浅析生物制品专利纠纷早期解决机制的不同模式

王 秀[1]，姚雪芳[2]，丁锦希[1,3]*
（1. 中国药科大学国际医药商学院，江苏南京 211198；2. 南京中医药大学卫生经济管理学院，江苏南京 210023；
3. 中国药科大学医药市场准入政策研究中心，江苏南京 211198）

摘要：中国已初步构建生物制品专利纠纷早期解决机制（early resolution mechanism of patent disputes，ERMPD），但是制度尚不完整。该文在厘清生物制品 ERMPD 的内涵、意义、模式类型和典型国家机制内容的基础上，探讨模式选择因素，从而为中国未来健全生物制品 ERMPD 提供参考。当前，完整的生物制品 ERMPD 可分为“软链接模式”和“硬链接模式”两种。模式选择受模式效应、产业发展、专利保护特点、国际贸易战略等因素影响。建议中国未来在健全生物制品 ERMPD 时，结合上述因素，选择更适合本国国情的制度模式。

关键词：生物制品；专利纠纷；早期解决机制；模式选择；软链接；硬链接
中图分类号：R951 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188(2022)11-1387-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.11.001

Analysis of different modes of early resolution mechanism of patent disputes for biologics

WANG Xiu[1], YAO Xuefang[2], DING Jinxi[1,3]*
(*1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China;*
2. School of Health Economics and Management, Jiangsu Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China;
3. Pharmaceutical Market Access Policy Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China)

Abstract: China has initially established early resolution mechanism of patent disputes (ERMPD) for biologics, but it is not yet complete. On the basis of clarifying the definition, function, type of the mechanism and content of typical national mechanism, this paper discusses the influencing factors of mode selection, so as to provide references for China to improve the ERMPD for biologics in the future. The present complete ERMPD for biologics can be divided into “soft linkage mode” and “hard linkage mode”. The model selection affected by factors such as mode function, industrial development, patent protection features, and international trade strategy. It is suggested that when improving the ERMPD for biologics in the future, China should combine the above factors and choose an institutional model that is more suitable for its national conditions.

Key Words: biologic product; patent dispute; mechanism for early resolution; model selection; hard linkage; soft linkage

生物制品具有特异性高、疗效显著、副作用小等优势，日益成为恶性肿瘤等疾病的主要治疗产品。近年来，生物创新药和生物类似药研发热度均不断攀升。2019 年，中国生物制品研发管线总数高达 391 个，居全球第一。其中生物类似药 251 个，占比 64.2%[1]，使得生物制品的专利保护问题日益凸显。2021 年，国家药品监督管理局、国家知识产权局发布《药品专利纠纷早期解决机制实施办法（试行）》，其中初步构建了生物制品专利纠纷早期解决机制（early resolution mechanism of patent disputes，ERMPD），但该机制仅有专利信息登记和专利声明两个环节，国务院药品监督管理部门根据技术审评结论，直接决定是否批准生物类似药上市[2]，即在

收稿日期：2022-03-08
作者简介：王秀，硕士研究生，研究方向：医药政策法规研究。
通信作者：丁锦希，教授，博士生导师，研究方向：医药政策法规、医药市场准入与药物经济学研究。

生物类似药上市前缺少了将专利诉讼与上市审批进行实质链接的环节，使生物类似药上市后的侵权风险仍较大。因此，从制度供给建设和需求来看，中国未来健全生物制品 ERMPD 已成必然趋势[3]。本文将在厘清生物制品 ERMPD 的内涵、意义、模式类型和典型国家机制内容的基础上，探讨模式选择的影响因素，以期为中国未来健全生物制品 ERMPD 提供参考。

1 生物制品 ERMPD 分析

1.1 制度内涵与意义

生物制品 ERMPD，是指将生物制品的上市审批程序与专利纠纷解决程序相衔接的制度。和专利期限补偿制度等单方面激励创新的制度不同，生物制品 ERMPD 正如其名，赋予生物创新药方和生物类似药方在生物类似药获批上市前解决专利纠纷问题的机会，从而达到既可以保护专利权人合法权益，鼓励生物制品研发创新，又可以降低生物类似药专利侵权风险，推动生物类似药产业高质量发展，实现多方非零和博弈效果。

