

# 美国鼓励仿制药替代使用政策与措施研究

冯霄婵<sup>1\*</sup> 杨悦<sup>1,2</sup>

1. 沈阳药科大学工商管理学院 辽宁沈阳 110016

2. 国际食品药品政策与法律研究中心 辽宁沈阳 110016

**【摘要】**目的:分析美国鼓励仿制药替代使用的立法过程、政策措施以及关键要素,为我国仿制药经一致性评价后制定替代使用政策提供建议。方法:通过查阅美国联邦法律、各州法律、指南文件、国内外文献等,全面分析美国鼓励仿制药替代使用的基本原则、监管理念和实施挑战。结论:美国仿制药替代法律的制定经历探索、发展和调整三个阶段。医师、药师和患者是美国各州法律鼓励仿制药替代的关键要素,联邦政府和 FDA 通过橙皮书、分级医保支付和开展认知教育的途径指导和影响仿制药替代。建议我国以尊重患者为基本原则,将鼓励仿制药替代写入法律,明确界定仿制药替代使用范围;建立具有替代决策支持工具的电子处方系统;加强宣传教育提高仿制药认知度。

**【关键词】**仿制药替代;一致性评价;医保支付;仿制药认知度

中图分类号:R197 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2982.2019.02.002

## Analysis of policies and measures to encourage generic substitution in the United States

FENG Xiao-chan<sup>1</sup>, YANG Yue<sup>1,2</sup>

1. Business Administration School, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang Liaoning 110016, China

2. International Food & Drug Policy and Law Research Center, Shenyang Liaoning 110016, China

**【Abstract】** Objective: To analyze the policy-making process, policies and key elements of generic substitution in the U. S., and after consistence assessment, provide recommendations for developing generic substitution policies in China. Methods: By reviewing the relevant federal laws, state laws, guidance documents and literature, this paper comprehensively analyzes the basic principles, regulatory concepts and implementation challenges of the US's generic substitution. Conclusions: The generic substitution laws in the U. S. have undergone three stages: exploration, development, and adjustment. Physicians, pharmacists and patients played the most significant roles in encouraging generic substitution regulations. To conduct and promote the generic substitution, the U. S. government and FDA use Orange Book, tiered health insurance payments and public education. In this paper, it is suggested that China encourages generic substitution from a legal perspective, regards patient consent as a premise, clearly defines the scope of substitutable generic, establishes an electronic prescribing system with alternative decision support tools, and strengthens publicity and public education to improve the public awareness of generic substitution.

**【Key words】** Generic substitution; Consistence assessment; Tiered health insurance payments; Public awareness of generic substitution

提高药品可及性是促进公共卫生与经济发  
展的必要条件,药品的可负担性是确保药品可及性的关键要素。<sup>[1]</sup>仿制药与原研药的活性成分、规格、剂型

和给药途径相同,且经证明与原研药具有生物等效性后方可上市,但由于仿制药生产商无需重复耗时长、成本高的临床试验以证明有效性和安全性,因此

\* 基金项目:国家食品药品监督管理总局药化注册司课题(20170012);国家卫计委药政司课题(20170005)  
作者简介:冯霄婵,女(1996年—),硕士研究生,主要研究方向为药事管理与法规。E-mail:fxchan@126.com  
通讯作者:杨悦。E-mail:yyue315@vip.126.com

仿制药价格远低于原研药。仿制药的推广使用有利于控制医疗成本支出,研究表明,2006—2016 年低成本仿制药可及性的提高为美国医疗系统节约支出 1.67 万亿美元。<sup>[2]</sup>

仿制药替代 (generic substitution) 也被称为“药品选择”(drug product selection) 或“药品替换”(drug product interchange),指用经批准的、与原研药临床效果相同的仿制药代替原研药进行临床使用。在联邦政府及美国 FDA 的指导下,美国各州分别制定仿制药替代政策,为仿制药的使用提供保障与支持,充分体现监管部门在鼓励创新的同时,提高药品可及性和可负担性的理念。本文介绍美国仿制药替代使用的立法过程、具体政策和措施,探讨我国药品监管改革及仿制药一致性评价背景下的仿制药替代使用政策。

