

各国生物制品数据保护制度对比研究及完善我国生物制品数据保护制度的建议

杨建红¹, 王晓东², 陈 亭³, 韩 鹏^{1*}

1. 沈阳药科大学 亦弘商学院, 北京 100027

2. 辉瑞投资有限公司, 北京 100000

3. 苏州康宁杰瑞生物科技有限公司, 江苏 苏州 215125

摘 要: 试验数据保护是鼓励创新、平衡创新与仿制的重要措施, 各国监管机构均制定了相关管理制度。通过对美欧日韩等国家生物制品数据保护制度进行对比研究, 提炼管理要素; 结合我国数据保护制度的现状、设计问卷、开展调研和专家研讨; 综合对比研究、调研和研讨, 提出完善我国生物制品数据保护制度的建议。

关键词: 生物类似药; 数据保护制度; 比对研究; 问卷调研; 建议

中图分类号: R951

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)04-0921-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.010

Comparative study of the system of data protection for bio-similar drugs of different countries and recommendation on improvement for China

YANG Jian-hong¹, WANG Xiao-dong², CHEN Ting³, HAN Peng¹

1. School of Yeehong Business, Shenyang Pharmaceutical University, Beijing 100027, China

2. Pfizer Investment Co., Ltd., Beijing 100000, China

3. ALPHAMAB, Suzhou 215125, China

Abstract: Experimental data protection is an important measure to encourage innovation and balance innovation and imitation. A comparative study on the biological product data protection systems in the United States, Europe, Japan, and Korea is made to extract the management elements in this paper. The status quo of China's data protection system, questionnaire design, research, and expert discussion are combined. Based on the comprehensive comparative study, investigation, and discussion, some suggestions to improve the data protection system of biological products in China are put forward in this paper.

Key words: bio-similar drug; the system of data protection; comparative study; questionnaire survey; recommendations

对于药品而言, 创新与仿制是不可分割的两面, 平衡创新与仿制是各国药品监管机构共同追求的目标。在各国医药行业发展的过程中, 药品监管机构采取不同的方式和措施实现创新与仿制之间的平衡。数据保护制度就是其中一个重要的措施, 本文对美欧日韩等国家对于生物制品的数据保护制度进行对比研究, 结合我国现状、问卷调研和专家研讨, 提出完善我国生物制品数据保护制度的建议。

1 各国生物制品数据独占期对比研究

1.1 美国

相对于化学药专利链接制度, 生物制品并没有

同样的专利链接制度, 而是存在一种叫做“专利之舞”的制度, 即美国食品药品监督管理局(FDA)对生物类似药的审评过程并不会因为专利诉讼而停摆, 专利不会与FDA审评审批相“链接”。专利之舞在一些方面与专利链接有着相似的功能, 这两种制度都是允许原研药开发商在“潜在会侵权产品”获得批准前提起专利诉讼。美国国会支持对生物制品建立专利之舞制度的原因, 一方面是专利之舞制度可以允许在不牵扯FDA的情况下自行解决专利纠纷; 另一方面是12年的独占期已经对原研生物制品非常有利, 为了平衡生物类似药和原研生物制品,

收稿日期: 2019-03-07

作者简介: 杨建红, 研究方向为药品注册政策研究。

*通信作者 韩 鹏, 研究方向为药品注册政策研究。

专利方面的保护措施可以稍微弱一些。

专利之舞描述了参照药申办者和生物类似药申请人之间如何解决知识产权问题,除非双方同意采用另一种方法解决。生物类似药申请人向 FDA 提交生物制剂许可 (BLA) 申请,专利之舞就开始了。这时,生物类似药申请人也需将 BLA 申请副本和生产工艺信息披露给参照药申办者,也可以提供给第三方专利持有人,但是所有各方必须保持上述信息处于机密状态。参照药申办者利用上述信息确定如果该生物类似药上市,其将会侵犯的专利。参照药申办者将该专利清单发回给生物类似药申请人,生物类似药申请人对清单进行分析,对每项专利说明该专利是“无效、不具强制性或不会被侵犯”。或生物类似物申请人可以同意不上市,直至某专利过期。最后,对于生物类似药申请人认为是“无效、不具强制性或不会被侵犯”的专利,参照药申办者必须回应为什么该专利是有效、具有强制性或会被侵犯。上述反复的沟通就是专利之舞名称的由来,各方由于各种原因充分参与其中是十分重要的。

