·新药述评与论坛·

英国癌症药物基金的疗效风险分担协议分析

李　伟[1,2],施　慧[1],丁锦希[1,2],郑晓玲[1]
(1 中国药科大学国际医药商学院,南京 211198;2 中国药科大学医药市场准入政策研究中心,南京 211198)

[摘要] 随着我国药品注册审评体系的优化,愈来愈多的“全球新”创新药,尤其是附条件审批上市的创新药在我国加快上市,对于此类在真实世界尚未积累充分证据的药品,如何平衡临床需求与医保基金风险、科学设计医保准入方案,是我国医保部门亟待解决的问题。英国自2011年起成立了专门针对癌症药物进行补偿的英国癌症药物基金(Cancer Drugs Fund,CDF),通过与药品生产企业签订的管理准入协议(managed access agreement,MAA),收集真实世界的疗效数据、定期评估后决定是否将该抗癌药物纳入国民健康服务体系(National Health Service,NHS)的常规报销或退出补偿范围,从而解决其“疗效不确定性”。本文通过对CDF实行的MAA协议的运行模式、药品种类、协议要素进行分析,为我国医保部门在准入高值创新药物的医保管理方面提供一定参考。

[关键词] 英国癌症药物基金;疗效不确定性;风险分担;运行模式;协议要素
[中图分类号] R956　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)17-1559-06

Analysis of performance-based risk-sharing agreements of the Cancer Drug Fund in the United Kingdom

LI Wei[1,2], SHI Hui[1], DING Jin-xi[1,2], ZHENG Xiao-ling[1]
(1 *School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing* 211198, *China*; 2 *Pharmaceutical Market Access Policy Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing* 211198, *China*)

[**Abstract**] With the optimization of drug evaluation and approval system in China, an increasing number of “global new” innovative drugs, especially those with conditional approval, are being marketed in China. For such drugs that have not yet accumulated sufficient evidence in real world, urgent problems, such as how to balance clinical needs with the risks of medical insurance funds and scientific designing of medical insurance access plans, are yet to be solved by China medical insurance departments. While in the United Kingdom (UK), the Cancer Drugs Fund (CDF) has been set up since 2011, which specializes in compensation for anticancer drugs. Through the managed access agreements (MAAs) signed with drug manufacturers, CDF regularly collects and evaluates the real-world therapeutic data, and decides whether to include or withdraw this anticancer drug in the reimbursement scope of the National Health Service (NHS), solving the “uncertainty of drug therapeutic effect” potently. This paper analyzes the operation mode, drug types, and agreement elements of the MAAs implemented by the CDF in recent years in order to provide a reference for the medical insurance management of high-value innovative drugs reimbursement accessing in China.

[**Key words**] Cancer Drugs Fund (CDF) in the UK; uncertainty in drug effectiveness; risk sharing; operation mechanism; agreement elements

[基金项目] 中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目(CPU2018GY4);江苏省教育厅2019年度高校哲学社会科学研究一般项目(2019SJA0063)

[作者简介] 李伟,男,讲师,博士研究生在读,主要从事医药市场准入与医疗保障政策研究。E-mail:cpuliwei@163.com。
[通讯作者] 丁锦希,男,教授,博士生导师,主要从事医药政策法规、医药市场准入与药物经济学研究。联系电话:(025)86185287,E-mail:13605152326@163.com。

根据国家药品监督管理局药品审评中心的统计[1],2015—2019 年我国审评通过的新药数量总体呈上升趋势,尤其近两年新药审评速度明显加快,审批数量为 2015 和 2016 年的 5 ~ 8 倍。截至 2021 年 2 月 7 日,国家药品监督管理局附条件批准上市 23 个药品(含 4 个预防性疫苗,其中包括 2 个新型冠状病毒肺炎疫苗),多为临床急需的抗肿瘤药物。

一方面,“全球新”药物的上市意味着愈来愈多尚未在“真实世界”中积累足够证据的创新药,由于“真实世界”与临床研究的差异,可能带来疗效不确定性;另一方面,“附条件批准”等特殊注册通道上市的创新药,由于注册审批时对临床价值、安全性等数据要求的降低,则增加了疗效不确定性发生的可能性。

