·新药述评与论坛·

新药加速审批形势下对专利管理工作的思考——基于奥希替尼研发历程的分析

杨　倩,靳春鹏,郑　茹,马秋娟
(国家知识产权局专利局专利审查协作北京中心,北京 100160)

[摘要]　奥希替尼在美国获得多种特殊审评模式激励,新药注册审批与专利审查的时间周期高度重合。本文通过回溯奥希替尼的研发历程及其专利策略的特点,分析了药品加速审评审批的全球大趋势下首创型新药和跟进型新药研发过程中的机遇与挑战,在此基础上,提出探索建立创新药专利专项审查管理工作机制,针对进入临床阶段的创新药开辟专利审查快速通道,为创制安全有效的新药保驾护航。

[关键词]　新药特殊审评模式;专利布局;专利管理;奥希替尼
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)24－2234－08

Reflections on patent management under the situation of accelerated approval of new drugs based on an analysis of the research and development process of osimertinib

YANG Qian, JIN Chun-peng, ZHENG Ru, MA Qiu-juan
(*Patent Examination Corporation Center of Beijing, China National Intellectual Property Administration, Beijing* 100160, *China*)

[**Abstract**]　The research and development process of osimertinib was prompted by new drug expedited programs in the US, which resulted in the highly coincident time periods of drug registration and patent examination. Based on the review of the research and development process and patent strategy of osimertinib, the opportunities and challenges of pioneering new drugs and follow-on drugs under the global trend of accelerating approval process were analyzed. The exploration of special patent examination management such as creating a fast-track for drugs undergoing clinical trials was proposed to strengthen the protection of innovations.

[**Key words**]　new drug expedited programs; patent strategy; patent management; osimertinib

肺癌在中国的发病率与死亡率均居首位,其中最常见的是非小细胞肺癌(NSCLC)[1]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)是NSCLC小分子靶向药的研究热点。已上市的EGFR-TKIs药物可以分为3代,第1代包括吉非替尼、厄洛替尼等,已经出现了*T790M*突变导致的耐药问题。第2代不可逆抑制剂阿法替尼等通过与靶标形成共价结合从而克服上述耐药问题,但是对靶标的特异性不高,临床应用受限。以奥希替尼(osimertinib,研发代号AZD9291)为代表的第3代EGFR-TKIs能够与酪氨酸激酶结合域Cys797残基形成共价键结合从而避免耐药,选择性更高、不良反应率更低,是目前新药的产出热点[2-3]。奥希替尼由瑞典阿斯利康制药有限公司(以下简称"阿斯利康")研发,临床使用

[作者简介]　杨倩,女,博士,副研究员,研究方向:医药领域知识产权政策。E-mail: cpuyangqian816@163.com。共同第一作者:靳春鹏,男,硕士,副研究员,研究方向:医药领域知识产权政策。E-mail: 616341829@qq.com。
[通讯作者]　马秋娟,女,博士,研究员,研究方向:医药领域知识产权政策。联系电话:(010)53960066,E-mail: maqiujuan@cnipa.gov.cn。

其甲磺酸盐形式,于 2015 年 11 月在美国上市,2017 年 3 月在我国上市,成为第 1 代 EGFR-TKIs 耐药后并且携带 *T790M* 突变的 NSCLC 患者的一线治疗药物[4-5]。

在奥希替尼的研发阶段,第 1 代 EGFR-TKIs 的耐药性问题日益凸显,临床上对于突变型 NSCLC 治疗药物有迫切的需求。作为全球首个第 3 代 EGFR-TKIs 药物,奥希替尼在美国获得了多项特殊审评模式资格认证,研发上市速度明显加快,从临床试验到获批上市仅花费 2.5 年[6]。对此,阿斯利康采用了超常规的专利策略,积极主张权利以巩固首创新药的地位,确保在奥希替尼上市前确认物质专利权利。但是,抢先布局过程中针对母核与可变基团的挖掘不够充分,为其他企业跟进创新留下了可操作的空间。本文通过分析奥希替尼的研发上市策略和专利布局策略中的特点,对当前新药创制全面提速、同领域新药竞争日趋激烈大环境下的专利管理工作进行探讨。

