

# 治疗非小细胞肺癌的国家医保谈判药品支出趋势与代际替代关系分析<sup>Δ</sup>

宗舒淇<sup>1\*</sup>, 李伟<sup>1,2#</sup>, 肖雨欣<sup>1</sup>, 闰浩<sup>1</sup>(1. 中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 2. 中国药科大学医药市场准入政策研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R956;R979.1;R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)16-1968-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.16.03



**摘要** **目的** 以治疗非小细胞肺癌国家医保谈判药品(下称“NSCLC 国谈药品”)为例,分析我国同适应证下药品代际之间的替代效应对该适应证总体医保基金支出的影响。**方法** 从中国医药工业信息中心药物综合数据库中收集2017—2023年7个样本省份二、三级公立医院15种NSCLC 国谈药品的销售和使用数据,利用滑动 *t* 检验与 Mann-Kendall 趋势检验评估其销售额和用药频度(DDDs)的变化趋势;以表皮生长因子受体(EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)-TKIs 为例分析药品的代际替代特征。**结果** 不同样本地区的NSCLC 国谈药品销售额和DDDs 突变点略有差异,销售额突变点集中在2019年第一季度至2020年第二季度,DDDs 突变点则集中在2021年第一至第二季度。北京、黑龙江、江苏、四川、陕西5个省份的销售额在突变点后不再有显著增长趋势( $P>0.05$ ),而广东和湖北的销售额和DDDs 均在突变点之后仍显著上涨( $P<0.05$ )。2020年起,EGFR-TKIs 的销售额增长趋势平缓;2021年后,一、二代药品的销售额和DDDs 均呈现下降趋势,三代药品对前代药品的替代作用明显。ALK-TKIs 的销售额则一直保持一定增长趋势,其中一代药品的销售额和DDDs 逐年下降,二代药品对一代药品的替代作用明显,而三代药品暂未形成替代趋势。**结论** 随着每年国谈药品准入及药品续约,NSCLC 国谈药品总体支出进入增长平台期;同适应证药品的代际替代使得同适应证国谈药品基金支出相对稳定。建议医药企业合理布局研发管线,医保部门在续约管理中关注药品的替代效应对该靶点或同一适应证下的实际医保基金总体支出的影响,科学评估续约降价幅度。**关键词** 国家医保谈判药品;非小细胞肺癌;同适应证药品;代际替代;医保基金

## Expenditure trends and intergenerational substitution relationships of national negotiated drugs for non-small cell lung cancer in China

ZONG Shuqi<sup>1</sup>, LI Wei<sup>1,2</sup>, XIAO Yuxin<sup>1</sup>, RUN Hao<sup>1</sup>(1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Research Center for Pharmaceutical Market Access Policies, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To analyze the impact of intergenerational substitution effect of the drugs with the same indication on fund expenditures for national medical insurance for this indication in China, taking national medical insurance negotiated drugs for non-small cell lung cancer (hereinafter referred to as “NSCLC national negotiation drugs”) as an example. **METHODS** The sales amounts of 15 types of NSCLC national negotiated drugs in secondary and tertiary public hospitals across seven sample provinces from 2017 to 2023 were collected from the Pharmaceutical Drug Database of the China National Pharmaceutical Industry Information Center. A sliding *t*-test and Mann-Kendall trend test were used to evaluate the trends in sales amounts and DDDs. Taking epidermal growth factor receptor(EGFR)-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and anaplastic lymphoma kinase (ALK)-TKIs as examples, the generational substitution characteristics of these drugs were analyzed. **RESULTS** The change points of sales amounts and DDDs differed slightly across provinces; the change points of sales amount were mostly concentrated between the first quarter of 2019 and the second quarter of 2020, while those for DDDs were primarily concentrated in the first to second quarters of 2021. In five provinces, i.e. Beijing, Heilongjiang, Jiangsu, Sichuan and Shaanxi, sales amounts showed no significant upward trend after the breakpoints ( $P>0.05$ ), whereas in Guangdong and Hubei, both sales amounts and DDDs continued to rise significantly following the breakpoints ( $P<0.05$ ). Since 2020, the growth in sales amounts of EGFR-TKIs had slowed. After 2021, the sales amounts and DDDs of first- and second-generation EGFR-TKIs declined, while third-generation EGFR-TKIs showed clear substitution effects. The sales amounts of ALK-TKIs continued to grow. However, the sales amounts and DDDs of first-generation ALK-TKIs had declined year by year, with second-generation ALK-TKIs demonstrating a significant substitution effect on first-generation ones, while third-generation ALK-

<sup>Δ</sup> 基金项目 国家自然科学基金项目(No.72404281)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向:医药政策与法规。E-mail: zzsqr@163.com

# 通信作者 副教授,硕士生导师,博士。研究方向:药物政策评估、医疗保障与药物经济学评价。E-mail:cpuliwei@163.com

TKIs had not yet shown a clear substitution trend. **CONCLUSIONS** With the annual access to and renewal of drugs in national medical insurance negotiations, the overall expenditure trend for NSCLC negotiated drugs comes to a plateau. The intergenerational substitution relationships of drugs with the same indication achieve a relative balance in fund expenditures for negotiated drugs with the same indication. It is recommended that pharmaceutical companies carefully consider their research pipelines, and that medical insurance authorities, during the renewal management process, pay attention to the impact of drug substitution effects on the overall actual expenditure of medical insurance funds for that specific target or the same indication, and scientifically evaluate the extent of price reductions during contract renewals.

