罕见病药物保障与药物经济学探讨专题

·综 述·

# 罕见病用药经济学评价的挑战与中国对策思考

胡嘉浩，康 琦，朱 琳，刘宇晗，侯晓慧，何江江，金春林*
（上海市卫生和健康发展研究中心，上海 200040）

**摘要：**随着我国罕见病目录的发布，罕见病用药的经济学评价也在逐步推进。罕见病具有对其认知和基础研究不足、诊断困难、治疗效果难以评估、患者招募难等特点，罕见病用药的临床研究也存在非随机设计、随访周期短等问题，增加了对其进行药物经济学评价的难度。在对罕见病用药进行药物经济学评价时，可能出现的问题有参照药品选择困难、模型结构存在不确定性，以及效果数据、安全性数据、成本以及健康效用等参数获取困难且不确定性高等。该文就以上问题与挑战，提出在我国各利益相关方可采取的应对措施，以更客观合理地对罕见病用药进行经济学评价，以期降低其结果的不确定性和医保部门的决策不确定性。

**关键词：**罕见病；罕见病用药；经济学评价
**中图分类号：**R956 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）02-0109-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.02.001



# The challenges of economic evaluation of drugs for rare diseases and thoughts of its countermeasures in China

HU Jiahao, KANG Qi, ZHU Lin, LIU Yuhan, HOU Xiaohui, HE Jiangjiang, JIN Chunlin*
（*Shanghai Health Development Research Center, Shanghai 200040, China*）

**Abstract:** With the release of the list of rare disease in China, the economic evaluation of drug use for rare disease is also gradually advancing. Rare disease is characterized by insufficient cognition and basic research, difficult diagnosis, difficult evaluation of therapeutic effect and difficult patients recruitments. Clinical studies on the use of rare diseases also have problems such as non-random design and short follow-up period, which increase the difficulty of pharmacoeconomic evaluation. In pharmacoeconomic evaluation of drugs for rare disease, problems may occur, such as difficulty in selecting reference drugs, uncertainty in model structure, difficulty and high uncertainty in obtaining efficacy data, safety data, cost and health utility parameters. Based on the above problems and challenges, this paper put forward countermeasures that could be taken by all stakeholders in China, so as to make a more objective and reasonable economic evaluation of drug use for rare disease, and reduced the uncertainty of results and decision-making uncertainty of medical insurance departments.

**Key words:** rare disease; drugs for rare disease; economic evaluation

药物经济学是研究如何将有限的药物资源实现最大程度的健康效果改善的交叉学科。药物经济学评价通过应用经济学的理论基础，系统、科学地分析比较药品之间的经济成本和健康产出，进而形成决策所需的优选方案，旨在提高医药资源配置的总体效率[1]。近年来，药物经济学评价已成为我国医保目录调整工作中的必要参考[2]。

2018 年 5 月，我国五部委联合发布了《第一批

**收稿日期：**2021-12-29
**作者简介：**胡嘉浩，研究实习员，研究方向：药物经济学、药品政策。
**通信作者：**金春林，研究员，博士生导师，研究方向：卫生经济、卫生管理。
**基金项目：**首都医科大学医疗保障研究院面上项目（YB2020B06）

罕见病目录》[3]，罕见病患者群体及其医疗、用药和保障需求逐渐被社会各界广泛关注。罕见病作为一类疾病的统称，种类繁多且具有对其认知和基础研究不足、诊断困难、治疗效果难以评估以及患者招募难等特点[4]。罕见病用药则由于研发费用高、生产工艺成本高、病例数少、预期市场规模较小等原因，往往价格高昂[5]。如何使用药物经济学模型对罕见病用药进行评价，并充分体现罕见病用药的价值成为了各利益相关方目前亟需解决的问题。本文将从药物经济学评价的流程和具体操作入手，系统阐述对罕见病用药进行经济学评价的难点，并提出在我国现状下各利益相关方可采取的对策。

