日本医保联合用药定价机制的经验与启示

王宏宇[1]，丁锦希[1,2]*，李 伟[1,2]
（1. 中国药科大学国际医药商学院，江苏南京 211198；2. 中国药科大学医药市场准入政策研究中心，江苏南京 211198）

摘要：针对联合用药医保准入定价，国际上通常采取先计算方案总价再计算各组成药品价格的模式。但由于阈值限制及价格分配方法的不成熟，实践中普遍面临联合用药准入难问题，要实现系统性优化尚需时间。日本则创新性地以单药为评估对象，并将成本效果分析结果和市场扩量作为调价因素，既避免了方案总成本对药品可及性的阻碍，又弥补了对方案整体欠缺考虑的不足。该文在阐述日本联合用药定价思路基础上，结合具体案例分析利用同类药品比较法的初始定价机制及后续的价格调整机制，为我国医保联合用药支付标准测算提供更多参考。

关键词：联合用药；医保准入；支付标准；成本效益
中图分类号：R95 **文献标志码：**C **文章编号：**1672-9188（2024）01-0095-08
DOI：10.13683/j.wph.2024.01.016

Experience and enlightenment of combination therapy pricing mechanism of medical insurance in Japan

WANG Hongyu[1], DING Jinxi[1,2]*, LI Wei[1,2]
（*1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China; 2. Pharmaceutical Market Access Policy Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China*）

Key words: combination therapy; medical insurance access; payment standard; cost effectiveness

联合用药是指同时使用两种或多种药物，以达到比单独使用任何一种药物更好的治疗效果。通过多靶点或多机制治疗的临床优势，联合用药在肿瘤、感染性疾病及心血管疾病等领域发挥着重大作用[1]。根据对美国临床试验数据的统计，从 2013 年至 2021 年，肿瘤联合疗法的临床启动率每年增长 14%[2]。随着联合用药方案研发速度迅速增加，预计医保准入需求将不断增长，对我国医保药品准入和定价体系提出了较大挑战。

1 现有定价模式面临的挑战

自国家医疗保障局（以下简称“医保局”）成立以来，我国已经历 4 次全面的医保目录调整，形成相对成熟的创新药品医保准入和定价机制。在针对联合用药的医保药品准入定价中，我国逐步采用了与国际常用模式相似的思路，即将联合用药方案作为一个整体进行评估，先通过药物经济学方法得出可接受的方案报销总价，再将价格分配给各个组成药品[3]，这样的方法也符合价值定价的理念。

然而，受到现有成本效益阈值的限制，实际应用中联合用药由于包括多个药品的成本，往往难以具有成本效益，尤其是当新药与已准入药品联用时，后者价格一般视为固定，有时新药价格即使降为零也无法使方案具有经济性，导致新药准入无门[4]。此外，在该模式下，还需要解决如何在组成药品间合理分配价格的难题。若药品属于不同企业，则多方利益的纠纷可能导致联合用药定价更加困难。有研究倡导依据各药贡献的临床价值来分配价格[5]，

收稿日期：2023-05-11
作者简介：王宏宇，硕士研究生，研究方向：药物经济学与医药市场准入。
通信作者：丁锦希，教授，博士生导师，研究方向：医药政策法规、医药市场准入与药物经济学。
基金项目：中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目（CPU2018GY4）

但相关机制仍在探讨中。这些问题导致联合用药在多个地区出现准入困难的情况[6—7]。

目前国际上多通过提高成本效益阈值及签订量价协议等方法尽可能提高新药准入可能性[8]，但由于缺乏相关措施实施条件，现有模式下解决联合用药准入障碍的问题对我国而言更加困难。此前研究中也提出优化参照药物选择及增加评估维度等方法[9]，但短时间内无法系统性地解决问题。因此，在探索如何优化现有模式的同时，参考借鉴不同思路的补充方案，或许能更高效地解决联合用药准入难的问题。

