

真实世界研究与创新药物价值



宣建伟^{1,2}, 李幼平³

1. 中山大学药学院医药经济研究所 (广州 510006)
2. 美国佛罗里达大学药学院 (美国佛罗里达 32611)
3. 四川大学华西医院中国循证医学中心 (成都 610041)

【摘要】 随机对照试验 (RCTs) 是在严格选定的人群里开展的研究, 以确保研究结果不受外界各类干扰因素影响并提供有关安全性和有效性的证据信息。真实世界研究是创新技术及药物上市后开展的研究, 其通过收集创新技术及药物在临床使用中的实际效果数据, 帮助医疗决策者了解新的药物在其被使用的不同医疗环境中所能发挥的真实效果。RCTs 是真实世界研究的基础, 真实世界研究是 RCTs 的有益补充。医保数据库是真实世界数据研究的重要数据库之一。目前我国医保正进入新的定位时期, 由被动支付、补偿向以价值为基础的战略购买转变, 以期参保者购买最佳性价比的服务。医保作为民众的医疗基金管理方, 需要建立一个成熟、完善、以价值为基础、以临床结果为导向为目标的机制。医保考虑的核心是价值, 是创新药物及技术的性价比而不单一分开地看疗效或价格。展示创新药物价值是医保评估中至关重要的一环。笔者认为创新技术或药物全面价值的评估具体包含临床价值, 经济价值, 患者价值和社会价值四个维度。

【关键词】 真实世界研究; 临床价值; 经济价值; 患者价值; 社会价值

Real world research and demonstration of innovative drug value

XUAN Jianwei^{1,2}, LI Youping³

1. Sun Yat-Sen University Health Economic Research Institute, Guangzhou, 510006, P.R. China
 2. College of Pharmacy, University of Florida, Florida, 32611, U.S.A
 3. Chinese Evidence-Based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R. China
- Corresponding author: XUAN Jianwei, Email: jwx02467@gmail.com

【Abstract】 Randomized double-blind clinical trials (RCTs) conduct researches in carefully selected populations to ensure that the results of RCTs are unaffected by external disturbances and provide evidence of safety and efficacy. Real-world researches further help to understand the real world effects of new technologies in different medical environments after-market authorization. RCTs are the evidence foundation of real-world researches, and real-world researches provide valuable complement to RCTs. Medical insurance database is one of the most important database in real-world researches. Now, China's national medical insurance is entering a new era and transits from passive payment and compensation into a value-based strategic purchase mechanism for its insured population to buy the most cost-effective services. It is necessary to establish a mature, well-organized and value-based mechanism. The core of such mechanism is values, which is the price/performance ratio of innovative medicines and technologies rather than looking at the price solely. Demonstrating innovative drug value is an essential part of health care assessment. The authors argue that the assessment of the overall value of innovative technologies or medicines should include and based on the following four dimensions: clinical value, economic value, patient value and society value.

【Key words】 Real-world research; Clinical value; Economic value; Patient value; Society value

当今社会, 数据已渗透到每一个行业和业务职能领域, 海量数据不断产生, 生成速度越来越快, 大数据 (big data) 时代已经来临。随着数据挖掘与

分析、云计算等信息技术手段的发展, 这些具有大容量、高速度、多样性、高价值的大数据能够在商业、生活、医疗及其他领域中获取、分析和应用。大数据收集及其同步挖掘和证据生产合成的实用化推动决策从基于经验和直觉向基于数据、分析和证据迅速转变。长期困扰医疗行业的海量和非结

构化数据无法进行有效分析的问题也有了新的解决手段和方法, 长期累积的海量真实世界医疗历史数据将被分析利用, 以发挥更大价值。

我国拥有全球最多的人口, 临床数据极为丰富, 但大多以孤岛形式存在, 迫切需要进行在周密顶层设计下的医疗卫生大数据的优化整合, 成立多个区域卫生数据平台—真实世界医疗大数据库和大医院数据联盟体, 并参照国际经验在确保患者隐私的前提下开放真实世界医疗大数据进行研究, 以生产高质量证据支持临床实践、医疗管理及循证决策。

1 真实世界研究的意义

2007年, 美国食品药品监督管理局(FDA)、国际药物经济学与结果研究协会(ISPOR)定义真实世界医疗大数据为: 除传统临床试验以外的医疗数据^[1,2]。医疗大数据来源主要包含: ① 医疗从业者提供的电子医疗档案、健康档案、临床测试结果、临床评估记录; ② 来自患者的社交网络、行为数据及患者提供的结果研究数据; ③ 医药企业提供的市场营销数据、医疗数据、研发数据; ④ 医保机构持有的报销数据、管理人群等基本数据; ⑤ 政府管理机关制定的政策和规范数据。这些海量的复杂数据, 通过科学、规范、同步、动态的真实世界大数据分析, 能更好地发挥其应有的价值, 为临床医疗决策管理、医保支付决策及政府卫生政策的制定提供证据支持, 促进决策机制从行政决策到专家决策最终到证据决策的转化。

