

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2024.11.001

文章编号: 1006-4931(2024)11-0001-07



血液系统新型抗肿瘤药药品说明书适应证、医保限定支付范围和指南推荐的差异分析*

胡晓静

(上海市卫生和健康发展研究中心·上海市医学科学技术情报研究所, 上海 200031)

摘要:目的 为血液系统新型抗肿瘤药医保支付和超说明书用药监管提供参考。方法 纳入我国 2000 年至 2021 年批准上市的血液系统新型抗肿瘤药, 检索《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022 年)》(以下简称 2022 年版《国家药品目录》)纳入的血液系统新型抗肿瘤药和 2022 年中国临床肿瘤学会(CSCO)指南中血液系统肿瘤 I 级推荐的新型抗肿瘤药, 分析药品说明书适应证、医保限定支付范围和 CSCO 指南推荐间的差异。结果 2000 年至 2021 年, 我国批准上市血液系统新型抗肿瘤药有 33 种。截至 2023 年 1 月, 共 26 种药品被纳入医保目录, 占 78.79%。2022 年版《国家药品目录》中, 6 种血液系统新型抗肿瘤药未备注医保限定支付范围; 11 种药品医保限定支付范围与药品说明书一致; 5 种药品医保限定支付范围大于药品说明书, 但限定的疾病种类与药品说明书一致; 4 种药品医保限定支付范围小于药品说明书, 对适应证范围、有治疗有效证据、医院类别和专科医师处方、医保支付药品数量进行限定。对比药品说明书适应证与 CSCO 指南推荐, 除慢性粒细胞性白血病外, 批准的用于治疗其他血液系统肿瘤的药品的适应证与 CSCO 指南治疗用药推荐间存在差异, 可能会出现超说明书用药。结论 部分血液系统新型抗肿瘤药医保限定支付范围仍较严格, CSCO 指南推荐的药品使用范围和联合用药方案与药品说明书适应证间存在较大差异。应关注临床超说明书用药及其医保支付等问题, 并逐步建立完善的药品循证评价体系。

关键词: 血液系统肿瘤; 新型抗肿瘤药; 适应证; 中国临床肿瘤学会指南; 医保限定支付范围

Differences Among Indications, Medical Limited Insurance Payment Scopes and Guideline Recommendations of Novel Hematological Antineoplastic Drugs

HU Xiaojing

(Shanghai Health Development Research Center · Shanghai Medical Information Center, Shanghai, China 200031)

Abstract: Objective To provide a reference for the medical insurance payment of novel hematological antineoplastic drugs and the supervision of off-label drug use. **Methods** Novel hematological antineoplastic drugs approved for market by China from 2000 to 2021 were collected. The novel hematological antineoplastic drugs in the 2022 version of the *List of Drugs for National Basic Medical Insurance, Industrial Injury Insurance and Maternity Insurance* (hereinafter referred to as the 2022 version of the *National Medical Insurance Drug List*) and the level I recommended novel antineoplastic drugs for hematological malignancy in the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guideline were searched to analyze the differences among indications, the medical insurance limited payment scopes and the CSCO Guideline recommendations. **Results** From 2000 to 2021, 33 novel hematological antineoplastic drugs were approved for market in China. By January 2023, a total of 26 drugs (78.79%) were included in the *National Medical Insurance Drug List*. In the 2022 version of the *National Medical Insurance Drug List*, the limited payment scopes of six drugs were not noted; those of eleven drugs were consistent with the drug instructions; those of five drugs were more than the drug instructions, but the limited types of diseases were consistent with the drug instructions; those of four drugs were fewer than the drug instructions, including the limitations about the scope of indications, having evidence of effective treatment, type of hospitals and specialist prescription, and the number of drugs paid by medical insurance. Comparing the drug instructions and the recommendations of the CSCO Guideline, there were some differences between the indications of approved drugs for the treatment of hematological malignancies (except for chronic myeloid leukemia) and the treatment drug recommendations in the CSCO Guideline, and off-label drug use might exist during treatment. **Conclusion** The medical insurance limited payment scopes for some novel hematological antineoplastic drugs are still relatively strict. There are significant differences between the recommended use ranges and combined drug regimens in the CSCO Guideline and the indications in the drug instructions. Attention should be paid to the off-label drug use and their medical insurance payments in clinical practice, and the evidence-based evaluation system should be gradually established.

