

注射用醋酸兰瑞肽治疗肢端肥大症的预算影响分析

门鹏^{1,2},姚勇³,张琪^{1,2},翟所迪^{1,2*}

1. 北京大学第三医院 药剂科,北京 100191;2. 北京大学医学部 药物评价中心,北京 100191;3. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 神经外科,北京 100730

【摘要】目的 基于我国医保视角,预估将注射用醋酸兰瑞肽(简称兰瑞肽)治疗肢端肥大症纳入医保药品目录后对医保基金的影响,为决策提供一定的参考。**方法** 构建时间范围为5年的预算影响分析模型。肢端肥大症的流行病学数据、术后治疗路径参数和市场份额数据等来自统计数据、文献资料、专家调研和市场销售数据等,药品费用信息来源于医保支付标准和药品生产企业。**结果** 基础分析显示,若将兰瑞肽治疗肢端肥大症纳入医保药品目录,未来5年内对药品费用的影响分别为-14.42万元、-28.95万元、-58.12万元、-87.52万元和-117.13万元,医保基金总体支出的影响分别为-10.03万元、-20.14万元、-40.44万元、-60.89万元和-81.50万元,累计药品费用和医保基金支出分别节约306.15万元和213.00万元。对药品价格、诊疗比例、发病率、市场份额和是否折现等因素进行敏感性分析发现,未改变节约医保支出的基本结果。**结论** 将兰瑞肽治疗肢端肥大症纳入医保报销范围可降低医保基金支出,优化资源配置。

【关键词】 肢端肥大症;醋酸兰瑞肽;生长抑素类似物;预算影响;医疗保险

【中图分类号】 R977;R956

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2020)10-0009-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.10.003

Lanreotide acetate injection for the treatment of acromegaly: a budget impact analysis

MEN Peng^{1,2}, YAO Yong³, ZHANG Qi^{1,2}, ZHAI Suo-di^{1,2*}

1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3. Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To predict the impact on the health insurance fund after lanreotide acetate enrolled in the national reimbursement drug list (NRDL) based on the perspective of China's medical insurance, and provide a references for decision-making. **Methods** A budget impact model with a time horizon of five years (2020 to 2024) was established. Epidemiological data, treatment pathway parameters, and market share data of acromegaly therapy were derived from national statistics, published literature, expert surveys, and (or) market sales data. The drug cost information was retrieved from NRDL's payment standards or manufacturer. **Results** The base-case analysis showed that from 2020 to 2024, relevant pharmacotherapy expenditures would be decreased by 0.1442, 0.2895, 0.5812, 0.8752 and 1.1713 million CNY respectively if lanreotide acetate was reimbursed for acromegaly treatment. Accordingly, expenditures of the health insurance fund would be decreased by 0.1003, 0.2014, 0.4044, 0.6089 and 0.8150 million CNY, respectively. The cumulative drug cost and medical insurance fund expenditure saved 3.0615 million yuan and 2.13 million yuan respectively. Sensitivity analysis was carried out on the unit cost of lanreotide acetate, diagnostic/treatment rates, annual incidence of acromegaly, market share and discount or not, which indicated that the base-case analysis was robust. **Conclusion** The introduction of lanreotide acetate to Chinese NRDL for acromegaly patients would have a cost-saving budget impact on the overall expenditure, and optimize healthcare security resource allocation.

【Key words】 acromegaly; lanreotide acetate; somatostatin analogue; budget impact; health insurance

*通信作者:翟所迪, E-mail: zhaisuodi@163.com

肢端肥大症是一种罕见、起病隐匿的慢性进展性内分泌疾病,主要发病机制是体内生长激素(growth hormone, GH)分泌过量,且绝大多数肢端肥大症患者是由垂体腺瘤引起^[1]。其并发症疾病包括糖尿病、高血压、心脑血管疾病、呼吸系统疾病以及恶性肿瘤等的发生率增加,是引起患者死亡率上升的重要因素。全球肢端肥大症发病率在2.8/10万~13.7/10万^[2-19],亚洲地区发病率为2.8/10万~9.6/10万,比欧洲和北美洲等西方国家和地区的发病率(3.3/10万~13.7/10万)更低。

