标题：参加 Medicare D 部分的慢性髓性白血病患者使用格列卫的价格弹性：来自回归不连续设计的证据

简短标题：D部分白血病患者使用格列卫的价格弹性

Samantha E. Clark[1], Ruth Etzioni2, Jerry Radich2, Zachary Marcum[3], Anirban Basu [1]

1. 比较健康结局、政策与经济学研究所（CHOICE），华盛顿大学，美国华盛顿州西雅图。2. 弗雷德·哈钦森癌症研究中心，美国华盛顿州西雅图；华盛顿大学医学院，美国华盛顿州西雅图。3. Aetion公司，美国马萨诸塞州波士顿。

资金：本研究获得了美国国立卫生研究院（NIH）提供的研究资助。资助方未参与研究设计、数据收集与分析、发表决定或论文撰写。

Word count: 3,987

A摘要

目的

评估接受 Medicare D 部分治疗的慢性髓性白血病（CML）患者对品牌伊马替尼的价格弹性，以确定高额自付费用（OOP）是否是导致该人群中观察到的高水平不依从现象的主要原因。

数据来源与研究背景

我们使用 TriNetX Diamond Network（TDN）美国数据库的数据，时间范围为该数据库于 2011 年首次提供数据起，至 2016 年初仿制伊马替尼上市后专利独占期结束。

研究设计

我们采用模糊回归不连续设计，分别估计新确诊慢性髓性白血病患者开始使用品牌伊马替尼时，65岁参保 Medicare D 部分对其依从性和自付费用（OOP）的影响。我们估算相应的需求价格弹性（PED），并通过多种模型设定和稳健性检验评估结果。

Data collection/extraction methods

Data from eligible patients following the application of inclusion and exclusion criteria were analyzed.

Principal findings

我们的分析表明，对于因65岁扩大后的资格范围而加入D部分的个人，初始自付费用显著增加了232美元（95%置信区间（置信区间）：102美元至362美元）。依从性相对较小且不显著地下降了6个百分点（95%置信区间：-0.21至0.08），导致PED为-0.02（95%置信区间：-0.056，0.015）。

Conclusion

本研究提供了有关基于共同保险的福利设计对开始使用品牌伊马替尼的 CML 医疗保险适龄患者所产生财务影响的证据。结果表明，除高额自付费用外，还有其他因素导致这一人群中观察到的大量不依从现象，同时也为有关专科药物患者费用分担设计（PED）的不断增长的文献增添了新的证据。

Keywords: Medicare, specialty drugs, elasticity, regression discontinuity

What is known on this topic

- 专科药物的独特特性意味着，与非专科药物相比，患者依从性可能对自付费用（OOP）更加敏感。

- 伊马替尼是一种疗效显著但价格昂贵的口服专科药物，慢性髓性白血病（CML）患者对其利用不足，而其中大多数患者已达到联邦医疗保险适龄。

- 人们怀疑，在 Medicare D 部分等采用共同保险制系统的医疗保险计划中，品牌伊马替尼的高自付费用是导致该人群中观察到的 20-30% 不依从率的主要原因。

What this study adds

- 尽管参保D部分导致自付费用大幅增加，但慢性髓性白血病患者的依从性相对未受影响。

- Coinsurance-based benefit plans may be putting patients that are on effective, but expensive, specialty drugs like branded imatinib at unnecessary financial risk.

- 未来的研究应考虑除高额自付费用之外的因素，这些因素可能导致CML患者群体中观察到的伊马替尼依从性严重不足。

INTRODUCTION

过去20年来，美国专科药物的使用量大幅增长（1）。尽管许多专科药物能够提高患者的生存率和生活质量，但其高昂的价格已日益受到媒体、政策制定者和患者的关注。这一问题在联邦医疗保险D部分计划中尤为突出：2015年，品牌专科药物仅占所有已配发处方的1%，却占处方药净总支出的30%（2）。由于D部分的福利结构以标价为基础计算费用分摊，因此，开具专科药物处方的患者往往在首次配药后便进入灾难性保险阶段（2022年的自付费用门槛为7,050美元）（3）。在这一阶段，受益人需承担5%的共同保险，且没有支出上限，因此许多受益人面临高昂的年度药物费用（4）。这些治疗带来的经济负担可能产生重要的行为后果，包括未能开始治疗、药物配给以及中断治疗（5,6）。

随着联邦医疗保险受益人所承受的高额自付费用压力日益加剧，这一问题已不容忽视，要求重新设计D部分福利结构的呼声也越来越多（4）。近期实施的《通胀削减法案》（IRA）是解决许多此类担忧的重要一步；最值得注意的是，该法案取消了灾难性保障中的5%共同保险，并将2024年和2025年的自付费用总额分别设定为2,000美元的上限（9）。要抵御《平价医疗法案》曾经并仍在面临的各种法律挑战和废除威胁，就需要有严谨的证据，评估恢复不设支出上限的共同保险支付结构可能产生的影响。此外，随着私人保险公司采用免赔额和共同保险更高的福利计划设计来控制成本，了解将费用转嫁给患者所带来的全面影响至关重要（3,10–12）。

未来政策讨论的关键在于，更深入地了解高额自付费用如何影响患者的用药依从性。自具有开创性意义的兰德健康保险实验以来开展的分析支持了关于处方药需求缺乏弹性的初步发现；然而，这些分析主要关注非专科药物，而这类药物所对应的经济负担较低（13–15）。

关于专科癌症疗法的文献证据则更为复杂，一些分析表明，与低成本的同类药物相比，这些药物的弹性更高（16）。在 Doshi 等人于 2016 年发表的一篇关于费用分担和专科药物使用的综述中，他们发现，高额自付费用与未开始治疗及放弃治疗的关联，比与依从性的关联更为显著，而依从性似乎不受价格影响（5）。类似研究也支持这些发现，表明患者对专科药物的需求具有较强的非弹性，估计值范围为 -0.04 至 -0.26（6,15,16）。然而，近期研究表明，患者对价格的反应可能比最初认为的更加敏感。通过采用工具变量设计，Jung 等人确定专科药物的总体弹性介于 -0.72 至 -0.75 之间，而针对白血病的估计值则为 -0.96 至 -0.99（17）。

在慢性髓性白血病（CML）的治疗中使用酪氨酸激酶抑制剂（TKI）伊马替尼，为评估标价、自付费用与依从性之间的关系提供了理想的案例研究。

Medicare D部分，因为近一半的患者确诊时年龄超过65岁（18）。除了是迄今开发的最成功的口服化疗药物之一外，品牌伊马替尼也是价格最昂贵的药物之一（10,19）。尽管自付费用已被认为可能是约20-30%表现出不依从行为的慢性髓性白血病患者发生不依从的一个潜在驱动因素，但两者之间尚未确立明确的关联（20–22, 27）。

本研究采用回归不连续设计，估计 Medicare D 部分福利结构对慢性髓性白血病（CML）患者初始自付费用（OOP）和依从性的影响，研究对象为确诊年龄恰好在65岁前后的人群，从而为不断增长的专科药物价格弹性相关文献作出了贡献。我们的分析方法结合数据中可用的信息，使我们能够处理此前尚未解决的与保险计划选择相关的内生性问题（药物费用较高的患者往往倾向于选择福利更优厚的保险计划），以及优惠券使用带来的扭曲效应（5,17,26–28）。

