

国外孤儿药综合评价概述及启示

刘鑫,唐彦,左玮,邹羽真,张鹏霄,都丽萍,徐小薇,梅丹,李大魁,张波*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科,北京 100730

【摘要】 孤儿药具有研发难度大、生产成本低、费用昂贵等特点,与普通药品相比具有明显特殊性。孤儿药综合评价为合理性的卫生决策提供信息,对优化卫生资源有重要意义。孤儿药综合评价需考虑有效性、安全性、经济性、伦理性、公平性以及社会效应等多方面因素。本文对国外孤儿药综合评价现状进行概述,为我国开展相关研究提供思路和依据。

【关键词】 罕见病;孤儿药;综合评价

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)06-0085-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.06.017

Overview and enlightenment of the comprehensive evaluation for orphan drugs abroad

LIU Xin, TANG Yan, ZUO Wei, ZOU Yu-zhen, ZHANG Peng-xiao, DU Li-ping, XU Xiao-wei, MEI Dan, LI Da-kui, ZHANG Bo*

Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

罕见病指发病率低、患病人数少的疾病,是全球面临的严重公共卫生挑战。罕见病用药是指用于诊断、预防或治疗罕见病的药物,也被称为孤儿药。与普通药品相比,孤儿药具有市场份额小、商业投资价值低、生产成本低、费用昂贵等特点。近年来,获得上市许可的孤儿药数量逐年增长。欧洲孤儿药品委员会(Orphan Medicines Designation, COMP)认定的孤儿药数量在2011—2020年间平均年增长率达10%^[1]。在孤儿药加速上市的同时也带来一系列问题,英国研究组 Evaluate Pharma 在《2017年孤儿药报告》中指出全球孤儿药销售总额为2090亿美元,预计到2022年,孤儿药费用将占全球处方药总费用的21.4%,且平均每个罕见病患者的医疗费用是普通疾病患者的6.5倍^[2]。孤儿药的综合评价可为市场准入政策提供信息支持,以求最优化地使用有限的卫生资源。本文对目前国外孤儿药综合评价现状进行综述,为我国开展相关研究提供思路和依据。

1 孤儿药综合评价的特殊性

孤儿药与普通药品相比具有明显特殊性,对孤儿药的综合评价不能与普通药品等同。首先,在现有市场机制的引导下,孤儿药投资回报率低,医药公司及研发机构缺乏针对罕见病新药研发动力,罕见病患者的健康需求与孤儿药的有效供给之间存在严重的缺口。自20世纪80年代以来,孤儿药可及性问题受到关注。1983年美国国会通过孤儿药法案,极大地促进了美国孤儿药的研究与开发。其激励政策主要包括新药申请费免除、最高达50%的研发经费退税优惠以及相关研究经费支持、享有快速审批通道资格、优先审评、更少的临床试验人数、7年的市场独占权等。2015年美国批准尿苷三乙酸酯(uridine triacetate)用于遗传性乳清酸尿症(hereditary orotic aciduria, HOA)的治疗。HOA在世界范围内只有约20名患者,患病率极低,属于超罕见疾病。考虑到该病的患

*通信作者:张波, E-mail: zhangbopumch@163.com

者数极少,美国FDA根据一项基于4名患者的6周临床试验批准尿苷三乙酸酯用于HOA的治疗^[3]。美国FDA对孤儿药具有严格的认定标准,界定标准包括以下5个方面:①治疗疾病的发病率符合罕见病的界定;②目前无有效的临床治疗手段,对于已经有治疗手段的罕见病新药,需要证明新药的临床优效性,即比已有的药物更安全(或)更有效;③临床有效;④投资回报率低;⑤创新的治疗手段。自美国孤儿药法案实施以来,欧盟、日本、新加坡、加拿大、澳大利亚等国家和地区也相继出台孤儿药研发支持政策,极大推动了孤儿药的开发^[4]。但是,由于罕见病患者人数极少,孤儿药难以开展大规模临床试验。此外,罕见病发生机制及疾病进展的复杂性决定了孤儿药临床研究不充分、试验数据不足。因此,如何对孤儿药进行合理评价是世界各国共同面对的难题。

