

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《注射剂区域带量采购的模式研究和政策建议》是在国家带量采购政策大背景下,对尚未通过一致性评价的注射剂品种在各省份/省际联盟的带量采购模式及如何与国家带量采购对接进行总结分析,以探索兼顾公平、低价以及高产品质量等因素的注射剂带量采购模式,进一步降低患者的医疗负担。

注射剂区域带量采购的模式研究和政策建议[△]

张梦然*,田磊[#](中国药科大学国际医药商学院,南京 211100)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)15-1908-08

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.15.20



摘要 目的:研究国内注射剂区域带量采购模式,设计完善且有效的注射剂带量采购方案,为政府部门提供决策依据。方法:检索截至2021年2月8日时所有省份/省际联盟开展注射剂带量采购的官方文件,采用内容分析法对注射剂带量采购种类、注射剂分组方式、产品中选方式等信息进行梳理和对比,结合已有信息提出注射剂带量采购模式完善的建议和完善后的注射剂带量采购模式框架。结果与结论:截至2021年2月8日,共有13个省份/省际联盟开展了注射剂带量采购,涉及的注射剂品种以抗菌药和质子泵抑制剂为主,多采用综合评审制进行评价。综合评审制涉及注射剂的价格、质量以及企业信誉等方面,能够将除价格外的多种因素纳入评审范围。但综合评审制尚处于初步应用阶段,各省份/省际联盟综合评审制内容有所差异,细节有待完善,尚未形成统一规范,未来需细化产品质量检验方式。笔者在现有基础上,构建并完善了包括药品疗效、安全性、经济性等指标在内的综合评审制框架。建议应进一步推动药品临床综合评价,并将更多真实世界数据应用于产品评审,以进一步降低药价,促进医药行业健康发展。

关键词 注射剂;区域带量采购;模式;综合评审制

Study on Mode of Regional Volume-based Procurement of Injection and Policy Suggestions

ZHANG Mengran, TIAN Lei (School of International Medical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211100, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the mode of regional volume-based procurement of injection, design complete and effective volume-based procurement plan of injection, and to provide decision-making basis for government departments. **METHODS:** The official documents of all provinces/provincial-level alliances that carried out injection volume-based procurement were retrieved as of Feb. 8th, 2021. Content analysis method was used to sort out and compare volume-based procurement types, grouping methods, product selection methods and other information of injection. Combined with the existing information, the suggestions were put forward for improving volume-based procurement mode and the improved volume-based procurement mode framework. **RESULTS & CONCLUSIONS:** By Feb. 8th, 2021, a total of 13 provinces/provincial-level alliances have launched volume-based procurement of injections, mainly involving antibiotics and proton pump inhibitors; a comprehensive evaluation system was used for evaluation for many provinces/provincial-level alliances. Comprehensive evaluation system involves the price and quality of injection, and enterprise credit, etc., and include a variety of factors other than price into evaluation scope. But the comprehensive evaluation system is still in its preliminary application stage, and has differences in each province/provincial-level. Its details need to be

[△] 基金项目:山东省医疗保障局项目(No.哲社2019-040);2019年度江苏高校哲学社会科学基金项目

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail:kaixin262@126.com

[#] 通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:健康经济与产出、药物经济学评价、医药卫生政策评价。E-mail:cputianlei@163.com

perfected and it has not yet formed a unified standard. In the future, the way of product quality inspection needs to be refined. On the existing basis, it has been constructed and improved that comprehensive evaluation system framework include efficacy, safety, economy and other indicators. It is suggested to promote the comprehensive clinical evaluation of drugs and apply more real world data for product review, so

as to further reduce drug price, and promote the healthy development of the pharmaceutical industry.

KEYWORDS Injection; Regional volume-based procurement; Mode; Comprehensive evaluation system

2018年,国家开始在北京、天津、上海、重庆、沈阳、大连、厦门、广州、深圳、成都、西安11个试点城市(即“4+7”试点)对通过一致性评价的药品组织带量采购,截至2021年2月8日,国家带量采购(以下简称“国采”)已开展4批5次并扩展至全国^[1-5],但品种大多为口服剂型,注射剂较少。

中国药学会医院用药监测报告数据显示,基于样本医院(样本来自中国药学会全国医药经济信息网)连续5年上报的药品采购数,2018年、2020年上半年注射剂型使用金额占比分别为63.66%、61.28%^[6-7],2019年各剂型中使用金额占比最高的为注射剂^[8]。注射剂的带量采购是进一步降低患者医疗负担的重要策略,但通过一致性评价的注射剂品种较少,所以国采中并无太多注射剂品种。为了让注射剂降价的福利惠及民众,除国采外,多个省份以及省际联盟纷纷开展了未通过一致性评价(以下简称“未过评”)品种的带量采购^[9-11],探索兼顾公平、低价以及高产品质量等因素的带量采购模式。但各省份/省际联盟的品种中选标准有所差异,故有必要进行总结归纳,设计完善且有效的注射剂带量采购方案,为政府部门提供决策依据。

1 注射剂国家带量采购和一致性评价现状

上海阳光医药采购网(<http://www.smpaa.cn/>)相关通知和公告显示,国采试点项目的31个品种中,共有4个注射剂品种^[1];在2019年9月开展的联盟带量采购的25个品种中,共3个注射剂品种^[2];第2批、第3批、第4批国家组织的药品集中采购目录分别涵盖33、56、45个品种,其中分别包含1、3、9个注射剂品种^[3-5]。可见国采中注射剂品种较少。截至2021年2月8日,国采注射剂品种和规格见表1。

