·综 述·

基因治疗药物支付方式的国际经验及对我国的启示

袁 妮[1]，梁广盛[2]，常翰玉[3]，王美琪[1]，关晓岩[1]，胡 骏[4]
（1. 大连医科大学公共卫生学院，辽宁大连 116044；2. 中国福利会国际和平妇幼保健院，上海 200030；
3. 兰州大学第一医院医保管理处，甘肃兰州 730013；4. 上海市药品和医疗器械不良反应监测中心，上海 200040）

摘要：基因治疗作为一种新型治疗手段，目前已被用于罕见病等多种疑难医学问题，为罕见病患者带来了新的希望。但目前基因治疗面临 3 大难题，包括生成/数据采集难、价值评估（包括定价和预算影响分析）难及支付报销难。因此，制定合理的付费模式对于保障患者生命健康权、提高基因治疗的患者可及性至关重要。该文以用于罕见病治疗的基因治疗药物为例，针对其支付报销难题，梳理了当前主流的几种付费模式和部分发达国家的具体实践，以探讨在不突破预算限制的条件下如何为昂贵的基因治疗药物买单。

关键词：罕见病；基因治疗药物；支付及报销
中图分类号：R951 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）02-0115-09
DOI：10.13683/j.wph.2022.02.002

International experience of gene therapy drug payment mode and its enlightenment to China

YUAN Ni[1], LIANG Guangsheng[2], CHANG Hanyu[3], WANG Meiqi[1], GUAN Xiaoyan[1], HU Jun[4]

*（1. School of Public Health, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China;
2. China Welfare Association International Peace Maternal and Child Health Hospital, Shanghai 200030, China;
3. Department of Medical Insurance Administration, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730013, Gansu Province, China;
4. Shanghai Adverse Reaction Monitoring Center for Drugs and Medical Devices, Shanghai 200040, China）*

Abstract: Gene therapy, as a new type of treatment, has been applied to rare disease and other difficult medical problems, bringing hopes to patients with rare disease. However, three major challenges including difficulty in evidence generating or data collection, value evaluation（including pricing and budget impact analysis）and difficulties in payment and reimbursement. Therefore, formulating a reasonable payment was essential to protect the health of patients and improve the accessibility of gene therapy. Taking gene therapy drugs for rare disease as an example, this article summarized the current payment models and some practices in developed countries, in order to discuss how to pay for expensive gene therapy drugs within the limited budget constraints.

Key words: rare disease; gene therapy; payment and reimbursement

基因治疗是指改变细胞遗传物质为基础的医学治疗，目前仅限于体细胞[1]，主要通过 4 种机制达到治疗目的，一是用正常的基因替代突变的基因，二是修复体内突变的基因，三是使功能异常的基因失活，四是将修饰后的基因导入体内，最终目的是使正常的基因在患者体内持久稳定地表达[2]。尽管当前对于基因治疗有着明确的定义，然而各国对其监管不尽相同，现有研究中相关学者对于基因治疗药物的理解也并不完全一致，有的将细胞疗法如嵌合抗原受体 T 细胞免疫（chimeric antigen receptor

收稿日期：2021-11-04
作者简介：袁妮，副教授，研究方向：医疗保障政策、药物经济学、药物政策。
基金项目：湖南省哲学社会科学青年项目（19YBQ026）

T-cell，CAR-T）疗法归为基因治疗，有的则将其排除在外[3-4]。为博采众长，将基因治疗药物相关的支付模式尽可能收录，本文所称的基因治疗药物包含了细胞治疗方法。

目前已知的罕见病有 7 000 多种，其中 80% 是遗传性疾病[4]。截至 2021 年 11 月底，FDA 临床试验中心网站上申报注册的基因治疗相关临床研究达 4 993 项。麻省理工学院的一项研究显示，到 2030 年将有 40 ～ 60 种基因治疗药物上市，预计可造福 35 万患者[5]。基因治疗技术的发展为罕见病患者带来了新的希望[6]。

然而基因治疗与传统药物不同：①传统药物通过多次给药来达到或维持疗效，以每一具体单位为计价标准，而基因治疗为高度集成的一次性疗法；②治疗方法较新，人们对其作用机制和潜在风险尚未完全掌握[7]；③个体化特征显著，难以批量化生产；④基因治疗药物研发成本高[8]，基因治疗药物从概念提出到商业化生产大约需消耗 20 ～ 30 年的时间[9]。以干细胞基因疗法 Strimvelis™ 为例，从临床前研究到 2005 年获得欧盟的孤儿药认证，经历了将近 15 年的时间[4]。

