

· 专 论 ·

英国罕见病用药纳入报销体系的主要途径及对我国的启示

袁 妮^{1,2}, 田婷婷², 张海军², 王 勇^{1*}

(¹中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; ²大连医科大学公共卫生学院, 大连 116044)

摘 要 为我国建立合理且多元化的罕见病用药纳入报销体系制度提供经验及启示, 本研究通过查阅英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)与英国国民健康保障体系(National Health Service, NHS)官网, 收集英国有关罕见病用药纳入报销体系的资料, 归纳并分析相关文献, 对罕见病患者药品的可及性进行理论研究。在NHS体系中, 英国罕见病用药纳入报销体系主要可以通过7种途径: 由NICE负责评估的3种途径(多技术评估MTA、单一技术评估STA、高度专业化技术评估HST)与NHS直接管理的4种途径(专项购买服务、肿瘤药物基金CDF、个人资金申请IFRs、对缺乏临床数据项目的评估购买计划CtE)。通过分析英国罕见病用药纳入报销体系的7种主要途径及英国在实施多种纳入报销途径中出现的问题, 对我国罕见病用药的报销制度的建立有一定借鉴意义。

关键词 罕见病用药; 可及性; 报销体系; 英国; NICE; NHS

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2019)01-0113-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190116

引用本文 袁妮, 田婷婷, 张海军, 等. 英国罕见病用药纳入报销体系的主要途径及对我国的启示[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(1): 113–119.

Cite this article as: YUAN Ni, TIAN Tingting, ZHANG Haijun, et al. Major routes for orphan drugs to be incorporated into the reimbursement system of UK and the enlightenment to China[J]. *J China Pharm Univ*, 2019, 50(1): 113–119.

Major routes for orphan drugs to be incorporated into the reimbursement system of UK and the enlightenment to China

YUAN Ni^{1,2}, TIAN Tingting², ZHANG Haijun², WANG Yong^{1*}

¹School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198;

²School of Public Health, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Abstract In order to provide enlightening experience for the establishment of reasonable and diversified orphan drugs into the reimbursement system in China, the official websites of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and the National Health Service (NHS) in the UK were inspected, collecting and summarizing the relevant documents, on the inclusion of orphan drugs into the reimbursement system. Relevant literatures were analyzed with theoretical studies on the accessibility of medicines for patients with rare diseases. In the NHS system, the inclusion of orphan drugs into the reimbursement system in the UK can be achieved mainly through seven routes, with three routes that are evaluated by NICE (MTA, STA and HST) and four are directly managed by the NHS (specialized commissioning, CDF, IFRs, CtE). Through the analysis of the inclusion of orphan drugs into the reimbursement system and the various problems in the UK, we have found some enlightening experience for the establishment of the reimbursement system for orphan drugs in China.

Key words orphan drug; accessibility; reimbursement system; UK; NICE; NHS

药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病, 有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或功能与

主治、用法和用量的物质, 它既是一种治病救人的重要物质, 也是一种与人生命相关联的必需品。与

普通药品相比,罕见病用药由于其市场需求小和商业投资价值率低等原因,使得在市场机制的条件下,罕见病患者的健康需求与罕见病药品的有效供给之间存在严重的缺口。我国目前的药品供给政策体系总体上是基于常见病药品来设计的,还未出台专门的罕见病药品供应政策体系^[1]。对于我国罕见病患者来讲,一方面由于药品注册审批制度本身的期限要求以及国际制药企业战略发展的布局,很难及时获得最新研制的罕见病用药;另一方面即使已经完成审批程序,进入中国市场,但由于其高昂的治疗费用价格,也使得很多罕见病患者无力负担。

目前,我国罕见病患者获得罕见病用药的渠道比较少,除了少数药品纳入国家基本医疗保险药品目录由医保支付以外,还包括各省的大病医保保险以及国家 2017 年刚实施的临床急需药品的管理办法等渠道来减少患者的经济负担,但总体上,我国罕见病患者能够通过较低的支付水平获得药品的渠道有限,覆盖面窄,很多罕见病患者还处于

