

## 美国首仿药制度介绍及对我国的启示<sup>△</sup>

张洁铭<sup>1\*</sup>, 罗时珍<sup>2</sup>, 刘毅俊<sup>2</sup>, 彭安林<sup>3#</sup>, 毛宗福<sup>1</sup>(1. 武汉大学健康学院, 武汉 430071; 2. 武汉市卫生和计划生育委员会, 武汉 430014; 3. 武汉大学附属同仁医院/武汉市第三医院, 武汉 430060)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)22-3025-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.22.01

**摘要** 目的:为促进我国首仿药的发展提供参考。方法:采用文献研究的方法,介绍美国首仿药相关配套制度,结合我国首仿药的发展现状和有关制度,指出我国首仿药制度中存在的问题,并给出完善建议。结果:美国首仿药制度包括首仿药市场独占制度、橙皮书制度、简明新药申请制度、首仿药临床试验数据保护制度、首仿药药品专利链接制度和仿制药替代制度等一系列有关首仿药研发、注册、审批、采购等环节的政策和法律法规及其完整的配套制度,这些制度均加快了其首仿药的流通和使用。而我国目前仅在首仿药的定价、注册、审批方面有部分零散规定,尚缺乏完整的首仿药配套制度。结论:我国可借鉴美国成熟的首仿药制度,明确首仿药的定义,简化首仿药的注册审批,建立首仿药的数据保护制度,并从招标采购和医保层面保障首仿药的流通使用,从而促进我国首仿药的发展。

**关键词** 美国;首仿药;制度;启示

### Introduction of the First Generic Drug System in the United States and Its Enlightenment to China

ZHANG Jieming<sup>1</sup>, LUO Shizhen<sup>2</sup>, LIU Yijun<sup>2</sup>, PENG Anlin<sup>3</sup>, MAO Zongfu<sup>1</sup>(1. School of Health Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China; 2. Health and Family Planning Commission of Wuhan Municipality, Wuhan 430014, China; 3. The Affiliated Tongren Hospital of Wuhan University/Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference and suggestion for the development of the first generic drugs in China. METHODS: By the method of literature study, related system and regulations of the first generic drugs in the United States were introduced; according to the development and related systems of the first generic drugs in China, the problems about first generic drug system in China were pointed out. The improvement suggestions were put forward. RESULTS: In the United States, first generic drug system included a series of policies, legal system and complete supporting systems about R&D, registration, approval and purchase of first generic drugs, such as market exclusive system, orange book system, abbreviated new drug application system, first generic drug clinical trial data protection system, drug patent link system, and medical insurance generic drug replacement system; it sped up the distribution and application of the first generic drugs. At present, there were some policies and regulations about pricing, registration and approval; but there was no complete supporting system of the first generic drugs. CONCLUSIONS: The development of the first generic drugs can be promoted in China by referring to related mature supporting system of the first generic drugs in the United States, clarifying the definition of the first generic drugs, simplifying registration and approval procedure of the first generic drugs, establishing data protection system of the first generic drugs and guaranteeing the distribution and application of the first generic drugs from the biading and aspect of medical insurance.

**KEYWORDS** United States; First generic drugs; System; Enlightenment

药品可分为原研药和仿制药,原研药是指境内外首个获准上市的药品,仿制药是指仿制的与原研药质量和疗效一致的药品<sup>[1]</sup>。仿制药可以在保证药品质量的前提下大幅度降低药品价格,因此其广泛使用可在一定程度

△ 基金项目:中国科协高端科技创新智库青年项目(No.DXB-ZKQN-2017-040);教育部人文社会科学研究青年基金项目(No.17YJC630220)

\* 硕士研究生。研究方向:药物政策。E-mail:703875264@qq.com

# 通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:药品研发、药物政策。E-mail:1325534744@qq.com

上降低患者的治疗费用,从而降低整个社会的医疗费用。首仿药则指首先研究申报国外已上市而未在国内上市的药品,其作为第一个仿制药具有十分重要的意义,不仅可满足公众福利需求,还可满足国家战略需求和产业发展需求<sup>[2]</sup>。全球仿制药公司年销售额排名前5位中有3家来自美国。美国仿制药市场的蓬勃发展,离不开美国国家政策及制度的鼓励与支持。美国独特的首仿药制度极大地鼓励了仿制药企业对原研药进行挑战,积极推动首仿药上市并支持其大量生产,取得了良好的社会效益和经济效益。而我国也越来越重视仿制