当前基因治疗主要面临 3 大难题，包括证据生成 / 数据采集难、价值评估（包括定价和预算影响分析）难以及支付报销难。特别是定价问题，由于基因治疗一次性疗法长期甚至终生有效，从少量的样本和短期的疗效观察中难以计算长期的经济价值[9]。价格的高低不仅关系到患者对基因治疗药物的可及性，还影响着基金资助者和药品研发人员的承诺和热情[10]。以 Glybera 为例，于 2012 年在欧洲批准上市，市场价约为 120 万美元，然而由于价格昂贵，又缺乏有效的费用补偿模式，导致接受治疗的患者数量极为有限，最终于 2017 年 4 月不得不退出市场[11]。因此，制定合理的付费模式对于保障患者生命健康权利、促进基因治疗领域的发展至关重要。本文探讨了在可接受预算的条件下，如何为这些昂贵的基因治疗药物买单的问题，以期为我国基因治疗的发展提供借鉴。

1 基因治疗技术概况

1998 年至今，全球范围内已批准上市的基因治疗药物有 25 项，涵盖肿瘤、心血管疾病、免疫系统疾病、骨关节炎、眼科疾病等领域[12-13]。其中针对罕见病治疗的有 14 项，见表 1。从价格上看，基因治疗药物费用高昂，对于任何一个国家，直接将其纳入医保报销范围必定会对医保基金造成巨大冲击。

罕见病群体具有显著的患者人群样本量小、症状严重的特点，且其治疗药物和技术较缺乏，基因治疗药物的突破为罕见病患者带来了希望，但由于其高昂的价格，也使得这些患者望而却步。

就基因治疗本身而言，存在以下问题：①患者人群样本量小且症状严重，在新药上市之初开展随机对照试验存在伦理上和操作上的障碍；②研究周期短，安全性证据不足，特殊的作用机制和病毒载体技术引发对后期安全性和有效性的担忧。临床结果的不确定性加剧了评估潜在“治愈”价值的挑战。在缺乏长期观测数据的情况下，衡量基因治疗药物的临床收益非常困难。而一个好的支付模式应该兼顾各方利益，既要考虑短期内资金的承受能力，又要给予必要的激励来维持医学的创新。

2 基因治疗药物的主要付费模式及其特征

2.1 分期付款模式

分期付款模式即在事先确定的时间范围内，若治疗有效则定期支付费用（通常是一年一付）。理论上可以将一次治疗产生的高额费用分散到一段时期内，降低保费飙升的风险，不会对现有的支付体系造成较大冲击，因而相对容易实施。此外，还可结合一些其他条款组合实施，比如药品专利到期或出现价格更低的新疗法时终止付款。由于患者群体人数少，如何界定治疗终点来评价治疗效果有很大困难。此外，从治疗实施到产生疗效也需要一定的时间。

分期付款又可根据承担财务风险和提供融资主体的不同分成 4 类，一是患者个人贷款向制药厂商预付费用；二是第三方金融机构为医保机构融资，

表 1 针对罕见病治疗的基因治疗产品

Table 1 Gene therapy products for the treatment of rare disease

序号	名称	生产厂家	适应证	批准日期	批准机构	单价
1	Zynteglo	Bluebird Bio	β-地中海贫血	2019.06.03	EMA	180.0万美元/疗程[11]
2	Zolgensma	AveXis	脊髓性肌萎缩	2019.05.24	FDA	202.5万美元/疗程
3	Waylivra	Ionis Pharmaceuticals & Akcea Therapeutics	家族性乳糜微粒血症综合征	2019.05.07	EMA	11 394欧元(约1.3万美元)/针[15]
4	Onpattro	Alnylam Pharmaceuticals	淀粉样变	2018.08.10	FDA	每人每年45万美元
5	Tegsedi	Ionis Pharmaceuticals & Akcea Therapeutics	淀粉样变	2018.08.26	EMA	3.4万美元/月
				2018.07.05	EMA	
				2018.10.02	HC	
				2018.10.05	FDA	
6	Luxturna	Spark Therapeutics	RPE65介导的遗传性视网膜营养不良	2017.12.19	FDA	42.5美元/单只眼睛[16]
				2018.11.23	EMA	
7	Yescarta	Kite Pharma	大B细胞淋巴瘤	2017.10.18	FDA	237.51万美元/疗程
8	Kymriah	Novartis Pharmaceuticals	B细胞前体急性淋巴细胞白血病和大B细胞淋巴瘤	2017.08.27	EMA	6 910美元/2 ml
				2017.08.30	FDA	
9	Spinraza	Biogen	脊髓性肌萎缩	2018.08.27	EMA	12.5万美元/针
				2019.03.26	MHLW	
				2016.12.23	FDA	
				2017.06.01	EMA	
10	Exondys51	Sarepta Therapeutics	杜氏肌营养不良症	2016.09.19	FDA	1678美元/2 ml
11	Strimvelis	Glaxo Smith Kline	ADA-SCID(俗称“气泡男孩”)	2016.05.25	EMA	64.8万美元/疗程
12	Kynamro	Genzyme	纯合子家族性高胆固醇血症	2013.01.29	FDA	47.5万美元/疗程
13	Glybera	UniQure	家族性脂蛋白脂酶缺乏与胰腺炎发作	2012.10.24	EMA	120万美元/人
14	Rexin-G	Epeius Biotechnolgies	软组织肉瘤、骨肉瘤和胰腺癌	2007.12.17	NMPA	50万美元/疗程