**KEYWORDS** national medical insurance negotiated drugs; non-small cell lung cancer; drugs with the same indication; intergenerational substitution; medical insurance fund

自2017年起,我国已连续7年开展国家医保药品目录调整工作,医保药品谈判(以下简称“国谈”)逐步常态化,尤其是在抗肿瘤药物领域,国谈品种不断扩展。国家癌症中心发布的《2022年中国癌症发病率和死亡率》报告显示,我国肺癌发病率达75.13/10万,居恶性肿瘤首位<sup>[1]</sup>。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)病例数约占所有肺癌患者的80%以上<sup>[2]</sup>。NSCLC病例中,两大驱动基因EGFR与ALK突变病例在我国临床发生率约为55%<sup>[3]</sup>,针对这些突变的抗癌药物酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)已成为驱动基因阳性患者的临床一线用药。2017—2023年,NSCLC治疗领域共有27种药品经国谈准入,其中有22种靶向治疗药物,占同期新增国谈品种总数的4.6%。

随着国谈工作的逐步深入,国谈机制也逐步从“量价挂钩”的价格博弈<sup>[4]</sup>,转向对药品的“价值购买”<sup>[5]</sup>,通过综合考虑药品的疗效与安全、经济性与市场格局变化等因素,科学确定医保支付标准,从而实现医保基金的可持续性,与患者获益最大化。在此背景下,药品的临床替代价值成为最为重要的评估维度之一<sup>[6]</sup>。特别是在NSCLC治疗领域,新一代靶向治疗药品凭借更优的疗效与更低的耐药风险陆续准入,药品间的替代关系日益显现。已有研究表明,国谈药品采购品种及数量逐年增加<sup>[7-8]</sup>;在特定适应证领域,Liu等<sup>[9]</sup>研究显示,乳腺癌国谈药品在2019年之后的总体采购金额、使用量大幅增加。但目前关于NSCLC这一适应证下多种国谈药品(下称“NSCLC国谈药品”)的基金支出趋势及其相互之间的替代关系,尚缺乏系统分析。

基于此,本研究以真实世界销量数据为基础,分析NSCLC国谈药品2017—2023年在7个样本地区的销售支出与使用趋势,并以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-TKIs、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)-TKIs两类典型靶向治疗药物为例,分析其不同药品代际的替代情况,以探究同适应证国谈药品的药品费用并分析药品的替代变化对费用的影响,为国谈工作提供决策参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

从中国医药工业信息中心药物综合数据库中收集有NSCLC适应证的国谈药品的医院销售数据。该数据

库包括了全国各省(自治区、直辖市)二、三级公立医院的每季度销售使用数据(由药品企业统计),按药品通用名检索可获取厂家名称、药品规格、销售额、销售数量(以最小制剂单位计)、价格等字段。

### 1.2 研究对象

参考国家统计局的我国经济区域划分方法,考虑到不同地区的经济与人口差异等因素,本研究将我国划分为7个区域(东北、华北、华东、华中、华南、西北、西南)。在此基础上,采取分层抽样法,从每个区域抽取1个代表性省份(分别为黑龙江、北京、江苏、湖北、广东、陕西与四川),从中国医药工业信息中心药物综合数据库收集其2017年第一季度至2023年第四季度研究药品的销售额及销售量统计数据。

对于研究药品,本研究将2017—2023年间通过国家医保谈判的27种NSCLC治疗药品按照以下标准进行筛选:(1)排除首次国谈准入时限定的支付范围有NSCLC以外的其他适应证的药品(包括重组人血管内皮抑制素注射液、注射用紫杉醇脂质体、信迪利单抗注射液、替雷利珠单抗注射液、注射用卡瑞利珠单抗、贝伐珠单抗注射液、曲美替尼片、甲磺酸达拉非尼胶囊8种);(2)由于2023年国谈药品(包括谷美替尼片、伊鲁阿克片、甲磺酸贝福替尼胶囊、恩曲替尼胶囊4种)实际准入时间为2024年1月,不在本研究样本资料收集的时间范围内,故也不纳入本研究。最终,以通用名计,本研究共纳入了15种NSCLC国谈药品,包括盐酸埃克替尼片、甲磺酸阿美替尼片、盐酸厄洛替尼片、盐酸恩沙替尼胶囊、马来酸阿法替尼片、甲磺酸伏美替尼片、甲磺酸奥希替尼片、达可替尼片、盐酸安罗替尼胶囊、洛拉替尼片、克唑替尼胶囊、赛沃替尼片、塞瑞替尼胶囊、布格替尼片和盐酸阿来替尼胶囊。

参考历年国谈药品目录与药智网中的药品信息,从药品作用靶点与代际看,有7种EGFR-TKIs在2016—2021年间经国谈准入:2016、2017年分别准入了一代药品埃克替尼、厄洛替尼,2018年准入了二代药品阿法替尼和三代药品奥希替尼,2020年准入了三代药品阿美替尼,2021年准入了二代药品达可替尼和三代药品伏美替尼。2018—2023年,共6种ALK-TKIs经国谈准入:一代药品克唑替尼为2018年准入,二代药品塞瑞替尼、阿来