2 日本模式的参考意义

日本定价系统具有 90% 以上的高报销率[10]，对提高药品可及性有一定的借鉴意义。与国际常用模式不同，日本在联合用药准入中并非以方案为整体评估，而是以单药为价格测算对象，能够直接规避阈值控制下药品的经济性问题，大幅度提高联合用药准入可能性。同时，通过定价机构直接测算出单药价格，能够减少多方利益纠纷导致的潜在障碍。

在日本定价方法的不断优化下，即使先以单药为对象进行测算，也能够将联合用药方案带来的影响纳入决策之中。日本近年通过将成本效益评估作为调价因素及加强已准入药品的管理，能够进一步弥补以单药为对象测算思路下对方案整体经济性评估的不足。因此，在对常用模式的系统优化落地之前，单药测算模式仍具有一定的参考价值。后文将详细分析日本对联合用药的定价经验，以给我国相关机制设计提供参考。

3 日本经验剖析

3.1 基本思路

日本自 1961 年推出国民健康保险制度（national health insurance，NHI），逐步实现了全民健康覆盖。所有新上市的药品需要由厚生劳动省（Ministry of Health，Labour and Welfare，MHLW）统一定价，才能纳入 NHI 药品定价目录予以报销[11]。创新药上市后须向 MHLW 提出申请，由中央社会保险医疗理事会下属的药品定价组织根据规则评估定价。新上市的药品被拟定合理价格后，将以该价格按照说明书适应证进行报销。日本医保药品定价体系下的联合用药相关管理流程见图 1。

首先是申请环节。联用方案中的新药在获批后提出准入目录的申请，相关机构将根据定价规则对药品进行初始定价。不论联用方案组成情况如何，方案中的未准入新药均需提出申请并接受政府定价。相比之下，方案中的已准入药品并不需要重新申请定价，但后续可能被调整价格。

其次是初始定价环节。日本以单药为测算对象，抛开联用方案的限制，使用同类药品比较法或成本

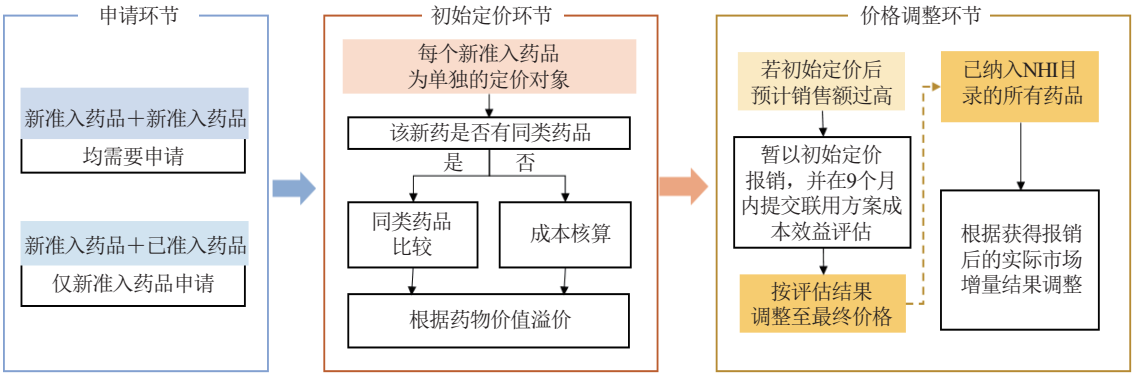


图 1 日本联合用药定价相关流程

Figure 1 Combination therapies pricing process in Japan

核算法对方案中的单个新药分别进行定价。其本质都是一种以市场价格水平为基础，再根据药品价值进行调整的方法。

最后是价格调整环节。为弥补对整体方案欠缺考虑的不足，药品在初始定价后可能被要求进行成本效益评估作为价格调整的依据，而此前已在目录中的药品也可能因为新联用适应证带来的市场扩量而被降价，以保持医保基金支出的稳定。