2 国外孤儿药综合评价概述

卫生技术评估(health technology assessment, HTA)是国外最早用于评价孤儿药的方法。目前,欧洲地区共有包括德国、荷兰、芬兰、波兰、瑞典和英国在内的8家机构进行孤儿药HTA研究,不同国家对HTA判定孤儿药报销的策略不同^[5]。研究表明孤儿药报销决策与HTA建议并无明显相关性。英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)是最早开展孤儿药HTA的研究机构之一。2000—2016年英国批准上市的143种孤儿药中有53种进行了HTA,占比36.5%。68个获得报销决策的孤儿药中获HTA正面或有条件建议的仅为23种^[6]。此外,2002—2015年欧洲药品管理局共批准101种孤儿药上市,最终21.2%孤儿药在欧洲8国获得报销决策,其中HTA正面建议占比49%,有条件建议占比53.6%,另有16% HTA负面建议的孤儿药也获准报销^[7]。因此,尽管HTA在应对孤儿药带来医疗费用过快增长问题方面起到一定的作用,其对孤儿药的评价仍存在局限性。

近年来,多准则决策分析(multi-criteria decision analysis, MCDA)用于评价孤儿药逐渐受到决策者和研究者的关注。2014年,国际药物经济学和产出研究协会(International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)成立工作组,

研究制定MCDA模型在卫生决策中的最佳应用,并于2016年提出了MCDA评价实施框架。不同于传统的HTA仅聚焦于临床有效性、成本效益和预算影响,MCDA还关注社会、伦理、法律等多个因素,对于孤儿药的综合评价具有更好的适宜性^[8]。

2.1 有效性和安全性评价

多种因素限制孤儿药临床有效性和安全性评价,如纳入临床试验的患者人数少、难以确定临床附加值(无对照组、无随机试验等)、研究时限短、对罕见病发病机制及疾病进展认知不完善、罕见病诊断能力不足等。按照常规的药品审批上市流程,孤儿药的上市几乎是不可能的,导致各国相继出台孤儿药法案放宽孤儿药上市审批^[9]。孤儿药往往在研发阶段的早期就获得了上市许可,其有效性和安全性尚未经过长期的临床试验观察,基于药品上市前研究证据评价孤儿药的有效性和安全性有一定局限性,孤儿药上市后的有效性和安全性的临床观察显得尤为重要^[10]。

尽管对孤儿药有效性和安全性的评价具有局限性,但其仍是最重要的环节。因此,对于绝大多数的孤儿药应精心设计临床试验,以便从有限的患者群体中获得更多的信息^[11]。也有学者提出基于现有数据的孤儿药有效性评估应赋予更多的灵活性,使孤儿药的有效性评估具有可行性^[12]。例如,N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症(N-acetylglutamate synthetase deficiency, NAGSD)可导致患者颅内压增高、呼吸衰竭以及神经系统并发症,甚至死亡,是一种非常罕见的疾病,在世界范围内仅有少数病例报道。美国FDA于1998年批准N-羧基乙酰谷氨酸(N-carbamylglutamate, NCG)用于治疗NAGSD引起的血氨增高,并赋予其孤儿药地位。2005年,在充分考虑疾病的严重性及治疗药物局限性情况下,比利时卫生政府部门依据12例患者的临床疗效回顾性分析对NCG做出报销决策^[13]。

2.2 经济学评价

孤儿药普遍具有价格昂贵的特点。有分析指出,美国2016年治疗每例罕见病患者的平均费用是140 443美元^[2]。而一项针对欧洲18个国家的预算影响分析研究表明,罕见病患者孤儿药年度负担在1251~407 631欧元,中位数为32 242欧元^[14]。此

外,孤儿药占医药市场份额从2010年的3.3%增长至2016年的4.6%,预期到2020年将达4%~5%^[14]。以列入我国《第一批罕见病目录》的罕见病血友病为例,美国一项研究表明该疾病的年均治疗费用为161 441美元^[15]。美国、意大利、德国的研究同时指出药物是血友病治疗费用的主要支付(分别占比93.8%、98.8%和99.6%)^[16-18]。

目前,国际学界对于如何利用成本-效益分析做孤儿药经济学评价存在广泛争议,不同国家的实践有所不同。土耳其、荷兰在孤儿药的报销申请档案中不需要提供经济学分析,而对于其他大部分欧洲国家,孤儿药的经济学评价是强制必需的^[13,19-22]。