1.2 全球制度情况概览

目前，全球已有 26 个国家建立了药品 ERMPD[4]，其中美国、韩国、加拿大等国家建立了完整的生物制品 ERMPD。按“除初步禁令等侵权救济手段外，生物创新药方是否能够影响生物类似药注册审批、上市销售进程”，可将完整的生物制品 ERMPD 划分为两种模式：一是软链接模式，即不能影响，但是有促进创仿双方在早期解决专利纠纷的环节，如美国；二是硬链接，即能影响，如韩国、加拿大、新加坡、墨西哥和阿拉伯联合酋长国。该模式下通常生物制品和化学药适用相同的 ERMPD。

2 典型模式分析

本文选取软链接和硬链接模式的典型国家即美国和韩国，对其机制关键环节进行剖析，从而阐明两种模式在推动创仿双方在生物类似药获批上市前解决专利纠纷问题的方式差异。

2.1 软链接模式：美国

2010 年，美国通过了《生物制品价格竞争与创新法案》(Biologics Price Competition and Innovation Act，BPCIA)，创建了不同于化学药的生物制品 ERMPD，标志着全球首个仅适用于生物制品的 ERMPD 正式建立。美国生物制品 ERMPD 包括专利信息交换、专利信息登记、谈判诉讼范围、第一阶段诉讼、第二阶段诉讼五个环节。

专利信息交换：在生物类似药注册申请被食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration，FDA) 受理的 20 d 内，生物类似药方可以向生物创新药方提供生物类似药简化申请副本、制造流程等信息，并就专利是否有效、可实施、被侵犯等阐述各自观点。

专利信息登记：生物创新药方应在向生物类似药方提供列明其认为被生物类似药侵犯的专利清单的 30 d 内，将该清单和相应的专利到期日提交给 FDA。FDA 应当在 30 d 内登记于紫皮书 (Purple Book) 即《FDA 批准的生物制品数据库》中。

谈判诉讼范围：双方就第一阶段诉讼范围进行为期 15 d 的谈判。如果双方意见一致，则形成共同认可的专利侵权诉讼清单；反之，则形成包含双方立场的专利侵权诉讼清单，但该清单上生物创新药方所列专利数量不能超过生物类似药方所列专利数量，除非生物类似药方未列专利，则生物创新药方可列 1 项。

第一阶段诉讼：双方在形成专利侵权诉讼清单之日起 30 d 之内，进行诉讼。不过，FDA 仍会实施技术审评，并对符合要求的生物类似药授予上市许可，允许上市销售。

第二阶段诉讼：生物类似药方应在生物类似药商业销售前 180 d 前通知生物创新药方。在生物创新药方收到通知之后，生物类似药方和生物创新药方均可以提起诉讼，但诉讼范围不包括第一阶段诉讼已经涉及的专利。此外，生物创新药方可在生物类似药商业销售前申请初步禁令，从而阻止生物类似

药方进行商业制造或销售等，直至法院作出判决。

2.2 硬链接模式：韩国

按照“生物创新药方影响生物类似药注册审批、上市销售进程的方式”，可以将硬链接模式分为两种，一是设置等待期，二是在生物类似药提交注册申请后，专利主管部门主动对专利问题进行判定并告知药品注册审批部门，药品注册审批部门不批准侵权的生物类似药。第二种易使专利主管部门成为被起诉对象，增加工作负担，所以当前的主流是第一种，典型国家为韩国。

2015 年，韩国通过了《药事法修正案》(Amendment of the Pharmaceutical Affairs Act)，实施了适用于化学药和生物制品的 ERMPD。韩国生物制品 ERMPD 包括信息公示、专利声明、等待期和独占期四个环节。

专利信息登记：化学创新药方 / 生物创新药方在药品获批后 30 d 内或专利授权后 30 d 内（专利申请日应在药品获批前）向食品药品安全部 (Minister of Food and Drug Safety，MFDS) 申请将相关专利信息登记在药品专利清单中。MFDS 将通过审查的药物活性成分、剂型、组成和用途等四类专利登记于药品专利清单中。

专利声明：化学仿制药 / 生物类似药方自提交上市申请之日起 20 d 内，应对照药品专利清单中化学创新药 / 生物创新药相关专利做出专利声明。专利声明有六类（详见表 1），除前三种，化学仿制药方 / 生物类似药方应自提交上市申请之日起 20 d 内，向化学创新药方 / 生物创新药方和专利权人发出专利挑战通知，并向 MFDS 提交可以证明其已发出通知的书面文件。

