

我国罕见病药品的可及性及采购使用现状研究

徐陆欣怡^{1,2*} 王妮³ 尹适成^{1,2} 滕彩霞^{1,2} 崔丹^{1,2}

1. 武汉大学公共卫生学院 湖北武汉 430071

2. 武汉大学全球健康研究中心 湖北武汉 430072

3. 南京大学医学院附属鼓楼医院 江苏南京 210008

【摘要】目的:分析我国罕见病药品的可及性和采购使用现状,为完善我国罕见病用药保障政策提供参考。方法:采用文献分析法,从可获得和可负担角度评价药品可及性;从采用率、构成比等分析罕见病药品采购数量、金额等现状。结果:从可获得看,国内上市药品仅占全球上市药品的58.9%,16种罕见病的患者面临“境外有药,境内无药”,24.2%的国内上市药品未注册罕见病适应症,20种罕见病的所有药品均为超适应症用药;从可负担看,仅43.4%的国内上市药品实际得到了医保覆盖,76.0%的医保目录外药品属于高值药品。2018和2019年全国医疗机构罕见病药品采购DDDs同比增长571.56%和13.80%,采购金额同比增长45.22%和25.40%。部分高值罕见病药品的覆盖患者率仅为0.02%~3.06%。结论:我国罕见病患者的药品可获得性不及境外,应完善、落实药品审评审批制度改革,推动仿制药研发上市。目录准入、药品集采改善了罕见病药品的可负担性,但罕见病患者尤其是高值罕见病药品所涉患者的受益仍然有限;建立多层次的罕见病用药保障体系,重点加强高值罕见病药品的兜底保障。

【关键词】罕见病;孤儿药;可及性;疾病负担

中图分类号:R197 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2982.2022.02.009

Research on accessibility and procurement of orphan drugs in China

XU Lu-xin-yi^{1,2}, WANG Ni³, YIN Shi-cheng^{1,2}, TENG Cai-xia^{1,2}, CUI Dan^{1,2}

1. School of Public Health, Wuhan University, Wuhan Hubei 430071, China

2. Wuhan University Global Health Institute, Wuhan Hubei 430072, China

3. The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing Jiangsu 210008, China

【Abstract】 Objective: To provide a reference for improving drug security policies by analyzing the accessibility, procurement and application of orphan drugs in China. Methods: Literature analysis was used to evaluate the accessibility of drugs from two aspects of availability and affordability. Adoption rate, constituent ratio, etc. was used to analyze the current status of purchasing quantity and amount of drugs for rare diseases. Results: From the perspective of availability, domestic listed drugs only account for 58.9% of global listed drugs, and 16 rare diseases have no drugs to treat in China. 24.2% of domestic listed drugs have not registered for rare diseases, and all drugs of 20 rare diseases are off-label. From the perspective of affordability, only 43.4% of domestic listed drugs are truly covered by medical insurance, and 76.0% of drugs outside the medical insurance list are high-value drugs. DDDs of orphan drugs purchased by medical institutions increased with year-on-year growth of 571.56% in 2018 and 13.80% in 2019, and the procurement amount increased with year-on-year growth of 45.22% in 2018 and 25.40% in 2019. The coverage rate of some high-value orphan drugs was only 0.02%~3.06%. Conclusions: The availability of orphan drugs in China is not as good as that in foreign countries. The drug evaluation and approval system should be improved to promote the R&D and marketing of generic drugs. Catalog access and pharmaceutical centralized purchase have improved the affordability of orphan

* 基金项目:国家卫生健康委员会委托课题“药品使用数据宏观分析指标研究”(09202004);湖北省罕见病用药医疗保障政策体系研究
作者简介:徐陆欣怡(1998年—),女,硕士研究生,主要研究方向为药物政策。E-mail: xuluxinyi@whu.edu.cn
通讯作者:崔丹。E-mail: alyssazz@126.com

drugs, but the benefits of rare disease patients, especially those involved in high-value drugs, are still limited. A multi-level medical insurance policy for orphan drugs should be established, especially for high-value drugs.

