

世界卫生组织《基本药物标准清单》中胰岛素制剂的变化对我国药品目录修订的启示

张鹏霄, 李文瀚, 梅丹*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 北京 100730

【摘要】目的 了解《国家基本药物目录2018年版》(NEML-2018)、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(NRML-2021)与世界卫生组织(WHO)《基本药物标准清单2021》(WHO-EML-2021)目录中胰岛素制剂收录变化和品种差异,结合目录中胰岛素的变动情况,探讨WHO-EML-2021对NEML-2018及NRML-2021制订的启示。**方法** 比较各目录中胰岛素制剂收录的数量、品种、规格的异同,就目录变化和存在的问题进行分析。**结果** 我国NEML-2018及NRML-2021胰岛素制剂在收录品种和遴选方法方面较WHO-EML-2021有差异。收录品种方面,WHO-EML-2021收录了短效和中效的人胰岛素及3种超长效胰岛素类似物,NEML-2018收录了人源及动物源的短效、中效、长效胰岛素、预混胰岛素及1种超长效胰岛素类似物(甘精胰岛素)。NRML-2021则较为全面,覆盖了我国上市的所有类型胰岛素制剂。**结论** NEML-2018、NRML-2021与WHO-EML-2021在药物遴选和品种收录方面仍存在一定的差距,可借鉴WHO-EML及遴选程序,加强循证评价和药物经济学分析,不断完善胰岛素制剂的遴选。

【关键词】 国家基本药物目录;世界卫生组织基本药物标准清单;医保药品目录;胰岛素制剂

【中图分类号】 R977.15;R951

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)03-0053-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.03.011

Enlightenment of changes in insulin preparations in the WHO essential model list on the revision of China's drug catalogue

ZHANG Peng-xiao, LI Wen-han, MEI Dan*

Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To understand the differences of insulin preparations between WHO essential model list (NEML-2018), National essential medicines list (NRML-2021) and National reimbursement medicines list (WHO-EML-2021), combined with the changes of insulin preparations in the lists to discuss the enlightenment on the revision of NEML and NRML. **Methods** The similarities and differences in the quantities, varieties and specifications of insulin preparations in the NEML and NRML of China and the WHO-EML were compared and then the characteristics and problems were analyzed. **Results** There were some differences among NEML-2018, NRML-2021 and WHO-EML-2021 in medicine selection and variety collection. For the varieties in the lists, WHO-EML has included short-acting, intermediate-acting human insulin and all the three ultra-long-acting insulin analogs. The NEML included the short, intermediate, long-acting insulin (human and animal origin) and 1 ultra-long-acting insulin analog (insulin glargine). The NRML-2021 has covered all types of insulin preparations. **Conclusion** Compared to WHO-EML-2021, some disadvantages were still existing in NEML-2018 and NRML-2021, including medicine selection and variety collection. Taking WHO-EML as reference, evidence-based evaluation and pharmacoeconomic analysis should be considered in the future revision of insulin preparations.

基金项目:首都卫生发展科研专项项目(首发2018-3-4017)

*通信作者:梅丹,硕士研究生,主任药师,研究方向:临床药学。E-mail:meidanpumch@163.com

【Key words】 national essential medicines list; WHO essential model list of essential medicines; national reimbursement medicines list; insulin preparations

世界卫生组织(World Health Organization)提出基本药物是能够满足人群优先健康需求的药物,制定基本药物目录的目的是在运行良好的卫生系统范围内,能够以适宜的剂型、有保证的质量以及个人和社会可负担的价格随时提供给人民群众优先的药物^[1]。糖尿病是威胁人类健康的代谢性疾病之一,目前我国是糖尿病患者最多的国家^[2]。我国于1982年颁布的第1版《基本药物目录》(National Essential Medicines List, NEML),即收录了胰岛素制剂^[3];我国《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(National Reimbursement Medicines List, NRML),从2000年至2021年,胰岛素品种由3种增至13种,已覆盖所有类型的胰岛制剂^[4]。WHO《基本药物标准清单》(WHO Model List of Essential Medicines, WHO-EML)所收录的胰岛素制剂在近30年无明显变化,在最新版修订中首次纳入了胰岛素类似物。在我国,截至2019年胰岛素类似物已占据整个胰岛素市场58%的份额^[5],而随着第六批全国药品集中采购(胰岛素专项)结果公布,中选产品平均降价48%,进一步改善了胰岛素制剂的可及性和可负担性。本文旨在通过比较分析NEML-2018、NRML-2021和WHO-EML-2021在遴选、收录胰岛素制剂方面的异同和WHO-EML收录的胰岛素制剂变化情况,为我国药品目录的调整和完善提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