注：EMA：欧洲药品管理局；HC：加拿大卫生部；MHLW：日本厚生劳动省；NMPA：菲律宾食品药品监督管理局

Note: EMA: European Medicines Agency; HC: Health Canada; MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan; NMPA: Philippine Food and Drug Administration

向药品厂商付费；三是制药厂商自行融资，以按疗效付费的形式与医保机构签订长期付款计划；四是政府出资为医保机构买单，如通过发行债券等方式筹措资金。

个人贷款模式因不符合医疗服务公平可及的理念，故不可取。第三方融资模式也有其局限性，首先是引入了第三方会导致总成本的增加；其次，第三方融资并未真正解决问题，仅将问题留给了将来，甚至可能会产生价格上涨的不利影响；此外，第三方融资模式和制药厂商融资模式均要求医保机构（包括私人医保公司）与患者之间建立长期合作关系。对于政府参与融资模式，学界认为非常值得探讨：一方面，接受基因治疗的患者可通过参保获得补助；另一方面，生命和死亡是敏感问题，私人医保机构无法有效应对，政府参与既是职责所在，也可减少风险敞口。

从实践来看，2015 年西班牙中央政府曾宣布为地方医保机构提供低息贷款，利率从 0 ～ 1.2% 不等，以支持采购 Harvoni 和 Viekirax 用于消除丙肝[17]。其余两类融资模式尚停留在理论探讨中。表 1 中提到的 Zolgensma，其治疗费用超过 200 万美元 / 疗程，号称“史上最贵药物”[18]。AveXis 公司向医保方提供

了 5 年内分期支付或 5 年以上的按疗效付费方案 [19]。

对于欧盟各国而言，若医保机构按照分期付款模式来分散预算影响，这实际上违反了 2010 年欧洲会计法规（European System of Accounts，ESA）[20]。对美国而言，由于患者频繁变换医保公司，平均 3 ～ 6 年更换一次，分期付款模式也面临新的挑战。

2.2 按疗效付费模式

按疗效付费也称基于结果的报销模式、风险共担协议、退款担保。其主要含义是将真实世界中患者的治疗结局与基因治疗药物的费用支付挂钩，若基因治疗未能达到预期疗效，或者治疗费用超过一定数额，则向支付方（包括医保机构、医院等）退还部分费用。

该模式实现了医保机构和制药厂商之间的风险分摊，并将治疗费用的预算影响分散到了一段时期内，而非集中在治疗实施的当年一年。这些特点使其在应对基因治疗长期效果的不确定性方面可操作性更强，特别是在单一支付主体的国家，比如英国最容易实行 [21]。但也有不足，其一为收集长期健康结果指标有一定难度，并且需要大量投入；其二为在治疗有效或治疗成功的衡量标准上，双方可能难以达成一致；其三为特定国家的法规和组织体系可能会对方案的引入带来挑战。

在欧洲和美国，医保付费方和药企之间已经开始尝试按疗效付费模式。如西班牙的 ChondroCelect，其厂商 TiGenix N.V 承诺对于每位患者，若一年内治疗失败，厂商全额退款，治疗后第二年内失效退还 75%，3 年后治疗失效退还 50% 费用 [22]。在 CAR-T 的免疫细胞疗法 Kymriah® 的支付方案中，西班牙国家卫生服务体系根据 Valtermed 系统收集到的数据分两阶段分期付款，第一次支付 52%（总价 320 000 欧元），在患者达到预期疗效且并未复发的情况下，于治疗后的第 18 个月支付剩余 48% 费用。