## 1 美国鼓励仿制药替代的制度变迁

### 1.1 探索阶段——从限制到支持仿制药替代使用

美国仿制药替代使用的历史悠久,且经历了从严格限制到接纳支持的政策转变。20 世纪 50 年代,美国市场对仿制药的质量和疗效持质疑态度,超过 40 个州严格禁止药师在调配药品时用仿制药替代医师处方中的原研药,以此保障高质量原研药的可及性。<sup>[3]</sup>60 年代开始,FDA 要求仿制药应与原研药具有相同的疗效和安全性。1966 年 FDA 建立药效研究实施(Drug Efficacy Study Implementation, DESI) 审查机制,通过开展药效评价确保仿制药的安全性和有效性,对于仅在新药申请中证明药品安全性的企业,要求其补充证明有效性。到 1984 年,DESI 共完成 3 443 个产品的有效性审查,并发现 1 051 个产品不具有有效性。<sup>[4]</sup>对仿制药质量和疗效的评价将科学技术与药品上市使用有效衔接,为美国后期开展仿制药替代及立法奠定良好的质量基础。<sup>[5]</sup>这一时期,公众对仿制药的认知程度不断提高,药师在药品选择方面发挥的影响和作用越来越大,美国政府、行业组织以及各利益相关方开始转变对仿制药替代使用的态度,逐步肯定仿制药对于医疗成本控制的作用,并鼓励充分发挥药师在仿制药替代使用方面的影响力。为使患者能够获得价格更低廉的药品,美国制药协会(American Pharmaceutical Association, APhA) 倡导允许药师帮助患者进行药品选择,在 APhA 的倡导下,到 20 世纪 70 年代,美国的大部分州废除了禁止仿制药替代的法律。此外,美国联邦贸易委员会(Federal Trade Commission, FTC)在 1976

年的调查显示,对于消费者而言,强制使用原研药的政策导致了更高的治疗支付成本,为提高药品可负担性,低价仿制药替代使用迫在眉睫。<sup>[6]</sup>FTC 建议允许药师在调配药品时使用仿制药替代原研药,通过鼓励仿制药与原研药的竞争为国家医疗系统节约支出。

### 1.2 发展阶段——州法律四种替代使用模式

美国 1984 年实施的《药品价格竞争与专利期补偿法》(Hatch-Waxman 法案)建立仿制药的简略新药申请(ANDA)途径。仿制药生产商仅需证明仿制药与原研药的活性成分、规格、剂型和给药途径相同,且与原研药相比具有生物等效性,无需通过临床试验即可证明其安全性和有效性。Hatch-Waxman 法案的实施不但极大简化并促进了仿制药上市,对于仿制药的替代使用也具有重要意义,其推动美国各州法律逐步建立和发展仿制药替代制度,以进一步鼓励仿制药上市后的使用。1987 年,美国的 50 个州均已制定或已修订关于鼓励仿制药替代使用的州法律。<sup>[7]</sup>美国各州的仿制药替代法律各不相同,但均涉及药师及患者的重要作用。

#### 1.2.1 强制与非强制性的仿制药替代法律

强制性(mandatory)法律,即在处方药品有替代选择的情况下,明确要求药师使用仿制药替代原研药。佛罗里达州法律第 465.025(c)(2) 条规定:“除非药品购买者有其他要求,否则药师收到含有原研药的处方后,应选择价格较低仿制药替代。”

非强制性(permissive)法律,即相对宽松的仿制药替代法律,给予药师选择是否进行药品替换的权利。阿拉斯加州法律(AS 08.80)第 295(b) 条规定:“除非明确要求仅可按照处方调配药品,药师可以在获得患者同意的情况下,将处方药品替换为药等效药品(pharmaceutical equivalents)。”

#### 1.2.2 需要获得患者同意与默认患者同意的仿制药替代法律

需要获得患者同意。药师与患者就药品替换问题进行事先沟通,告知替换药品与原研药品的治疗效果相同及价格差异的事实,患者可以选择是否接受将原处方药品替换的建议。明尼苏达州《仿制药替代法》(P. L. 1163, No. 259)第 3(b) 条规定:“调配药品时使用任何药品进行替代的任何药师应通知接受处方的患者,同时告知原研药与替代药品的价格差异,接受处方的患者可拒绝使用仿制药替代原处方药品。”

默认患者同意。这种情况下,假定患者同意进行药品替换,因此药师不再征求患者意见,而仅需要在药品标签上表明药品替换的事实。马萨诸塞州法律第 12D 条规定:“药师可以使用可互换产品调配药品,且应在药品标签上注明药品替换的事实,标注替换药品名称。”

根据上述两个主题的随机组合,各州规定的药师和患者选择权的仿制药替代法律可具体分为四种类型:强制且需要获得患者同意、非强制且需要获得患者同意、强制且默认患者同意以及非强制且默认患者同意。各州的仿制药替代具体法律选择如图 1、表 1。