缺医少药的状态。因此,应在我国应建立针对罕见病用药的多元化报销途径制度,以切实解决罕见病用药可及性的问题。

在国际医疗保障体系中,英国的体系是比较完善且具有借鉴作用的国家^[2],本文试图从患者的角度来分析英国如何解决罕见病用药可及性问题,梳理英国罕见病用药纳入报销体系的 7 种主要途径,借鉴其先进经验、拓宽思路,以期完善我国罕见病用药纳入报销体系提供建议对策。

1 英国罕见病用药纳入报销体系的主要途径

目前,在英国国民健康保障体系(National Health Service, NHS)体系的保障下,英国罕见病用药主要可以通过 NICE 推荐、一般资助、特殊资助 3 种报销途径进行报销,而药品可以通过 7 种途径被纳入 3 种报销体系。这些罕见病用药纳入报销途径由英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)或英格兰 NHS 负责管理。具体纳入途径见表 1 与图 1。

表 1 英国罕见病用药纳入报销体系的主要途径及其特点

| 途 径 | 分属体系 | 主要特点 |
|---|---------|-----------------------|
| 多技术评估(Multiple Technology Appraisal, MTA) | NICE | 严谨、耗时长 |
| 单一技术评估(Single Technology Appraisal, STA) | NICE | 相对耗时短 |
| 高度专业化技术评估(Highly Specialized Technology, HST) | NICE | 只适用超罕见病用药 |
| 专项购买服务(Specialized Commissioning) | 英格兰 NHS | 由专业医疗服务购买团队直接负责,统筹规划 |
| 肿瘤药物基金(Cancer Drugs Fund, CDF) | 英格兰 NHS | 适用于新型抗肿瘤药物 |
| 个人资金申请(Individual Funding Requests, IFRs) | 英格兰 NHS | 针对患有具有极大个体差异性疾病的患者 |
| 对缺乏临床数据项目的评估购买计划(Commissioning through Evaluation, CtE) | 英格兰 NHS | 针对非常规治疗;有收集罕见病临床数据的目的 |

从图 1 可以看出,英国罕见病用药纳入报销体系的主要途径可以分为两类:一类为通过由 NICE 负责的卫生技术评估推荐,进而纳入 NHS;另一类是由 NHS 负责的其他纳入报销途径。本文将分别介绍这两大类纳入报销途径。

2 通过 NICE 评估推荐的 3 种罕见病用药纳入报销途径

2.1 多技术评估 MTA

NICE 自 1999 年建立起,一直在运用多技术评估进行卫生技术评估,并于 2000 年出版第一部评估指南,由于其评估过程方法的严谨性,目前为 NICE 运用最多的卫生评估技术。多技术评估主要包括选题、顾问提交证据、独立评估、咨询、

第一次委员会会议、对初步意见进行审查、第二次委员会会议、上诉、形成指南等步骤,总计耗时大约 52 周^[3]。NICE 会在最终的指南中给出推荐意见,意见主要分为 4 类:推荐使用(Recommended)、限制性使用(Optimised)、仅限于研究(Only in Research)以及不推荐(Not Recommended)。其中需要特别说明的是,就肿瘤药物而言,NICE 的推荐意见仅为 3 种,即推荐使用(Recommended),不推荐(Not Recommended),推荐至肿瘤药物基金 CDF^[4]。

多技术评估可评估包含不止一种卫生技术或者是一种卫生技术的多种适应证,并可针对不同的技术或适应证给出不同的意见。由于罕见病用药适应证单一、罕见病患者异质性大且市场对罕见病

为获得每个 QALY 花费 10 万英镑为最高。高度专业化技术评估主要包括选题、顾问与咨询者的确定、企业提交证据、证据审查小组 ERG 审查证据、委员会会议、形成最终评估报告、上诉、发布指南等步骤,总计一般耗时为 27 周,最快可以在 17 周内完成^[9]。