Key words: hematological malignancy; novel antineoplastic drugs; indications; CSCO Guidelines; medical limited insurance payment scope

* 基金项目: 上海市 2021 年度“科技创新行动计划”软科学重点项目[21692104200]。

第一作者: 胡晓静, 女, 博士, 助理研究员, 研究方向为药学与血液肿瘤学, (电子邮箱) huxiaojing@shdrc.org。

随着血液系统肿瘤发病机制研究的不断深入,以及小分子化学靶向药物和大分子生物药的陆续上市,多种血液系统肿瘤的治疗出现里程碑式改变^[1]。新上市的小分子化学靶向药物和大分子生物药成为肿瘤治疗领域的热点,逐渐覆盖临床多个学科。国家卫生健康委员会发布的《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022年版)》^[2]中,将上述药品列为新型抗肿瘤药。近年来,我国对药品的审评审批速度加快,国产药品创新能力明显提升,批准上市的血液系统新型抗肿瘤药明显增多。政府建立价格调控引导机制,通过国家医保谈判,完善医保目录动态调整机制,提升新型抗肿瘤药等高值药品的可负担性。医保目录中的部分药品备注限定支付范围^[3],同时国家医疗保障局积极完善医保药品支付标准,以保障药品的临床应用,部分药品已试行按药品说明书支付。由于新型抗肿瘤药的出现,相关肿瘤临床诊疗指南中的治疗方案发生较大变化。中国临床肿瘤学会(CSCO)发布的临床诊疗指南(以下简称CSCO指南)基于临床研究等循证医学证据,兼顾药品可及性,对临床决策有较高的参考价值,更适合我国的临床实际情况^[4-5],其以证据类别高、可及性好的方案作为I级推荐。临床诊疗指南更新往往更快,依据CSCO指南进行临床实践时会出现超说明书用药和无法医保支付的情况。为此,本研究中对比血液系统新型抗肿瘤药药品说明书适应证、医保限定支付范围和CSCO指南推荐之间的差异,为医保支付和超说明书用药监管提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用计算机检索国家药品监督管理局网站的上市药品信息,收集我国2000年至2021年批准上市的血液系统新型抗肿瘤药。根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)》(以下简称2022年版《国家药品目录》)获取纳入医保的血液系统新型抗肿瘤药,检索2022年版《CSCO恶性血液病诊疗指南》^[4]和《CSCO淋巴瘤诊疗指南》^[5],获取CSCO指南中推荐的血液系统新型抗肿瘤药。

1.2 数据收集

收集我国批准上市的血液系统新型抗肿瘤药药品信息和2022年12月31日前最后更新的药品说明书适应证,2022年版《国家药品目录》中血液系统新型抗肿瘤药的医保纳入时间及限定支付范围,以及CSCO指南中对不同血液系统肿瘤初治和复发难治患者I级推荐的血液系统新型抗肿瘤药。

1.3 方法

分析血液系统新型抗肿瘤药批准上市与医保纳入

的时间间隔;对比医保限定支付范围与药品说明书适应证间的差异;对比不同血液系统肿瘤初治和复发难治患者在接受治疗时,CSCO指南推荐用药与临床使用的已批准药品、已纳入医保支付药品间的差异。

2 结果

2.1 批准上市与医保纳入情况

本研究中纳入中国2000年至2021年批准上市的33种血液系统新型抗肿瘤药,详见表1。2017年2月,伊马替尼、达沙替尼、地西他滨纳入《国家药品目录》常规西药目录。2017年7月,血液系统新型抗肿瘤药开始经国家医保药品目录准入谈判纳入《国家药品目录》。

2022年版《国家药品目录》^[6]中,2020年批准上市的普拉曲沙、贝林妥欧单抗2种药品及2021年批准上市的吉瑞替尼、派安普利单抗、赛帕利单抗、塞利尼索、奥加伊妥珠单抗5种药品尚未纳入;2000年至2021年批准上市的其他26种已上市血液系统新型抗肿瘤药均已纳入医保目录,其中9种(34.62%)药品被列入常规西药目录。

2017年纳入医保目录的7种血液系统新型抗肿瘤药医保纳入时间与批准上市时间间隔2~17年;2018年起,批准上市的血液系统新型抗肿瘤药纳入医保目录的时间间隔明显缩短,除尼洛替尼为9年外,其他药品均在3年内纳入医保目录,最短间隔5个月。