## 1 罕见病用药经济学评价面临的挑战

### 1.1 研究问题

进行药物经济学评价首先要明确研究问题，按照人群、干预、对照、结局指标及研究设计，提出相应的研究问题。其本质是针对于待评价干预措施与标准治疗方案（standard of care，SoC）的成本和健康产出进行的相对比较，SoC 可包括药品、手术、治疗方案等[1]。罕见病的 SoC 会因患者个体间的异质性、临床医生的个人经验、不同地区的经济发展水平等因素出现差异，且存在无获批的特异性疗法而用其他药品进行超适应证治疗的情况，故罕见病真实世界中的 SoC 可能并非单一治疗方案，而是一系列干预措施的组合。该现象导致在药物经济学评价中很难确定一个合适且数据可得的对照[6–8]。目前我国医保目录调整时，一般选用医保药品目录内的同适应证药品作为参照药品，但适应证为罕见病的药物数量仍较少。当一个罕见病用药为其适应证的首个特异性治疗药物时，选取不同的参照会对其评价结果造成巨大影响。

### 1.2 模型构建

在药物经济学中，一般采用模型法进行分析，常用的模型有决策树模型、马尔科夫模型、分区生存模型以及离散事件模拟等。模型是对现实治疗中疾病状态转归和干预措施影响的适度简化[9]，故模型构建对疾病自然史的认识有要求。在罕见病用药经济学评价中，由于罕见病多为慢性、渐进性和退行性的疾病，加上对部分罕见病的疾病自然史认识不明确，这些特性对模型构建，尤其是马尔科夫模型造成了巨大挑战，并可能造成评价的长期结果不确定性大、存在偏倚甚至错误[10]。

### 1.3 证据及模型参数合成

药物经济学评价中的参数一般包括效果数据、安全性数据、成本数据以及健康效用数据等，以下将对如何在罕见病用药经济学评价中获取这 4 类参数进行阐述。

#### 1.3.1 效果数据

目前主流的药物经济学评价仍是基于临床研究的经济学评价。随机临床试验（randomized clinical trial，RCT）被认为是除系统评价或荟萃分析外等级最高的证据[11]，但在罕见病用药的临床设计中，RCT 设计可能并不适用。研究表明，在 64 种通过欧洲药品管理局审评的孤儿药中，采用非随机化设计的占 35%，无对照组的占 30%[12]。原因主要有以下两点。

一是罕见病患者人群规模较小，由于招募时的地理条件限制以及无合适的疾病编码系统，较难招募到可最小化偏倚和混杂因素的特定数量的患者[13]。不同地区间临床实践与流行病学存在差异，从而会影响不同地区间专家对于疾病的认知和研究能力、进行临床研究的能力以及招募患者的能力。同时目前的疾病编码系统对于罕见病亦不够敏感。2015 年 Orphanet 对 6 954 种罕见病进行梳理，发现仅 355 种罕见病具有唯一且特异的国际疾病分类第 10 版（international classification of diseases version 10，ICD-10）编码，另 162 种疾病可映射到特定的 ICD-10 编码[14]。因此，罕见病患者较难从电子医疗记录或其他数据库中被识别出并参与临床研究。

二是随机化和对照组的设计可能会对患者造成潜在伤害，故使用传统的 RCT 设计可能会导致伦理问题[12,15-17]。

鉴于上述局限性以及经济学评价中对于对照措施的要求，罕见病用药经济学评价较难形成干预与参照药品之间的直接比较。目前大量出现对照组仅有聚合数据而无患者个体数据的情况，需借助基于人群调整的间接比较技术，如匹配调整的间接比较（matching-adjusted indirect comparison，MAIC）和模拟疗效比较（stimulated treatment comparison，STC）等统计学方法[18]。但上述方法皆建立在严格的强假设的基础之上，如治疗结果的同质性、稳定的单位治疗价值以及治疗效果的稳定性等，若假设无法满足则会对最后间接比较的结果带来一定程度的偏倚[19]。

同时，罕见病用药的经济学评价会因缺乏可靠的长期效果数据导致结果不确定。该问题尤其常见于需长期随访的生存数据[20]，若无则需使用生存曲线的外推技术，主要是采用参数模型的方式，即假设不同的参数分布来拟合已有的生存曲线以模拟患者终生。而一般外推的生存曲线需使用外部数据，如患者注册登记中提取的生存数据进行外部效度验证，但由于部分罕见病无成熟的生存数据，导致外推的结果可能与真实情况存在差异且无法检验。

罕见病的患者数量少和群体内部的异质性也会降低研究中效果数据的可信度，在部分罕见病中不同患者个体间的治疗效果就存在极大差异[21]。对于部分采用多中心试验设计的临床研究，人种及地区间的差异也应当审慎考虑[22]。