1 突破性治疗药物的研发周期明显缩短

1.1 特殊审评模式加速新药研发进程 未被满足的临床需求是新药研发的永恒动力。为了加速具有显著临床优势的新药上市,各国均制定了优化新药审评审批流程的激励政策。以美国为例,其先后设立了包括优先审评(priority review)、加速审批(accelerate approval)、快速通道(fast track)和突破性疗法(breakthrough therapy)在内的多种新药特殊审评模式。其中,优先审评模式是为了解决药品注册申请积压、加快临床急需且具有显著治疗优势新药的审评速度而设立的,将关键节点审评周期从 10 个月压缩到 6 个月左右。加速审批是为了加快治疗严重或危及生命疾病的新药上市而设置的条件性批准模式。快速通道是通过在药物研发早期阶段进行介入指导、滚动审评从而加速药物研发和审评过程的模式。突破性疗法是旨在加快恶性肿瘤等疾病治疗药物的研发上市进程而设置的在临床研究阶段具有更大指导力度的模式。这几种特殊审批模式在新药研发上市进程中发挥作用的阶段并不相同。在新药研发早期,企业可以申请获得快速通道、突破性疗法资格认证,接受美国药品监督管理部门的指导,加快临床研究进程,在后期通过加速审批、优先审评模式则可以进一步缩短审评审批时间。

在抗肿瘤药物领域,具备迫切的临床需求并具有明显治疗优势的新药往往能够获得多种模式资格认证,实现从临床试验到注册审批的全部过程加速。据统计,自 2001 年伊马替尼上市至今,美国已经批准了约 54 个小分子激酶抑制剂(TKIs),且大多数该类药物使用了 1 种以上的特殊审评模式(见表 1)。其中,使用优先审评模式的有 42 个(占比 77.8%),使用加速审评模式的有 21 个(占比 38.9%),使用快速通道的有 28 个(占比 51.8%),获得突破性疗法认证的有 22 个(占比 40.7%)。可以看出,优先审评是最常用的特殊模式,2012 年突破性疗法认证模式设立后也成为众多 TKIs 药物上市过程中的必要选项。而且,随着相同治疗领域竞争的加剧,企业加速新药上市的意愿更加强烈,因而单个新药获得的特殊审评模式数目也有增多的趋势。在 2015 年之前,联用 2 种或 3 种模式的占比均在 36% 左右,2015 年之后,联用 2 种模式的占比下降到 20%,而使用 3 种模式的占比上升到 48%。

表 1 美国 TKIs 药物年度批准数量及特殊审评模式认证情况 个

类型	2001 年	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2009 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年
批准数量	1	1	1	1	2	2	1	4	6	4	2	4	4	8	5	8
优先审评	1	1	1	1	2	1	0	4	3	2	2	4	3	4	5	8
加速审批	1	1	0	0	2	1	0	2	1	1	1	2	2	2	3	2
快速通道	1	1	1	1	2	2	0	4	4	4	1	2	1	1	0	3
突破性疗法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	3	2	4	8

1.2 奥希替尼获得全部特殊审评模式覆盖 作为首创型的第 3 代 EGFR-TKIs 新药,奥希替尼获得了全部 4 项加速审评模式资格认证。奥希替尼的化合物核心专利正式申请于 2012 年 7 月以专利合作条约(PCT)形式提交,阿斯利康于 2013 年 6 月在美国提交了新药临床试验申请(IND),在Ⅰ期临床研究阶段获得快速通道认证,在Ⅱ期临床研究阶段获得突破性疗法认证并随后获得加速审评资格。2015

年 6 月,阿斯利康提交新药上市申请(NDA)并获得优先审评资格,2015 年 11 月奥希替尼在美国获批上市。从新药生命周期来看,由于充分享受了政策红利,奥希替尼在美国的研发上市周期明显缩短,其临床试验周期仅 2 年,注册审评周期仅 5 个月,从提交 IND 到获批上市仅耗时 2.5 年。从新药专利周期来看,奥希替尼物质专利于 2015 年 2 月在美国获得授权,该时间点正好在阿斯利康提交 NDA 之前,与提交 PCT 申请的时间间隔也仅有 2.5 年。奥希替尼在美国上市之时,其已经获得了基本物质的专利权保护,且专利的剩余有效期超过 16 年。奥希替尼物质的中国专利于 2015 年 9 月获得授权,阿斯利康于 2016 年 8 月在中国提交进口药注册申请并于 2017 年 3 月获批,此时中国专利的有效期仍超过 15 年。可以看出,奥希替尼的整个研发周期与新药研发的一般周期相比明显缩短[7]。

2 新药上市进程加快导致专利竞争提前

正是由于新药研发速度的全面提升,阿斯利康适应性调整了专利策略,确保在奥希替尼上市前明确物质专利权利。从整体技术发展趋势来看,新药研发速度加快也导致相关专利的跟进布局更加积极,使得奥希替尼相关专利技术呈现出更为复杂和分散的状况。