2.2 医保限定支付范围与药品说明书的差异

初次纳入医保目录时,除苯达莫司汀外,其余25种血液系统新型抗肿瘤药均备注医保限定支付范围。2022年版《国家药品目录》中纳入26种血液系统新型抗肿瘤药。其中,6种药品去除医保限定支付范围,且均为纳入常规西药目录的药品;11种药品备注医保限定支付范围,且与药品说明书一致;5种药品备注医保限定支付范围大于药品说明书,但限定的疾病种类与药品说明书一致。医保支付时,以上22种药品需参照药品说明书支付。其余4种药品,包括来那度胺、伊沙佐米、达雷妥尤单抗、卡非佐米备注的医保限定支付范围小于药品说明书。其中,来那度胺、达雷妥尤单抗医保限定支付的疾病范围小于药品说明书。来那度胺、伊沙佐米、卡非佐米在医保支付时限定支付条件,包括限治疗有效使用、限医院类别和专科医师处方,且伊沙佐米与来那度胺联用时限定仅支付1种药品。详见表1和表2。

2.3 CSCO指南治疗用药推荐与药品说明书适应证的差异

2.3.1 CSCO指南治疗用药推荐与药品说明书适应证相符

对于慢性髓系白血病(CML),CSCO指南中推荐的用于一线、二线及多线的药品均已在中国上市,且CSCO指南治疗用药推荐与药品说明书适应证相符,药品均

表 1 2000 年至 2021 年批准上市血液系统新型抗肿瘤药与纳入医保目录情况

Tab. 1 Novel hematological antineoplastic drugs approved for market and their inclusion in the National Medical Insurance Drug List from 2000 to 2021						
药品名称	批准上市 时间	纳入时间*		批准上市与纳入 医保时间间隔	是 / 否批准 为一线用药	医保限定支付范围与药品 说明书有 / 无差异
		国家医保目录	常规西药目录			
利妥昔单抗	2000 - 03	2017 - 07	2019 - 11	17 年	是	医保目录去除限定支付范围
伊马替尼	2002 - 04	2017 - 02	2017 - 02	14 年	是	医保目录去除限定支付范围
硼替佐米	2005 - 02	2017 - 07	2019 - 11	12 年	是	医保目录去除限定支付范围
地西他滨	2008 - 09	2017 - 02	2017 - 02	8 年	是	医保目录去除限定支付范围
尼洛替尼	2009 - 07	2018 - 09		9 年	是	无
达沙替尼	2011 - 09	2017 - 02	2017 - 02	5 年	否	医保目录限定支付范围大于药品说明书
来那度胺	2013 - 01	2017 - 07	2019 - 11	4 年	是	医保目录限定支付范围小于药品说明书, 限治疗有效使用、限医院类别和专科医师处方
西达本胺	2014 - 12	2017 - 07		2 年	否	无
芦可替尼	2017 - 03	2019 - 11		2 年	是	医保目录限定支付范围大于药品说明书
阿扎胞苷	2017 - 04	2018 - 09	2020 - 12	1 年	是	医保目录去除限定支付范围
伊布替尼	2017 - 08	2018 - 09		1 年	是	医保目录限定支付范围大于药品说明书
信迪利单抗	2018 - 12	2019 - 11		11 个月	否	无
苯达莫司汀	2018 - 12	2021 - 11	2021 - 11	2 年	否	医保目录去除限定支付范围
伊沙佐米	2018 - 04	2018 - 09	2023 - 01	5 个月	否	限治疗有效使用, 限医院类别和专科医师处方, 限支付药品数量
替雷利珠单抗	2019 - 12	2020 - 12		1 年	否	无
氟马替尼	2019 - 12	2020 - 12		1 年	是	无
卡瑞利珠单抗	2019 - 05	2020 - 12		1 年	否	无
达雷妥尤单抗	2019 - 07	2021 - 11		2 年	是	医保目录限定支付范围小于药品说明书
泊马度胺	2020 - 11	2021 - 11		1 年	否	无
维奈克拉	2020 - 12	2023 - 01		2 年	是	医保目录限定支付范围大于药品说明书
奥布替尼	2020 - 12	2021 - 11		11 个月	否	无
贝林妥欧单抗	2020 - 12				否	-
维布妥昔单抗	2020 - 05	2023 - 01		2 年	否	无
泽布替尼	2020 - 06	2020 - 12		6 个月	否	无
普拉曲沙	2020 - 08				否	-
吉瑞替尼	2021 - 01				否	-
奥妥珠单抗	2021 - 06	2021 - 11		5 个月	是	无
卡非佐米	2021 - 07	2023 - 01		1 年	否	医保目录限治疗有效使用, 限医院类别和专科医师处方
赛帕利单抗	2021 - 08				否	-
派安普利单抗	2021 - 08				否	-
奥雷巴替尼	2021 - 11	2023 - 01		1 年	是	医保目录限定支付范围大于药品说明书
塞利尼索	2021 - 12				否	-
奥加伊妥珠单抗	2021 - 12				否	-

注: - 为药品未纳入医保。* 指纳入时间采用国家医保目录正式执行时间。
Note: - refers to drugs not included in the National Medical Insurance Drug List, and * indicates that the inclusion time adopts the official execution time of the National Medical Insurance Drug List.