国家卫生健康委公布的《基本药物目录(2018年版)》^[6];国家医保局、人力资源社会保障部公布的《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》^[7];WHO官方网站发布的《基本药物标准清单第22版》^[8]。

1.2 方法

比较WHO-EML-2021、NEML-2018和NRML-2021中胰岛素制剂的数量、品种、规格,描述性分析3个目录所收录的胰岛素品种的差异及WHO-EML胰

岛素制剂的收录变化过程。

2 结果

2.1 各目录胰岛素制剂的收录情况

胰岛素分类方法众多,本研究所比较的目录均以作用时长为主要分类依据,文中将以作用时长为基础,结合胰岛素品种(以主要有效成分通用名计)和来源,对3个目录进行汇总分析。

胰岛素根据来源可分为人胰岛素和动物胰岛素。NRML对不同来源胰岛素全部收录;NEML-2018则对同一品种的不同来源胰岛素收录有差异,例如长效胰岛素仅收录了动物胰岛素;WHO-EML仅收录人胰岛素。其中NRML收录品种最全,除2021年10月在我国上市的复方制剂——德谷胰岛素利拉鲁肽注射液外,已涵盖我国上市的所有胰岛素制剂。WHO-EML和NEML均未收录超短效胰岛素类似物、长效人胰岛素及预混胰岛素类似物,NEML收录了短效、中效、预混胰岛素(30R)(动物源+人源),长效动物胰岛素及超长效胰岛素类似物甘精胰岛素;WHO-EML未收录动物胰岛素及预混胰岛素,但本次调整将全部3种超长效胰岛素类似物纳入了目录。各目录最新版胰岛素制剂的收录情况见表1。

3个目录共同收录的胰岛素品种共3种,因胰岛素制剂均为注射剂,无需进行剂型比较。NRML未注明药品规格,在规格上,胰岛素类NEML收录了作为笔芯的U30及常用于静脉给药的U40,WHO-EML收录了U40和U100。类似物二者收录规格相同,均为U100。三者中仅甘精胰岛素存在2个规格即U100和U300,U300未提交申请至WHO,其在我国上市时间为2020年,WHO-EML-2021和NEML-2018均未收录。

2.2 WHO-EML胰岛素品种遴选历程

WHO于1977年发布了第1版EML即收录了胰岛素和胰岛素锌混悬液,1985年第4版添加了中效低精蛋白锌胰岛素^[9],直至2021年首次纳入胰岛素类似物。此次更新将超长效胰岛素类似物及质量有保证

表1 各目录胰岛素制剂收录情况

| 药品类别 | 品种 | NEML | WHO-EML | 医保目录 |
|------------|------------|----------------|----------------|------|
| 超短效胰岛素类似物 | 赖脯胰岛素 | - | - | + |
| | 谷赖胰岛素 | - | - | + |
| | 门冬胰岛素 | - | - | + |
| 短效胰岛素 | 胰岛素 | + | + ^H | + |
| 中效胰岛素 | 低精蛋白胰岛素 | + | + ^H | + |
| | 胰岛素锌混悬液 | - | + ^H | - |
| 长效胰岛素 | 精蛋白锌胰岛素 | + [#] | - | + |
| 超长效胰岛素类似物 | 甘精胰岛素 | + | + | + |
| | 地特胰岛素 | - | + | + |
| | 德谷胰岛素 | - | + | + |
| 预混胰岛素(类似物) | 双时相低精蛋白胰岛素 | + [*] | - | + |
| | 双时相赖脯胰岛素 | - | - | + |
| | 双时相门冬胰岛素 | - | - | + |
| | 德谷门冬胰岛素 | - | - | + |