等待期：化学创新药方 / 生物创新药方自收到通知之日起 45 d 内，可向 MFDS 申请获得等待期。MFDS 进行审查并对符合条件的申请给予 9 个月等待期。在等待期内，化学创新药方 / 生物创新药方可就专利纠纷问题提起诉讼或请求行政裁决，MFDS 仍会实施技术审评，并授予上市许可，但不允许上市销售。

表 1 韩国药品 ERMPD 的六类声明

Table 1 Six types of statements of ERMPD for drug in Korea

声明类型	具体内容
一类声明	药品专利清单所列专利的保护期届满
二类声明	申请人在专利保护期届满后始上市销售化学仿制药/生物类似药
三类声明	化学创新药方/生物创新药方和专利权人同意申请人不提交专利声明
四类声明	化学仿制药/生物类似药不属于药品专利清单中已登记专利范围
五类声明	专利清单中所列专利无效
六类声明	药品专利清单中所列专利的注册违法

独占期：首个提交化学仿制药 / 生物类似药申请（如果同日有多人提交申请，则均适用）或者首个向韩国知识产权审判与上诉委员会，提出专利无效宣告请求、专利保护期延长无效请求或反向确认专利权范围请求，且被支持的申请人可获得 9 个月的独占期。

2.3 模式比较小结

软链接模式要求生物创新药方和生物类似药方就专利、制造流程、诉讼范围等内容进行沟通协商，保障生物创新药方获知专利侵权风险。在此基础上，通过明确专利纠纷诉讼时点，实现推动双方在生物类似药获批上市前解决专利纠纷问题的效果。

而硬链接模式通过设置等待期，赋予生物创新药方在此期间内就专利纠纷问题提起诉讼或请求行政裁决的权利，且不允许生物类似药上市销售，实现推动双方在生物类似药获批上市前解决专利纠纷问题的效果。

3 模式选择的影响因素

一国选择何种模式的生物制品 ERMPD，受到多种因素影响，不仅要基于模式效应、产业基础、专利保护特点，也需要考虑贸易战略等因素。

3.1 模式效应

生物制品 ERMPD 的建立，使创仿双方拥有在生物类似药获批上市前解决专利纠纷问题的机会，利于保护专利权人合法权益，鼓励新药研究和促进

高水平生物类似药发展。不过，两种模式环节设置不同使得实施效果有所差异。

在软链接模式方面，美国生物制品 ERMPD 中专利信息交换、商业销售前通知、初步禁令等环节让生物创新药方能够了解生物类似药专利侵权的风险并进行应对，即可以保护生物创新药的专利权。此外，由于初步禁令获得难度较大，加之生物创新药方无法通过其他手段影响生物类似药的注册审批、上市销售进程，所以对生物类似药上市影响较小。截至 2020 年末，在已于美国上市销售的 18 种生物类似药中，除 10 种与生物创新药方达成和解的，有 4 种在地区法院没有作出判决前已上市销售，占比达 50%（详见表 2）。

在硬链接模式下，如果生物类似药方发出专利挑战并引发生物创新药方提起专利侵权诉讼（韩国包括行政裁决），则生物类似药需要进入等待期环节。在该环节，生物类似药不能获得上市许可或上市销售。因此，相较于软链接模式，硬链接模式更好地保护了专利权，但也会造成生物类似药上市受阻。有学者统计了 2015 年 3 月至 2019 年 12 月间韩国药物活性成分专利挑战情况，发现无一例是生物制品。这意味着韩国的生物类似药方只是被动等待生物创新药活性专利到期 [5]。

3.2 产业发展

鉴于不同模式对生物创新药和生物类似药的影响不同，因此一国在选择建立何种制度模式时需和本国生物制品产业发展相匹配，从而在激励创新药与发展类似药间达成平衡，有效助推本国生物医药产业良好发展。