2020 年 7 月 31 日,国家医疗保障局颁布《基本医疗保险用药管理暂行办法》(2020 年第 1 号局令),明确了每年医保目录动态调整机制的建立,从制度层面畅通了创新药医保准入的渠道。那么疗效可能存在不确定性的创新药将对医保准入带来何种风险?作为“社会保险”模式的典型国家,我国基本医疗保险制度是“多层次医疗保障体系”的基础与核心。因此,如何对此类疗效存在不确定性的高值药品,从基本医疗保险角度思考如何进行医保准入决策的风险管理具有理论与实践双重价值。

英国自 2011 年起成立了专门针对癌症药物进行补偿的英国癌症药物基金(Cancer Drugs Fund,CDF),旨在纳入经过国家卫生和临床技术优化研究所(National Institute of Health and Clinical Excellence,NICE)审评存在疗效不确定性、成本效益不确定性而不推荐纳入国民健康服务体系(National Health Service,NHS)报销的癌症治疗创新药物。

对于此类药物,CDF 在管理的过程中,为了应对其“疗效不确定性”,NHS 会与药品生产企业签订管理准入协议(managed access agreement,MAA),属于国际上对“疗效风险分担协议”分类中的“基于证据发展的报销(coverage with evidence development,CED)”协议。MAA 中明确该药品在 CDF 补偿过程中的数据收集管理(data collection agreement),作为协议到期后对该药品的疗效、成本效益进行重新评估的证据来源,证据评估的结果则成为医保部门决定是否将该抗癌药物纳入 NHS 的常规报销或退出补偿范围的依据。

使用“疗效导向协议”对疗效不确定的创新药品进行医保管理是医保治理精细化的体现。本文通过对 CDF 近年来实行的 MAA 协议的运行模式、药品种类、协议要素进行分析,为我国医保部门在准入存在疗效不确定的创新高值药品医保管理提供一定参考。

1 运行模式

1.1 MAA 与 PAS,CAA

作为“全民免费医疗”的福利国家,NHS 是英国最大的药品付费方,具备社会保险国家(如中国)医保部门同样的功能。为了保证纳入 NHS 补偿体系药品符合“价值购买”的基本理念,只有通过 NICE 审评的药品才能进入 NHS 的补偿体系;同时,为了控制药品的成本,NHS 与药品生产企业签订一系列的谈判协议,包括患者可及性协议(patient access scheme,PAS)、商业准入协议(commercial access agreement,CAA)与 MAA。

PAS 是大多数药品在进入 NHS 时都会考虑的协议,如果药品企业不希望 NHS 以“公示价格(list price)”报销药品,则都会与 NHS 签订 PAS[2]。其包括保密的简单折扣协议和公开的复杂协议 2 类,其中公开的复杂协议中包括了“财务风险分担”的剂量上限(dose cap)、免费赠药(free stock)与基于反应的协议(response-based schemes)。

CAA 则是 CDF 纳入补偿范围的药品都需要签订的协议。对于纳入 CDF 和在 CDF 过渡支付后经 NICE 评估推荐进入 NHS 的药品,CAA 将约定医保如何对药品进行支付。

在 PAS 或 CAA 的基础上,为了应对“疗效不确定”的风险,增加数据收集管理(data collection agreement,DCA)的内容,即构成了 MAA。由于 CDF 纳入补偿的抗癌药物多数存在疗效不确定的风险,因此 MAA 协议在 CDF 应用广泛[3]。

对于待准入审评的创新药,经过 NICE 的审评后,认为增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio,ICER)复合纳入标准的药品即进入 NHS,大多数会签订 PAS;而 ICER 超过纳入标准的药品即进入 CDF,部分签订 MAA(MAA 包含 CAA);在 CDF 过渡支付到期后,NICE 会对药品进行重新审评,部分药品会通过签订 CAA 或 PAS 纳入 NHS 报销。3 种协议在 NHS 的关系见图 1。