[Key words] Rare diseases; Orphan drug; Accessibility; Disease burden

全球 7 000 余种罕见病中 80% 为遗传病, 50% ~ 60% 的罕见病累及儿童^[1], 约 30% 的患儿活不过 5 岁^[2,3]。目前仅有少数罕见病有药可治。我国罕见病药品的可及性问题突出, 主要体现在可获得性和可支付性上。^[4]我国上市的药品仅占美国和欧盟批准的 45% 和 30%^[5], 且平均年药费高达 27 万元^[6]。罕见病患者多需接受长期甚至终生治疗^[7], 常因经济问题放弃治疗。如何提高罕见病药品在我国的可获得性, 降低患者的疾病负担是完善我国医保制度体系建设的一项重要任务。本研究将从药品可获得性、可负担性等角度对我国罕见病药品的可及性和采购使用现状进行分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 有关罕见病药品信息

根据 2018 年国家卫健委《第一批罕见病目录》(以下简称“罕见病目录”)、《罕见病诊疗指南(2019 版)》整理所涉 121 种罕见病的药品信息, 将上述药品信息与《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2020 年)》(以下简称“医保目录”)、第一批至第四批国家组织药品集中采购(以下简称“国家集采”)中选结果、美国食品药品监督管理局、国家药品监督管理局等药品信息进行比对, 分析有关药品准入及价格信息。

1.1.2 我国医疗机构罕见病药品采购数据

使用 2017—2019 年全国公立医疗机构罕见病目录内药品的采购数据, 包括品种数、品规数、产品数、采购数量和采购金额。

1.2 罕见病高值药品的判断标准

纳入标准:(1)国内已上市且已注册罕见病适应症;(2)药品年治疗费用超过 WHO 的家庭灾难性卫生支出标准。排除标准:(1)医保目录内甲类报销药品;(2)国家集采中选产品;(3)适应症涉及两个及以上罕见病目录外的其他疾病。

家庭灾难性卫生支出的衡量标准是家庭自付的医疗支出在家庭非食品性消费支出中的占比超过 40%。^[8,9]根据 2019 年中国统计年鉴中居民人均消费支出及其构成、平均家庭规模等计算可得, 发生家庭灾难性卫生支出的界限值为 18 074.5 元/年。

1.3 药品的可及性

罕见病药品的可及性主要包括可获得性和可支付性两大方面。可获得性体现的是治疗罕见病的特效药品能够及时提供给患者, 包括药品的市场准入、罕见病适应症注册; 可支付性是指患者用药的经济负担程度, 包括医保目录准入及待遇、药品的年治疗费用。^[4]

1.4 药品的采购使用情况

药品的采购情况是根据采购金额和用药频度(DDDs)等指标, 从药品的总体采购情况、高值药品的采购情况来进行描述; 药品的使用情况主要通过药品的实际使用人数及比例来反映。

DDDs 的计算方法如下: 根据药品说明书、《新编药理学》第 18 版、临床使用情况综合确定的药品限定日剂量(DDD)(mg), 并以采购数量/DDD 计算每种药品的 DDDs。^[10]

药品的实际使用人数及比例的计算方法如下: 以 2019 年采购金额/年治疗费用计算药品的实际使用人数, 并以药品的实际使用人数/国内患者估算数计算实际使用比例。

2 结果

2.1 罕见病药品的可获得性

2.1.1 市场准入情况

截至 2021 年 3 月 31 日, 罕见病目录涉及的 121 种罕见病中, 46 种疾病在全球均无针对性的治疗药物, 75 种疾病有 168 种药品已在全球范围内上市。“有药可治”的 75 种罕见病中, 有 16 种罕见病的 19 种治疗药物在中国大陆地区没有注册上市(表 1); 其他 59 种罕见病的 99 种治疗药品已在大陆地区注册上市, 占全球上市药品的 58.9% (99/168)。

2.1.2 罕见病适应症注册情况

99 种已在中国大陆注册上市的药品中有 75 种已注册了罕见病适应症, 涉及 39 种疾病。30 种罕见病的 24 种药品属于超说明书用药, 占中国大陆上市药品的 24.2% (24/99)。其中, 20 种罕见病的所有药品均为超适应症用药, 涉及 18 种药品, 占中国大陆上市药品的 20.2% (20/99)(表 2)。

