

**编者按:**为深入学习贯彻习近平新时代中国特色社会主义思想,落实2021年全国宣传部长会议和全国卫生健康工作会议精神,聚焦中国共产党成立以来卫生健康事业历史进程中的重要决策、活动及成果,从不同角度和层面展现卫生健康事业发展的重要成就,我刊特从2021年7月起开设“党为人民谋健康的100年”专栏,从我刊实际出发,陆续推出一系列我国健康卫生事业与药理学工作结合的相关文章,从而助力提高人民健康水平制度保障、坚持和发展中国特色卫生健康制度。本期专栏文章《效率边界分析对我国药物经济学评价方法的启示》介绍了药物经济学评价方法效率边界分析操作过程中的关键步骤,并结合案例演示,有针对性地列出了其与当前主流药物经济学评价方法(成本-效用分析、成本-效果分析)的异同;同时,结合我国现阶段实际提出相应建议,以期为我国药物经济学评价和相关决策提供借鉴。

## 效率边界分析对我国药物经济学评价方法的启示<sup>△</sup>

张婧<sup>1\*</sup>,王欣<sup>2</sup>,席晓宇<sup>1#</sup>(1.中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心,南京 211198;2.杭州医学院药学院,杭州 310053)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3044-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.17



**摘要** 目的:为我国药物经济学研究提供借鉴。方法:梳理介绍效率边界分析(EFA)操作过程中的关键步骤,结合案例演示,比较EFA与成本-效用分析(CUA)、成本-效果分析(CEA)的异同点,并结合我国实际提出EFA对我国药物经济学评价和相关决策的启示。结果与结论:EFA的研究框架大致可以分为成本测算、效益界定、模型建立、增量分析和敏感性分析等5个部分。效益指标是EFA中健康产出的测量指标,包括临床指标和综合指标两种类型,其中综合指标的应用更为广泛。构建效率边界时,一般以干预措施的效益为纵坐标、干预措施的成本为横坐标,以特定疾病领域内各备选干预措施的成本-效益坐标点构成成本-效益平面边界,研究者通过判断各备选干预措施与效率边界的相对位置来进行经济性评价。意愿支付阈值在数值上等于效率边界外延射线斜率的倒数。总体来讲,EFA与CUA、CEA相似,都需要明确成本和健康产出、模型分析、数据来源和不确定性分析等内容;但EFA在干预措施与对照选择、评价结果的表现形式、意愿支付阈值等方面与CUA、CEA不同。建议我国支付方可以考虑利用EFA推算特定疾病领域的意愿支付阈值以保证部分短缺药品的可及性;建立特定疾病医疗保险数据库,在规范数据质量的同时形成一定的评判标准;联用多种药物经济学评价方法以丰富申报资料,既保证干预方案的临床价值又保证其经济性。

**关键词** 效率边界分析;药物经济学;评价方法;启示

**Enlightenment of Efficiency Frontier Approach on the Methods of Pharmacoeconomic Evaluation in China**  
ZHANG Jing<sup>1</sup>, WANG Xin<sup>2</sup>, XI Xiaoyu<sup>1</sup>(1. Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. School of Pharmacy, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310053, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To provide reference for pharmacoeconomic study in China. **METHODS:** The key steps in the operation process of efficiency frontier approach (EFA) were analyzed; the similarities and differences of EFA with cost-utility analysis (CUA) and cost-effectiveness analysis (CEA) were compared on the basis of case demonstration; the enlightenment of EFA to pharmacoeconomic evaluation and related decision-making in China were puts forward combined with the practice of China. **RESULTS & CONCLUSIONS:** The research framework of EFA could be roughly divided into 5 parts: cost calculation, benefit definition, model establishment, incremental analysis and sensitivity analysis. Benefit indicators were the measurement indicators of health output in EFA, including clinical indicators and comprehensive indicators, among which comprehensive indicators were more widely used. When constructing the efficiency frontier, the benefit of the intervention measures was generally taken as the ordinate and the cost of the intervention measures as the abscissa. The cost-benefit coordinate points of each alternative intervention measure in a specific disease field constituted the cost-benefit plane frontier. Researchers conducted economic evaluation by judging the relative position between each alternative intervention measure and the efficiency frontier. The willingness to pay threshold was numerically equal to the reciprocal of the ray slope outside the efficiency frontier.