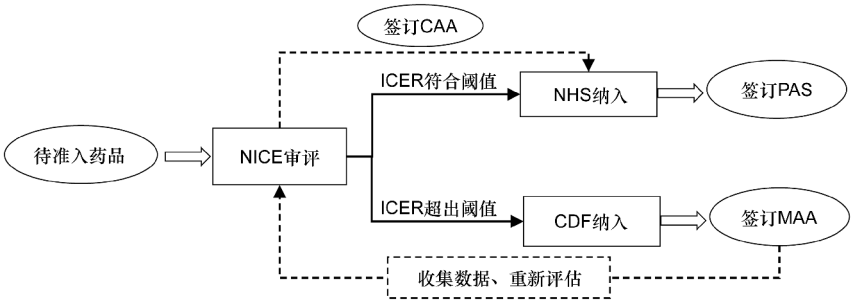


图 1 NHS 中 PAS,CAA 和 MAA 的关系

1.2 MAA 协议的框架

MAA 协议的本质是对疗效上存在不确定的药品进行证据收集,因此纳入 CDF 支付的抗癌药和 NHS 补偿范围的药品都可能会签订 MAA,其协议框架见图 2。

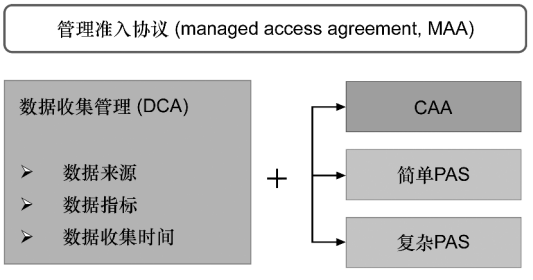


图 2 MAA 协议框架

由图 2 可以发现,协议包括 2 个部分:① DCA:DCA 是为了解决疗效存在不确定而进行的数据收集工作,在 CDF 批准纳入的药品中较为常见。包括数据来源、收集的数据指标与数据收集时间等内容,由于 DCA 是公开的,因此后文将对其内容进行统计分析。② 财务协议部分:CAA 和 PAS 都可以视为该药物在 CDF 或 NHS 报销过程中约定如何支付的财务协议。CAA 主要针对 CDF 品种,内容保密;PAS 针对 NHS 品种,其中简单折扣协议保密、复杂协议公开。

2 协议药品特征分析

CDF 纳入补偿的药品并非都签订了 MAA 协议,目前 CDF 共纳入抗癌药物 34 个,涉及 68 个癌症适应证[4],在 NICE 网站可以公开查询到对应适应证指南的品种 27 个,涵盖 41 个适应证,其中 22 个药品签订了 35 个 MAA 协议(分适应证签订协议,共 35 个适应证)[5]。

纳入统计的 41 个适应证可以归为 15 类,35 个 MAA 协议在 15 类适应证的分布情况如图 3 所示。

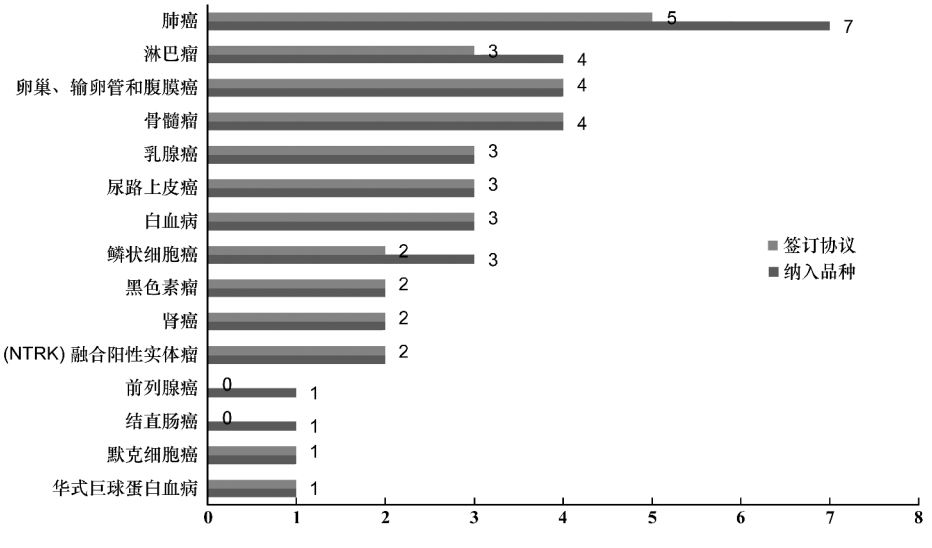


图 3 MAA 协议适应证分布

由图 3 可以发现,15 类适应证中 10 类适应证(66.7%)涉及的药物均签订了 MAA 协议,纳入药品最多的 2 类适应证(肺癌和淋巴瘤)中部分药品未签订 MAA 协议。笔者认为,MAA 是解决临床疗