本研究的主要目的是评估接受 Medicare D 部分保障的慢性髓性白血病（CML）患者对品牌伊马替尼的价格弹性，以确定高额自付费用（OOP）是否导致了该人群中观察到的大量不依从现象。研究结果为此前已发现该人群自付费用与依从性之间存在关联的关联性研究提供了更丰富的背景信息，同时也进一步丰富了有关专科药物需求价格弹性的日益增长的研究文献。

MATERIALS AND METHODS

Data

我们使用 TriNetX Diamond Network（TDN）数据库中的数据，时间范围为该数据库于 2011 年首次提供数据起，至 2016 年初仿制伊马替尼上市后专利独占期结束。TDN 包含来自 180 万名医疗服务提供者的理赔和就诊数据便利抽样，这些提供者代表了美国 99% 的医疗保险计划，其纵向数据涵盖超过 2 亿名患者（30）。数据提取自开放式理赔清算机构，包括商业保险、残疾保险/工伤赔偿保险、双重保障、联邦医疗保险、医疗补助计划以及退伍军人事务部/其他保险计划的去标识化医疗和药房理赔数据。

在主要分析中选择使用 TDN，而非其他可用的理赔数据库（SEER- 联邦医疗保险、MarketScan），基于以下考虑：能够捕捉可比的联邦医疗保险前后人群之间的假设性不连续性，并将优惠券使用纳入支付援助的一种形式。

Study design

研究期包括从首次领取品牌伊马替尼（定义为索引日期）至三个月随访结束的时间。索引日期前六个月作为洗脱期，用于确认新发诊断（既往无慢性髓性白血病的诊断或治疗索赔记录），同时作为协变量测量的基线期。研究采用新使用者研究设计，以控制幸存者偏倚（适应性最强的患者将出现最差的结局）、健康使用者偏倚（不依从治疗的患者更有可能因耐药或缺乏疗效而转换治疗），并最大限度地减少预期性计划转换的影响。

若个体在洗脱期内既往无慢性髓性白血病（CML）诊断或治疗的相关记录，具有两次或两次以上符合《国际疾病分类第九版和第十版》（ICD-9 和 ICD-10）诊断编码的诊断记录，分别对应“慢性髓性白血病，BCR/ABL 阳性，未达到缓解”（编码分别为 205.10 和 C92.10），且在确诊后 12 个月内至少有一条品牌伊马替尼处方记录，则将其纳入研究。符合以下任一标准的患者将被排除：随访期间发生治疗转换、联邦医疗保险参保前期间持有非商业保险（医疗补助计划、退伍军人事务部）、享有补贴型联邦医疗保险保障（双重保障），以及住院或门诊理赔记录中列有与伊马替尼其他任何适应症相符的诊断编码（31）。

我们关注两个关键暴露因素：一个“运行变量”和一个二元“截断值”或“阈值”变量，后者代表实际治疗（或我们希望估计其因果效应的因素），并且是运行变量的函数。在本分析中，运行变量是年龄，阈值变量是65岁。弹性是根据表1中描述的依从性和自付费用指标估算的。

使用二手数据意味着本研究无需获得机构审查委员会批准。

实证策略

使用观察性数据估计品牌伊马替尼的需求价格弹性（PED）较为复杂，因为存在多种偏倚来源，其中主要是与保险计划选择相关的内生性：对价格最敏感的个人可能会在获得参保资格时，或在被诊断为慢性髓性白血病（CML）后，为应对病情而选择保障更全面的保险计划。此外，由于 TriNetX 数据缺乏若干重要混杂因素的信息（例如社会经济地位，尤其是可支配收入，以及保险计划结构），遗漏变量偏误也是一个值得关注的问题。此外，选择偏倚也同样存在，具体体现在患者是否继续参加某种形式的雇主赞助的健康保险计划，以及在获得参保资格后是否加入 D 部分。

为解决这些问题，我们采用回归不连续设计（RD），估计65岁时参加联邦医疗保险 D 部分对初始自付费用和依从性的因果效应。若识别假设成立，那么65岁时普遍获得D部分参保资格这一外生冲击应使治疗分配“如同随机”（32）。这些设计还具有以下优势：在实践中能够体现较高的内部效度，并且与其他因果推断方法相比，所需的识别假设在许多人看来限制较少，也更容易检验（33,34）。

回归不连续设计的核心识别假设是连续性，即要求阈值（本例中为65岁）本身不会因同时发生的另一种“冲击”或治疗而具有内生性（35）。换言之，这里有一项“平滑性”假设：如果没有65岁时普遍获得联邦医疗保险参保资格这一政策，那么在这一时期内，依从性和自付费用本应保持连续。重要的是，连续性允许截断值附近的已观测和未观测混杂因素存在差异，只要这些因素随年龄“平滑”变化（36）。我们使用以下基线期测量的变量来评估这一假设：性别、合并症（根据查尔森合并症指数确定）、诊断前90天内的平均30天自付费用、诊断年份和诊断月份。

除了要求在阈值处（本例中为年满65岁时获得联邦医疗保险D部分资格）接受处理的概率发生不连续跳跃之外，回归不连续设计（RDD）的另一项关键假设是，个体必须无法做到】【。

精确地操纵治疗阈值（35）。这一假设应当成立，因为个体无法通过改变自身年龄或健康状况来获得其他时间的资格。

在精确回归不连续设计（SRD）中，样本中所有年龄超过阈值的个体都有资格接受治疗，并且都会接受治疗（依从率为100%）。由于个体可能在62岁时提前符合D部分的资格（通过社会保障残疾保险（SSDI）、终末期肾病或肌萎缩侧索硬化症（ALS）），而65岁之后的个体可能选择不参保，因此本分析采用的是模糊回归不连续设计（FRD）。对于这种设计，尽管治疗接受率仍会出现跃升，但超过阈值后的治疗接受情况变为概率性的（大于0%且小于100%）（37）。

我们采用沃尔德估计量实施模糊回归不连续设计（FRD），该方法实际上是将阈值处的意向性治疗效应（分子）除以依从者所占比例（分母）进行估计。分子采用简化式回归不连续模型进行估计，该模型与用于精确设计的模型等效。缩放因子则基于相同的设计推导得出，但将接受治疗的概率（即65岁时参加D部分的概率）作为结果变量（35,36,38）。用于估计各模型的一般方程如下所示。

$$y_i = \gamma * 1(age > 65) + f(age) * 1(age \leq 65) + g(age) * 1(age > 65) + \varepsilon_i(age)$$

其中，y_i 表示患者 i 的研究结局（自付费用、依从性或 D部分参保），$f(age)$ 和 $g(age)$ 分别表示 65 岁阈值以下和以上人群的年龄平滑函数，ε_i表示误差项，γ 表示 65 岁时获得联邦医疗保险资格的影响。

经典回归不连续设计依赖于使用连续的“运行”变量，其中截断值或阈值将样本按处理状态划分（39）。然而，TDN 数据不包含年龄，而是提供出生年份，我们可以据此利用索引日期推算年龄。由于我们估计的是三个月期间的依从性，65岁时的测量误差可能会导致价格弹性估计受到“污染”，因为自付费用和依从性可能被归入错误的处理组。