为了推动仿制药领域健康发展,保证仿制药产品质量并促进其临床应用,我国从2015年开始从口服制剂入手逐步推广一致性评价,并在2017年12月发布了《已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求(征求意见稿)》^[12],将一致性评价推广至注射剂领域。到2020年,国家已经相继出台7份文件,以规范普通注射剂和特殊注射剂的一致性评价技术要求。截至2020年5月28日,通过一致性评价的药品已达694种^[13],但仍以口服制剂为主;截至2020年5月14日,通过注射剂一致性评价的品种仅有139个(合计受理号216个)^[14]。注射剂一致性评价虽然进程较快,但开展时间较短;且注射剂直接入血,相比口服剂能更快地发挥药效,故对于其处方、工艺研究、“原辅包”(即原料药、药用辅料、直接接触药品

表1 国家带量采购注射剂品种和规格

Tab 1 Types and specifications of injection in national medical volume-based procurement

批次	注射剂品种	规格
第1批	培美曲塞注射剂	100 mg 500 mg
	氟比洛芬酯注射剂	5 mL:50 mg
	右美托咪定注射剂	2 mL:0.2 mg
联盟地区带量采购	阿奇霉素注射剂	0.5 g
	培美曲塞注射剂	100 mg 500 mg
	氟比洛芬酯注射剂	5 mL:50 mg
第2批	右美托咪定注射剂	2 mL:0.2 mg
	注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	100 mg
第3批	阿扎胞苷注射剂	100 mg
	左乙拉西坦注射用浓溶液	5 mL:500 mg
	莫西沙星氯化钠注射剂	250 mL:莫西沙星0.4 g与氯化钠2.0 g
第4批	氨溴索注射剂	1 mL:7.5 mg 2 mL:15 mg 4 mL:30 mg
	丙泊酚中/长链脂肪乳注射剂	20 mL:0.2 g
	布洛芬注射液	4 mL:0.4 g 8 mL:0.8 g
	多索茶碱注射剂	10 mL:0.1 g 20 mL:0.2 g
	帕瑞昔布注射剂	20 mg 40 mg
	泮托拉唑注射剂	40 mg
	硼替佐米注射剂	1 mg 3.5 mg
	注射用比伐芦定	0.25 g

的包装材料和容器)质量控制技术等方面的要求更为谨慎和严格。因此,即使注射剂占据较大的市场份额且临床使用广泛,仍只有较少的品种通过一致性评价。除原研药外,仿制药需通过或视同通过一致性评价才能进入国采,因此大多数注射剂品种因未过评而排除在国采范围外。随着注射剂一致性评价工作的持续跟进,注射剂大量进入国采是必然趋势。但在注射剂大量进入国采之前,区域带量采购是注射剂最主要的带量采购形式。

2 注射剂区域带量采购开展现状和基本模式

2.1 开展现状

自三明联盟最早开展注射剂区域带量采购以来,截至2021年2月8日,已有13个省份/省际联盟开展了注射剂带量采购,涉及江苏、陕西、浙江、河北、福建、湖南等多个省份,大多省份/省际联盟注射剂带量采购在第3批国采开展后进行^[15]。这13个省份/省际联盟的带量采购品种中注射剂占比全部超过50%,平均占比为79%,涉及的注射剂品种的治疗学及化学分类法(ATC)大类主要为全身用抗感染药物类(30%)、其他类(14%)、神经

系统药物类(14%);所有药物中以抗菌药和质子泵抑制剂(PPIs)类居多;陕西十一省份联盟^[16]、青海^[17]、湖南省际联盟^[18]还纳入了中药注射剂。各省份/省际联盟带量采购注射剂的ATC大类及占比见图1。

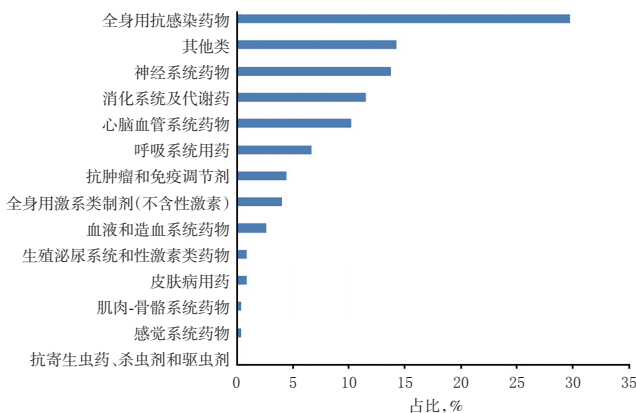


图1 各省份/省际联盟带量采购注射剂的ATC大类及占比

Fig 1 ATC category and proportion of injection by provinces/provincial-level alliances

2.2 采购模式

2.2.1 分组标准 注射剂种类繁多且同品种内产品规格较多,且大多数注射剂未过评。江西^[19-20]、陕西十一省份联盟^[16]、三明联盟^[15]、山西^[21]、六省二区联盟^[22]未对同一品种注射剂再进行分组,其余省份/省际联盟的分组标准主要为质量认证、规格/材质。