由于区分和计算该疾病的经济成本的方法和标准尚不统一^[20],国内流行病学数据较为缺乏。国外研究^[21-23]显示,控制不佳的肢端肥大症患者年均治疗成本比控制良好的患者高1.6倍,在各类医疗成本中,药物治疗成本占总成本的比例相对较大,特别是在术后治疗阶段。若相关药物未被纳入当地医保报销给付范围,患者的经济负担和可及性会受到较大影响。

根据《中国肢端肥大症诊治指南》^[1],肢端肥大症目前的治疗方法包括手术治疗、放射治疗及药物治疗。其中,首选药物治疗为生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSA)^[24-25]。目前,我国指南中推荐的治疗肢端肥大症的SSA缓释制剂包括注射用醋酸兰瑞肽(简称兰瑞肽)和注射用醋酸奥曲肽微球(简称奥曲肽微球),其中后者已被纳入医保药品目录。本研究将基于我国医保角度,对兰瑞肽纳入医保药品目录后,对相关治疗领域的药品使用结构和医保基金支出可能产生的影响进行分析,为相关决策者提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 目标人群参数与来源 本研究目标治疗人群为肢端肥大症手术治疗后生化指标未达标的患者,以及放射治疗后控制不佳的患者。国家统计局公布的最新数据^[26]显示,2018年我国人口总数为13.9538亿人,16岁以上占比为82.2%,年人口自然增长率为0.381%。保守估计未来5年我国人口增长速率与最近一年数据相同,并以此作为计算依据。根据文献报道^[27],肢端肥大症的年发病率为0.4/10万~0.7/10万,

基础分析中取0.55/10万作为新发患者计算参数,接受上下限值作为敏感性分析参数。我国指南^[1]中的数据显示,95%以上的肢端肥大患者是由分泌GH的垂体腺瘤所致,具备进行手术治疗的病因基础。由于缺乏文献数据参考,本研究开展了基于21名全国临床专家的咨询调研,结果显示,肢端肥大症的平均就诊率、诊断率和治疗率为78%、62%和70%,上述患者中适宜接受手术治疗的比例为92%。根据国家医保局《2018年全国基本医疗保障事业发展统计公报》^[28],参加基本医疗保险的总人数为134459万人,占总人口的比例分别为96.35%。

1.1.2 治疗路径参数与来源 研究显示^[29],肢端肥大症患者术后生化指标达标的比例平均为63.3%,即未达标率为36.7%。基于国内文献数据^[30]和专家意见,肢端肥大症手术治疗后生化指标未达标的患者首先使用标准剂量SSA缓释制剂,控制达标的患者继续使用标准剂量治疗;仍不能达标的患者,其中80%接受放射治疗并联合高剂量SSA缓释制剂,另20%患者单独使用高剂量SSA缓释制剂;若后者治疗仍未达标,其中70%的患者选择放射治疗并联合高剂量SSA缓释制剂,其余患者选择接受二次手术。该研究开展的医师问卷调查结果显示,标准剂量阶段患者平均用药时间为3个月,高剂量相关阶段为3.52个月。

我国指南^[1]数据显示,SSA缓释制剂治疗后可使平均55%的患者的GH和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)水平控制正常。综合上述数据折算,接受标准剂量SSA缓释制剂治疗后单独使用高剂量SSA缓释制剂的患者占有术后治疗患者的9%,而接受放射治疗并联合高剂量SSA缓释制剂的占比为36%;高剂量SSA缓释制剂治疗后需接受二次手术的患者占进入高剂量治疗患者的13.5%,不需二次手术治疗的患者占比为31.5%。

