新用途专利对多适应证药品采购准入模式的影响分析△

Analysis of the Impacts of New Use Patents on the Access Mode of Multi-indication Drug Procurement

贺佳琪[1]，常玉兰[2]，陈　烨[2]，丁锦希[2*]

（1. 首都医科大学，北京 100000；2. 中国药科大学，江苏南京 211198）

HE Jiaqi[1], CHANG Yulan[2], CHEN Ye[2], DING Jinxi[2*]

（*1. Capital Medical University, Beijing 100000; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198*）

摘要：针对已知活性成分，探索新治疗用途已成为创新药研发的重要领域。若新适应证拥有用途专利，将导致同一个通用名、不同厂牌药品适应证存在差异。因此，国家药品集中带量采购若按通用名采购，则存在创新激励效应弱化、临床使用产生合规风险和影响患者用药公平性的问题。建议进一步完善按通用名采购的模式，谨慎判断药品的采购可行性，不断完善配套制度，探索按适应证采购的模式。

关键词：多适应证药品；新用途专利；通用名；适应证；采购模式

中图分类号：R95　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2024)03-0423-05

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.016

近年来，我国多适应证药品的数量增长显著。对于企业而言，为满足患者的临床需求，除了不断开发新的产品管线，已知活性成分继续拓展新适应证也是重要的研发战略，并且后者具有高收入、中风险、短周期等优点。实际上，药品的多个适应证并非都是同时获批的，通常需要通过有序推进研发、不断拓展应用而来。随着我国医药产业的迅速发展，药品的专利保护日益受到重视。新适应证申请用途专利，已然成为创新药企业延长药品市场独占期的关键布局。为规避侵权风险，仿制药选择规避专利适应证上市，因此造成同一个通用名、不同厂牌产品之间存在适应证差异的现象。

1　同一通用名、不同厂牌仿制药的适应证差异

以勃林格殷格翰公司的乙磺酸尼达尼布软胶囊（维加特®）为例。该药品的适应证有特发性肺纤维化、系统性硬化病相关间质性肺疾病和进行性表型的慢性纤维化性间质性肺疾病，化合物专利已于2023年7月到期，但“治疗或预防纤维变性疾病”的用途专利（专利号：200580044703.3）将于2025年12月20日到期。为防止专利侵权，5家仿制药企业（石药集团恩必普药业、四川科伦药业、齐鲁制药、江苏豪森药业和人福普克药业）仅申请并获批了除特发性肺纤维化外的其他2项非专利适应证。

若将具有新用途专利的多适应证药品纳入国家药品集中带量采购（以下简称“集采”），由于集采市场的分配具有唯一性，一旦原研药和仿制药均获得拟中选资格，二者适应证的差异，将导致不同省份能惠及的适应证范围不同。以具有新用途专利的多适应证药品X为例，假设集采后原研药和仿制药都获得拟中选资格，原研药供应15个省（自治区、直辖市），仿制药供应其他16个省（自治区、直辖市）。若原研药具有A、B、C 3项适应证，且C适应证具有专利，其供应地区患者均可凭中选价使用该药品，而仿制药仅具有2项非专利适应证，则相应供应地区的C适应证患者则无法享受到集采福利。

基于此，对于具有新用途专利的多适应证药品，其集采模式是应按通用名采购，还是按适应证采购？这是值得深入研究的一项重要课题。

△本文为“药品专利与市场准入”系列第3篇。

收稿日期：2024-01-07

作者简介：贺佳琪（2003—），女，2021级本科生。

通信作者：丁锦希（1971—），男，博士，教授，从事医药知识产权、药品市场准入政策与药物经济学的研究。

E-mail：13605152326@163.com

2 按通用名采购

按通用名采购，在填报采购需求量时，是基于该通用名下所有适应证的临床使用总量。按通用名采购是目前药品集采的主要报量方式，除第六批胰岛素集采是按厂牌报量，化学药在集采中均按通用名报量。