药尤其是首仿药的发展。2016年7月21日,国家食品药品监督管理局药品审评中心发布《“首仿”品种实行优先审评评定的基本原则》与拟优先评审的22个“首仿”品种名单;同年10月12日,国家卫生计生委、科技部等五部委联合发布了《关于全面推进卫生与健康科技创新的指导意见》,要求持续加强药物和医疗器械创新能力建设和产品研发,落实创新药物及医疗器械的特殊审评审批制度,加快临床亟需新药的审评审批,打破重要专利药物市场被国外垄断、高端医疗装备主要依赖进口的局面。目前国内有关首仿药的研究较少,为此,本课题组拟采用文献研究的方法,介绍美国首仿药相关配套制度,并结合我国首仿药的发展现状及有关政策提出建议,旨在为促进我国首仿药的发展提供参考。

## 1 美国首仿药制度介绍

在美国市场调查中发现,超过65%的原研药与所对应的仿制药之间的价格差率保持在100%以上,价格差率最大的为Pfizer公司的Norvasc(络活喜®),其作为原研药与仿制药之间的价格差率达到2 682.35%<sup>[3]</sup>。首仿药制度打破了原研药的市场垄断局面,促进了首仿药的大量上市,增加了药品市场的竞争程度。2005年,美国的医疗支出占国内生产总值的比重为15.2%,人均医疗支出达到6 350美元。相比之下,其他高收入国家同期数据分别为11.2%和3 830美元。这导致美国申请破产的企业或家庭中,有62.1%的财务危机是源于“医疗费用过高”。为了降低医疗费用,提供公众可及的、高质量的医疗保险<sup>[4]</sup>,2010年,时任美国总统奥巴马提出了医疗改革法案,承诺美国政府会在今后10年内投入9 400亿美元,将3 200万没有保险的美国民众纳入医保体系。在这项新法案下,美国医保覆盖率将从85%提升至95%,接近全民医保<sup>[5]</sup>。而美国首仿药制度的推行可在一定程度上降低医保支付费用,有助于医保制度改革的顺利推进。

### 1.1 首仿药市场独占制度

首仿药与其他仿制药相比,在研发阶段需要投入大量成本。为了弥补首仿药较高的研发成本,1984年,美国颁布了《药品价格竞争和专利期恢复法》(Hatch-Waxman法案)。该法案规定,凡是在新药申请过程中向美国FDA递交第IV段专利申请、并在专利药挑战中获胜的第一家仿制药申报者,将拥有180天的市场独占权,在此期间,美国FDA不再批准相同的新药申请<sup>[6]</sup>。经过30多年的实践,美国首仿药市场独占制度通过保证首仿药的市场利润,激励仿制药企业挑战原研药专利,打破其市场垄断权,加速仿制药上市,提高药品可及性,从而极大地刺激了仿制药产业的发展,同时又增加了公众福利。

### 1.2 橙皮书制度

《经过治疗等效性评价批准的药品》(Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation)俗称“橙皮书”,是美国仿制药研发、注册最重要的参考指

南。橙皮书中公布了已批准药物的专利和市场独占信息,包括专利号、市场独占权代码以及专利到期时间。根据美国FDA的定义,仿制药是指与橙皮书中收录的专利药在活性成分、剂型、规格、给药途径和适应证等方面相同的药品。橙皮书合理限制了新药申请批件持有人的专利权利范围,同时也对首仿药的上市起到了促进作用,为首仿药向原研药的专利挑战策略提供了可靠、明确的参考<sup>[7]</sup>。同时,橙皮书中也明确规定了与疗效等效性密切相关的概念,包括制剂等效性、同成分异含量制剂、治疗等同性、生物利用度、生物等效制剂和参比药物等。

### 1.3 简明新药申请(Abbreviated New Drug Application, ANDA)制度

ANDA制度中,美国FDA允许仿制药企业援引原研药在新药申请中已经得到证实的安全性和有效性,从而大大降低了仿制药的研发成本。ANDA不要求仿制药申请人重复提交原研药厂商已提交的临床前资料和临床资料,不再需要确定药品的安全性和有效性,只需要提交申请的仿制药与参比药物的对比研究结果,表明两者生物等效即可,即证明两者的活性成分、剂型、规格、代谢途径、标签和适应证完全相同<sup>[8]</sup>。美国FDA对仿制药采取的这种简化申请程序只需要仿制药申请人完成生物等效性试验,证明仿制药与原研药生物等效即可,且生物等效性试验并不需要经过美国FDA的批准。