已纳入医保目录。详见表 3。

2.3.2 CSCO 指南对初治患者的部分用药推荐尚无相关适应证批准

目前, 已批准 14 种新型抗肿瘤药用于髓系肿瘤和

淋巴组织肿瘤初治患者的治疗。其中, 8 种用于髓系肿瘤, 7 种用于淋巴组织肿瘤, 而伊马替尼可同时用于髓系肿瘤和淋巴组织肿瘤。详见表 3 和表 4。与用于复发难治患者的药品比较, 用于初治患者的新型抗肿瘤药数

表 2 2022 年版《国家药品目录》中医保限定支付范围小于药品说明书的血液系统新型抗肿瘤药

Tab. 2 Novel hematological antineoplastic drugs with smaller medical limited insurance payment scopes in the 2022 version of National Medical Insurance Drug List than those in drug instructions

药品名称	药品说明书适应症	医保限定支付范围
来那度胺	与地塞米松合用,治疗此前未经治疗且不适合接受移植的多发性骨髓瘤成年患者;与地塞米松合用,治疗曾接受过至少1种疗法的多发性骨髓瘤的成年患者;与利妥昔单抗合用,治疗既往接受过治疗的滤泡性淋巴瘤(1-3a级)成年患者	限曾接受过至少1种疗法的多发性骨髓瘤的成年患者,并满足以下条件:1)每2个疗程需提供治疗有效的证据后方可继续支付;2)由三级医院血液专科或血液专科医院医师处方
伊沙佐米	与来那度胺和地塞米松合用,治疗已接受过至少1种既往治疗的多发性骨髓瘤成年患者	1)每2个疗程需提供治疗有效的证据后方可继续支付;2)由三级医院血液专科或血液专科医院医师处方;3)与来那度胺合用时,只支付伊沙佐米或来那度胺中的1种
达雷妥尤单抗	1)与来那度胺和地塞米松合用或与硼替佐米、美法仑和波尼松合用,治疗不适合自体干细胞移植的新诊断的多发性骨髓瘤成年患者;2)与来那度胺和地塞米松合用或与硼替佐米和地塞米松合用治疗既往至少接受过一线治疗的多发性骨髓瘤成年患者;3)单药治疗复发和难治性多发性骨髓瘤成年患者,患者既往接受过包括蛋白酶抑制剂和免疫调节剂的治疗且最后一次治疗时出现疾病进展	1)与来那度胺和地塞米松合用或与硼替佐米和地塞米松合用,治疗既往至少接受过一线治疗的多发性骨髓瘤成年患者;2)单药治疗复发和难治性多发性骨髓瘤成年患者,患者既往接受过包括蛋白酶抑制剂和免疫调节剂的治疗且最后一次治疗时出现疾病进展
卡非佐米	与地塞米松合用,治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成年患者,患者既往至少接受过2种治疗,包括蛋白酶抑制剂和免疫调节剂	限复发或难治性多发性骨髓瘤成年患者,患者既往至少接受过2种治疗,包括蛋白酶抑制剂和免疫调节剂:1)每2个疗程需提供治疗有效的证据后方可继续支付;2)由三级医院血液专科或血液专科医院医师处方

表 3 髓系肿瘤 CSCO 指南 I 级推荐用药与已批准药品比较

Tab. 3 Comparison of CSCO Guidelines level I recommended drugs and approved novel drugs for myeloid neoplasms

疾病	初治		复发难治	
	指南 I 级推荐用药	已批准药品	指南 I 级推荐用药	已批准药品
急性髓系白血病	维奈克拉,阿扎胞苷,地西他滨	维奈克拉	吉瑞替尼	吉瑞替尼 ¹
骨髓增生异常综合征	阿扎胞苷,地西他滨,来那度胺	阿扎胞苷,地西他滨	阿扎胞苷,地西他滨,维奈克拉	阿扎胞苷,地西他滨
慢性髓系白血病	伊马替尼,尼洛替尼,氟马替尼,奥雷巴替尼	伊马替尼,尼洛替尼,氟马替尼,奥雷巴替尼	尼洛替尼,达沙替尼,氟马替尼,奥雷巴替尼	尼洛替尼,达沙替尼,氟马替尼,奥雷巴替尼
真性红细胞增多症	-	-	芦可替尼	-
原发性血小板增多症	-	-	芦可替尼	-
原发性骨髓纤维化	芦可替尼,来那度胺	芦可替尼	-	-

注:*为未纳入2022年版《国家药品目录》的药品;-为无相关药物。表4同。

Note: * refers to drugs not included in the 2022 version of National Medical Insurance Drug List; - refers to no relevant drugs (for Tab. 3 - 4).