1.1.3 目标药品及替代药品数据 兰瑞肽与奥曲肽微球在临床指南中均以相同级别推荐,同时一项网状Meta分析^[31]显示,二者治疗肢端肥大症的疗效相当。结合专家意见,目标药品若纳入《国家医保药品目录》(以下简称《医保目录》),替代对象为奥曲肽微球。结合临床医师处方习惯、患者经济负担能力和专家意见,本研究假设当兰瑞肽纳入《医保目录》后,未来5年在医保已覆盖患者中的市场份额将由0逐步增加

至40%(5%、10%、20%、30%、40%);若未纳入《医保目录》,由于患者所需的药费支出差异很大,因此医保患者将均使用奥曲肽微球。

1.1.4 成本数据 由于此2种药品临床效果相当,因此本研究中成本类型仅纳入药品费用及给药费用。2种药品的用药剂量依据说明书计算,单位价格分别根据生产企业提供的数据和医保支付标准折算为每毫克价格^[32](见表1)。2药品均为肌内注射,次均价格根据北京市医疗保障局医疗服务项目价格表^[33]中的数据计算(3.5元/次)。基础分析中,假设患者用药依从率为100%。

1.2 方法

1.2.1 预算影响分析 参照《中国药物经济学评价指南及导读(2015版)》^[34]和国际药物经济学与结果研究协会(International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)公布的预算影响分析指南^[35],以2019年为基线,预测比较未来5年(2020—2024年)内兰瑞肽未被纳入《医保目录》(情景一)与其被《医保目录》作为乙类药品纳入(情景二)这2种情景下基本医保基金的支出情况。若情景二与情景一的结果差值为正,表示兰瑞肽被《医保目录》纳入后可能会增加医保基金支出;若为负,表示该药被《医保目录》纳入后可能会使医保基金支出减少。

在2种情景下,按照药品的预设市场份额,计算医

保患者使用药品的总费用,再乘以报销比例得到医保总支出,情景二与情景一的差值为预算影响分析结果。药品报销比例(70%)均按乙类药品计算,不进行折现。

1.2.2 敏感性分析 采用单因素敏感性分析方法,针对兰瑞肽单位价格、就诊率、诊断率和治疗率以及注射用兰瑞肽微球5年后市场份额,采用逐项上下浮动一定比例的方式进行模拟分析。同时,将兰瑞肽价格降低10%和20%,以及发病率在取值范围中取上限和下限值,分别作为敏感性分析的因素之一。

2 结果

2.1 基础分析

结果显示,2020—2024年,情景二与情景一相比,SSA缓释制剂药品总费用的影响分别为-144 208元、-289 515元、-581 237元、-875 177元和-1 171 349元,医保基金总体支出的影响分别为-100 331元、-201 427元、-404 389元、-608 895元和-814 953元(见表2)。汇总计算显示,未来5年SSA缓释制剂药品总费用支出和医保基金总体累计支出分别节约-3 061 487元和-2 129 996元。

2.2 敏感性分析

如表3所示,各项参数变动后,将兰瑞肽纳入医保药品目录后仍均可节约医保基金支出,基础分析结果较为稳定。其中,兰瑞肽的单位价格对于结果的影

表1 药品用量及费用

药品	剂量类别	单位价格(元/mg)	给药剂量(mg/次)	月给药次数	药品费用(元/月)	给药费用(元/月)
兰瑞肽	标准剂量	70.0	40	2	5600	7.0
	高剂量	70.0	40	3	8400	10.5
奥曲肽微球	标准剂量	29.0	20	1	5800	3.5
	高剂量	263.7	30	1	7911	3.5

表2 预算影响基础分析结果(元)

年度	情景一药品总费用支出	情景二药品总费用支出	SSA缓释制剂药品总费用支出	情景一医保基金支出	情景二医保基金支出	医保基金总支出
2020	27 711 212	27 567 004	-144 208	19 408 452	19 308 121	-100 331
2021	27 816 792	27 527 277	-289 515	19 482 399	19 280 972	-201 427
2022	27 922 774	27 341 537	-581 237	19 556 627	19 152 237	-404 389
2023	28 029 160	27 153 983	-875 177	19 631 137	19 022 242	-608 895
2024	28 135 951	26 964 602	-1 171 349	19 705 932	18 890 979	-814 953