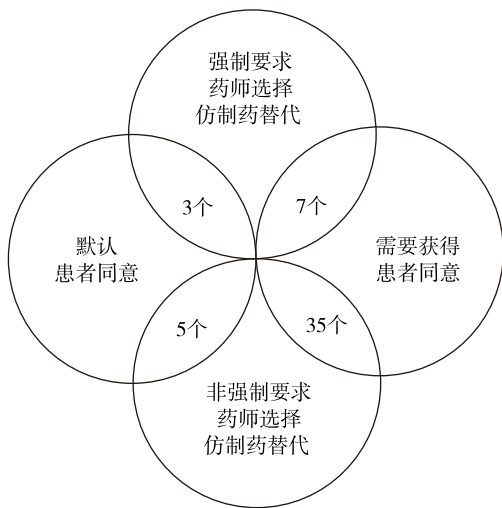


图 1 美国四种类型仿制药替代模式州法律数量

表 1 美国仿制药替代各州法律规定模式

序号	州	是否需要获得患者同意	是否强制要求替代使用
1	阿拉巴马 Alabama	是	否
2	阿拉斯加 Alaska	是	否
3	亚利桑那 Arizona	是	否
4	阿肯色 Arkansas	是	否
5	加利福尼亚 California	是	否
6	科罗拉多州 Colorado	是	否
7	康涅狄格 Connecticut	是	否
8	特拉华 Delaware	是	否
9	佛罗里达 Florida	是	是
10	格鲁吉亚 Georgia	是	否
11	夏威夷 Hawaii	是	是
12	爱达荷州 Idaho	是	否
13	爱荷华州 Iowa	是	否
14	伊利诺伊 Illinois	否	否
15	印地安那 Indiana	是	否
16	堪萨斯 Kansas	是	否
17	肯塔基 Kentucky	是	是
18	路易斯安那州 Louisiana	是	否
19	缅因州 Maine	是	否
20	马里兰 Maryland	是	否

(续)

序号	州	是否需要获得患者同意	是否强制要求替代使用
21	马萨诸塞 Massachusetts	否	是
22	密歇根州 Michigan	否	否
23	明尼苏达 Minnesota	是	否
24	密西西比州 Mississippi	是	否
25	密苏里州 Missouri	是	否
26	蒙大拿 Montana	是	否
27	内布拉斯加州 Nebraska	是	否
28	内华达 Nevada	否	是
29	新罕布什尔 New Hampshire	否	否
30	新泽西 New Jersey	否	是
31	新墨西哥 New Mexico	否	否
32	纽约 New York	是	否
33	新加利福尼亚 North Carolina	是	否
34	北达科他州 North Dakota	是	否
35	俄亥俄州 Ohio	是	否
36	俄克拉何马州 Oklahoma	是	否
37	俄勒冈 Oregon	否	是
38	宾夕法尼亚 Pennsylvania	是	否
39	罗德岛 Rhode Island	否	是
40	南卡罗来纳 South Carolina	是	否
41	南达科他州 South Dakota	是	否
42	田纳西 Tennessee	否	否
43	德州 Texas	是	否
44	犹他州 Utah	是	否
45	佛蒙特 Vermont	是	否
46	弗吉尼亚州 Virginia	是	否
47	华盛顿 Washington	否	是
48	西弗吉尼亚 West Virginia	是	否
49	威斯康星 Wisconsin	是	否
50	怀俄明 Wyoming	否	是

数据来源:美国国家药学会(NABP)2006年的药品州法律调查<sup>[8]</sup>,以“generic substitution”为关键词查阅美国各州法律统计得出(截至2018年3月)

### 1.3 调整阶段——非强制和提前获得患者同意是多数州的法律选择

进入 21 世纪后,美国各州对仿制药替代政策进行调整,以适应不断变化的药品使用情况。2008 年,明尼苏达州、密西西比州、纽约州、宾夕法尼亚和西弗吉尼亚州由强制性法律转变为非强制性法律。阿拉巴马州则于 2009 年由默认患者同意转变为需要提前获得患者同意。<sup>[9]</sup>在仿制药替代法律最初立法到发展调整的进程中,大多数州倾向选择非强制性且需要提前获得患者同意仿制药替代的法律制度,即同时赋予药师和患者更大选择权。

## 2 美国仿制药替代的制度设计

### 2.1 突出药师在仿制药替代中的重要作用

美国由药师对医师的处方药品进行调配,各州药品替代法通过监管药师的调配药品行为鼓励仿制药的替代使用。除非处方医师在处方中明确表示“为达到医疗效果必须选择原研药 (brand medically necessary)”或“按所写处方调配 (dispense as written)”,药师有权调配可替换的仿制药。根据各州法律,在有可替代药品的情况下,大部分州赋予药师药品选择权,仍允许药师自行选择是否替代使用仿制药,少部分州明确规定药师必须使用仿制药替代调配药品。强制性仿制药替代州法律和非强制性仿制药替代州法律均充分体现了药师在仿制药替代决策中的重要作用。同时,美国部分州法律规定药师可进行仿制药替代决策,且这种替代决策不会为其造成更大负担,进一步鼓励药师在调配药品时使用仿制药替代。如阿拉斯加州法律 (AS 08.80) 第 295 (b) 条规定:“进行药品替换的药师行为若符合本法规定,将不会承担与未替换药品 (即使用原处方药品) 相比更大的法律责任。”