药品初始定价和价格调整环节是医保药品定价的核心环节，以下将展开叙述。

3.2 初始定价环节

日本新药定价方法包括同类药品比较法和成本核算法，由于同类药品比较法在应用中较成本核算法更加广泛[12]，因此本部分将以同类药品比较法为基础，结合具体案例阐述不同联合用药情形下的医保药品初始定价方法。

3.2.1 同类药品比较法

该方法主要操作流程为：首先从目录内药物中选出可比的同类药品，基于同类药品与新药日均药品费用相等的原则，计算新药的基础价格；然后根据新药的创新性、临床疗效及市场规模等因素给予一定比例的溢价，最后经过国际价调整形成新药的支付标准[13]（图 2）。

同类药品的选择是在目录内药品中，根据适应证、作用机制、分子式、给药途径和剂型等方面的相似性决定[14]。方案中的已准入药品也可能因相似性被指定为同类药品，作为方案中新药的定价依据。此时，若方案中已准入药品价格越高，日费用水平相应越高，则新准入药品的价格也越高。这与国际通常模式下，由于方案总价受控，已准入药品价格越高则新药价格空间越少的规律有所区别[15]。

3.2.2 方案组成为“新准入药品＋已准入药品”的情形

当联用方案由“新准入药品＋已准入药品”组成时，国际通常经验是将先前评估获得的方案总价减去已准入药品价格，得到新药的价格。而在日本模式中，价格围绕新准入的单药生成，为其指定同类药品后进行一对一的比较测算，因此新药初始定价时并不受到方案总成本及已准入药品价格的制约（图 3）。

联合用药的临床价值将作为价格调整因素影响定价结果。药品上市时提交的临床试验结果及指南推荐等材料被作为判断依据，当满足高有效性、安全性或改善现有疗法等条件时，就能获得一定比例的溢价[16]。以 2013 年帕妥珠单抗（pertuzumab）在日本的准入为例[17]，该药品联合曲妥珠单抗（trastuzumab）等药品用于治疗乳腺癌（breast cancer），其中曲妥珠单抗先前已经基于单药治疗乳腺癌准入目录。由于曲妥珠单抗是目前的标准疗法，且化学结构与帕妥珠单抗极其相似，因此被指定为同类药品，根据日费用相等的原则计算出基础价折日费用 5 334 日元。由于在全球III期临床试验及亚洲亚组分析中（研究方案为“帕妥珠单抗＋曲妥珠单抗”等药品联用方案）[18]，观察到总体人群的无进展生