### 1.4 首仿药临床试验数据保护制度

首仿药临床试验数据保护制度主要用于解决原研药和首仿药之间的利益纠纷,其主要负责机构包括美国FDA药品评价和研究中心下属的仿制药办公室(Office of the Generic Drug, OGD)、美国专利商标局(U.S. Patent and Trademark Office, USPTO)和联邦法院(U.S. Federal Court, USFC)。OGD主要负责药品的技术评审工作,保证申请注册上市药品的安全性、有效性和质量可控性,其主要工作是进行生物等效性审评。USPTO主要针对首仿药的有效性进行审查,对首仿药注册申请材料进行核实,再将得到的专利信息及时反馈给OGD<sup>[9]</sup>。USFC主要负责解决各种专利纠纷,对各种专利侵权和到期情况进行认定,并将专利诉讼受理情况告知OGD。例如,如果原研药专利持有人对申请材料中的第IV段申明存在异议,可在45天内向USFC提起诉讼。由此可见,美国首仿药临床试验数据保护制度的各个负责机构相互配合,既充分保护了原研药的专利权益,又可起到监督首仿药安全性和有效性的作用。

### 1.5 药品专利链接制度

药品专利链接制度可以解决仿制药与原研药存在的专利纠纷,降低首仿药涉嫌专利侵权的可能性,加快首仿药在市场上的推广和销售。药品专利链接制度中最重要的内容是要求首仿药申请人在提交ANDA时必须向美国FDA递交一份橙皮书所列参比原研药的专利



说明书,该专利说明书主要说明原研药的专利将在何时过期,以及申请人不会在该专利到期前寻求上市<sup>[10]</sup>。

### 1.6 仿制药替代制度

仿制药替代制度应用于美国 Medicaid 计划(这是一项由美国联邦政府和各州政府共同管理、专门针对中低收入人群医疗费用进行补偿的公共医疗保险计划,受益人先接受经济调查,符合标准的在提出申请3个月后即可享受该保险计划的补偿费用<sup>[11]</sup>)中的药品供应采购、医保目录管理、支付补偿、药品使用等各个重要环节。首仿药作为第一个面向市场的仿制药,占据着药品流通领域最重要的位置。美国对原研药和仿制药均采用自由定价模式,通过协调制药企业、医疗机构、零售药房和患者的各方利益,以期达到促进仿制药替代原研药、节省药品支出的政策目标。正是由于美国公共医保系统采用仿制药替代制度,从而提高了仿制药使用率<sup>[12]</sup>。仿制药替代制度保证了仿制药的市场占有率,有效降低了医保费用总支出。有报道指出,Medicaid 计划中原研药的平均价格为 195.54 美元,而仿制药的平均价格不到原研药的 1/9,仅为 20.61 美元<sup>[13]</sup>。

## 2 我国首仿药发展现状及相关制度分析

### 2.1 我国首仿药发展现状

国际上仿制药的平均利润达到 40%~60%,然而我国仿制药的平均利润只有 5%~10%,相比于国外成熟的发展模式,我国还处于低水平的重复仿制阶段<sup>[14]</sup>。全球百强制药企业中,有 3 家我国本土药企上榜,分别是海正药业、国药集团、上海医药,分列第 60、78、92 位,年销售额分别为 14.08 亿、10.05 亿、9.22 亿美元,总体来看我国制药企业的全球排名仍较为落后<sup>[11]</sup>。公开数据显示,2012—2016 年这 5 年间,全球有 631 个专利药专利到期,被称为“专利悬崖”<sup>[15]</sup>。目前在我国,虽然不少原研药早已过了专利保护期,但其价格仍比相应仿制药高很多,仿制药与原研药之间存在巨大的价格差异<sup>[16]</sup>。

随着我国医药卫生体制改革不断深化,各省份已全面开展药品集中招标采购工作,部分地区的药品招标采购方案已经明确了首仿药的定义和质量层次划分的依据,表明各地已经开始接受并逐步将首仿药纳入集中采购体系当中。目前我国已有多个地区将首仿药明确纳入竞价分组体系,说明首仿药在竞价分组设置中占有非常重要的地位<sup>[17]</sup>。

### 2.2 我国首仿药相关制度

我国在药品评审方面的现行法规是 2013 年修订的《药品注册管理办法》,近年来,我国又相继出台一系列政策文件,在定价、审评等方面鼓励首仿药的发展。2010 年出台的《药品价格管理办法(征求意见稿)》中规定,“在专利药品保护期结束后,自国内第一家企业生产的仿制药品上市起 5 年内,前 3 个仿制药品的政府指导价以被仿制药品政府指导价为基础,依次递减 10% 制定。被仿制药品在国内没有上市销售的,以第 1 个仿制