(1)以质量认证进行分组:江苏^[23]、河南^[24]、湖北^[25]、浙江^[26-27]、重庆五地联盟^[28]、山东^[29]、湖南省际联盟^[17]均以质量认证作为分组标准,将产品按照质量认证分为两个质量层次。第一质量层次主要包含专利药、参比制剂、通过质量和疗效一致性评价的仿制药品、获得欧盟现行药品生产管理规范/英国医药和健康产品管理局/美国食品药品监督管理局/日本医疗器械质量管理体系认证证书的药品;第二质量层次为其他进口药和国产药。河南、湖北、云南省际联盟、山东、湖南省际联盟还将按照化学药品新注册分类批准的仿制药品、《中国上市药品目录集》中的药品纳入第一质量层次。湖北虽然首批注射剂采购未涉及中药,但分组规则中规定将国家保密处方中成药以及国家中药一级保护品种纳入第一质量层次。浙江将原研药和参比制剂作为第一质量层次,其余为第二质量层次。目前区域带量采购中的注射剂品种大多未过评,和原研药价格相差较大,对产品依据质量认证进行分组能确保各自质量层次的注射剂在同质量层次下进行竞争,公平分配中标机会。

(2)以规格/材质进行分组:青海以注射剂的规格和包装材质作为分组标准。注射剂规格 ≥ 50 mL为大容量

组,规格 < 50 mL为小容量组。同组同规格时不再以容量细分,而是按照包装材质(如玻璃瓶、塑瓶)分组。规格、材质等不同的注射剂可能对应不同的临床需求,依据规格/材质分组能覆盖各种注射剂类型,满足不同临床需求。此外,各材质注射剂由于材料不同,其价格也会有所差异,依据规格/材质分组能使产品的价格竞争更为公平。

2.2.2 中选方式 由于目前通过一致性评价的注射剂品种较少,在原研药、通过一致性评价的品种、未过评的品种同台竞争时,如何在降低价格的同时保证产品的质量、疗效、安全性等,成为注射剂带量采购亟待解决的问题。目前江西、江苏、陕西十一省份联盟、青海、河南、湖北、浙江、重庆五地联盟、山东的解决方法是在注射剂的申报产品评审中采用综合评审制;其余省份/省际联盟仅考虑价格,采用竞价和议价模式,其模式和国采十分相似(本文不再介绍)。各省份/省际联盟确定拟中选企业的标准见表2。

表2 各省份/省际联盟注射剂中选标准

Tab 2 Selection standard of injection by provinces/provincial-level alliances

省份/省际联盟	同组3家企业及以上	同组2家企业	同组1家企业
江西 ^[19-20]	在综合评审得分 ≥ 75 分的企业中, 报价最低的和综合评审得分最高的企业中选	按照流标处理	按照流标处理
江苏 ^[23]	根据企业综合评分由高到低并结合拟中选企业数确定	根据企业综合评分由高到低并结合拟中选企业数确定	议价
陕西十一省份联盟 ^[16]	根据企业综合评分由高到低并结合拟中选企业数确定	按照流标处理	按照流标处理
青海 ^[17]	综合评分最高的企业中选,综合评分第2名的企业备选	议价	议价
河南 ^[24]	根据企业综合评分由高到低并结合拟中选企业数确定	议价	议价
湖北 ^[25,30-31]	通过经济技术标评审的企业中, 价格最低的企业中选	通过经济技术标评审的企业中, 价格最低的企业中选	议价
浙江 ^[26-27]	通过经济技术标评审的企业中, 价格最低的企业中选	通过经济技术标评审的企业中, 价格最低的企业中选	议价
重庆五地联盟 ^[28]	综合评审得分最高的2家企业中, 价格最低的企业和接受最低价的企业中选	议价	议价
山东 ^[29]	综合评审得分最高的2家企业中, 价格最低的企业和接受最低价的企业中选	经济技术标评审得分最高的2家企业中, 接受议价价格的企业中选	议价
湖南省际联盟 ^[18]	最低价+降幅	最低价+降幅	按照流标处理
三明联盟 ^[15]	最低价	最低价	最低价
山西 ^[21]	最低价	议价	议价
六省二区联盟 ^[22]	最低价	最低价+降幅	最低价+降幅

由于注射剂药品一致性评价不如口服剂充分,仅考虑价格无法评价产品的质量、有效性等,可能会使质量较高的产品被淘汰,因此以下详细介绍综合评审制。

综合评审制主要用于申报企业数为3家及以上的组别。各省份/省际联盟综合评审制包括的内容主要为经济技术标(产品评价、企业评价)以及商务标(价格)。上述采用综合评审制的省份/省际联盟的综合评审制细则见表3。

(1)产品评价包括质量评价、临床疗效、技术创新和其他,具体如下:

1)质量评价——产品评价以质量评价为主,主要包括申报产品的质量和原料的质量。质量认证和质量检验为申报产品的主要质量考核内容:质量认证大多涉及是否为原研药、是否为参比制剂、是否获得欧盟现行药品生产管理规范/英国医药和健康产品管理局/美国食品药品监督管理局/日本医疗器械质量管理体系认证等;质量检验大多参考之前国家或省级药监部门的检验报告。以上方法采纳的是历史信息。江西要求企业在申报前再进行1次检验,企业需提供每个竞价组确定的主品规格样品各3批次,自行委托省级及以上药品检验机构或口岸药品检测机构按现行国家标准进行全检;采购办公室根据检验结果对理化性质的每一小项进行评分。以上方法采纳的是即时信息。此外,原料质量和供应方面主要考虑原料是否来源于本企业或本集团企业,有4个省份/省际联盟将此纳入了考量^[16-17,24-25,30-31]。