2.3 专项基金模式

专项基金模式目前在英国、法国的某些药物上已应用，如英国的肿瘤药物基金（Cancer Drug Fund，CDF），每年提供 3.4 亿英镑用于未获批准但英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute for Health and Care Excellence，NICE）认为有一定疗效，并且又存在不确定性的肿瘤药物。

专项基金模式的优点在于易于实施，不会增加行政成本。但其劣势在于基金来源不稳定、难以持续，支出金额难以确定，更多的利益相关者可能会有不同的利益和目标，进而使得支付更加复杂。

法国在“临时使用授权”（Autorisation Temporaire d’Utilisation，ATU）项目中，已向患者提供 Kymriah® 和 Yescarta® 两款新药。ATU 项目的主要目的是收集真实世界中药品安全性、效果和临床实践的数据，为后续的卫生技术评估和报销决策服务。在 Kymriah® 和 Yescarta® 的案例中，收集的主要结果指标有生存时间、转归情况、疾病进程及不良事件。这些指标分别会在治疗后的 28 d、100 d 和 6 个月，以及每一次治疗后的 6 个月进行采集。但 ATU 项目收集到的数据是较为有限的，仅有 17 例患者接受了 Kymriah® 的治疗。

2.4 再保险模式

再保险是指保险公司寻求自己的保险来覆盖灾难性支出。理论上再保险模式可为基因治疗药物短期内的费用支付问题提供解决方案，但从本质上来说，再保险只是分散了风险，并未解决费用支付的可持续性问题，长期来看可能会出现“逆向选择”，商业再保险公司的要求会越来越具体，形成驱逐高成本的基因治疗药物态势 [23]。

2.5 知识产权模式

以知识产权为基础的支付模式，具体内容是政府以奖金的形式鼓励创新，控制生产和分销许可；或由制药厂商保留新药的知识产权，将生产权和分销许可出让给医保机构。但现有研究认为其不现实，一是公共主体不太可能有能力去支持多个治疗方案，二是创新领先的厂商不会轻易让出利益。

2.6 多重付费模式

制药企业综合应用了按疗效付费、分期付款和

厂商融资 3 种模式来提高 RPE65 突变相关视网膜营养不良患者对 Luxturna™ 的可及性。其在与医疗保险和医疗补助服务中心（Centers for Medicare and Medicaid Services，CMS）的协议中采用了分期付款模式，与 Harvard Pilgrim 健康保险公司的协议中采用了按疗效付费模式，与快捷药方 Express Scripts 公司的协议中采用了创新性的承包模式，以降低医保方和治疗中心的风险和经济负担 [24]。

3 基因治疗药物支付方式的国际实践

3.1 英国

英国的报销决策是由 NICE 支持的，通过计算每质量调整寿命年（quality-adjusted life years，QALYs）的成本阈值，向国家医疗服务体系（National Health Service，NHS）提供新技术的政策建议。当一项新技术超过 2 万英镑 /QALYs 时，其被 NICE 拒绝的可能性会增加；当成本为 2 ～ 3 万英镑 /QALYs 时，需考虑其他因素来综合判断；当成本为 4 ～ 5 万英镑 /QALYs 时，则考虑保守治疗 [25]。针对基因治疗药物，NICE 通常采用价格协议，降低其增量成本效果比（incremental cost effectiveness ratio，ICER）值，使其满足一般阈值要求；或采用特殊评审方式，如高度专业化评审，以应对高值药品的准入需求，提高去支付阈值；也可采用肿瘤药物基金，针对获得具有潜在疗效，但在临床上尚且存在不确定性的罕见肿瘤基因或细胞治疗技术，通过该基金来提高患者可及性。

截至 2019 年底，PAS 项目中对 Imlygic®、Strimvelis®、Holoclar® 和 Spherox® 4 种基因治疗药物进行了报销 [26]；肿瘤药物基金中对 Kymriah® 和 Yescarta® 进行了报销 [27]。对于 Kymriah®，NICE 认为其总体生存时间，以及治疗后需干细胞移植和静脉注射免疫球蛋白的患者比例尚不明确。对于 Yescarta® 而言，NICE 认为其在成本效用分析中生存时间的外推，以及在 ICER 中产生的影响仍有待观察。