当运行变量是离散变量时，如本例所示，传统的回归不连续方法可靠性会降低（40）。为解决这一问题，采用了“甜甜圈回归不连续设计”（DRD）并结合基于 Goldsmith-Pinkham等人和 Kolesar等人的“诚实置信区间”方法（41,42）。DRD 设计通过剔除阈值处的取值（本例中为索引日期落在个人年满65岁那一年的个体），弥补运行变量精度不足的问题（40）。

偏差调整后的95%置信区间是通过“诚实”方法估计的，这些方法具有保证覆盖率的性质，并且能够考虑使用离散运行变量以及阈值处缺乏观测值时所需额外外推造成的偏差（42,43）。还通过敏感性分析探讨了使用该方法从不同缩放参数值估计调节参数所产生的影响。

需求价格弹性利用每个模糊回归不连续设计（FRD）的结果进行计算，以表示在扩大后的资格范围下因参加D部分而在65岁时出现的需求数量（$Q_{post} - Q_{pre}$）和价格（$P_{post} - P_{pre}$）变化，以及平均依从性（Q_{pre}）和65岁之前即刻的自付费用（P_{pre}），从而估计数量百分比变化（90天依从性）与价格百分比变化（初始自付费用）之比，即从前期到后期的变化（见下文）。

$$\frac{(Q_{post} - Q_{pre})/Q_{pre}}{(P_{post} - P_{pre})/P_{pre}} = \frac{\%\Delta\ adherence}{\%\Delta\ price}$$

我们认为没有必要考虑替代效应，因为研究期间早于仿制伊马替尼上市；当时作为一线治疗可用的也只有价格更高且效果不尽理想的替代药物（第二代酪氨酸激酶抑制剂）。

采用自助法重抽样构建标准误和置信区间（44）。

RESULTS

Change in Part D enrollment, OOP, and adherence at age 65

在图1中，我们估计65岁对D部分参保（缩放因子）、自付费用（简化式回归不连续）和依从性（简化式回归不连续）的影响。这些图展示的是尖锐甜甜圈回归不连续设计，其中暴露因素为65岁（即全民联邦医疗保险D部分资格生效的年龄）。所呈现的结果来自局部线性回归或多项式回归，使用阈值两侧各10年的带宽。

我们发现，65岁时D部分参保率显著上升了58个百分点（95%置信区间：0.45至0.71）。这一年龄段的初始自付费用也显著增加了135美元（95%置信区间：53至218美元）。初始依从性也有所变化，但下降幅度仅为4个百分点（95%置信区间：-0.12至0.05），幅度较小且无统计学显著性。

D部分参保对自付费用和依从性的影响（65岁）

为更好地了解联邦医疗保险 D 部分参保对患者的影响，我们使用前文讨论的尖锐回归不连续结果，构建了沃尔德估计量的分子（依从性和自付费用的变化）和分母（D部分参保的变化）。这项模糊回归不连续设计仅考察因65岁时资格范围扩大而参保D部分的个人，结果显示平均自付费用显著增加了232美元（95%置信区间：102至362美元）。与尖锐回归不连续结果类似，平均依从性相应的降幅较小，仅为6个百分点（95%置信区间：-0.21至0.08），且无统计学显著性。

需求价格弹性

为了了解新确诊的慢性髓性白血病患者对首次品牌伊马替尼处方费用的反应程度，我们结合单独的回归不连续分析以及65岁前的依从性和自付费用结果，估算需求价格弹性（自付费用每变化1%，依从性相应变化的百分比）。此处我们使用自付费用而非标价，因为我们关注的研究问题是患者在首次配药时对实际承担的价格（即自付费用）有何反应，以及这种反应如何因不同的福利结构而异。品牌伊马替尼的标价可能会变化，也可能不会变化，但这不应影响我们的结果，因为索引年份在阈值两侧分布均衡（见第3.4节）。

对于我们的主要结果，发现因扩大后的资格范围而在65岁时加入 Medicare D 部分的个体，其需求价格弹性对价格极不敏感，为-0.02。这些结果无统计学显著性，且估计精度较低（95%置信区间：-0.056，0.015），这很可能是由于我们的样本量较小，以及依从性估计存在不确定性（表1）。

在意向治疗人群（所有在65岁时符合Medicare D 部分资格的个体）中，我们的PED估计值与锐断点回归所得估计值相同，均为-0.02，与主要结果一致。从直觉上看，这是合理的，因为在模糊回归不连续设计中，主要结果的分子和分母所用数值均按相同因子进行了缩放。

稳健性检验

在表1中，我们还通过对参数模型和非参数模型采用不同的函数形式来估计不连续性和PED，以考察结果对模型设定的敏感性。结果表明，尽管效应大小有所变化，但总体模型结果对多项式次数以及全局拟合与局部拟合的选择具有稳健性，估计的PED范围为-0.004至-0.021。只有局部三次模型中的自付费用估计值从高度显著变为不显著。这并不令人意外，因为研究已证明，次数高于2^{nd} 次的多项式拟合在边界处表现不佳，往往会过度拟合数据，因此在实践中并不推荐使用（37）。

我们在计算诚实置信区间时所作的主要假设，与我们为“调节参数” 赋予的数值有关。该参数限制了我们用于从64岁和66岁的边界点外推至65岁时所使用的函数的变化幅度（42,43）。我们采用Kolesár等人所描述、并由Goldsmith-Pinkham等人在估计该参数时实施的方法。由于我们希望考虑外推结果可能存在的偏差，因此使用全局二次回归模型的系数，并将其乘以一个预先确定的缩放因子（本例中为4）（41,42）。表1展示了在依从性分析和自付费用分析中改变该缩放因子所得到的结果，表明我们的估计结果对于缩放因子的选择具有稳健性；不过，自付费用的变化不再达到0.01显著性水平（但仍达到0.05显著性水平）。

在图2中，我们检验回归不连续设计的核心识别假设–即在65岁时，其他可观测特征是否具有“平滑性”。如果这一假设不成立，则表明数据中存在的不连续性可能是由其他在65岁时发生跳跃式变化的因素所导致，而非参保 Medicare D 部分。根据图2，其他协变量在阈值处似乎不存在任何不连续性，且观测到的效应在统计上均不显著。

虽然可以通过实证检验可观测特征，但我们必须假设不存在未观测到的“冲击”或治疗，导致自付费用或依从性在65岁阈值处发生跳变。一个值得考虑的潜在重要冲击是退休的影响，因为在美国，退休传统上发生在65岁。如果退休是导致收入下降以及随后其他生活方式因素发生变化的主要因素，那么它也可能导致自付费用出现任何观测到的不连续性，并进而影响依从性。然而，既往研究和美国劳工统计局当前的数据表明，随着时间推移，美国的退休年龄已变得更像是一个平滑变化的函数（41,51）。

我们进一步通过改变自付费用和依从性局部线性回归中使用的带宽，检验分析结果的稳健性。图 A1 显示，当带宽在 5 至 15 之间变化时，自付费用的结果对带宽变化并不敏感，所有取值下的显著性和效应方向均保持一致。依从性结果在显著性方面具有稳健性（所有设定均未产生显著差异）。尽管当带宽为 5 和 15 时，效应方向确实从略微负向转变为略微正向，但这很可能反映了以下因素：前者可用样本量较小，导致方差增大、95%置信区间极宽；后者则由于处理组与比较组之间的可比性较低，导致偏差增大。

