

如何对孤儿药进行药物经济分析和评价

李洪^{1,2} 胡善联^{3,4}

【摘要】根据流行病学的概念，罕见病的患病人数比常见病的要低很多。孤儿药品是针对罕见病治疗而研发的创新药品，包括上市后延伸对罕见病治疗指征的药品。孤儿药品有几个明显的特征，例如研发费用庞大、比较稀缺的病人数，相对高的治疗费用以及对药品预算的较大影响。这些特点也给孤儿药的药经济学分析带来挑战。本文对孤儿药的价值进行了讨论，以此为基础同时对如何进行孤儿药的药经济学分析提出了一些浅见。最后，本文为读者提供了两个英国对孤儿药品做药经济学评审的案例。笔者建议，对孤儿药的药经济学分析应以提供更多的背景信息为主，综合考虑和评估药品的临床价值、经济价值、社会价值以及患者价值。

【关键词】罕见病；孤儿药；药经济学评价；创新药品；价值观

Economic evaluations on orphan drugs

LI Hong HU Shan-lian

【Abstract】 Rare diseases or disorders occur much less than that of common diseases based on the number of possible patients from epidemiology concept. Orphan drugs are innovative medicines to treat or manage rare diseases, including drugs that have extended indications for rare diseases after launching to the markets. A few features of orphan drugs can be identified, including expensive to develop, small number of patients, relatively high cost per patient, and impacts on budget. These characteristics also bring challenges for economic evaluations on orphan drugs. This paper discusses how to recognize the value of orphan drugs and what to consider when a pharmaco-economic evaluation is conducted for orphan drugs. Finally, two UK examples of orphan drugs with pharmaco-economic evaluations are provided. In summary, having more background information should be a primary reason of conducting pharmaco-economic reviews to orphan drugs. Addition, this evaluation should be made based on a combination of clinical value, social-economic value, and patient's value.

【Key words】 Rare diseases and disorders; Orphan drugs; Pharmacoeconomic evaluation; Innovative medicines; Value

1 背景

当今世界上已知的罕见病有 6084 种^[1]。全球受罕见病困扰的患者总数估计可达 3.5 亿人之多^[1]。据不完全统计，中国的罕见病患病数量为 1000 万人左右^[2]。其中，有 80% 的罕见病是由于遗传基因变异引起发病；50% 的罕见病涉及儿童患者^[3-4]。而临床用于治疗罕见病的药品称为孤儿药（orphan drugs）。

世界各国对罕见病的定义是基于流行病学的概

念。但是，世界上至今没有一个关于罕见病定义的统一标准^[5-6]。其原因除了医学认知以外，还有社会制度和经济发展水平等一系列复杂的因素。出于人道的的原因，不少国家对发展孤儿药品都很重视。美国在 1983 年就通过了世界上第一部关于孤儿药的法案，随后制定的有关规定更是详细明确了孤儿药的审批路径^[7]。这部法案以及相关的规定为后来世界各国制定相应的法律及规定提供了一个很好的蓝本。

DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2018.08.001

作者单位：1.中国上海交通大学公共卫生学院，中国上海 200025；2.美国辛辛那提大学药学院，美国俄亥俄州辛辛那提市 45221-0041；

3.中国复旦大学公共卫生学院，中国上海 200032；4.中国上海市卫生发展研究中心，中国上海 200040

通信作者：李洪，博士，客座教授。研究方向：卫生经济学、流行病学、卫生政策研究。E-mail: hong.li@ustorllc.com

欧洲在2014年出台了专门针对孤儿药的特别审批途径^[8]。日本在2015年制定了对孤儿药审批的快速通道^[9]。中国国家食品药品监督管理总局在2017年5月颁布了《关于鼓励药品医疗器械创新加快新药医疗器械上市审评审批》的相关政策,其中提及优先考虑对罕见病药品的审批^[10]。2018年5月,中国国家药品监督管理局和中国国家卫生和计划生育委员会再次发出关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告,明确提及加快审批对防治严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的药品以及罕见病药品^[11]。由此可以预见,孤儿药今后在中国会有一个比较好的发展,这对于深受罕见病困扰的中国患者来说肯定是一件好的事情。