以美国为例，ERMPD 使创新药方权利更为明确，尽早清晰专利侵权的潜在风险 [6]，有利于激励研发创新，且硬链接模式较软链接模式激励效果更为明显，所以从制度效应来看，美国应当更倾向于实施硬链接模式的生物制品 ERMPD。但是，美国在制度设置时其生物制品产业发展情况存在特殊性。一方面，生物类似药发展较晚。截至 2009 年，欧盟已批准 10 余种生物类似药 [7]，而美国尚未有生物类似药获批，生物创新药的价格居高不下，给患者带来了沉重的经济负担，如当时最畅销的修美乐 Humira（阿达木单抗 adalimumab），年均治疗费用高达 51 000 美元。另一方面，生物制品的市场需求巨大。截至 2009 年，美国上市销售药品中有 20% 是生物制品 [8]。在此背景下，美国需要在保障创新权益的同时，考虑刚开展简化审评的生物类似药的发展，即不宜设置过重的链接负担，因此美国选择了软链接模式。

3.3 专利保护特点

生物制品 ERMPD 的对象是生物制品专利，因此一国在选择建立何种模式的生物制品 ERMPD 时，还应考虑生物制品专利保护特点。相较于化学仿制药，生物类似药更容易实现专利规避，原因有以下两点。

①“相似性”审评标准：和化学药相比，生物制品具有分子量大、空间结构和理化性质复杂、稳定性差等特点，所以生物类似药难以像化学仿制药

表 2 美国在专利纠纷诉讼结束前上市销售的生物类似药

Table 2 Biosimilars marketed in the United States before the end of patent dispute litigations

生物类似药商品名（通用名）	生物类似药持有人	参照药品	获批日期	上市销售日期	地区法院判决日期	案件号
Zarxio（Filgrastim-sndz）	山德士Sandoz	优保津Neupogen	2015. 03	2015. 09	2017. 12	No. 14-cv-04741-RS No. 16-cv-02581-RS
Nivestym（Filgrastim-aafi）	赫升瑞Hospira（Pfizer）		2018. 07	2018. 10	截至2021. 10 未有结果	—
Inflectra（Infliximab-dyyb）	赛特瑞恩Celltrion	类克Remicade	2016. 04	2016. 11	2018. 07	No. 17-11008-MLW
Fulphila（Pegfilgrastim-jmdb）	迈兰Mylan	倍血添Neulasta	2018. 06	2018. 07	2019. 09	No. 2:17-cv-01235-MRH

一样做到和参照药品完全一致[9]。因此，各国化学仿制药的评价多遵循“等同性原则”或“一致性原则”，然而生物类似药的评价遵循“相似性原则”[10]，比如，美国允许生物类似药与参照药品在临床非活性成分方面存在微小差异，使得认定生物类似药侵犯参照药品专利更为困难。

②专利保护范围：根据《专利审查指南》，马库什权利要求是指一项申请在一个权利要求中限定多个并列的可选择要素的权利要求，且应符合《专利法》中关于单一性的规定，即所有可选择化合物具有共同的性能或作用，以及共同的结构或属于该发明所属领域中公认的同一类别化合物。

由于马库什权利要求中可选择要素数量并无限制，所以从理论层面而言一个马库什权利要求可包含无限多个具体化合物，即保护范围广。马库什权利要求被广泛应用于化学药专利申请中，所以化学仿制药通常难以规避化学创新药的专利。然而，由于生物制品的蛋白质中某个氨基酸序列变化都可能导致功能差异，即不符合单一性的要求，所以在申请专利时难以采用马库什权利要求，只能将专利保护范围缩小至某个特定的蛋白质序列或和其高度相似的系列序列，即保护范围窄、保护力度弱[11]。因此相较于化学药，生物类似药规避参照药品的专利难度低，专利侵权可能性小。比如，截至 2020 年末，美国地方法院对 10 起生物类似药专利侵权案件作出判决，仅有 3 起被判决侵权。而在化学药方面，有学者对美国 2000 年至 2009 年间化学仿制药专利挑战情况进行梳理，发现法院判决的 171 起案件中，化学仿制药申请人败诉有 89 起，占比高达 52%[12]。

3.4 国际贸易战略

在国际经贸联系日益紧密的背景下，国际贸易协定逐渐成为开拓世界市场，推动本国经济增长的重要手段。一些创新水平较强的国家，出于国际贸易中知识产权保护的考量，常常在区域或双边贸易协定中会积极推行，包括生物制品 ERMPD 在内的知识产权保护政策。而各国通常会基于本国整体利益决定是否签署该协定。这是部分生物制品产业基础不强的国家反而采用硬链接模式的直接原因。以韩国为例，其出于促进商品出口，推动经济发展，增加就业机会等因素考虑[13]，于 2007 年和美国签订《韩美自由贸易协定》。不过，根据该协定，韩国需要实施硬链接模式的生物制品 ERMPD。但是，近年来签署的部分区域或双边贸易协定中会明确各国在建立包括生物制品在内的药品 ERMPD 时，在模式选择上有一定自由，即可以选择软链接或硬链接模式，如 2019 年签署的《美国 - 墨西哥 - 加拿大协议》[14]。