专利之舞基本原则:(1)生物类似药的审评过程不会因为生物类似药和参照药的专利诉讼而停摆;(2)专利纠纷的解决只涉及生物类似药和参照药双方,FDA 不会被牵涉其中;(3)没有专利信息公开机制,即不像化学药品的专利信息会在橙皮书中公开,生物制品的专利信息不会公开。

2019 年 4 月 3 日,美国众议院能源与商务委员会审议通过“2019 紫皮书连续性法案(HR 1520)”,该法案规定:将在 FDA 紫皮书中发布已获批生物制品的专利,明确规定紫皮书应在 FDA 网站上以电子方式发布并定期更新,要求 FDA 考虑应在紫皮书中列出的专利类型^[1]。

专利之舞“打开了法院大门”。《生物制品价格竞争与创新法案》(BPCIA)修订了专利法,允许生物类似药申请人提交申请时采取建设性的侵权,保证诉讼能够快速高效的进行^[2]。如果没有建设性侵权行为,法院就没有管辖权来审理案件,因为没有任何案件或争议。专利法一般是禁止法院在此方面的管辖权,直至一方“在没有获得授权的情况下使用、提供用于销售或销售任意获得专利的发明”。生物类似物申请人可能无法生产、使用、提供用于销售或销售生物类似物,直至参照药申办者独占期到期。一旦参照药的独占期到期,生物类似物申请人想开始生产其生物类似药,不需要等待多年直到诉

讼结束。BPCIA 保证了各方不需要等待很长的时间再提起诉讼。

为了平衡生物类似药和原研生物制品市场准入,鼓励创新,FDA 2012 年对新药的独占期又修订如下^[3]:新生物制品为 4 年数据独占期和 12 年的市场独占期(4 年内不受理,12 年内不批准);如有儿科适应症获批,则另外增加 6 个月独占期,具体为如果该儿科适应症许可在数据独占期的前 4 年内获得,则 4.5 年内不得受理该儿科适应症的生物类似药申请,12 年的市场保护期也顺延为 12.5 年;如果该儿科适应症许可在数据独占期后获得,则在 12.5 年内不能批准相关生物类似药。

某参照药下的首个获批生物类似药没有独占期,但首个被认定有可互换性的生物类似药有 1 年独占期,独占期从该可互换性的生物类似药投放市场开始算起,在独占期内,FDA 可以批准该参照药下的其他生物类似药,但不可以将该参照药下的其他生物类似药也认定为具有可互换性。

关于可互换性的生物类似药的独占期,有如下要求:

(1)如果没有法律问题阻止产品投放市场,则需要在批准后 18 个月内投放市场,否则就丧失独占期。

(2)如果有已解决的法律问题,则需要自法院判决或驳回诉讼后的 18 个月内投放市场,否则就丧失独占期。

(3)如果尚存在法律问题阻止产品投放市场,则可以在批准后的 42 个月内解决正在进行的诉讼而不会失去独占期;但如果在 42 个月内没有解决,就会丧失独占期。

1.2 欧盟

欧盟通过设定“数据独占期”和“市场保护期”来实现对创新生物制品(参照药)的数据保护。

数据独占期:自参照药初次获得许可后 8 年被称为“数据独占期”,只适用于截止 2005 年 10 月 30 日已根据修订版欧盟法提交互认程序(MRP)、非集中审评程序(DCP)和单一成员国审评程序(NP)上市许可申请及截止 2005 年 11 月 20 日已提交集中程序(CP)上市许可申请的参照药。需要注意的是,提交生物类似药申请时,参照药的数据独占期应已到期,这样申请人才可采用参照药的研究数据。参照药应根据指令 2001/83/EC 第 6 条在欧洲经济区(EEA)获得许可的药品。

