

美国化学仿制药立项调研及评估

李艳艳, 陈枢青* (浙江大学, 杭州 310058)

摘要: 目的 为拟在美国注册申报化学仿制药的中国企业提供立项指导和帮助, 从目标产品的初步获得、产品具体信息的调研分析评估, 到最终策略的制定, 进行系统的介绍。方法 主要采用例证法。结果 获得美国仿制药立项信息收集及评估的途径和方法, 形成并明确开发注册策略制定的思路和要素。结论 美国的药品信息比较透明公开, 从公共途径基本可以获得产品开发所需要的相关信息。立项评估并不能做到百分百正确无误, 企业可以设立自己的立项标准, 只要在企业可接受范围内即可进行。

关键词: FDA; 化学仿制药; 立项调研; 评估; 策略

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)01-0106-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.01.023

引用本文: 李艳艳, 陈枢青. 美国化学仿制药立项调研及评估[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(1): 110-113.

Project Feasibility Research and Evaluation for Generic Drug

LI Yanyan, CHEN Shuqing* (Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide guidance and assistance for Chinese enterprise planning to apply for ANDA approval from the FDA. Introduce how to get the target product and how to investigate and evaluate, then finally make the strategy. **METHODS** The methodology mainly used was exemplification. **RESULTS** Obtained the way and methods of collection and evaluation of drug information in the U.S., clarified the factors of generating development and registration strategies. **CONCLUSION** Drug information in the U.S. is transparent and public relatively, and available from public sources. The project evaluation can't be absolutely correct, so enterprises can set up their acceptable standards according to their own requirements.

KEYWORDS: FDA; generic drug; project research; evaluation; strategy

目前国家药品监督管理局对国内药企国际化有诸多鼓励政策, 如优先审评^[1]、视同通过一致性评价^[2]等, 因此, 越来越多的国内企业谋求“走出去”。与欧洲多国家组成不同, 美国统一的药品注册管理更有利于国内企业了解和熟悉, 因此绝大多数考虑境外申报的中国企业都把第一步定在了美国。此外, 随着中国加入国际人用药品技术要求协调委员会(ICH), 中国对药品的相关要求将逐步跟世界接轨, 而美国药政体系经过多年的发展, 各方面的指导、要求相对都比较详细和完善, 因此越来越多的化学仿制药企业在目前的立项中都考虑中美同步开发申报。

遗憾的是, 目前除了少数几个走在前沿的企业, 如华海、海正、恒瑞外, 大多数企业对美国仿制药相关研究并不深入。为此, 笔者分析研究了拟在美国申报注册的化学仿制药的立项考虑要

点, 以及调研评估途径, 以期为国内的仿制药企业提供一些帮助。

1 目标产品获得和调研评估

1.1 目标产品获得

目前仿制药企业立项基本基于国际上(大多数是欧美)最新上市或者即将上市的那些新药。此外, 如果要在美国上市获利, 美国市场的短缺药物也是值得考虑的。

1.1.1 美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)官网——获得最新批准的药品信息 FDA网站会定期公布近1周、2周、1个月新批的药品、新批准的补充申请等, 企业可以定期关注查看, 网址链接如下: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=report.page>。

1.1.2 临床试验数据库——了解处于各期临床研

作者简介: 李艳艳, 女, 助理工程师 Tel: 18257128112 E-mail: lyyjya@163.com
(0571)88208411 E-mail: chenshuqing@zju.edu.cn

*通信作者: 陈枢青, 男, 博士, 教授 Tel:

究阶段的产品 美国要求所有的临床研究都必须登记, 因此通过该网站可以查到正在进行(包括入组到结束)的所有临床试验, 网址链接如下: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Rivaroxaban&Search=Search&flds=Xabcdeimp>。企业可根据自己的需求查阅第几期临床或某些适应证的药物。

1.1.3 美国市场紧缺药物 FDA 会定期公布美国市场的短缺药物, 仿制药企业可以关注, 并结合公司的战略确定是否开发。网址链接如下: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>。

1.2 基础信息调研

对于目标产品, 需要调研产品基本信息(规格、剂型、适应证和用法用量等)、美国上市情况、专利、作用机制、市场销售情况、上市后不良反应报道, 以及原研的审评报告、说明书和处方工艺等, 越具体全面越有利于项目的评估, 这些信息均可以在 FDA 网站上查到。具体查阅方式如下。

1.2.1 基本信息 规格、剂型、获批时间、仿制药上市情况等, 这部分信息在 FDA 网站的 Search Drugs@FDA 或者 Orange Book Search(橙皮书)都可以查阅。

Search Drugs@FDA: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

Orange Book Search: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>

输入要查找产品的活性成分, 即可出现 FDA 批准的所有含有该活性成分的制剂, 包括临时批准的产品(可能还在等待专利到期或专利诉讼结果)。一般原研药显示的是商标名(brand name), 仿制药显示的是通用名。以 simvastatin 为例, 原研显示的是 ZOCOR, 仿制药显示的是 SIMVASTATIN。

