

仿制药一致性评价工作的进展与展望

王俏瑾¹, 陈珏^{2*} (1.杭州中美华东制药有限公司, 杭州 310000; 2.浙江省药品监督管理局, 杭州 310000)

摘要: 目的 研究分析当前仿制药质量和疗效一致性评价的现状及存在问题, 提出推进仿制药一致性评价的建议。方法 梳理并分析我国基本药物化学药品目录中口服固体制剂的品种情况、持有文号的生产企业情况、参比制剂公布情况及实施仿制药一致性评价中的问题。**结果** 低价药、独家品种开展一致性评价比例偏低, 未来可及性风险不容忽视。**结论** 生产企业要落实评价主体责任, 以提高质量作为企业发展要务; 相关管理部门应加快出台激励政策, 助推企业开展仿制药一致性评价。

关键词: 仿制药; 一致性评价; 进展

中图分类号: R951 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)04-0499-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.04.024

引用本文: 王俏瑾, 陈珏. 仿制药一致性评价工作的进展与展望[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(4): 499-502.

Progress and Prospect of Generic Drug Consistency Evaluation

WANG Qiaojin¹, CHEN Jue^{2*} (1.Hangzhou Zhongmeihuadong Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310000, China; 2.Zhejiang Drug Administration, Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the current status and existing problems in quality and efficacy consistency evaluation of generic drugs, and to propose suggestions for facilitating generic drug consistency evaluation. **METHODS** The product varieties, approval numbers held in manufacturers, publicity of reference products, as well as the problems identified in implementing generic drug consistency evaluation were summarized and analyzed for the oral solid dosage forms of the chemical generic drugs included in the National Essential Medicines List. **RESULTS** The proportions of low-price and exclusive products involved in consistency evaluation remain relatively low, implicating that future accessibility risk was not negligible. **CONCLUSION** The manufacturers are expected to assume their responsibilities in consistency evaluation and focus on quality improvement in their development; the competent regulatory authorities are expected to accelerate the issuance of incentive policies and measures, so as to facilitate generic drug consistency evaluation for the manufacturers.

KEYWORDS: generic drug; consistency evaluation; progress

仿制药是指原研药(又叫专利药)专利到期后上市的仿制品, 也被称为非专利药。《药品注册管理办法》中规定, 仿制药应当与原研药具有同样的活性成分、给药途径。与原研药相比, 仿制药价格低, 可有效降低医疗支出, 提升大众医疗水平, 维护公众健康等, 具有良好的经济效益和社会效益, 是一项巨大的社会公共财富。无论是在制药发达的欧美国家, 还是拥有新兴市场的亚洲国家, 药品消费的主流都是仿制药。

原国家食品药品监督管理总局(以下简称CFDA)曾开展过上市药品的质量评价性验证工作, 结果显示, 仿制药总体质量有保证, 但部分

产品与原研药存在一定差距, 主要体现在体外溶出度和体内生物等效性, 这 2 项指标是反映药品等效的重要指标。

2015 年 8 月国务院发布了《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44 号), 标志着药品医疗器械审评审批制度改革正式启动。其中推进仿制药质量和疗效一致性评价(以下简称“一致性评价”)是改革的重点任务之一。

2017 年 2 月, 国务院印发《“十三五”国家药品安全规划》, 将一致性评价列入产品质量升级工程。同年 8 月 CFDA 发布了《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

作者简介: 王俏瑾, 女, 工程师 Tel: 13071871080
E-mail: juechen500@hotmail.com

E-mail: 1615357499@qq.com

*通信作者: 陈珏, 女, 硕士, 副主任药师 Tel:

100 号)。对一致性评价工作各环节进行了优化调整,旨在保障受理、审评、检查和检验等环节顺畅衔接,确保评价标准统一,对参比制剂、生物等效性试验、原研地化品种、欧美日上市品种、一致性评价申报、一致性评价审评等相关问题进行了细化规定,表明一致性评价工作扎实推进。

本研究以 CFDA 2017 年 8 月 21 日发布的《关于企业开展 289 目录内仿制药质量和疗效一致性评价基本情况信息》[“289 目录”是指根据 CFDA《关于落实〈国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见〉有关事项的公告》(2016 年第 106 号)所公布的 2018 年底前须完成仿制药一致性评价品种目录]、12 月 8 日发布的《289 目录品种参比制剂基本情况表》为依据,运用数据分析、风险评估方法,分析了 289 目录品种启动研究现状、持有文号的生产企业情况、参比制剂情况,研究分析我国一致性评价的现状其原因,为一致性评价工作的顺利实施提供建议。

1 仿制药一致性评价的基本情况

1.1 仿制药一致性评价的范围

国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见(国办发〔2016〕8 号),对仿制药一致性评价的范围进行了描述:化学药品新注册分类实施前批准上市的仿制药,包括国产仿制药、进口仿制药、原研药品地化品种,凡未按照与原研药品质量和疗效一致性原则审批的,均须开展一致性评价。