NICE 对超罕见病用药进行高度专业化技术评估,使少部分特殊人群受益,但同时由于 NICE 每年最多只对 3 种超罕见病用药进行评估,且许多临床标准不明确、评估过程未得到完全公开,高度专业化技术评估的公平性在英国也饱受质疑。例如:伊伐卡托(ivacaftor)为一种已经开发的可以用于治疗大约 5% 的具有特定基因突变的囊性纤维化患者的药物。但是由于按照 NICE 的现行标准并不认为由企业提交的对照组患者证据与实验组患者证据在临床上有显著差异,且囊性纤维化(CF)患者在英国的人数超过 1 万人,因此该药物不能通过 HST 计划进行评估。

3 通过英格兰 NHS 资助的 4 种罕见病用药纳入报销途径

3.1 专项购买服务

专项购买服务是指支持一系列罕见和复杂的临床疾病的卫生服务的资金项目。NHS 针对 NICE 评估推荐的卫生服务数量有限以及审批时间较长等缺点,而实施的一系列专项服务。专项购买服务通常是患有罕见肿瘤、遗传性疾病或需要复杂的医疗或手术条件的患者提供的治疗。判断某项卫生服务是否可以进入该项主要由以下 4 个因素所决定:①需要该项卫生服务的人数;②提供该项卫生服务的医疗成本;③能够提供该项卫生服务的人数;④考虑如果临床组织机构需要自行安排提供服务或设施,会对 NHS 产生的财务影响^[10]。

截至目前,由 NHS 直接负责的专项购买服务共 146 项,一般涉及化疗、放疗等卫生技术及特殊类型的药品。专项购买服务必须由具有相关专项技能和丰富经验的医生、护士和其他保健专业人员组成的专家团队提供,所以并不是所有地方医院都能提供的,具有特殊性。与大多数由当地自行规划和负责的医疗保健项目不同,专项服务的购买必须由 NHS 在全国和地区下属的 10 个专业医疗服务购买团队(Specialized commissioning team)直接负

责,进行统筹规划。

由于每年经 NICE 评估推荐的罕见病用药数量有限,NHS 对罕见病用药的专项购买服务就发挥了关键的作用,受到罕见病患者的广泛支持,也几乎被视为获得罕见病用药的首选报销途径^[11]。如 Strensiq 是用于治疗低磷酸酯酶症(一种罕见的遗传性骨病)的药物,它就是通过此专项购买服务提供给罕见病患者的。但与此同时,专业购买服务也成为 NHS 体系中费用增长最迅速的项目,给英国医疗体系带来巨大的经济压力,以 2017 年为例,专项购买服务在整个 NHS 体系中的预算已经高达 166 亿英镑^[10]。另外,需要注意的是,专业购买服务并非一个单一的工作流程,而是一系列项目集合,以下介绍的对缺乏临床数据项目的评估购买计划 CtE 也是其中包含的项目之一。

3.2 肿瘤药物基金(CDF)

2011 年 4 月,英国卫生部正式成立肿瘤药物基金(CDF),旨在为那些被 NICE 拒绝或正接受评估的新型抗肿瘤药物提供资金支持,并由 NHS 对其进行运行管理和预算控制。2016 年,英国卫生部对肿瘤药物评估程序进行修改,CDF 也相应地进行调整,最终实现了与 NICE、制药企业等组织的密切合作。新 CDF 基金模式具有清晰的准入和退出标准,主要包括 6 个主要步骤^[12],具体步骤见图 2。

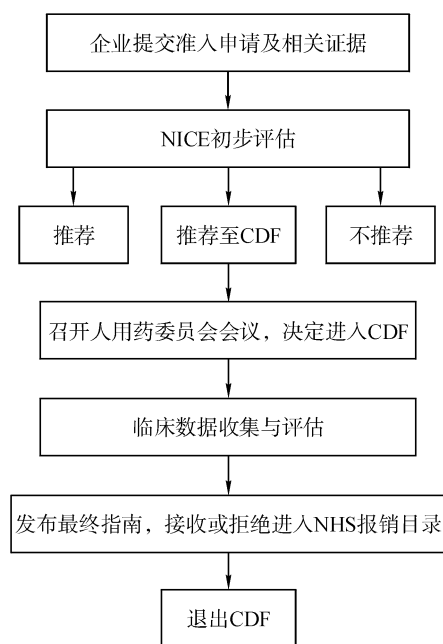


图 2 肿瘤药物基金(CDF)流程图

CDF 通过药品准入管理 (managed access arrangement) 为肿瘤患者提供有治疗前景的抗肿瘤药物,并可进一步收集临床证据以解决药物的临床不确定性,同时为所有 NICE 新推荐的抗肿瘤药物提供临时基金资助,使患者较之前可提前几个月获得所需的抗肿瘤药。