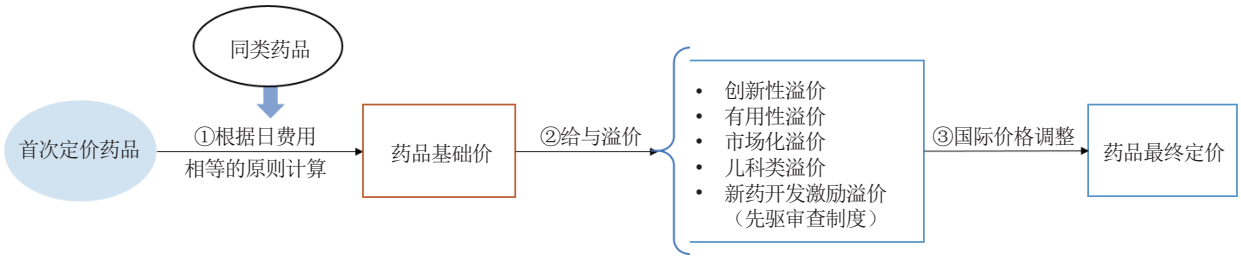


图 2 同类药品比较法定价过程

Figure 2 Pricing process based on the similar efficacy comparison method

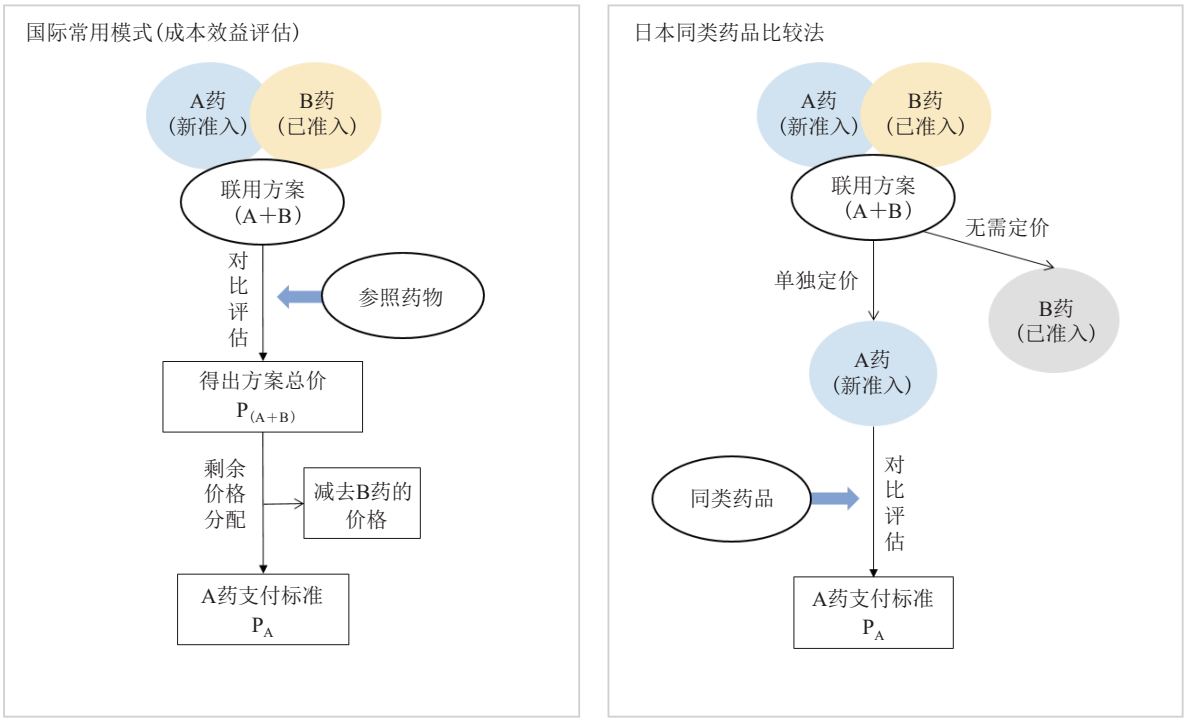


图 3 新准入药品＋已准入药品测算方法

Figure 3 Pricing method for 'drug outside the list ＋ drug in the list'

存期和总生存期显著延长，因此帕妥珠单抗获得了5% 的溢价，经国际价格调整后最终价格折日费用11 041 日元。在该案例中，尽管定价对象为新药帕妥珠单抗，但评审考虑了临床试验中联合用药方案的疗效价值。

3.2.3 方案组成为“新准入药品＋新准入药品”的情形

若联用方案由新准入药品组成，均需要进行定价，则视具体情况采用平均分配后调整或直接分开测算的方法（图 4）。

当方案中的新准入药品仅能与彼此联合使用时，可将联合方案整体与同类药品日费用对比计算基础价，平分价格后再各自根据药品特性进行调整。以抗丙肝病毒联用方案“达拉他韦（dalatawei）＋阿舒瑞韦（asunaprevir）”为例，两药为固定的联用方案，均于 2014 年上市并接受定价[19]。目录内西美瑞韦（simerevir，NS3/4A 蛋白酶抑制剂）被指定为同类药品，以其单药日费用等于联用方案日总费用为依据，两组成药品分别获得折日费用为 6 561.4 日元的基础价格。阿舒瑞韦未获得溢价，保持基础价不变；达拉他韦则作为首个 NS5A 抑制剂，因其突破性的创新机制和临床优势获得了 40% 的溢价，最终获得价格折日费用为 9 186 日元。

