·新药述评与论坛·

美国生物制品注册相关专利早期解决机制研究

齐　云[1],杨　悦[2],邢　花[1],杨殿政[1]
(1 沈阳药科大学工商管理学院,沈阳 110016;2 清华大学药学院,北京 100084)

[摘要] 探索并分析美国生物制品注册相关的专利舞蹈制度。通过查阅国内外文献,回顾美国《生物制品价格竞争与创新法案》颁布的背景,分析生物制品专利舞蹈制度设计区别于化学药品专利链接的原因、特点以及制度实施的挑战。专利舞蹈制度以生物制品原研企业与生物类似药企业双方诚意协商为基础,通过专利信息交换程序确定专利诉讼范围,同时设计2个不同的阶段进入专利诉讼,尽量厘清专利纠纷,加快生物类似药上市,从而提高公众用药可及性。

[关键词] BPCIA法案;生物制品;专利舞蹈;专利纠纷
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2021)19-1801-07

Research on the early settlement mechanism of the patent related to the registration of biologics product in the US

QI Yun[1], YANG Yue[2], XING Hua[1], YANG Dian-zheng[1]
(1 *School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang* 110016, *China*;
2 *School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University, Beijing* 100084, *China*)

[**Abstract**] To Explore and analyze the patent dance system related to the registration of biological products in the United States, domestic and foreign documents were consulted. The background of the US "Biologics Product Price Competition and Innovation Act" was reviewed, and the reasons, characteristics, and the challenges of system implementation were analyzed regarding the design of biological product patent dance system that is different from the chemical drug patent linkage. The patent dance system is based on good faith negotiation between the original research company of biological products and the biosimilar drug company. The scope of patent litigation is determined by the patent information exchange process. At the same time, two different stages are designed to enter the patent litigation, in order to speed up the similar biological products coming into the market, so as to improve the public accessibility.

[**Key words**] BPCIA; biologics; patent dance; patent disputes

仿制药寻求上市批准的过程中,与原研药的专利纠纷很大程度上影响其上市进程,而专利的司法裁定与药品审评二者所属监管部门、监管内容以及监管方式都有所不同[1]。美国是世界上最早建立药品专利链接制度的国家之一。1984年颁布的《药品价格竞争与专利期恢复法案》("Drug Price Competition and Patent Term Act",又称Hatch-Waxman法案),将化学仿制药上市审评与专利侵权相"链接",双方专利纠纷解决时机从上市后提前到上市前,减少仿制药上市后专利纠纷和带来的不确定性风险[2]。随着对生物制品的深入研究,业界普遍认为生物制品与化学药品有较大的差异,因此在二者

[作者简介] 齐云,女,硕士研究生,研究方向:药事法规与药品政策。E-mail:dongqiy24@163.com。
[通讯作者] 邢花,女,副教授,硕士生导师,研究方向:药事管理与法规。联系电话:(024)23986543,E-mail:gsglxyxh@126.com。

注册审评过程中处理相关专利纠纷的制度设计应区别对待。2010 年,美国通过《生物制品价格竞争与创新法案》(“Biologics Price Competition and Innovation Act”,简称 BPCIA)[3],专门针对生物制品设计“专利舞蹈”(patent dance)制度。期望在生物类似药审评过程中建立早期解决可能发生专利纠纷的机制,建立实现保护创新和鼓励仿制药竞争的平衡,从而提高公众药品可及性。虽然 BPCIA 借鉴 Hatch-Waxman 法案的立法理念,两者均依托于仿制药简化的注册审评程序,均以平衡创新与仿制为宗旨,但在制度设计的细节上有很多差异。本文介绍美国生物制品专利纠纷早期解决制度设计及特点,探讨美国生物类似药上市申请过程中明晰专利侵权潜在风险的做法及监管思路。

1 BPCIA 法案制定的背景

广义的生物制品通常是指运用生物技术在动物、微生物等活体中产生的,并经过复杂的工艺而生产的一类产品[4]。与传统化学小分子药物相比,生物制品本质主要是蛋白质分子,分子量大甚至有多组分,通常有多级结构,并且空间结构的不同决定功能不同。生物制品的本身特点决定了其复杂性和高特异性,不能通过遵循化学配方来制造,对生产工艺及环境要求非常高,微小的变化可能会改变蛋白质的最终结构和功能的巨大差异[5]。生物制品的仿制品只能尽可能地做到与参照药高度类似,因此“相似的生物制品”一词更为准确,简称“生物类似药”(biosimilar)。FDA 将生物类似药定义为尽管在临床上非活性成分存在细微差别,但与参照药高度相似,并且满足在安全性、纯度和有效性方面与参照药之间无临床意义上的差异[6]。