替尼、恩沙替尼、布格替尼分别于2018、2019、2021、2023年准入,三代药品洛拉替尼于2023年准入。另外,还有多靶点受体酪氨酸激酶-TKI安罗替尼于2018年准入,间充质上皮转化因子-TKI赛沃替尼于2023年准入。截至2023年12月,阿法替尼、厄洛替尼已有仿制药上市,涉及11个不同仿制药厂牌。为更全面地反映药品在临床的使用情况,本研究将原研药及其仿制药的销售额与使用数据一并进行分析。

### 1.3 分析方法

在指标选择上,本研究采用每季度销售额代表药品支出情况并用于判断医保基金支出的总体趋势;通过用药频度(defined daily doses, DDDs)反映药品临床用量的变化,用于分析药品代际间的替代使用情况。DDD为世界卫生组织推荐的用于表示药品临床用量的常用指标<sup>[10]</sup>,计算公式为:  $DDD = \sum \frac{\text{规格(mg)} \times \text{销售数量}}{DDD}$ 。式

中,DDD为限定日剂量,本研究参照药品说明书中的成人(18周岁及以上)推荐日剂量进行计算。日剂量计算中涉及成人身高体重的,均按照《国家医疗保障局关于公布<2021年国家医保药品目录调整工作方案>和<2021年国家医保药品目录调整申报指南>的公告》中的药品费用计算规则,统一按体重60 kg、体表面积1.6 m<sup>2</sup>计算。

本研究利用滑动 $t$ 检验与Mann-Kendall(M-K)趋势检验逐步判断15种NSCLC国谈药品的总体支出趋势,再对其中的EGFR-TKIs(7种)、ALK-TKIs(6种)两类药品进行替代关系分析。首先,采用滑动 $t$ 检验找到销量趋势随时间变化的突变点。滑动 $t$ 检验为统计学中常用的时间序列突变点检测方法,可通过对一组时间序列逐步滑动窗口,检测相邻时间段之间的均值是否存在显著差异。该方法将序列逐点分割为子序列 $X_1$ 和 $X_2$ ,构造统计量 $T$ ,如果 $|T|$ 在某时间点上超过了一定的显著性水平,则认为在该时间点发生了突变<sup>[11]</sup>。本研究设置滑动窗口长度为4,显著性水平 $\alpha$ 为0.05。其次,基于滑动 $t$ 检验得到的突变点,进一步通过M-K趋势检验分析突变后是否有明显的增长或下降趋势。M-K趋势检验是广泛应用于经济学时间序列分析中的非参数趋势检验方法<sup>[9]</sup>。该检验的原假设为序列无明显的上升或下降趋势,标准化的检验统计量为 $Z$ 。当显著性水平 $\alpha$ 为0.05时,若 $|Z| > 1.96$ 则拒绝原假设;其中, $Z > 1.96$ ,表示序列存在显著上升趋势, $Z < -1.96$ 表示序列存在显著下降趋势<sup>[12]</sup>。最后,分析EGFR-TKIs、ALK-TKIs两类药品在7个样本省市的年平均销售额增长情况,并总结其宏观增长变化趋势;同时,以江苏省为例,深入比较两类TKIs中新一代药品在国谈前后的用药频率变化趋势,分析临床对两类TKIs的代际选择变化,得到两类TKIs的替代关系。本研究中,国谈药品的“准入时间”以国家医保目录公布时要求的当年目录落地执行时间为准,以此反映准入对药品临床实际使用的影响。

本研究采用Microsoft Excel软件进行数据清洗并构建研究数据库,使用Python 3.1软件进行上述统计检验与模型构建,使用Origin 2021与Microsoft Excel软件制作统计图。

## 2 结果与分析

### 2.1 总体支出趋势分析

#### 2.1.1 样本省份NSCLC国谈药品销售额和DDD变化情况

各样本省份NSCLC国谈药品的销售额和DDD的突变点检验和M-K趋势检验结果见表1。由表1可见,7个样本省份NSCLC国谈药品销售额的突变点出现时间不同,但集中在2019年第一季度至2020年第二季度,突变点后的销售额趋势发生了重要转折,这与该时间段为2018年与2019年医保目录执行时期相吻合。样本省份NSCLC国谈药品的DDD可能由于未受到价格调整的直接影 响,其变化趋势从入院、临床使用到形成稳定的用药规模相较于销售额的变化存在一定的滞后性,集中在2021年第一季度至第二季度才发生突变。根据样本省份在突变点后的销售额变化趋势,本研究将样本省份分为平稳组(江苏、陕西、北京、黑龙江、四川)和增长组(湖北、广东),下文分别对两组省份NSCLC国谈药品的销售额和DDD变化趋势进行比较。