量较少。

除 CML 外,仅 4 种新型抗肿瘤药被批准用于髓系肿瘤初治患者。CSCO 指南中推荐的去甲基化药物阿扎胞苷、地西他滨用于不低于 60 岁非急性早幼粒细胞白血病(APL)的急性髓系白血病(AML)患者的诱导缓解治疗,但目前去甲基化药物在 AML 中仅被批准用于按世界卫生组织(WHO)分类的 AML、骨髓原始细胞为 20%~30% 伴多系发育异常。在骨髓增生异常综合征(MDS)中,CSCO 指南推荐来那度胺治疗 MDS 伴有单纯

5q- 的初治患者,但该适应证未获批。

对于淋巴组织肿瘤,多发性骨髓瘤(MM)和发病率较高的淋巴瘤 CSCO 指南推荐用药多数已获批上市,并已纳入医保目录。对于前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL),CSCO 指南推荐根据疾病类型使用抗 CD20 单抗、酪氨酸激酶抑制剂(TKI)等,但目前仅有伊马替尼批准用于儿童患者。对于套细胞淋巴瘤,CSCO 指南推荐用药与批准适应证的药品不同。淋巴组织肿瘤分类复杂,疾病种类多^[7]。部分患病率较低的肿瘤如边缘区淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、原发性浆细胞白血病、原发性系统性淀粉样变性、T 细胞肿瘤等仅见 CSCO 指南中有治疗用药推荐,而已批准上市药品尚未批准相关适应证。

2.3.3 CSCO 指南对复发难治患者的部分用药推荐尚无相关适应证批准

目前,已批准 30 种新型抗肿瘤药用于髓系肿瘤和淋巴组织肿瘤复发难治患者的治疗,其中 7 种用于髓系肿瘤,23 种用于淋巴组织肿瘤。

除 CML 外,仅 3 种新型抗肿瘤药用于髓系肿瘤复发难治患者,CSCO 指南 I 级推荐用药和已批准上市药品均较少。吉瑞替尼已被批准用于复发难治的 AML 患者,但吉瑞替尼尚未被纳入医保目录。CSCO 指南推荐真性红细胞增多症(PV)和原发性血小板增多症(ET)复发难治患者使用芦可替尼治疗,但芦可替尼仅被批准用于继发骨髓纤维化的 PV 和 ET 患者。

批准用于淋巴组织肿瘤复发难治患者的新型抗肿瘤药数量较多,且 CSCO 指南治疗用药推荐与药品说明

表 4 淋巴瘤组织肿瘤 CSCO 指南 I 级推荐用药与已批准药品比较

Tab. 4 Comparison of CSCO Guidelines level I recommended drugs and approved novel drugs for lymphoid neoplasms

类别	疾病	初治		复发难治		类别	疾病	初治		复发难治	
		指南 I 级推荐用药	已批准药品	指南 I 级推荐用药	已批准药品			指南 I 级推荐用药	已批准药品	指南 I 级推荐用药	已批准药品
B 细胞肿瘤	前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病	利妥昔单抗, 贝林妥欧单抗, 伊马替尼(仅限儿童)	伊马替尼(仅限儿童)	贝林妥欧单抗, 奥加伊妥珠单抗, 达沙替尼, 尼洛替尼, 奥雷巴替尼	贝林妥欧单抗 [#] , 奥加伊妥珠单抗 [#] , 伊马替尼	原发性浆细胞白血病	原发性浆细胞白血病	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]	原发性系统性淀粉样变性	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗
	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 来那度胺, 苯达莫司汀	利妥昔单抗(仅 R-CHOP)	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 来那度胺, 苯达莫司汀	-		原发性系统性淀粉样变性	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]		来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗
	滤泡性淋巴瘤	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 来那度胺, 苯达莫司汀	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 来那度胺, 苯达莫司汀	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 来那度胺 [△] , 苯达莫司汀		原发性系统性淀粉样变性	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]		来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗
	套细胞淋巴瘤	利妥昔单抗, 苯达莫司汀	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 来那度胺, 苯达莫司汀	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 来那度胺, 苯达莫司汀	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 来那度胺 [△] , 苯达莫司汀		原发性系统性淀粉样变性	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]		来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗
	边缘区淋巴瘤	利妥昔单抗, 来那度胺, 苯达莫司汀	-	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 来那度胺, 苯达莫司汀	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 来那度胺 [△] , 苯达莫司汀		原发性系统性淀粉样变性	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]		来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗
	慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 伊布替尼, 泽布替尼, 尼洛替尼, 奥雷巴替尼	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 伊布替尼	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 伊布替尼, 泽布替尼, 尼洛替尼, 奥雷巴替尼	利妥昔单抗, 奥妥珠单抗, 伊布替尼, 泽布替尼, 尼洛替尼, 奥雷巴替尼		原发性系统性淀粉样变性	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]		来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗
	伯基特淋巴瘤	利妥昔单抗	-	利妥昔单抗	-		原发性系统性淀粉样变性	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]		来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗
	浆细胞肿瘤	来那度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 达雷妥尤单抗		原发性系统性淀粉样变性	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]		来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗
	多发性骨髓瘤	来那度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 达雷妥尤单抗		原发性系统性淀粉样变性	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]		来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗
	多发性骨髓瘤	来那度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 达雷妥尤单抗		原发性系统性淀粉样变性	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]		来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗
T 细胞肿瘤	外周 T 细胞淋巴瘤	维布妥昔单抗	-	维布妥昔单抗	-	霍奇金淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]	霍奇金淋巴瘤	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗
	霍奇金淋巴瘤	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗		霍奇金淋巴瘤	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]		来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗
	霍奇金淋巴瘤	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗		霍奇金淋巴瘤	来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗	来那度胺 [△] , 泊马度胺, 达雷妥尤单抗, 塞利尼索单抗, 塞利尼索 [#]		来那度胺, 伊沙佐米, 卡非佐米, 泊马度胺, 达雷妥尤单抗