表1 “境外有药、境内无药”罕见病用药的市场准入情况

罕见病名称	境外已上市药品	2018年优先审评审批	饮食治疗方案
精氨酸酶缺乏症	苯甲酸钠和苯乙酸钠复方、苯丁酸甘油酯	是	/
瓜氨酸血症	精氨酸盐酸盐、苯甲酸钠、丙酮酸、苯甲酸钠和苯乙酸钠复方、苯丁酸甘油酯、苯基丁酸钠	是	特殊配方奶粉控制病情
异戊酸血症	卡谷氨酸	是	特殊配方奶粉控制病情
N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症	卡谷氨酸、苯甲酸钠和苯乙酸钠复方	是	/
鸟氨酸氨酰基转移酶缺乏症	精氨酸盐酸盐、瓜氨酸、苯甲酸钠和苯乙酸钠复方、苯基丁酸钠、苯丁酸甘油酯	是	/
HHH综合征	苯丁酸甘油酯	否	特殊配方奶粉控制病情
赖氨酸尿蛋白不耐受症	精氨酸盐酸盐	否	特殊配方奶粉控制病情
苯丙酮尿症	Pegvaliase-pqpz	否	特殊配方奶粉控制病情
低碱性磷酸酶血症	Asfotase alfa(AA)	否	无
莱伦氏综合征	美卡舍明	否	无
溶酶体酸性脂肪酶缺乏症	Sebelipase alfa	否	无
卟啉病	阿法诺肽、血红素	否	无
视网膜色素变性	Voretigene neparvovec	否	无
婴儿严重肌阵挛性癫痫	司替戊醇、大麻二酚	否	无
镰刀型细胞贫血病	普拉格雷	否	无
原发性酪氨酸血症	尼替西农	否	无

表2 超说明书用药情况

疾病名称	药品名称	疾病名称	药品名称
Leber 遗传性视神经病变	艾地苯醌	β-酮硫解酶缺乏症	左卡尼汀
进行性肌营养不良	艾地苯醌	丙酸血症	左卡尼汀
Noonan 综合征	重组人生长激素(rhGH)	多种酰基辅酶A脱氢缺乏症	左卡尼汀
多系统萎缩	屈昔多巴	甲基丙二酸血症	左卡尼汀
淋巴管肌瘤病	西罗莫司、依维莫司	戊二酸血症1型	左卡尼汀
Castleman 病	托珠单抗	脊髓小脑性共济失调	替扎尼定
肺囊性纤维化	氨曲南、甘露醇、妥布霉素	脊髓延髓肌萎缩症/肯尼迪病	醋酸亮丙瑞林
多灶性运动神经病	静注人免疫球蛋白、克拉霉素	家族性地中海热	秋水仙碱
Erdheim-Chester 病	维莫非尼/威罗菲尼	湿疹血小板减少伴免疫缺陷综合征	环磷酰胺
范可尼贫血	环磷酰胺	视网膜母细胞瘤	美法仑

2.2 罕见病药品的可负担性

2.2.1 医保目录准入及待遇

在中国大陆上市且已注册罕见病适应症的75种罕见病药品中,有50种已纳入医保目录。50种纳入医保目录的药品中27种有限定支付范围(涉及18种疾病),其中20种药品(涉及14种疾病)的限定支付范围包含罕见病,7种药品(涉及6种疾病)排除了罕见病(表3),说明实际受到医保覆盖的药品仅有43种,仅占上市药品的43.4%(43/99);其他23种医保支付的罕见病药品中,13种为医保甲类,10种为乙类。在国谈和集采方面,重组人凝血因子VIIa为2019年国谈续签药品,瑞舒伐他汀和普拉克索分别为第一批和第四批国家集采药品。

2.2.2 年治疗费用

考虑到医保报销,本文重点关注未纳入医保目录的罕见病药品年费用。25种未被纳入医保目录的

药品涉及21种疾病,其中,14种罕见病的全部治疗药品均未纳入医保目录,涉及15种药品。其中19种药品均属于高值药品,占比76.0%(19/25),有6种药品年治疗费用为100万~200万元,7种大于200万元,最高逾600万元,均远高于家庭灾难性卫生支出的标准。

表3 医保限定支付范围不包含罕见病的药品

药品名称	治疗疾病
重组人生长激素	Prader-Willi 综合征
硫酸锌	肝豆状核变性
人免疫球蛋白	原发性联合免疫缺陷、X-连锁无丙种球蛋白血症
非格司亭	重症先天性粒细胞缺乏症
罗匹尼罗	帕金森病(青年型、早发型)
屈昔多巴	帕金森病(青年型、早发型)
雷沙吉兰	帕金森病(青年型、早发型)

2.3 罕见病药品的采购使用情况

2.3.1 总体采购情况

与 2017 年相比,2018 和 2019 年罕见病药品的采购 DDDs 同比增长率分别为 571.56% 和 13.80%,采购金额的同比增长率分别为 45.22% 和 25.40% (表 4)。

表 4 2017—2019 年全国罕见病药品采购基本情况

年份	品种数	品规数	产品数	采购 DDDs(亿)	采购金额(亿元)
2017	32	77	338	184.00	105.16
2018	42	111	506	1 235.69	152.71
2019	45	130	624	1 407.65	191.50