表1 样本省份NSCLC国谈药品的销售额和DDD的突变点检验和M-K趋势检验结果

样本省份	销售额		DDD	
	滑动 $t$ 检验 突变点	M-K趋势检验标准化 统计值(P)	滑动 $t$ 检验 突变点	M-K趋势检验标准化 统计值(P)
北京	2019年第四季度	-0.169(0.865)	2021年第一季度	1.827(0.067)
黑龙江	2019年第一季度	-0.652(0.513)	2021年第二季度	-0.866(0.386)
江苏	2020年第一季度	0.367(0.713)	2021年第二季度	2.021(0.043)
湖北	2019年第一季度	4.569(<0.001)	2021年第二季度	2.598(0.009)
广东	2019年第一季度	3.263(<0.001)	2021年第一季度	2.872(0.004)
四川	2020年第二季度	-1.409(0.158)	2022年第一季度	0.500(0.617)
陕西	2019年第一季度	1.697(0.089)	2019年第二季度	3.525(<0.001)

#### 2.1.2 平稳组各省份NSCLC国谈药品的销售额和DDD变化情况

北京、黑龙江、江苏、四川、陕西5个省份NSCLC国谈药品的销售额均先经过攀升,在2019年第一季度至2020年第二季度期间出现突变点;对突变点之后的趋势进行M-K趋势检验发现,各省份销售额增长均趋于平稳,未有统计学意义上的持续上升趋势( $P > 0.05$ )。在DDD变化方面,滑动 $t$ 检验结果显示,江苏和陕西的突变点分别出现在2021年第二季度和2019年第二季度,经M-K趋势检验,两省均呈现显著上升趋势( $P < 0.05$ ),说明这2个省的DDD持续增长;相反,北京、黑龙江、四川3个省的DDD虽然在2022年前后也出现突变点,但趋势变化不显著( $P > 0.05$ )。结果见图1(图中,2017Q1代表2017年第一季度,以此类推;下图同)。

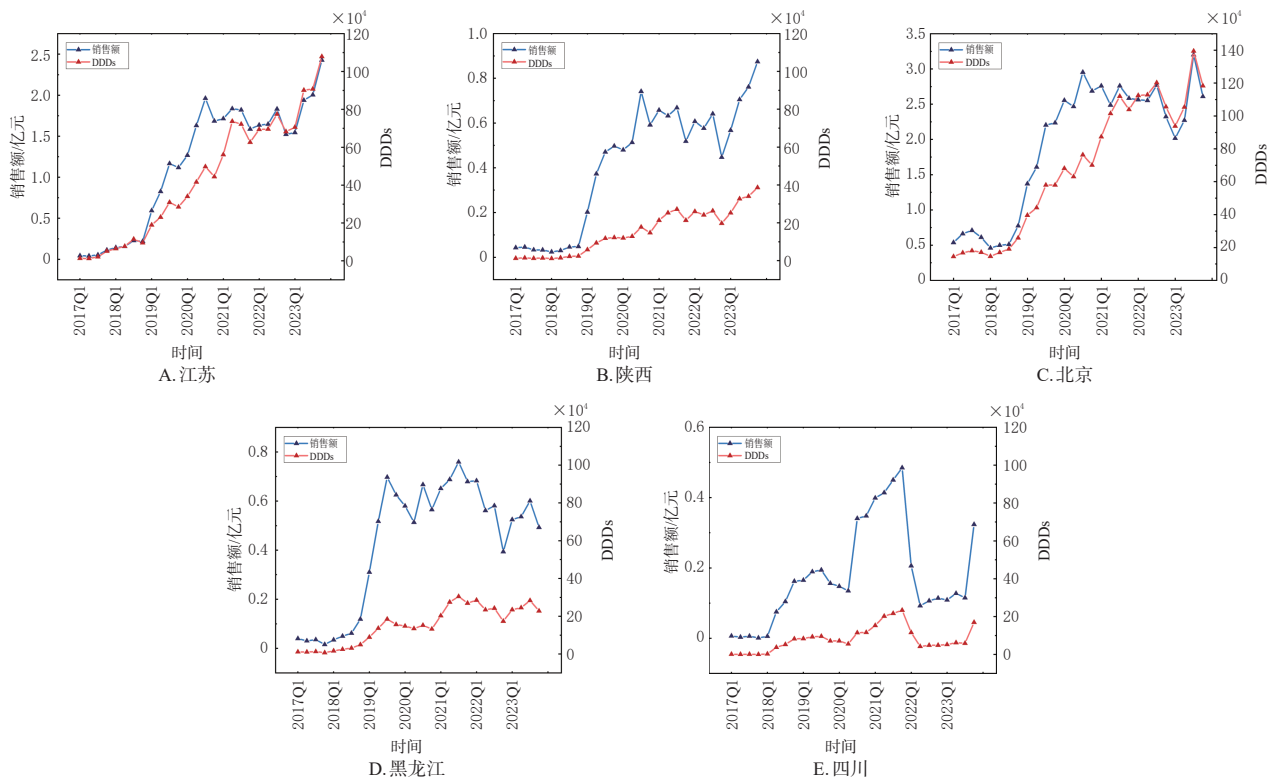


图1 2017—2023年平稳组5个省份NSCLC国谈药品的销售额和DDDs变化趋势

### 2.1.3 增长组各省份NSCLC国谈药品的销售额与DDDs变化情况

广东和湖北的NSCLC国谈药品销售额突变点均为2019年第一季度,两省销售额在突变点之后仍显著上涨( $P < 0.05$ )。在DDDs变化方面,广东和湖北的突变点分别出现在2021年第一季度和2021年第二季度,随后均呈现显著上升趋势( $P < 0.05$ ),反映出两省NSCLC国谈药品在销售额持续增长的基础上,实际用量亦逐步扩大,二者呈现相对一致的增长趋势。不同的是,广东NSCLC国谈药品的销售额在2018—2020年经历了快速上升期,而湖北的销售额与DDDs虽呈上升趋势,但波动较为平缓。结果见图2。