CDF 由于其对药物的快速反应性受到肿瘤患者的广泛支持,也有较多的罕见肿瘤患者从中受益。自 2016 年改革以来,已有 7 种罕见肿瘤药物经由 CDF 评估准入 NHS 报销^[13]。例如,卡博替尼 (cabozantinib),一种用于治疗成人晚期肾细胞癌的罕见病用药。2016 年 2 月,企业提交申请,同年 7 月由人用药委员会宣布卡博替尼准入 CDF,同时提供给相应患者,并由 NICE、英国卫生组织和药企对其进行一对一评估,于 2017 年 8 月发布最终指南,11 月卡博替尼正式退出 CDF,进入 NHS 的常规报销药物行列中^[14]。

3.3 个人基金请求 (IFRs)

2013 年 4 月,针对一些患有个体差异性极大罕见病的患者,NHS 出台了个人基金申请 (IFRs) 的相关政策及实施指南。IFRs 具体是指当罕见病患者的临床医生认为由于患者病情极其异常,属于罕见病例时,患者可能无法从 NHS 常规提供的治疗或服务中受益,那么其临床医生就可以为患者向 NHS 申请用于治疗该患者的个人疾病资金。

需要注意的是 IFRs 的申请主体必须是临床医生,其具体流程包括 3 个主要步骤(见图 3)。通常情况下,30 个工作日内即可得出最终结果,若患者对最终决定存有异议,可由临床医生代表在 28 d 内申请复议程序或补充提交证据后再次进入核查和评估流程^[15]。IFRs 建立之初旨在满足临床特异性患者的医疗需求,本应很少被申请,因为大多数患者在 NHS 现有的医疗服务中应当能够获得适当的药物,但不幸的是,许多罕见病用药没有得到 NICE 或 NHS 的推荐,无法通过 NHS 现有医疗服务体系获得。这一现状使得罕见病患者为了得到相应的药物而不得不在其临床医生的同意下,选择申请 IFRs。然而按照 IFRs 的定义,临床特例并不等同于疾病罕见或复杂,而是指已有的常规药物对其无用的患者,事实上,只有极少数的患者才能被认定为具有临床特异性,这导致罕见病患者从 IFRs 中报销罕见病用药的收效甚微。

还需要指出的是,NHS 每年的预算会按照一定的标准分配给可以为患者提供的医疗服务,因此,花费任何额外的资金来资助个人的治疗,都可能意味着减少在其他方面的投入。正由于这一点,每一个 IFRs 都需要经过严格审核,导致了 IFRs 的通过率极低,但仍然是罕见病患者可能报销罕见病用药费用的一种可行渠道。

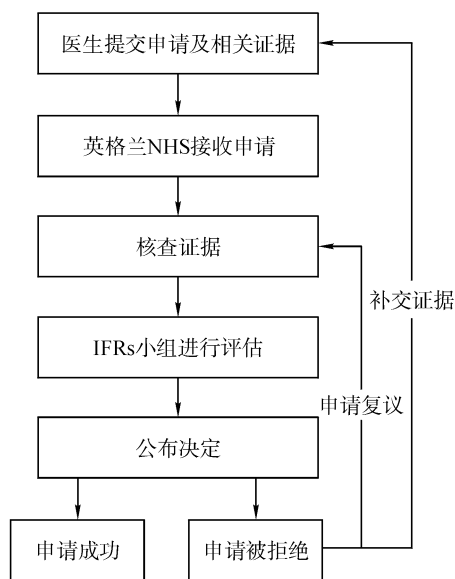


图 3 个人基金请求 (IFRs) 流程图

3.4 对缺乏临床数据项目的评估购买计划 (Commissioning through Evaluation, CtE)