药品的定价成本为基础制定政府指导价,第 2~3 个仿制药品的政府指导价,以此为基础依次递减 10%”。为加快首仿药的审批注册,2015 年国务院出台《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44 号),规定对于应对严重公共卫生难题和重大疑难疾病的创新药和首仿药可进行优先审评审批后进入市场。2016 年 7 月,国家食品药品监督管理总局药品审评中心发布《“首仿”品种实行优先审评评定的基本原则》,并公示拟优先审评“首仿”的 22 个品种,将首仿药的申报注册纳入优先审评范畴,大大加速了首仿药的上市进程。2017 年,国家食品药品监督管理总局发布《关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告》(2017 年第 100 号),将所附 289 个原研药品种及其生产企业列成清单向社会公布,供仿制药生产企业选择参比药物时参考。然而,在我国首仿药目前仅在定价、注册、审批方面有部分零散规定,尚缺乏完整的首仿药配套制度。中美两国首仿药发展现状及相关制度对比见表 1。

表 1 中美两国首仿药发展现状及相关制度对比

Tab 1 Comparison of the status quo and related system of the first generic drug in the United States and China

项目	美国	中国
现状	一系列有关首仿药研发、注册、审批、采购等环节的政策和法律法规及完整的配套制度	仅在定价、注册、审批方面有部分零散规定,缺乏完整的首仿药配套制度
定位	首仿药市场独占制度	尚无相关规定
研发	橙皮书制度	尚无相关规定
注册	临床试验数据保护制度、橙皮书制度	鼓励首仿药申请
审批	ANDA 制度、药品专利链接制度	首仿药优先审批
采购	仿制药替代制度	尚无相关规定

由表 1 可见,对于首仿药的定位(如定义),我国还需要一个明确的官方认定,清晰明确的首仿药定义是首仿药发展的前提条件,定义不明晰将导致各地相关政策施行有差异,影响我国首仿药的整体发展,无法真正改善我国首仿药的可获得性。其次,我国虽然规定了加快对首仿药的注册审批程序,但药品审批程序烦琐复杂,且未明确规定审批时间,首仿药的审批迟缓一定程度上限制了其发展。再次,在药品流通方面,对首仿药纳入医保药品目录的相关问题仍缺乏政策支持,也使其采购与使用受到了限制。

为进一步促进我国首仿药的发展,2016 年国务院发布的《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》(国办发[2016]11 号)中强调,要加强技术创新,加强原研药、首仿药、中药、新型制剂、高端医疗器械等创新能力建设。但是,目前我国制药企业生产首仿药的积极性仍然不高,其主要原因是我国药品供应链环节多,参与主体庞大复杂,首仿药相关政策及制度碎片化,导致生产企业市场预期风险过高。因此,有必要参考首仿药制度相对健全的美国,建立适合我国的首仿药制度,促进我国发展高水平仿制药,从而有利于医药产业的健

康发展。

### 3 美国首仿药制度对我国的启示

美国有其独特的政治、社会、经济和卫生背景,我国完全照搬复制美国首仿药相关制度并不现实,但其成功经验仍然值得我国学习。

#### 3.1 明确首仿药的定义

首仿药定义的界定是完善首仿药相关制度的前提,相比于美国明确的首仿药定义,我国尚未在国家层面给出完整通用的首仿药定义,其定义既需要符合我国国情,又需要借鉴美国完善的首仿药制度。值得注意的是,在明确首仿药定义之前,应先对专利药范围作出界定,以确定首仿药是从化学药分类角度还是从境内外角度进行界定。

#### 3.2 简化首仿药的注册审批

简化注册审批程序、建立快速审评通道是实现首仿药快速上市的重要保障。目前,我国仿制药审评中临床验证性试验还需要国家药品监督管理部门批准,而美国ANDA制度不要求仿制药申请人重复提交原研药厂商已提交的临床前资料和临床资料来确定药品安全性和有效性,只需要提交申请药品与参比药物的对比研究结果,以证明两者活性成分、剂型、规格、代谢途径、标签和适应证完全相同,表明两者生物等效即可。而我国目前的审批模式限制了仿制药的审评效率,导致仿制药审评周期很长,不利于我国首仿药的发展。

#### 3.3 建立首仿药的数据保护制度

建立首仿药的数据保护制度,有助于保障首仿药生产企业的利益。适当的保护政策是对生产企业研发首仿药最有力的支持,而我国目前尚未建立有关首仿药的数据保护制度,生产企业也缺乏对首仿药的研发热情。而按照美国首仿药市场独占制度的规定,首仿药可获得180天的市场独占权的前提是对创新药的专利挑战成功。因此,建议我国出台相关政策时也应应对专利挑战成功的首仿药和专利结束后的首仿药给予区别对待<sup>[19]</sup>。