<sup>△</sup>基金项目:国家自然科学基金(青年科学基金)资助项目(No.72004230)

\* 硕士研究生。研究方向:药物经济学、医药卫生政策。电话:025-86185211。E-mail:2020170465@stu.cpu.edu.cn

# 通信作者:研究员,博士生导师。研究方向:药物经济学、医药卫生政策。电话:025-86185211。E-mail:xixy@cpu.edu.cn

Generally speaking, EFA was similar to CUA and CEA. All of them needed to clarify the cost and health output, model analysis, data source and uncertainty analysis; however, EFA was different from CUA and CEA in intervention measures and control selection, expression form of evaluation results, willingness to pay threshold, etc. It is suggested that the payers in China can consider using EFA to calculate the willingness to pay threshold of specific disease areas to ensure the accessibility of some drugs in short supply; establish a health insurance database of specific diseases to standardize the data quality and form a clear evaluation standard at the same time, or combine a variety of pharmacoeconomic evaluation methods to enrich the application materials so as to ensure both clinical value and economy of the intervention measure.

**KEYWORDS** Efficiency frontier approach; Pharmacoeconomics; Evaluation method; Enlightenment

自20世纪90年代以来,药物经济学评价在卫生决策过程中发挥着越来越重要的作用。大多数国家和地区的药学经济学评价指南均推荐了多种分析方法,其中成本-效用分析(cost-utility analysis, CUA)和成本-效果分析(cost-effectiveness analysis, CEA)的应用最为广泛<sup>[1]</sup>。CUA和CEA分别使用质量调整生命年(quality adjusted life years, QALYs)和临床指标作为健康产出指标,且评价结果都需要与意愿支付阈值相比较才能判断各备选干预措施的经济性。目前,我国尚未有明确的意愿支付阈值,《中国药物经济学评价指南(2020)》也仅建议使用1~3倍全国人均国内生产总值作为QALYs的阈值<sup>[2]</sup>,但我国各地区经济发展不平衡,此阈值并不一定符合我国各地区的实际情况<sup>[3]</sup>。

德国的社会保障体系和医疗保险制度与我国相似,但其卫生保健质量与经济研究所(Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG)没有直接使用CUA、CEA等较为主流的药学经济学评价方法,而是基于德国国情使用了成本-效益评估(cost-benefit assessment, CBA)<sup>[4]</sup>。该方法包括效率边界分析(eficiency frontier approach, EFA)和预算影响分析两部分,前者用于评估干预措施的经济性,而后者用于评估干预措施的可负担性。CBA一般以货币和效益指标分别作为成本和健康产出指标。在EFA评价中,多个具有经济性的干预措施构成了某特定疾病成本-效益平面的效率边界,研究者通过判断各备选干预措施与效率边界的相对位置来进行经济性评价<sup>[5]</sup>。相较于其他药学经济学评价方法,EFA能够利用现有干预措施的相关信息来推算特定疾病领域的意愿支付阈值,进而辅助判断新干预措施是否应被纳入支付范围。

除了德国,比利时、法国等国的官方机构和学者也都推荐在药物经济学评估中使用EFA<sup>[5-10]</sup>,这为EFA的推广应用提供了丰富的理论基础和实践经验。目前我国鲜有学者应用EFA开展药物经济学评价。鉴于德国社会保障体系和医疗保险制度与我国的相似性,分析EFA的应用原理及思路对我国确定特定疾病领域的意愿支付阈值可能具有一定的借鉴价值。基于此,本文将梳理并介绍EFA操作过程中的关键步骤,然后有针对性地比较EFA与CUA、CEA的异同点,结合我国实际提出