表3 预算影响敏感性分析结果

参数	5年累计医保基金支出(低值)	5年累计医保基金支出(高值)
兰瑞肽单位价格降低10%、20%	-3 972 645	-5 810 384
就诊率±10%	-1 921 416	-2 348 397
诊断率±20%	-1 707 925	-2 561 888
治疗率±15%	-1 814 671	-2 455 143
兰瑞肽5年后份额占比±25%	-1 667 084	-2 926 681
年发病率高限(0.7/10万)和低限值(0.4/10万)	-1 552 659	-2 717 154

响幅度相对较大。

3 讨论

本研究基础分析显示,注射用醋酸兰瑞肽纳入医保药品目录与不纳入相比,未来5年中每年节约的医保总支出的预估结果为10.03万元~81.50万元,提示将该药品纳入《医保目录》后,在一定程度上可节约医保资金,且随着市场份额替代比例的逐渐提高,节约支出的幅度也越大。敏感性分析结果显示,当兰瑞肽价格进一步下调后,对基础分析的结果影响相对最大,提示结果对于目标药品的价格相对更为敏感。

肢端肥大症属于罕见性疾病,目前国内对于该疾病的流行病学调查以及相关临床诊疗现状研究都很少,因此本研究采用文献报道的发病率均值作为参数数值。本研究的基础参数尽可能地以临床指南和文献数据为基础,必要时结合专家咨询意见。研究的对象均为未来5年中新诊断的需要接受术后药物治疗的肢端肥大症患者;由于经济因素和医师处方习惯,对于现有正在接受术后SSA缓释制剂治疗的医保患者,假设均仍继续使用醋酸奥曲肽微球治疗。

需要指出的是,本研究中假设依从性为100%,但临床诊疗中由于经济负担能力和疾病进展程度等原因,实际的患者用药依从性可能将低于这一假设。同时,随着临床诊疗技术的不断更新和政策的不断优化完善,目前无法充分评估药品在未来的市场份额数据;但本研究对兰瑞肽的市场份额增长的预测已较为积极,因此应能够较为接近今后的变化趋势。此外,不同地区的医保支付政策和药品报销比例等存在一定的差异,本研究无法充分反映这一因素。

【参考文献】

- [1] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会神经外科学分会,中国垂体腺瘤协作组.中国肢端肥大症诊治指南(2013版)[J].中华医学杂志,2013,93(27):2106-2111.
- [2] Agustsson T T, Baldvinsdottir T, Jonasson J G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955 - 2012: a nationwide population-based study [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(5):655-664.
- [3] Alexander L, Appleton D, Hall R, et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1980, 12(1): 71-79.
- [4] Bex M D, Abs R, T'Sjoen G, et al. AcroBel--the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects [J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(4): 399-409.
- [5] Broder M S, Chang E, Cherepanov D, et al. Incidence and prevalence of acromegaly in the united states: a claims-based analysis[J]. Endocr Pract, 2016, 22(11): 1327-1335.
- [6] Burton T, Le Nestour E, Neary M, et al. Incidence and prevalence of acromegaly in a large us health plan database [J]. Pituitary, 2016, 19(3): 262-267.
- [7] Cannavò S, Ferraù F, Ragonese M, et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area [J]. Eur J Endocrinol, 2010, 163(4): 509-513.
- [8] Cantrell R, et al. Prevalence and Demographic Characteristics of Acromegaly in the United States[J]. Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2014, 23: 52.
- [9] Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, et al. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study [J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175(3): 181-190.
- [10] Daly A F, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of liège, belgium [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(12): 4769-4775.
- [11] Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, et al. Acromegaly: an epidemiological study[J]. Endocrinol Investi, 1993, 16(3): 181-187.
- [12] Fernandez A, Karavitaki N, Wass J A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(3): 377-382.
- [13] Gruppeta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and inci-