若能找到适当的同类药品，亦可对新准入药品分别指定同类药品并测算价格。“恩考芬尼（encorafenib）＋比米替尼（binimetinib）”联用方案用于治疗黑色素瘤（melanoma），组成药品在日本的专营权均属小野制药，于 2019 年在日本同时申请准入定价[20]。两药品分别为BRAF 抑制剂和 MEK 抑制剂，与先前已准入的“达拉非尼（dalafenib）＋曲美替尼（trimetinib）”联用方案机制对应、适应证相同。测算时恩考芬尼以同机制达拉非尼为同类药品、比米替尼以同机制曲美替尼为同类药品，各自进行一对一的比较测算。两药品由于不符合加算性要求未取得溢价，恩考芬尼最终准入价格折日费用 28 626 日元（与达拉非尼日费用相等）；比米替尼最终准入价

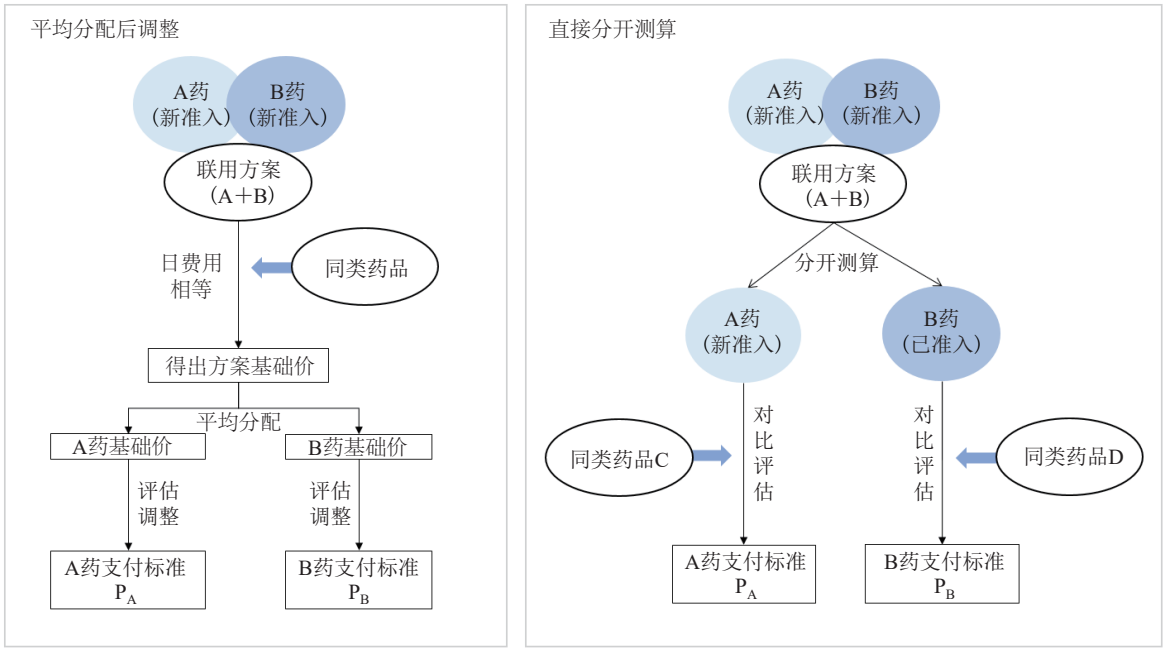


图 4 “新准入药品＋新准入药品”测算方法

Figure 4 Pricing method for 'drug outside the list ＋ drug outside the list'