孤儿药品可以进一步分为:①只为罕见病而研发的药品;②上市后的非罕见病药品延伸出罕见病的治疗指征而成为同时具有罕见病与非罕见病适应证的药品。到2016年为止,美国药监局共批准449种孤儿药品上市,其中351种(78%)是谨针对治疗罕见病而研发的药品^[1];其余为药品上市后又延伸出对罕见病的治疗指征的非罕见病药品。不管哪一种类型的孤儿药,其中一个明显的特点是其治疗费用高昂^[1]。有分析指出,美国2016年治疗罕见病每例患者的平均费用是140 443美元(约为884 791人民币)^[5]。在当今医疗卫生资源紧缺的情况下,如何认识孤儿药的价值并对此做出恰如其分的卫生经济学评价不但是一个学术理论研究的问题,而且也是一个很现实的政策问题,因为对孤儿药的药物经济学评价涉及到如何使罕见病患者最大程度上受益于药品治疗和如何使医疗卫生资源的利用在这个方面达到最大化这两个根本性问题。本文笔者以讨论孤儿药的价值为基础,试图探讨如何对孤儿药进行药物经济学的分析和评价这一个问题。

2 孤儿药的价值观

如何认识孤儿药的价值观涉及对罕见病的认知,是一个很复杂的问题。因为除了医学以外,罕见病还涉及很多社会的其他因素。从人道主义的观点来看,患有罕见病的患者是最弱势的群体。不但使患者深受其病之害,其家人也有很多困扰,包括疾病破坏了家庭幸福,还有社会由于对罕见病的认识不足而带来的歧视和偏见;同时,还要承担因治病而造成的巨大经济压力^[12],从而造成不少因病致贫的案例。在中国,尽管有一些地区给予了相应的医疗补贴,如青岛、浙江和上海^[1]。在2017年,国

家医保部门也以谈判的方式将个别孤儿药纳入医疗保险报销范畴,但是针对罕见病患者总的来说还是面临着沉重的治疗费用造成的经济压力^[13-14]。

就当今医学水平对已知罕见病的认识,不少罕见病患者仍然面临着明确诊断的挑战^[15]。而许多罕见病一旦得到确诊后,医务人员会面临无药可用的尴尬局面,因为仅有5%的已知罕见病有专门的治疗药品^[16]。2018年5月,中国颁布的第一批罕见病目录中的121种,仅有44个病种(36%)有相关药物在全球上市,在中国上市的罕见病药物则不到一半^[12]。所以,每一个针对罕见病成功地研发并能应用到临床治疗的孤儿药或者是延伸对罕见病适应证的药物,对于罕见病的患者都是极大的福音。

对于全人类来说,罕见病也是一个严重的公共卫生问题。美国疾病控制和预防中心基金会(CDCF)对公共卫生的定义是:“总体而言,公共卫生涉及如何保护整个人口健康的问题。这个全人口的概念可以小至一个社区,大到整个国家”^[15]。新生儿先天性血管畸形-骨肥大综合症发病率低于1/100 000,是发病率极低的罕见病之一^[17]。而Ribose-5-phosphate异构酶缺乏症(Ribose-5-phosphate isomerase deficiency)是世界上最少患者的罕见病,从1999年发现世界上第一例患者至今没有再发现新的患者^[18]。虽然,每个罕见病患者人数不多,但全世界罕见病患者的总数是当今世界人口的4.67%。从这个角度看,就可以理解为什么罕见病被列为公共卫生的首要问题^[19-20],在新药审批中给予优先考虑的根本原因。