3.2 德国

在德国批准上市的新药可以在前 12 个月内自主定价，在此期间完成对新药的卫生技术评估和报销推荐，以便后续国家法定健康保险基金协会与制药厂商进行最后的价格谈判。在新药上，退费协议是主要形式。对于基因治疗药物，德国主要是由国家层面协商定价，在制药厂商和支付方之间达成折扣协议。随着 Kymriah® 和 Yescarta® 的批准上市，按疗效付费的概念逐渐引入。

德国《药品市场改革法案》要求，2011 年 1 月 1 日起上市的药品需要与国家法定健康保险基金协会协商确定报销价格 [28]。Kymriah® 和 Yescarta® 分别于 2019 年 9 月 15 日 [29] 和 2019 年 12 月 3 日 [30] 最终确定价格，由德国国家法定健康保险基金协会谈判确定的价格明显低于最初的上市价格 [31]。目前，德国医疗保险服务公司 GWQ（代表多家中型保险公司的组织）与制药企业就 Kymriah® 达成了风险分担协议 [32]，即在完成治疗后一定时期内，若出现患者死于血液肿瘤的情况，制药企业将只能获得部分报销费用。但具体的时间跨度和退款额度未对社会公开，相关机构初步估计约定的时间应该为 12 个月，退还额度在 50% 以下。另一家制药公司也与德国法定健康保险公司 VDEK 就 Yescarta® 达成按疗效付费的协议。这两家健康保险公司共计覆盖德国 410 万（近 60%）的人口。截至 2021 年 12 月，德国已对 Glybera®、Yescarta®、Kymriah®、Imlygic®、Glybera® 和 Zalmoxis® 6 种基因疗法进行报销，但后两种已撤出市场。

3.3 意大利

意大利药品管理局（Agenzia Italiana del Farmaco，AIFA）采用条件准入协议控制包括肿瘤药物在内的高价药物支出。准入协议主要有 3 种形式：按疗效付费、成本分摊、风险分摊。2005 年，AIFA 成立了一个专门的数据收集机构注册处，最初目的是保障药品的合理使用，但无形中促进了按疗效付费模式的发展。在 Kymriah® 和 Yescarta® 批准上市后，AIFA 引入了按疗效分期付款方案，即分期付款和按疗效付费两种方式的组合。该方案中，只要达到了

预期的效果指标，AIFA 将在市场价的基础上按一定折扣分期付款。

在 Kymriah® 的支付方案中，若治疗取得预期临床效果，制药企业将分 3 次获得支付，第 1 次是在治疗时，第 2 次是 6 个月后，第 3 次是 12 个月后。Yescarta® 也一样，制药企业将分 3 次获得报销，第 1 次是治疗后 180 d，第 2 次是 270 d，第 3 次是 365 d。两个支付方案的有效期均为 18 个月，Kymriah® 从 2019 年 8 月 7 日起算，Yescarta® 从 2019 年 11 月 4 日起算。AIFA 的卫生技术评估报告指出，由于这两款药品都属于创新型药物，可直接按国家层面的管理规范执行，并由国家创新基金提供资助，以此减少此类产品的地区障碍。目前，Imlygic®、Strimvelis®、Holoclar®、Kymriah®、Yescarta® 和 Zalmoxis® 均得到了国家报销（Zalmoxis® 已经退出市场）。在各类报销模式种，按疗效付费方式更最受意大利医保机构欢迎，在对 Strimvelis® 的支付模式也与制药企业达成了退款协议 [33]；对于按年度分期付款，研究认为理论上可行，但由于地区和医院层面的行政限制和官僚负担，在具体操作过程中可能会面临更多阻力。

意大利在提高基因治疗药物的可负担性方面亦面临一些挑战。一是目前已经成立了两个专项基金用于支持抗肿瘤药物和其他高价药物，额度均为 5 亿欧元，对于每个上市的新药，基金支持的有效期为 3 年。但对基因治疗药物来说，一方面资助期限较短，上市 3 年后将不再受支持；另一方面，基金仅覆盖了药品费用，并不包含患者及其家庭的其他支出。二是药品预算影响分析中仅关注到某一会计年度，未能将基因疗法产品的长期成本补偿（即节省的后期康复等医疗费用）纳入在内。三是最新的法规要求定价透明，意大利科学技术委员会将新药与现有药品对比，若无参比对象，则要求制药厂商提供额外的数据包括研发成本等以证明其价格的合理性；若药品的评估未能通过，则被拒绝报销，而进入谈判流程。