效不确定性而收集数据，对于英国发病率较高的肺癌等适应证[6]，药物的临床研究条件较好，药品上市前数据积累比较充分，因而签订协议的药品较少；而一些相对发病率较低的癌症，则需要通过签订协议进行数据收集。

3 协议要素分析

3.1 数据来源

数据来源是指 MAA 协议中约定的临床疗效证据的收集来源。在 MAA 协议中数据来源主要分为以下 2 类：一是各药品正在进行的临床试验研究，如帕博利珠单抗用于“不适合使用顺铂的局部晚期或转移性尿路上皮癌”这一适应证的 MAA 协议显示，其数据来源是“KEYNOTE-361”全球多中心的Ⅲ期临床、非盲、开放标签试验。二是英国目前卫生系统建立的多种数据平台，主要包括：① 系统性抗肿瘤治疗（systemic anti-cancer therapy，SACT）数据集[7]。SACT 数据集属于英国公共卫生（Public Health England，PHE）运营的国家癌症登记和分析服务（National Cancer Registration and Analysis Service，NCRAS）数据集之一。该数据集由 NHS 信托机构报告，NCRAS 的 SACT 小组负责整理，收集了在英国接受癌症化疗的患者以及由 NHS 资助的接受癌症化疗患者的临床信息。SACT 还包括所有实体瘤和血液系统恶性肿瘤的化疗以及临床试验的信息。② 英国基因组学分析（genomics england analysis）数据库[8]。英国基因组学分析数据库是由英国卫生和社会福利部于 2013 年成立的一家公司，主要由国立卫生研究院以及 NHS 资助。其旨在对 NHS 罕见病患者及其家属以及常见癌症患者的 100 000 个全基因组进行测序，以提供更好的诊断测试、更好的治疗方法，并使临床医生能够提供更多个性化的护理以挽救生命。③ 欧洲成人罕见癌症网络（European Network for Rare Adult Solid Cancers，EURACAN）[9]。EURACAN 汇集了参与罕见成人实体瘤管理的所有患者，其目标是提高所有受罕见癌症影响的欧盟患者的护理质量。根据组织学和器官分类，EURACAN 汇集了不同罕见癌症病种，各国可以通过 EURACAN 进行合作。

在每份 MAA 协议中，数据来源一般都会涵盖以上 2 类来源，为便于统计，本文将协议文本中出现的第一个数据来源视为“主要数据来源”，剩下的视为“次要数据来源”，在协议的文本中也将这些数据归为“other data resource”。33 个 MAA 协议中主要数据来源和次要数据来源的统计情况见图 4。

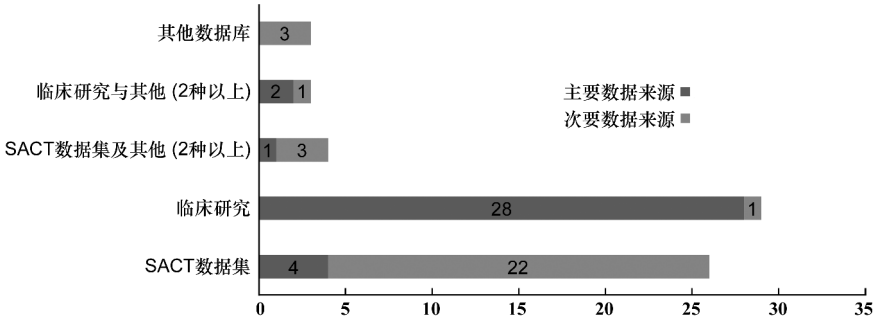


图 4 MAA 协议数据来源（主要、次要）

通过图 4 可以发现，MAA 协议的主要数据来源以临床研究数据为主，占 80%（n = 28），5.7%（n = 2）的主要数据来源是包括了临床研究和现有卫生数据平台在内的 2 个以上来源。

次要数据来源则以 SACT 数据集为主，占 62.9%（n = 22），仅有 5.7%（n = 2）的次要数据来源包括临床研究。

3.2 数据指标

数据指标是 MAA 协议中约定收集的疗效证据类型。通过对 35 个 MAA 协议的文本进行分析，本文将 MAA 收集的数据指标分为以下 3 类。

3.2.1 长期疗效指标 MAA 协议属于“疗效风险分担协议”中的“基于证据发展的报销（coverage with evidence development，CED）”协议，因此未确定的临床疗效主要是由于临床试验时间、样本限制带来的长期疗效数据的缺失。总生存期（overall survival，OS）、治疗持续时间（duration of therapy，DOT）和停止治疗时间（time-to-treatment discontinuation，TTD）均属于此类指标。