孤儿药的经济学评价与普通药品相比具有显著差异。孤儿药缺乏良好的有效性临床证据,甚至有些学者认为通过传统的增量成本效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)难以完成孤儿药的经济学评价^[23]。尽管如此,一些国家的药品评估委员会依然批准了ICER评价结果较高的超孤儿药,因为其具有社会福利价值^[24]。在拉脱维亚,孤儿药没有具体的报销规定,但是必须进行ICER分析^[19]。此外保加利亚不考虑孤儿药的ICER分析,其孤儿药的定价是基于欧洲国家中的最低参考值^[25]。在英国,普通药物的ICER必须满足获得每个质量调整寿命年(quality-adjusted life years, QALYs)花费2~3万英镑的阈值,才能进入国家医疗卫生服务体系。对于绝大多数孤儿药来说,其ICER要高于英国规定的支付意愿阈值上限,给罕见病用药的医保准入带来困难。2015年,NICE正式针对高值药物进行高度专业化技术评估(highly specialised technology evaluation, HSTE),将支付意愿阈值调整为获得每个QALY花费10万英镑,但每年限量3种药物^[26]。此外,对于高ICER孤儿药,NICE引入社会价值判断对罕见病用药进行评价,综合考虑孤儿药的社会受益、创新性,最终裁决是否将其纳入英国国民卫生服务体系(national health system, NHS)^[27]。罕见病涉及诸多社会价值因素。NICE进行社会价值判断的理论依据丰富而繁杂,既有生物伦理的道义,也有关于分配正义的政治哲学,还有全社会均应当遵守的法令法理。即使在英国,社会价值判断在医疗资源配置决策中的应用仍处于探索阶段。一方面,社会价值判断与社会发展、传统意

识、文化背景等息息相关,涉及很多千百年来长期争论不休的问题,缺乏全面、统一、具有权威性的理论整理;另一方面,因其与个案结合紧密,本身呈现碎片化、不系统、模糊不清甚至矛盾纠结的特点。

2.3 伦理性和公平性

罕见病的诊疗工作是涉及特殊群体的重要民生问题,同时也涉及重要的公共卫生伦理问题。罕见病患者群体处于生理和制度的双重弱势地位,但他们同样享有生命权和健康权。英国NICE在孤儿药评估中将公平性分为横向和纵向两个层次。横向公平考虑患者的年龄、性别、种族、经济地位及工作生活环境等因素,同等对待不同公民的相同疾病治疗诉求。纵向公平根据即不同群体的疾病诊疗需求状况应提供不同的服务,如针对残疾人,NICE会考虑现有孤儿药评估方法是否阻碍了残疾人公平地享受医疗保障服^[28]。但是也有不同的观点认为,如果医疗保险纳入高值ICER的孤儿药,在罕见疾病患者获益的同时势必影响普通疾病患者的健康收益^[29]。

3 对我国开展孤儿药综合评价的启示

近年来,我国高度重视罕见病诊治和保障工作,国外发达国家和地区对于孤儿药综合评价已经积累了一定的经验,结合我国国情,提出启示如下:①推动罕见病注册登记研究,基于真实世界数据评价孤儿药在中国罕见病治疗领域的有效性和安全性;②对孤儿药进行预算影响分析。某些孤儿药的高昂定价与医保准入存在矛盾,药物经济学评价显得尤为重要;③考虑孤儿药的社会获益。中国是发展中国家,人口众多且地区发展不平衡,医疗保障尚不完善。因此,应充分考虑孤儿药的社会属性。基于MCDA定量、结构化、多维度评价是孤儿药评价的适宜方法。

综上,通过孤儿药综合评价,让决策者对孤儿药有全面的认知,对于作出合理性的定价和报销决策具有重要意义。在进行孤儿药的综合评价过程中,应充分考虑孤儿药患病人数少、个体异质性大、生产成本低、研发难度大等特点,弱化成本效果因素,更多地关注药品的安全性、有效性、社会价值等因素。特别是孤儿药是否进入医保所涉及的公平性与伦理问题,相关政府部门应根据当前经济、卫生和文化事业的发展