EFA对我国药物经济学评价和相关决策的启示。

## 1 EFA介绍

德国IQWiG于2009年首次发布了《EFA:评估CBA的一般方法》(以下简称“《一般方法》”),并将其用于指导EFA相关研究的开展,最新版于2020年发布,为第6版<sup>[11-12]</sup>。EFA的基本原理是增量分析,即通过比较各干预措施之间的投入(成本)和产出(效益)来进行决策。EFA的研究框架大致可以分为成本测算、效益界定、模型建立、增量分析和敏感性分析等5个部分,其中效益界定和增量分析的操作细则与CUA、CEA等主流药学经济学评价方法存在一定的差异。因此,本文将着重分析EFA如何选取效益指标、如何构建效率边界以及如何提供决策信息。

### 1.1 选取效益指标

效益指标是EFA健康产出的测量指标,其选取的基本原则是从患者的角度评价其健康状况和治疗效果,包括临床指标和综合指标两种类型<sup>[11-12]</sup>。临床指标是与患者密切相关的、能够直接描述健康状态具体变化的产出指标,包括血压、血糖、血脂等中间指标,或死亡率、发病率、生存年限等终点指标。综合指标是由多个维度的产出指标合并而成的,其能够从患者身体、心理、社会功能状态等多方面综合评价其总体健康状况,包括QALYs和伤残调整生命年等指标。当干预措施具有多个重要健康产出指标时,研究者需要针对不同的临床指标分别构建效率边界,而不同效率边界的结果可能有所冲突,因此综合指标的应用在EFA实际操作过程中更为广泛。

除了QALYs和伤残调整生命年,EFA中的综合指标还可以通过基于偏好关系的多准则决策分析来确定。例如,研究者可以基于患者的偏好来权衡临床效果、不良事件、生活质量等多个指标并分配“权重”(即相对重要性),使用加法模型或乘法模型确定适用于该特定疾病领域的综合指标<sup>[13]</sup>。

### 1.2 构建效率边界

构建效率边界时,一般以干预措施的效益为纵坐标、干预措施的成本为横坐标,特定疾病领域内各备选干预措施的成本-效益坐标点构成了成本-效益平面。对于任意两个干预措施坐标点之间的连线而言,其斜率代表了单位成本增加所产生的效益,正斜率表示成本增

加、效益增加,负斜率则表示成本增加、效益减少。

研究者通过逐步选择具有成本-效益优势的干预措施来构建效率边界,其形成示意图见图1。如图1所示,成本-效益平面内共有A、B、C、D、E等5种备选干预措施。基于原点将纵轴顺时针旋转扫描遇到的第1个干预点为C点,效率边界的第一部分就是将原点(无干预措施)和C点连接起来得到的直线(图1A);然后,以C点为原点建立假想坐标轴,再顺时针旋转纵轴遇到的第1个干预点为E点(图1B);同理又以E点为原点建立假想坐标轴,再顺时针旋转纵轴遇到下一个干预点A点(图1C)。效率边界的第二部分就是将C、E、A点连接起来得到的折线。效率边界的最后部分是EA连线线性外推形成的射线。因此,具有成本-效益优势的干预措施C、E、A构成了该疾病领域的效率边界。相比之下,干预措施B和D不具有成本-效益优势(成本更高,效益却更低)。

在效率边界形成的基础上,EFA还需要报告增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)和该疾病领域的意愿支付阈值。意愿支付阈值在数值上等于效率边界外延射线斜率的倒数。EFA结果示意图见图2(图中, $\Delta\text{costs}$ 代表新干预措施X相对于干预措施A增加的成本, $\Delta\text{benefit}$ 代表效率边界上与新干预措施X花费相同成本的干预措施相对于干预措施A增加的效益, $\Delta\text{benefit}_1$ 代表新干预措施X相对于干预措施A增加的效益)。由图2可见,X与A之间的ICER值为 $\Delta\text{costs}/\Delta\text{benefit}_1$ ,意愿支付阈值为 $\Delta\text{costs}/\Delta\text{benefit}$ ,ICER小于意愿支付阈值,说明新干预措施X相对于干预措施A更具有经济性。

