部參照性。其次，因受限於時間與資源，本研究未能訪談健保署決策者、藥品廠商或病友團體等實務參與者，相關觀察與分析主要依據文獻與次級資料，對實際決策過程的理解恐仍有不足。此外，本研究以質性探討為主，尚未導入財務影響評估（Budget Impact Analysis, BIA）或成本效益分析（Cost-Effectiveness Analysis, CEA）等量化經濟模型，對於 Zolgensma 納入健保後可能造成之長期財政衝擊，仍有待後續實證研究補充。

進一步而言，由於台灣健保政策可能隨時間進行調整與制度更新，故本研究所提出之分析與建議，乃根據目前制度架構與已公開資料為基礎，未必能完全適用於未來之情境。同時，研究僅聚焦於 Zolgensma 一款藥物，雖具代表性，但其結果未必能全面反映其他高價基因療法在核價流程與政策應對上的情境差異。Zolgensma 在改善患者生活品質與減輕照護成本上具有潛在社會價值，惟此類效益難以以量化

指標全面呈現，使得政策評估仍高度仰賴定性判斷。此外，不同國家在核價模式、藥品可及性政策與醫療財政制度上存在本質差異，亦可能限制本研究所引介之國際經驗於台灣實務操作的直接適用性。

綜合上述，未來研究若能結合多國制度比較、實地訪談與量化模型分析，並針對不同類型之高價創新療法進行多案例驗證，將有助於建構更為全面且具政策參考價值之健保核價研究基礎。



參考文獻



1. Li, X., Le, Y., Zhang, Z., Nian, X., Liu, B., & Yang, X. (2023). Viral vector-based gene therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), 7736.
2. Shirley, J. L., de Jong, Y. P., Terhorst, C., & Herzog, R. W. (2020). Immune responses to viral gene therapy vectors. *Molecular Therapy*, 28(3), 709-722.
3. Dunbar, C. E., High, K. A., Joung, J. K., Kohn, D. B., Ozawa, K., & Sadelain, M. (2018). Gene therapy comes of age. *Science*, 359(6372), eaan4672.
4. Milone, M. C., & O'Doherty, U. (2018). Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia*, 32(7), 1529-1541.
5. Gravitz, L. (2021, October 26). Gene therapy is coming of age. *Nature*.
6. Matharu, N., & Ahituv, N. (2020). Modulating gene regulation to treat genetic disorders. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(11), 757-775.
7. Kohn, D. B., Chen, Y. Y., & Spencer, M. J. (2023). Successes and challenges in clinical gene therapy. *Gene Therapy*, 30(2023), 738-746.
8. Maguire AM, Bennett J, Aleman EM, Leroy BP, Aleman TS. Clinical perspective: treating RPE65-associated retinal dystrophy. *Mol Ther*. 2021;29:442–63.
9. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, et al. Valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2022;386:1013–25. Group GE-T
10. Mingozi F, High KA. Immune responses to AAV vectors: overcoming barriers to successful gene therapy. *Blood*. 2013;122:23–36.
11. Chicoine LG, Montgomery CL, Bremer WG, Shontz KM, Griffin DA, Heller KN, et al. Plasmapheresis eliminates the negative impact of AAV antibodies on microdystrophin gene expression following vascular delivery. *Mol Ther*. 2014;22:338–47.
12. Xiang Z, Kurupati RK, Li Y, Kuranda K, Zhou X, Mingozi F, et al. The effect of CpG sequences on capsid-specific CD8(+) T cell responses to AAV vector gene transfer. *Mol Ther*. 2020;28:771–83.
13. Leborgne C, Barbon E, Alexander JM, Hanby H, Delignat S, Cohen DM, et al. IgG-cleaving endopeptidase enables in vivo gene therapy in the presence of anti-AAV neutralizing antibodies. *Nat Med*. 2020;26:1096–101.