在数据独占期期间,不能依赖参照药的数据来

支持生物类似药上市申请,即生物类似药的上市申请不能被受理。欧盟给予参照药 8 年的数据独占期,生物类似药只有在其参照药在欧盟上市至少 8 年后才可以递交上市申请^[4]。

市场保护期:这段时间内,生物类似药即使获得上市许可也不能上市。欧盟给予参照药 10 年的市场独占期,生物类似药只有在其参照药在欧盟上市至少 10 年后才可以上市。

市场保护期延长:在参照药获得上市批准的 8 年里,如果参照药得到一个或多个新药的临床适应症的许可,并且批准前的科学评价表明新适应症能提供比现有治疗更显著的临床疗效,则参照药可以获得额外 1 年的市场保护期,即 10 年的市场保护期最多可延长至 11 年。

1.3 日本

日本新药(包括生物制品)专利保护期为申请后 20 年。新药的专利补偿期最长可达 5 年。

日本的药品数据独占期又称为再审查期,新药的数据独占保护期为 8 年(化学药与生物制品相同),罕见病药物为 10 年。在数据独占期内可实施临床试验,但不会获得上市批准(自行完成全部研究的除外)。生物类似药需在原研生物制品的专利期满及再审查期满后才能提交上市申请^[5]。

1.4 韩国

韩国的药品试验数据保护制度源于本国的药品注册审批制度中的再审查机制^[6]。对于药品的有效成分、用法用量和效能等各方面明显区别于已上市或进口的药品实行再审查。根据批准上市的药品的种类的不同设立不同的再审查期限,再审查期限内药品享受药品试验数据保护。因此,韩国的药品试验数据保护范围同其药品注册审批制度中规定需要再审查的药品范围是一致的。

《韩国药事法》规定在一定期限内持续监测已批准上市的药品的安全性和有效性,制药企业有义务在新药上市后定期提交有关药品安全性和有效性的自查报告。其中规定“新药、与已上市药品具有不同活性成分或混合比例的处方药、与已上市药品含有相同活性成分但给药方式不同的处方药”的药品监测期为 6 年,具有与已上市药品具有相同活性成分和给药途径但增加新适应症的处方药或韩国国家食品药品安全部(MFDS)认为的其他药品的监测期均为 4 年^[7]。也就是,韩国选择捆绑实施新药监测期与试验数据独占期。即在监测期内,其他制药

企业不得依据原创药的试验数据提出上市申请。

1.5 中国

2002 年颁布的《药品管理法实施条例》第三十五条规定,国家对获得生产或销售含有新型化学成份药品许可的生产者或销售者提交的自行取得且未披露的试验数据和其他数据实施保护,任何人不得对该未披露的试验数据和其他数据进行不正当的商业利用。保护期为 6 年^[8]。

2007 年颁发的《药品注册管理办法》第二十条对数据保护进行了规定。具体为:按照《药品管理法实施条例》第三十五条的规定,对获得生产或销售含有新型化学成份药品许可的生产者或销售者提交的自行取得且未披露的试验数据和其他数据,国家食品药品监督管理局(CFDA)自批准该许可之日起 6 年内,对未经已获得许可的申请人同意,使用其未披露数据的申请不予批准;但是申请人提交自行取得数据的除外^[9]。

我国还建立了与“数据保护”类似的制度——新药监测期制度。2007 年颁发的《药品注册管理办法》规定,对批准生产的新药品种设立不超过 5 年的新药监测期。在监测期内的新药,国家药品监督管理局不批准其他企业生产、改变剂型和进口。监测期制度实质上给予了新药一定期间的市场独占,因此,其与药品数据保护制度在制度效果上有类似之处。

2018 年 4 月 26 日,国家药品监督管理局公开征求《药品试验数据保护实施办法(暂行)》意见^[10]。其保护对象、保护期限以及保护方式如下:

保护对象:创新药;创新治疗用生物制品;罕见病治疗药品;儿童专用药;专利挑战成功的药品。

保护期限:在中国境内获批上市的创新药给予 6 年数据保护期,创新治疗用生物制品给予 12 年数据保护期。

使用在中国开展的临床试验数据,或在中国开展的国际多中心临床试验数据在中国境内申请上市或在中国与其他国家/地区同步申请上市的药品或治疗用生物制品,批准上市时分别给予 6 年或 12 年数据保护期;利用在中国开展的国际多中心临床试验数据在中国申请上市时间晚于在其他国家/地区申请上市的,根据情况给予 1~5 年数据保护期,晚于 6 年的不再给予数据保护期。

对于使用境外数据但无中国患者临床试验数据申请新药上市的,给予上述计算方法 1/4 时间的数

据保护期；补充中国临床试验数据的，给予 1/2 时间的数据保护期。

对罕见病用药或儿童专用药，自该适应症首次在中国获批之日起给予 6 年数据保护期。

针对同一药品先后授予的各项保护期，分别按照相应药品注册申请自被批准之日起分别计算。

保护方式：在保护期内，未经数据保护权利人同意，国家药品监督管理部门不得批准其他申请人同品种药品上市申请，但申请人依赖自行取得的试验数据或获得上市许可的申请人同意的除外。

2 问卷调查

2.1 调研背景及调研对象基本情况

课题组针对生物类似药法规体系及技术要求体系的关键问题设计问卷，定向邀请我国从事生物类似药监管、研发、注册等领域工作的业界人士参与调研，共回收有效问卷 113 份。83.2%调研人员从事医药行业时间超过 5 年，且调研人员工作领域的构成与调研内容匹配。97%调研人员对美国或欧盟生物类似药注册监管制度有一定了解及深入研究。故整体来看，此次问卷结果的可靠性较高^[1]。

2.2 生物制品数据保护制度

2.2.1 我国是否针对创新生物药设立数据独占期和市场保护期 对我国是否针对创新生物药设立数据独占期和市场保护期进行调研，问题设计为单项选择，具体选项为：“有必要”、“没有必要”。

调研结果显示：在对创新生物药设立数据独占期和市场保护期的问题上，84.96%调研对象认为有必要设立，15.04%调研对象认为没有必要。

2.2.2 数据保护期限 对我国创新生物制品设立数据保护期限的问题进行调研，具体选项为：“4 年数据独占期，8 年市场保护期，共保护 12 年（美国）”、“8 年数据独占期，2 年市场保护期，共保护 10 年（欧盟）”及“其他”等。

调研结果显示：在认为有必要设立创新生物药的数据独占期和市场保护期的 84.96%中，支持采用美国保护期限和欧盟保护期限的各占 46.88%。在 6.25%其他选项中，包括了设立“4 年数据独占期，2 年市场保护期”；设立“6 年数据独占期，2 年市场保护期”；设立“5 年数据独占期，5 年市场保护期”等不同建议。

2.2.3 首个上市的生物类似药是否应该设立市场保护期 对我国首个上市的生物类似药是否应该设立市场保护期的问题进行调研，具体选项分为：“对

首个上市的生物类似药设立市场保护期”、“对首个具有可互换性的生物类似药设立市场保护期”、“对生物类似药不设立市场保护期”及“其他”等。

调研结果显示：在给予首个生物类似药市场保护期的问题上，31.86%调查人员认为对首个可互换性的生物类似药应设立市场保护期，21.24%人员认为首个上市的生物类似药应设立市场保护期。45.13%人员认为对生物类似药不设立市场保护期。

3 生物制品数据保护制度的建议及考量

课题组在调研的基础上，进一步召开了征求意见座谈会及专题研讨会，广泛听取各方意见。基于对比研究，综合考虑调研及研讨建议，研究形成生物制品数据保护制度的建议。

3.1 建议

(1) 我国创新生物药设立 10 年数据保护期，其中 4 年数据独占期（不受理生物类似药申请）、6 年市场保护期（不批准生物类似药上市）。另外，遵循国际惯例，对于我国首个上市的生物类似药不再设立市场保护期。