注: #为纳入医保目录药品但医保不支付该适应证; △为医保限定支付条件的药品。

Note: # refers to drugs included in the 2022 version of the National Medical Insurance Drug List, but the indication has not been paid for yet; △ refers to drugs with medical insurance limited payment terms.

书适应证大多相符。但部分药品的适应证有限, 如利妥昔单抗仅批准用于弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤(CLL / SLL)患者, 奥妥珠单抗批准用于初治的 FL 患者和缓解后的维持治疗, 尚未批准用于复发难治患者。贝林妥欧单抗、奥加伊妥珠单抗已批准用于复发难治的 B - ALL, 但尚未纳入医保。对于患病率较低的淋巴瘤组织肿瘤, CSCO 指南推荐用药和已批准上市药品同样较少。

2.3.4 CSCO 指南推荐的联合治疗方案与适应证的差异
多数血液系统肿瘤治疗仍以联合治疗为主, CSCO 指南推荐的方案较多元, 但药品说明书适应证有一定限制。

对于 60 岁及以上非 APL 的 AML 患者, 指南推荐的诱导缓解治疗中包括维奈克拉联合阿扎胞苷 / 地西他滨方案。目前, 维奈克拉已被批准上市并纳入医保目录, 可与阿扎胞苷联合治疗因合并症不适合接受强诱导化疗(简称化疗), 或年龄 75 岁及以上的新诊断的 AML 成年患者, 但阿扎胞苷仅为 CSCO 指南推荐而未获批此适应证。

在浆细胞肿瘤中, MM 患病率最高, 治疗方案发展快, 获批药品多。CSCO 指南推荐, 三药联合方案为 MM 患者的首选方案, 无论患者是否适合移植, 而四药联合方案可进一步改善患者疗效及生存期。来那度胺 + 地塞米松的三药联合方案是公认的首选方

案,但硼替佐米、来那度胺的药品说明书中并未批准该三药联合方案的使用,获批的适应证中联合治疗方案仅为硼替佐米+美法仑+泼尼松方案及来那度胺+地塞米松方案。

另外,不同药品说明书中批准的适应证存在联合用药方案不一致的情况。如CSCO指南推荐达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松方案和达雷妥尤单抗+硼替佐米+美法仑+泼尼松方案用于治疗不适合自体干细胞移植的新诊断的MM成年患者;伊沙佐米/达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松等方案用于治疗复发难治的MM患者。达雷妥尤单抗、伊沙佐米药品说明书的适应证中已包含上述联合方案,但来那度胺药品说明书的适应证却未包含上述联合方案。伊沙佐米、卡非佐米、来那度胺、达雷妥尤单抗虽已纳入医保目录,但医保支付范围小于药品说明书适应证的范围,或有限支付条件。故目前医保支付且可用于MM一线治疗的药品仅有硼替佐米。