2.1 优势分析

按通用名报量招标，在需求收集和临床使用考核上都较为方便，可操作性强。具体而言，需求收集方面，医疗机构可直接通过该通用名药物的采购总量（区分剂型、规格）及总金额，填报约定需求量。后期履行采购合同时，亦可按通用名展开医院用量考核。

2.2 潜在问题

根据目前化学药集采实行的“一省一厂牌”的市场分配机制，即一旦仿制药和原研药同时获得拟中选资格，仿制药企业和原研药企业将分别供应不同的省份。具有用途专利的多适应证药品，在按通用名采购的模式下，供应端、处方端和使用端存在以下问题。

2.2.1 供应端：创新激励效应弱化

自“4+7”试点以来，化学药集采的核心机制为同通用名药品同组竞价。以一致性评价为采购准入门槛，原研药和符合要求的仿制药临床疗效和安全性相当。因此，价格更合理的厂牌产品具有中选优先权，并以此实现挤压原研药的价格水分、降低患者用药负担的政策目标。然而，上述逻辑成立的前提是，原研药与仿制药具有完全相同的适应证。对于具有用途专利的多适应证药品，原研药与仿制药的价值差异较大，导致同组竞价的基本逻辑难以维系。

创新药企业在开发新适应证时，需付出高额的时间和经济成本。据统计，新增适应证获批需要3～12年，研发成本为4 000万～8 000万美元[1]。若按通用名同组竞价，原研药新适应证的专利价值将被忽略，因此会在较大程度上弱化创新激励效应。

2.2.2 处方端：存在用药合规性风险

2020年6月，国家医疗保障局、财政部印发了《关于国家组织药品集中采购中医保资金结余留用的指导意见》，对集采药品医保资金结余留用的具体措施进行了部署，明确定点机构使用集采药品后带来的医保资金结余可以留用。[注：结余留用金额=（该集采药品医保资金预算 - 中选产品协议任务量医保支出金额 - 非中选产品医保支出金额）×结余留用比例。其中，结余留用比例由统筹地区根据定点医疗机构的考核结果确定，前提是按时完成约定采购量。]因此，医疗机构使用中选产品同时受到约束和激励双重影响。一方面，按时完成约定采购量是确定结余留用比例的前提；另一方面，医疗机构使用集采药品越多、非中选产品使用金额越少，则所获结余越多，从而可以留用的资金越多。

总体而言，医保资金结余留用考核政策有利于调动医疗机构和医生使用集采药品的积极性。但是，按通用名用量考核时，若采购药品为具有新用途专利的多适应证药品的仿制药，处方医生可能会忽略新适应证的专利问题，进行超说明书用药，从而产生用药合规性风险。对于仿制药供应地区的医疗机构而言，处方端将仿制药用于专利适应证是有违《处方管理办法》[2]相关规定的；同时，超说明书用药还会加重医保资金的负担。然而，受专业领域限制，处方医生在原研药说明书载有专利新适应证的情况下，可能会主观认为该通用名药品治疗专利适应证是具有循证医学证据的，可在临床上推广使用，因此对超说明书用药的合规性风险并不敏感。

2.2.3 使用端：影响患者用药公平性

当仿制药企业和原研药企业分别供应不同省份时，由于中选仿制药适应证覆盖不完整，落地使用时将陷入两难境地。如图1所示，若某通用名药品原研厂牌具有A、B、C 3项适应证（C适应证具有专利），供应浙江省；仿制厂牌仅具A、B 2项适应证，供应上海市。那么，中选仿制药在上海若用于治疗C适应证，则存在超说明书用药风险；若不用，则上海市C病症患者的用药需求无法得到完全保障，在一定程度上影响了用药公平性。