2)临床疗效、技术创新、其他。仅湖北和浙江考虑了产品临床疗效,江西和湖北考虑了产品技术创新的加分,如是否有发明专利。河南在综合评审时考虑了产品主要成分含量、注射剂剂型、产品适应证等,湖北考虑了该产品是否为主要出口品种。

(2)企业评价包括企业供应能力、企业规模、企业信誉和企业创新能力。

1)供应能力——中标产品面临着巨大的临床使用量,而企业的供应能力决定着中标产品能否及时送至各医疗机构,以保障药品供应,因此供应能力是各省份/省际联盟关注的重点之一。各省份/省际联盟主要以企业的生产能力和配送能力作为衡量企业供应能力的标准。生产能力指产品产量,以工业和信息化部编制的2018年版《中国医药统计年报(化学制药分册)》中“主要品种产量”为准;配送能力主要包括配送率和配送企业数,其中配送率=产品配送数量/采购数量×100%,配送企业数主要是申报品种在各采购联盟区域拥有的配送企业的数量。

2)企业规模——多数省份/省际联盟考虑行业排名和 market 占比,以此作为企业规模的评价标准,其中行业排名指企业主营业务收入排名,market 占比指该申报产品的医疗机构覆盖率(采购该产品的医疗机构数量占总医疗机构数量的比例)或采购量占比(所有医疗机构采购该申报产品的数量占有同组药品总采购量的比例)等。青海未考虑 market 占比,但考虑了企业的销售额。

3)企业信誉——企业信誉主要包括企业异常名录、企业不良记录以及中标/废标记录,数据主要来源于企业严重失信相关记录、各省级药品集中采购平台公布的不良记录、中标产品的废标记录。仅青海将企业信誉纳入了综合评审。其余省份/省际联盟均未将企业信誉纳入综合评审标准,但在申报企业要求部分有所规定。

4)创新能力——在产品评审中纳入创新能力可以鼓励企业投入更多资金进行研发。仅湖北考虑了企业的创新能力,对列入《中国医药统计年报》研究开发费用排名前100位的企业进行加分,其中排名前50位的企业加分更多。

表3 综合评审制细则

Tab 3 Detailed rules of comprehensive evaluation system

省份/省际联盟	产品评价								企业评价							价格		
	质量评价				临床 疗效	技术 创新	其他	供应能力		企业规模		企业信誉			创新 能力	降幅	绝对值	
	质量认证	理化性质	质量检验	注册标准				原料	产品产量	配送能力	销售额	行业排名	market 占比	异常名录				不良记录
江西 ^[19-20]	√	√	x	√	x	x	x	x	√	x	√	√	x	x	x	x	√	√
江苏 ^[21]	x	x	√	x	x	x	x	x	x	x	√	√	x	x	x	x	√	√
陕西十一省份联盟 ^[6]	√	x	√	x	√	x	x	√	√	x	√	√	x	x	x	x	x	√
青海 ^[7]	√	x	√	x	√	x	x	x	√	√	√	x	√	√	√	x	x	√
河南 ^[8]	√	√	x	x	√	x	x	√	x	x	√	√	x	x	x	x	x	√
湖北 ^[25,30-31]	x	x	√	√	√	√	√	√	√	x	x	√	√	x	x	x	√	最低价
重庆五地联盟 ^[28]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	√	x	x	x	x	单位可比价等
山东 ^[29]	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	√	x	x	x	x	报价排名等
浙江 ^[26-27]	基于疗效、安全性、产品质量、品牌认同度、包装质量与方便性、服务信誉的综合评审制																最低价	

注:“注册标准”指质量标准是否优于国家标准等;“原料”指原料质量及包装;“异常名录”指国家企业信用信息公示系统公布的企业异常名录和严重失信企业相关记录;“单位可比价”指按药品差价规则折算最小计量单位后的价格;“√”指含有此项内容;“x”指不含此项内容

Note: “registration standard” refers to whether the quality standard is superior to the national standard; “raw material” refers to raw material quality and packaging; “abnormal list” refers to the abnormal list of enterprises and relevant records of seriously dishonest enterprises issued by the National Enterprise Credit Information Publicity System; “unit comparable price” refers to the price after converting the minimum unit of measurement according to the drug differential price comparison rule; “√” means containing this content; “x” means do not contain such content