2.1 相关专利申请数量多,技术分散 在 INCOPAT 专利数据库限定发明名称、摘要、发明内容或权利要求中出现过“奥希替尼”,“osimertinib”,“AZD9291”等关键词,通过国际科学技术信息网(STN)数据中结构式和美国化学文摘服务社(CAS)登记号入口进行检索补充,合并简单同族获得与奥希替尼相关的全球专利文献 410 项。作为获批不久的新药,专利数量高表明奥希替尼相关技术创新相当活跃。首先从申请量趋势、技术来源和目标市场、主要申请人等角度梳理奥希替尼相关专利技术的整体态势。

阿斯利康于 2012 年 7 月以 PCT 形式提交了涉及奥希替尼化合物的首个正式申请(公开号为 WO2013014448A1,公开日为:2013 年 1 月 31 日)。该专利申请以马库什通式化合物的形式申请保护,并在权利要求中明确要求保护 *N*-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺即奥希替尼化合物。尽管说明书中记载了 60 个具体实施例及其对于野生型和突变型 EGFR 受体的抑制作用,但仅记载了奥希替尼及其可药用盐的多晶型,释放出了非常明确的开发意向。另一方面,奥希替尼在 2013 年 6 月进入临床研究阶段,2014 年初进入Ⅱ期临床研究阶段,快速的临床研究进展也使其受到重点关注。2013 年底相关申请开始出现,主要涉及其他制药企业在自研的药物组合物、抗体偶联药物中将这一有前景的候选药物作为可选的活性成分进行联合应用或者作为抗体偶联药物中的活性成分,为后续的临床应用扩展埋下伏笔。由于联用技术是作为可选方案,并不需要过多的试验验证,因此,奥希替尼相关专利申请量并未经过酝酿期,自 2012 年首个专利提交之后保持了持续的产出。2014 年后,相关专利申请量呈现明显增长的趋势,并在 2017 年后达到稳定期(见图 1)。

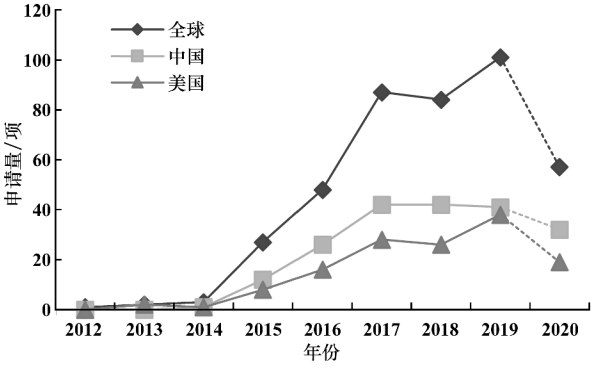


图 1 奥希替尼相关专利申请量趋势

同时,结合技术来源(见图 2)和目标市场(见图 3)分析可以看出,我国在奥希替尼相关的技术输出和技术输入方面的专利数量均高于美国,这表现了我国制药企业对于 3 代 EGFR-TKIs 的高度关注,也反映出我国在跟进重点新药品种临床进展和开展技术方面的竞争激烈程度并不低于美国。

