

美国生物类似药注册申请中专利纠纷解决程序的研究

蒋蓉, 沈洁, 邵蓉* (中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 南京 211198)

摘要: 目的 为完善我国生物类似药专利纠纷解决程序提出相应建议。方法 深入研究美国生物类似药专利纠纷解决程序的法律基础、实施方式, 并选取典型案例针对焦点问题进行分析。结果 美国的专利舞蹈制度有助于早期介入并解决生物类似药专利纠纷问题, 并且配备了完善的配套措施。结论 建议建立我国生物类似药专利纠纷解决程序, 引入拟制侵权制度, 建立我国生物制品上市产品目录集, 从而完善我国生物类似药专利纠纷的解决。

关键词: 生物类似药; 专利纠纷; 专利舞蹈

中图分类号: R951 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)18-2283-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.18.015

引用本文: 蒋蓉, 沈洁, 邵蓉. 美国生物类似药注册申请中专利纠纷解决程序的研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(18): 2283-2287.

Research on the Patent Dispute Resolution Procedure During the Registration Application of Biosimilars in the United States

JIANG Rong, SHEN Jie, SHAO Rong* (The Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To propose suggestions for improving the patent dispute settlement procedure of biosimilars in China. **METHODS** Intensive studied the legal basis and implementation way of the patent dispute resolution procedure for biosimilars in the United States. And the typical case was selected to analyze the focus issues. **RESULTS** The patent dance system in the United States was helpful for early intervention and settlement of patent disputes of biosimilars, and was equipped with complete supporting measures. **CONCLUSION** To improve the patent dispute resolution of biosimilars in China, it is suggested to establish the procedure of patent dispute resolution of biosimilars, introduce the system of artificial infringement, and establish the catalogue of listed products of biological products in China.

KEYWORDS: biosimilars; patent dispute; patent dance

2015年3月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准首个生物类似药Zarxio^[1]。截至2019年12月底, FDA共批准26款生物类似药。与化学仿制药相比,生物类似药分子量大、结构复杂,因此生物类似药专利问题也更繁琐,对侵权行为的认定更加复杂和耗时^[2]。因此,生物类似药申请人和其参比制剂申请人(reference product sponsor, RPS)应当在药品注册审评过程的早期介入并解决生物类似药专利纠纷问题,以保证生物类似药获批后及时上市销售,满足患者临床需求。虽然我国尚未报道相关专利纠纷,但随着我国生物药产业的快速发展,尤其是目前生物类似药研发与上市品种日益增多,建立明确的专利纠纷解决程序对规范生物药产业发展、推动创新升级具有积极作用。因此,本研究

主要对美国生物类似药注册申请中专利纠纷解决程序——专利舞蹈进行研究,以期完善我国生物类似药专利纠纷解决程序提出相应建议。

1 美国生物类似药专利纠纷解决程序的法律基础

2010年3月23日,美国前总统奥巴马签署了医疗改革法案《患者保护与平价医疗法案》(Patient Protection and Affordable Care Act, PPACA),《生物药价格竞争与创新法案》(Biologic Price Competition and Innovation Act, BPCIA)是其中的一部分,并已正式生效^[3]。BPCIA是与生物类似药最为密切相关的法案,其中提出的一项关键内容是推行生物类似药上市注册申请中的专利舞蹈制度,为其上市前的专利诉讼设立框架,并作为《公共健康服务法案》(Public Health Service Act, PHSA)的组成部分编入《美国法典》(United States Code, U.S.C.)第42编

基金项目: 江苏省教育厅高校哲学社会科学研究项目(2019SJA0059); 中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目(CPU2018GY39)

作者简介: 蒋蓉, 女, 博士生, 讲师 Tel: (025)86185193 E-mail: jiangr_0_0@163.com *通信作者: 邵蓉, 女, 博士, 教授, 博导 Tel: (025)86185193 E-mail: shaorong118@163.com