表4 综合评审制框架

Tab 4 The framework of comprehensive evaluation system

项目	评价指标			评价标准
	一级指标	二级指标	三级指标	
产品评价	质量	产品质量	质量认证	是否为原研药,取得在美国/欧盟/日本相关部门认证、为参比制剂等
			质量检验-历史记录	国家或省级药监部门的检验报告
			质量检验-申报前检查	竞价产品在申报前自主选择省级及以上药品检验机构进行质量检验
			原料质量	是否来自于本企业或本集团企业;若为中药材还需考虑是否为道地药材
			有效成分	申报前检验报告
		临床疗效		文献、专家意见;后期建议采用药品临床综合评价数据
		安全性		不良反应监测报告;后期建议采用药品临床综合评价数据
		创新性		剂型、产品等方面是否有专利或获奖以及相应的数量
		药物经济性		药物经济学评价报告;后期建议采用药品临床综合评价数据
		后期随访	生存质量	真实世界研究报告;后期可来自于药品使用监测数据
			存活期	真实世界研究报告;后期可来自于药品使用监测数据
			复发率	真实世界研究报告;后期可来自于药品使用监测数据
企业评价	供应	患者满意度	真实世界研究报告中的患者满意度调查	
		生产	主要品种产量 上一年度(《中国医药统计年报(化学制药分册)》)中“主要品种产量”	
		配送	配送率 产品配送数量/采购数量×100% 配送企业数 申报品种在各采购联盟区域拥有的配送企业数量	
	规模	行业排名	企业主营业务收入排名	
		市场占比	申报产品采购的医疗机构覆盖率或采购量占比等	
	信誉	异常名录信息 不良记录 中标/废标记录	是否有经营异常记录、严重失信企业记录等 各省级药品集中采购平台公布的不良记录 参加国家、省份、联盟带量采购是否有其他产品以及申报产品的中标/废标记录	
	生产环境	生产环境	是否有不符合《药品生产质量管理规范》(GMP)要求的记录	
过往中标及履行	申报产品		申报产品是否在之前国家、省份/省际联盟带量采购中中标并顺利履行	
	其他产品		企业其他产品是否在之前的国家、省份/省际联盟带量采购中中标并顺利履行	
创新性	研究经费排名		中国医药统计年报研究开发费用排名,进口药品单独给定分值	
	其他产品创新性		企业其他产品是否有专利或获奖以及相应的数量	
价格评价	降幅绝对值		与该产品原中标价相比的降幅	
			与同组最低价产品相比的绝对值	

在产品质量方面,一是建议细化检验方式,综合考虑历史记录和申报前检验。根据产品历史记录,在质量抽检均符合要求的情况下,若所有申报产品抽检均合格,即无扣分项或加分相同,则这些产品的质量抽检评分相同。但由于参考的是历史记录,历史记录中的产品

(3)价格方面,5个省份/省际联盟对商务标的评定有两种形式:一种是降幅(和该产品原中标价相比)和绝对值(和同组最低价相比)均纳入考虑,并赋予相应的权重;另一种是仅考虑绝对值。

重庆五地联盟、山东分别根据单位可比价等报价排名计算商务标分值,湖北和浙江则在综合评审制下考虑报价最低的企业。与其他省份/省际联盟的综合评审内容不同,浙江除产品质量外,还考察了产品的临床疗效、安全性、品牌认同度、包装质量与方便性以及企业的服务信誉。每一类评价项目均分为3个等级,分值不同。各省份/省际联盟在确定综合评审分之后,仅根据综合评审分高低或在综合评审基础上结合价格确定拟中选企业。

2.2.3 对接国采 目前各省份/省际联盟带量采购纳入的多为国采范围之外的品种,加之其带量采购签约期往往为1年或2年,在中标结果执行过程中,企业可能会遇到中标品种被纳入国采的情况。为了使民众享受到国采和省份/省际联盟带量采购中的最低价,同时保障已中标企业的权益,各省份/省际联盟主要视企业和价格决定如何执行中标结果。省份/省际联盟规定:若本省份/省际联盟内中选企业不同于国采中选企业的,第1年可执行省份/省际联盟中选结果,第2年续约时或合约到期后再执行国家中选结果;若本省份/省际联盟内中选企业与国采中选企业相同但价格不同的,取其中价格较低的中选结果执行。各省份/省际联盟带量采购中选价格和国采中选价格联动的方式能保证患者享受到最多的降价福利。

3 建议

各省份/省际联盟注射剂带量采购大多采用了质量分组且大多引入了综合评审制。对于包含未过评药品的带量采购,各省份/省际联盟在考虑降价的同时对产品质量、企业信誉等指标进行量化评分,公众能通过分数直观了解中选企业和产品,提高用药信任度,因此综合评审制是注射剂带量采购中确定中选产品的有效方式。但是,目前各省份/省际联盟综合评审制有所差异,细节尚需推敲,评价项目尚需完善和统一。

3.1 综合评审制的完善和中选标准的优化

以9个省份/省际联盟综合评审制细则以及文献资料和政策资料为基础,本文对综合评审制的完善提出建议并构建了完善后的综合评审制框架。该框架中包含产品评价、企业评价和价格评价3个部分,每部分包括的大类项目、评价指标和评价标准均于表4中列出。由于其是在9个省份/省际联盟不同的综合评审制基础上进行改动,部分内容已于上文中进行了介绍,因此下文只对新加入的内容进行阐述。