1.1 美国生物制品产业发展与生物类似药监管思路

生物制品产业的发展较化学药品相对较晚。早期,生物制品局限于胰岛素类、生长激素类等结构相对较简单的产品,直到 1986 年,美国 FDA 才批准上市全球第一个单克隆抗体药物。2000 年以后,单抗类产品开始大量地出现,同时融合蛋白类、基因治疗药物也在后期逐渐出现[7]。美国颁布 Hatch-Waxman 法案实施药品专利链接制度时,生物制品尚未得到发展,因此并未将其纳入药品专利链接的适用范围。后来,生物制品在某些疾病领域成为重症患者唯一的治疗选择。对于药企来说,传统化学药市场已逐渐趋于饱和,逐步转向研发生物制品。

1.2 生物制品的复杂性与专利问题考量

在某种程度上,生物制品的复杂性和特殊性背后的科学问题,增加了对生物类似药监管的特殊要求。生物制品大多是利用活的有机体产生,不仅分子量非常大,而且独特的多维结构对最终产品的临床效果影响很大。化学仿制药的研发成本约在 100 ~ 400 万美元,但生物类似药的研发成本在 1 ~ 2.5 亿美元,而且平均研发时间为 7 ~ 8 年[8],生物类似药研发门槛相对而言是非常高的。生物制品的生产工艺需要经过复杂的转录和修饰、纯化等步骤[9],典型特征为任何生产步骤的微小改变都可能影响最终产品的性质,因此可谓“工艺即产品”,即使同一家同品牌不同批次间产品都会存在差异[10]。所以其生产工艺相关信息非常有价值,会以商业秘密或者专利形式来保护,因此生物制品的专利更加复杂。例如,小分子药物专利多为化合物结构、晶型,但生物制品除氨基酸序列一级结构、糖基化、人源性改造等针对药物本身的特质的专利布局以外,其生产工艺中细胞培养方法、纯化方法甚至专用贮藏与给药器械等都可申请专利。例如,在美国销售收入排名前 12 位的生物制品,大多拥有超过 100 项的专利[11]。有些生物制品的核心专利已经过期,但申请人还会持有与该生物制品的相关外围专利占据市场。

从药品监管机构角度讲,既无专利侵权判定的职能,也没有专利侵权判定的能力,药品监管机构的定位立足于药品技术审评,对于可能存在的生物类似药与原研药持有人的专利纠纷,建立专利信息传递和沟通机制,让双方自行协商或者通过司法程序解决是可行之路。

1.3 原研生物制品与生物类似药企业的利益平衡机制

在美国临床处方用药方面,生物制品的日均支出费用是化学药品的 22 倍[12],生物制品的高单价反映在全球销售额上,同样迫使生物类似药进入市场缓解高昂的费用。美国国会于 2010 年通过《患者保护与平价医疗法案》(“Patient Protection and Affordable Care Act”),BPCIA 作为其中一部分,并修订了规范生物制品的《公共健康服务法案》(“Public Health Service Act”,PHSA)。与 Hatch-Waxman 法案目的类似,BPCIA 代表了生物类似药企业与创新企业之间的利益妥协。法案对生物类似药主要有以下三方面规定:① 首次制定了生物类似药的简化许

可路径(abbreviated biological license application, aBLA)。② 确立了原研生物制品 12 年的数据保护期。③ 创建了原研生物制品和生物类似药企业之间独特的识别和解决专利纠纷的机制——专利舞蹈(patent dance),以期在 FDA 审评生物类似药期间,双方能够在生物类似药上市之前尽可能地处理完可能发生的专利纠纷[13]。BPCIA 旨在鼓励创新的生物制品开发,提供更多的治疗选择,加速生物类似药上市,并通过竞争使生物制品的价格趋于合理和可负担,提高患者用药的可及性。