### 2.2 增强患者仿制药替代使用的选择权

美国各州的仿制药替代法律不仅关注药师的调配行为,还极大重视作为接受仿制药替代行为主体的患者的选择权。根据各州法律,药师若选择或被强制要求进行仿制药替代,大部分州 (38 个州) 要求提前告知患者,由药师与患者沟通关于替代仿制药的疗效、价格等信息,最终由患者决定是否选择仿制药代替处方原研药使用。尊重患者选择,努力提高患者对仿制药的认可和信心成为美国各州制定并实施仿制药替代法律的最终目标。

### 2.3 强调仿制药的可替代性

美国部分州要求根据 FDA 制定颁布的橙皮书,确定仿制药是否可替换使用。截至 2015 年,佛罗里达州、马萨诸塞州和犹他州等 15 个州制定建议替代的仿制药处方目录 (positive drug formulary), 其中的药物被认为是药学等效药品且可以互换使用; 5 个州 (阿肯色州、肯塔基州、密苏里州、卡罗莱纳州和宾夕法尼亚州) 制定不建议替代的药品处方目录 (negative drug formulary)<sup>[10]</sup>, 其中列出的药品不属于等效药品,无处方医师允许不可互换使用; 其他州则未建立可替代或不可替代的药品目录。个别州还颁

布关于狭窄治疗指数药品 (narrow therapeutic index, NTI) 的法律,规定 NTI 药品不可替代使用。狭窄治疗指数药品是指剂量或血液浓度的微小差异可能导致严重治疗失败、威胁生命的不良反应,或导致持续或严重的残疾或行为能力丧失的药品。<sup>[11]</sup> FDA 认为应对 NTI 药品建立更严格的质量和生物等效性标准,以确保 NTI 药品的安全性和有效性。但由于确定药品可能引起的严重后果十分困难,目前尚无统一且明确的 NTI 分类标准,NTI 药品目录由各州自愿自行确定。

卡罗莱纳州药学委员会建议三类药物不能用仿制药替代:(1) 狭窄治疗指数药品;(2) 倍美力或合成甲状腺素;(3) 以下类别药品:抗凝剂、抗惊厥药、抗哮喘药 (特别是缓释制剂)、胰岛素和强心苷。肯塔基州制定 NTI 药品目录,其州法律第 2-116 条 (201 KAR 2:116) 规定的 NTI 药品包括强心苷类药品、抗癫痫药、抗心律失常药、共轭雌激素 (天然雌激素混合物) 与酯化雌激素 (人造雌激素混合物)、抗凝血药、哮喘药 (茶碱) 和甲状腺制剂。对于这些药品,除非 FDA 认定这些药品具有治疗等效性并将其列于橙皮书中,否则不可在临床治疗中替代使用。

### 2.4 积极鼓励医师在处方中使用仿制药

尽管药师在各州仿制药替代法律中的作用显著,但医师处方行为对仿制药替代使用的影响也不可忽视。2011 年对美国 506 位医师的调查显示,超过 23% 的医师对仿制药的疗效持负面态度,且超过 1/4 的医师不会在处方中首选仿制药。<sup>[12]</sup> 美国范德堡大学医学中心为鼓励医师在处方中使用仿制药,建立了具有仿制药替代决策支持的电子处方系统 (Rxstar),显著增加了该中心的仿制药处方量,且随时间推移仿制药处方量持续提高。<sup>[14]</sup> 医师可通过检索 Rxstar 电子处方系统,得到一份适用药物列表,其中仿制药以粗体字出现在列表顶部,而较贵的原研药以稍小、非加粗字体显示在列表下方。电子处方系统发布和实施的 3 年期间,该医学中心的仿制药处方率从 32.1% 增至 54.2%。与传统的手写处方相比,电子处方系统节约了医师的处方时间,仿制药替代决策辅助工具又给予医师更多的时间考虑是否使用仿制药处方,融合先进科学技术的电子处方辅助模式对于鼓励仿制药替代使用具有积极意义。