CFDA 2017 年 3 月 28 日发布的《关于发布仿制药质量和疗效一致性评价品种分类指导意见的通告》(2017 年第 49 号)中进一步明确,将仿制药品种分为 6 类:原研进口上市品种;原研企业在中国境内生产上市的品种;进口仿制品种;国内仿制品种;改规格、改剂型、改盐基(“三改”)的仿制品种;国内特有品种^[1]。

按照要求,2007 年 10 月 1 日前批准上市的国家基本药物目录(2012 年版)中 289 个化学药品仿制药口服固体制剂原则上应在 2018 年底前完成一致性评价;其他化学药品仿制药口服固体制剂,企业可自行组织一致性评价工作,自首家品种通过一致性评价后,其他药品生产企业的相同品种,原则上应在 3 年内完成一致性评价。

1.2 289 目录品种开展一致性评价现状

根据统计,289 个基药品种涉及 17 740 个批

准文号(或注册证号)^[2]。

分析企业开展 289 目录内一致性评价基本情况表^[3],289 目录内已启动一致性评价研究的有 274 个品种,占品种总量的 94.8%。另有 15 个品种未开展评价,其中 12 个品种,持有文号企业并不打算放弃一致性评价,只是目前尚未启动研究,占品种总量的 4.2%;3 个品种,持有文号企业拟放弃一致性评价,占品种总量的 1%。总体来说 289 目录内大部分品种已启动一致性评价工作。

研究分析 289 目录内的品种启动一致性评价研究的情况,以持有同品种文号的企业数为横坐标,以同品种开展研究的企业数所占比率为纵坐标,做出散点图发现:同一品种持有文号的生产企业数量越多,该品种启动一致性评价研究的企业数量就越少。结果见图 1。

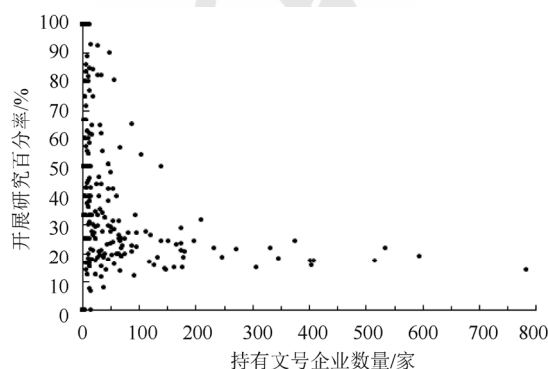


图 1 289 目录已开展评价的品种情况

Fig. 1 Situation of products had been carried out consistency evaluations in the list of 289 essential drug

进一步细化分析,将 289 目录里的品种分为文号分散品种、文号集中品种和独家品种 3 类。将持有文号的生产企业数量>50 家的品种归类为文号分散品种;将持有文号的生产企业数量在 2~50 家之间的品种,归类为文号集中品种;将持有文号的生产企业数量仅为 1 家的品种,归类为独家品种。289 目录品种分类及构成情况见表 1。

表 1 289 目录各品种数量及占比情况

Tab. 1 Quantity and composition ratio of various varieties in the list of 289 essential drug

分 类	持有文号的生产企业数量/家	品种数量/个	占比/%
文号分散品种	>50	71	24.6
文号集中品种	2~50	196	67.8
独家品种	1	22	7.6
合计		289	100.0

分类统计发现, 71 个文号分散品种中, 4 个品种持有>500 个批准文号, 启动研究的企业比例<20%; 31 个品种持有 100~500 个批准文号, 其中仅 2 个品种(阿莫西林胶囊、盐酸二甲双胍片)启动研究的企业比例>50%, 29 个品种启动研究的企业比例<30%; 36 个品种持有 50~100 个批准文号, 其中有 3 个品种(奥美拉唑肠溶胶囊、阿奇霉素片、辛伐他汀片)启动研究的企业比例>50%, 有 17 个品种启动研究的企业比例<20%。

在 196 个文号集中品种中, 启动一致性评价研究的企业数占持有文号的企业总数量 50%以上的品种有 98 个。

在 22 个独家品种中, 13 个品种已启动一致性评价, 9 个未启动研究的品种中有 3 个品种企业拟放弃评价。独家品种的特点是具有市场垄断性, 不存在药品招标采购政策压力, 企业开展一致性评价的积极性相对较差。

1.3 企业启动研究 289 目录品种的情况

分析企业开展 289 目录内一致性评价基本情况表^[3], 有 117 个品种启动评价的企业数量<3 家。33 个品种启动研究的企业数>30 家, 其中竞争最激烈的前 3 名是甲硝唑片(118 家企业开展评价)、诺氟沙星胶囊(114 家企业开展评价)、复方磺胺甲噁唑片(109 家企业开展评价)。

2 289 品种目录参比制剂情况

根据《289 目录品种参比制剂基本情况表》^[4]以及最近国家药品监督管理局发布的参比制剂目录, 289 目录内品种参比制剂情况如下: 已明确公布参比制剂的有 189 个品种, 未公布参比制剂的尚在研究中的有 149 个品种(涉及“三改”品种 123 个及国内特有品种 15 个), 不推荐参比制剂的有 39 个品种(涉及国内特有品种 7 个)。