2 生物类似药专利舞蹈制度设计

2.1 法律基础

Hatch-Waxman 法案所规范的专利链接制度只适用于化学仿制药,而专利舞蹈制度程序的所有规定仅来源于 BPCIA 法案第 351(l)条规定,适用于产品范围为生物制品。BPCIA 法案与 Hatch-Waxman 法案最显著的不同之处在于授予 FDA 的权力和监管权限截然不同。Hatch-Waxman 法案赋予 FDA 在《橙皮书》登记的专利内容加以限制的权利,同时赋予 FDA 基于侵权诉讼 30 个月的批准等待期的权限[14]。化学药品专利链接通过《橙皮书》精确描述仿制药生产商必须提供的相关专利的证据,作为简化新药申请(abbreviated new drug application, ANDA)的一部分,将仿制药审评与专利紧密联系起来。相比之下,BPCIA 法案规定的专利舞蹈制度,未要求 FDA 参与专利内容的判定,虽在发生诉讼后生物类似药企业应在 30 d 内告知 FDA,但 FDA 并不停止审评也不会等待诉讼的结果,因此生物类似药可能在专利诉讼结束前,已经获得 FDA 的上市许可[15]。BPCIA 给予 FDA 的职责仅是生物类似药技术审评,FDA 仅作为旁观者起到提示利益双方专利问题的存在,给予企业自主协商的空间。生物制品上市许可行政审批程序与双方专利纠纷解决程序之间的链接不像化学药品专利链接紧密。也正因如此,生物类似药获得上市许可后,仍然存在原研企业对上市产品再次提起诉讼的风险[16]。这种设计最可能的原因是立法者更希望生物类似药尽快上市以降低价格,这是在高昂的医疗负担与生物类似药上市后风险之间权衡后所做的取舍。此外,BPCIA 法案颁布时间在 Hatch-Waxman 法案颁布后的 25 年,美国在实行多年专利链接制度后积累丰富的经验,但仍预见到存在专利权人对“审评等待期”制度的滥用等一些不足之处,而 BPCIA 法案设计的一部分目的在于吸收经验调整法律内容。

BPCIA 将解决生物制品专利纠纷问题提前在生物类似药注册审评的过程中,伴随 FDA 审评生物类似药的同时期望双方企业能够理清专利问题。专利舞蹈制度流程大致可分 3 个阶段:专利信息交换程序、第 1 阶段专利诉讼和第 2 阶段专利诉讼。双方必须按照规定的时间节奏,首先进入专利信息交换程序确定出专利可诉讼范围,诚意协商专利范围进入第 1 阶段的诉讼,结束第 1 阶段诉讼之后双方进入静默期,直到生物类似药 180 d 上市前通知启动第 2 阶段诉讼。此三段过程中,原研生物制品企业专利权人和生物类似药企业一来一往相互传递信息,如同跳舞一般,故得名“专利舞蹈”。

2.2 信息交换以识别专利,启动第一阶段诉讼

2.2.1 专利识别的方式 Hatch-Waxman 法案要求原研企业在《橙皮书》中登记相关专利,类型包括药物活性成分、药品(配方/组成)、用途,但不包括工艺方法。专利范围和内容已经非常明确,仿制药申请人提交 ANDA 申请后,必须依据《橙皮书》中登记的相关专利,随 ANDA 申请一起向 FDA 提交药品专利声明。

而对于生物制品,BPCIA 立法者可能考虑到生物制品的专利类型较复杂且数量较多,BPCIA 未规定原研企业公开登记专利的义务,也未规定专利登记的范围,而是通过信息交换程序,双方依据生物类似药企业的注册申请资料及生产工艺信息,彼此交换意见的过程中识别相关专利,并逐步确定专利诉讼范围。

2.2.2 信息交换启动时间及内容 信息交换程序开启于生物类似药企业在收到 FDA 受理注册申请通知后的 20 d 内,生物类似药申请人应向原研企业提供生物类似药上市申请注册资料的副本及生产工艺信息,披露的所有信息内容仅限于双方企业之间不得披露给第三方,进入专利舞蹈。生物制品原研企业在收到相关资料后对其内容进行研究,并应当在 60 d 内向生物类似药申请人提供一份认为其专利被侵权的专利目录(patent list,简称“L1 原研企业目录”),并指出可以授权给生物类似药企业的专利许可。专利舞蹈不同程序中涉及不同时间交换不同的专利目录,本研究为清楚表达不同专利目录,分别设置名称,见表 1。

表 1 专利舞蹈制度中双方交换的专利目录

专利目录名称		专利目录内容	对应的程序
L1 专利目录	L1 原研企业专利目录	原研企业认为其专利被侵权的专利目录	专利信息交换程序
	L1 生物类似药企业补充目录	生物类似药企业认为自己应该会侵权但是原研企业遗漏的专利目录	
L2 专利目录		双方诚意协商达成一致意见的专利目录	第 1 阶段专利诉讼
L3 专利目录		协商失败,双方同时交换产生的专利目录(专利范围必须在 L1 专利目录内)	第 1 阶段专利诉讼
L4 专利目录		原研企业将 L1 原研企业专利目录交给生物类似药企业之后,新被授权的专利	第 2 阶段专利诉讼