3 按适应证采购的模式

按适应证采购是指对多适应证药品采取按适

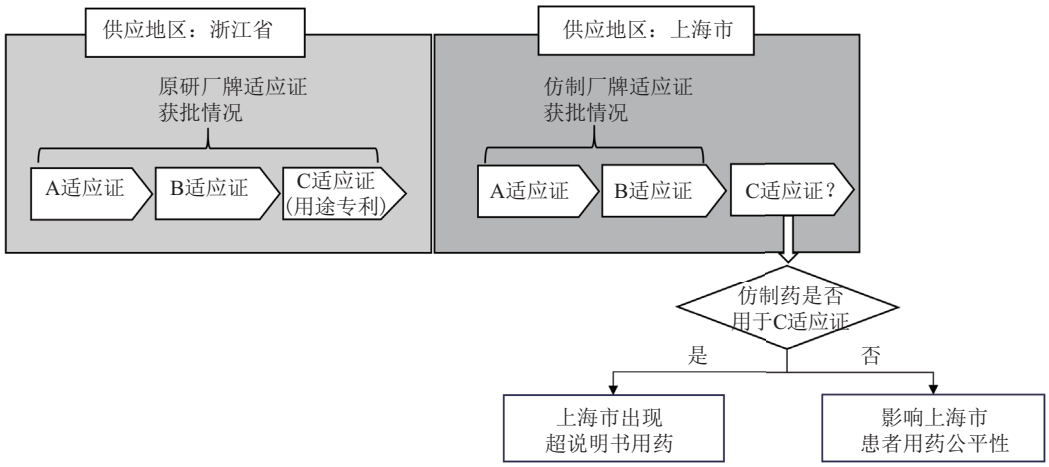


图 1 多适应证药品对患者用药公平性影响的图示

Fig.1 Illustration for the Effect of Multi-indication Drug on Medication Equity of Patients

应证管理的方式。目前，国际上已有美国[3]、瑞典[4]等国家在医保管理上，对多适应证药品采取按适应证管理的模式，即同一通用名药物根据不同适应证采用不同商品名进行标识，并差别化设定支付标准。以美国医疗保险和医疗补助服务中心（Centers for Medicare & Medicaid Services，CMS）对阿柏西普（aflibercept）注射剂按适应证管理为例[5]。阿柏西普注射剂是一种血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）抑制剂，在用于治疗眼科疾病和结肠直肠癌时，规格、用法和用量均存在差异，分别以商品名 Eylea® 和 Zaltrap® 上市，并采用医疗保健通用程序编码系统（Healthcare Common Procedure Coding System，HCPCS）中不同的报销代码，具体如表 1 所示。

按适应证管理的模式充分体现了“同一药品的不同适应证，临床价值不同，支付标准不同”的价值定价理念，符合医保精细化管理的发展趋势。该模式可发挥良好的创新激励作用。当支付标准能充分体现各适应证价值时，企业收益提高，一定程度上可鼓励企业探索更多高价值的新适应证，让更多相关患者群体获益。但是，该管理模式需要相关配套制度支持，例如上游药品上市审批时需按适应证定商品名，下游医保支付、报销管理需按适应证制定医保信息编码。目前，我国已经开始探索按适应证定商品名。例如地舒单抗注射液：安加维® 用于骨巨细胞瘤的治疗和骨相关事件的预防，普罗力® 则用于治疗骨质疏松。

表 1 美国阿柏西普注射剂按适应证管理的情况

Fig.1 Management of Aflibercept Injection by Indications in the U.S.