质量与申报时的产品质量可能会有差异,因此建议在申报前要求企业选择至少1批申报产品到省级及以上检验部门进行质量检验,同时参考历史记录和申报前检验的即时记录,以保证质量检验的时效性。**二是建议纳入原料药质量指标和有效成分指标。**原料药对产品质量有较大影响,如原料药的产地变更可影响药品质量^[32];对于中药注射剂,还需考虑中药材原料药是否为道地药材以及药材的矿物成分含量等因素^[33]。另外,实证研究显示,不同企业的相同仿制药产品在含量测定和溶出度的变异性方面均存在显著差异^[34],因此在药品理化安全性得到保证的情况下,可以进行原料药的评价和有效成分的含量测定以保证产品的临床应用安全。**三是建议关注药品临床疗效、安全性和经济性,推动药品临床综合评价。**浙江虽然进行了产品疗效和安全性评定,但仅分为“低、中、高”等级,没有给出具体的评价项目和分数。申报产品的疗效虽可由临床使用数量侧面体现,但采用科学方法评估后的数据更具准确性。在现实中,各药品安全性也有所不同,严重的药品不良反应还会对患者的生命健康产生威胁。注射剂拥有巨大的临床使用量并且吸收起效更快,因此有必要在综合评审制中纳入疗效和安全性指标。另外,药物经济性的确定则有助于医师和患者选择最具性价比的药品,因此笔者建议纳入药物经济性指标。同时,由于真实世界证据更能反映出药品的真实价值,真实世界研究尤其是药品临床综合评价的结果可作为申报产品安全性、有效性以及经济性的一项重要材料。但目前药品临床综合评价还在探索阶段,未来模式成熟之后,药品临床综合评价的开展将使申报产品评价更为贴合真实的临床应用情况。**四是建议考虑用药后随访。**对于癌症患者以及慢性病患者,首要治疗策略就是延长用药后生存期以及提高生存率和生存质量。对于某些易复发的疾病来说,如房颤患者复律后可能面对房颤复发、多次复发可能使房颤加重,这时选择复发率相对较低的抗心律失常药就十分必要。因此,在对申报产品进行评价时,建议考虑后期随访数据并可根据不同的疾病种类纳入不同指标:对于采用药物治疗的癌症患者,可纳入其后期随访中的生存质量、存活期等指标;对于采用药物治疗的房颤患者,可纳入其后期随访中的复发率等指标。此外,建议后期随访中进行患者满意度评价,评价内容包括患者用药便利性、对包装以及剂型的感受、对药物的可及性感受等。目前后期随访数据获取有一定的困难,主要是相应的真实世界研究较少,项目开展时间成本较高;后续随着研究数量的进一步增加,随访数据将会更加完善。但需要指出的是,这一指标只适用于已经上市的药物,对于新药则可以先采用临床试验的数据。**五是建议在企业评价中纳入生产**

环境指标。药品生产需符合GMP,以保证产品质量,对于有不符合GMP记录的企业建议适当减分。**六是建议考虑企业过往中标及履行情况。**评价时可以对之前有申报产品或其他产品的中标履行记录的企业适当加分,此举也有助于减少中标后废标的现象。**七是建议在企业创新性评价中纳入其他产品创新性指标。**如果企业创新性评价指标中仅纳入研究经费排名指标,可能使一些研究经费投入较少但专利拥有较多的企业在创新性评价方面得分较低,而其他产品创新性(专利、获奖等)指标的纳入将使企业的创新性评价更为全面。

评审专家确定评价项目和指标后,应进一步对产品评价、企业评价以及价格评价设定不同的分值权重,计算综合评审得分,根据总评分由高到低和拟中选企业数确定拟中选企业。

多数省份/省际联盟选择综合评审分最高的1家或2家企业中选。江苏在确定综合评审分最高的2家企业中标之外,还规定经济技术标评分最高但由于报价相对较高而未中选的企业可以进行议价,但议价格需低于同组中标产品价格且降幅需高于同组中标产品平均降幅^[23]。此种做法相当于在以量换价的前提下,为质量评分最高的产品提供了第2次中选机会,因此建议加入此补充条款。

3.2 结合质量分组和物理特征分组,优化产品分组模式

目前,多数省份/省际联盟采取质量分组模式,仅青海采取按照规格/材质等物理特征划分产品的分组模式。两种分组方式各有优点,建议将两种模式结合,先按照注射剂材质等物理特征进行分组,以保证每种临床需求都对应有中标产品,再在此基础上进行质量分组。

但是,在进行质量分组后,第一质量层次组产品降价幅度相比第二质量层次组可能更低(如山东省带量采购第一质量层次产品价格平均降幅为41.3%,第二质量层次的平均降幅为74.6%^[35]),对于某些产品来说就没有充分发挥以量换价的优势。建议在质量分组后,根据价格差异再进行分组,价格相对较高的(如高于平均值)为一组,同组内进行价格竞争;价格相对较低的同理,也分为一组,同组内进行价格竞争,然后同时采用降幅和绝对值确定价格评分。

4 结语

总体来看,目前我国注射剂区域带量采购以抗菌药和PPIs类为主,主要为未过评的品种。各省份/省际联盟大多采用综合评审制确定中选产品,但各省份/省际联盟综合评审制有所差异,细节尚需推敲,内容还需完善。针对注射剂高风险的特点,建议同时参考历史记录和申报前的即时质量检验结果,在产品评价中纳入药品疗效、安全性、经济性以及后期随访等指标,并尽快推动