此外，还进行了安慰剂检验，以评估在65岁时观察到的结局不连续性是否可能由数据中的随机噪声所致。图 A2表明，结果对于这些安慰剂阈值具有稳健性，平均自付费用显著不连续这一主要发现仅在65岁这一阈值下成立。对于依从性，在任何安慰剂阈值下，均无法拒绝效应量为零的原假设。更广泛而言，两项结局的最大效应量均出现在65岁这一阈值处。

图 A3 展示了 50 岁至 80 岁人群的平均结局和参保情况，以便更好地了解利用全局多项式（二次）回归分析得出的数据总体趋势。

结论

对于政策制定者和支付方而言，要在费用分担与财务风险保障之间实现最佳平衡，必须能够获得关于高药价对患者后续影响的可靠估计。这一点在医疗保险D部分计划中尤为重要。近年来，由于越来越多高价专科药物进入市场，该计划的支出呈爆发式增长（2）。D部分采用基于共同保险的福利设计，这意味着患者也需要为这些药物承担高额费用，而且在灾难性保险阶段缺乏任何支出上限（3,4）。除了给患者带来经济负担外，这些高额自付费用还可能对治疗启动和依从性产生严重影响，导致未启动治疗和依从性不佳。这对于伊马替尼等口服抗癌疗法具有重要意义，因为要实现并维持缓解，患者的依从性必须达到90%甚至更高。

在本分析中，我们采用模糊甜甜圈回归不连续设计，评估新确诊慢性髓性白血病患者年满65岁并转入 Medicare D 部分后，对品牌伊马替尼的平均初始自付费用和依从性的影响。结合两项分析的结果，我们估算自付费用增加对患者依从性的影响程度。我们发现，D部分参保率（58个百分点）和平均自付费用（232美元）均大幅且显著上升，这与类似研究的发现一致（10,12,45,46）。有趣的是，尽管关联性研究发现自付费用与依从性之间存在关联，但我们发现，患者年满65岁时依从性仅小幅下降6个百分点，且这一变化不具有统计学显著性（10,22,26–28）。这种差异可能源于我们能够控制保险计划选择所涉及的内生性、优惠券使用造成的扭曲效应，以及采用了新使用者研究设计。两项分析的结果对安慰剂截点和不同模型设定均稳健。

仅为 -0.02 的 PED 表明，慢性髓性白血病患者对其初始品牌伊马替尼处方药费用的需求极度缺乏弹性。这在很大程度上与更广泛的价格相关文献中的结论一致。

专科药物需求弹性（5,6,29,47）。该 PED 值远低于 Jung 等人对白血病患者的估计值（-0.96 至 -0.99），但这很可能是由于研究范围不同。鉴于 Jung 等人考察的是所有年龄段、所有类型白血病的 D 部分患者，并且纳入了现患病例和未启动治疗者，因此结果有所不同并不意外。如果各项结局关于年龄的条件期望函数存在高度异质性，这一点尤其成立，因为 Jung 等人纳入了所有 65 岁以上的患者（17）。

尽管实施回归不连续设计（RDD）具有显著优势，但其外部效度受到其固有局部性的限制。这意味着，本分析的结果仅适用于在65岁时加入 Medicare D 部分的患者。由于我们对自付费用（OOP）和PDC进行纵向估计，因此有可能捕捉到患者因慢性髓性白血病（CML）诊断或品牌伊马替尼而产生的部分计划转换行为。较短的随访时间（90天）以及受限的计划转换窗口期（每年10月15日至12月7日）应能限制任何预期性行为变化所产生的影响。

我们的结果表明，在约20%至30%表现出不依从行为的患者中，高额自付费用并非导致不依从的决定因素，这说明该人群中可能还有其他因素促使患者不依从。慢性髓性白血病患者对初始自付费用缺乏响应，表明高费用分担计划（尤其是采用基于价格的共同保险的计划）可能使患者面临不必要的经济风险。结果凸显了未来研究的重要性：应聚焦于老年慢性髓性白血病患者不依从的其他潜在原因，并评估高费用分担福利设计对患者使用其他专科药物的费用和依从性的影响。

参考文献

1. Anderson-Cook A、Maeda J、Nelson L。《医疗补助计划和 Medicare D 部分专科药物的价格与支出：深入分析》。48:62。2. Frakt A、Miller M。《重构 Medicare 处方药福利的理由》。Health Serv Res。2018年12月；53(6):4132–7。3. Dusetzina SB、Keating NL。《注意保障缺口：为什么填补甜甜圈漏洞不足以增加...》

g

联邦医疗保险受益人获得口服化疗的可及性。J Clin Oncol. 2016年2月1日；34(4):375–80。4. Dusetzina SB. 眼前可见的减负——估算 Medicare D 部分重新设计后的节省金额。N Engl J Med. 2023年12月20日；385(26):e93。5. Doshi JA、Li P、Ladage VP、Taylor EA. 费用分担对专科药物使用及结局的影响：证据回顾与未来方向。Am J Manag Care. 2016年3月；22(3):188-97。6. Goldman DP、Joyce GF、Zheng Y. 处方药费用分担：与用药和医疗服务利用、支出及健康状况的关联。JAMA. 2007年7月4日；298(1):61–9。7. Aron-Dine A、Einav L、Finkelstein A. 兰德健康保险实验：三十年后。J Econ Perspect. 2013年2月；27(1):197–222。8. Kirchhoff SM. 专科药物：背景与政策关注。:29。9. 2022年8月18日 ADP，2022年。《通胀削减法案》中的处方药条款将如何影响联邦医疗保险受益人？[互联网]。KFF。2022 [引自2022年10月9]。网址：
h
t
t
p://
w
w
w.kff.org/medicare/issue-brief/how-will-the-prescription-drug-provisions-in-the-inflation-reduction-act-affect-medicare-beneficiaries/ 10. Dusetzina SB、Winn AN、Abel GA、Huskamp HA、Keating NL. 费用分担与对酪氨酸

21

e

慢性髓性白血病患者的激酶抑制剂。J Clin Oncol. 2014 Feb;32(4):306–11. 11. Agarwal R, Mazurenko O, Menachemi N. 高免赔额健康计划降低医疗保健费用和医疗服务利用率，包括对必要预防性服务的使用。Health Aff (Millwood). 2017 Oct;36(10):176

2–

8.

12. Dusetzina SB, Huskamp HA, Rothman RL, Pinheiro LC, Roberts AW, Shah ND 等。许多联邦医疗保险受益人未配取高价专科药物处方。《Health Affairs（米尔伍德）》2022年；41(4):487–15.

13. Chandra A、Gruber J、McKnight R. 老年人患者费用分摊与住院抵消效应。Am

《经济评论》，2010年3月1日；100(1)：193–213。

14. Chandra A、Gruber J、McKnight R. 患者费用分摊对低收入人群的影响：来自马萨诸塞州的证据。《健康经济学杂志》。2014年1月1日；33：57–66。

15. Gatwood J、Gibson TB、Chernew ME、Farr AM、Vogtmann E、Fendrick AM。价格弹性与药物使用：多种临床病症中的费用分担。《管理式医疗药学杂志》。2014年11月；20(11)：1102–7。

16. Doshi JA, Li P, Huo H, Pettit AR, Kumar R, Weiss BM, Huntington SF. 联邦医疗保险 D 部分下高额费用分担与专科药物治疗启动：一项针对新确诊慢性髓性白血病患者的案例研究。Am J Manag Care. 2016年3月；22(4 Suppl):s78-86.