2.2.3 侵权专利的确认 针对原研企业所列出的专利,给予双方时间进行阐述并沟通意见,确认清楚侵权的事实,避免分歧的产生。生物类似药企业在收到 L1 原研企业目录的 60 d 内提供一份声明,针对该目录提及的每一项专利详细回应为何专利目录中所列专利无效、不可实施或不会被侵权,或者声明在专利保护期届满前不会销售该产品。同时,生物类似药企业也可提供认为自己应该会侵权原研的专利,但是原研企业遗漏的专利目录(称“L1 生物类似药企业补充目录”)。收到生物类似药企业声明后,生物制品原研企业应当在 60 d 内详细提供所列专利为何有效,可实施性及被侵权的事实依据见图 1。

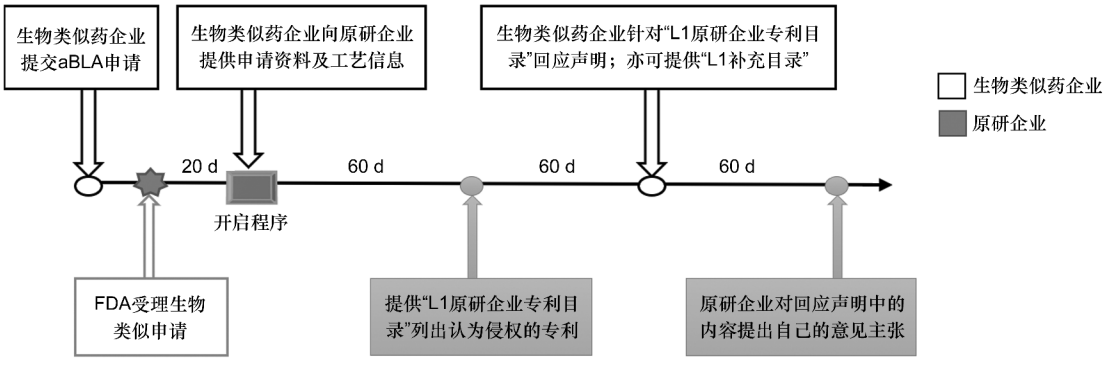


图 1 信息交换程序

2.2.4 专利识别预期目的 通过信息交换程序双方提出各自的意见后,双方在 15 d 内针对 L1 专利目录进行诚意协商(good faith negotiations),确定专利诉讼范围。信息交换程序为诚意协商提供基础,协商目的在于尽量缩小专利的范围提起诉讼,从而能够减少诉讼的成本。

如果双方能够协商成功,则确定出特定专利目录(称“L2 专利目录”)展开诉讼。如果协商 15 d 后未达成一致意见,则双方进入另一个专利目录交换,由双方各自提供专利目录(依然锁定在 L1 专利目录范围内),取得最大范围即为诉讼专利范围。生物类似药企业有权决定专利目录中的专利数量,并告知原研企业,5 d 后双方应当同时交换产生一个新的专利目录(称“L3 专利目录”)。交换的目录中原研企业目的专利数量不得多于生物类似药的专利数量。如果生物类似药企业提出专利数量为“0”,那么原研企业专利目录上可以列出 1 件专利。不论是诚意协商达成一致意见的 L2 专利目录、或协商失败双方交换后确定的 L3 专利目录,原研企业都应在 30 d 内立即提起诉讼,进行第 1 阶段专利诉讼。

2.3 180 d 上市前通知启动第 2 阶段诉讼

依据 BPCIA 规定,生物类似药企业应在其产品依据 aBLA 途径获得批准预计上市销售之日的至少 180 d 前,向原研企业发出上市销售通知(notice of commercial marketing, NCM),简称 180 d 上市前通知。在此通知之前,禁止双方提起诉讼,只有原研企业收到通知后,开启第 2 阶段诉讼。上市销售通知是为了告知原研企业生物类似药即将上市,让其有时间寻求救济途径[17]。第 2 阶段专利范围包含 2 种:① 必须在信息交换程序 L1 专利目录中列出但排除第 1 阶段已经提起诉讼的专利。② 原研企业将 L1 原研企业专利目录交给生物类似药企业之后新授权的专利(L4 专利目录)。如果原研企业认为新专利会被侵权,则需在授权的 30 d 内将专利目录通知给生物类似药企业。