注:WHO-EML表示《WHO基本药物标准清单》2021年版;NEML表示《国家基本药物目录》2018年版;-表示未收录;+表示收录;*表示NEML中仅包括预混低精蛋白胰岛素30R;#表示NEML仅收录了长效动物胰岛素;^H表示WHO-EML-2021仅收录人胰岛素

的生物类似药纳入到WHO-EML-2021和WHO《儿童基本药物标准清单2021》(WHO-cEML-2021)的核心目录中。此次纳入是专家委员会第4次考虑将其纳入到WHO-EML和WHO-cEML的核心目录中^[10]。2011年委员会对胰岛素类似物的有效性和成本效益进行了评估,包括甘精胰岛素、地特胰岛素、门冬胰岛素、赖脯胰岛素和谷赖胰岛素。基于当时的循证证据认为与人胰岛素相比,类似物没有显著的临床优势^[11]。在WHO-EML-2017、2019基本药物的选择与使用的系列技术报告中从疾病负担、有效性、安全性、经济学、可及性等方面综合分析,认为现有证据表明与人胰岛素相比,超长效胰岛素类似物在有效性和降低血糖方面显示出一定的优势,但与其价格差异不成比例^[12-13]。

在本次目录遴选过程中,基于当前最佳证据,委员会肯定了胰岛素类似物在降低症状性和夜间低血糖发生率方面的临床意义,尤其是对于低血糖的高风险患者。但同时指出,由于品种、国家或地区的价格差异,对许多国家而言,可靠、公平地获得可负担的胰岛素仍是一项重大的公共卫生挑战。WHO将超长效

胰岛素类似物及其生物类似药纳入EML使得生物类似胰岛素类似物有资格参加WHO预认证计划,促使更多的产品进入市场,创造竞争以降低价格,改善可获得性和可负担性,提高其在全球的可及性。

3 讨论

结果表明,我国NEML及NRML胰岛素制剂的收录基本与我国疾病现状一致,但在目录调整与管理、药品遴选等方面仍有待于进一步完善。

3.1 各目录差异分析

WHO-EML未收录动物胰岛素,基于动物胰岛素的不良反应及人胰岛素的成本效益,目前欧美国家已罕见使用动物胰岛素,而我国仍有10.2%的使用量^[14],可能与各地区经济水平差异及临床使用习惯相关,目前动物胰岛素的多个品种仍收录于NEML和NRML中。因目录性质与目的不同,在包含了不同作用时长的胰岛素制剂的基础上,NRML收录品种最全,也体现了我国的经济发展和医疗保障水平;WHO-EML和NEML均未收录超短效胰岛素类似物,与其成本效益及可及性有关。胰岛素专项药品集中采购结果及未来可能引起的产业结构变化会对未来我国基药目录的制订产生一定影响。

此外,与基药目录相比,NRML未规定药物规格,增加药物规格可以更好地规范市面上药品规格混乱的状态,保障用药安全。

3.2 完善我国NEML中胰岛素制剂品种

国内外指南均推荐2型糖尿病患者口服降糖药和(或)胰高糖素样肽1受体激动剂治疗血糖控制不佳时即可加用基础胰岛素^[15-16];理想情况下老年2型糖尿病及1型糖尿病患者首选胰岛素类似物^[17-18]。临床应用的基础胰岛素主要包括低精蛋白胰岛素、精蛋白锌胰岛素及超长效人胰岛素类似物。ORBIT研究表明,我国目前基础胰岛素的临床应用,存在起始治疗时间过晚、剂量调整不充分等问题,而其中对低血糖的担忧是导致以上问题的重要因素^[19],及时选择低血糖发生率更低、调整更灵活的胰岛素制剂是治疗达标的关键。