如前所述,超过50%的罕见病发生于儿童患者。对于很多国家来说,特别是生育率偏低的国家,例如日本,对每一名儿童的关心呵护让其能健康成长是该国国家长期战略发展的首要政策之一。这也就很好地解释了为什么在日本获得批准的孤儿药品众多的一个重要原因。2014年,日本有327个药品申请符合孤儿药品的要求,其中有203个申请(62%)最终被批准为孤儿药上市(欧盟:7.1%;美国:14.3%)^[21]。

罕见病的病因大多涉及人类基因变异造成。要找出病因才能研发出相应的治疗用药,需要不断地挑战科学难题和创新前沿科学技术。对孤儿药的研究涉及到整个社会的共同努力。除了药品生产企业在研发经费上的大量投入以外,许多国家政府也给予了优惠的激励政策,鼓励对孤儿药品的开发,例如给予相应的药品研发财政补贴,免除(或降低)

申报新药审批费用,降低对孤儿药品的税收,对儿童的适应证延伸其专利期,以及加快审批孤儿药品这些无形的政府人力成本,等等。综上所述,对孤儿药品价值的认知应该是以全社会对罕见病的充分认知和了解为基本作为出发点。

3 对孤儿药如何进行药物经济学的分析和评价

药物经济学 (Pharmacoeconomics) 是一门经济学 (economics) 理论在药品研究中的应用学科^[22]。该应用学科包含了医学、药学、流行病学、统计学、社会学、心理学等等交叉学科对药品的相对经济成本和综合收益进行系统的科学分析。其目的在于,为卫生决策提供相应的科学证据和信息,包括中国在内的世界药物经济学指南一般包括分析角度、分析方法、研究设计和预算影响分析等主要内容,其中分析方法有成本-效果分析 (cost effectiveness analysis)、成本-效用分析 (cost utility analysis)、成本-效益分析 (cost benefit analysis)^[22-23]。以下,笔者主要针对孤儿药品 (包括延伸的指征) 的药物经济学分析从分析角度、分析方法、患者生命质量和预算影响四个重要的内容作初步探讨。

由于罕见病的特点,对孤儿药价值的认知应该是从社会的角度 (society perspective) 出发。故而,笔者建议对孤儿药的经济学分析也应该从这个角度出发。社会角度可以对各种投入,包括国家的投入 (无形的人力投入)、医疗系统的投入、患者及家庭成员的投入,甚至包括他们在精神和心理上的付出,药品企业的投入和这些投入对社会产生的总体效益,进行完整的评估。当然,社会的角度在收集资料方面存在一定的难度。在资料缺乏的情况下,可以考虑付费方 (payer) 的角度,但这个角度比较狭窄,其分析结果可能会低估罕见病的疾病负担,建议其结论需要给出比较合理的解释。

对孤儿药的经济学分析应该从罕见病的疾病负担 (disease burden) 开始。这类疾病负担包含相应罕见病的流行病学资料以及测量对该罕见病所造成的经济负担。虽然,世界上对罕见病没有统一的标准和定义,但是都列出了相应的罕见病目录。中国在 2018 年的 5 月发布了第一批 121 种罕见病目录^[24]。不过,在已知的文献中有关量化罕见病疾病负担的分析还是不多。所以,比较充分地了解某种罕见病的疾病负担对于相应的孤儿药品进入医疗市场很重要,特别是考虑孤儿药品的定价及制定相应的报销政策。该类资料如果正式发表在专

业期刊将会非常有助于回答当地未满足医疗需求的问题。

据最新数据分析,创新药品的研发费用平均高达 28 亿美元 (约为 177 亿元人民币)^[25]。与之相比较,孤儿药品的研发费用是多少还有待确定^[1]。但是不管哪一种情况,有一点可以肯定的是,由于病理机制的特殊、病例的罕见,要成功研发一种孤儿药品是非常不容易的。所以就孤儿药品而言,即使有得到临床证明疗效的同类药品 (或临床手段),笔者也不推荐对孤儿药品进行成本-效果分析或成本-效用分析,特别是当这些分析用以评判孤儿药品能否进入国家基本药物 (或医疗保险) 目录为目的。