3.4 美国

美国是发展基因治疗最积极的国家，批准上市的基因治疗药物数量也是最多的 [13]，但在如何支付上同样面临诸多挑战。首先是医疗补助计划的最优价格法规的限制，法律规定制药厂商须给州医疗补助计划以最优惠的价格，并且强制性退还标价的 23.1%，而医疗补助计划反过来，则须将该厂商的全部处方药（个别除外）纳入医保范围 [34]。时至今日，最优价格法规对于新的支付方式的形成仍有一定限制作用 [35]。其次是反回扣法规阻碍了新的以价值为基础的支付方式的形成 [36]，其他方面还有参保人变更保险计划带来的问题。

目前，美国已有多项基因治疗药物获得报销，如 Imlygic®、Kymriah® 和 Yescarta® 等，主要采用按疗效付费和分期付款的支付方式。公共医保方面，美国医疗保险和医疗补助中心（Centers for Medicare & Medicaid Services，CMS）与 Kymriah® 和 Yescarta® 的制药厂商达成了按疗效付费的协议，CMS 分别向医院支付 50.0 万美元和 39.5 万美元的相关费用，在给付期间患者自付最高不超过 1 340 美元。在制药企业与 CMS 的协议中规定，在使用 Kymriah® 的一个月内若治疗有效，医保再进行付款。私人商业保险方面，如 Luxturna® 和 Zolgensma®。参保人加入基因治疗药物网络，按月支付服务费的分期付款方式，由 Cigna 公司（全球最大的医疗保险公司之一）全额覆盖治疗费用。非营利医保公司也采取了基于价值的退款协议，如 Spark Therapeutics 公司就 Luxturna® 与 Harvard Pilgrim 达成协议，其产品必须具有短期疗效（30 至 90 d）和长期效果（30 个月）才能获得补偿。

3.5 日本

在日本，基因治疗属于再生医学产品，由政府部门组织进行卫生技术评估，若这些药品被批准通过，则纳入国民健康保险（National Health Insurance，NHI）报销范畴。如 Kymriah®，由 NHI 和患者共同付款，患者自付 10% ～ 30% 的费用，同时会根据患

者年龄和收入决定缴费上限。例如，年薪为 500 万日元（45 000 美元）的患者，将只需要为 Kymriah® 支付 40 万日元（3 650 美元）[37]。

在价格的确定上，根据日本法律规定，定价方法由基因治疗药物的类型决定。若是作为药品，则有疗效比较法（即参照同类药品定价）和成本累加法（生产成本、运营收入、配送成本和消费税 4 部分）；若是作为医疗器械类，则根据批准时医疗器械的分类确定（Ⅰ～Ⅳ类）[38]。

各国的支付方式比较详见表 2。

4 结语

面对标价百万美金的高值药上市带来的支付难题，目前尚未出现各方满意的回答。本文所探讨的几种模式也各有利弊，分期付款模式可将基因治疗一次性产生的费用支付分摊到一段时期，在短期内降低了对卫生体系的冲击；而按疗效付费模式则将基因治疗药物在安全性、有效性方面带来的不确定性风险分摊到了付费方和制药厂商，由两方共同承担；专项基金模式提高了基因治疗药物对患者的可及性。然而，如上所述各种不同的支付方式也有其相应的不足，在实践中应博采众长、综合施策。

我国在基因治疗药物方面起步较晚，但发展较快。基因治疗相关临床研究正在稳步推进，并渐趋规范[45]。然而，由于研发难度大、患者人数少，企业要收回成本困难重重，亟需支付方式的创新。本文所述的几种支付方式，一定程度上可为未来我国基因治疗药物的支付报销提供借鉴参考。

参考文献：

[1] 迟培娟, 陈芳, Liu C, 等. 基因治疗及细胞治疗发展态势分析[J]. 中国生物工程杂志, 2019, 39(5): 43-52.

[2] 张岩松, 陈丽娇, 张婷, 等. 基因治疗的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(10): 1858-1869.

[3] Wang D, Wang K, Cai Y. An overview of development in gene therapeutics in China[J]. Gene Ther, 2020, 27(7-8): 338-348.

[4] HUML RA. Rare disease drug development, clinical, scientifc, patient, and caregiver perspectives[M]. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2021: 251-261.

[5] Quinn C, Young C, Thomas J, *et al*. Estimating the clinical pipeline of cell and gene therapies and their potential economic impact on the US healthcare system[J]. Value Health, 2019, 22(6): 621-626.

[6] 桂怡婷, 李强, 桂永浩. 罕见病的基因治疗应用与展望[J]. 临床儿科杂志, 2020, 38(10): 794-798.