第 2 阶段诉讼是为生物类似药上市前排除风险

的第二次机会。原研企业可以寻求初步禁令[18](preliminary injunction),禁止生物类似药企业在预计销售日前进行商业性制造或销售,直至法院对相关专利的有效性、可实施性和侵权等问题作出裁决,见图 2。

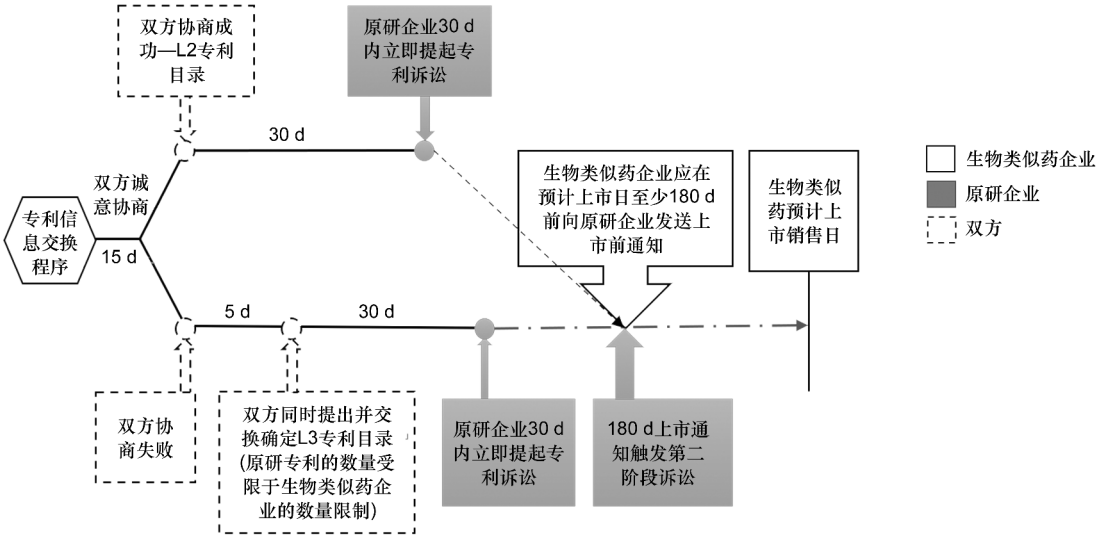


图 2 专利诉讼程序

2.4 救济途径

BPCIA 立法初衷是鼓励双方遵守专利舞蹈制度。如果生物类似药企业未遵守该制度,BPCIA 为原研企业设计了 2 种救济途径。如果生物类似药企业未按规定提供注册资料和生产工艺信息,则原研生物制品企业可就生物制品涉及的任何有关专利提起诉讼,涉诉专利的范围变宽。在 FDA 批准生物类似药上市前,实际上并没有产生传统的专利侵权行为,BPCIA 中规定“拟制侵权”(artificial act of infringement)作为生物制品专利诉讼法律基础,并修订美国专利法 35U. S. C. 271(e)(2)款,若申请人提交生物类似药申请,意在获得生物类似药批准,以便在专利到期前从事商业制造、使用或销售,则该提交生物类似药申情的行为视为侵犯专利权,即“拟制侵权”[19]。如生物类似药企业未在规定的时间内提供资料,或者即使提供但之后未按规定继续配合完成程序,则原研企业可以“拟制侵权”为由向法院提起确权诉讼。

为鼓励原研企业参与专利舞蹈制度,在第 1 阶段诉讼中未准时按照 30 d 内立即发起诉讼,则无法寻求 BPCIA 中后续所规定的诉讼救济。如果原研企业应列在 L1 专利目录但未列入的专利,在后续不得以特定专利对生物类药企业提起专利侵权诉讼。

3 专利舞蹈制度实施的挑战

虽然 BPCIA 专利舞蹈制度的初衷是促进双方和解及解决专利纠纷,但是以药企之间竞争的实际情况,达成这种结果仍面临很多挑战。

3.1 专利舞蹈并非法律强制要求

自 2010 年 BPCIA 颁布后,生物类似药企业尝试应用专利舞蹈制度,美国法院也通过对相关案件的审理裁决给予解释或理解 BPCIA 具有争议性的细节。关于专利舞蹈制度最典型的争议案例为 2015 年 Amgen Inc. 诉 Sandoz Inc.[20]。Sandoz 公司的 Zarxio 是首个通过 BPCIA 的 aBLA 途径获得 FDA 批准上市的生物类似药。Sandoz 公司在收到 FDA 受理审评后通知 Amgen 公司,但拒绝披露注册资料和工艺信息,同时向 Amgen 公司发出了 180 d 上市前通知。Amgen 公司起诉 Sandoz 公司未按照 BPCIA 的要求,并认为生物类似药企业的 180 d 上市前通知应在获得 FDA 批准后才能执行。本案最大 2 个争议点,即专利舞蹈制度是否具有强制性以及 180 d 上市前通知发出的时间点。

