

美国仿制药审批及相关机制在 Hatch-Waxman 法案之后的新发展

彭运朋, 徐毅华

(澳门科技大学法学院, 澳门 999078)

[摘要] 美国 1984 年颁布 Hatch-Waxman 法案迄今已近 40 年, 仿制药在此期间获得了巨大发展, 说明促进仿制药发展具有重要意义。Hatch-Waxman 法案颇为重要, 但其并非美国仿制药发展机制的全貌。美国仿制药发展机制在该法案之后并非固守原状, 而是持续在诸多方面进行动态调整, 包括打击简略新药申请程序 (ANDA) 中的不当行为以规范 ANDA, 大幅提高 ANDA 的审批时效, 建立仿制药替换机制, 建立当事人间复审 (IPR) 和授权后复审 (PGR) 这 2 种专利无效宣告程序并修改橙皮书、独占期、遏制期等进而完善专利链接制度, 建立药品价格谈判制度及药品通货膨胀惩罚制度。我国应缩短药品专利复审和无效宣告审查的期限, 首仿药独占期制度应与反垄断相协调, 建立使用者付费制度但可豁免创新药, 药品审批评审机制以及专利法、反垄断法等各领域需要共同持续跟踪改进相关制度。

[关键词] Hatch-Waxman 法案; 仿制药; 专利链接制度

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)10-0977-08

Advances in generic drug approval process and challenges in the U. S. after Hatch-Waxman Act

PENG Yun-peng, XU Yi-hua

(Faculty of Law, Macau University of Science and Technology, Macao 999078, China)

[Abstract] It has been nearly 40 years since the Hatch-Waxman Act was enacted in 1984. Generics have developed tremendously during this period, which shows the importance of promoting the development of generics. The Hatch-Waxman Act is important, but it is not the whole story of how generics develop in the United States. After the promulgate of Hatch-Waxman Act, the development mechanism of generic drugs in the United States did not stick to the original state, but continuously made dynamic adjustments in many aspects, including combating misconduct in abbreviated new drug application (ANDA) to standardize the procedures, greatly improving the time efficiency for ANDA, establishing a generic drug replacement mechanism, establishing two patent invalidation procedures [inter parte review (IPR) and post grant review (PGR)], revising the Orange Book, exclusivity period, containment period, etc. to improve patent links system, and establishing a drug price negotiation system and a drug inflation penalty system. China should shorten the period of drug patent reexamination and invalidation examination. The first generic drug exclusivity period system should be coordinated with anti-monopoly. A user payment system should be established in China, but innovative drugs can be exempted. The drug approval and review mechanism, patent law, anti-monopoly law and other fields need to work together to continuously track and improve relevant systems.

[Key words] Hatch-Waxman Act; generics; patent linkage

提高药品可及性的一大关键是在鼓励创新的同时

[作者简介] 彭运朋, 男, 助理教授, 博士生导师, 主要研究方向为药事法规与药品政策、经济法、商法。联系电话: (+853) 88973548, E-mail: pengyunpeng@hotmail.com。

[通讯作者] 徐毅华, 男, 博士研究生, 主要研究方向为卫生法、医药卫生政策、反垄断法。联系电话: (853) 68671993, E-mail: 2669870194@qq.com。

时大力支持仿制药发展。据 Vision Research 报告, 2021 年全球仿制药市场规模达到 4 145.6 亿美元, 且持续以 5.59% 的复合年增长率增长, 到 2027 年市场规模将达到 5 746.3 亿美元^[1]。这些廉价的仿制药挽救了无数生命, 在为生命健康保驾护航及保障医疗公平等方面发挥了巨大的作用。此外, 从产业发展阶段以及医保资源高效利用等方面来说, 仿