### 2.5 FDA 发布橙皮书为仿制药替代提供技术标准

为确定可替代使用的药品及不可替代使用的药

品,20 世纪 70 年代末,美国各州开始向 FDA 提交大量请求帮助制定替代药品范围的申请。各州药品使用情况及法律标准不同,针对每个州限定不同的替代药品范围实施难度大,但 FDA 认为其有责任基于普遍性标准制定一份处方药清单,以供各州参考。1978 年 5 月 31 日,各州政府收到 FDA 关于制定经安全性和有效性评价而批准的处方药目录的通知。1980 年,FDA 发布第一版《经治疗等效性评价的已批准药品目录》(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations),即所谓的“橙皮书”,2018 年橙皮书已发布第 38 版。<sup>[14]</sup>橙皮书中包括对多源处方药(multisource prescription drug)的治疗等效性评价。多源处方药仅限于 FDA 根据 FD&CA 法案第 505 条批准的,由多个生产商生产的药学等效药品(pharmaceutical equivalents),即具有相同活性成分、剂型、规格、浓度和给药途径的药品,形状、刻痕、释放机理、包装、辅料(包括着色剂、矫味剂、防腐剂)、有效期、说明书及贮藏条件等可能存在差异。此类产品具有治疗等效性代码,产品信息以粗体并加下划线显示。A 类治疗等效性代码表明该药品与其他药学等效药品具有治疗等效性(表 2)。这意味着通过 FDA 安全性和有效性评价的仿制药被列入橙皮书中,各州可以根据橙皮书明确具有治疗等效性的仿制药范围。对于需要进行仿制药替代决策的药师来说,具有 A 类治疗等效性代码的仿制药是重要的参考依据。

表 2 橙皮书中具有治疗等效性的药品类型

治疗等效性代码	具体含义
AA	无潜在生物等效性问题的制剂
AN	溶液、喷雾和粉雾剂
AO	活性成分与辅料均相同的针剂
AP	大输液
AT	局部用药
AB	可能存在生物等效性问题,但经过人体生物等效性研究,证实药品符合生物等效性标准。多为口服固体制剂

橙皮书明确表示,治疗等效性评价与仿制药替代没有必然关系。治疗等效性评价是基于证据的科学判断,而仿制药替代使用涉及各州政府旨在降低患者药品成本的社会政策和经济政策。橙皮书中的安全性和有效性评价可被用于向各州医疗机构、处方医师、药师提供公开信息及建议,以提高仿制药替代选择的公众认知度,形成医疗成本控制意识。橙皮书是推荐性目录,其中的治疗等效性评价并非

FDA 根据 FD&CA 法案进行的可影响药品合法性的行为,具有治疗等效性的仿制药仅作为参考依据,不应视为对可替代处方、调配或使用仿制药的强制规定。

## 2.6 在医保系统中鼓励仿制药替代

美国医保系统主要以 Medicare 和 Medicaid 为主,医保系统从采购到使用环节影响药品选择,鼓励仿制药替代。

### 2.6.1 分层级的患者支付费用

42U. S. C 第 423. 104(d)(2)(ii) 条规定,Medicare 处方药计划可进行分级共付(tiered copayment),即对于不同级别药品,患者支付的固定金额不同,医保支付金额不同。大部分处方药计划将报销目录分为 3 级或 4 级,药品级别越低,医保支付费用越高,患者支付费用越低。仿制药一般被归类为最低级。在价格谈判中获得良好折扣价格的优选(preferred)原研药及未获得良好折扣价格的非优选(non-preferred)原研药级别较高,罕见病用药和拥有专利的创新药成本极高,一般作为特殊级别,患者支付费用最高或需按照固定比例支付费用(表 3)。<sup>[15]</sup>

表 3 四级药品目录的患者支付费用示例

级别	药品类型	患者支付的费用
1 级	仿制药	最低
2 级	优选原研药	中等
3 级	非优选原研药	较高
特殊/4 级	用于治疗罕见病或拥有专利的创新药	最高或按比例支付

在 Medicare 处方药计划中,90% 的仿制药患者支付价格低于 20 美元,而仅有 39% 的原研药患者支付价格低于 20 美元。<sup>[2]</sup>这种分层级的患者支付政策可有效引导患者购买仿制药。

### 2.6.2 设置支付上限引导采购方购买仿制药

根据《平价医疗法案》(42U. S. C. 447. 514),在 Medicaid 计划中,医疗保险与救助中心(CMS)为全国零售药房的多源处方药设置支付上限,即联邦支付上限(federal upper limit, FUL)。FUL 为最新报告的月平均批发价(AMP)的 175%。此外,各州 Medicaid 计划还设置低于 FUL 的最高支付价格(maximum allowable cost, MAC)。截至 2016 年 9 月,美国 43 个州及华盛顿特区均建立多源处方药的 MAC 作为控制药品费用措施。<sup>[16]</sup>支付上限的设置鼓励采购环节多源处方药的仿制药替代,采购方购买价格低

廉的仿制药可有效控制药品费用。

### 2.6.3 通过配药费鼓励药师仿制药替代

专业配药费是指除门诊处方药自身成本以外,每次配药所需的专业费用。配药费涵盖确保将药物传递给 Medicaid 参保人的药房成本,包括但不限于药剂师调配处方所需的时间和服务费用以及一般管理费用。通常 Medicaid 为仿制药处方支付的配药费高于原研药配药费。如在阿肯色州,仿制药与优选原研药的配药费为 10.5 美元,而其他原研药配药费为 9 美元。<sup>[17]</sup>对调配仿制药给予更高的配药费可从经济层面提高药师收入,有效鼓励药师进行仿制药替代。