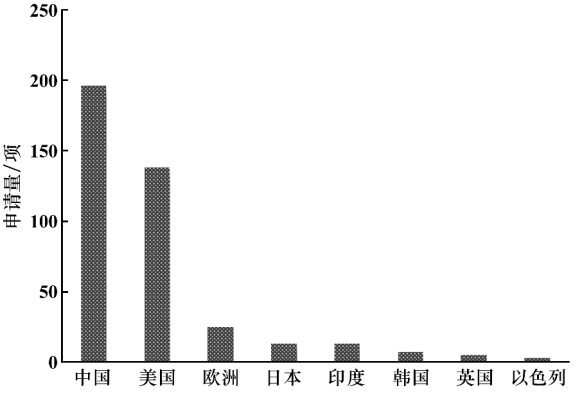


图 2 奥希替尼相关专利的技术来源

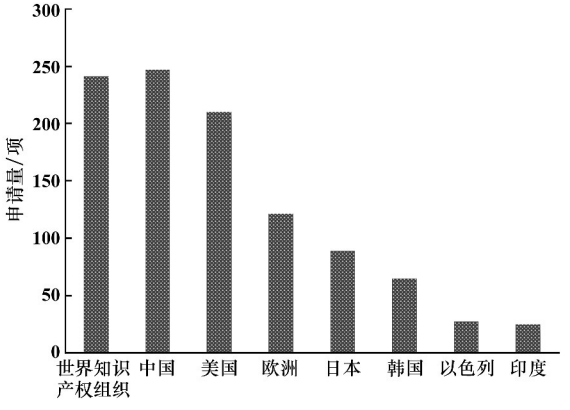


图 3 奥希替尼相关专利的目标市场

一般来说,原研公司对于新药专利布局的密集期往往是在其物质专利即将到期前后,从而争取保护期限的最大化。奥希替尼研发进度较快,当前物质专利的有效存续期超过 10 年,阿斯利康在相关专利布局方面尚未全面铺展,仅提交了 8 项专利申请,涉及奥希替尼的化合物、制备方法、药物组合物等。但是,除阿斯利康以外,国内外众多知名的制药企业、科研院所也关注到奥希替尼的治疗前景,并展开了衍生物、联合用药等方面的技术研究和专利布局(见图 4)。

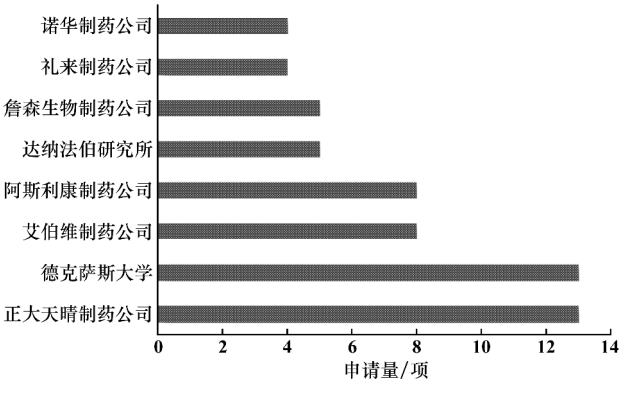


图 4 奥希替尼专利的主要申请人及申请量

在国内,江苏正大天晴制药集团公司主要布局自主研发的抗肿瘤药物与奥希替尼的联用,达到协同增效或降低不良反应的目的。在国外,詹森生物制药公司最早关注自研新药与奥希替尼的联用;艾伯维制药公司则关注于在研发的抗体偶联药物中将奥希替尼作为可选的抗肿瘤治疗制剂;研究机构德克萨斯大学、达纳法伯研究所等关注于研究包括奥希替尼在内的 EGFR 抑制剂在特定的肿瘤亚型中的探索应用;礼来制药公司、诺华制药公司等关注于开发奥希替尼的 3 代竞争性品种。除此之外,其他的研究机构和制药企业也均围绕奥希替尼的衍生物、联合用药和药用组合物、治疗应用拓展、制备方法等方面展开技术研究和专利布局。

从整体数据来看,奥希替尼相关专利申请总量较高,相关技术领域创新行为活跃,但是技术关注点分布比较分散,尚未形成足以威胁该品种本身的技术竞争。

2.2 阿斯利康的专利布局特点 阿斯利康围绕奥希替尼相关技术共提交了 8 项专利,均为 PCT 形式,部分申请已经进入到国家阶段。通常认为,新药平均研发周期为 10 年左右,而物质专利会在进入临床试验阶段之前提交,在新药研发上市的整个过程中一般遵循“专利先授权,新药后上市”的模式。但是由于奥希替尼临床研究进展迅速,研发周期明显缩短,为了避免上市前后出现专利纠纷,阿斯利康在中国、美国、日本、欧洲等主要国家和地区均采用了类似的专利策略,以适应加快的上市进程。本节以中国同族专利为例做进一步分析。

奥希替尼物质专利国际公开号为 WO201301-4448A1,其最早优先权日为 2011 年 7 月 27 日,申请日为 2012 年 7 月 25 日,在我国该申请于 2014 年 1 月 7 日进入国家阶段,申请号为 201280033773.9,公开号为 CN103702990A,公开日为 2014 年 4 月 2 日。该专利中涉及将 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物用于 *L858R EGFR* 突变体和/或 *T790M EGFR* 突变体和/或 *Exon19* 缺失激活突变体介导的肿瘤。说明书中记载了 177 个中间体和 60 个目标化合物的实施例,其中目标化合物 28 的化学名称为 *N*-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺,后来被命名为奥希替尼。该申请说明书中还记载了该化合物的 3 条合成路径,其化合物的多晶型 A-F,K 和甲磺酸盐的多晶型 A-B,以及上述晶型的 X 射线衍射图谱、差示扫描量热法(DSC)和热重分析(TGA)图。