相较于胰岛素,超长效胰岛素类似物可更好地模拟人生理胰岛素分泌且更持久稳定。一项荟萃分析

表明,甘精胰岛素、地特胰岛素和德谷胰岛素降糖疗效相近,使用德谷胰岛素的总体低血糖及夜间低血糖风险更小,提示其在低血糖风险方面更为安全^[20]。BEGIN Fiex 研究表明德谷胰岛素给药更加灵活且不增加夜间低血糖风险^[21]。地特胰岛素可减少体质量的增加,且可考虑用于妊娠期^[20]。

考虑到基础胰岛素类似物的不同作用特点、适用人群、在我国的可获得性及可负担性,建议可参照WHO-EML 2021 将超长效胰岛素类似物及其生物类似药纳入基药目录,满足多样化的临床合理需求。

WHO-EML 中胰岛素制剂的品种变化是基于循证证据不断更迭、全球市场变化的考量、对糖尿病加强管理不断调整的过程,体现了WHO 基本药物遴选的科学性及市场引导性。也为我国药品目录的遴选、进一步改善药品可及性和可负担性提供了方向。近年来,我国基本药物目录和医保药品目录都在更新过程中不断完善与调整,但WHO-EML 仍可为我国药品目录的动态调整作为参考,结合我国经济状况和疾病负担,继续加强循证医学和药物经济学的评价手段,不断完善胰岛素制剂目录,有效控制不合理医疗费用,更好地保障公众用药需求。同时也有利于推进推动医药产业结构调整 and 转型升级,促进社会进步。

【参考文献】

[1] WHO. Selection of essential medicines at country level [EB/OL]. (2020-02-12) [2021-12-12]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330898/9789241515443-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

[2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas 2021 [EB/OL]. (2021-12-06) [2021-12-12]. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.

[3] 彭司勋. 中国药学年鉴(1980-1982) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985.

[4] 张鹏霄, 梅丹. 国家医保药品目录与其他药品目录收录胰岛素制剂的差异分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(5): 16-20.

[5] 林志吟. 降糖药胰岛素集采下月启动 近300亿市场格局生变 [N]. 第一财经日报, 2021-08-20(A04).

[6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家基本药物目录-2018年版 [EB/OL]. (2018-10-25) [2021-12-12]. <http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2018/10/20181025195256627.pdf>.

[7] 国家医疗保障局. 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(2021年)》的通知 [EB/OL]. (2021-12-03) [2021-12-12]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/12/3/art_37_7429.html.

[8] WHO. WHO model list of essential medicines-22nd list, 2021 [EB/OL]. (2021-09-30) [2021-12-12]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>.

[9] WHO. The Selection and Use of Essential Medicines 1021 [EB/OL]. (2020-01-30) [2021-12-18]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241210300>.

[10] WHO. Executive summary The Selection and Use of Essential Medicines 2021 [EB/OL]. (2021-09-30) [2021-12-18]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.01>.

[11] WHO. The Selection and Use of Essential Medicines 965 [EB/OL]. (2011-01-30) [2021-12-18]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241209656>.

[12] WHO. The Selection and Use of Essential Medicines 1006 [EB/OL]. (2017-01-30) [2021-12-18]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241210157>.

[13] WHO. The Selection and Use of Essential Medicines 1021 [EB/OL]. (2020-01-30) [2021-12-18]. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241210300>.

[14] 母义明, 赵家军, 朱大龙, 等. 人胰岛素和动物胰岛素的临床使用专家意见 [J]. 药品评价, 2014, 11(15): 8-10.

[15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). 中华糖尿病杂志, 2018, 38(4): 292-344.

[16] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2022 [J]. Diabetes Care, 2020, 45(Suppl): S264.

[17] European Association for the Study of Diabetes and American Diabetes Association. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. Diabetologia, 2021, 64: 2609-2652.

[18] 中国老年2型糖尿病防治临床指南编写组. 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版) [J]. 中华内科杂志, 2022, 61(1): 12-50.

[19] 纪立农. ORBIT 研究述评中国2型糖尿病基础胰岛素应用的实际问题与对策 [J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(10): 798-800.

[20] Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(4): 984-992.

[21] Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma BJ, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension [J]. Clin Endocrin Metab, 2013, 98(3): 1154-1162.

收稿日期: 2021-12-25 本文编辑: 杨昕