[7] Toby Auwerter JS. Unlocking market access for gene therapies in the United States[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/unlocking-market-access-for-gene-therapies-in-the-united-states.

[8] Ledley FD. 30 Years is too long to wait for new medicines. There are ways to speed up drug development[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.statnews.com/2018/06/06/drug-development-speed-new-medicines/.

[9] Garrison LP, Jackson T, Paul D, *et al*. Value-based pricing for emerging gene therapies: the economic case for a higher cost-

表 2 各国的支付方式比较（以 Kymriah® 和 Yescarta® 为例）[31,39-44]

Table 2 Comparison of payment methods in five countries (Kymriah® and Yescarta® as examples) [31,39-44]

项目	英国	德国	意大利	美国	日本
报销模式	随证据开发逐步覆盖模式	按疗效付费	基于结果的分期付款模式	按疗效付费模式	国民健康报销与患者共付
方案具体内容	基于关键性试验的长期随访数据以及上市后英国患者使用后的数据，对未来价格进行重新评估	根据患者个人的治疗结局退还相应费用	根据患者的治疗结局分三次付款	对于每一位患者，CMS分别向医院支付500 839 (Kymriah®) 和395 380 (Yescarta®) 美元	通过成本效果分析决定是否纳入NHI的报销清单，一旦纳入，则由国民健康保险报销绝大部分费用
关键结果指标	治疗后是否需要进行干细胞移植或者使用免疫球蛋白	生存情况	具体指标未公开	Kymriah®治疗的患者在一个月内有效	无
定价	Kymriah®：319 000欧元 Yescarta®：317 000欧元	Kymriah®：320 000欧元 Yescarta®：327 000欧元	Kymriah®：300 000欧元 Yescarta®：327 000欧元	Kymriah®：475 000美元 Yescarta®：373 000美元	Kymriah®：34 113 655日元 Yescarta®：34 113 655日元

effectiveness threshold[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2019, 25(7): 793-799.

[10] Kent A, Spink J. Will rising prices and budget constraints prevent patients from accessing novel gene therapies?[J]. Gene Ther, 2017, 24(9): 542-543.

[11] Agency EM. Glybera[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glybera.

[12] EMA, Wang ZL, Xu T, *et al*. The approved gene therapy drugs worldwide: from 1998 to 2019[J]. Biotechnol Adv, 2020, 40: 107502.

[13] FDA. Approved cellular and gene therapy products[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products.

[14] Technology P. Bluebird turns heads with high pricing of gene therapy zynteglo in Europe[EB/OL]. [2021-12-30]. https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/zynteglo-gene-therapy-2019/.

[15] PMLIVE. NICE rejects Akcea's rare inherited disorder drug waylivra[EB/OL]. [2021-12-30]. https://www.pmlive.com/pharma_news/nice_rejects_akceas_rare_inherited_disorder_drug_waylivra_1321479.

[16] Davio K. In developing payment mechanisms for gene therapies, the US has a long road ahead[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.ajmc.com/view/in-developing-payment-mechanisms-for-gene-therapies-the-us-has-a-long-road-ahead.

[17] Dieg OB. Prices of new hepatitis C combinations lower than monotherapy in Spain in six months[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.apmhealtheurope.com/freestory/0/41690/prices-of-new-hepatitis-c-combinations-lower-than-monotherapy-in-spain-in-six-months.

[18] Forbes. At over $2 million zolgensma is the world's most expensive therapy, yet relatively cost-effective[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.forbes.com/sites/joshuacohen/2019/06/05/at-over-2-million-zolgensma-is-the-worlds-most-expensive-therapy-yet-relatively-cost-effective/?sh＝7bd7be7445f5.

[19] Novartis. AveXis announces innovative zolgensma® gene therapy access programs for us payers and families[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-announces-innovative-zolgensma-gene-therapy-access-programs-us-payers-and-families.

[20] European Commission. European system of national and regional accounts - ESA 2010[EB/OL]. [2021-12-25]. https://ec.europa.eu/eurostat/web/esa-2010/overview.

[21] Brennan TA, Wilson JM. The special case of gene therapy pricing[J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(9): 874-876.

[22] Jorgensen J, Kefalas P. Reimbursement of licensed cell and gene therapies across the major European healthcare markets[J]. J Mark Access Health Policy, 2015, 3(1): 29321.

[23] Tapestry Network. Building a sustainable health system for curative therapies[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.tapestrynetworks.com/publications/building-a-sustainable-health-system-for-curative-therapies.