(42U.S.C., 即“公共健康和福利相关法案”)。

同时,《美国法典》第 35 编(35 U.S.C., 即“专利法”)第 271(e)(2)条规定,任何人在他人的药品专利保护期内向药品行政监管部门提出新药注册申请或者仿制药注册申请的行为,均为构成侵犯专利权的行为,即拟制侵权行为,因此生物类似药的注册申请被拟制为一种侵权行为,可让参比制剂申请人在生物类似药上市前就提起侵权诉讼。此外,42 U.S.C.第 262(l)(9)(C)条指出生物类似药申请人未能提供申请信息情况下,参比制剂申请人可以提起专利侵权诉讼;35 U.S.C.第 271(e)(4)条指出生物类似药申请人在未能提供申请信息的情况下,即构成专利舞蹈的侵权行为。

2 美国生物类似药专利纠纷解决程序实施方式

美国主要通过专利舞蹈及相关专利诉讼提前解决生物类似药专利纠纷问题。专利舞蹈实施程序大致可分为信息交换、专利范围谈判、第一阶段及第二阶段诉讼,见图 1。

2.1 信息交换

根据 42 U.S.C.第 262(l)(2)(A) 条的要求,生物类似药申请人在 FDA 受理其上市申请的 20 d 内,应将申请资料与制造信息的复印件主动提供给参比制剂申请人(Reference Product Sponsor)。收到相关资料后,参比制剂申请人必须遵守保密义务,并在 60 d 内,针对该生物类似药后续生产、销售、使用可能侵犯的专利,提供一份专利清单。

在收到参比制剂申请人提供的专利清单的 60 d 内,生物类似药申请人则对原研药公司所出具专利清单中所有专利下的每一个请求项进行说明,可说明其认为该专利无效、无法实施或不侵权等理由。另外,生物类似药申请人也可以主动

提供专利清单,以阐述其认为在制造、销售时可能会涉及的专利。

在参比制剂申请人收到生物类似药申请人提供的名单或对每一专利请求项所作说明后,参比制剂申请人应在 60 d 内对其逐一回应或说明,尤其应说明这些专利为何不属于专利无效或无法实施的情形,并表明生物类似药申请人构成侵权。

2.2 专利范围谈判

在生物类似药申请人与参比制剂申请人交换相关专利有效性、可实施性、侵权与否的信息后,参比制剂申请人可以立即提起侵权诉讼。但是,为了鼓励生物类似药申请人遵守前述专利舞蹈程序,BPCIA 设计了一种可挑选争讼专利的方法,让参比制剂申请人可以控制专利侵权诉讼中争讼专利的数量,以达到在注册审评中提前进行协商解决的目的。双方须出于善意协商,在 15 d 内协商出双方认为需争讼的专利。

倘若 15 d 内无法达成协议,则采取另一种方式。先由生物类似药申请人挑选其愿意诉讼的专利数量(例如 1 个),在接下来的 5 d 内,生物类似药申请人要提出其认为该争讼的是哪一个专利,而参比制剂申请人也提出其认为该争讼的是哪一个专利。那么这 2 个专利就是参比制剂申请人在生物类似药上市前可提起侵权诉讼的专利。如生物类似药申请人愿意争讼的专利数量是 0,则参比制剂申请人至少可以提出 1 个认为应该争讼的专利。