3 讨论

3.1 新药上市与医保纳入后的药品更新管理

新型抗肿瘤药的临床疗效好,但享有专利的、独家的抗肿瘤药价格较高,患者费用负担偏重,阻碍了药品的广泛可及性。2015年10月由原国家卫生和计划生育委员会启动国家医保谈判,2017年由人力资源和社会保障部主导,2018年后由国家医疗保障局主导,是我国医保药品目录准入重大创新和重要价格调控举措。本研究结果显示,血液系统新型抗肿瘤药自2017年开始逐步纳入医保目录。2017年,有7种药品纳入医保目录,但药品批准上市与纳入医保目录的时间间隔普遍较长,最长为17年;之后,药品上市与纳入医保目录的时间间隔明显缩短,新药均在上市后的3年内纳入医保目录。新型抗肿瘤药仿制药上市后,药品逐步纳入医保常规西药目录和带量采购目录,患者经济负担明显减轻。

新型抗肿瘤药在纳入医保目录时,大部分药品均设置了限定支付范围。对支付范围的限定有助于明确药品使用、监管范围,维护医保基金的安全。但医保目录的更新往往滞后于药品说明书的更新,故限定支付范围在一定程度上可能会影响临床合理用药。在2021年的医保目录调整中,谈判成功的94种药品的支付范围全部与药品说明书范围保持一致^[8]。国家医疗保障局于2022年发布《国家医保局办公室关于开展医保药品支付标准试点工作的通知》,各地积极探索,试点按药品说明书范围进行医保支付^[9]。2022年版《国家药品目录》中,已删除多个新型抗肿瘤药限定支付范围的备注。

本研究结果显示,在2022年版《国家药品目录》中,

6种药品无备注的限定支付范围,但目录中仍存在以下4个问题。1)部分药品的限定支付范围仍维持不变,未能与药品说明书同步更新,小于药品说明书适应证的范围。2)部分药品的支付限定范围虽与药品说明书覆盖的疾病范围一致,但对限定支付范围的描述不够严谨,大于药品说明书的范围,可能在临床使用时造成误解和纠纷。3)部分药品有适应证以外的限制,如限治疗有效使用、限支付药品数量、限医院类别和专科医师处方等,可能会给临床用药和患者带来不便。4)尽管部分药品已删除限定支付范围的备注,但目前我国药品说明书的获取仍较困难。国家药品监督管理局制定《中国上市药品目录集》并以网络版形式发布^[10],部分网络数据库收录药品说明书,但其均存在更新不及时、药品纳入不全等问题。应根据临床用药需求和医药产业发展需要,逐步动态调整并完善目录内药品和既往谈判药品的医保限定支付范围;加快医保支付范围与药品说明书的同步,提高相关网站药品说明书的实时性、查询便捷性、完整性,便于临床医师和患者及时了解药品适应证更新情况,同时监管部门应充分发挥监督管理作用。

3.2 重视药品说明书适应证与临床指南差异及超说明书用药

新药批准上市可满足临床用药需求,已上市的新型抗肿瘤药基本覆盖了常见血液系统肿瘤的一线及二线治疗。随着循证医学和精准医学的发展,中国诊疗指南更注重循证医学证据,并趋向基于国内诊疗资源的可及性,保证指南更广泛地用于临床实践指导。CSCO指南根据循证医学证据和专家共识形成证据类别,结合国内药品的可及性和效价比形成推荐级别,更适用于国内临床实践。

本研究中仅分析CSCO指南对血液系统肿瘤I级推荐的药品,除批准上市的治疗慢性粒细胞性白血病新药的适应证与指南推荐较接近外,其他疾病在治疗时仍存在以下4个问题。1)用于一线或二线治疗的药品已批准上市,但联合用药的适应证有限,根据指南推荐的联合方案治疗时可能存在超说明书用药。2)某些药品指南已明确推荐用于一线治疗,但仅批准用于二线治疗,在用于一线治疗时可能存在超说明书用药。3)已有新药批准上市,但适应证未覆盖指南推荐的其他疾病的用药。4)血液系统肿瘤分类复杂,涉及疾病种类多,部分少见疾病诊治规范化程度低,可及药品少,依据循证依据用药存在超说明书用药^[11-12]。

2010年,原卫生部印发的《医院处方点评管理规范(试行)》提出,三级以上医院应逐步建立健全专项处方点评制度,对超药品说明书用药进行处方点评^[13]。《新

型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2018年版)》中提出,在尚无更好治疗手段等特殊情况下,医疗机构应制订相应管理制度、技术规范,对药品说明书中未明确但有循证医学证据的药品用法进行严格管理。特殊情况下,抗肿瘤药物的使用应仅限于三级医院授权的具有高级专业技术职称的医师,充分遵循患者知情同意原则,并应做好用药监测和跟踪观察^[14]。2021年,《中华人民共和国医师法》中明确规定,在尚无有效或更好治疗手段等特殊情况下,医师取得患者知情同意后可采用药品说明书中未明确但有循证医学证据的药品实施治疗。医疗机构应建立管理制度,对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核,严格规范医师用药行为。广东省药学会率先在超药品说明书用药领域进行探索,发布《超药品说明书用药目录》《超说明书用药循证评价规范》,并于2022年建立超药品说明书用药循证评价决策系统^[15]。随着法规、制度、评价体系的建立,超说明书用药和监管需进一步在临床实践中完善。