2015 年美国联邦巡回法院判决此案,结果是专利舞蹈制度为非强制性要求,理由为 BPCIA 条文中规定了如果生物类似药企业拒绝履行提供信息则专利权人另有其他救济途径。对于上市销售前 180 d 向原研生物企业发出通知的时间,争议点在于是否应该在生物类似药获得 FDA 批准后发出通知。生物类似药企业认为如果在获得批准后才发出,则 180 d 通知期是给原研生物制品企业变相增加了

180 d 的附加市场独占期,原研生物制品企业则认为 180 d 通知期是必要的。2017 年美国联邦最高法院判决,至少 180 d 前发出上市通知是强制性义务,但发出提前通知的时间与获得 FDA 批准日无关联,可自由选择通知时间,既可以在生物类似药申请人获得 FDA 批准之前,也可以在批准之后,见图 3。根据 Amgen 公司诉 Sandoz 公司一案的审理判决,生物类似药企业可以选择是否提交注册资料信息来遵循专利舞蹈制度,以及开始舞蹈之后中途是否继续,这取决于生物类似药企业的策略和意愿[21]。

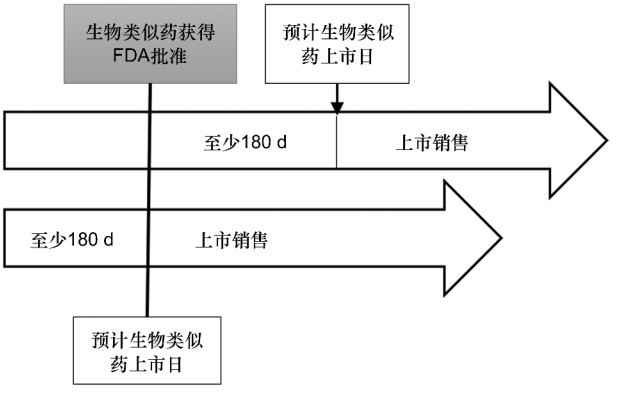


图 3 生物类似药企业向原研企业发出上市销售通知的时间

3.2 可能泄露生物类似药企业的机密

生物制品的质量很大程度上取决于生产工艺,中间生产工艺细微环节差异都可能影响最终产品的临床疗效。专利舞蹈制度中信息交换程序要求生物类似药企业将注册申请资料与产品工艺信息披露给原研企业,而由于生物类似药生产工艺与原研产品不一定相同,信息交换程序的确是一条非常有可能在诉讼前就已经泄露生物类似药企业商业机密的途径[22]。在生物类似药企业不主动告知的情况下,原研企业不一定会熟知生物类似药的工艺。如果涉及生产工艺侵权,原研企业在未知生物类似药企业工艺细节的情况下,只能通过其他途径收集侵权证据,这将使原研企业或许在未掌握对方侵权确凿证据的情况下提起诉讼,承担更多的不确定风险[23]。因此生物类似药企业为保护自己的商业机密,同时考虑将其生产工艺信息披露给原研企业之后会被恶意使用,因此这也是生物类似药企业拒绝遵循专利舞蹈制度的重要原因之一[24]。

3.3 专利舞蹈的复杂性增加诉讼成本

专利舞蹈是生物类似药上市前,解决专利问题的较为复杂且不确定性较高的一项制度,其本意是让双方达成一致意见,缩小专利纠纷范围,厘清专利纠纷,一定程度上赋予了生物类似药企业自主权,但由于生物制品专利纠纷的复杂性,涉及耗时长、成本高、信息保密等诸多问题,也大幅延长了生物类似药的上市时间,增加了上市的成本,已成为一项富有争议的复杂程序[25]。依照专利舞蹈程序,从生物类似药企业接收到 FDA 受理生物类似药申请通知到原研生物制品企业提起专利侵权诉讼,需要约 8 个月[26],见图 4。如生物类似药企业选择不遵循专利舞蹈制度,省去花费在前阶段的信息交换程序以及后续协商的时间,直接进行传统的专利诉讼,也有可能花费较短的时间。