**1.3.2** 安全性数据

药物经济学评价中的安全性数据一般来源于药品的临床研究和药物上市后的观察研究。部分罕见病用药的安全性数据由于前述临床研究设计方法学的缺陷，导致和对照品进行比较时可能存在偏倚。部分罕见病用药的临床研究随访时间较短，亦导致不良反应的种类和发生频率的监测时间较短，进而药物经济学模型中使用的相应参数不确定性较大。

**1.3.3** 成本数据

药物经济学评价中的成本数据应当来源于本地区的医疗卫生系统。常见的成本数据来源包括医疗保险数据库、疾病登记数据库、医院病历资料、已发表文献以及标准治疗成本估计等[1]。但罕见病用药经济学评价中的成本数据本身具有一定局限性：由于罕见病患者人数较少，无论从任何渠道获取的成本数据，都会由于患者本身病情、就诊医生对罕见病的认知、自身社会经济状态以及家庭经济情况等因素对其实际发生的医疗费用造成影响，进而导致患者个体间的成本差异极大。而通过医疗保险数据库和医院病历资料获得的数据依赖于相应疾病编码，由上可见目前的疾病编码系统对于罕见病并不敏感，从而极易遗漏病例。最后，目前国内罕见病的研究尚处于起步阶段，其疾病负担研究较少，若要获取马尔科夫模型中各疾病状态对应的成本数据则更为困难。

**1.3.4** 健康效用数据

药物经济学评价中，成本 - 效用分析（cost-utility analysis，CUA）最为常用，CUA 使用质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）作为结局指标，QALYs 的计算需要生命年和健康效用两个参数。由于其可同时反映患者的生命长度和生命质量，且能对不同药品进行较好地标化比较，是更为世界各国的卫生技术评估（health technology assessment，HTA）机构所接受的药物经济学评价方法[23–28]。

目前测量健康效用的方式主要有直接测量法和间接测量法。直接测量法包括时间权衡法、标准博弈法、视觉模拟法和离散选择试验。间接测量法一般使用各种健康效用测量工具，或通过各类患者报告结局测量工具（patient-reported outcome measurements，PROMs）进行映射得来。在罕见病领域中，罕见病患者的异质性会影响效用值的估计。其次，目前通用 PROMs（包括健康效用测量工具）、疾病组特异 PROMs 和疾病特异 PROMs 在罕见病患者中实际运用时存在一些问题，如效用测量工具和通用 PROMs 一般更为各国 HTA 机构所接受，但对于罕见病通用 PROMs 易无应答或忽略重要的疾病特异和人群特异的信息[29–32]。疾病组特异 PROMs 的

问题主要是适应性较差。疾病特异 PROMs 足够敏感并能对疾病特异的结局进行应答，但局限在于只能在相同患者人群间进行比较，如要将其测量结果转化为 QALYs 则可采用映射法，但该种方法高度依赖于疾病特异 PROMs 和通用 PROMs 之间是否有转化算法及其可靠性[33]。

## 2 讨论与建议

罕见病用药经济学评价的过程艰难且有不确定性，目前就全球各国对于罕见病用药的报销决策实践而言，仅有极少数国家豁免经济学评价，标准的药物经济学评价仍是绝大部分国家医保准入决策中必不可少的参考。在我国社会经济发展水平仍需提高、人口老龄化趋势明显、医保基金压力较大的大背景下，对罕见病用药进行经济学评价实属必要。

从药物经济学研究的角度来说，罕见病用药经济学评价中常见的间接比较和不成熟的生存曲线的问题都已有了较为成熟的统计学方法进行处理，其中费用和效用数据缺乏相对更显突出。短期来看，可采用替代数据（proxy data）或其他证据等级较低的数据作为估计值。药物经济学评价可对不确定性进行量化，故应高度重视使用各类不确定性分析及差异性分析，建议基于概率敏感性的结果报告信息价值知会政府决策的机会成本。

长期来看，药品研发生产企业应当重视早期模型的作用，提前进行药物经济学评价的建模工作，鼓励药物经济学研究者参与Ⅲ期临床研究设计以收集药物经济学评价中所需的必要参数。建议相关企业加强上市后的真实世界研究，通过全国罕见病诊疗协作网可更方便地招募罕见病患者进行相关研究，为罕见病用药的安全性和有效性提供补充证据。此外，现今我国国家罕见病注册系统中仅登记罕见病患者基本信息、临床表现、诊断及治疗等临床信息。建议在国家罕见病注册系统中增加费用和生命质量模块，以解决费用和效用数据缺乏的问题。