3.2.2 其他疗效指标 除了长期疗效指标以外，客观反应率（objective response rate，ORR）、无进展生存期（progression free survival，PFS）、健康相关生命

质量(health-related quality of life, HRQOL)和死亡事件这些疗效指标也出现在部分 MAA 协议的文本中。

3.2.3 预算影响相关指标 由于 CDF 纳入补偿的部分药品属于罕见病用药,疾病的流行病学数据相对不完整,因此 MAA 协议中也涉及了患者特征、患者人数等流行病学指标,为再评估中的预算影响分析提供真实世界的数据来源。33 个协议中数据指标的统计情况见图 5。

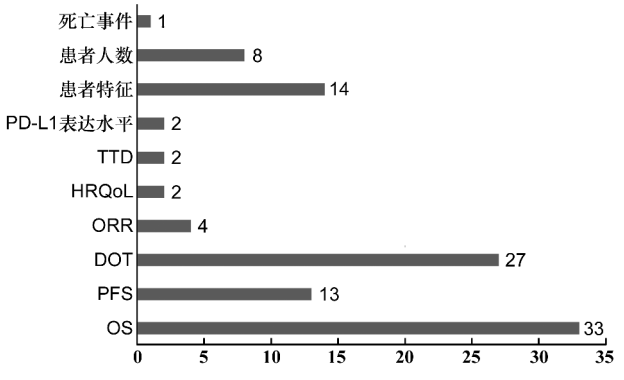


图 5 MAA 协议数据指标

由图 5 可以发现,MAA 协议关注的仍以长期疗效指标为主,94.3%(n = 33)的协议都考虑了 OS 指标的收集,其他疗效指标的收集相对较少。同时,对于患者特征、人数等真实世界的流行病学数据,MAA 协议也表现了较高的关注度。

3.3 数据收集时间

数据收集时间是指 MAA 协议中约定的临床证据的收集时间。本文通过对 MAA 协议文本的分析,将 34 个 MAA 协议(其中帕博利珠单抗用于转移性鳞状非小细胞肺癌适应证的协议收集时间未明确,排除统计之外)的收集时间整理见图 6。

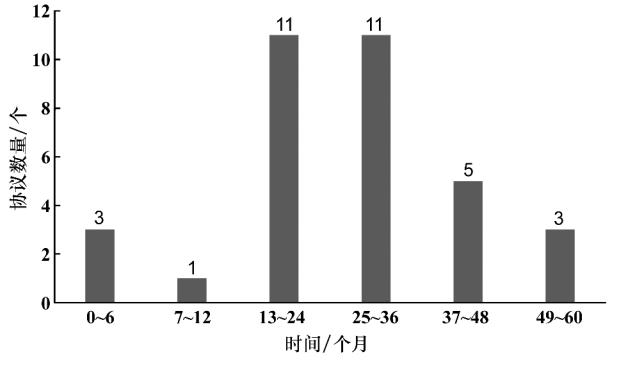


图 6 MAA 协议数据收集期分段统计

由图 6 可以发现,由于收集数据的指标多为药物长期疗效的数据,如 OS 和 DOT 等,因此数据收集期普遍较长,12 个月以上的协议占 88.2%(n = 30);同时,考虑医保管理成本及对证据进行再评价的需要,数据收集期主要集中为 1 ~ 3 年(64.7%,n = 22)。

4 结论与启示

自 2015 年我国药品注册体系改革以来,治疗重大疾病的“全球新”药品在中国上市的速度不断加快,为市场准入后端的“医保准入”带来了较大的压力。如何在满足患者临床需求和保证基金支出风险可控间进行有效平衡,是医保治理现代化面临的重要问题。英国癌症药物基金中常用的管理准入协议通过加强药品准入后的临床数据收集,在到期后根据证据进行“再评价”,决定是否继续进行医保补偿,一方面解决了新药的临床不确定性,另一方面控制了基金支出的风险,对我国医保管理的创新支付方式有以下借鉴意义。