### 2.2 EGFR-TKIs的支出趋势及替代分析

截至2023年,已有三代EGFR-TKIs进入了国谈目录(表2),该靶点抑制剂在本研究样本药品中的占比最大(7/15,46.67%)。

样本省份EGFR-TKIs平均销售额增长情况及一代与二代药品在三代药品准入后的平均销售额趋势见图3。在EGFR-TKIs总体销售趋势方面,2020年之前,共有4种EGFR-TKIs经国谈准入,销售总额增长率约18.64%。其中,三代EGFR-TKIs奥希替尼在2019、2020年每季度平均占比达66.68%,推动了EGFR-TKIs销售总额的快速上升。2020年后,EGFR-TKIs的平均年度销售总额增长率约为3.4%,总体销售额趋势平缓。从EGFR-TKIs的不同代际来看,三代药品阿美替尼、伏美替尼在国谈准入后使得三代药品的平均销售额继续保

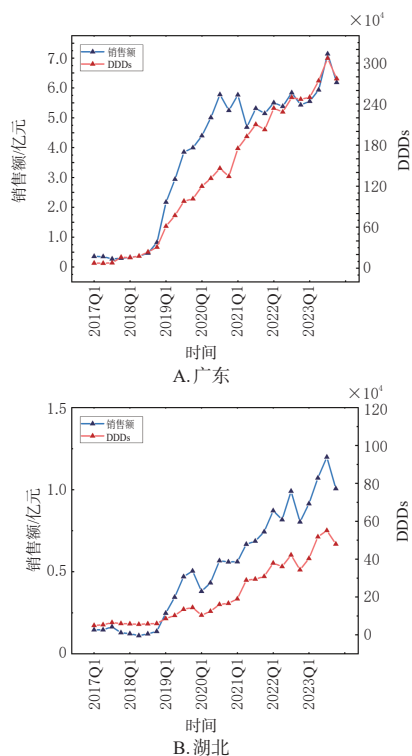


图2 2017—2023年增长组2个省份NSCLC国谈药品的销售额和DDDs变化趋势

持一定增长趋势。一代与二代药品在2021年前的平均销售额增幅有限,此后其销售额均由增长转为减少。可见,2018—2022年,EGFR-TKIs的总体医保支出趋势趋于平缓,三代药品占比自2021年起逐步增加,可能已形成替代优势。

表2 2016—2021年国谈准入的EGFR-TKIs信息

序号	药品名称	原研厂家简写	上市时间	准入时间 <sup>a</sup>	药品代际
1	埃克替尼 <sup>b</sup>	贝达	2011年6月	2016年6月	一代
2	厄洛替尼 <sup>c</sup>	罗氏	2006年4月	2017年8月	一代
3	阿法替尼	勃林格殷格翰	2017年2月	2018年11月	二代
4	奥希替尼	阿斯利康	2017年3月	2018年11月	三代
5	阿美替尼	豪森	2020年3月	2021年3月	三代
6	达可替尼	辉瑞	2019年5月	2022年1月	二代
7	伏美替尼	艾力斯	2021年3月	2022年1月	三代

a: 由于2016年与2017年未明确目录执行时间,因此本研究将当年谈判药品的集中挂网时间作为准入时间(下表同);b: 埃克替尼于2016年首次进行价格谈判,2017—2020年均在其医保西药目录内,2021年重新谈判进入协议期目录;c: 厄洛替尼于2022年由谈判药品目录转入医保西药目录。

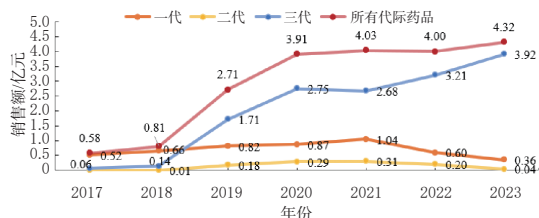


图3 不同代际EGFR-TKIs在样本省份的平均销售额变化趋势

以江苏省为例,三代EGFR-TKIs对前代药品DDDs的影响情况见图4。由图4可见,前代EGFR-TKIs的临床用量在2018年第四季度三代药品奥希替尼准入后持续上升,但在2021年第一季度三代药品阿美替尼准入后临床用量逐年下降,特别是在2021年第二季度、2023年第一季度这两个节点后,前代药品DDDs均明显下降。2019年第一季度至2020年第四季度,前代药品DDDs的平均季度增长率达9.83%;而2021年第一季度至2022年第四季度降至1.53%,2023年第一季度后更是平均每季度下降1.99%,同时,在这2个节点,三代药品DDDs大幅上升,可能形成了替代趋势。一方面,临床研究证明三代EGFR-TKIs在克服T790M耐药性方面更有优势<sup>[13-14]</sup>,使得三代EGFR-TKIs在国谈准入后临床的使用倾向性更强<sup>[15]</sup>;另一方面,根据中国临床肿瘤协会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)2021、2023年发布的NSCLC诊疗指南<sup>[16-17]</sup>,阿美替尼、伏美替尼由NSCLC后线治疗用药上升为一线用药,且被列入I级推荐,这也大幅推动了三代药品对原一线用药(如埃克替尼、厄洛替尼)的使用替代。