### 2.7 开展仿制药的认知教育

研究表明,与患者就仿制药问题进行的沟通及患者对仿制药的接受程度与仿制药替代使用密切相关<sup>[18]</sup>,而提高仿制药的公众认知程度和对替代信心程度的关键因素在于提供充足的仿制药相关信息和开展患者教育。

美国制药行业对仿制药的态度经历了从质疑、接纳到信任的转变过程。对于普通产品来说,公众通常认为价格更低意味着质量更差,当将这种观念同样转移至仿制药与原研药的比较时,会产生对仿制药质量的误解。FDA 调查显示,美国患者对仿制药的常见误解包括:安全性低、疗效差、起效慢、不安全、生产设施不符合标准等。<sup>[19]</sup> FDA 为加强社会各界的仿制药认知而开展一系列宣传教育工作,如印发宣传册,在地铁、广场等公共场所以及药房等患者聚集处张贴海报,在 FDA 官方网站上发布仿制药相关知识,不断强调仿制药具有安全性、有效性且经过 FDA 的批准。<sup>[20]</sup>针对患者对仿制药的常见误解, FDA 采取针对性政策和措施:(1)以仿制药的生物等效性消除对有效性的误解。FDA 的仿制药审批程序严格,不仅药学等效,且需要通过生物等效性试验证明其有效性与安全性。不符合生物等效性标准的仿制药无法获得上市许可,患者无法获得这些药品。患者了解仿制药的审批程序并获知使用仿制药与原研药的风险效益相同时,可能将更倾向于使用仿制药。<sup>[21]</sup>(2)以仿制药的生产监管标准消除安全性误解。虽然仿制药通过简略新药申请途径上市,但仿制药与原研药按照相同的 GMP 标准生产。FDA 平均每年执行生产场地检查 3 500 次<sup>[22]</sup>,以确保生产符合标准并确保生产产品的安全性。

## 3 美国仿制药替代的制度实施效果

### 3.1 仿制药使用比例大幅提高

相关数据表明,1984 年 Hatch-Waxman 法案的实施以来,美国处方药市场份额中的仿制药占比,即仿制药的处方量占比呈现倍数增加趋势。1984 年仿制药处方量占比 19%,1996 年为 43%,到 2016 年则达到 89%。<sup>[23]</sup>

### 3.2 药品费用节约效果

美国鼓励仿制药替代政策的实施不仅提高了美国仿制药的使用比例,而且大大节约了药品费用支出。2016 年,美国处方药市场中仿制药处方量占比近九成,而其药品费用支出占比仅为 26% (1 161 亿美元),相比之下,处方量较少的原研药药品费用支出则达到 3 339 亿美元,占 74%。2016 年,仿制药为 Medicare 节约药品费用 770 亿美元,平均为每位参保者节约 1 883 美元;为 Medicaid 节约费用 379 亿美元,即平均每位参保者节约 512 美元。<sup>[2]</sup>

### 3.3 面临挑战

#### 3.3.1 尊重患者选择与提高仿制药可及性的平衡

多数州的法律尊重患者选择,而在法律实施过程中,提高仿制药替代使用率的障碍往往来自于患者本身。即使各州要求或强制要求药师在调配药品时替代使用仿制药,仿制药能否在临床治疗中被替代使用最终仍由患者决定。由于知识背景差异,药师相比于患者可能更容易接受仿制药替代,虽然公众对仿制药的质量信心逐步提高,但在面对临床治疗选择时,大多数患者并不倾向于使用仿制药。对辛伐他汀仿制药替代使用情况的一项调查研究表明,是否需要提前获得患者同意对于仿制药的替代使用率影响最大,需要获得患者同意的政策使仿制药替代使用率降低 25%。<sup>[24]</sup>患者对于仿制药的态度似乎有些矛盾,认同鼓励仿制药替代使用的患者中,在面临自身的治疗选择时则不会使用仿制药替代(约占 12%)。<sup>[25]</sup>在需要获得患者同意可能意味着降低仿制药替代使用率的情况下,大多数州仍以尊重患者为前提开展和推进仿制药替代。各州通过加强患者教育,加强药师与患者的沟通以提高仿制药替代使用的患者信任度,最大程度地在尊重患者选择与提高仿制药可及性间取得平衡。

#### 3.3.2 替代使用的仿制药范围限定

美国各州根据 FDA 橙皮书中的治疗等效性药品

判断可替代的药品范围,而对于不可替代的药品范围尚无明确的指导目录。行业组织及处方医师对于部分 NTI 药品使用仿制药替代后能否产生相同的治疗效果存在争议。如抗癫痫药物的仿制药替代可能导致患者出现各种并发症。<sup>[26]</sup>美国药品医疗研究院(Academy of Managed Care Pharmacy, AMCP)等组织认为,对于特殊药品,尤其是 NTI 药品,药师应与处