3.3 关注新药超说明书用药的支付问题

目前,医保支付主要依据药品说明书,但药品说明书较高级别循证医学证据的滞后性导致医保支付范围制订的延迟。如多种血液系统肿瘤一线治疗已发生改变,因药品说明书滞后于临床实践,药品可能仍无法进行医保支付。另外,难治复发和较罕见的血液系统肿瘤的治疗趋向个体化治疗,由于医保支付的限制,患者负担仍较高。

随着医保谈判对原研药价的限定,化药仿制药和生物类似物的上市,新型抗肿瘤药价格逐步降低;随着《医保药品目录》支付范围的调整,多数药品的医保支付范围与药品说明书逐渐同步。多个国家已对超说明书用药进行医保有限报销^[16-17],但我国目前尚未开展。对于国际已有、国内未上市新适应证的药品,药监部门可制订快速审批、简化审批政策,促进新型抗肿瘤药药品说明书适应证范围的拓展。继续探索基本医疗保险、商业保险中超说明书用药报销问题的解决方案,建立完善的循证评价体系,并进一步研究与论证。

参考文献

- [1] SOCHACKA - ĆWIKŁA A, MACZYŃSKI M, REGIEC A. FDA - approved drugs for hematological malignancies — the last decade review[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 14(1): 87.
- [2] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2022年版)的通知[A/OL]. (2022-12-30) [2023-06-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202212/8df034c9afb44a9d95cd986d4e12fbd8.shtml>.
- [3] 藕顺龙, 罗静, 刘辉, 等. 国家医保谈判抗肿瘤药品支付

限定条件的循证医学证据变迁[J]. *中国药房*, 2022, 33(3): 271-274.

- [4] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 1-320.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 1-352.
- [6] 国家医保局, 人力资源社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022年)》的通知[A/OL]. (2023-01-13) [2023-06-10]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2023/1/18/art_104_10078.html.
- [7] 段瑞. WHO造血与淋巴组织肿瘤分类(2016)[J]. *诊断病理学杂志*, 2017, 24(12): 956-958.
- [8] 新华网. 国家医保局: 逐步将医保目录药品支付范围恢复至说明书范围[EB/OL]. (2021-12-08) [2023-06-10]. https://www.gov.cn/xinwen/2021-12/08/content_5659463.htm.
- [9] 上海市医疗保障局. 上海市医疗保障局关于本市开展部分医保药品支付标准试点工作的通知[A/OL]. (2022-03-14) [2023-06-10]. <http://ybj.sh.gov.cn/qtjw/20230227/fb9048f18db94531bc59fe11e9e0b071.html>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品目录集[EB/OL]. (2023-06-10) [2023-06-10]. <https://www.cde.org.cn/hymlj/listpage/2853510d929253719601db17b8a9fd81>.
- [11] SAIYED MM, ONG PS, CHEW L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(3): 251-258.
- [12] 蔡丹青, 王佳坤, 林冠, 等. 医院抗肿瘤药物超说明书使用调查分析[J]. *中国药业*, 2019, 28(11): 90-93.
- [13] 卫生部. 卫生部关于印发《医院处方点评管理规范(试行)》的通知[A/OL]. (2010-02-10) [2023-06-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3590/201810/6103f922f61440d1b48ba1571b6b6b72.shtml>.
- [14] 卫生部. 关于印发新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2018年版)的通知[A/OL]. (2018-09-14) [2023-06-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201809/0ea15475f58a4f36b675cfa4716fa1e4.shtml>.
- [15] 广东省药学会. 广东省药学会解锁超说明书用药规范管理“五大工具包”[EB/OL]. (2022-03-02) [2023-06-10]. https://www.gdsta.cn/xhzc/ykxh/gdsyxh1/xhdt102/content_33319.
- [16] DE VRIES EGE, CHERNY NI, VOEST EE. When is off-label off-road?[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1536-1538.
- [17] HERBRAND AK, SCHMITT AM, BRIEL M, et al. Association of Supporting Trial Evidence and Reimbursement for Off-Label Use of Cancer Drugs[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(3): e210380.

(收稿日期: 2023-08-16; 修回日期: 2023-11-05)