格折日费用 29 021 日元（与曲美替尼日费用相等）。

3.3 价格调整环节

为加强对总方案影响的考虑，在初始价格基础上，通过将方案的成本效益评估结果纳入定价过程，并控制药品准入后的基金支出，将能有效控制总方案带来的预算影响。

3.3.1 将方案成本效益分析作为调价因素

由于高报销率导致医疗费用的持续上涨，日本在 2019 年正式引入成本效益评估，并作为初步价格制定后的价格调整因素之一，对现有体系起到补充作用[21]。对于单价特别高或者预计年销售额峰值超过 50 亿日元的新上市药品，将被要求进行成本效益评估；若药品在成本效益评估引入前已经纳入目录，则其中年销售额超过 1 000 亿日元或有明显过高价格的药品也将被重新定价。这里的成本效益评估方法与国际实践中采用的一般方法相同，若药品与其他药品联合使用，则评估目标为确定联用方案相较于现有疗法的增量成本 - 效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）。对于使用同类药品比较法定价的药品，其调整对象为溢价部分，调价方案

表 1 以同类药品比较法定价的药品价格调整比例

Table 1 Rate of price adjustments in the similar efficacy comparison method

ICER值结果/日元·QALY^{-1}	溢价比例/%
＜500万（特殊药品为750万）	不调整
500～750万日元（特殊药品为750万～1 125万）	70
750万～1 000万（特殊药品为1 125万～1 500万）	40
＞1 000万（特殊药品为1 500万）	10

采用阶梯法（表 1），且对一些特殊药品提高了阈值[18]。此外，若评估结果为优势方案或 ICER 值低于 200 万日元 / 质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY），且满足具有高度创新性的药品，将能获得一定比例的提价。

以前述提及的抗丙肝病毒联用方案“达拉他韦＋阿舒瑞韦”为例，当成本效益评估在日本引入后，两药品联用方案由于较高的销售额被纳入了首批成本效益分析试点重新评估，以确定是否需要降低价格。最终报告于 2019 年 3 月发布，显示在不同目标人群中，联用方案相较于仅随访（无治疗）的 ICER 值小于 500 万日元 /QALY，最终两药品价格保持

不变[22]。

将成本效益评估作为调价因素而不是定价因素确保了联合用药不会因“零成本但不经济”问题准入无门，同时又能够对联用方案带来的整体经济影响起到控制作用。此外，对于成本效益较好的药品给予溢价，能够鼓励新药创新和已准入药品的再开发。目前日本成本效益评估应用体系仍在持续探索中，其有效性将在实践中进一步验证。

3.3.2 根据市场增量对已准入药品进行重新定价

日本采用一个药品一个支付标准的管理模式，并按照上市审批的说明书进行支付，并不针对适应证区别定价[23]。以单药测算的模式仅评估了方案中新药的预算影响，可能忽略了方案整体带来的预算影响。但在日本药价修订规则下，后续过程中已准入药品可能因联合用药带来的市场扩量而被降价，一定程度上能控制联用方案的基金支出。

NHI 药品价格修订规则中包括了市场扩大相关调价、用法用量变更相关调价及适应证变更调价等，周期为每年 4 次，与 NHI 目录更新的周期一致[24]。对于方案中的已准入药品而言，若新增的联合用药适应证与其原适应证目标人群相同，则仅属于用法用量的调整；若与其原适应证不同（如治疗不同的肿瘤），则应属于适应证变更。而是否会成为调价目标取决于新增适应证或用法用量调整后的市场增长情况。根据对 2009 年 1 月至 2020 年 3 月日本批准的抗肿瘤药物的统计[21]，“新增适应证人数大于原有适应证人数”的药品中有 63.2% 被降价，而“新增适应证人数与原有适应证人数相同”的药品有 11.1% 被降价。2018 年，新增适应证相关调价标准被进一步明确：当新增适应证导致药品每年销售额超过 350 亿日元时，将按照公式降低药品价格[25]，该规则在准入后进一步对联用方案基金支出起到了控制作用。