方医师进行沟通和协商,基于专业知识判断仿制药是否能成为原研药的合理替代药品。<sup>[27]</sup>为确保参比制剂与仿制 NTI 药物之间的可替换性,美国仿制药办公室(OGD)也尝试分析多种药品批准数据、安全性及有效性数据,在上市前审查和上市后监管阶段采取措施,同时加强患者沟通、制定特定药品(如抗癫痫药卡马西平)的生物等效性指南(表 4)。

表 4 仿制药办公室为确保仿制 NTI 药物可替换的主要措施

上市前	上市后	其他
审查 NTI 药品的 BE 标准	基于患者开展生物等效性研究	加强沟通
NTI 分类研究	通过 FAERS 监测和筛查安全性信息	从患者角度考虑 NTI 药品的可替换性
鼓励质量源于设计(QbD)	药品质量评价	制定特定药品的生物等效性指南

注:FAERS 为 FDA 不良事件报告系统

## 4 启示与建议

美国将鼓励仿制药替代写入法律,确保仿制药替代的合理性,在实现药品可及性提高、控制医疗成本等目标的同时,保护和促进公众健康。美国在创新药为主体的市场环境下进行仿制药替代,而我国药品市场环境创新不足,以仿制药为主体。2017 年发布的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》以简化审批和鼓励创新为主线改革我国药品监管模式,并大力开展仿制药一致性评价。当前我国药品监管政策改革的时期与美国仿制药替代制度的探索建立阶段极为类似,国内监管部门对仿制药进行科学评价以确保质量疗效,但公众认知程度和接纳程度有待提高,制度措施仍不完善。我国应通过法律支持和政策引导等手段促进仿制药的使用,提高药品可及性,建立适合我国国情的仿制药替代制度。

### 4.1 将鼓励仿制药替代纳入法律体系

美国仿制药替代使用的制度实施效果表明,将鼓励仿制药替代纳入现有法律体系是实现控制药品费用的必然选择,控制药品费用是实施仿制药替代的根本驱动力。法律应允许医师使用仿制药替代原研药开具处方;授予药师仿制药替代权,在告知患者并获得患者同意后可实施仿制药替代。

### 4.2 明确仿制药替代使用的范围

《中国上市药品目录集》应承担 FDA 橙皮书对确定仿制药替代使用范围的科学指导作用,各地监管部门可以此为基础建立可替代药品目录,从风险控制角度制定不可替代的药品目录。我国的药品不

良反应报告系统尚未关注缺乏疗效的药品报告,为确定不可替代仿制药,应对已经批准的仿制药和通过一致性评价的仿制药进行临床疗效监测,识别和判断疗效不佳的药品,建立仿制药动态疗效评价和反馈机制,指导仿制药的合理替代使用。

### 4.3 通过医保系统鼓励仿制药替代

医保支付系统对鼓励患者使用和药师调配仿制药具有重要作用,当期我国的医保支付标准单一,且弱化药师的处方调配作用,不利于仿制药替代制度的实施。应建立分层级的医保支付标准,对仿制药、新药设定不同的支付价格和标准,通过医保支付间接鼓励患者使用仿制药,有效控制药品费用。同时给予药师更多权力和奖励,激励其调配仿制药。

### 4.4 加强仿制药安全疗效的宣传教育

美国公众对仿制药的态度经历从怀疑到接纳认可的转变,我国当前正处于公众对仿制药态度转变的关键时期。2018 年 4 月 3 日发布的《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》指出,卫生健康、药品监管、医疗保障等部门在提升公众国产仿制药信心方面应发挥宣传引导作用。应着力就仿制药的安全疗效问题提高公众认知度,推进仿制药替代制度的建立和实施。

作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] Pan American Health Organization. Access to High-Cost Medicines in the Americas: Situation, Challenges and Perspectives [EB/OL]. (2010-09-01) [2018-03-20]. <http://apps.who.int/>