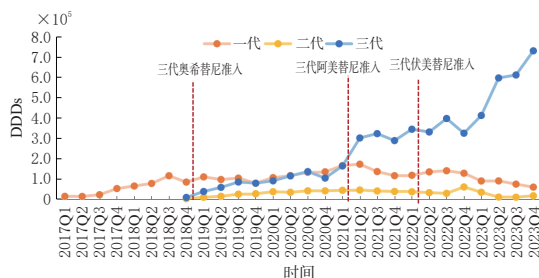


图4 江苏省不同代际EGFR-TKIs的DDDs变化趋势

### 2.3 ALK-TKIs支出趋势及替代分析

除EGFR-TKIs外,ALK-TKIs也是国谈准入数量较多的靶向药品占样本药品比例的40.00%,详见表3。

表3 2018—2023年国谈准入的ALK-TKIs信息

序号	药品名称	原研厂家简写	上市时间	准入时间	药品代际
1	克唑替尼	辉瑞	2013年7月	2018年11月	一代
2	塞瑞替尼	诺华	2018年5月	2018年11月	二代
3	阿来替尼	罗氏	2018年8月	2020年1月	二代
4	恩沙替尼	贝达	2020年11月	2022年1月	二代
5	布格替尼	武田	2022年3月	2023年3月	二代
6	洛拉替尼	辉瑞	2022年4月	2023年3月	三代

如图5所示,样本省份ALK-TKIs的平均销售额自2019年以来持续增长,其中2021年至2022年增长速率变小,2022年之后增长速率逐渐增大,表明此类药品医保支出趋势仍处于上升阶段。从ALK-TKIs的不同代际来看,一代ALK-TKIs的平均销售额自2020年开始下降,但此后3年的平均年度销售额占比仍有30.71%;二代ALK-TKIs有4种药品准入,平均销售额占比在2019年至2022年期间逐年增大,但在2023年三代ALK-TKIs洛拉替尼准入后其占比有所减少;洛拉替尼在准入当年的平均销售额占比就达到了22.45%,显示其在准入后的初期就获得了较高程度的临床使用,但尚未对前代药品形成明显的替代效应,其替代趋势仍有待进一步观察。可见,与EGFR-TKIs不同,ALK-TKIs中的二代药品替代了部分一代药品的使用,但三代药品暂未形成替代趋势。

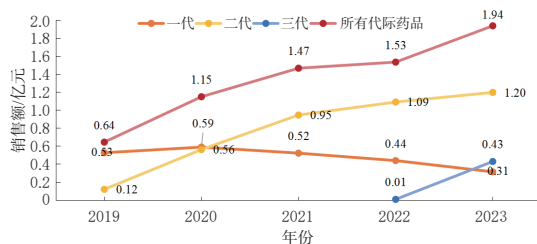


图5 不同代际ALK-TKIs在样本省份的平均销售额变化趋势

从江苏省ALK-TKIs的DDDs变化趋势(图6)来看,二代药品的DDDs自2020年第一季度阿来替尼准入后逐年上升,并于2020年第三季度超过了一代药品,且之后保持了增长趋势。

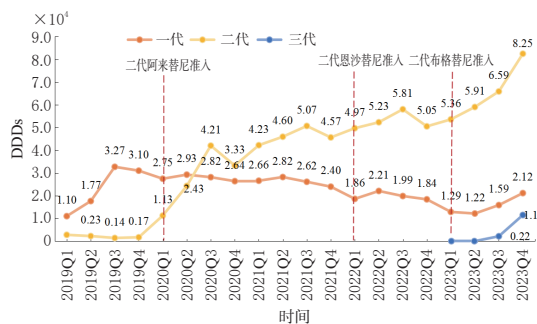


图6 江苏省不同代际ALK-TKIs的DDDs变化趋势

### 3 讨论与建议

#### 3.1 NSCLC 国谈药品销量增幅趋缓

本研究纳入的7个样本省份的销售额数据显示, NSCLC 国谈药品的销售额主要经历了3个阶段: 2017—2018年, NSCLC 国谈药品准入品种较少, 销量增长处于积蓄期; 2019—2020年, 多种新一代抗NSCLC药品经国谈准入, 销量快速增长; 自2020年第二季度起, 销量增幅趋于平缓, 逐步进入平台期。

滑动 $t$ 检验结果显示, 样本省份的NSCLC国谈药品销量突变点主要集中在2019年第一季度至2020年第二季度之间, 不同省份的突变时点略有差异。在突变时点之后, 进一步的M-K趋势检验结果显示, 北京、黑龙江、江苏、四川、陕西这5个省份的销量增长不再具有显著的统计学趋势( $P>0.05$ ), 而湖北、广东的销量仍在持续增长( $P<0.05$ )。样本省份的销售额突变时点与突变后的销售额变化趋势差异可能与地区间国谈药品政策落地及其执行效率密切相关<sup>[9]</sup>。此外, 各地的医保基金支出能力、院内国谈药品完备情况、疾病用药需求变化等因素<sup>[10]</sup>, 也可能影响了国谈药品的配备与使用。