程度制定相应的社会价值判断标准,以确保罕见病患者能公平地获得药物治疗。

【参考文献】

- [1] Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010—2020[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6(1):62.
- [2] Pharma Evaluate. Orphan Drug Report 2017 [R]. London: Evaluate Ltd., 2017, 1-12.
- [3] Asher M. FDA approves ultra-orphan drug on a 4-patient trial [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(10):669.
- [4] Pariser A R, Xu K, Milto J, et al. Regulatory considerations for developing drugs for rare diseases: orphan designations and early phase clinical trials[J]. *Discov Med*, 2011, 11(59):367-375.
- [5] Mardiguian S, Stedanidou M, Sheoood F. Trends and key decision drivers for rejecting an orphan drug submission across five different HTA agencies[J]. *Value Health*, 2014, 17(7): A438.
- [6] Zamora B, Maignen F, Oneill P, et al. Comparing access to orphan medicinal products in Europe[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14: 95.
- [7] Kawalec P, Sagan A, Pilc A. The correlation between HTA recommendations and reimbursement status of orphan drugs in Europe[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1): 122.
- [8] Lasalvia P, Prieto L, Moreno M, et al. International experiences in multicriteria decision analysis (MCDA) for evaluating orphan drugs: a scoping review[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2019, 19(4): 409-420.
- [9] Sasinowski F J. Quantum of effectiveness evidence in FDA's approval of orphan drugs[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2012, 46(2):238-263.
- [10] Hughes D A. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? [J]. *QJM*, 2005, 98(11): 829-836.
- [11] Dear J W, Lilitkarntakul P, Webb D J. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 62(3):264-271.
- [12] Panju A H, Bell C M. Policy alternatives for treatments for rare diseases[J]. *Can Med Assoc J*, 2010, 182(17): 787-792.
- [13] Dupont A G, Wilder P B. Access to orphan drugs despite poor quality of clinical evidence[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(4):488-496.
- [14] Schey C, Milanova T, Hutchings A, et al. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010—2020 [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2011, 6:62.
- [15] Tencer T, Roberson C, Duncan N, et al. A haemophilia treatment centre-administered disease management programme in patients with bleeding disorders [J]. *Haemophilia*, 2007, 13(5):480-488.
- [16] Szucs T D, Offner A, Schramm W. Socioeconomic impact of haemophilia care: results of a pilot study [J]. *Haemophilia*, 1996, 2(4):211-217.
- [17] Gringer A, Mantovani L G, Scalone L, et al. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group [J]. *Blood*, 2003, 102(7): 2358-2363.
- [18] Globe D R, Curtis R G, Koerper M A. Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study [J]. *Haemophilia*, 2004, 10:63-70.
- [19] Logviss K, Krievins D, Purvina S. Rare diseases and orphan drugs: Latvian story[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9(1):147.
- [20] Kockaya G, Wertheimer A I, Kilic P, et al. An overview of the orphan medicines market in Turkey [J]. *Value in Health Reg Issues*, 2014, 4(1):47-52.
- [21] Morgane M, Toumi M. Access to orphan drugs in Europe: current and future issues[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2012, 12(1):23-29.
- [22] Vegter S, Rozenbaum M H, Postema R, et al. Review of regulatory recommendations for orphan drug submissions in the Netherlands and Scotland: focus on the underlying pharmacoeconomic evaluations[J]. *Clin Ther*, 2010, 32(9):1651-1661.
- [23] Tambuyzer. Rare diseases, orphan drugs and their regulation: questions and misconceptions[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(12):921-929.
- [24] Hyry H I, Stern A D, Cox T M, et al. Limits on use of health economic assessments for rare diseases [J]. *QJM*, 2014, 107(3):241-245.
- [25] Iskrov G, Miteva K T, Stefanov R. Challenges to orphan drugs access in Eastern Europe: the case of Bulgaria[J]. *Health Policy*, 2012, 108(1):10-18.
- [26] Cowles E, Marsden G, Cole A, et al. A review of NICE methods and processes across health technology assessment programmes: why the differences and what is the impact?[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2017, 15: 469-477.
- [27] 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: 15.
- [28] 欧阳伟, 朱明君. 基于英国NICE的医药技术评估中的社会价值判断[J]. *中国药房*, 2013, 24(41):3852-3855.
- [29] Scott L J. Asfotase alfa: a review in paediatric-onset hypophosphatasia[J]. *Drugs*, 2016, 76(2):255-262.

收稿日期:2019-11-15

本文编辑:郭美晨