### 1.3 提供决策信息

新干预措施与效率边界的相对位置为支付方提供了决策信息。EFA决策示意图见图3。如图3所示,效率边界将成本-效益平面划分为经济性和非经济性两个区域,新干预措施X始终位于效率边界的上方,具有经济性,说明其价格设置较为合理,将进入支付准入环节,并可在支付准入失败的情形下由仲裁机构参考CBA结果作出支付决定;新干预措施Y始终位于效率边界的下

方,不具有经济性,说明其价格设置不合理,将转入参考价格体系进行评估,并以CBA结果作为基础证据<sup>[14]</sup>。

新干预措施与效率边界最后一个节点的相对位置也能为支付方提供决策信息。由图3可见,新干预措施X和Y分别位于效率边界上方和下方,若新干预措施X位于干预措施A的右上方,说明新干预措施X的效益和成本都高于其他干预措施,需要进一步进行预算影响分析,以评估其支付比例;若新干预措施X位于干预措施A的左上方,说明相比于干预措施A,新干预措施X的成本更低且效益更高,具有绝对优势,且该疾病领域的效率边界可能因新干预措施X的出现而发生形状上的改变。若新干预措施Y位于干预措施A的右上方,说明新干预措施Y的效益和成本都高于其他干预措施,可以考虑降价以提高新干预措施Y的经济性;若新干预措施Y位于干预措施A的右下方,说明相比于干预措施A,新干预措施Y的成本更高而效益却更低,可以拒绝将其纳入支付范围。

## 2 方法示例

本章节以心血管疾病领域的干预措施为例,运用EFA比较各干预措施的经济性。以低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)达标率(%)为纵坐标、以干预措施的成本(元)为横坐标,构建成本-效益平面,结果见图4。由图4可见,在新干预措施X、Y出现之前,干预措施A和B构成了该疾病领域的效率边界。患者接受干预措施A治疗的LDL-C达标率为10%,干预措施B将LDL-C达标率提高到11%,治疗成本从750元增加到1500元。新干预措施X、Y分别实现了70%、90%的LDL-C达标率。根据EFA定义的意愿支付阈值,新干预措施X和Y的治疗成本分别在45750、60750元以下具有经济性,而新干预措施X和Y的治疗成本分别为6500、7500元,远低于上述阈值。因此,新干预措施X、Y价格较合理,可被纳入支付范围。此时,效益边界的形状将发生改变,干预措施A和新干预措施Y将构成该领域的新效率边界,而干预措施B和新干预措施X位于效率边界下方区域,相较于Y而言为劣势方案,详见图5。