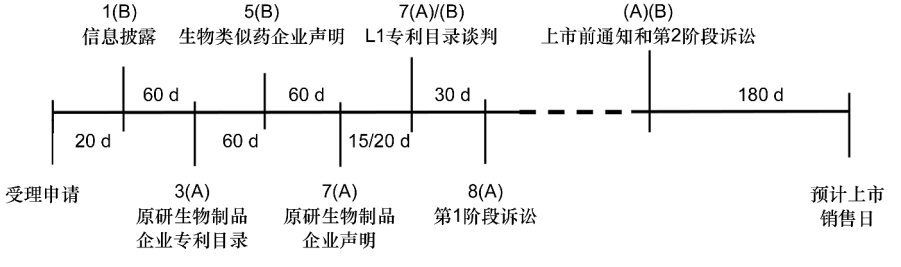


图 4 生物类似药专利纠纷解决时间轴

3.4 美国各界针对专利舞蹈制度的不足所提出的改进

2019 年 3 月 5 日,由参议员 Susan Collins(R-ME)介绍了一项提案(H. R. 4850),即《生物制品专利透明法案》[27](“Biologic Patent Transparency Act”),要求已获得许可的生物制品生产商向 FDA 提交拥有或控制的所有专利的清单,此清单实质上复制化学小分子药物的《橙皮书》,如果品牌药生产商未能按要求列出专利,则不得对生物类似药生产商提起侵犯该专利的诉讼。同日,美国加利福尼亚州民主党(D-CA)众议员 Anna Eshoo 介绍了 1520 号决议(H. R. 1520)2019 年《紫皮书连续性法案》[28]

("Purple Book Continuity Act of 2019",简称《紫皮书》)。法案规定将在 FDA《紫皮书》中公布已获批生物制品的专利,要求《紫皮书》应在 FDA 网站上以电子方式发布并定期更新及考虑应列出专利类型。美国众议院于 2019 年 5 月 9 日批准了这项法案,参议院尚未对该法案作出表决。2019 年 7 月 25 日,由 Henry Johnson (D-GA)和 Martha Roby (R-AL)介绍了提案(H. R. 3991),《通过改进专利诉讼法案为患者提供可负担的处方法案》[29]("Affordable Prescriptions for Patients Through Improvements to Patent Litigation Act"),将品牌生物制品企业针对生物类似药企业可以主张的一种药物的专利数量限制为 20 种。只有在审理侵权诉讼的法官许可下,才可以出于正当理由主张其他专利。

拟议中的立法旨在简化专利舞蹈制度以及随之而来的专利侵权诉讼,以减轻专利诉讼给生物类似药企业带来的法律负担和不确定性。虽然拟议的立法尚未得到批准,但可看出美国正在寻求更加合理和有效的方式解决专利纠纷。

4 启示

美国颁布 BPCIA 法案,全面考虑生物制品的特殊性,区别于化学小分子药物专门规范生物制品,并建立更加灵活的专利舞蹈制度,在生物制品注册与专利诉讼方面给予生物制品原研企业与生物类似药企业更多的空间。专利舞蹈制度通过信息交换程序开启原研生物制品企业和生物类似药企业沟通渠道,鼓励双方自主诚意协商,确定合理的诉讼范围,力求以较快的方式进行专利诉讼,厘清原研药和生物类似药的专利纠纷,力求生物类似药能够尽快上市销售。综上所述,本文认为生物类似药早期解决机制比化学药品更为复杂,不宜采用相同的模式解决纠纷。

[参 考 文 献]

[1] 杨悦,徐景和. "智慧的滑轮"只青睐真创新——快建立我国药品专利链接制度(上)[N]. 医药经济报,2017 - 12 - 21(F02).

[2] 邱福恩. 美国药品专利链接制度实践情况及其启示[J]. 知识产权,2018(12):87 - 93.

[3] Patient Protection and Affordable Care Act, Pub. L. No. 111 - 148, Title VII, Subtitle A, 124 Stat. 119, 804 - 821 (2010).

[4] FDA. Biologics: Medications from living organisms[EB/OL]. (2017 - 10 - 23). https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/biosimilar-and-interchangeable-biologics-more-treatment-choices.

[5] ZELENETZ AD, AHMED I, BRAUD EL, *et al*. NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011,9(Suppl 4):S1 - S22.