4.1 在谈判准入的创新药中试点疗效风险分担协议

2020 年国家医保目录调整工作中,国家医保部门进行了 2018 年抗癌药专项谈判药品的续约工作,主要考虑药品纳入医保后销量变化、市场环境变化、是否新增适应证等因素对续约产品进行了支付标准调整的谈判。对创新药物纳入目录再评估的“续约管理”的理念已经在我国医保管理实践中形成,并且在 2020 年 7 月公布的《基本医疗保险用药管理暂行办法》中进行了明确。

笔者认为,英国 NHS 与创新药签订的 MAA 协议,本质上与我国的“续约管理”理念不谋而合。在谈判准入的创新药中,尤其是附条件审批上市的创新药,试点“基于证据发展报销”的疗效风险分担协议,既可以提高创新药医保准入的可能性,又可以探索创新支付方式在我国医保管理过程中的实践。

4.2 数据收集主要依靠药品上市后临床试验

临床数据的收集是疗效风险分担协议操作的核心要件。通过对域外国家和地区疗效风险分担协议操作的分析,笔者发现基于群体的疗效风险分担协议的数据收集主要依靠企业进行的上市后临床试验,基于个体的疗效风险分担协议的数据收集主要依靠卫生或医保部门建立的数据收集平台。前者政府行政资源投入较少、操作较为简单,而后者则需要数据平台、管理等前期的建设投入。英国 NHS 中的 MAA 协议属于前者,数据收集主要依靠药品上市后临床试验,同时部分产品数据也会来源于英国卫生

系统中建立的多个数据平台。

笔者认为,我国实施疗效风险分担协议的医保治理创新应当循序渐进,现阶段数据平台建设还处于初期,疗效证据的收集应主要依靠药品上市后临床研究,协议类型以基于群体的疗效风险分担协议为主;随着数据平台建设的完善,今后的疗效风险分担协议可以考虑基于个体的协议类型,强化患者数据的管理。

4.3 数据指标关注药品长期疗效

疗效风险分担协议旨在解决药品的"疗效不确定性",英国 NHS 中的 MAA 协议主要关注药品的长期疗效不确定性,因此其疗效数据的收集大多数都是体现药品长期疗效价值的指标,如 OS 和 DOT 等。

笔者认为,针对附条件审批上市的创新药,其疗效不确定性往往体现在 2 个方面:一是真实世界中个体的疗效差异;二是由于临床试验时间限制带来的长期疗效数据缺失。疗效数据指标应当根据疗效不确定性的具体表现形式,分类选择。对于个体的疗效差异,国际上普遍使用结果导向支付(outcome based payment)的风险分担协议来进行风险分担,在数据指标的选取上可以考虑疾病的短期临床疗效指标,如客观缓解率(overall response rate,ORR)和疾病进展(progression disease,PD)等;对于长期疗效数据缺失,则使用数据收集的基于证据发展的报销(coverage with evidence development,CED),数据指标选取上考虑长期的疗效指标或临床终点。

[参 考 文 献]

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2019 年度药品审评报告[EB/OL]. [2020 - 07 - 30]. http://www.cde.org.cn/news.do? method = changePage&pageName = service&frameStr = 24.

[2] NHS. NHS Commercial Framework for Medicines [EB/OL]. [2021 - 02 - 07]. https://www.engage.england.nhs.uk/consultation/nhs-commercial-framework-for-medicines/user_uploads/commercial-framework-001218.pdf.

[3] NICE. Cancer Drugs Fund-Glossary of terms[EB/OL]. [2021 - 02 - 07]. https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/cdf-glossary-of-terms.pdf.

[4] NHS. National Cancer Drugs Fund list[EB/OL]. [2021 - 02 - 07]. https://www.england.nhs.uk/publication/national-cancer-drugs-fund-list.

[5] NICE. Guidance and advice list[EB/OL]. [2021 - 02 - 07]. https://www.nice.org.uk/guidance/published? type = ta.

[6] Office for National Statistics. Cancer registration statistics[EB/OL]. [2021 - 02 - 07]. https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/2017.

[7] SACT. About SACT[EB/OL]. [2021 - 02 - 07]. http://www.chemodataset.nhs.uk/home.

[8] Genomics England. About Genomics England[EB/OL]. [2021 - 02 - 07]. https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/.

[9] ERM EURACAN. Ern Background[EB/OL]. [2021 - 02 - 07]. https://euracan.ern-net.eu/.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 07 - 13