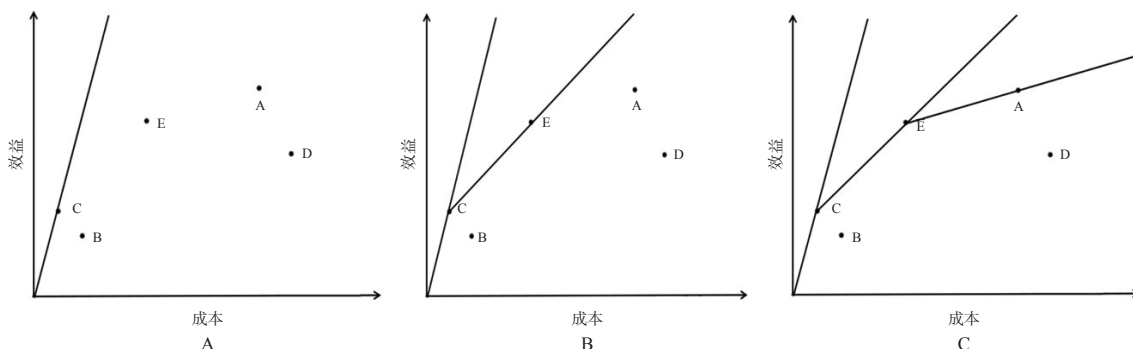


图1 效率边界形成示意图

Fig 1 Schematic diagrams of efficiency frontier formation

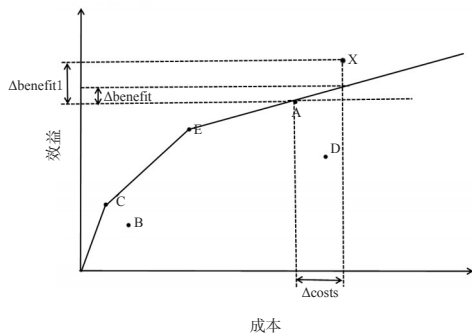


图2 EFA结果示意图

Fig 2 Schematic diagram of the results of efficiency frontier approach

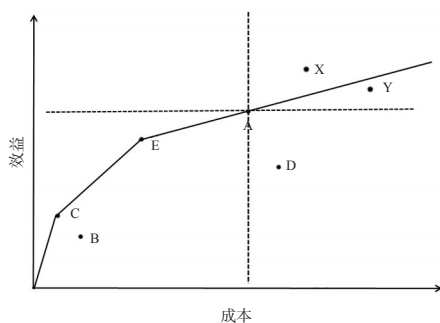


图3 EFA决策示意图

Fig 3 Schematic diagram of efficiency frontier approach and decision

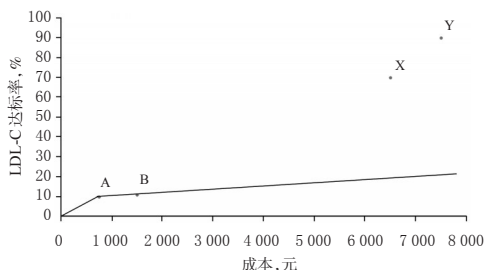


图4 EFA示意图(以心血管疾病领域为例)

Fig 4 Schematic diagram of efficiency frontier approach (taking the field of cardiovascular disease as an example)

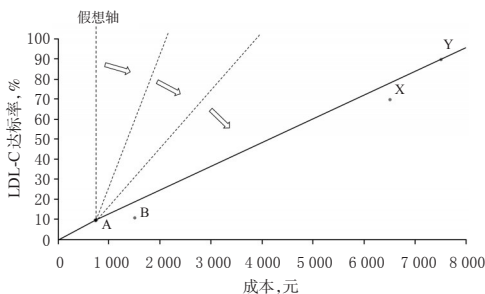


图5 新效率边界形成示意图(以心血管疾病领域为例)  
Fig 5 Schematic diagram of new efficiency frontier formation (taking the field of cardiovascular disease as an example)

### 3 方法比较

针对上文所介绍的EFA操作细则,下文将列出EFA与CUA、CEA之间的异同点。

#### 3.1 相同点

在研究框架方面,EFA与CUA、CEA相似,都需要明确成本和健康产出、分析模型、数据来源和不确定性分析等内容。在健康产出方面,EFA的效益指标既囊括了CUA效用指标的范畴,也囊括了CEA效果指标的范畴。在决策原则方面,EFA与CUA、CEA相同,都需要报告ICER值并按照增量分析结果进行决策。

#### 3.2 不同点

在干预措施与对照选择方面,CUA和CEA可能仅需要选择一种临床最常用、适应证相近、并已经在支付范围内的干预措施作为对照,EFA则必须选择特定疾病领域内的多种干预措施,且对照措施的数目越少,EFA结果的偏倚风险越高<sup>[15]</sup>。此外,CUA可以在不同疾病各干预措施之间作出决策<sup>[2]</sup>,但EFA只适用于同一疾病各干预措施的经济性比较。