17. Jung JK、Feldman R、McBean AM。专科药物使用的价格弹性：来自联邦医疗保险 D 部分癌症患者的数据。Forum Health Econ Policy. 2017年12月；20(2)：20160007。

18. Jabbour E、Kantarjian H。慢性髓性白血病：2020年诊断、治疗和监测更新。Am J Hematol. 2020年；95(6)：691–709。

19. Abboud C、Berman E、Cohen A、Cortes J、DeAngelo D、Deininger M 等。慢性髓性白血病（CML）药物价格反映了抗癌药物价格的不可持续性：来自一大批 CML 专家的观点。《血液》。2013年5月30日；121(22)：4439–42。

20. Noens L、van Lierde MA、De Bock R、Verhoef G、Zachée P、Berneman Z 等。慢性髓性白血病患者伊马替尼治疗不依从的患病率、决定因素及结局：ADAGIO研究。《血液》。2009年5月28日；113(22)：5401–11。

21. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M 等。依从性是接受伊马替尼治疗并达到完全细胞遗传学缓解的慢性髓性白血病患者实现分子学缓解的关键因素。J Clin Oncol. 2010年5月10日；28(14)：2381–8。

22. Winn AN, Keating NL, Dusetzina SB. 慢性髓性白血病联邦医疗保险受益人酪氨酸激酶抑制剂启动及依从性相关因素。J Clin Oncol. 2016 Dec 20;34(36):4323–8.

23. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B 等。慢性髓性白血病，2.2021版，NCCN肿瘤学临床实践指南。《国家综合癌症网络杂志》JNCCN。2020年10月1日；18(10)：1385–415。

24. Chambers JD, Thorat T, Pyo J, Chenoweth M, Neumann PJ。尽管成本高昂，专科药物可能带来与传统药物相当的性价比。《卫生事务》（米尔伍德）。2014年10月；33(10)：1751–60。

25. Darrow JJ, Kesselheim AS。事后看来——[网络版]。[引用于2022年11月29日]；网址：https://www.healthaffairs.org/do/10.1377/forefront.20171021.268271/full/

26. Phuar HL, Begley CE, Chan W, Krause TM. 酪氨酸激酶抑制剂与新诊断慢性髓性白血病商业保险患者依从性、费用及医疗保健利用之间的关系：基于回顾性理赔数据的研究。《美国临床肿瘤学杂志》。2020年7月；43(7):517– 25。

27. Phuar HL, Begley CE, Chan W, Krause TM. 酪氨酸激酶抑制剂的启用、费用分担及新诊断慢性髓性白血病患者的医疗保健利用：基于回顾性理赔数据的研究。《管理式医疗与专科药学杂志》。2019年10月；25(10):1140–50。

28. Seymour JF, Kantarjian HM, Li S, Shih YC, Cortes JE, Jabbour E, Schiffer CA, Deininger MW, Shah NP, Hochhaus A, Rousselot P, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL, Abboud CN, Komrokji RS, Sokol L, Tallman MS, Hutchinson R, Rea D, Talpaz M, Kim DW, Clark RE, Radich JP, Baccarani M, Saglio G, Hehlmann R, Soverini S, Martinelli G, Castagnetti F, Rosti G, Gambacorti-Passerini CB, Steegmann JL, Cervantes F, Kelly V, Jootar S, Morgan G, Pinilla-Ibarz J, Anwer F, Cony-Makhoul P, Gambacorti-Passerini C, Stenke L, Wunderle L, Paquette R, Egorin M, Olavarria E, Garcia-Manero G, Nicaise C, Pasquini R, Usuki K, Aguayo A, Yoon SS, Kim HJ, Nakamae H, Ohtake S, Bachier C, Soriano A, Beringer K, Stuart RK, Harvey RD, Taylor K, Kassis J, Hackett J, Simantov R, Levitan D, Glover J, Kantarjian H. 口服阿扎胡林治疗慢性髓性白血病（CML）患者（既往接受过酪氨酸激酶抑制剂治疗）：2期剂量扩展研究。《柳叶刀》。2017年7月1日；127(1):93–102。

29. Goldman DP、Jena AB、Lakdawalla DN、Malin JL、Malkin JD、Sun E。专科肿瘤药物的价值。Health Serv Res. 2010年2月；45(1)：115–32。

30. 医疗保健 [互联网]。TriNetX。[引用于2022年10月10]。可从以下网址获取：https://trinetx.com/healthcare-organizations/

31. Trivedi D, Landsman-Blumberg P, Darkow T, Smith D, McMorrow D, Mullins CD. 慢性髓性白血病患者接受二线酪氨酸激酶抑制剂治疗期间的依从性和持续性。《管理式医疗药学杂志》。2014年10月；20(10):1006–15.

32. Hernán MA、Robins JM.《因果推断：如果》。博卡拉顿：Chapman & Hall/CRC；2020年。33. Chaplin DD、Cook TD、Zurovac J、Coopersmith JS、Finucane MM、Vollmer LN 等。《内部与

回归不连续设计的外部效度：对15项研究内比较的荟萃分析。《政策分析与管理杂志》。2018年；37(2)：403–429。

34. Imbens GW, Lemieux T. 回归不连续设计：实践指南。《计量经济学杂志》。2008年2月；142(2):615–35.

35. Lee DS, Lemieux T. 经济学中的回归不连续设计。《经济文献杂志》。2010年6月；48(2)：281–355.

36. Hahn J、Todd P、Van der Klaauw W. 处理效应的识别与估计：一项关于 a

回归不连续性设计。《计量经济学》。2001年；69(1):201–9。

37. Gelman A、Imbens G. 为什么不应在回归不连续设计中使用高阶多项式。《商业与经济统计杂志》。2019年7月3日；37(3)：447–56。

38. Cunningham S.《因果推断：混音带》。纽黑文；伦敦：耶鲁大学出版社；2021年。39. Cattaneo MD、Idrobo N、Titiunik R。《回归不连续设计实用导论》：

基础。arXiv191109511 经济统计 [互联网]。2019年11月30 [引用于2022年4月18]；可从以下网址获取：http://arxiv.org/abs/1911.09511

40. Barreca AI、Guldi M、Lindo JM、Waddell GR。拯救婴儿？重新审视极低出生体重的影响

体重分类。《经济学季刊》。2011年11月1日；126(4):2117–23。

41. Goldsmith-Pinkham P、Pinkovskiy M、Wallace J。《伟大的均衡器：联邦医疗保险与地理……》

消费者财务压力。arXiv210202142 经济学、数量金融与统计学 [互联网]。2021年2月 3 [引用于2022年4月 18]；可通过以下链接获取：http://arxiv.org/abs/2102.02142

42. Kolesár M，Rothe C. 离散运行变量下回归不连续设计的推断。

美国经济评论。2018年8月；108(8)：2277–304。

43. Armstrong TB, Kolesár M. 非参数回归中的简明且诚实的置信区间。2018年；44. Choquet D, L'Ecuyer P, Léger C. 期望比值的自助法置信区间。ACM TransModel Comput Simul. 1999年10月；9(4):326–48. 45. Parasrampuria S, Aditi P. Sen P, Anderson G. 比较联邦医疗保险 D 部分与雇主赞助保险中专科药物患者的自付费用。Am J Manag Care [互联网]。2020年9月 11 [引用于2022年5月 29]；26(09)。获取地址：http://www.ajmc.com/view/comparing-patient-oop-spending-for-specialty-drugs-in-medicare-part-d-and-employer-sponsored 46. Shen C, Zhao B, Liu L, Shih YCT. 参加联邦医疗保险 D 部分并服用靶向口服抗癌药物的慢性髓性白血病患者的经济负担。J Oncol Pract. 2017年2月；13(2):e152–62.

