

# 药品专利细则猜想 企业布局拨云见日

王景辉 陈玮 李卓晖(L.E.K.)

对于药品专利保护体系，我国已经连发了三份征求意见稿，分别是2017年5月和10月发布的《关于鼓励药品医疗器械创新保护创新者权益的相关政策（征求意见稿）》（以下简称《保护创新征求意见稿》）和《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》（以下简称“《意见》”），以及2018年4月发布的《药品试验数据保护实施办法（暂行）（征求意见稿）》（以下简称《数据保护征求意见稿》）。这三份征求意见稿提出了制度框架，那么在接下来的实施细则及配套机制方面，将涉及哪些内容呢？

药品专利保护体系的核心机制包括试验数据保护、专利期补偿、药品专利链接及相应的诉讼制度。本文就这4个核心机制，探讨我国专利体系实施细则及配套机制的未来方向。

## 壹

### 专利链接制度

药品专利链接制度具体实施细节方面，可望从以下几个方面进行补充。

#### 1. 专利参照数据库更新机制

《中国上市药品目录集》（以下简称“《目录集》”，对应美国的橙皮书制度）2017年12月正式发行之初，收录了131个品种，203个品种规格，此后暂未发布更新版本的官方通知。据《目录集》网页搜索显示，已记录在内的信息包含了580个品种。此外，截至2018年8月，中国共有约17万个药品批准文号，目录集记载信息只是其中的千分之一。

未来，还需尽快补充《目录集》中的药品信息，并形成合理的更新频率及公布报告，为我国药品专利链接制度建立完善的批准药品数据库基础，切实为仿制药的立项和上市申请提供参照。

此外，还需建立异议机制。原研药申请人需对《目录集》中专利的真实性和有效性负责；仿制药申请人如果对《目录集》中的信息真实有效性存在异议，应建立相关通道，经相关部门审查异议成立后进行修正和公示。

#### 2. 批准等待期设置

批准等待期的合理设置，可在原研药和仿制药之间建立一个平衡点。

批准等待期的时长，主要根据我国仿制药审评审批所需的时间以及专利诉讼的时间设置，若批准等待期大大短于专利案件审理时间，仿制药可能侵权上市，对原研药造成损失。《保护创新征求意见稿》中，初步设置了24个月的批准等待期。批准等待期，与美国制度中的遏制期相对应（美国为30个月）。

另外，对于批准等待期的触发次数也应有明确的规定。对批准等待期的触发次数进行限制，以防止原研药企业对批准等待期的过度使用，造成仿制药上市延迟。

#### 3. 首仿药市场独占期

《保护创新征求意见稿》规定，“专利挑战成功和境外已上市但境内首仿上市的药品将拥有1.5年数据保护期”，这与美国专利链接制度中的首仿药市场独占期相对应（美国为180天）。

目前，关于首仿药的试验数据保护期限仍在讨论中。首仿药1.5年市场独占期比美国的180天更长，可能与我国药品获批上市后进入流通领域的时间较长的实际情况相符。

此外还需留意，在药品招标采购中，首仿药与其他仿制药如何差别待遇。

#### 4. 专利申明机制

虽然目前有规定“药品注册申请人在提交注册申请时，应提交其知道和应当知道的涉及相关权利的声明”，但暂无明确的专利申明机制。这容易造成仿制药申请人在专利申明时模糊不清，增加相关部门的审理成本。缺乏统一的判断标准，也增加了结果的不确定性。

这方面，或可参考美国专利申明机制。其针对不同情况设置几类专利申明渠道，明确和简化了相应流程。

#### 5. 诉讼期时间设置

《保护创新征求意见稿》中，拟设定20天诉讼期，而美国目前该期限设置为45天。

考虑到我国一般所需的行政处理时长、企业内部沟通流程等现实情况，20天的诉讼期可能过短，原研药专利权人很可能无法在20天内完成内部意见统一、发起专利诉讼、准备相关诉讼资料、向司法机关提起专利侵权诉讼、通过政府部门处理并告知药品审评机构等一系列工作。