在评价结果的表现形式方面,CUA和CEA通常以表格的形式报告结果,EFA则以图表的形式表示评价结果。当评价3个及以上干预措施的经济性时,CUA和CEA需要将多个干预措施按照成本的大小排序,再两两比较进行增量分析;EFA则只需要通过构建效率边界来判断各干预措施所处的位置,就能够直观地呈现比较结果以及哪些干预措施具有经济性。

在意愿支付阈值方面,CUA和CEA需要人为设定外生性的意愿支付阈值,比如1~3倍全国人均国内生产总值,EFA则通过效率边界自动生成评价标准。CUA和CEA的意愿支付阈值能够保证为效率最高的疾病领域优先配置资金,以期最大化地提升健康水平;而EFA的阈值则可以限制资金从一个疾病领域分配到另一个疾病领域,重点考虑单个疾病领域的资源利用效率<sup>[16]</sup>。

### 4 启示

#### 4.1 设置特定疾病领域的意愿支付阈值

目前,我国药物经济学研究文献多以1~3倍全国人均国内生产总值作为意愿支付阈值,但此阈值忽略了经济因素以外的其他影响因素,比如部分干预措施不具有“可替换性”或“可替换性”较低<sup>[1]</sup>。考虑到不同疾病领域或健康状态下的阈值存在差异,德国IQWiG要求针对不同疾病领域分别构建效率边界,这种内生性阈值避免了因统一的标准而拒绝将临床疗效显著但ICER不太理想的干预措施纳入支付范围。例如,对于我国部分临床急需的药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的新药、儿童用药,支付方可以制定高临床价值药品目录,利用EFA推算特定疾病领域的意愿支付阈值和合理的支付水平,此举既能鼓励企业研发、生产以保证患者的用药可及性,也能在一定程度上减轻患者的经济负担。

## 4.2 建立特定疾病领域的医疗保险数据库

我国支付准入工作目前采取的是专家遴选制,专家主观判断和个人经验对结果影响较大,导致药物经济学评价指南中的相关理论与实际准入工作中的评判标准存在或多或少的偏差<sup>[1]</sup>。由于EFA需要比较多种干预措施,德国联邦联合委员会专门建立了特定疾病领域的数据库,以便于企业通过官网查找间接比较的疗效数据,同时也为准入工作提供了透明度较高的评判依据<sup>[2]</sup>。我国也可以尝试建立特定疾病领域的医疗保险数据库,不仅可以减轻企业申报前期重复繁琐的数据筛查和检索工作,还能够保证申报资料中对照措施相关数据的准确性。另外,过往的药物经济学评价结果可以形成某疾病领域一定的评判标准,以供后续申请同一适应证的干预措施参考。

## 4.3 联用多种药物经济学评价方法

QALYs更适用于对患者长期生存状态具有重大影响的疾病<sup>[3]</sup>,比如癌症和截肢。相比之下,高血压、骨关节炎等慢性疾病起病隐匿、病情迁延不愈,患者适应了长期的疾病状态且主观感受麻木,导致QALYs的灵敏度较低、各备选干预措施的效用结果差别较小,最终增加了成本-效用结果的不确定性。对于慢性疾病,支付方可以鼓励企业以CUA为主,联用以临床指标为效益指标的EFA开展该领域的药物经济学评价,不仅可以比较不同评价方法结果之间的差异,而且可以丰富决策信息。若干预方案具有经济性,则可利用效用结果和效率边界等多方面信息开展支付准入工作,减少基金支出;若不具有经济性,则可着重考虑其临床价值、创新性及患者的受益程度,酌情给予部分补偿。