从医保支付方的角度而言，罕见病用药经济学评价结果不确定性极大，对评估在真实世界中的效果、解决当前未满足临床需求的能力、可能节省的卫生资源利用和卫生费用更加具有难度，建议采用风险分担协议来分担医保基金可能面临的风险。考虑到我国医保目录续约和带量采购的实践，基于实际销售量来调整医保支付价格可能是目前最符合国情的风险分担协议。长期来看，按照药品价值付费，即采用基于疗效的风险分担协议是更为合理的选择。但其需要收集大量额外的患者数据，需要相应的医保信息系统、卫生信息系统以及患者注册登记系统的支持。

## 3 结语

对罕见病用药进行经济学评价虽是必不可少的一步，但是单以此作为罕见病用药价值评估和医保目录调整参考应只是过渡手段。经济学评价并不能全面捕捉罕见病用药的价值，社会公平、产业溢出效应等罕见病用药具有的重要价值无法在经济学评价中体现。建议借鉴罕见病用药多维价值评估的国际经验，开发中国的罕见病用药多维价值评估框架，综合衡量罕见病用药的临床价值、经济价值、患者价值及社会价值，进一步促进罕见病用药可及。



**参考文献：**

[1] 《中国药物经济学评价指南》编写组. 中国药物经济学评价指南2019（中英文试行版）[EB/OL]. [2021-12-02]. http://proa28198.pic40.websiteonline.cn/upload/0ikw.pdf.

[2] 国家医疗保障局. 2021年国家医保药品目录调整工作方案[EB/OL]. [2021-12-22]. http://www.nhsa.gov.cn/module/download/downfile.jsp?classid=0&filename=fada37ae81144da7a9071cd76c9e1e3e.pdf.

[3] 中华人民共和国中央人民政府. 关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL]. [2012-12-22]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm.

[4] Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, *et al*. Challenges in research and health technology assessment of rare disease technologies: report of the ISPOR rare disease special interest group[J]. Value Health, 2018, 21(5): 493-500.

[5] Richter T, Janoudi G, Amegatse W, *et al*. Characteristics of drugs for ultra-rare diseases versus drugs for other rare diseases in HTA submissions made to the CADTH CDR[J]. Orphanet J

Rare Dis, 2018, 13(1): 1-9.

[6] Rubinstein YR, Groft SC. Creating a global rare disease patient registry linked to a rare diseases biorepository database: rare disease - HUB (RD-HUB) [J]. Contemp Clin Trial, 2010, 31(5): 394-404.

[7] Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use[J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(10): 982-990.

[8] Woodward L, Johnson S, Walle JV, *et al*. An innovative and collaborative partnership between patients with rare disease and industry-supported registries: the global a HUS registry[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 1-9.

[9] Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, *et al*. Modeling good research practices - overview: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1[J]. Value Health, 2012, 15(6): 796-803.

[10] Simoens S, Picavet E, Dooms M, *et al*. Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum[J]. Appl Health Econ, 2013, 11(1): 1-3.

[11] Burns P, Rohrich R, Chung K. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine[J]. Plast Reconstr Surg, 2011, 128(1): 305-310.

[12] Augustine EF, Adams HR, Mink JW. Clinical trials in rare disease: challenges and opportunities[J]. J Child Neurol, 2013, 28(9): 1142-1150.

[13] Rare Disease UK. Centres of excellence for rare diseases[EB/OL]. [2021-12-11]. https://www.raredisease.org.uk/media/1601/centres-of-excellence.pdf.

[14] Aymé S, Bellet B, Rath A. Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding[J]. Orphanet J Rare Dis, 2015, 10(1): 1-14.

[15] Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, *et al*. Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions[J]. Mol Genet Metab, 2009, 96(1): 20-26.

[16] De Melo-Martín I, Sondhi D, Crystal RG. When ethics constrains clinical research: trial design of control arms in "greater than minimal risk" pediatric trials[J]. Hum Gene Ther, 2011, 22(9): 1121-1127.

[17] De Groot S, Rijnsburger AJ, Versteegh MM, *et al*. Which factors may determine the necessary and feasible type of effectiveness evidence? A mixed methods approach to develop an instrument to help coverage decision-makers[J]. BMJ Open, 2015, 5(7): 1-10.