因此，有必要考虑延长原研药专利诉讼期时

长，或者精简发起专利诉讼的流程，保证专利权人的合法权益。

## 贰

### 专利诉讼机制

#### 知识产权法院布局

不论是上市前还是上市后的侵权诉讼，都需要法院的介入，知识产权诉讼案件与普通诉讼案件有所不同，所需的背景知识也更专业，因此，知识产权法院的建立十分必要。

可以预见，药品专利链接制度在我国正式实施后，专利挑战所引发的专利诉讼案件必将增多。为了有效处理原研药企业和仿制药企业之间的专利争端，有必要在全国各地开设足够数量的知识产权法院。

事实上，我国从2014年已经开始进行布局，首先在北京、上海、广州这三个城市成立了知识产权法院。此后相继在珠海、佛山、武汉、合肥等10个地区成立，以支持该区域专利诉讼案件的审判。未来，根据药品专利诉讼的实际情况，各地还可能增设知识产权法院，以满足药品专利诉讼的需求。

#### 专利法相关条例完善

完善专利法中的相关条例，才能更好地应对药品专利诉讼。

在专利法中，可考虑增加“拟制侵权”条款，对bolar例外中存在争议的边界问题进行官方定义和解读等。这有助于法院有理有据地进行判决，减轻专利诉讼时间。

为保证专利挑战和专利诉讼的质量，避免司法资源浪费，对于不同的专利挑战结果（成功、失败、和解），原研药企业与仿制药企业各自需要承担的法律后果需要进一步细化。

此外，在对专利法进行修改时，则尽可能规避他国曾经出现或仍存在的问题，如过度使用批准等待期、逆向和解、授权仿制等。这就要求立法机关及政策制定者在实际操作中定期对市场情况进行分析了解，从而做出恰当的补充和调整。

## 叁

### 试验数据保护期

试验数据保护期时长合理与否，要看其是否能保障原研药企业在此期间内的营收能收回研发投入数额，否则将影响创新药的研发积极性及长期发展。由于不同种类药品的研发投入不同，例如资金、人力、时间等，因此每种类别的药品对应不同的试

验数据保护期。

#### 时长科学性追踪

目前，我国在《意见》和《数据保护征求意见稿》中明确提到了完善和落实药品试验数据保护制度的方案，并有明确的分类和保护期设置。

而各类药品的保护期时长是否足以保障原研药企业收回研发成本，需要参照市场数据，才能得到更为科学有效的结果。

#### 新适应症研发激励

在美国、日本和欧盟的试验数据保护制度中，都对增加新适应症或用途的药品进行了试验数据保护期的补偿，这有利于刺激企业对本身药品进行二次研发，达到“老药新用”的效果。

“老药新用”是近年来医药研发的一大趋势，具有研发成本低、安全性更可控的优势。但目前我国《数据保护征求意见稿》中暂无对应内容。

## 肆

### 专利期补偿

从现有的中国药品专利保护政策来看，中国在药品专利期限补偿方面没有提出规划草案。

#### 具体补偿时间待设置

根据我国药品研发、临床试验和药品审评审批对药品专利期的消耗情况，对可补偿专利期的专利类型、单个专利可获得专利期补偿的数量、专利期补偿的生效条件、补偿专利期的计算方法、最大可补偿专利期限以及药品上市后的剩余专利期的最长期限等方面进行明确规定。将创新药的专利期控制在既可以让药企收回研发成本，获得足够利润，又可以让仿制药及时上市，提高药品可及性。例如，同一有效成分只可获得专利期补偿，但必须针对不同的适应症；专利期补偿需要在药品获得上市批准后6个月内进行申请；药品上市后剩余专利期最长为15年等。

#### 定制化的专利期补偿方案

药品专利期补偿可以有多种不同的搭配组合方案。

比如，对于在临床试验早期进入中国、在中国开展完整临床试验的国内外企业均给予较长的专利期补偿，对于临床试验晚期进入中国及避免临床试验的药品相应缩短补偿期限；对已经有仿制药进入研发后期（Ⅲ期或商业化阶段）的对应原研药提供较短专利期补偿或较严格的专利期补偿审核。

见解 Opinion

## 偏头痛新药竞争激烈 Best-in-Class 未必管用

路人丙

最近丹麦药企Lundbeck宣布，将以20亿美元收购开发偏头痛药物的Alder。

Lundbeck将以每股18美元、另外每股2美元的CVR（如果主打产品Eptinezumab能在欧洲上市），这相当于Alder周五收盘的80%溢价。Eptinezumab已经被FDA受理，PDUFA日期是2020年2月。如果被批准上市，这将是第四个上市的CGRP抗体，也是该机理唯一需要静脉滴注的药物。Alder还有另一个偏头痛药物PACAP抗体ALD1910正在开发中，但价值有限。