2.3 第一阶段诉讼

所谓专利舞蹈,是在生物类似药注册审评过程中提前解决专利纠纷,提早确认生物类似药是否会侵权,但此类诉讼有一个前提,在生物类似

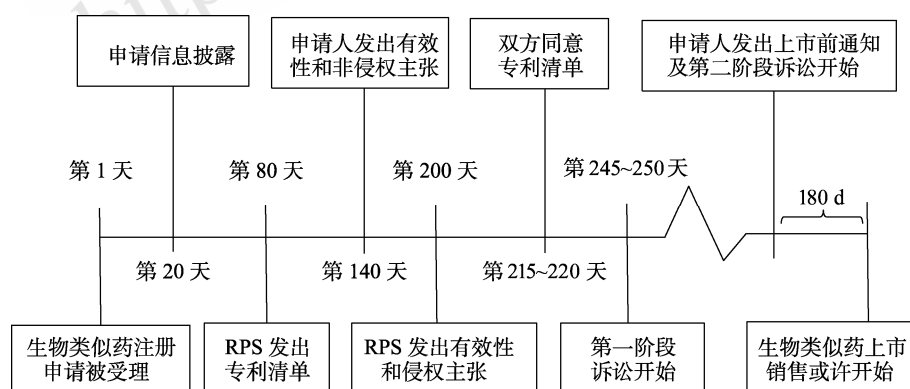


图 1 BPCIA 中专利舞蹈与专利诉讼时间线

RPS-参比制剂申请人。

Fig. 1 Timeline of the BPCIA's patent resolution structure

RPS-reference product sponsor.

药还没有生产上市前的注册申请构成侵权。对此,美国专利侵权的定义被修改,根据 35 U.S.C.第 271 (e)(2)条,生物类似药的注册申请被拟制为一种侵权行为,这样才能够让参比制剂申请人在生物类似药上市前就提起侵权诉讼。

在前述专利范围谈判中,如果双方能在 15 d 内对争讼专利达成共识,则参比制剂申请人应当在 30 d 内提起诉讼。若未能在 15 d 内达成共识,但经生物类似药申请人决定争讼专利数量与双方自提争讼专利后,参比制剂申请人应在 30 d 内提起侵权诉讼。而此侵权诉讼,并没有类似化学仿制药注册申请中专利挑战过程的 30 个月自动等待期。

整体来说,BPCIA 的立法目的在于鼓励生物类似药申请人尽早与参比制剂申请人进行侵权诉讼,最好能够在生物类似药获批上市之前结束专利诉讼。根据 PPACA 规定,当创新生物药获批上市,在其上市销售的 4 年内,生物类似药申请人不能向 FDA 提交简化申请,FDA 也不会对生物原研药获批上市销售的 12 年内批准生物类似药的简化申请,这样能够保证原研药的市场独占期至少为 12 年。但在生物药上市 4 年后,其他生物类似药申请人可以先提交注册申请。依上述程序估算,生物类似药申请人从收到 FDA 受理申请的通知开始,到启动第 1 次的侵权诉讼,需耗费将近 8 个月的时间,也就是说,还有 7 年半的时间,可以在资料专属保护期届满前先进行专利侵权诉讼。

2.4 第 2 阶段诉讼

根据 42 U.S.C.第 262(l)(8)(A)条的要求,生物类似药申请人在初次商业销售生物类似药的 180 d 之前,必须通知参比制剂申请人。参比制剂申请人在收到该通知后,可以在药品未上市前向法院申请初步禁制令,禁止生物类似药申请人进行商业化的生产与销售,并提起侵权诉讼,直到法院判决专利有效性、可实施性与是否侵权。在这第 2 阶段诉讼中,参比制剂申请人可以提起侵权诉讼的专利,并不局限于前述经过协商解决后被限定的专利数量,还可以上诉包括其在第 1 次收到生物类似药申请人提交注册申请通知后所提供专利清单中的所有专利。但是初步禁制令并不一定会核发,双方必须尽量配合并加速禁制令审查的证据开示过程。

第 2 阶段诉讼和前述第 1 阶段诉讼的差别在

于:第 1 阶段诉讼主要针对达成共识的争讼专利,参比制剂申请人提起侵权诉讼;第 2 阶段诉讼主要针对生物类似药申请人发出上市前 180 d 通知,参比制剂申请人可在药品未上市之前申请初步禁制令,禁止生物类似药的上市与销售,接着可对侵权专利提起诉讼。第 1 阶段和第 2 阶段专利诉讼比较见表 1。