商品名	适应证	剂型	规格	用法用量	HCPCS 代码
Zaltrap®	结肠直肠癌	注射剂	100 mg ： 4 mL；200 mg ： 8 mL	4 mg/kg，每 2 周静脉输注 1 h 以上	J9400
Eylea®	眼科疾病	预充式注射剂	2 mg ： 0.05 mL	2 mg/ 次，每 4 周玻璃体腔注射 1 次	J0178

3.1 我国按适应证采购的探索

目前，我国多适应证药品的医保管理仍按通用名进行，但已经开始探索按适应证采购的模式，即采购量根据该适应证在临床使用的总量确定。例如，在第七批国家集采中，多适应证药品吗替麦考酚酯是按适应证进行报量的。该药品具有器官移植抗排异适应证与其他适应证（如狼疮性肾炎等）。其中，免疫性肾炎患者替换使用不同厂牌产品的风险较低，而器官移植抗排异人群较为特殊，短期、迅速地替换厂牌可能会导致临床用药风险[6]。因此，国家联采办要求各省份医疗机构对吗替麦考酚酯进行区分适应证报量，最终确定的采购量计算基数与除

器官移植外的其他适应证市场份额基本一致，符合市场实际替代使用情况[7—8]。

3.2 现阶段缺乏具有可行性的配套制度

吗替麦考酚酯按适应证报采购量体现了“针对特定药物进行精细化设计”的集采原则，科学选定采购量有利于提高集采精细化管理水平。然而按适应证管理较为复杂，对我国医药卫生体系的要求较高，尤其是当前我国的基本医疗保险目录管理模式和医保代码编制，还难以支撑按适应证采购模式的实施，具体如下。

3.2.1 医疗保险目录管理模式：按通用名管理

目前，国家基本医疗保险目录按照通用名管理，即多适应证药品准入或目录内药品新增适应证时，均按通用名列名。仍以选择性免疫抑制剂乙磺酸尼达尼布软胶囊为例[9]。2020—2023 年，该药品共有 3 项适应证被批准进入国家基本医疗保险目录，然而均按同一通用名列名管理，并基于通用名制定药品统一支付标准，不区分适应证进行报销。

3.2.2 医保代码编制：未区分适应证

2019 年 6 月，国家医疗保障局印发《关于印发医疗保障标准化工作指导意见的通知》[10]，对医保药品编码规则和方法进行了阐述。以西药目录为例，西药编码分为 6 个部分，包含药品的通用名、剂型、规格包装以及厂牌等信息。与医保目录管理相比，医保编码的精细化管理已先行一步（图 2）。但目前我国药品医保编码仍采用通用名管理，仅细化至厂牌（不同生产企业），未区分适应证，因此无法区分不同适应证的医保基金支付信息。

4 结论与建议

随着集采的常态化推进，我国已建立了一套较为成熟的按通用名采购机制。对于具有新用途专利的多适应证药品，按通用名采购具有方便、可操作的优势，但由于不同厂牌产品适应证的差异，可能存在弱化创新激励效应、超说明书用药和影响患者用药公平性的风险。

笔者建议，尽快完善按通用名采购机制。首先，谨慎分析、判断针对有新用途专利的多适应证药品进行集采的可行性；其次，针对满足集采药品遴选规则的用途专利多适应证药品，建议组织临床专家进行论证，优化集采机制。若专利适应证人群很大且临床不可替代，考虑到处方端超说明书用药风险较大、使用端患者用药公平性问题较为突出，可暂时考虑不纳入集采目录；若专利适应证人群较小且临床可替代，可考虑按通用名采购，并完善相应的市场分配机制。例如，可借鉴胰岛素和耗材集采的市场分配机制，在合理价格区间内允许多家企业中选，赋予医生更大的厂牌自主选择权，保障患者用药公平性。

未来，可探索按适应证采购的模式。①在药监注册端，针对多适应证药品的不同适应证分别赋予不同的商品名。②在医保支付端，探索医保目录按适应证管理，进一步优化设计医保药品编码系统，使之细化覆盖至商品名，实现医保编码与适应证之间的一一对应关系。③在医疗采购端，一方面可探索实施按适应证采购，即按适应证分组竞价，同适应证、不同厂牌之间同组竞价，根据价格高低确定