### 弯道超车 First-in-Class? 机会很小

偏头痛是一个非常普遍的疾病，据统计，10%的人口有这个疾病，2%-4%人口每月有超过半月偏头痛。

CGRP抗体在上市前就是个确证程度较高的靶点，所以这类药物开发竞争也十分激烈。Alder曾号称Eptinezumab是Best-in-Class(BIC)，但后来证明4个主要产品的临床终点虽然略有不同，但总体疗效基本差不多。Alder的开发进度较慢，现在只能成为第四个上市的CGRP抗体，即使是BIC进入市场也比较困难。多数机理首创药物（First-in-Class）还是有较大市场优势，如CDK4/6抑制剂现在还是Ibrance的天下，虽然只有它还没有显示生存优势。

PD-1的竞争是个例外，但O药、K药冲刺阶段本来就比较接近，再加上默沙东的执行能力才得以弯道超车。

### Best-in-Class? 便利性有差距

除了上市时间落后、对手都是制药界巨无霸外，Eptinezumab作为唯一的静脉滴注CGRP抗体也是个不利因素。

Lundbeck表示，这个药只需每三个月注射一次、与患者需每三个月要见一次医生的时间表正好匹配，所以静脉滴注不算负担，甚至可能是优势。但30分钟静脉滴注需要去医院，与患者自己皮下注射不用去医院，便利性显然还是有差距。三个月的频率是个优势，安进/诺华和礼来的领先药物都是一个半月一次，但梯瓦的皮下制剂Ajovy也是三个月一次。

### 性价比PK? 小分子药占优

除了已上市CGRP抗体的挤压，小分子药物的威胁也不容忽视。默沙东小分子CGRP受体拮抗剂Telcagepant(MK0974)是首创药物，但在临床中发现升高转氨酶，于2009年终止开发。后来默沙东以2.5亿美元将另外两个CGRP拮抗剂MK1602、MK8031的全球权益卖给Allergan，现在MK8031已经以atogepant的学名进入Ⅲ期临床开发。Biohaven从施贵宝收购的rimegepant(BMS-927711)更领先，Ⅲ期临床即将揭晓。

这些小分子虽然需要每日口服，但毕竟是口服，所以会抢到一些恐针患者市场。受支付部门压制上市的CGRP抗体都定价偏低，每年约7000美元。价格上小分子药物也占有一定优势。

### 研发失败率高，CNS企业难过

中枢神经疾病(CNS)因为机理复杂、异质性强，所以与现在精准疗法的理性新药发现体系越来越不合拍，很多大药厂退出这个领域，VC对CNS也热情不高。Lundbeck作为一个中枢药物企业，在这个“兵荒马乱”的年头压力不小，不仅最近连续失败重要晚期临床，如D1受体拮抗剂Lu AF35700的精分Ⅲ期和双向人格药物Rexulti的Ⅱ期临床，想买到合适产品也困难重重。Sage和Acadia是少数有重要新产品的CNS企业，但价格又超出Lundbeck的购买能力。

传统模式发现CNS药物已经不可持续，而新的支持体系尚未建立起来。此时，完全依赖CNS药物的企业日子确实难过。

**山西仁济堂药业有限公司**  
Shanxi Rennyuantang Pharmaceutical Co., Ltd.

**脉管复康片**  
国药准字: Z14021719  
晋药广审(文)第2018110097号

活血化瘀，通经活络。用于瘀血阻滞，脉络不通引起的脉管炎、硬皮病、动脉硬化性下肢血管闭塞症，对冠心病、脑血管后遗症属上述症候者也有一定的治疗作用。



活化瘀通经络，请脉管复康片！

**六经头痛片**  
国药准字 Z14020322  
晋药广审(文)第2018110095号

疏风活络，止痛利窍。用于全头痛、偏头痛及局部头痛。



全头痛、偏头痛、局部头痛，请用六经头痛片！

招商热线: 0351-8200677 (刘经理) 8201141 (任经理) 8200851 (牛经理)