3 通过一致性评价情况

从 2017 年 12 月 29 日 CFDA 关于发布通过仿制药一致性评价药品的公告(第一批)(2017 年第 173 号)开始, 到 2018 年 7 月 23 日, 已公告 5 批 29 个品种 57 个批准文号通过一致性评价。同时随着一致性评价工作的常态化, CFDA 不再分批公告通过品种。通过对《中国上市药品目录集》的查阅, 截至 2018 年 10 月 10 日, 通过品种(包括视同通过品种)已有 58 个品种 98 个批准文号, 其中属于 289 目录的有 18 个品种 32 个批准文号, 浙江、

江苏、四川、广东等省份走在了全国一致性评价工作的前列。结果见图 2。

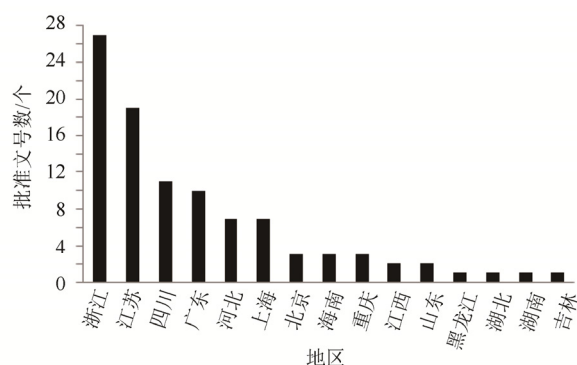


图 2 已获批准的一致性评价品种地区分布

Fig. 2 Regional distribution of the varieties that had been evaluated by consistency

4 仿制药一致性评价实施过程中的问题

本研究对仿制药一致性评价存在的问题进行分析, 发现主要有以下问题: ①个别低价药、独家品种启动一致性评价研究的相对比例较低, 未来如果不通过一致性评价, 批准文号将被注销, 市场存在可及性风险; ②改剂型、改规格、改盐基(“三改”)品种及国内特有品种存在参比制剂的不确定性以及企业对研究方案没有把握, 因此推进速度较慢; ③一致性评价研发需投入大量人力、财力、精力, 但是当通过一致性评价的品种并不能给企业带来商业获益的时候, 很大程度上将影响企业投入资金开展研究的积极性。

5 建议、意见和对策

仿制药一致性评价是我国医药产业高质量发展、高水平治理的重要举措, 作为国家战略强势推进, 需要构建协同机制, 激励企业落实主体责任。各级地方政府要切实落实相关政策, 通过招标价格、采购、医保支付和税收等方面优惠政策来鼓励企业开展一致性评价工作, 建议如下。

5.1 药品生产企业落实评价主体责任

药品生产企业应审时度势, 落实评价主体责任。要充分利用政策红利, 综合评估、优选品种, 避开竞争压力大的品种。对于独家品种生产企业, 市场份额与产品认可度高, 应尽早开展一致性评价。

5.2 构建完善短缺品种药及低价药供应的长效保障机制^[5]

建议继续推进短缺品种药及低价药定点生产

或委托生产政策, 加强国家药品储备功能, 完善动态监测平台和预警机制^[6]。

5.3 落实相关配套激励政策

建议地方政府根据国务院办公厅印发的《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》(国办发〔2018〕20号)文件精神, 尽快出台通过一致性评价的药品在招标采购、临床使用、医保支付等方面与原研药同质、同价、同支付的切实可行的落地政策, 释放改革红利。目前已有重庆、安徽、福建、浙江、天津、陕西、河北等省份相继出台医保支付政策, 明确将通过一致性评价的品种在集中采购时, 与原研药享受同等政策。

5.4 加大专项产业基金扶持

建议政府资金按照项目的开发周期, 分阶段给予支持, 以获得更好的连续性。同时, 在提供资金支持的同时, 地方政府要加大跟踪持续服务力度, 针对品种在一致性评价工作中遇到的困难和问题, 及时协调、整合各种资源, 助推企业开展一致性评价。

REFERENCES

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 关于发布仿制药质量和疗效一致性评价品种分类指导意见的通告(2017年第49号) [EB/OL]. (2017-04-05)[2018-05-07]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/171385.html>
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 关于2018年底前须仿制药质量和疗效完成一致性评价品种批准文号信息 [EB/OL]. (2016-08-17)[2018-05-07]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1757/163161.html>
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 关于企业开展289目录内仿制药质量和疗效一致性评价基本情况信息 [EB/OL]. (2017-08-21)[2018-05-07]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1757/176275.html>
- [4] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 关于更新《289目录品种参比制剂基本情况表》的通知[EB/OL]. (2018-02-14) [2018-05-07]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314366>.
- [5] TAO L B. Drug shortage: experiences and implications form developed countries [J]. Chin J Health Policy(中国卫生政策研究), 2008, 1(3): 38-42.
- [6] 焦莎莎, 贾利利. 浅析低价药供应不足的现状及应对策略 [J]. 科技展望, 2016(14): 291.

收稿日期: 2018-05-08

(本文责编: 李艳芳)