该 PCT 申请国际阶段公开文本中的权利要求是马库什通式化合物形式,对于嘧啶环 4 位的含氮杂环结构,以及嘧啶环、苯环上特定位置的取代基进行了限定。在进入我国国家阶段时,阿斯利康公司根据 PCT 条约的规定主动修改了权利要求,仅要求保护奥希替尼具体化合物及其盐、含有其成分的药物组合物以及用于制备治疗肿瘤药物的用途,后续

基于该主动修改的权利要求获得了专利授权。由于2014年初奥希替尼在美国已经进入到Ⅱ期临床试验并获得了多项特殊审评模式资格认证,上市前景比较明确,推测阿斯利康是为了快速确认权利,避免奥希替尼上市之时专利权利不明确的问题,采用了主动修改限缩保护范围的方式,以具体化合物形式快速获得保护。但是,仅仅获得化合物的保护是不够的,阿斯利康随后基于说明书中公开的化合物、晶型、制备方法等技术内容,通过分案方式进一步主张权利。

在我国阿斯利康基于该物质专利母案共提出了6件分案申请并均获得授权。首先是夯实奥希替尼物质及其结构类似物的保护。基于母案专利"试水"并获得了奥希替尼物质的保护,阿斯利康在CN104109161B分案中主张了以奥希替尼为核心的通式化合物形式进行专利保护。其中,对于嘧啶环4位的杂环类型、苯环和嘧啶环上特定位置取代基进行了扩展并获得授权,同时授权的还包括奥希替尼的2个结构类似物,为氨基侧链末端脱甲基化合物,以及吲哚杂环*N*位置脱甲基化合物,其药学上可接受的盐,包含上述化合物及其药学上可接受的盐的药物组合物,以及其用于制备治疗肿瘤特别是NSCLC等用途的技术方案。

晶型也是新药研究的必经环节,由于母案中也公开了化合物和药物盐的多晶型方面的技术方案,阿斯利康在分案CN104109151B中获得了奥希替尼甲磺酸盐的2种多晶型的专利权。常规专利策略是将晶型作为在后提交的新申请形式从而实质上延长化合物的专利保护。在晶型专利申请之时,化合物通常已经成为现有技术,但是,已知化合物的新晶型专利授权前景不能充分预期,且经常遭遇无效挑战[8]。由于奥希替尼的快速临床研究进展,阿斯利康在专利布局时已经考虑到其在上市时应当还能有较长时间的专利保护期,因此选择将晶型作为化合物专利的分案申请,以新化合物的新晶型技术方案主张保护,在专利审查的新颖性和创造性判断中占据有利地位从而确保获得晶型专利权。之后,阿斯利康在2015年9月继续提交的4件分案CN105175396B,CN105254616B,CN105348266B,CN105198862B中继续主张奥希替尼制备过程相关的硝基中间体、氨基中间体等专利保护并均获得授权,围绕奥希替尼物质结构和制备过程构建专利防护网。

在此基础上,阿斯利康公司又在制剂、适应证亚型和制备方法等方面布局专利申请,以期围绕奥希替尼上市药物产品周边形成全面的保护,有部分案件已经进入我国国家阶段尚未形成审查结论,近期提交的申请尚未进入国家阶段。其中,WO2015101791A1(中国同族CN105848647A)涉及包含奥希替尼的口服药用组合物,对奥希替尼片剂制剂辅料进行筛选发现,特定配方在生理条件下表现出改善的溶解和释放特性。WO2015150826A1(中国同族CN106456774A)涉及一种用于在治疗*NRAS*突变的肿瘤中使用的EGFR抑制剂与分裂原活化激酶(MEK)抑制剂的组合,所述EGFR抑制剂可以选自奥希替尼,关注对特定肿瘤患者亚型的选择。WO2017050938A1(中国同族CN108368091A)涉及用于抑制Janus激酶(JAK)的化合物和方法,尽管在当前公开的权利要求版本中并未要求与奥希替尼相关的专利权利,但是在说明书中记载了JAK抑制剂可增强奥希替尼的效果,后续也有可能主张相关的治疗应用。WO2017134051A1(中国同族CN108495632A)涉及制备奥希替尼及其盐的改进方法,主要涉及奥希替尼制备过程的最后几个步骤,也与2015年9月提交的4件分案申请中保护的奥希替尼中间体有较为密切的关联。此外,近期提交的WO2019155059A1涉及使用奥希替尼及其盐治疗铂剂化疗无进展的患者,WO2019175093A1涉及使用包括奥希替尼在内的EGFR-TKI治疗*T790M*突变的非小细胞肺癌的方法,WO2020201097A1涉及使用包括奥希替尼在内的EGFR-TKI与铂剂等共同治疗局部或转移性*EGFR*突变阳性的非小细胞肺癌。