相对于成本-效果分析和成本-效用分析,成本-效益分析主要用于衡量效益,该方法在进行分析时是把成本和效益都采用货币进行表达。这种分析不仅仅限于药品卫生项目之间效益的比较,也可以用于医药卫生与其他领域的效益比较^[22]。如果对孤儿药的经济学分析是评价其投入与产出的社会效益,那么可以考虑进行以社会角度出发的成本-效益分析。在考虑进行这一类分析时,可能会遇到的两个主要的技术问题:第一,如何包括完整的成本资料,特别是隐形成本,如政府人力的投入;第二,如何把产出量化为合适的货币单位。

笔者建议,高度关注收集罕见病患者生命质量方面的信息。目前对罕见病的研究比较专注于对病因的探索及相关的临床治疗,但是由于各种原因,关注罕见病患者生命质量的研究仍然受到很多的限制^[26-27]。还有,因为许多罕见病的患者是儿童,在实际资料收集过程中可能会有一定的困难。笔者建议在收集成年罕见病患者的生命质量时,可以考虑采用经过验证的普通人群的量表 (scales for general population),以节省开发专一罕见病量表的时间及费用。但是,采用这种量表对于罕见病患者的敏感性可能会有所影响。所以,这二者之间的得失在选用具体量表时应加以考虑。对于儿童患者生命质量的信息收集,笔者建议可考虑通过询问患儿家属来替代 (proxy)。另外,在选用量表时应优先考虑使用已经验证的当地语言版。

单个罕见病种的患者数量比较小的情况对开展 (随机) 临床研究设计带来不少挑战。这个挑战同样适用于药物经济学分析。对于这一问题,真实世界研究方法 (real world research) 可能带来了一些可

参考的解决办法,对随机临床研究的不足起到一个补充的作用。例如建立多个观察点的注册研究(registration studies)长期观察患者的情况^[28]。不过,如何使用真实世界研究的信息,包括新药审批以及上市后药品定价和报销比例等相关政策,目前仍然处于不断探索中。

笔者在进行文献分析时发现,日本是仅有对药品卫生技术评估要求中明确豁免孤儿药的国家^[29]。本文笔者意识到了,在许多地方,包括英国,仍然要求对孤儿药品进行全面的药物经济学分析,在这方面与非孤儿药品的评审没有差别。但是,笔者也注意到了英国卫生与保健研究院(The National Institute for Health and Care Excellence, NICE)在评价严重的疾病,包括罕见病,在应用生命质量调整年(Quality Adjusted of Life Year, QALY)的时候会参考疾病的严重程度,其阈值的幅度比非严重疾病要宽松^[30]。

4 案例分析

NICE是为英国国家医疗卫生系统提供改进健康和社会保健意见的独立研究机构^[31]。该机构对申请进入英国国家医疗系统的药品,包括孤儿药,进行相关的药物经济评价与提供推荐意见。以下的两个案例简要介绍来自于该机构的公开信息(<https://www.nice.org.uk/>)。

4.1 案例一 培门东酶注射液(Pegaspargase)是用于治疗急性淋巴细胞白血病的药品。经过NICE专家委员会(appraisal committee)的评议,该药品被推荐为新诊断的急性淋巴细胞白血病但还没有进行治疗的儿童、青少年及成年患者,作为抗肿瘤药物联合用药治疗该病的选择之一^[32]。NICE的评审还提出了有关该药的价格建议。

NICE对Pegaspargase的评审有以下几方面的资料,包括目前在英国对急性淋巴细胞白血病的临床治疗手段,特别是针对比较新诊断但是尚未开始治疗的患者和曾经接受治疗患者的情况,参加相关临床研究的患者对该药的治疗体会,相关临床研究的疗效及安全性和临床研究结果的外推可能性;对药物经济的分析涉及应用卫生经济决策模型(a combination of decision-tree and Markov)进行成本-效果分析,包括模型的资料来源、模型的结构、在不同情况下的治疗结果以及敏感性分析;对该药的评审还考虑到了创新性。以上说明NICE对该药的药经济学分析要求还是非常全面的。究其原因之一,急性淋巴细胞白血病属于罕见病范围,多