#### 3.4 保障首仿药的流通使用

我国药品流通以招标采购模式为主,首仿药即使上市了,如果不在招标周期内,需等待下一轮招标才能进入医院,可能会错失宝贵的市场先机;如果等到下一轮招标,面对众多相同的仿制药,首仿药将完全丧失优势<sup>[19]</sup>。我国大部分地区药品招标采购竞价模式采用竞价分组(质量分层)模式,即将同品种药品按其质量差异划分为不同类别进行竞价比较,仅有部分地区将首仿药这一质量分层因素考虑在内,这种局面使得首仿药无法与原研药在同一规则下公平竞争,缺乏与原研药的价格竞争优势,导致企业丧失首仿药的研发积极性。因此,我国应充分支持首仿药的发展,促进医药市场的公平竞争,在药品集中采购的过程中充分考虑首仿药这一质量分层因素。

此外,促进首仿药的临床使用是完善首仿药市场的最终环节。美国通过医保系统的仿制药替代制度,可以

直接促进仿制药的临床使用,成功地激励首仿药的发展。在我国,若能保障首仿药顺利进入医保药品目录,或者提升其医保报销比例,将有利于激励生产企业对首仿药的注册申请,对首仿药的发展可起到促进作用。

#### 参考文献

- [1] 王兰明. 关于改革和完善中国医疗器械注册管理制度的探讨[J]. 中国医疗器械杂志, 2012, 36(6): 426-432.
- [2] 张崖冰, 胡善联, 彭颖, 等. 国内专利后原研药及其仿制药的现状研究[J]. 中国卫生经济, 2013, 4(6): 21-23.
- [3] 朱精兵, 顾东蕾. 2014年美国首仿药数据行为剖析[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(24): 2775-2778.
- [4] 杨莉, 袁红梅, 连桂玉. 美国的仿制药独占制度研究[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(19): 1839-1842.
- [5] 丁锦希, 刘阳阳, 颜建周. 药品数据保护制度对药品可及性负效应研究: 基于美国拉莫三嗪案例的实证分析[J]. 中国药科大学学报, 2015, 46(4): 493-498.
- [6] 戴维·J·卡波斯, 詹浩. 受到挑战的美国专利制度[J]. 环球科学, 2013, 6(7): 91-97.
- [7] 陈娇, 王玉丽, 徐为人, 等. 美国橙皮书制度给我国发展通用名药的启示[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(5): 484-487.
- [8] 李红. 美国的新药审评制度[J]. 中国党政干部论坛, 2016, 8(3): 56-58.
- [9] 牡丹, 杨悦. 美国FDA仿制药生物等效性研究管理与启示[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(15): 1729-1735.
- [10] 陈敬, 史录文. 美国药品专利链接制度中专利登记规则研究[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(13): 1484-1487.
- [11] 杜爽, 梁毅. 仿制药一致性评价与全面质量管理一体化的解析[J]. 中国卫生政策研究, 2017, 10(8): 40-43.
- [12] 丁锦希, 白庚亮, 王颖玮, 等. 美国首仿药数据保护制度及其对我国药品可及性的启示[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(24): 2055-2057.
- [13] 孔彬, 李新霞, 裴贵珍, 等. 酒石酸美托洛尔片仿制药与原研药溶出曲线的相似性评价[J]. 中国药房, 2017, 28(9): 1262-1264.
- [14] 骆世忠. 中国仿制药进入美国市场需权衡的三个因素[D]. 北京: 北京大学, 2010.
- [15] 贺殿, 张国福, 杨平荣, 等. 《药品注册管理办法》与新药研发[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(8): 666-667.
- [16] 崔啸天, 傅鸿鹏, 刘昉. 新一轮药品集中采购价格10省份间对比研究[J]. 中国医院管理, 2018, 5(1): 62-66.
- [17] 满春霞, 管晓东, 邹武捷, 等. 我国各省药品集中招标采购政策分析和思考[J]. 中国卫生政策研究, 2016, 9(7): 53-59.
- [18] 王宇. 我国首仿药的法律状态及对策研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [19] RAJI MA, OSTIR GV, MARKIDES KS, et al. Potentially inappropriate medication use by elderly Mexican Americans[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 37(9): 1197-1202.

(收稿日期: 2018-03-09 修回日期: 2018-10-06)

(编辑: 孙冰)