真实世界医疗大数据研究不同于传统意义上的随机临床对照试验(RCTs)。两类研究各有优劣, 分别回答不同的医疗问题, 两者既不能相互取代, 也不存在相互对立, 而是互为基础、互相补充。

1.1 RCTs

RCTs在严格选定的特定人群里开展研究, 以确保该研究结果不受外界各类干扰因素影响, 从而提供有关有效性和安全性的临床证据, 用于回答“该不该”在人群中使用该创新技术及药物的问题。RCTs结果使审批部门和使用用户对创新技术及药物的疗效和安全性有足够信心, 适用于如新药、新设备、新材料的GCP(Good clinical practice)研究。

但RCT严谨的研究设计及严格的入组标准也导致其研究结果可能不适宜直接在临床实践中应用。如RCTs常选择性排除孕妇、老人、儿童、危重患者和患有致死性疾病的患者入组以保障其研究

结果的可比性。但在临床实践中我们无法选择性治疗或拒绝治疗每一个门诊及住院患者。我们需要创新技术及药物在孕妇、老人、儿童、危重患者及患有致死性疾病患者中的临床数据以指导临床诊疗决策。同样, 医保决策者更关注创新技术及药物在医保人群中的真实疗效和性价比, 而非依据RCTs结果直接进行卫生经济决策。如创新降血脂药在RCTs研究中显示能降低50%的血脂。该企业根据50%的降血脂临床结果为该药定价为50元一天。但若医保纳入该创新降血脂药后发现, 由于患者依从性、人群亚组特异性及其他因素导致该创新降血脂药在全体医保人群中的血脂降幅仅为30%。医保为什么要支付50元一天的价格而不是30元一天的价格来获取全体人群30%的血脂降幅?

1.2 真实世界研究

真实世界研究是在创新技术及药物上市后开展的研究, 通过收集创新技术及药物在临床使用中的实际效果数据, 帮助医疗决策者了解其在不同医疗环境中所能发挥的真实效果, 用于回答创新技术及药物在不同人群中“该怎么用”、“支付多少钱”的问题。

1.2.1 真实世界医疗大数据的可获得性是真实世界研究能否开展的前提 一个良好的真实世界数据库不仅数据量大, 病种覆盖范围广, 辐射地域面积大, 还需获得患者的全面、长期可追踪的数据以获取远期疗效指标。如一个基于医疗电子病历(electronic medical record, EMR)数据库的研究追踪了我国50余万糖尿病患者。其中部分患者随访长达10年。该研究发现糖尿病患者的3年不良事件发生率(如心绞痛、脑卒中、眼底视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病足/坏疽)约为1年不良事件发生率的2倍。

1.2.2 医保数据库也是进行真实世界数据研究的重要数据库之一 中山大学药学院医药经济研究所基于2014和2015年医保大数据的对比研究显示: 广州医保乙肝门特政策的实施, 使乙肝患者医疗覆盖率达到从2014年的82%增加到2015年的95%。患者自付比例由53%显著下降到33%, 极大地降低了患者的经济负担。临床指南推荐的一线乙肝治疗药物使用率提高, 一线药物的患者治疗依从性大幅提升。药物持有率由2014年的65%增到2015年的84%, 提示患者远期疗效将获得改善。

1.2.3 回顾性研究也属于真实世界研究范畴 苏州大学陈苏宁等对苏州大学附属第一医院2011至2014年335位慢性粒细胞白血病患者开展了回顾

性分析,探索酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 纳入江苏省医保报销后对临床效果和社会成本的影响,其结果表明将 TKI 纳入报销后,患者治疗 12 个月获得主要分子学反应和完全细胞遗传学反应显著高于未纳入报销前。将靶向药物纳入医保报销后,人均社会总成本(包括降低骨髓移植的经济负担、减少患者及看护者的劳动力损失)比报销前显著下降。

2 创新技术、创新药物的价值

随着创新医疗科学技术的发展,人均卫生资源需求量显著增加,人均期望寿命增长,如何合理有效地利用卫生资源已成为政府、社会和个人必须面对的问题。政府(作为付费方)需鼓励创新药物及创新技术的使用,但受总体支付能力限制,不可能把层出不穷的新药及创新技术照单全收到医保名单中,必须找到一个公平的方式评价哪些新药/新技术的性价比最高可纳入医疗支付系统。因此,创新药物价值的体现成为了聚焦点。而我国医保正进入新定位阶段,由被动支付、补偿向以价值为基础的战略性地购买转变,以期参保者购买最佳性价比的服务。中国医保作为民众的医疗基金管理方,需要建立一个成熟、完善、以价值为基础、以临床结果导向为目标的机制。医保考虑的核心是价值,是创新药物及技术的性价比而非单一的疗效或价格。展示创新药物价值将是未来医保评估中至关重要的一环,我们认为创新技术或药物全面价值的评估应包含以下四个维度:

2.1 临床价值

临床价值为一切价值评估的基础。临床价值的评估应着重评估该药品是否具有临床创新性,是否能更好地满足患者的临床需求。临床价值评估的最初依据为临床研究数据及 CFDA 用于审评的证据和结论,但仅依靠 CFDA 数据尚不足以满足医保决策的需求,政府还必须了解该创新药物及技术在全体医保参保人群中的临床价值。这就需各类真实世界研究数据的支持。医保系统应鼓励企业在医保人群中进行真实世界研究并上报该类资料支持医保谈判及医保目录调整。

2.2 经济价值

经济价值评估是运用经济分析方法将临床价值转化为经济价值。着重评估该创新药品或技术的经济性。经济性包括两个方面:①通过成本-效益模型综合评估该药品/技术的性价比。②通过基金冲击模型评估医保基金纳入该药品/技术的承受

或者支付能力。即医保只支付具有性价比的创新药品及技术,但具有性价比的创新药品及技术也不能都支付,而应根据各地医保基金自身支付能力并按创新药品及技术的性价比高低决定是否支付。

卫生经济学的核心是评估创新药物和技术总体的性价比,以确定被评估药物及技术是否“物有所值”。评估关键是把一个创新药品/医学技术的临床价值转换成经济价值,着眼总体价值的评估而不局限于单一的价格对比。如果创新药物及技术虽比现有药物贵,但因疗效更高,产生了临床价值的增值,如避免了患者中风、骨折和心梗等发生,从而降低了其他方面的费用。同时,卫生经济学评估也应着重总体花费和健康效益的平衡,不仅应展示各干预手段的总体治疗费用,并要从真实世界角度去评估,展示治疗干预方案能够获得的最佳人群健康效益。

卫生经济学在医保决策评估中的应用将会为医保目录的准入标准和医疗服务的支付标准,为以价值为基础的创新药物及技术的价格制定及医保基金的总体风险评估提供科学依据,实现支持医保政策的精准决策,并为未来的医保目录动态调整机制及高值药品/器械谈判奠定价值基础。从政策上引导药品及医疗器械企业提供其产品具有临床及经济学差异化价值的证据,鼓励开发具有较高临床及经济价值的创新专利药物及创新器械,将有助医药产业的发展,形成良性循环。

2.3 患者价值

患者价值的评估着重评估该创新药品及技术,在改善患者临床症状以外能否进一步提高患者生命质量,降低不良反应,改善患者疾病转归路径。该评估主要依据以患者价值为中心的临床结果来进行。而传统 RCTs 设计无法完全满足这方面的证据要求。如果上市后的 IV 期临床及真实世界研究能填补相应空白,则医保应鼓励企业进行临床试验、生产证据并提交相应资料。

2.4 社会价值

社会价值的评估着重评估该创新药品及技术对社会带来的整体价值,包括对某种疾病的预防、根治及对社会生产力的提高等。该评估主要依据临床研究、疾病负担研究及流行病学研究。该类价值数据的产生将有助于政府的全面决策。

3 结语

真实世界研究有助于提高医保精准管理,展示创新药品及技术的价值,是卫生技术评估中至关重

要的一环。医保目录制定、谈判证据及支付决策均应基于被评估创新药品及技术临床价值、经济价值、患者价值和社会价值。

参考文献

- 1 ISPOR Connection. Real-life data: a growing need. Available at: <http://www.ispor.org/News/articles/Oct07/RLD.asp>.
- 2 U.S. Department of Health and Human Services of Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health of Center for Biologics Evaluation and Research. Draft guidance for industry and food and drug administration staff- use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices. Available at: https://www.cdc.gov/cliac/pdf/Addenda/cliac0811/T_addendum_FDA_Draft_Guidance_for_Mobile_Medical_Devices.pdf.
- 3 大数据医疗的五大方向. Available at: <http://www.raincent.com/content-10-2935-1.html>.
- 4 周光华, 辛英, 张雅洁, 等. 医疗卫生领域大数据应用探讨. 中国卫生信息管理杂志, 2013, 10(4): 296-300.
- 5 王潇, 张爱迪, 严谨. 大数据在医疗卫生中的应用前景. 中国全科医学, 2015, 18(1): 113-115.

收稿日期: 2018-01-22 修回日期: 2018-03-26

本文编辑: 樊斯斯