可以看出,阿斯利康由于对奥希替尼研发速度和上市前景具有充分的信心,采取了积极直接的专利策略,在提交的申请文件中一次性公开了化合物、制备方法、晶型和抗特定突变肿瘤效果的详细数据,然后分阶段逐步主张权利。在母案中先通过具体化合物获得快速保护,进而通过分案的形式全面铺开,对结构类似物、中间体、晶型等与物质直接相关的技术主题展开全面的保护,获得多项专利权利,也为奥希替尼仿制药的研发制造了障碍。

由于奥希替尼的氨基嘧啶母核是激酶抑制剂的常见骨架,在第3代EGFR-TKI研究热潮中,阿斯利康需要充分考虑与其他企业之间研究方向存在交叉的可能性,避免结构泄露,同时也需要防范被其他企业抢先申请专利的情况,更重要的是确立首个3代药物的先发优势。阿斯利康于2011年7月首先在

美国提交了临时申请,并于 2012 年 7 月提交正式 PCT 申请,在正式申请提交将近 1 年后,于 2013 年 6 月才申请进入临床试验阶段。这也说明了在竞争激烈的治疗领域,企业可能会在更早的时间提交专利以确保领先地位。但是,抢先提交专利往往也意味着技术挖掘的深度和广度上可能存在不足。尽管奥希替尼的物质专利中记载了多达 60 个目标化合物实施例,但是对于化合物的结构设计、合成和活性验证的研究目标比较集中,马库什通式化合物的母核结构固定,可变位点仅有 4 个,包括针对嘧啶环 4 位限定为 G 基团取代、嘧啶氨基对位是 R^1 取代、苯环上 2,4 位分别为 R^2 和 R^3 取代。而且,对 G 基团、R^1 和 R^2 的限定范围均较窄,G 基团选自 4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基、1*H*-吲哚-3-基、1-甲基-1*H*-吲哚-3-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基共 4 种,仅涉及 2 类含氮杂环体系;对 R^1 和 R^2 仅限定了少量小取代基团,其中 R^1 选自氢、氟、氯、甲基和氰基;R^2 选自甲氧基和甲基;对于 R^3 取代基,限定的多个结构片段都是含氮环系或者链系,多样性不足。由于阿斯利康将主要目标放在了巩固奥希替尼作为首个第 3 代 EGFR-TKIs 的领先优势上,集中火力推进临床研究和上市进程,并未充分探索和布局奥希替尼结构类似物。随着奥希替尼核心专利的公开,其他企业容易围绕奥希替尼核心专利中公开的母核结构,通过对个别取代位点进行结构改造和修饰,成功规避奥希替尼的专利保护范围。

目前已经有包括阿美替尼、伏美替尼 2 个跟进创新药品种在我国获批上市,BPI-D0316 以及 BPI-7711 等处于Ⅱ ~ Ⅲ期临床试验阶段。这些跟进型创新药属于“me-too”药物,与奥希替尼的结构高度相似。其中,阿美替尼是在吲哚环上以环丙基替代甲基;伏美替尼使用吡啶环替代苯环与丙烯酰胺进行连接,且由三氟乙氧基替代甲氧基作为取代基团;BPI-D0316 使用了与阿美替尼相似的思路,使用三氟乙基替代吲哚环上的甲基;BPI-7711 与奥希替尼的结构差别仅为以氧原子替换了 *N*-甲基(见图 5)。