2013 年 4 月,针对一些极其罕见疾病临床数据缺乏,无法进行有效治疗及开发新卫生技术的困境,NHS 开始实施对缺乏临床数据项目的评估购买计划。对缺乏临床数据项目的评估购买计划的主要对象是可预见具有较高的临床疗效,但现阶段的临床试验尚不能为其提供充分的临床或成本效益数据的卫生技术。其主要目的是:一是在有限条件下为患者提供切实有效的 NHS 非常规治疗;二是通过试用购买评估计划,为更好地评估该项新卫生技术提供临床数据。

整个对缺乏临床数据项目的评估购买计划主要可划分为 3 个主要阶段^[16],具体详情见图 4。通过浏览 NHS 的相关网站,发现虽然截至目前尚未有通过 CtE 项目评估的罕见病用药,但其仍为罕见病患者获得有效治疗的药品提供了一种可行的报销途径^[17]。

与上述其他的项目相比较,对缺乏临床数据项

目的评估购买计划的优点在于,在其实施过程中可以为以后新卫生技术的开发及应用提供有效可靠的临床数据,这是其他项目无法实现的。但正因如此,对进入 CtE 项目的治疗的患者数量就有了一定要求,不能过少,否则数据将不具有代表性,因而 CtE 项目不适用于纳入过于罕见的特殊疾病治疗。与此同时,由于 CtE 项目为患者提供了临床数据尚不完备的治疗,对于患者而言具有一定的风险性,因此,该项目仍存在伦理学上的争论。

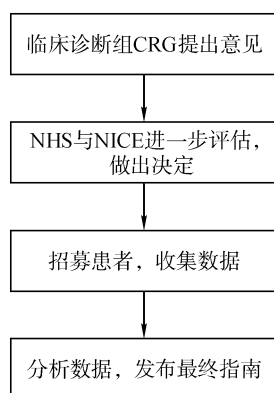


图4 对缺乏临床数据项目的评估购买计划流程图

4 讨论

4.1 NICE 推荐、一般资助和特殊资助 3 种报销途径的区别

NICE 推荐与一般资助和特殊资助的不同,主要体现在通过 NICE 推荐的药物具有法定强制性必须进入 NHS 体系,而进入 NHS 体系就意味着进入英国的国民健康保障体系,类似于我国的基本医保;而一般资助中的肿瘤药物基金 CDF 和专项购买服务 (Specialized commissioning) 是指英国卫生部专项拨款对一系列罕见和复杂的临床疾病的卫生服务进行补偿的项目,例如肿瘤药物基金对肿瘤患者的资助,类似于我国的大病医保。特殊资助是指一对一或者极少数罕见疾病患者进行的资助,且一般有临床数据收集或个案病例分析的目的。

4.2 对现行英国罕见病用药纳入报销体系的 7 种主要途径分析

经过以上 7 种英国罕见病用药纳入报销体系途径分析,笔者认为英国罕见病用药纳入报销体系的渠道有以下优点:(1) 英国罕见病用药纳入报销体系途径的多元化,以 NHS 资助为主,多方共同筹

资;(2) 相对于其他国家,英国在遴选罕见病用药是否进入评估及是否获得资助都有十分完善的遴选标准;(3) 英国拥有较为成熟的 HTA 机构——NICE 以及 HTA 指南;(4) 英国政府及社会组织都十分重视罕见病患者及其家人的反馈意见。

然而,虽然 NICE 与 NHS 已经在很大程度上大大地提高了英国患者对价格高昂的罕见病用药的可支付性,但是其运行过程中仍然存在一定的不足,主要表现为以下几个方面:(1) 罕见病用药的遴选环节缺乏清晰度和透明度;(2) NICE 与 NHS 的罕见病用药评估标准不够明确,评估指标不具有罕见病特异性;(3) 英国各地区罕见病评估机构不同,导致一些地区的罕见病用药评估通过率不同,进而造成健康不公平现象;(4) 与欧洲其他国家相比较,英国的罕见病用药可获得的审批时间较长。