4 启示

目前，先计算方案总价再分别计算单药价格的模式是国际最常使用的联合用药定价模式，较符合价值定价理念，但在实际运用中还需要进行系统性的优化。当利用成本效益评估进行测算时，ICER 阈值的限制将导致联用方案中新药的价格难以获得，极大限制联用方案的准入。这样的情况下，建议我国灵活采取单药测算思路作为补充。

在该模式下，方案中的新药将以市场价格水平作为定价基础，然后根据药品本身创新性及所属方案的临床价值等进行调整，此后再依据方案的成本效益分析结果和市场扩量进一步调整价格，以充分考虑联合用药带来的经济影响。

4.1 使用同类药品比较法测算价格，并通过成本效益评估进行调整

在联合用药情形下，以方案中的单个新药为定价对象，通过参考同类药品的价格计算出基础价格，再结合药品自身的创新性和临床价值给与相应的溢价。对于同类药品的选择，在满足已准入目录及适应证相同的前提下，可优选有相同的联用方案的药品。当组成模式为新准入药品＋新准入药品时，可以采用平均分配后调整或分别计算的方法，这在药品归属于不同企业时能够降低因企业间利益分配纠纷阻碍方案准入的风险。

由于我国已有成本效益评估应用基础，医保准入申报也要求提交药物经济学材料，因此可在价格测算时将成本效益评估结果纳入考虑。当药品按上述方法计算初始价格后，需根据成本效益评估的结果对价格分情况调整。如，若方案评估后其 ICER 值高于设定阈值，则应按照一定比例下调价格；若方案经过评估后被判断为优势方案，既有临床疗效的提高又能节约成本，则可给予一定比例加价。

4.2 明确已准入药品管理，持续控制基金支出

当联用方案由“新准入药品＋已准入药品”组成时，从预算控制角度看，已准入药品因新增适应证可能造成医保基金支出的上涨，从而影响基金运行的稳定性。因此，需明确对已准入药品的管理机制。

目前我国已形成较为完善的医保协议期内药品支付范围调整的规则，给已准入专利药品的价格调整提供了政策基础[26]。对于调整支付范围的药品，

若新增适应证带来的未来两年基金支出不超过原支出的 100%，则按规则直接调整或降价，最多降低 15%；其余则通过谈判降价，预计降价幅度远大于直接降价。在此基础上，应结合药品联用的特点，明确已准入药品新增联用适应证的管理。考虑到对已准入药品重新开发的鼓励及患者增量的有限性，若新增的联用适应证目标人群与该药品已有单药适应证相同，则建议采取直接调整的方式，并适当缩小降价的比例。由于已准入药品企业可能因降价缺乏扩大支付范围的动力或引起不满，导致联用方案中部分药品无法报销，影响患者对联用方案可及性，因此还需进一步优化政策，激励已准入药品的开发和准入积极性。发展按适应证差别定价的模式将是未来值得探索的方向，这能从根本上提高已准入药品开发新适应证的积极性。

参考文献：

[1] Ascierto PA, Marincola FM. Combination therapy: the next opportunity and challenge of medicine[J]. J Transl Med, 2011, 9: 115.

[2] Triangle Insights Group. Combination therapy in oncology: key trends, drivers, and future management among US payers report by trigle insight group[EB/OL]. (2022-09-15)[2023-04-06]. https://triangleinsightsgroup.com/wp-content/uploads/2022/09/57-PMA-Oncology-White-Paper_.pdf.

[3] Briggs AH, Doyle A, Schneider J, *et al*. An attribution of value framework for combination therapies[C]. 2021

[4] Latimer NR, Towse A, Henshall C. Not cost-effective at zero price: valuing and paying for combination therapies in cancer[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2021, 21(3): 331-333.

[5] Towse A, Lothgren M, Steuten L, *et al*. Why we need a new outcomes-based value attribution framework for combination regimens in oncology[J]. Value Health, 2022, 14: S1098-3015(22)02064-2.

[6] Izmirlieva MA, Reinaud F, Taiyeb M, *et al*. P29 reimbursement outcomes for combination therapies *vs* monotherapies in lung cancer and multiple myeloma in the top five european markets[J]. Value Health, 2022, 25(1): S7.