发于儿童,死亡率高,但在此药之前已有治疗该病的药品,包括化疗、放疗、生物技术、免疫治疗以及细胞置换等^[33]。所以,NICE在审评的要求基本上是类似于与非孤儿药的要求,包括对增量成本效果比(Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER)的分析。

4.2 案例二 低磷血症(hypophosphatasia)虽然在英国的流行率没有相关的资料可寻,但是在欧洲的患病率估计是1/300 000的活产婴儿。在评审后,Asfotase alfa被NICE推荐用于治疗儿童期(包括围产期、新生儿期及少年期)发生的低磷血症^[34]。NICE审评的资料包括流行病学的分析、疾病负担的信息、临床研究的结果、由父母代替完成的患者生命质量资料以及采用卫生经济学模式预测的费用(与保守治疗比较)。该药评审资料的要求相对比较简单,其原因关键在于低磷血症属于超罕见病(1/50 000),除了Asfotase alfa以外,目前临床并没有对该病治疗有效的药品。从NICE网站上查到(不多)的同类型评估中都采取了类似的评审方式,侧面说明了像NICE这样严谨的机构,在具有充分科学证据的前提下,对孤儿药品的评审也是采取比较宽容的态度。

5 结语

本文对认识孤儿药的价值进行了初步的讨论,以此基础针对如何对孤儿药进行药物经济学分析的问题上提出了一些浅见。笔者认为,在孤儿药研发仍处于充满挑战和罕见病严重缺乏有效治疗手段的情况下,建议对孤儿药的药经济学分析应以提供更多的背景信息为主,综合考虑和评估药品的临床价值、经济价值、社会价值以及患者价值。而且,提供的这些信息不是为了限制孤儿药的报销和使用范围,而是让整个社会更全面的了解罕见病,关注和帮助罕见病患者,让社会更加和谐。

鸣谢

感谢邓阅昕对本文章投稿前初稿的点评

参考文献

- [1] 胡善联.国内外罕见病的保障政策研究[J].卫生经济研究,2018(5):3-5.
- [2] Comradis.RARE DISEASES IN CHINA Rising to meet the challenge.
- [3] National Center for Advancing Translational Sciences NIH.About Genetic and Rare Disease Information Center (GARD)[S/OL].<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/browse-by-first-letter/P>.