5 对我国罕见病用药的启示

当前,我国罕见病患者获得药品的渠道主要涵盖国家层面的基本医疗保险支付、个别地区的大病保险、各种形式的救助以及慈善机构的捐赠等方面。但总体上,罕见病患者能够获得的用药不论是数量上还是种类上相当有限,大多数罕见病患者仍承受着较重的经济负担。本文仅从英国罕见病用药纳入报销体系的角度,探讨对我国罕见药可及性实施过程中的几点启示。

首先,应该建立多方共同承担的罕见病患者获得药品途径,既应包括通过基本医疗保险的保险渠道获得药品;也包括特殊情况的特别处理,如特殊资助,针对极为特殊个案的药品获得渠道。同时,各渠道在发挥作用的过程中,要注意它们之间的协调,建议不同时间平行评审,这样会重复一部分评审工作,造成评审资源浪费。

其次,要建立完善的罕见病用药医保准入评估体系及评估指标体系。目前,我国还没形成国家层面的一套完整的罕见病用药报销准入评估体系,这造成了罕见病用药纳入报销体系过程中的一系列障碍,如各省评审标准不统一、过程长短不一致、报销比例差别大、予以报销的罕见病品种数量差别大等。因此,从国家层面建立一套完善的评估体系,仅利于国家对罕见病用药准入监管的规范,也利于提供罕见病用药的可及性。

最后,在各渠道进行评估的过程中,要按照公

开和透明的原则,在每一项决定中优先考虑患者。通过建立与患者的沟通和参与平台,了解患者的偏好和意愿,建立以患者为中心的透明的罕见病用药准入机制。

参考文献

- [1] Gong SW. Study of management strategies of improving access to orphan drugs in china(促进我国罕见病患者药品可及性的管理策略研究)[D]. Wuhan:Huazhong University of Science and Technology,2008.
- [2] Sui BY, Qi XR. Experience from translation mechanisms in the NICE health technology assessment to NHS decision making[J]. *Chin J Health Policy*(中国卫生政策研究),2015,8(7):74-78.
- [3] National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the processes of technology appraisal2014[R]. London:NICE,2014.
- [4] National Institute for Health and Care Excellence. Summary of decisions[EB/OL]. [2018-03-19]. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/summary-of-decisions>.
- [5] National Institute for Health and Care Excellence. Everolimus and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease [R]. London: NICE,2017.
- [6] National Institute for Health and Care Excellence. Summary of decisions[EB/OL]. [2018-05-17]. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/summary-of-decisions>.
- [7] National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the processes of technology appraisal 2014 [R]. London: NICE,2014.
- [8] National Institute for Health and Care Excellence. Eltrombopag for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura[R]. London:NICE,2013.
- [9] National Institute for Health and Care Excellence. Interim process and methods of the highly specialized technologies programme [R]. London:NICE,2017.
- [10] National Health Service. Specialized services[EB/OL]. [2018-05-18]. <https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/>.
- [11] NHS England. Implementation plan for the uk strategy for rare diseases[R]. England:NHS England,2018.
- [12] NHS England Cancer Drugs Fund Team. Appraisal and funding of cancer drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund) - A new deal for patients, taxpayers and industry[R]. England:NHS England,2016.
- [13] NHS England Cancer Drugs Fund Team. National cancer drugs fund list[R]. England:NHS England,2016.
- [14] National Institute for Health and Care Excellence. Consultation comments on the draft remit and draft scope for the technology appraisal of cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma[R]. England:NICE.
- [15] Specialized Commissioning Team. Standard operating procedures: individual funding requests[R]. England:NHS England,2017.
- [16] NHS England. Methods:Commissioning through Evaluation[R]. England:NHS England,2017.
- [17] National Health Service. Commissioning through evaluation[EB/OL]. [2018-05-20]. <https://www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npc-crg/comm-eval/>.