47. Karaca-Mandic P, Joyce GF, Goldman DP, Laouri M. 费用分担、家庭医疗保健负担与类风湿关节炎专科药物的使用。Health Serv Res. 2010;45(5p1):1227–50.

48. 2022年8月17日 ADP。2022年《2022 [Internet] 中关于 Medicare D 部分参保和费用的关键事实》。KFF。2022 [引用于2022年10月10]。可访问：http://www.kff.org/medicare/issue-brief/key-facts-about-medicare-part-d-enrollment-and-costs-in-2022/

49. 70%的联邦医疗保险受益人已加入D部分计划：KFF | Fierce Healthcare [互联网]。[引自2022年10月10日].

可访问网址：https://www.fiercehealthcare.com/payer/70-medicare-beneficiaries-enrolled-part-d 50. Tarazi W、Welch WP、Nguyen N、Bosworth A、Sheingold S、Lew ND 等。2019年，联邦医疗保险服务了近6300万名受益人。其中，62%参加了A部分或B部分，其余37%参加了联邦医疗保险优势计划（C部分）。74%参加了D部分药物保障计划，13%拥有私人……

e

药物保障，近 9% 的人没有药物保障。这些群体的人口统计特征和健康状况各不相同。2022年；13。

51. Card D、Dobkin C、Maestas N. 医疗保险能否挽救生命？《经济学季刊》. 2009;124(2):597–636.

Tables and figures

Table 1. Key study variables

Variable	Estimation method
Exposure	
Age	Because TDN does not include age at claim information, year of birth 将用于估算基线时的年龄（年份）。 index date – birth year).
Outcomes (standardized to 90-day follow-up period)	
Initial adherence	基于药物覆盖天数比例（PDC）——定义为天数 days supplied of branded imatinib over the follow-up period, with maximum adherence capped at 100%.
Initial out-of-pocket payment (OOP)	OOP includes total patient responsibility for the prescription minus 优惠券金额（如适用）。90 天用量仅需支付自付费用。 该首次配药量，而多次配药（每次为 30 天）的自付费用则取平均值，并 standardized to match the 3-month follow-up time.

表 2. 主要结果及对模型设定的敏感性

Model	Main Analysis (n = 1,416)	Global/parametric			Local		Honest CI Scaling Factor	
		Linear	Quadratic	Cubic	Quadratic	Cubic	2	6
First Stage	0.582*** (0.067)	0.650*** (0.042)	0.555*** (0.066)	0.523*** (0.097)	0.582*** (0.067)	0.505** (0.199)	0.582*** (0.054)	0.582*** (0.078)
Fuzzy – OOP	$232*** ($66)	$141.53*** ($48.17)	$288.152*** ($76.999)	$247.370** ($105.945)	$315.785** ($123.493)	$307.010 ($257.940)	$232*** ($48)	$232** ($91)
Fuzzy – Adherence	-0.063 (0.075)	-0.030 (0.042)	-0.045 (0.074)	-0.068 (0.110)	-0.063 (0.075)	-0.015 (0.254)	-0.063 (0.059)	-0.063 (0.094)
PED	-0.020 (-0.056, 0.015)	-0.016 (-0.038, 0.021)	-0.012 (-0.029, 0.011)	-0.021 (-0.049, 0.007)	-0.009 (-0.031, 0.063)	-0.004 (-0.083, 0.264)	-0.020 (-0.042, 0.017)	-0.020 (-0.077, 0.008)

*** = significant at the 1% level; ** = significant at the 5% level. Standard errors in parentheses (bootstrap confidence intervals for PED). All estimates rounded to three decimal places.