- medicinedocs/documents/s19112en/s19112 en. pdf
- [2] AAM. 2017 Generic Drug Access and Savings in the U. S. Report [EB/OL]. [2018-03-20]. <https://www.accessiblemeds.org/sites/default/files/2017-07/2017-AAM-Access-Savings-Report-2017-web2.pdf>
- [3] Facchinetti N J, Dickson W M. Access to generic drugs in the 1950s: the politics of a social problem[J]. *Am J Public Health*. 1982, 72(5): 468-475.
- [4] Chhabra R, Krenzner M E, Kiliany B J. FDA policy on unapproved drug products: past, present, and future[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2005, 39(7-8): 1260.
- [5] 欧阳俊, 邱琼. 关于我国建立临床可互换药品管理制度的借鉴思考——美国做法及对我国的启示[J]. *价格理论与实践*, 2016(11): 87-89.
- [6] Christensen T P, Kirking D M, Ascione F J, et al. Drug product selection: legal issues[J]. *Am Pharm Assoc*, 2001, 41(6): 868-874.
- [7] Carroll N V, Fincham J E, Cox F M. The effects of differences in state drug product selection laws on pharmacists' substitution behavior[J]. *Medical Care*, 1987, 25(11): 1069-1077.
- [8] Shrank W H, Choudhry N K, Agnew-Blais J, et al. State generic substitution laws can lower drug outlays under medicare[J]. *Health Affairs*, 2010, 29(7): 1383.
- [9] Song Y, Barthold D. The Power of Not Asking: How Do the Drug Substitution Laws Affect Patient's Demand for Generic Drugs? [J]. *Social Science Electronic Publishing*, 2016.
- [10] Pharmacy Times. 6 Surprising Pharmacy Laws [EB/OL]. (2017-07-07) [2018-03-26]. <http://www.pharmacytimes.com/contributor/timothy-o-shea/2015/07/6-surprising-pharmacy-laws>
- [11] FDA. FY2015 Regulatory Science Research Report: Narrow Therapeutic Index Drugs [EB/OL]. (2017-05-09) [2018-03-23]. <https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/GenericDrugUserFees/ucm500577.htm>
- [12] Shrank W H, Liberman J N, Fischer M A, et al. Physician perceptions about generic drugs[J]. *Annals of Pharmacotherapy*, 2011, 45(1): 31-38.
- [13] Stenner S P, Chen Q, Johnson K B. Impact of generic substitution decision support on electronic prescribing behavior [J]. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2010, 17(6): 681-688.
- [14] FDA. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [EB/OL]. [2018-03-24]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>
- [15] AARP. Explaining the Tier System of Copays in Part D Drug Coverage [EB/OL]. (2011-03-03) [2018-04-03]. [https://www.aarp.org/health/medicare-insurance/info-03-2011/ask\\_ms\\_medicare\\_question\\_93.html](https://www.aarp.org/health/medicare-insurance/info-03-2011/ask_ms_medicare_question_93.html)
- [16] MACPAC. Medicaid Payment for Outpatient Prescription Drugs [EB/OL]. (2017-03-02) [2018-04-21]. <https://www.macpac.gov/wp-content/uploads/2015/09/Medicaid-Payment-for-Outpatient-Prescription-Drugs.pdf>
- [17] Medicaid. Medicaid Covered Outpatient Prescription Drug Reimbursement Information by State [EB/OL]. (2017-12-04) [2018-04-21]. <https://www.medicare.gov/medicaid/prescription-drugs/state-prescription-drug-resources/drug-reimbursement-information/index.html>
- [18] Shrank W, Cadarette S E, Fischer M, et al. Is There a Relationship Between Patient Beliefs or Communication About Generic Drugs and Medication Utilization? [J]. *Medical Care*, 2009, 47(3): 319.
- [19] FDA. What you want to know about generic drugs [EB/OL]. [2018-03-23]. [www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/UCM169283.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingGenericDrugs/UCM169283.pdf)
- [20] Caremark Generic Drugs: Safe, effective, FDA approved [EB/OL]. (2007-10-11) [2008-03-20]. <https://www.myhealthz.com/gha/Forms/GenericDrugs-FDAApproved.pdf>
- [21] Chelsea K, Sanchez, Pharm D, et al. Patient Perceptions of Generic Drugs: Dispelling Misconceptions [EB/OL]. <https://www.uspharmacist.com/article/patient-perceptions-of-generic-drugs-dispelling-misconceptions>
- [22] FDA. Generic Drugs Facts [EB/OL]. (2017-10-11) [2018-03-23]. <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/GenericDrugs/ucm167991.htm>
- [23] Christensen T P, Kirking D M, Ascione F J, et al. Drug Product Selection: Legal Issues [J]. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 2001, 41(6): 868-874.
- [24] Shrank W H, Choudhry N K, Agnew-Blais J, et al. State generic substitution laws can lower drug outlays under medicare[J]. *Health Affairs*, 2010, 29(7): 1383.
- [25] Shrank W H, Cox E R, Fischer M A, et al. Patients' perceptions of generic medications [J]. *Health Aff (Millwood)*, 2009, 28(2): 546-56.
- [26] Gidal B E, Tomson T. Debate: substitution of generic drugs in epilepsy: is there cause for concern? [J]. *Epilepsia*, 2010, 49(s9): 56-62.
- [27] AMCP. The Interchange of Narrow Therapeutic Index (NTI) Drugs [EB/OL]. (2013-12-01) [2018-03-26]. <http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=18707>

[收稿日期:2018-04-07 修回日期:2018-11-20]  
(编辑 赵晓娟)