#### 3.2 目录内药品代际更新是NSCLC国谈药品销量平缓的主要因素

研究发现, EGFR-TKIs的销售额于2020年之后保持平稳, 而ALK-TKIs的销售额在2020年后仍有一定增长趋势。就两类药品的代际用量变化看, 新一代药品的准入使得原代际药品用量下降, 从而促进了目录内药品的代际更新。对于EGFR-TKIs, 三代药品已逐步替代了一、二代药品的使用; 对于ALK-TKIs, 二代药品用量逐年上升, 一代药品的使用量则持续下降, 也体现出较为明确的替代效应。

药品在不同治疗阶段中的临床指南推荐等级, 以及在疾病不同分期中的适应证范围, 是影响其在临床代际替代趋势的重要因素。在NSCLC的一线治疗中, 新一代药品凭借更优的疗效与更低的耐药风险迅速取得优势, 成为指南中优先推荐的治疗方案。例如, 阿美替尼和伏美替尼新增为一线治疗用药后, 三代EGFR-TKIs的临床用量迅速扩大。然而, 药品之间的替代关系在不同治疗阶段下表现不同: 在后线治疗中, 三代药品对于二代药品的替代效应较为局限, 目前来看, 二代药品仍会被优先推荐于一线用药失败的序贯治疗方案中, 三代药品则常被用于应对前代药品耐药后或病情进展、治疗无效的后线治疗阶段, 因此, 三代药品并不能完全替代前代药品。ALK-TKIs二代药品在临床使用中的替代情况与其在不同分期NSCLC治疗路径中的定位密切相关, 尤其受到了临床指南中治疗阶段的划分与推荐等级的共同影响。例如, 在一项针对克唑替尼的Ⅲ期临床研究中, 阿来替尼表现出较高的颅内客观缓解率<sup>[11]</sup>, 在准入后已被CSCO《非小细胞肺癌诊疗指南2020》推荐为ALK融合阳性NSCLC患者的一线治疗首选方案(I级

推荐)<sup>[20]</sup>, 使得阿来替尼在NSCLC一线治疗中对一代药品的替代效应较为明显, 二代ALK-TKIs的临床用量大幅升高。再如, 恩沙替尼在2022年第一季度准入时, 仅作为克唑替尼治疗后进展的或对克唑替尼不耐受的ALK融合阳性NSCLC的后续治疗药物, 当年二代药品的DDD增长率仅有1.64%, 增长趋势较阿来替尼准入时低; 而在2023年, 恩沙替尼的ALK融合NSCLC一线治疗的适应证纳入医保, 并被CSCO指南列为I级推荐<sup>[17]</sup>, 由此推动了二代ALK-TKIs临床用量的进一步提高。

此外, 药品价格调整也可能影响药品的替代作用。经过多轮续约后, 当三代药品价格逐步下降时, 会进一步增强对前代际药品的替代。而ALK-TKIs中的三代药品洛拉替尼虽新增了一线治疗适应证, 但可能由于目录内已有的二代药品在国谈续约后的治疗费用低于洛拉替尼, 形成了价差优势, 临床仍然倾向使用二代药品。

#### 3.3 对于药品研发布局与国谈续约管理的对策建议

##### 3.3.1 医药企业应合理布局药品研发管线

国家医保谈判的核心原则之一是实现“量价互换”, 医保部门向药品供方(医药企业)承诺国谈准入后的临床用量, 以此换取企业更具患者可及性的药品价格水平, 从而保障患者的用药需求<sup>[21]</sup>。然而, 本研究结果显示, 在部分治疗领域中, 若同一适应证多个药品连续多年通过国谈准入, 且药品呈现出明显迭代特征, 则药品在准入医保后进一步释放临床用药潜力的空间有限, 企业所期望的药品准入后的“规模放量”可能较难实现。因此, 建议医药企业在制定研发策略时, 应充分评估现有靶点治疗领域的医保准入格局与治疗模式成熟程度, 合理规划研发管线, 避免对高度饱和的治疗靶点进行重复开发, 提高研发投入的效率。

##### 3.3.2 国谈续约管理应重视药品替代对同一适应证总体支出变化的影响

国谈药品续约管理规定, 若谈判协议期内该药品的医保基金实际支出大于企业预估, 续约时的药品价格将按规则下调。为了避免续约时药品价格过度下调, 国家医疗保障局在2024年公布的《谈判药品续约规则》中引入了价格下调保护机制, 如对于连续4年准入谈判目录的药品, 在简易续约情形下, 其降价幅度可按规定减半。然而, 现有医保基金支出评估体系仍主要依据单一药品在协议期内的医保基金支出变化, 未能系统考量同一适应证下所有药品整体医保支出结构的变化, 可能会忽略药品替代作用带来的支出迁移效应, 导致临床价值高、处于迭代阶段的新一代药品被过度下调价格。本研究发现在NSCLC治疗领域, 随着EGFR-TKIs、ALK-TKIs等靶向药物的不断迭代, 部分新一代药品已形成了对前代药品的替代趋势, 即便在同一适应证下新增准入药品, 该适应证药品总体支出的增长趋势并不一定显著。因此, 建议对于代际特征明确、治疗模式相对成熟的治