药品临床综合评价的开展,在质量评价中更多选用真实世界的证据,以进一步降低药价,促进医药行业健康发展。

参考文献

- [1] 上海阳光医药采购网.4+7城市药品集中采购文件[EB/OL]. [2021-01-05]. <http://www.smpaa.cn/gjsdcg/2018/11/15/8511.shtml>.
- [2] 上海阳光医药采购网.联盟地区药品集中采购文件[EB/OL]. [2021-01-05]. <http://www.smpaa.cn/gjsdcg/2019/09/01/8974.shtml>.
- [3] 上海阳光医药采购网.国家组织药品集中采购和使用联合采购办公室关于发布《全国药品集中采购文件(GYYD2019-2)》的公告:国联采字[2019]1号[EB/OL]. [2021-01-05]. <http://www.smpaa.cn/gjsdcg/2019/12/29/9205.shtml>.
- [4] 上海阳光医药采购网.国家组织药品集中采购和使用联合采购办公室关于发布《全国药品集中采购文件(GYYD2020-1)》的公告:国联采字[2020]1号[EB/OL]. [2021-01-05]. <http://www.smpaa.cn/gjsdcg/2020/07/29/9516.shtml>.
- [5] 上海阳光医药采购网.国家组织药品集中采购和使用联合采购办公室关于发布《全国药品集中采购文件(GYYD2021-1)》的公告:国联采字[2021]1号[EB/OL]. [2021-01-05]. <http://www.smpaa.cn/gjsdcg/2021/01/15/9852.shtml>.
- [6] 中国药学会.中国药学会医院用药监测报告:化学药品与生物制品部分[EB/OL]. [2020-01-05]. <https://www.cpa.org.cn/?do=info&cid=74839>.
- [7] 中国药学会.《2020年上半年中国药学会医院用药监测报告》发布[EB/OL]. [2021-01-05]. <https://www.cpa.org.cn/index.php?do=info&cid=75104>.
- [8] 中国药学会.《2019年中国药学会医院用药监测报告》发布[EB/OL]. [2021-01-05]. <https://xueqiu.com/54380416-68/157354253>.
- [9] 药店智汇.未过评药品联盟采购开始报量!涉及多个超30亿注射剂大品种[EB/OL]. [2021-01-22]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1684291863049630852&wfr=spider&for=pc>.
- [10] 医药新闻频道.未过评药品带量采购联盟来了!注射剂或是主力军[EB/OL]. [2021-01-22]. <http://www.zbsjw.cn/news/news-show-20200901000003.html>.
- [11] 赛柏蓝.注射剂,开始带量采购[EB/OL]. [2020-02-01]. <https://www.cn-healthcare.com/articlewm/20200424/content-1107061.html>.
- [12] 中国医药包装协会.关于公开征求《已上市化学仿制药(注射剂)一致性评价技术要求》意见的通知[EB/OL]. [2021-01-06]. https://www.sohu.com/a/212680878_770-109.
- [13] 医药新势力.医药魔方.截至2020/05/28已通过一致性评价药品完整清单公布[EB/OL]. [2021-01-06]. https://www.sohu.com/a/398647659_464401.
- [14] 医药魔方.注射剂一致性评价排行榜(附已过评清单)[EB/OL]. [2021-01-06]. <https://www.163.com/dy/article/FVELKNIM0534Q32Z.html>.
- [15] 三明联盟药械集采管理系统.三明联盟药品带量采购文件[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://www.emed.cc/home/InfoDetailDT-1000093811.html>.
- [16] 山西省药械集中竞价采购网.(转发)省际联盟药品集中带量采购公告[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://www.sxyx-cg.com/Showcontact.asp?ID=2238>.
- [17] 青海省药品采购中心.青海省药品集中采购和使用工作部门联席会议办公室《关于印发青海省2020年药品和医用耗材药集中采购工作方案的通知》[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://223.220.250.135:8081/HomePage/ShowDetail.aspx?Infold=575>.
- [18] 岳阳市医疗保障局.关于发布《株洲市湘潭市岳阳市常德市邵阳市首批药品带量采购文件》的公告[EB/OL]. [2021-01-06]. http://www.yueyang.gov.cn/yyyb/57568/57569/content_1760105.html.
- [19] 江西省医药采购服务平台.关于公布《江西省药品带量采购综合评审规则》的通知[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://www.jxyycg.cn/view-b178d23d2b294d04b6a377c499d89-d32-9b836794d2494611a96ab6411e4cf941.html>.
- [20] 江西省医药采购服务平台.江西省药品医用耗材集中采购联席会议办公室关于公布《江西省药品带量采购文件》的通知[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://www.jxyycg.cn/view-b178d23d2b294d04b6a377c499d89d32-b9555e6e37-9f40ab848c186e3efa6357.html>.
- [21] 山西省药械集中竞价采购网.关于发布《山西省医疗机构首批药品组团联盟集中带量采购文件(SX-YPDL2020-1)》的公告[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://www.sxyxcg.com/Showcontact.asp?ID=1978>.
- [22] 四川省医保局.四川等8省区医疗保障局关于发布《“六省二区”省际联盟药品集中带量采购文件》的通知[EB/OL]. [2021-01-22]. <http://ylbjz.sc.gov.cn/scsybj/c100201/2021/1/11/9514cdced410483f942976301ea3056c.shtml>.
- [23] 江苏省医保局.江苏省第一轮药品集中带量采购公告[EB/OL]. [2021-01-06]. http://ybj.jiangsu.gov.cn/art/2020/12/14/art_73935_9603722.html.
- [24] 河南省公共资源交易中心.关于发布《河南省药品集中带量采购文件》的公告[EB/OL]. [2021-01-06]. http://yp.hnggzyjy.cn/Manage/Note_new.aspx?Notid=1064.
- [25] 湖北省医药价格和招标采购管理服务网.湖北省医疗保障局关于开展湖北省首批药品集中带量采购工作的通知[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://www.hbjgzc.com/new/>