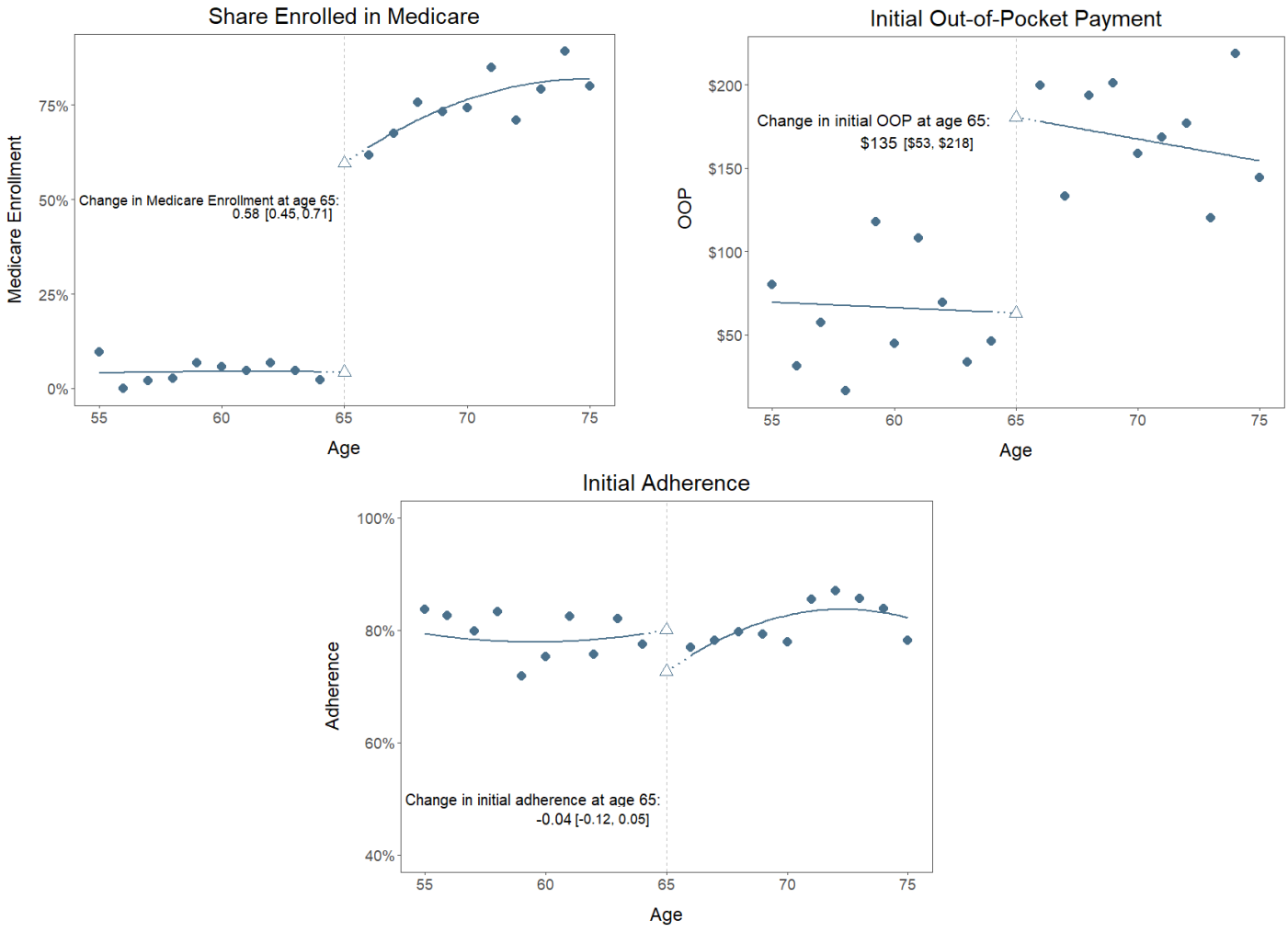

图1：65岁对D部分参保、自付费用和依从性的影响

每个圆圈表示根据数据计算得出的索引日期年龄对应的平均结果。65岁处的空心三角形表示阈值上下两侧趋近阈值时，局部回归对65岁取值的估计。对于自付费用，线条表示局部线性回归的拟合值；对于D部分保障和依从性，线条表示使用三角核、带宽为10的局部多项式回归（二次）的拟合值。虚线表示由于剔除阈值（65岁）处的观测值，甜甜圈回归不连续设计所需的额外外推。依从性根据保障天数比例计算。每张图均报告了锐断点回归效应及偏差调整后的95%置信区间。

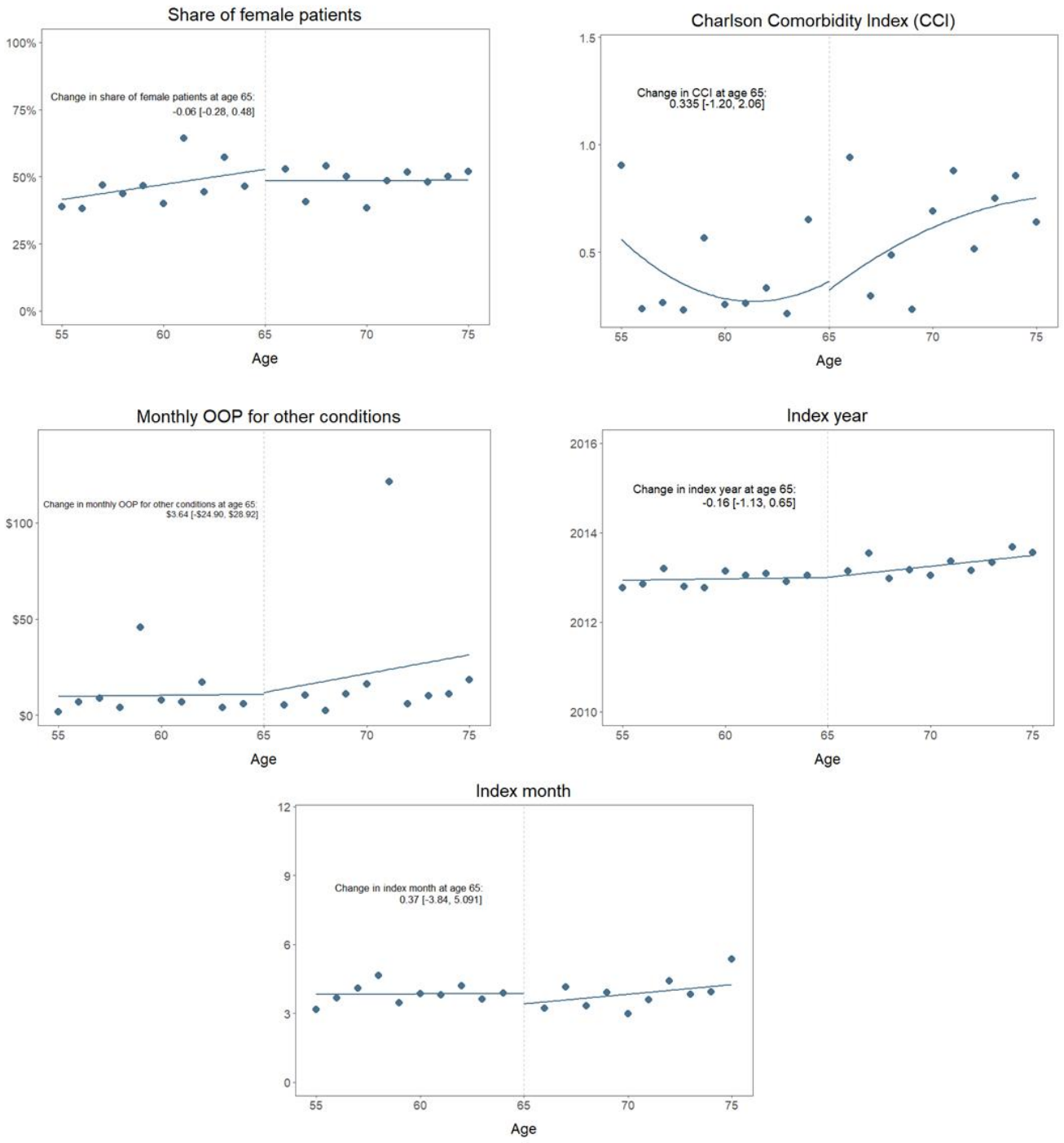

图2：65岁年龄阈值处治疗前变量的回归不连续图及估计结果

每个圆圈代表根据数据计算得出的索引日期对应年龄组的平均结果。曲线表示采用三角核函数、带宽为10的局部线性回归或多项式回归拟合值。每张图均报告锐断点回归效应及偏差调整后的95%置信区间。

Supplementary materials

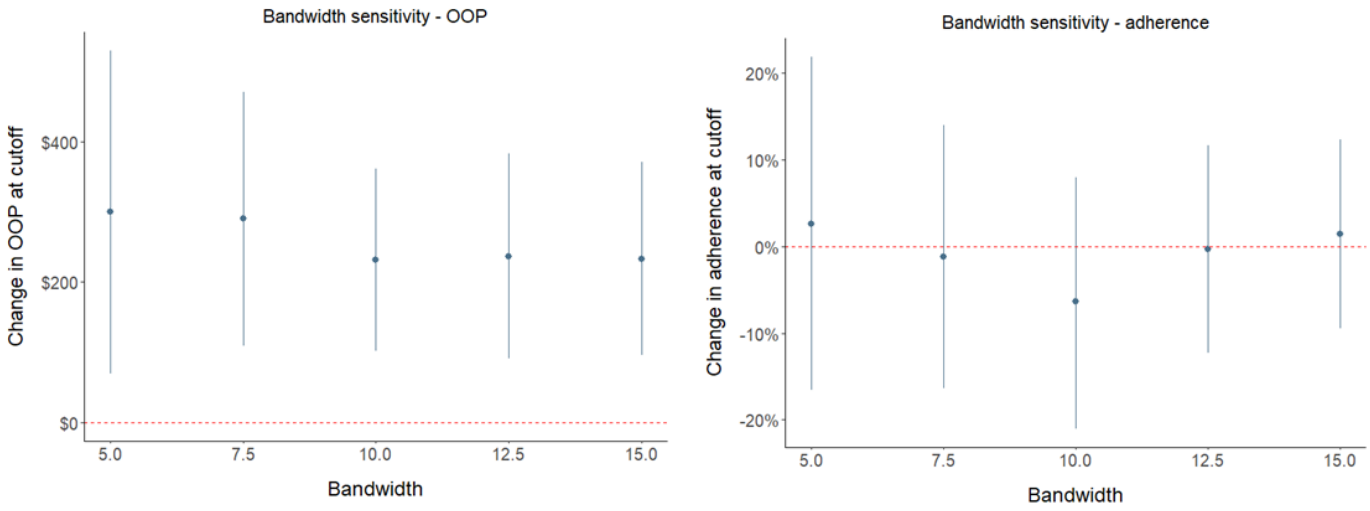

Figure *A*1: Sensitivity of results to bandwidth selection

这些图展示了不同带宽的影响（根据 Kolesár 等人*(42)*选择），其中圆圈表示平均效应的点估计值，垂直线表示相应的 95% 置信区间，红色虚线表示无效应的零效应结果。