疗领域,在谈判续约测算与评估中,应结合药品准入后的真实世界数据,综合分析药品间的替代趋势及其对同一靶点或适应证下的医保基金整体支出的影响,更科学地评估续约降价空间,兼顾药品临床价值与医保基金的可持续性。

### 3.4 研究局限性

本研究有如下几点局限性:(1)本研究选择的病种为NSCLC,其他病种的支出趋势是否有一致结果仍有待研究。(2)本研究通过中国医药工业信息中心药物综合数据库获取了二、三级公立医院销售使用数据,但未涵盖其他医疗机构及零售药店销售数据,因此不能反映全口径相关药品的销售使用情况;且销售数据不直接代表药品的实际支出情况,因此不能直接与支出趋势挂钩,研究结果存在一定的偏倚。(3)本研究仅抽取了7个样本省份进行分析,未覆盖全国所有省份,受各地国谈药品落地执行情况差异的影响,本研究中抽样地区的代表性还有待验证。

## 4 结语

本研究基于2017—2023年7个省份二、三级公立医院的药品销售数据,分析了NSCLC国谈药品的销售额与使用量变化趋势,结果发现,该治疗领域药品的销售额与使用量增幅总体趋于平缓。从销售额与DDDs 2个维度看,新一代NSCLC药品的准入及代际更新正在影响医保目录内同靶点的国谈药品支出结构,呈现出代际替代的作用。

随着靶向药物和创新治疗手段的迭代升级,国家医保谈判工作面临更加复杂的支付决策环境。为实现医保基金的高效利用与可持续性管理,未来国谈机制,尤其是续约机制的优化应更加注重药品价值与真实效用的综合评估,系统衡量同适应证药品之间的替代性及其对医保基金支出的影响;同时,应兼顾医保基金的可持续性与企业创新激励,构建更加科学的国谈体系。

## 参考文献

[1] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.

[2] TESTA U, CASTELLI G, PELOSI E. Lung cancers: molecular characterization, clonal heterogeneity and evolution, and cancer stem cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(8): 248.

[3] 王鑫,钟殿胜. 非小细胞肺癌EGFR和ALK基因双突变研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(9): 686-691.

[4] 陶立波,王芳旭. 医保药品准入谈判的“量价互换”机制探讨[J]. *中国医疗保险*, 2024(5): 5-9.

[5] 国家医疗保障局. 关于《谈判药品续约规则》的解读[EB/OL]. (2023-07-21) [2025-02-09]. [https://www.nhsa.gov.cn/art/2023/7/21/art\\_105\\_11062.html](https://www.nhsa.gov.cn/art/2023/7/21/art_105_11062.html).

[6] 胡善联. 中国医保药品价格谈判回顾和展望[J]. *卫生经济研究*, 2024, 41(1): 9-13.

[7] 毛李宁,文小桐,杨莹,等. 国谈药品落地情况的宏观分析和研究:以湖北省为例[J]. *中国医疗保险*, 2021(11): 76-80.

[8] 申远,杨莹,毛李宁,等. 我国公立医疗机构国家谈判药品采购使用现状:基于13个地区的实证数据分析[J]. *中国卫生资源*, 2022, 25(3): 283-290.

[9] LIU J, ZHANG X L, WANG B, et al. Trends in anti-HER2 drugs consumption and influencing factors[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 944071.

[10] TENG L D, XIN H W, BLIX H S, et al. Review of the use of defined daily dose concept in drug utilisation research in China[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(10): 1118-1124.

[11] 金鸿章,郭健,韦琦,等. 基于滑动t检验法的非典型性肺炎疫情的脆性分析[J]. *哈尔滨工程大学学报*, 2003, 24(6): 640-645.

[12] LV X Q, REN W F, RAN S, et al. Trends and prescribing patterns of oral anti-neoplastic drugs: a retrospective longitudinal study[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1294126.

[13] RUSSO A, FRANCHINA T, RICCIARDI G R R, et al. Third generation EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC: where are we now and where are we going[J]. *Crit Rev Oncol*, 2017, 117: 38-47.

[14] OU S I. Second-generation irreversible epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): a better mousetrap? A review of the clinical evidence[J]. *Crit Rev Oncol*, 2012, 83(3): 407-421.

[15] 刘晓婕,蒋虹丽,陈文. 国家医保谈判对公立医院抗肿瘤药物采购费用、数量及结构的影响:以EGFR-TKI靶向药物为例[J]. *中国卫生资源*, 2023, 26(4): 370-376.

[16] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2021[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021: 17-18.

[17] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2023[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023: 84-85.

[18] 罗银,吴雨欣,杨赐然,等. 湖北省国谈药可获得性研究:基于公立医院和零售药店的数据分析[J]. *卫生经济研究*, 2024, 41(8): 8-12.

[19] ZHOU C C, KIM S W, REUNGWETWATTANA T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(5): 437-446.

[20] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)非小细胞肺癌诊疗指南2020[M]. 北京:人民卫生出版社, 2020: 47.

[21] 李鑫垚,高杰,李元通,等. 简易续约规则对谈判药品价格和持续供应的影响:现象及可行性方案探究[J]. *中国医疗保险*, 2024(2): 60-71.

(收稿日期:2024-12-06 修回日期:2025-07-28)

(编辑:孙冰)