4 启示和建议

一国在选择建立何种模式的生物制品 ERMPD 时，应做到模式效应与本国生物制品产业基础相匹配，还需考虑生物制品专利保护特点。不过，当模式选择和国家宏观层面战略如国际贸易战略相冲突时，可以进行调整。

当前，中国在产业发展方面，尽管生物类似药行业发展迅速，但仍处于起步阶段。截至 2020 年末，仅批准了 9 种生物类似药，临床需求尚未得到充分满足。比如，当前中国仅有 20% ～ 25% 的新诊断乳腺癌 (breast cancer) 患者，少于 10% 的结直肠癌 (colorectal cancer) 患者，小于 5% 的类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis) 患者使用生物制品治疗，美国同项占比分别为 70%、55% 和 25%[1]。在专利保护特点方面，生物制品“相似性”审评标准以及专利保护范围使得生物类似药更容易实现专利规避。当前中国生物制品相关专利侵权诉讼也非常罕见。在国际贸易战略方面，我国尚未签订规定生物制品 ERMPD 模式的协定，即留有操作空间。因此，如果中国拟在近期健全生物制品 ERMPD，考虑到上述情况建议选择软链接模式，从而在强化生物制品专利保护的同时，减少对生物类似药上市的阻碍，提升生物制品的可及性，保障民众的健康权。

参考文献：

[1] 中国外商投资企业协会药品研制和开发行业委员会. 中国

生物医药制药产业: 赋时发展, 择“机”带量, 共建共享“健康中国2030”[EB/OL]. (2020-11-23) [2021-12-22]. http://www.rdpac.org/index.php?r=site%2Fabout.

[2] 魏聪, 田甜, 杜国顺, 等. 中国特色药品专利纠纷早期解决机制的制度设计—以国外经验与国内现状的对比为视角[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(15): 1345-1354.

[3] 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.

[4] 曹红英, 宋蓓蓓, 王志超. 药品专利纠纷早期解决机制国际比较研究[J]. 电子知识产权, 2021(9): 4-14.

[5] Son KB, Choi N, Lee B, *et al*. Patent challenges and factors associated with successful patent challengers under the patent linkage system: recent evidence from South Korea after the Korea United States free trade agreement[J]. Global Health, 2021, 17(1): 116.

[6] 姚雪芳, 张国成, 丁锦希. 我国推行药品专利链接制度的可行性研究—基于利益相关方分析法[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(24): 2814-2820.

[7] European Medicines Agency. Medicines. Centrally authorised biosimilar medicines[EB/OL]. (2020-12-31)[2020-12-31]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar.

[8] Timmis R. The Biologics Price Competition and Innovation Act: potential problems in the biologic-drug regulatory scheme[J]. Nw J Tech & Intell Prop, 2015, 13(2): 215.

[9] 郭中平. 生物药和生物类似药研究的现状与发展[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(5): 1-6.

[10] 王兰. 生物类似药的研究进展及挑战[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(21): 2410-2424.

[11] 姚雪芳, 丁锦希, 李鹏辉. 基于美国与日本生物制品数据保护期限设置方法对比分析研究[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(10): 891-896.

[12] A Greene. Analyzing Litigation Success Rates[EB/OL]. (2010-02-15)[2022-01-08]. https://amlawdaily.typepad.com/pharmareport.pdf.

[13] 王河江, 吴振刚, 张虹萍.《韩美自由贸易协定》生效原因管窥[J]. 通化师范学院学报, 2013, 34(1): 66-68.

[14] Kilic B. NAFTA 2.0 Chapter 20 Pharmaceutical-related patent provisions[EB/OL]. (2019-02-11)[2021-12-22]. https://fdocuments.in/document/chapter-20-pharmaceutical-related-patent-ment-nafta-20-rebranded-by-the.html.

（编辑：史琦琪）