表 1 第 1 阶段和第 2 阶段专利诉讼比较

Tab. 1 Comparison of the first and the second stage of litigation

项目	第 1 阶段	第 2 阶段
起诉时间	双方就专利清单达成一致后的 30 d 内,第 1 阶段诉讼开始	生物类似药申请人发出“上市前 180 d 通知”,在此期间第 2 阶段诉讼开始
起诉事由	就双方同意的专利清单进行专利侵权诉讼	参比制剂申请人在收到“上市前 180 d 通知”后申请初步禁制令,禁止生物类似药申请人进行商业生产与销售,并提起侵权诉讼
诉讼目的	在注册审评期间,双方尽早完成侵权诉讼,解决专利纠纷	参比制剂申请人仍可就其他专利上诉

3 美国生物类似药专利纠纷解决案例分析

3.1 生物原研药上市情况

Neupogen[®]由美国安进公司研发,是全球第 1 个重组粒细胞集落刺激因子产品。FDA 1991 年批准其上市,用于治疗中性粒细胞减少的 5 种情况:接受骨髓移植的癌症患者、接受骨髓抑制化疗的患者、接受诱导或巩固化疗的急性髓性白血病患者、接受自体外周血干细胞治疗的患者和严重慢性嗜中性粒细胞减少的患者。同年 4 月,Neupogen[®]在英国和瑞典获批上市^[4]。

3.2 生物类似药上市情况

山德士公司的 Zarxio[®](Filgrastim-sndz)作为 Neupogen[®]的生物类似药,也是美国 FDA 批准的第 1 款生物类似药。2015 年 1 月 7 日,Zarxio[®]获得了当时美国药审中心内部肿瘤专家小组(oncologic drugs advisory committee)的支持,于 2015 年 3 月获得 FDA 批准,并且获批适应证包括了其原研药 Neupogen[®]的所有适应证,但 Zarxio[®]和 Neupogen[®]的可互换性未被批准。由于山德士与安进的专利诉讼案,Zarxio[®]的上市时间一直推迟,直到诉讼结束,于 2015 年 9 月才在美国上市销售。

根据山德士公司提供的 Zarxio[®]数据,尽管 Zarxio[®]的血药浓度比 Neupogen[®]略低,但在恢复

中性粒细胞计数方面与 Neupogen[®]相比没有临床差异表现,不良事件发生率也无差别。此外,Zarxio[®]的不良反应包括骨骼或肌肉酸痛和发红、脾脏破裂、呼吸急促等现象^[5]。

3.3 诉讼事由

2014年5月,山德士提交了 Zarxio[®]的上市注册申请,其参比制剂是安进公司的 Neupogen[®]。FDA于同年7月7日通知山德士已经受理 Zarxio[®]的注册申请,因此山德士向安进通知了仍待审评的注册申请,并表示预计在2015年第1或第2季度经FDA批准后立即推出 Zarxio[®]。但是,山德士明确选择不提供42 U.S.C.第262(l)(2)(A)条中所述的 Zarxio[®]产品和制造信息。

2014年10月,安进在北加州地方法院起诉山德士,主张山德士在以下两方面违反42 U.S.C.规定:第一,未在收件20 d内提供副本说明产品和制造信息;第二,上市销售通知时间过早及无效,应在获得上市许可证后发出。另外,安进主张山德士对 Neupogen[®]许可证及其专利(US Pat. 6,162,427)的侵权。因此山德士提起确认诉讼,要求确认自己正确解释 BPCIA 规定条文,以及安进专利无效而山德士未造成侵权行为。