2.3.2 高值药品采购情况

根据纳排标准,共有 21 种罕见病的 30 种药品属

于罕见病高值药品,其中医保目录外 19 种、医保乙类报销 11 种。

2017—2019 年有 7 种疾病的 8 种高值药品有采购记录。与 2017 年相比,2018 和 2019 年罕见病高值药品的采购 DDDs 的同比增长率分别为 2.50% 和 34.23%,分别占当年罕见病药品采购 DDDs 的 3.76%、0.57% 和 0.68%;采购金额的同比分别占 34.48%、22.69% 和 16.39% (表 5)。

2.3.3 药品的实际使用人数及比例

选取国内外仅有一种上市高值药品用于治疗 的 3 种罕见病为例,计算药品的实际使用人数及比例。覆盖率最高的仅为 3.06%。

表 5 2017—2019 年高值药品的采购情况

治疗疾病	药品名称	DDD(s)(万)			采购金额(万元)		
		2017 年	2018 年	2019 年	2017 年	2018 年	2019 年
糖原累积病 II 型	阿糖苷酶 α	-	-	0.00	-	-	142.16
系统性硬化症	波生坦	13.80	49.86	19.21	3 221.24	7 793.59	3 088.15
高苯丙氨酸血症	沙丙蝶呤	-	0.00	0.07	-	19.39	290.36
肌萎缩侧索硬化/渐冻症	依达拉奉*	691 26.18	70 819.29	94 618.75	359 343.39	336 441.50	305 518.76
戈谢病	伊米苷酶	-	0.14	0.32	-	2 202.48	4 622.44
多发性硬化	重组人干扰素 β-1b	-	-	487.92	-	-	240.60
	重组人干扰素 β-1a	-	-	0.43	-	-	1.26
特发性肺动脉高压	伊洛前列素	0.01	0.00	-	60.46	2.50	-
	合计	69 139.98	70 869.29	95 126.71	362 625.08	346 459.46	313 903.73

注:* 表示药品并非仅用于治疗罕见病。

表 6 罕见病高值药品的实际使用人数及比例

药品名称	治疗疾病	国内患者估算数(人)	年治疗费用(万元)	2019 年采购金额(万元)	实际使用人数	实际使用比例(%)
阿糖苷酶 α	糖原累积病 II 型	12 966	58	142.2	2.5	0.02
沙丙蝶呤	高苯丙氨酸血症	133 692	4	290.4	72.6	0.05
伊米苷酶	戈谢病	2 357	64	4 622.4	72.2	3.06

3 讨论

3.1 我国罕见病药品可获得性有待改善

中国近十年准入国外罕见病治疗药物的品种数持续增长,但尚不及国外同期上市品种数的三成。^[11]我国大陆地区已上市的罕见病药品仅占全球已上市药品的 58.9%,16 种疾病仍面临“境外有药,境内无药”的问题;24.2% 的中国大陆上市药品尚未注册罕见病适应症,20 种罕见病患者仍面临着所有药品均为超适应症用药的问题。市场准入率不足一定程度上与缺乏法律制度保障和支持、罕见病药品研发成本高导致药企新药研发能力低等有关。^[12]虽然有研究认为,超说明书用药在罕见病治疗领域有合理性与必要性,但由于且缺乏安全性、有效性研究以及风

险监控,是存在一定风险的。^[13]

3.2 我国罕见病药品可负担性有改善,但部分罕见病药品费用高昂、可负担性差

本研究通过国谈和集采,2018 年罕见病药品整体使用数量的增长显著高于金额上涨。但高值罕见病用药无论是数量(DDD(s))还是金额增长都有限,且部分高值罕见病药品覆盖的患者极为有限,这与陈敏^[11]等得出的我国罕见病治疗药物品种和数量缺乏,价格昂贵,患者用药可及性不足的结论相一致。

造成这种现象的重要原因是罕见病药品的医保准入及待遇保障尚不充分。我国境内已上市但未纳入医保的罕见病药品几乎都属于高值、超高值药品。其中近 10 种药物的年治疗费用超百万元,以治疗费用最少的沙丙蝶呤为例,费用也在 4 万~10 万元/

年,报销后的个人负担也超过了 WHO 家庭灾难性卫生支出的标准。其次,即使经过国谈,可能仍存在可负担性较差的问题。以 2021 年 11 月国谈的诺西纳生为例,单价约 3.3 万元,首年药费近 20 万元,以后每年约 10 万元,如果仅依靠基本社会医疗保险平均报销率 50%~70% 计算,家庭年药费首年 6 万~10 万元,以后每年 3 万~5 万元,仍会导致家庭灾难性卫生支出。单纯依靠基本社会医疗保险的待遇政策,对于罕见病药物尤其是高值药物的报销水平低,大量患者未能接受治疗或没有服用特异性药物,易导致患者家庭因病致贫、因病返贫。^[14]