[6] FDA. Biosimilar and interchangeable products[EB/OL]. (2017 - 10 - 23). https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-and-interchangeable-products.

[7] 吴卫星, 杨宁, 张毓,等. 单克隆抗体药物风雨飘摇 20 年[J]. 生物技术通讯, 2006(5):764 - 767.

[8] BLACKSTONE EA, JOSEPH PF. The economics of biosimilars[J]. *Am Health Drug Benefits*, 2013, 6(8):469 - 478.

[9] 周爱萍. 生物治疗药物和生物类似药研究进展[J]. 中国新药杂志,2017,26(3):296 - 299.

[10] Biotechnology Innovation Organization. How do drugs and biologics differ? [EB/OL]. (2010 - 08). https://archive.bio.org/articles/how-do-drugs-and-biologics-differ.

[11] Association for Accessible Medicines(AAM). Abuse of the patent system is keeping drug prices high for patients[EB/OL]. [2018 - 10 - 20]. https://accessiblemeds.org/campaign/abuse-patent-system-keeping-drug-prices-high-patients.

[12] PRICE WN, RAI AK. Manufacturing barriers to biologics competition and innovation[M]. Social Science Electronic Publishing, 2015.

[13] TIMMIS R. The biologics price competition and innovation act: potential problems in the biologic-drug regulatory scheme[J]. *J Int Human Rights*, 2015, 8(4):26 - 35.

[14] 陈敬,史录文. 美国药品专利链接制度研究[J]. 中国新药杂志,2012,21(22):2591 - 2594,2599.

[15] ROPKA S. How 2 Recent court cases could impact follow-on biologics strategy[EB/OL]. (2019 - 07 - 23). https://www.bioprocessonline.com/doc/how-recent-court-cases-could-impact-follow-on-biologics-strategy-0001.

[16] CLAUDIA W. US biosimilar pathway unlikely to be used[J]. *Bio Drugs*, 2011, 25(1):63 - 67.

[17] HIRSCH D. The riddle of the mysterious patent dance wrapped in an enigma: is the patent dance of the BPCIA optional or mandatory? [J]. *Fordham Intellectual Property, Media and Entertainment Law J*, 2017, 27(3).

[18] 和育东. 美国专利侵权的禁令救济[J]. 环球法律评论,2009,31(5):124 - 133.

[19] 金海军. 美国最高法院 2016 年度知识产权判例解析[J]. 知识产权,2017(9):67 - 88.

[20] Sandoz Inc. v. Amgen Inc. 582 U. S[S]. 2017.

[21] Biosimilar Development. Shall we (patent) dance? —Key considerations for biosimilar applicants[EB/OL]. (2018 - 02 - 27). https://www.biosimilardevelopment.com/doc/shall-we-patent-dance-key-considerations-for-biosimilar-applicants-0001.

[22] CHEN BK, YANG YT, BENNETT CL. Why biologics and biosimilars remain so expensive: despite two wins for biosimilars, the supreme Court's recent rulings do not solve fundamental barriers to competition[J]. *Drugs*, 2018, 78(17):1777 - 1781.

[23] 杨烨烨. 生物医药专利的美式维权机制[N]. 医药经济报, 2018 - 07 - 26(F02).

[24] SHAPIRO-BARR T, HEIMBECHER R. Biosimilars: Poised to turn to inter partes review to resolve patent disputes. Metropolitan Corporate Counsel[EB/OL]. [2015 - 03 - 06]. http://www.metrocorpcounsel.com/articles/32490/biosimilars-poised-turn-inter-partes-review-resolve-patent-disputes.

[25] YANG YT, CHEN B, BENNETT CL. Biosimilars—Curb Your Enthusiasm[J]. *JAMA Oncol*, 2017,3(11):1467 - 1468.

[26] TANAKA J. "Shall" we dance? Interpreting the BPCIA's patent provisions[M]. Social ence Electronic Publishing, 2016.

[27] Congress. S. 659-Biologic patent transparency act[EB/OL]. (2019 - 03 - 05). https://www.congress.gov/bill/116th-congress/senate-bill/659.

[28] Congress. H. R. 1520-Purple Book continuity act of 2019[EB/OL]. (2019 - 03 - 05). https://www.congress.gov/bill/116th-congress/house-bill/1520.

[29] Congress. H. R. 3991-Affordable prescriptions for patients through improvements to patent litigation act of 2019[EB/OL]. (2019 - 07 - 25). https://www.congress.gov/bill/116th-congress/house-bill/3991.

编辑:王宇梅/接受日期:2021 - 03 - 30