[24] Grace Marsden ATSD. Gene therapy: understanding the science, assessing the evidence, and paying for value[R]. Institute for Clinical and Economic Review, 2017.

[25] Bubela T, Mccabe C, Archibald P, *et al*. Bringing regenerative medicines to the clinic: the future for regulation and reimbursement[J]. Regen Med, 2015, 10(7): 897-911.

[26] Hanna E, Marre C, Toumi M. Reimbursement of advanced therapy medicinal products in Europe[J]. Value Health, 2018, 21(suppl 3): S202-S203.

[27] Carvalho M, Sepodes B, Martins AP. Patient access to gene therapy medicinal products: a comprehensive review[J]. BMJ Innovations, 2021, 7: 123-134.

[28] Schwander B, Banz K, Kaier K, *et al*. Evaluation of a possible predictor for federal joint committee decisions on early benefit assessments according to the German act on the reform of the market for medicinal products[J]. Health Policy, 2014, 117(3): 334-344.

[29] Ohlenbusch S. Novartis seeking more 'innovative pay-ment models' for CAR-T Kymriah in Germany[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.apm healtheurope.com/freestory/0/63585/novartis-seeking- more–innovative-payment-models–for-car-t-kymriah-in- Germany.

[30] GKV-Spitzenverband. Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). 2019 [2021-12-25]. https://www. gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimit tel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_ 945472.jsp.

[31] Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries[J]. J Market Access Health Policy, 2020, 8(1): 1715536.

[32] ABMSC. European benchmark ATMP market entry from an HTA perspective[R]. Gothenburg: Monocl Strategy & Communication AB, 2020.

[33] Pharma F. GSK inks money-back guarantee on $665K Strimvelis, blazing a trail for gene-therapy pricing[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.fiercepharma.com/pharma/gsk-inks-money-back-guarantee-665k-strimvelis-blazing-a-trail-for-gene-therapy-pricing.

[34] Affairs H. Medicaid best price[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.healthaffairs.org/do/10.1377/hpb20171008.000173/full/.

[35] Sachs R, Bagley N, Lakdawalla DN. Innovative contracting for pharmaceuticals and medicaid's best-price rule. J Health Polit Policy Law, 2018, 43(1): 5-18.

[36] Health Affairs Blog. Proposed stark law, anti-kickback reforms aim to facilitate value-based care[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.healthaffairs.org/do/10.1377/hblog20191014.13154/full/.

[37] Pharmafile. Novartis' Kymriah to be covered by Japan's national insurance system[EB/OL]. [2021-12-25]. http://www.pharmafile.com/news/522188/novartis-kymriah-be-covered-japans-national-insurance-system.

[38] CJ Partners Inc. Regenerative medicine in Japan [EB/OL] [2021-12-25]. http://www.cj-partners.com/en/news/files/000026_en_01.pdf.

[39] Van Overbeeke E, Michelsen S, Toumi M, *et al*. Market access of gene therapies across Europe, USA, and Canada: challenges, trends, and solutions[J]. Drug Discov Today, 2021, 26(2): 399-415.

[40] Yu TTL, Gupta P, Ronfard V, *et al*. Recent progress in European advanced therapy medicinal products and beyond[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2018, 6: 130.

[41] Pharma Intelligence. Novartis begins CAR-T payment experiments with outcomes-based contract with CMS[EB/OL]. [2021-05-25]. https://pharmaintelligence.informa.com/resources/product-content/car-t-payment-experiments-with-outcomes-based-contract.

[42] IHS Markit. Japan’s new CEA-based price adjustments set to maintain pricing pressure on innovative drugs[EB/OL]. [2021-05-25]. https://ihsmarkit.com/research-analysis/japans-new-ceabased-price-adjustments.html.

[43] Finger Post. Focus on Japan: reimbursement decisions from January – May 2020[EB/OL]. [2021-05-25]. https://www.fingerpostconsulting.com/global-payer-insight-news/focus-on-japan-reimbursement-decisions-from-january-may-2020.

[44] Technology P. Japan's new CEA-based price adjustments set to maintain pricing pressure on innovative drugs[EB/OL]. [2021-12-25]. https://www.pharmaceutical-technology.com/pricing-and-market-access/japans-new-ceabased-price-adjustments-html/.

[45] 张新庆. 基因治疗之伦理审视[M]. 北京: 中国社会科学出版社, 2014: 201-210.

（编辑：楼媛媛）