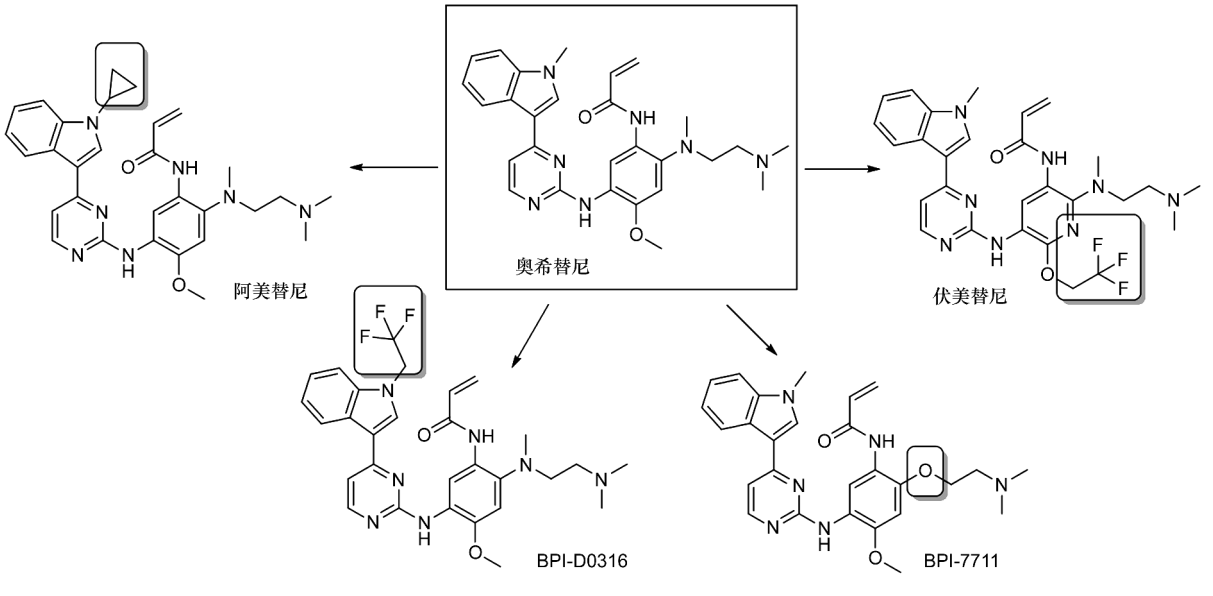


图 5 奥希替尼与跟进型创新药的结构比较

基于对奥希替尼的专利布局策略分析可以看出,新药研发过程与专利布局过程在时间上的重合度和技术信息上的交互度均明显加强,这也为首创型新药和跟进型新药的研发带来了新的机遇与挑战。在技术发展快速的热点治疗领域,首创新药企业一方面需要选择合适的时机提交专利,另一方面也需要综合考虑专利记载的内容对于权利确认和保护范围划定的影响,特别是对于化合物核心专利而言,不能仅以确保核心化合物获得专利授权作为唯一目的,而是要更加全面地考虑对于结构类似物技术方案的覆盖程度,避免被其他企业轻易地规避,即在确保为仿制药制造技术壁垒的同时,也要更多地考虑预防跟进型创新的快速进入。从跟进创新企业的角度,由于跟进型研发的新药往往与首创新药的结构差别较小,企业在跟进过程中更希望能尽快明确在先专利的保护范围。在奥希替尼的专利布局

中,阿斯利康通过首先确保奥希替尼具体化合物授权,再通过分案的形式主张后续权利,导致衍生物的保护范围不能快速明晰,但是如果继续等待权利完全确定,则有可能丧失跟进研发的先机。而且出于确保获得专利权利的目的,企业在跟进创新品种的研制过程中,还需要通过对药效学和药动学性质方面的多重比较,以凸显其技术改进优势从而获得专利授权,这也对研发能力提出了更高的要求。当然,一旦突破上述技术研发和专利策略瓶颈获得可专利的改进化合物,其后续临床研究和上市进程的风险性将大大降低,因此,改进创新的研发思路也被越来越多的制药企业所采用,进而产生了热点领域新药立项扎堆重复等问题。因此,在药品审评审批全面提速的大趋势下,有必要优化专利审查管理工作机制,从行政层面加强创新引导,优化创新结构,营造公平公正、公开有序的竞争环境。

3 对创新药专利审查管理工作机制的建议

奥希替尼在美国进行临床研究的过程中,获得了多种特殊审评模式资格认证,在研发上市的整个生命周期过程中得到了有效的激励,有效缩短了新药研发周期,一方面满足了公众对耐药性 NSCLC 治疗用药的需求,另一方面使得企业更早地获得经济回报继续开展研究,形成良性循环。由此可见,美国在医药行业发展过程中探索建立的多种特殊审评模式对于提高药品的安全性、有效性和可及性产生了显著的促进作用。日本、欧洲、澳大利亚等国家和地区也逐步建立了符合本国国情的特殊审评机制加速临床急需药品的研发上市进程。随着我国创新驱动发展战略的深化实施,药品注册审批制度改革逐步推进。我国药品监督管理部门先后发布了《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》、《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》、《临床急需药品有条件批准上市的技术指南(征求意见稿)》等文件并逐步落实。2019 年 11 月,国家药品监督管理局药品审评中心发布了关于《突破性治疗药物工作程序》和《优先审评审批工作程序》征求意见通知,明确设立包括优先审评审批程序、附条件批准程序、特别审批程序、突破性治疗药物程序 4 个特殊审评模式,与美国的特殊审评模式相似。基于临床用药的迫切需求,抗肿瘤新药有更大机会获得多种特殊审评模式联用的政策红利。