## 5 结语

药物经济学评价方法没有最优方法,每种方法都有各自的优缺点与适用环境。随着药物经济学评价方法的发展,CUA、CEA等主流药物经济学评价方法在某些情况下已无法全面反映药品的价值,这就要求研究者进一步改良和丰富药物经济学评价方法。EFA的特色在于可通过构建特定疾病领域的效率边界来同时比较多种干预措施的经济性,并推算该疾病领域的意愿支付阈值,能够有助于支付方决策、提高基金支出效率和合理配置医疗卫生资源。这可能对今后我国药物经济学研究的开展和相关卫生决策具有一定的借鉴意义和启示作用。

## 参考文献

[1] 叶子平,马佳,刘抚瑶,等.以1~3倍人均GDP作为药物经济学阈值的文献溯源及概念分析[J].中国卫生经济,2020,39(5):72-75.  
[2] 刘国恩.中国药物经济学评价指南:2020[M].北京:中国市场出版社,2020:46-47.  
[3] 高勇博,肖瑶,孙利华.药物经济学评价在阈值缺失情况下缩小备选方案可选范围的方法研究[J].中国新药杂志,2019,28(19):2319-2322.

[4] 宗欣,孙利华.德国药物经济学评价方法对我国的启示[J].中国新药杂志,2013,22(4):387-389.  
[5] VAN DER POL S, DE JONG L A, VEMER P, et al. Cost-effectiveness of sacubitril/valsartan in Germany: an application of the efficiency frontier[J]. Value Health, 2019, 22(10):1119-1127.  
[6] CLEEMPUT I. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition[EB/OL]. (2012-04-02) [2021-01-15]. [http://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents](http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents).  
[7] HAUTE A S. A methodological guide: choices in methods for economic evaluation[EB/OL]. (2012-04-02) [2021-01-15]. <http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application>.  
[8] MÜHIBACHER A C, SADLER A. The probabilistic efficiency frontier: a framework for cost-effectiveness analysis in Germany put into practice for hepatitis C treatment options[J]. Value Health, 2017, 20(2):266-272.  
[9] GISSEL C, GÖTZ G, MAHLICH J, et al. Cost-effectiveness of interferon-free therapy for hepatitis C in Germany: an application of the efficiency frontier approach[J]. BMC Infect Dis, 2015, 15:297.  
[10] GANDJOUR A, GAFNI A, SCHLANDER M. Determining the price for pharmaceuticals in Germany: comparing a shortcut for IQWiG's efficiency frontier method with the price set by the manufacturer for ticagrelor[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2014, 14(1):123-129.  
[11] Institute for Quality and Efficiency in Health Care. General methods for the assessment of the relation of benefits to costs[EB/OL]. (2009-10-19) [2021-01-01]. <https://www.iqwig.de/en/methods/methods-paper/>.  
[12] Institute for Quality and Efficiency in Health Care. General methods: version 6.0[EB/OL]. (2020-11-05) [2021-01-15]. <https://www.iqwig.de/en/about-us/methods/methods-paper/>.  
[13] 凯文·马什.多准则决策分析在卫生决策中的应用[M].何江河,译.上海:上海交通大学出版社,2019:20-30.  
[14] 赵华婷,颜建周,邵蓉.德国临床效益评估对我国创新药医保准入临床价值评价的启示[J].中国新药杂志,2019,28(19):2323-2326.  
[15] NEYT M, VAN BRABANDT H. The importance of the comparator in economic evaluations: working on the efficiency frontier[J]. Pharmacoeconomics, 2011, 29(11):913-916.  
[16] SANDMANN F G, MOSTARDT S, LHACHIMI S K, et al. The efficiency-frontier approach for health economic evaluation versus cost-effectiveness thresholds and internal reference pricing: combining the best of both worlds? [J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2018, 18(5):475-486.  
[17] 李赛赛,徐伟,王煜昊,等.创新药物医保目录准入研究[J].卫生经济研究,2019,36(10):40-43.

(收稿日期:2021-01-22 修回日期:2021-11-14)

(编辑:孙冰)