半枝莲化学成分的抗肿瘤作用研究进展^Δ

牛淑睿^{1*}, 石芸², 杨鑫¹, 杨东姨¹, 孙媛², 高珣¹, 李伟东², 秦昆明^{1#} (1.江苏海洋大学药学院, 江苏连云港 222005; 2.南京中医药大学药学院, 南京 210023)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)15-1915-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.15.21



摘要 目的:综述半枝莲化学成分的抗肿瘤作用研究进展。方法:以“半枝莲”“化学成分”“抗肿瘤作用”“*Scutellaria barbata* D. Don”“chemical composition”“anti-tumor effect”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、GreenMedical等数据库中,组合检索2009年1月—2020年10月发表的相关文献,对半枝莲化学成分的抗肿瘤作用进行综述。结果与结论:半枝莲含有黄酮类、二萜类、多糖类、挥发油类等多种化学成分。半枝莲不同提取物或不同化学成分均具有一定的抗肿瘤活性,其作用机制主要包括抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移与分化,诱导肿瘤细胞自噬和凋亡,调节机体免疫功能,抗肿瘤血管生成等;所涉及的通路主要包括Hedgehog信号通路、信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)信号通路、Wnt/ β -联蛋白(β -catenin)信号通路、Notch1信号通路、磷脂酰肌醇3激酶/丝氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路、c-Met信号通路等。半枝莲中的抗肿瘤化学成分众多,但这些成分之间是否存在一定的协同作用尚不明确。后续研究可从质量标志物角度探讨半枝莲抗肿瘤作用的物质基础,并基于组分配伍角度揭示半枝莲抗肿瘤的作用机制,以期为开发利用半枝莲中抗肿瘤活性成分提供科学依据。

关键词 半枝莲;化学成分;抗肿瘤;作用机制

中药半枝莲为唇形科植物半枝莲 *Scutellaria barbata* D. Don 的干燥全草,在我国多个省份均有分布;其味辛、微苦,性平、无毒,具有消肿止痛、清热解毒、保肝利尿的功效;临床上常用于咽喉肿痛、肿瘤、肝炎、泌尿系统结石等疾病的治疗,且治疗效果较好^[1]。近年来,国内

外很多专家对其抗肿瘤作用较为系统地进行了研究,发现半枝莲可用于胰腺癌等多种癌症的治疗,并显示出很好的临床疗效^[2]。现有研究表明,半枝莲中的主要成分有黄酮类、二萜类、多糖类、挥发油类等,但到底哪些成分是半枝莲抗肿瘤作用的药效物质基础,尚不明确。基

show4671.html.

[26] 浙江省药械采购平台.浙江省医疗保障局关于印发浙江省部分药品集中带量采购工作方案的通知[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://www.zjyxcg.cn/detail.html?infoId=4459&CatalogId=4>.

[27] 浙江省药械采购平台.浙江省部分药品集中带量采购公告[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://www.zjyxcg.cn/detail.html?infoId=4402&CatalogId=3>.

[28] 云南省医疗保障局.关于发布《重庆市贵州省云南省湖南省广西壮族自治区第一批常用药品联合带量采购文件》的公告[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://ylbz.yn.gov.cn/index.php?c=show&id=1071>.

[29] 山东省公共自愿交易中心,山东省政府采购平台.山东省药品集中带量采购公告[EB/OL]. [2021-01-06]. <http://www.sdpcyxcg.com>.

ggzyjygzx.shandong.gov.cn/art/2020/10/10/art_131778_10288526.html.

[30] 医药魔方.湖北药品带量采购:入围1~2家的品种进行谈判、议价[EB/OL]. [2021-01-06]. <https://xueqiu.com/8965749698/162964094>.

[31] 湖北省医保局.关于发布湖北省首批药品集中带量采购实施细则的通知[EB/OL]. [2021-01-06]. http://ybj.hubei.gov.cn/zfxxgk/zc/qtzdgkwj/202012/t20201225_3126341.shtml.

[32] 邹银奎.原料药产地变更对药品质量的影响分析[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(32):194.

[33] 王茹茹,何祖新.中药仿制一致性评价的思考[J].中国药房,2014,25(19):1820-1822.

[34] 许明哲,陈敬,翟琛琛,等.我国仿制药质量差异研究[J].中国新药杂志,2020,29(18):2148-2152.

[35] 联众医药网,赛柏蓝阿妮娅.29个大品种,带量采购正式执行(附名单)[EB/OL]. [2021-01-22]. https://www.sohu.com/a/439698617_464397.

^Δ 基金项目:江苏省“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助项目(No.SWYY-108);2019年度江苏省高校优秀科技创新团队项目

* 硕士研究生。研究方向:中药质量标准。电话:025-68193567。E-mail: niushurui@qq.com

通信作者:研究员,硕士生导师,博士。研究方向:中药质量标准。电话:025-68193567。E-mail: qinkm123@126.com

(收稿日期:2021-02-08 修回日期:2021-05-15)
(编辑:刘明伟)