在 Search Drugs@FDA 网站中点击其中某个产品, 可以看到该产品的批准历史、历经变更、审评报告、说明书等相关信息。需要注意的是仿制药的说明书可能不一定有, 但是原研药的说明书一定会有。

在 Orange Book Search 网站, 点击你想了解的其中某个产品, 可以看到产品的专利和排他情况。

这 2 个网站都可以看到产品的规格、剂型、持证商等。

1.2.2 适应证、用法用量、作用机制等 这部分信息可以在原研药的说明书中查找, 说明书可以

在 Search Drugs@FDA 中查找。

1.2.3 审评报告 Search Drugs@FDA 网站上有原研药的审评报告, 查阅方式同上。仿制药通常没有审评报告。

1.2.4 专利和排他等智慧保护查阅 在 Orange Book Search 网站上, 点击想查阅的产品, 弹出的页面中会显示这个产品的专利和独占数据链接(Patent and Exclusivity Information)。

对于专利的具体权利范围, 可以在 USPTO 网站上查询, 网站如下: <http://patft.uspto.gov/netahtml/PTO/srchnum.htm>。

需要注意的是, FDA 橙皮书上的专利并非该产品的全部专利, 仅仅是厂家在 FDA 登记的专利。

查询橙皮书相关专利并确定应对方案对于注册申请足够, 但如果为确保上市后无侵权风险, 企业还应在专利网全面查询。

1.2.5 市场销售情况 这部分内容一般由企业的市场部人员通过 IMS 等数据库获得; 除此之外, 还可以从原研产品的官方网站上获得, 原研企业每年年报中都会大致总结产品 1 年的销售情况。

1.3 临床价值评估

根据本品的适应证, 调研产品各适应证的当前及未来发病率、当前治疗现状——是否已有较好治疗手段或药品, 根据当前科学发展最前沿的病理研究及治疗理论——是否有其他更有临床优势的品种正在研或在审评, 初步判断本品的临床价值。

例如考虑到大气污染的因素, 未来肺癌的发病率会比较高, 企业立项时可以考虑; 如果原研是孤儿药, 需确定在中国是否符合罕见病的条件, 可以考虑在中国同步申报等。

此外, 应关注本品上市后的应用情况, 查看上市后不良反应报道, 是否有撤市等情况。美国上市后不良反应警戒制度相对比较完善, FDA 网站上分别有“药品召回”(Drug Recalls)、“药品监视: 安全信息和不良反应报告”(MedWatch: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program)以及“召回、撤市及安全警告”(Recalls, Market Withdrawals and Safety Alerts)3 个栏目, 通过这 3 个栏目, 可以关注到产品上市后异常情况。

Drug Recalls: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugRecalls/default.htm>

MedWatch : <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>

Recalls、Market Withdrawals 和 Safety Alerts:
<https://www.fda.gov/Safety/Recalls/default.htm>

对于有安全性问题的产品,企业立项时应结合其审评报告,再次分析其风险效益比。如果原研药上市前就知道该安全性问题,通常已经做过风险效益评估,企业可查阅审评报告了解关注,并结合当前的治疗情况进行再次分析;但如果该安全性问题是原研药上市后才发现的,仿制药企业应特别关注,评估该安全性问题是否可以解决,综合判断是否立项,并在后续的研发中予以关注。

1.4 市场价值评估

企业可购买 IMS 数据库等了解目标产品上市后的销售额和销售量、相同适应证品种市场占有率以及上市后逐年的变化情况,结合其临床价值以及该适应证其他在研或在审评品种,综合评估,预测其未来的市场发展前景。根据专利情况判断产品预计上市时的市场。

此外还应了解目标产品仿制药上市情况,预测未来的市场竞争,确定是否值得仿制。

1.5 注册、专利及研发可行性的评估

根据原研的排他期确定最晚什么时候可以申报,是否有提前的可能,如挑战专利等。

根据 FDA 规定,美国新的化学药物有 5 年的数据排他期,孤儿药有 7 年的市场排他期,新的适应证有 3 年的市场排他期。在数据排他期内不接受仿制药企业的申报,但是如果挑战专利(避开专利或宣告专利无效),可以提前 1 年申报。首仿若审评通过且挑战专利成功或在 30 个月内诉讼无果,则该仿制药企业可以获得 180 d 的市场独占^[3-4]。