- 
14. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, Rasko JEJ, Ribeil JA, Hongeng S, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. *N Engl J Med.* 2018;378:1479–93.
 15. Locatelli F, Thompson AA, Kwiatkowski JL, Porter JB, Thrasher AJ, Hongeng SS, et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non- β . *N Engl J Med.* 2022;386:415–27. Epub 20211211.
 16. Cornetta K, Koop S, Nance E, House K, Duffy L. Replication-competent lentivirus analysis of vector-transduced T cell products used in cancer immunotherapy clinical trials. *Methods Mol Biol.* 2020;2086:181–94.
 17. Finkel, R. S., McDermott, M. P., Kaufmann, P., Darras, B. T., Chung, W. K., Sproule, D. M., ... & De Vivo, D. C. (2014). Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*, 83(9), 810-817.
 18. Thomas, N. H., & Dubowitz, V. (1994). The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 4(5-6), 497-502.
 19. von Gontard A., Zerres K., Backes M., et. al.: Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: pp. 130-136.
 20. Zerres K., Davies K.E.: 59th ENMC international workshop: spinal muscular atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: pp. 272-278.
 21. Piepers S., van den Berg L.H., Brugman F., et. al.: A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol* 2008; 255: pp. 1400-1404.
 22. Sugarman E.A., Nagan N., Zhu H., et. al.: Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: pp. 27-32.
 23. Kariyawasam, D. S., D'Silva, A. M., Sampaio, H., Briggs, N., Herbert, K., Wiley, V., & Farrar, M. A. (2023). Newborn screening for spinal muscular atrophy in Australia: a non-randomised cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 7(3), 159-170.
 24. W David Arnold, Darine Kassar, John T Kissel: Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015 Feb;51(2):157-67
 25. Malone, D. C., Dean, R., Arjunji, R., Jensen, I., Cyr, P., Miller, B., ... & Dabbous, O. (2019). Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (AVXS-90

- 101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *Journal of market access & health policy*, 7(1), 1601484.
26. Dabbous, O., Sproule, D. M., Feltner, D. E., Droege, M., Khan, F., & Arjunji, R. (2019). The value of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1. *Journal of the Neurological Sciences*, 405, 59.
27. Lowes, L. P., Alfano, L. N., Arnold, W. D., Shell, R., Prior, T. W., McColly, M., ... & Mendell, J. (2019). Impact of age and motor function in a phase 1/2A study of infants with SMA type 1 receiving single-dose gene replacement therapy. *Pediatric neurology*, 98, 39-45.
28. Mendell, J. R., Al-Zaidy, S., Shell, R., Arnold, W. D., Rodino-Klapac, L. R., Prior, T. W., ... & Kaspar, B. K. (2017). Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1713-1722.
29. Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., ... & De Vivo, D. C. (2017). Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1723-1732.
30. Al-Zaidy, S. A., Kolb, S. J., Lowes, L., Alfano, L. N., Shell, R., Church, K. R., ... & Mendell, J. R. (2019). AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *Journal of neuromuscular diseases*, 6(3), 307-317.
31. Arjmand, B., Larijani, B., Sheikh Hosseini, M., Payab, M., Gilany, K., Goodarzi, P., ... & Hoseini Mohammadi, N. S. (2020). The horizon of gene therapy in modern medicine: advances and challenges. *Cell Biology and Translational Medicine*, Volume 8: Stem Cells in Regenerative Medicine, 33-64.
32. Hoxhaj, I., Castagna, C., Calabrò, G. E., & Boccia, S. (2022). HTA training for healthcare professionals: international overview of initiatives provided by HTA agencies and organizations. *Frontiers in Public Health*, 10, 795763.
33. Putzeist, M., Mantel-Teeuwisse, A. K., Wied, C. C. G. D., Hoes, A. W., Leufkens, H. G., & de Vrueh, R. L. (2013). Drug development for exceptionally rare metabolic diseases: challenging but not impossible. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1), 179.
34. Sharma, M., Teerawattananon, Y., Dabak, S.V. et al. A landscape analysis of health technology assessment capacity in the Association of South-East Asian Nations

- region. *Health Res Policy Sys* 19, 19 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12961-020-00647-0>
35. Day, J. W., Finkel, R. S., Chiriboga, C. A., Connolly, A. M., Crawford, T. O., Darras, B. T., ... & Zolgensma Study Group. (2021). Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 20(4), 284-293.
 36. Lim SS, Lee W, Kim YK, Kim J, Park JH, Park BR, Yoon JH. The cumulative incidence and trends of rare diseases in South Korea: a nationwide study of the administrative data from the National Health Insurance Service database from 2011–2015. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):49. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1032-6>.
 37. Belter L, et al. An overview of the Cure SMA membership's experiences with Spinraza (nusinersen) and Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi). *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(4):397-413.
 38. Strauss, K. A., Farrar, M. A., Muntoni, F., Saito, K., Mendell, J. R., Servais, L., ... & SPR1NT Study Group. (2022). Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nature Medicine*, 28(7), 1381-1389.
 39. Lin, W. Y., Wang, H. H., Chen, Y. W., Lin, C. F., Fan, H. C., & Lee, Y. Y. (2020). Gene modified CAR-T cellular therapy for hematologic malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8655. <https://doi.org/10.3390/ijms21228655>