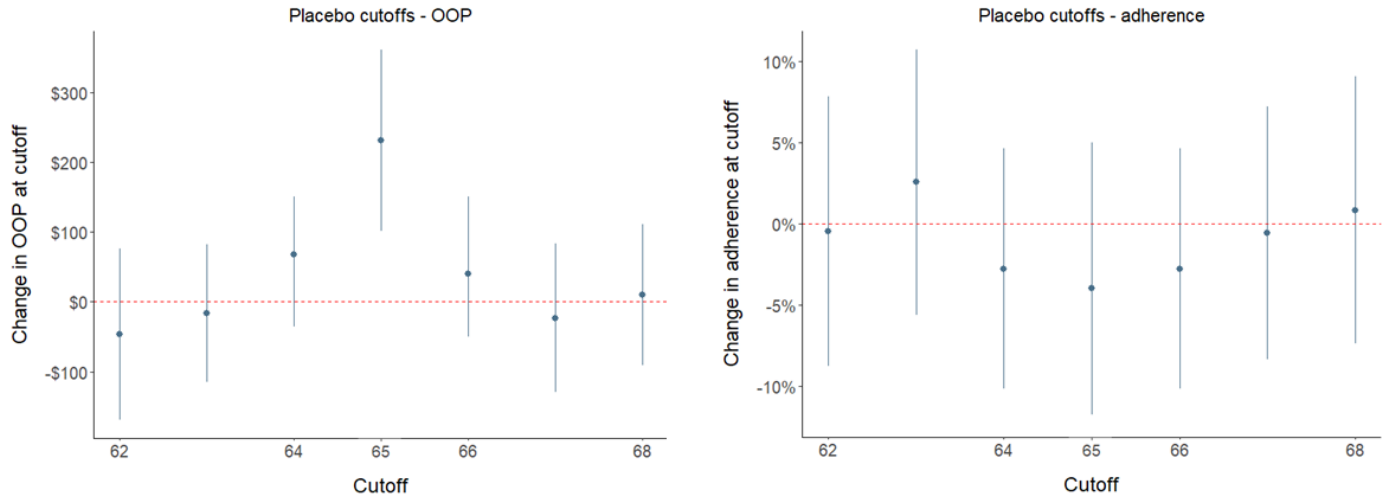

Figure A2: Robustness of results to placebo thresholds

这些图展示了使用不同于65岁的RD阈值对结果的影响，其中圆圈表示平均效应的点估计值，垂直线表示相应的95%置信区间，红色虚线表示无效应的零效应结果。

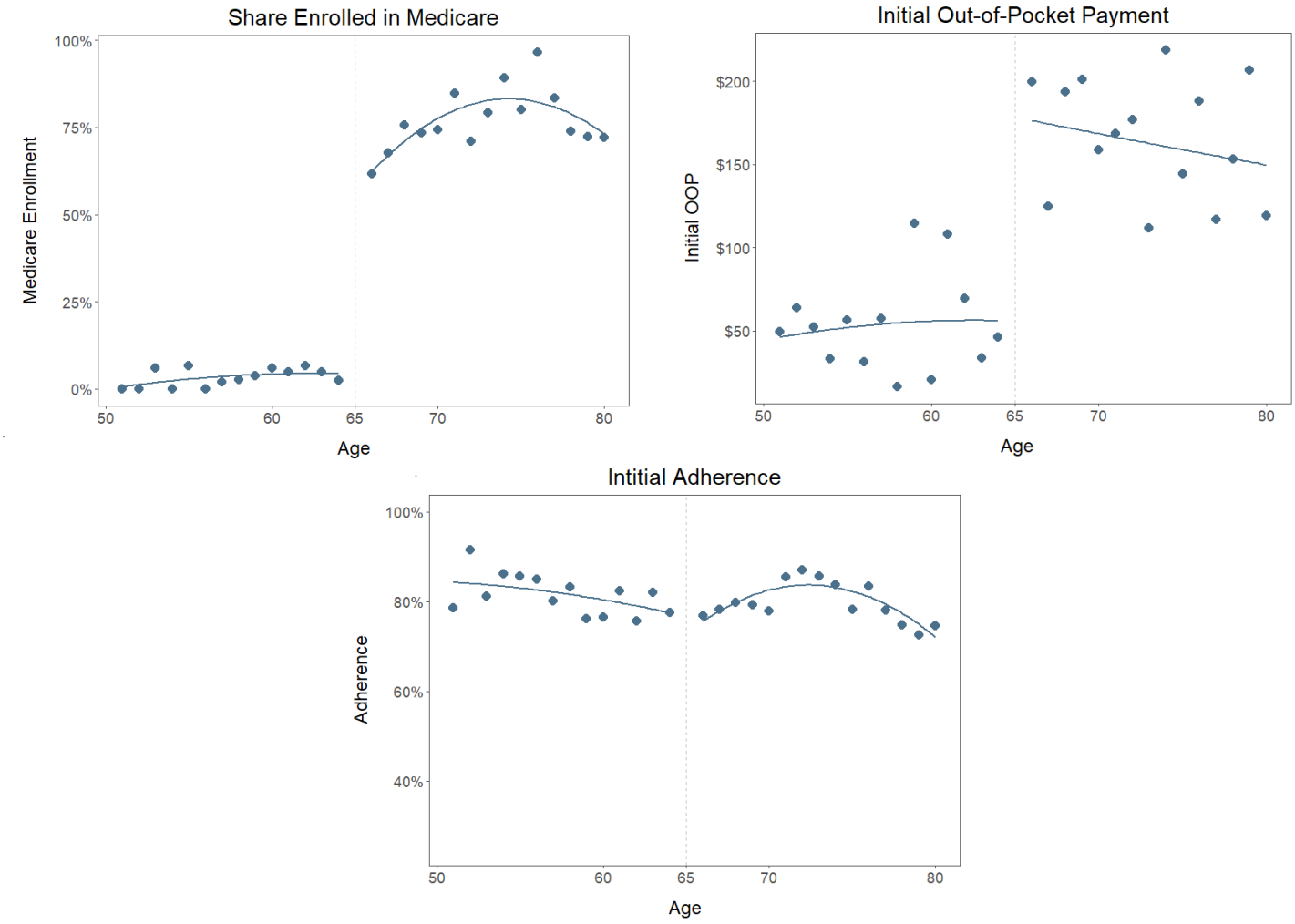

图 A3：D部分覆盖率、自付费用和依从性的全球趋势

每个圆圈表示根据数据计算得出的索引日期时不同年龄对应的平均结果。曲线表示通过全局多项式（二次）回归拟合得到的数值。