从奥希替尼的研发上市历程和专利布局策略可以看出,上市进程的加快也使得专利竞争提前。对此,原研企业阿斯利康公司在专利策略方面做出了超常规的探索,即占据专利提交的有利时间,并通过主动请求较小的保护范围以快速获得核心化合物以及制药用途专利授权,然后再通过主动分案获得更大保护范围,以加速奥希替尼物质的专利权确认。这一策略保障了奥希替尼在第 3 代 EGFR-TKI 药物中的领先地位,但却未能在化合物周围圈定更大的保护范围,被其他制药企业成功实现专利规避并以低风险培育竞争性品种。这也凸显出在新药审批全面提速的新形势下,同领域新药的竞争更加激烈,药品物质专利的保护期限和范围对于新药在同治疗领域的市场地位具有决定性作用。

从整体专利数据来看,奥希替尼相关专利从产生到增长至稳定期的速度非常快,这与奥希替尼的临床研究进展速度密切相关,也表明在新药研发上市的整个生命周期中,创新产出、专利布局、上市进程等相互之间环环相扣,相互影响。在当前全球鼓励解决临床需求、为治疗严重疾病的新药提供优先审评审批激励的趋势之下,新药专利技术竞争也全面提前,新药专利审查与上市审批之间在时间上的重合度更高,而两者在空间上的关联即信息交互的重要性也将日益凸显[9]。从国外长期实践来看,继续保持新药“专利审查在前、上市审批在后”的模式更有利于营造稳定的市场环境,引导良性技术竞争。因此,新药审评审批全面提速为新药专利审查的质量和速度提出了更高的要求。

近几年,在强化知识产权保护的总体政策指引之下,我国专利审查质量和效率持续提升,特别是高价值专利审查周期明显缩短。针对临床急需新药的专利,其价值更是不言而喻。本文认为,国务院专利行政部门在明确创新药研发和上市审批进展的基础上,针对有较好临床应用前景的创新药专利申请,可以尝试建立专项审查管理工作机制。例如,由申请人在专利实质审查过程中的适当时机,提交申请中涉及新药的研发进展作为审查参考,或建立专利审查与药品审评进展之间的信息交互机制。在现有法律法规框架下,可以进一步探索针对重大疾病领域创新药专利申请自行启动审查程序、试点开展热点领域关联申请的集中审查、尝试针对临床急需药品设立专利快速审查通道等,使专利审查管理工作在提高医药产业的创新发展能力和提高药品的可及性的源头产生更加关键的作用,即在创新的更早阶段,通过设立新药专项专利审查管理工作机制,引导和

优化资源配置,精准助推创新药专利技术的高效、和谐发展。

[参 考 文 献]

[1] CHEN LF, FU WT, ZHENG LL, *et al*. Recent progress of small-molecule epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors against C797S resistance in non-small-cell lung cancer[J]. *J Med Chem*, 2018, 61(10): 4290 - 4300.

[2] GRABE T, LATEGAHN J, RAUH G. C797S resistance: the undruggable EGFR mutation in non-small cell lung cancer? [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2018, 9(8): 779 - 782.

[3] YAN XE, AYAZ P, ZHU SJ, *et al*. Structural basis of AZD9291 selectivity for EGFR T790M[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(15): 8502 - 8511.

[4] SONG ZD, GE Y, WANG CY, *et al*. Challenges and perspectives on the development of small-molecule EGFR inhibitors against T790M-mediated resistance in non-small-cell lung cancer[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(14): 6580 - 6594.

[5] 张丛惠, 刘健. 非小细胞肺癌酪氨酸激酶抑制剂奥希替尼的临床应用进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 29(12): 1375 - 1381.

[6] 丁锦希, 李鹏辉, 姚雪芳. 美国新药特殊审评模式的联合使用研究——基于奥希替尼研发上市历程的实证分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(1): 1 - 7.

[7] 马秋娟, 杨倩, 王璟, 等. 各国药品专利期限补偿制度的比较研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(24): 2855 - 2860.

[8] 白光清. 药物晶型专利保护[M]. 北京: 知识产权出版社, 国防工业出版社,2016.

[9] 王雨杉,蒋蓉,邵蓉. 历史制度主义视角下我国药品注册优先审评制度演变规律与完善方向[J]. 中国医药工业杂志,2019, 50(7):803 - 807.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 06 - 24