2015年1月双方提出交叉互动,而安进在2月随即对山德士提出针对获得上市许可证后商业销售 Zarxio[®]的临时禁制令。2015年3月6日,FDA发出 Zarxio[®]的上市许可证,地方法院在2015年3月19日审理后判决,决议指出山德士在其注册申请受理后未向其参比制剂申请人披露生物类似药的应用和制造信息,仅是对应到42 U.S.C.第262(l)(9)(C)条的做法,不构成临时禁制令的全部要件。另外申请人在获证前向参比制剂申请人提出上市销售通知是允许的。由于专利问题在地方法院未得到有效解决,安进上诉至联邦巡回上诉法院。

3.4 焦点问题

联邦巡回上诉法院在重新审理后,于2015年7月21日做出决议。由于各方针对上市销售通知的时间仍存在争议,该案件再次上诉至最高法院。2017年6月12日,最高法院作出最后判决,确定专利舞蹈的非强制性以及上市销售通知时间。

3.4.1 专利舞蹈的非强制性 42 U.S.C.第262(l)(2)(A)条指出,在FDA通知生物类似药申请人受理其申请后的20 d内,应(shall)将申请资料与制造信息的复印件,主动提供给参比制剂申请人。

42 U.S.C.第262(l)(9)(C)条指出生物类似药申

请人未能提供申请信息情况下,参比制剂申请人可以提起专利侵权诉讼;35 U.S.C.第271(e)(4)条指出生物类似药申请人在未能提供申请信息的情况下,即构成专利舞蹈的侵权行为。以上两条文都是以专利侵权主张作为论述,而在42 U.S.C.第262(l)(2)(A)条中没有作其他违反的相应规定(即申请人选择不揭露,并未违反BPCIA里的条文规定),为避免法律解释法规时造成条款多余,此“应”(shall)解释为非强制性(may)较为适当。因此,生物类似药申请人向参比制剂申请人提供申请资料与制造信息并不是强制性,生物类似药申请人有是否进行专利舞蹈的选择权。

3.4.2 上市销售通知的时间 在该案件中,尽管最高法院的多数法官认为,生物类似药申请人必须在获得FDA上市许可证后才能发出180 d上市销售通知,否则参比制剂申请人会无法确定生物类似药最终获批的适应证以及何时上市销售,这对其是不公平的。但是如果山德士获证后才能发上市销售通知,形同延长了安进 Neupogen[®]的市场独占期。根据最高法院判决,申请人可以在获得许可证之前向参比制剂申请人发出上市销售通知。

4 对完善我国生物类似药注册申请中专利纠纷解决程序的建议

4.1 美国生物类似药注册申请中专利纠纷解决程序的特点

4.1.1 早期介入并解决生物类似药专利纠纷问题 专利舞蹈制度强调了对生物原研药的专利权保护,通过信息交换与两阶段的诉讼能够提前解决相关专利问题,生物类似药注册审评过程并不会受到影响,只是对于生物类似药有可能侵犯到生物原研药专利进行一个提早的解决,保证生物类似药后续上市销售的顺利进行,同时可以保护生物原研药的专利权,从而激励生物原研药公司的不断创新,促进生物制品的有效竞争,实现生物制品领域的良性发展。

4.1.2 完善专利纠纷问题解决程序的配套措施 在生物类似药相关专利法规方面,为鼓励提前解决生物类似药专利纠纷问题,提早确认生物类似药是否会侵权,美国生物类似药的注册申请被拟制为一种侵权行为,这样能够让参比制剂申请人在生物类似药上市前就提起侵权诉讼。此外,FDA颁布紫皮书,刊载了所有获批生物制品相关专利信息,也为专利舞蹈的实施奠定了良好的基础。

4.2 对我国的启示与建议

自 2019 年 2 月,我国第一个生物类似药利妥昔单抗注射液(商品名:汉利康)获批上市,这是第一个严格按照《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》获批的药物,汉利康的开发和商业化见证了中国生物类似药产业的发展。截至目前,已有利妥昔单抗、贝伐珠单抗、阿达木单抗、曲妥珠单抗等 6 个生物类似药获批上市,生物药的可及性在不断提高。因此,完善我国生物类似药专利纠纷解决程序很有必要。