- dence of pituitary adenomas: a population based study in Malta[J]. Pituitary, 2013, 16(4): 545-553.
- [14] Hoskuldsdottir G T, Fjalldal S B, Sigurjonsdottir H A. The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013 [J]. Pituitary, 2015, 18(6): 803-807.
- [15] Kwon O, Song Y D, Kim S Y. Nationwide survey of acromegaly in South Korea [J]. ClinEndocrinol (Oxf), 2013, 78(4): 577-585.
- [16] Mestron A, Webb S M, Astorga R, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (RegistroEspañol de Acromegalia, REA) [J]. Eur J Endocrinol, 2004, 151(4): 439-446.
- [17] Placzek H, Xu Y, Mu Y, et al. Clinical and economic burden of commercially insured patients with acromegaly in the United States: a retrospective analysis [J]. J Manag Care Spec Pharm, 2015, 21(12): 1106-1112.
- [18] Tjörnstrand A, Gunnarsson K, Evert M, et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001-2011 [J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(4): 519-526.
- [19] 陆小平, 韩松. 肢端肥大症患者患病率的调查 [J]. 中华内科杂志, 1997, 36(09): 45-46.
- [20] Knutzen R, Ezzat S. The cost of medical care for the acromegalic patient [J]. Neuroendocrinology, 2006, 83(3-4): 139-144.
- [21] Didoni G, Grottol S, Gasco V, et al. Cost-of-illness study in acromegalic patients in Italy [J]. J Endocrinol Invest, 2004, 27(11): 1034-1039.
- [22] Luque-Ramírez M, Paramo C, Varela da Costa C, et al. Cost of management of invasive growth hormone-secreting macroadenoma [J]. J Endocrinol Invest, 2007, 30(7): 541-545.
- [23] Wilson L S, Shin J L, Ezzat S. Longitudinal assessment of economic burden and clinical outcomes in acromegaly [J]. Endocr Pract, 2001, 7(3): 170-180.
- [24] Rai U, Thrimawithana T R, Valery C, et al. Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: current view and potential applications [J]. Pharmacol Ther, 2015, 152: 98-110.
- [25] Katznelson L, Atkinson J L, Cook D M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update [J]. Endocr Pract, 2011, 17(Suppl 4): S1-S44.
- [26] 国家统计局. 国家数据-年度数据 [EB/OL]. (2015-06-22) [2020-02-02]. <http://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn=C01>.
- [27] 顾锋. 肢端肥大症诊治进展 [C]. 中华医学会、中华医学会内分泌学分会. 中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文集汇编. 中华医学会、中华医学会内分泌学分会: 中华医学会, 2013: 118.
- [28] 国家医疗保障局. 2018年全国基本医疗保障事业发展统计公报 [EB/OL]. (2019-06-30) [2020-02-02]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/6/30/art_7_1477.html.
- [29] 张静远. 影响肢端肥大症术后生化缓解的相关因素临床 Meta 分析 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2019.
- [30] 宣建伟, 张朝云, 王镛斐, 等. 生长抑素类似物治疗术后活动性肢端肥大症的成本效果分析 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(10): 765-769.
- [31] Leonart L, Ferreira V L, Tonin F S, et al. Medical treatments for acromegaly: systematic review and network meta-analysis [J]. Value Health, 2018, 21(7): 874-880.
- [32] 国家医疗保障局, 人力资源社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》的通知 [EB/OL]. (2019-09-06) [2020-02-02]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/8/20/art_37_1666.html.
- [33] 北京市医疗保障局. 医疗服务项目价格表 [EB/OL]. (2020-01-01) [2020-02-02]. http://ybj.beijing.gov.cn/2020_zwfw/2020_bmcx/.
- [34] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南及导读(2015版) [M]. 北京: 科学出版社, 2015.
- [35] Mauskopf J A, Sullivan S D, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-budget impact analysis [J]. Value Health, 2007, 10(5): 336-347.

收稿日期: 2020-05-07 本文编辑: 杨昕