因此,要结合公司的研发、法律团队情况,确定是否要挑战专利。如果挑战专利,要考虑研发能否做到、法律方面能否应对。

另外,如果要挑战专利,需要确定挑战哪些专利,通常考虑以下方面:①挑战相对比较好挑战的;②挑战专利到期最久的。

国外知名的仿制药企业大都有庞大的律师团队对专利进行分析,制定应对策略,国内企业如果暂时缺乏相关人才可以考虑外聘。

最后还要了解本品的处方工艺,看是否有特殊工艺或新型工艺,预估是否有研发难点,是否能够解决。

1.6 公司设备配备

评估目前公司的生产条件能否满足、是否需要配备新的设施设备、生产线是否需要升级或新建等。

1.7 公司战略吻合

综合上述信息,判断本品与公司整体战略是否一致。

2 开发及注册策略制定

所有信息收集评估完成,项目立项后,基本可以确定产品的研发和注册策略。

2.1 开发及注册策略通常要考虑的问题

①是否要挑战专利;②预计申报哪些适应证(如有些适应证尚在保护期内,可以考虑暂时不刊载该适应证);③预计大致研发、申报和上市时间;④上市计划(由于挑战专利的首仿药通常具有 180 d 的市场独占期,因此企业应好好利用,在获批后第一时间上市,最大可能地获得价值);⑤获批上市后变更计划。

通常建议企业制定 2 套注册策略,以降低产品风险。

2.2 以甲苯磺酸索拉非尼为例的产品开发及注册策略的制定思路

本品 2005 年 12 月获批,批准的适应证为晚期肾细胞癌,作为孤儿药,独占期到 2012 年 12 月;后续又陆续增加了肝细胞癌以及局部复发或转移性、进行性、分化型甲状腺放射性碘治疗难治的肿瘤,最后一个新增适应证(甲状腺癌)2017 年 11 月 22 日获批,因此本品最后独占期到 2020 年 11 月 22 日。橙皮书收录的专利信息见图 1。

在 USPTO 网站上可以查到各个专利的具体权力范围。本品最后一个到期的专利是制剂专利,通常挑战难度不大;再者是晶型专利,2027 年到期;其他专利基本可以避开。因此,晶型专利对本品仿制药的上市时间影响最大,故相关策略以是否挑战晶型专利为核心来制定。

2.2.1 方案 A 尝试 PIV(挑战专利)+PIII(等待专利到期后再上市)申请,挑战 2027 年晶形专利及 3 年后尚未到期的专利,3 年后预计到期的专利可以一并挑战,或者也可以按 PIII 声明,即等这些专利到期后再上市;预计 18 个月后完成研发,审评周期预计 10 个月,获批后上市。申报所有的适应证。

Patent Data

Product No	Patent No	Patent Expiration	Drug Substance	Drug Product	Patent Use Code	Delist Requested	Submission Date
001	7235576	01/12/2020	DS	DP			
001	7351834	01/12/2020	DS				
001	7897623	01/12/2020		DP			
001	8124630	01/12/2020			U-1459		12/16/2013
001	8618141	02/11/2023			U-1480		01/30/2014
001	8841330	01/12/2020			U-1696		05/15/2015
001	8877933	12/24/2027	DS	DP	U-1624		12/22/2014
001	9737488	09/10/2028		DP	U-1480 U-1696 U-2107		09/20/2017

图 1 FDA 橙皮书收录的甲苯磺酸索拉非尼的专利

Fig. 1 The patents of sorafenib tosylate (Nexavar) tablet contained in FDA's Orange Book

该方案难点及注意事项：①本品为 BCS II 类，晶性可能会影响溶解度，因此相关研究需要提前；②申报后 30 d 内将会开始专利诉讼，需提前做好准备；③如果专利诉讼胜诉，则获批后将可能获得 180 d 市场独占，因此市场部需提前布局准备。

2.2.2 方案 B 如 18 个月不能完成避开晶型专利的研发，则只挑战最后一个专利即可，确保 2027 年 12 月上市本品。

3 讨论

立项评估并不能做到百分百正确无误，企业可以各自设立自己的立项标准，只要在可接受范围内，即可进行。

此外，所有的评估以及策略制定都不是孤立的，要结合其他各项综合进行，例如一个产品避专利或不避专利，其研发的难易程度就会有区别，

上市时间也会有区别，对应上市时的市场情况也会有区别，所以要综合判断评估。

REFERENCES

- [1] 国家药品监督管理局. 总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见 [EB/OL]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0844/220706.html>, 2017-12-28/2018-02-25.
- [2] 国家药品监督管理局. 总局关于仿制药质量和疗效一致性评价工作有关事项的公告 [EB/OL]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/176734.html>, 2017-08-25/2018-02-25.
- [3] U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Frequently Asked Questions on Patents and Exclusivity [EB/OL]. <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/ucm079031.htm#howlongexclusivity>, 2018-05-02/2018-07-12.
- [4] 霍春芳, 吕霖, 李慧. 美国仿制药专利挑战制度及策略[J]. 中国发明与专利, 2017, (11): 28-33.

收稿日期: 2018-02-25

(本文责编: 李艳芳)