(2) 目前国家药品监督管理局发布的《药品试验数据保护实施办法（暂行）》征求意见稿中对创新生物药规定了 12 年数据保护期，建议适当缩短数据保护期，并进一步明确区分数据独占期和市场保护期限。

3.2 建议的考量要素

(1) 创新生物制品的数据保护制度需要平衡创新生物制品与生物类似药的发展。生物类似药与创新生物制品之间的发展是相互促进的，保护期限的制定需要平衡好创新生物制品与生物类似药的发展。对创新设立较长的数据保护期，则会阻碍生物类似药的发展，公众用药的可支付性、可获得性将成为问题；对创新生物制品设立较短的数据保护期，势必使得创新生物制品的研发缺乏动力，其结果将导致生物类似药无“参照药”可用，生物类似药没有了研发的标杆，其研发将无从谈起。

总体上应从我国公众用药需求出发，考量生物制品用药的可及性和可支付性，通过市场和适宜的国家政策，形成创新生物制品与生物类似药的健康和竞争的发展关系。

(2) 关于总保护时间：从我国生物制药产业发展的现阶段看，创新生物药和生物类似药均需要积极扶植，从调研结果来看，在创新生物制品数据保护期的选择上业界的观点还未达成一致，赞成 10

年和 12 年的各一半比例。课题组建议借鉴欧盟的总保护时间（10 年）。

（3）建议进一步区分数据保护和市场保护，并尽可能缩短数据独占期，使得生物类似药可以及早提出申请。

（4）数据独占期借鉴美国的时间（4 年），以体现双重鼓励的理念。

2018 年 4 月 25 日，国家药品监督管理局发布《药品试验数据保护实施办法（暂行）》征求意见稿，对在中国境内获批上市的创新治疗用生物制品给予 12 年数据保护期，未对 12 年的数据保护期按照数据独占期（不受理）和市场保护期（不批准）划分。课题组认为 12 年数据保护期偏长，另外建议进一步细化数据独占和市场保护的期限。

参考文献

- [1] FTC. Protecting consumer access to generic drugs act of 2019 [EB/OL]. [2019-03-05]. <https://www.congress.gov/bill/116th-congress/house-bill/1499/text>.
- [2] FDA. Biologics price competition and innovation act [EB/OL]. [2018-05-12]. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm627824.htm>.
- [3] FDA. Guidance for industry on biosimilars. Q & As regarding implementation of the BPCI Act of 2009 [EB/OL]. (2012-09-02) [2018-12-12]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM444661.pdf>.
- [4] EMA. Article 14(11) of regulation (EC) No 726/2004 [EB/OL]. [2004-03-31]. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf.
- [5] JPMA. Pharmaceutical administration and regulations in Japan [EB/OL]. [2018-08-11]. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18577en/s18577en.pdf>.
- [6] 杨莉, 张大为, 陈晶, 等. TRIPS 框架下药品试验数据保护的适用范围与我国的立法选择 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(20): 2301-2307, 2335.
- [7] IFPMA. Data exclusivity: encouraging development of new medicine. [EB/OL]. [2011-01-26]. https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/01/IFPMA_2011_Data_Exclusivity_En_Web.pdf.
- [8] 中华人民共和国国务院. 中华人民共和国药品管理法实施条例 [EB/OL]. [2002-08-04]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2002/content_61719.htm.
- [9] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. [2007-07-10]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1031/24529.html>.
- [10] 国家药品监督管理局. 药品试验数据保护实施办法（暂行）[EB/OL]. (2018-04-25) [2018-08-11]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2051/227856.html>.
- [11] 李洁, 张彦彦, 张薰文, 等. 各国生物类似药法规体系框架对比研究及完善我国生物类似药法规体系框架的建议 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 889-895.