- [4] Global Genes. RARE Diseases: Facts and Statistics (Statistics and Figures on Prevalence of Genetic and Rare Diseases)[EB/OL].<https://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics/>.
- [5] EvaluatePharma.Orphan Drug Report[R].2017.
- [6] Cui Y,Han J.Defining rare diseases in China[J].Intractable Rare Dis Res,2017,6(2):148-149.
- [7] U.S.Food and Drug Administration. Developing Products for Rare Diseases & Conditions 2018 [updated April 18,2018[S/OL].<https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>.
- [8] European Sciences Agency.Adaptive pathways 2018[EB/OL].http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp.
- [9] Kondo H,Hata T,Ito K,et al.The Current Status of Sakigake Designation in Japan,PRIME in the European Union,and Breakthrough Therapy Designation in the United States[J].Therapeutic Innovation & Regulatory Science,2017,51(1):51-54.
- [10] 中华人民共和国国家药品监督管理局.关于鼓励药品医疗器械创新加快新药医疗器械上市审评审批的相关政策(征求意见稿)[S].北京,2017.
- [11] 中华人民共和国国家药品监督管理局和国家卫生健康委员会.关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告(2018年第23号)[S].北京,2018.
- [12] 笑儒.官方罕见病目录背后的中国孤儿药开发现状 2018[EB/OL].http://med.sina.com/article_detail_103_2_46211.html.
- [13] Xin XX,Guan XD,Shi LW.Catastrophic expenditure and impoverishment of patients affected by 7 rare diseases in China[J].Orphanet J Rare Dis,2016,11(1):74.
- [14] Gong S,Wang Y,Pan X,et al.The availability and affordability of orphan drugs for rare diseases in China[J].Orphanet J Rare Dis,2016,11(1):1-12.
- [15] CDC Foundation.What Is Public Health?[R/OL].<https://www.cdcfoundation.org/what-public-health>.
- [16] Dong D,Wang Y.Challenges of rare diseases in China[J].Lancet,2016,387(10031):1906.
- [17] Wikipedia the Free Encyclopedia.Klippel-Trénaunay syndrome.updated May 19,2018.[M/OL].https://en.wikipedia.org/wiki/Klippel%E2%80%93Tr%C3%A9naunay_syndrome.
- [18] Wikipedia the Free Encyclopedia.Ribose-5-phosphate isomerase deficiency.updated March 8,2018[M/OL].https://en.wikipedia.org/wiki/Ribose-5-phosphate_isomerase_deficiency.
- [19] EURORDIS Social Policy Advisory Group. A public health priority 2009[R/OL].<https://www.eurordis.org/content/public-health-priority>.
- [20] World Health Organization (WHO).Statement for Rare Disease Day 2018[S/OL].<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2018/rare-disease-day/en/>.
- [21] Research Office Legislative Council Secretariat Hong Kong. Information Note:Rare disease policies in selected places (IN07/16-17)[S]. Hong Kong,2017.
- [22] Liu GE,Dong CH,Wu JH,et al.China PharmaceuEconomics: Evaluations and Guidance 2015 ed[M].Beijing:Beijing Science Publisher,2015.
- [23] 胡善联.药物经济学评价指南[M].上海:复旦大学出版社,2017.
- [24] 中华人民共和国国家卫生健康委办公厅.关于公布第一批罕见病目录的通知.国卫医发[2018]10号[S].北京,2018
- [25] DiMasi JA,Grabowski HG,Hansen RW.Innovation in the pharmaceutical industry:New estimates of R&D costs[J].J Health Econ,2016(47):20-33.
- [26] Bogart KR,Irvin VL.Health-related quality of life among adults with diverse rare disorders[J].Orphanet J Rare Dis,2017,12(1):177.
- [27] Arends M,Hollak CE,Biegstraaten M.Quality of life in patients with Fabry disease:a systematic review of the literature[J].Orphanet J Rare Dis,2015,16(10):77.
- [28] Feng S,Liu S,Zhu C,et al.National Rare Diseases Registry System of China and Related Cohort Studies:Vision and Roadmap[J].Hum Gene Ther,2018,29(2):128-135.
- [29] Fukuda T.ditor HTA Development in Japan[S].ISPOR,2016.
- [30] National institute for Health and Care Excellence (NICE).Report on NICE Citizens Council meeting Quality Adjusted Life Years (QALYs) and the severity of illness[S].United Kingdom,2008.
- [31] National institute for Health and Care Excellence (NICE). National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013 [S/OL].<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310330/>.
- [32] National institute for Health and Care Excellence (NICE). Pegaspargase for treating acute lymphoblastic leukaemia (Technology appraisal guidance Published:28 September 2016)[S]. United Kingdom, 2016.
- [33] Wikipedia the Free Encyclopedia. Acute lymphoblastic leukemia.updated May 26,2018[M/OL].https://en.wikipedia.org/wiki/Acute_lymphoblastic_leukemia.
- [34] National institute for Health and Care Excellence (NICE). Asfotase alfa for treating paediatriconset hypophosphatasia (Highly specialised technologies guidance Published:2 August 2017)[S].United Kingdom,2016.

(收稿日期: 2018-06-04)