[18] Phillippo DM, Ades AE, Dias S, *et al*. Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE[EB/OL]. [2021-12-02]. http://www.nicedsu.org.uk/Populationadjusted-ICs-TSD(3026862).htm.

[19] Ishak KJ, Proskorovsky I, Benedict A. Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments[J]. Pharmacoeconomics, 2015, 33(6): 537-549.

[20] Clarke JTR. Is the current approach to reviewing new drugs condemning the victims of rare diseases to death? A call for a national orphan drug review policy[J]. CMAJ, 2006, 174(2): 189-190.

[21] Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder[J]. Mol Genet Metab, 2004, 83(1-2): 6-15.

[22] Leonardo NM, Mcneil J. Behcet's disease: is there geographical variation? A review far from the silk road[J]. Int J Rheumatol, 2015, 2015: 1-7.

[23] Agency For Care Effectiveness Singapore. Drug evaluation methods and process guide[EB/OL]. [2021-12-01]. http://www.ace-hta.gov.sg/public-data/our-process-and-methods/ACE methods and process guide for drug evaluation (5 Feb 2018).pdf.

[24] Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada[EB/OL]. [2022-02-14]. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf.

[25] Zorginstituut Nederland. Guideline for economic evaluations in healthcare[EB/OL]. [2021-12-01]. https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2016/06/16/guideline-for-economic-evaluations-in-healthcare.

[26] Nice Decision Support Unit. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data[EB/OL]. [2022-02-14]. http://www.nicedsu.org.uk/NICE DSU TSD Survival analysis.updated March 2013.v2.pdf.

[27] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Guidelines for preparing submissions to the pharmaceutical benefits advisory committee[EB/OL]. [2021-12-01]. http://www.pbac.pbs.gov.au/information/printable-version-of-guidelines.html.

[28] The National Institute For Health And Care. Guide to the methods of technology appraisal 2013[EB/OL]. [2021-12-01]. https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/

guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781%0Ahttps://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword.

[29] Acaster S. Patient-reported outcome and observer-reported outcome assessment in rare disease trials[J]. Value Health, 2017, 20(7): 856-857.

[30] Slade A, Isa F, Kyte D, *et al*. Patient reported outcome measures in rare diseases: a narrative review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 1-9.

[31] Knoble N, Nayroles G, Cheng C, *et al*. Illustration of patient-reported outcome challenges and solutions in rare diseases: a systematic review in Cushing's syndrome[J]. Orphanet J Rare Dis, 2018, 13(1): 1-10.

[32] Rüther A, Elstein D, Wong-Rieger D, *et al*. Aspects of patient reported outcomes in rare diseases: a discussion paper[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2016, 32(3): 126-130.

[33] Longworth L, Rowen D. NICE DSU Technical Support Document 10: the use of mapping methods to estimate health state utility values[EB/OL]. [2021-12-02]. http://www.nicedsu.org.uk/TSD12 Utilities in modelling FINAL.pdf.

（编辑：楼媛媛）



## 本刊“医药专论”专题预告

阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea，OSA）是一种睡眠呼吸障碍性疾病，发病率较高且易并发心脑血管及代谢性疾病。OSA 目前缺少有效治疗药物，主要治疗措施包括持续气道正压通气、口腔矫正器及外科手术治疗等，其中口面部肌功能训练是一种经济、有效的新型治疗方法，由复旦大学附属中山医院呼吸与危重症监护科**李善群**教授组织撰写的**口面部肌功能训练在阻塞性睡眠呼吸暂停患者中的应用进展**一文对其概念、作用机制及疗效进行总结；上气道呼吸肌的功能紊乱与 OSA 低通气综合征密切相关，**阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的上气道肌群治疗进展**一文综述了相关内容，以期为临床应用提供参考；慢性阻塞性肺疾病是呼吸科临床常见疾病，其与 OSA 共存被称为重叠综合征，患者预后较差，**关于美国胸科协会对慢性阻塞性肺疾病合并睡眠呼吸障碍的病理生理学主要问题的官方声明解读**一文通过解读相关指南，对重叠综合征的发病机制、诊断及治疗等内容进行介绍，以指导相关疾病的临床诊疗。

敬请关注本刊近期发表的由复旦大学附属中山医院呼吸与危重症监护科**李善群**教授组织撰稿的**阻塞性睡眠呼吸暂停及合并慢性阻塞性肺疾病诊疗研究进展**专题。