4 建议

4.1 完善罕见病用药保障法律体系

要从预防和减少贫困,避免因病致贫、因病返贫的角度提高对罕见病用药保障立法的认识。借鉴国际经验,首先完善现有法律法规中支持罕见病药物研发、市场准入的法条;其次,积极推动在医保准入、用药保障、医疗机构使用等方面设立法条,形成对于罕见病用药全链条的法律保障体系;并加强立法后的监督落实。

4.2 多部门协作为罕见病药物准入保驾护航

罕见病药物的准入可分为市场准入和医保准入,后者又分为国家医保药品目录准入以及限定支付范围的准入。无论是哪种准入,都需要医疗机构、卫生健康部门、药品监督管理部门、医保部门等多方共同参与,才能及时、高效、充分地将临床急需的罕见病药物纳入医疗保障范围。

4.3 建立多层次、分类的罕见病用药保障政策体系,构建个人负担封顶的罕见病用药保障制度

仅依靠基本医疗保险无法满足罕见病药品特别是高值药品的保障需求,要逐步建立起多层次的罕见病用药保障体系^[15],包括各种社会性补充医疗保险、医疗救助基金、商业医疗保险、捐助、慈善等等,缓解基本医疗保险基金的压力。

按照疾病负担的严重程度,罕见病药物可以分类两类。一类药物是通用型药物,可治疗含罕见病在内的多种疾病,这些药物多已纳入医保目录内或经过国谈、集采。这些药物有较好的可及性。考虑到罕见病患者持续用药等带来的累计疾病负担较重,可以整合现有待遇保障政策,加大报销力度,对罕见病患者进行深度保障。另一类药物是专用罕见病药物,适应症人群很窄,一般定价非常高,远远超越了普通中国家庭的承受能力。此类药物需要提高

统筹层级的基础上,构建以补充医疗保险为主的多层次用药保障制度。

作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Gong L, He Q. Establishing a rare diseases center: Experiences from Western China[J]. *Intractable & Rare Diseases Research*, 2021(10): 60-61.
- [2] 葛琳,魏翠洁,史录文,等. 中国罕见病用药现状研究[J]. *北京医学*, 2018(40): 432-434.
- [3] 赵恒. 山东地区罕见疾病流行病学现状调查研究及分析[D]. 济南: 济南大学, 2014.
- [4] 丁锦希,孙晓东,季娜,等. 中美罕见病药物可及性评价及其法律保障制度研究[J]. *中国药学杂志*, 2011, 46(14): 1129-1132.
- [5] 刘鑫,李建涛,张鹏霄,等. 中国孤儿药现状及与国外对比分析研究[J]. *中国药学杂志*. 2019(54): 839-846.
- [6] Onakpoya I J, Spencer E A, Thompson M J. Effectiveness, safety and costs of orphan drugs: an evidence-based review (vol 24, e007199, 2015) [J]. *BMJ Open*, 2015: 5.
- [7] 黄如方,邵文斌. 中国罕见病药物可及性报告 2019 [R]. 罕见病发展中心, 2019.
- [8] Xu K, Evans D B, Kawabata K, et al. Household catastrophic health expenditure: a multi-country analysis [J]. *Lancet*, 2003, 362(9378): 111-117.
- [9] Li C, Young B R, Jian W. Association of socioeconomic status with financial burden of disease among elderly patients with cardiovascular disease: evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Survey [J]. *BMJ Open*, 2018, 22, 8(3): e018703.
- [10] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学(第 18 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [11] 陈敏,郎炳辰,张伶俐,等. 我国进口孤儿药可及性的调查研究[J]. *中国药学杂志*, 2017(52): 702-705.
- [12] 刘芸男,彭荣荣,杨小丽. 实现我国罕见病药品可及性的困境与对策研究[J]. *中国卫生经济*, 2020(39): 30-32.
- [13] 刘鑫,唐彦,左玮,等. 国外孤儿药综合评价概述及启示[J]. *临床药物治疗杂志*, 2020(18): 85-88.
- [14] 郭晋川,董咚,孙荣甲,等. 2020 罕见病医疗援助工程多方共付实践报告[R]. 北京疼痛挑战基金会, 2021.
- [15] Kang Q, Jin C, Li D. Focusing on basic data and a model of healthcare security for rare diseases: The Multidisciplinary Expert Seminar on Healthcare Security for Rare Diseases in China was held in Beijing [J]. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2019(8): 224-225.

[收稿日期:2021-12-07 修回日期:2022-02-04]
(编辑 薛云)