4.2.1 建立我国生物类似药专利纠纷解决程序 根据安进与山德士案件的最终判决,专利舞蹈并非强制性。生物类似药申请人可选择避开专利舞蹈来保护自己的商业机密,但同时也增加了生物类似药上市后面临的专利诉讼风险。目前,我国已经建立药品专利纠纷早期解决机制^[6],明确了化学仿制药上市许可程序中专利声明、等待期、技术审评、行政审批的相关要求。而生物类似药注册申请,仅明确需提交专利声明及依据技术审评结论直接作出是否批准上市决定的要求。对于专利纠纷如何早期解决,并未作出具体规定。笔者建议建立与我国国情相适应的生物类似药专利纠纷解决程序,明确各关键节点的时间限制、具体要求、各相关方职责。

4.2.2 引入拟制侵权制度 根据我国《专利法》第六十九条第五项,为提供行政审批所需要的信息,制造、使用、进口专利药品或者专利医疗器械的,以及专门为其制造、进口专利药品或者专利医疗器械的,不视为侵犯专利权。根据上述规定,目前我国生物类似药注册申请人提交注册申请的行为并不构成侵犯专利权,该现象成为参比制剂申请人在生物类似药注册审评期间对专利问题提起诉讼的阻碍,不利于专利权人的权益保护和后续药品创新^[7]。可见,建立拟制侵权制度也是我国提前解决生物类似药专利纠纷的重要前提。

但考虑到药品的特殊性,如果在我国专利法中建立药品相关的拟制侵权制度,可能影响专利法的普遍适用。药品或药品的使用受专利保护,若申请人意在药品专利到期前从事商业制造、使用或销售,则其提交的新药注册申请或生物类似药注册申请的行为视为侵犯专利权。

4.2.3 建立我国生物制品上市产品目录集 目前,我国的《中国上市药品目录集》只包括化学药部分,缺少生物制品相关专利信息^[8]。建议出台我国生物制品上市产品目录集,为解决专利纠纷提供重要参考依据。建议该目录集及时收录我国所有获批上市的生物制品,明确各生物制品所属类别,注明生物类似药参比制剂及其具体专利信息,例如参比制剂独占权生效和到期日期。

REFERENCES

- [1] COLWELL J. FDA approves first biosimilar, zarxio[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(5): 460.
- [2] 王冬冬, 陈大明, 江洪波. 生物仿制药现状与发展趋势分析[J]. *生物产业技术*, 2012(5): 26-31.
- [3] GRABOWSKI H, LONG G, MORTIMER R. Implementation of the biosimilar pathway: Economic and policy issues[J]. *Seton Hall Law Rev*, 2011, 41(2): 511-557.
- [4] YANG S, HE X H, LIU P, et al. Efficacy analysis of pegylated filgrastim as prophylaxis for chemotherapy-induced neutropenia[J]. *Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床)*, 2015, 42(12): 626-631.
- [5] 夏训明. 美国 FDA 批准首种生物仿制药 Zarxio[J]. *广东药学院学报*, 2015, 31(2): 166.
- [6] 国家药监局, 国家知识产权局. 关于发布《药品专利纠纷早期解决机制实施办法(试行)》的公告(2021 年第 89 号)[EB/OL]. (2021-07-04). http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-07/04/content_5622330.htm.
- [7] DU C J. Research on the pharmaceutical patent linkage[D]. Chongqing: Southwest University of Political Science and Law, 2018.
- [8] YANG J H, LI J, YANG L, et al. Study on purple book of the United States and discussion on the necessity and feasibility of establishing catalogue of listed biological products in China[J]. *Chin Pharm Aff(中国药事)*, 2019, 33(9): 966-971.

收稿日期: 2020-08-19

(本文责编: 李艳芳)