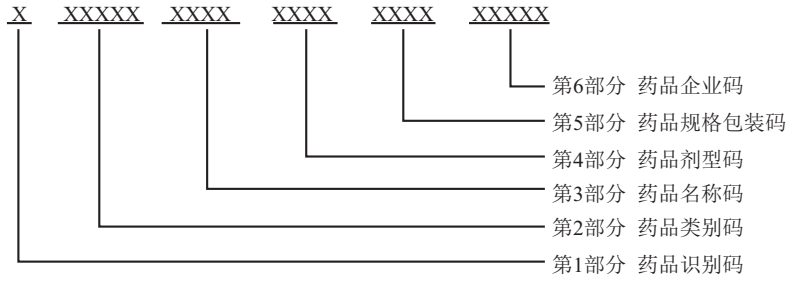


图 2 医保药品编码规则（西药部分）

Fig.2 Coding Rules for Medical Insurance Drugs (Chemical Medicine Part)

拟中选企业。该模式下，既可有效降低临床超说明书用药的合规性风险，又可使药品价格与该适应证的临床价值充分匹配，激励企业开发药品的新适应证，造福更多患者。

药品集中带量采购是深化医药卫生体制改革的重要举措，对医保、药企和患者都具有重要意义。对于医保而言，该制度能够发挥医保基金战略性购买作用，提高医保基金使用效率。对于药企而言，该制度能够有效激励医药企业投入研发、创新，有助于产业升级。对于患者而言，该制度有助于以较低廉的价格用上质量可靠的药品，减轻经济压力。因此，进一步对具有用途专利的多适应证药品的采购准入模式进行优化，体现了集采鼓励创新、保障患者用药公平性的政策初衷。

参考文献：

[1] PAPAPETROPOULOS A, SZABO C. Inventing new therapies without reinventing the wheel: the power of drug repurposing [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, **175**(2): 165-167.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 《处方管理办法》[EB/OL]. (2007-02-14)[2024-01-06]. http://www.nhc.gov.cn/wjw/c100022/202201/601940f66bbe4f24b0c5734f04e53543/files/5a1ea6fe029f401d8707b8b3398ccb2e.pdf.

[3] PEARSON S D, DREITLEIN W B, HENSHALL C, *et al*. Indication-specific pricing of pharmaceuticals in the US healthcare system [J]. *J Comp Eff Res*, 2017, **6**(5): 397-404.

[4] PERSSON U, NORLIN J M. Multi-indication and combination pricing and reimbursement of pharmaceuticals: opportunities for improved health care through faster uptake of new innovations [J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2018, **16**(2): 157-165.

[5] CMS. 2023 ASP Drug Pricing [EB/OL]. [2024-01-06]. https://www.cms.gov/medicare/payment/all-fee-service-providers/medicare-part-b-drug-average-sales-price/asp-pricing-files.

[6] 21世纪经济报道. 第七批国采规则重塑控价差保供应成关键 [EB/OL]. (2022-07-20)[2024-01-06]. https://new.qq.com/rain/a/20220720A007AX00.

[7] 健识局公众号. 国家集采设置“隐藏关”：分适应症报量采购，政策执行精细化 [EB/OL]. (2022-06-28)[2024-01-06]. https://mp.weixin.qq.com/s/JstCqp2U5oTvX-lkkqGxF_A.

[8] 宁夏医疗保障局. 自治区医保局关于报送吗替麦考酚酯相关采购数据的通知 [EB/OL]. (2022-02-24)[2024-01-06]. https://ylbz.nx.gov.cn/zfxxgk/fdzdgknr/tzgg/202202/t20220224_3721068.html.

[9] 国家医疗保障局. 国家医保局 人力资源社会保障部印发2023年版国家医保药品目录 [EB/OL]. (2023-12-13)[2024-01-06]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/12/13/art_14_11671.html.

[10] 中华人民共和国中央人民政府. 国家医疗保障局国家医疗保障局关于印发医疗保障标准化工作指导意见的通知 [EB/OL]. (2019-06-20)[2024-01-06]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2019-10/12/content_5438776.htm.