[7] Pistollato M, Wilsdon T, Steele R, *et al*. PCN36 oncology combinations: how to ensure timely access[J]. Value Health, 2021, 24(Supl 1): S25.

[8] Dd A, Jyb B, Lpg C. Challenges in the value assessment, pricing and funding of targeted combination therapies in oncology[J]. Health Policy, 2019, 123(12): 1230-1236.

[9] 王宏宇, 丁锦希, 李伟, 等. 联合用药医保准入评估模式研究[J]. 中国医疗保险, 2022, (9): 6.

[10] Shibuya K, Hashimoto H, Ikegami N, *et al*. Future of Japan's system of good health at low cost with equity: beyond universal coverage[J]. Lancet, 2011, 378(9798): 1265-1273.

[11] Sakamoto H, Rahman MM, Nomura S, *et al*. Japan health system review[M]. Tokyo: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, 2018.

[12] Takayama A, Narukawa M. Pharmaceutical pricing and reimbursement in Japan: for faster, more complete access to new drugs[J]. Ther Innov Regul Sci, 2016, 50(3): 361-367.

[13] Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Japan's NHI drug price system[EB/OL]. (2022-03-08)[2023-04-06]. https://www.pmda.go.jp/files/000248690.pdf.

[14] Ministry of Health and Welfare. On the standard of calculation of medical value[EB/OL]. (2022-02-09)[2023-04-06]. https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000896569.pdf.

[15] Latimer N, Pollard D. Pre-read document 1 : challenges in valuing and paying for combination regimens in oncology[EB/OL]. [2023-04-06]. https://www.researchgate.net/.

[16] Ministry of Health and Welfare. Update of drug pricing system in Japan[EB/OL]. (2018-04-12)[2023-04-06]. https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000335166.pdf.

[17] Ministry of Health and Welfare. New drug list (scheduled for August 27,1995)[EB/OL]. (2013-08-27)[2023-04-06]. https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000016161.pdf.

[18] Examination and Control Division. Report of the deliberation result[EB/OL]. (2013-05-21)[2023-04-06]. https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300075/450045000_22500AMX01001000_A100_1.pdf.

[19] Ministry of Health and Welfare. New drug list (scheduled to be seated on September 2, 2010)[EB/OL]. (2014-09-02)[2023-04-06]. https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000055583.pdf.

[20] Ministry of Health and Welfare. List of new drugs (February 26, 2001)[EB/OL]. (2019-02-26)[2023-04-06]. https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000501232.pdf.

[21] Hasegawa M, Komoto S, Shiroiwa T, *et al*. Formal implementation of cost-effectiveness evaluations in japan: aunique health technology assessment system[J]. Value Health, 2020, 23(1): 43-51.

[22] National Institute of Public Health. Daclatasvir and assunaprevir (Daklinza and Sunvepra)[EB/OL]. (2019-03-27)[2023-04-06]. https://c2h.niph.go.jp/en/results/2019_01/index.html.

[23] 雷清强, 何紫璇, 胡敏, 等. 新增适应证情形下医保药品价格调整的国际经验及其启示[J]. 世界临床药物, 2022, 43(10): 1292-1298.

[24] Maeda H, Okabe A, Sakakura K, *et al*. Relationships between developmental strategies for additional indications and price revisions for anticancer drugs in Japan[J]. Bio Med Central Health Serv Res, 2021, 21(1): 1329.

[25] Ministry of Health, Labour and Welfare. Drug pricing system in Japan [EB/OL]. (2020-03-26)[2023-04-06]. https://www.pmda.go.jp/files/000243257.pdf.

[26] 国家医疗保障局. 关于公布《2022年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》及相关文件的公告[EB/OL]. (2022-06-29)[2023-04-06]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2022/6/29/art_109_8342.html.

（编辑：刘玲玲）