制药发展在我国也具有颇为重要的意义。

在促进仿制药发展方面,堪称经典的是美国1984年出台的《药品价格竞争和专利期恢复法案》,又称 Hatch-Waxman 法案。该法案促进仿制药发展的主要内容包括:① 该法第一编修正了《联邦食品、药品和化妆品法案》(FDCA)第 505 节,创立了简略新药申请程序(ANDA)。在 ANDA 中,仿制药企业不再需要通过开展动物实验和Ⅲ期临床试验证明仿制药的安全性和有效性,改为只需证明仿制药与原研药之间具有生物等效性即可。② 建立了专利链接制度,包括橙皮书、第Ⅳ段声明及专利挑战、首仿药的市场独占期等具体内容。③ 推翻了 Roche v. Bolar 案的判例法,建立“豁免试验性使用”(又称 Bolar 例外),明确规定仿制药公司在原研药专利到期前使用原研药开展临床试验不属于侵犯专利的行为。同时,该法案又为原研药企业创设了专利期补偿、遏制期等保护措施,提高了原研药企业的创新动力,而这些创新又反过来增加了仿制药发展的可持续性。

自 1984 年 Hatch-Waxman 法案出台至今已近 40 年,美国的仿制药市场及相关制度都发生了很大变化。仿制药市场发展由 Hatch-Waxman 法案奠定基础,但也有赖于该法案之后的其他体制机制建设。我国学界对 Hatch-Waxman 法案已有充分介绍,本文拟先概述其市场发展,然后重点总结其体制机制在 Hatch-Waxman 法案之后的新变化,以期对我国仿制药及相关机制建设提供借鉴。

1 美国仿制药近 40 年的发展规律与趋势

美国仿制药市场在 Hatch-Waxman 法案出台后获得了长足发展。自 1984 年至今,美国 FDA 已经批准了共约 16 000 种仿制药的 ANDA^[2]。其中,1985—2021 年的每年审批获评数量见图 1。

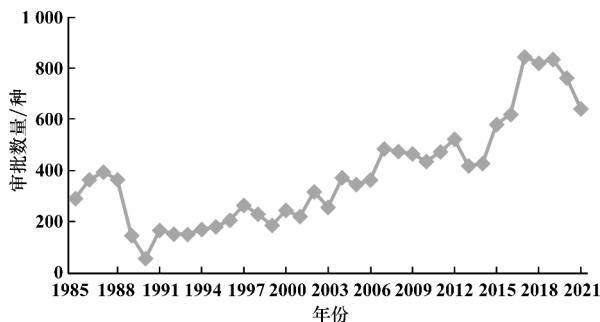


图 1 1985—2021 年 ANDA 完全批准数量趋势
(数据来源:美国 FDA 官网)

近年来原研药专利频繁受到仿制药公司第Ⅳ段挑战。美国杜克大学经济学家的一项统计表明,在 1995 年仅有 9% 左右的新分子实体药物(NMEs)受到仿制药挑战,此后挑战不断增多,到 2019 年竟已高达 81%,其中畅销的 NMEs(销售额 > 2.5 亿美元)受到仿制药第Ⅳ段挑战的频率更高,在这 24 年间从 25% 跃升至 93%^[3]。如今美国仿制药的市场规模已经十分庞大,从 2012 年的 4 700 亿美元升至 8 600 亿美元,见图 2。

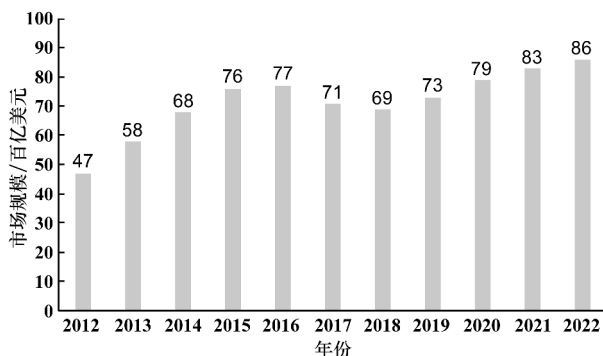


图 2 美国仿制药市场规模[数据来源:Us generics market-evolution of Indian players(IQVIA 2019)]

源源不断出现的仿制药成功抢占了大量的市场份额。IQVIA Institute 的数据显示,1984 年 Hatch-Waxman 颁布之初,仿制药仅占处方用药市场的 18.6%,至 2017 年已上升至 90%,见图 3。

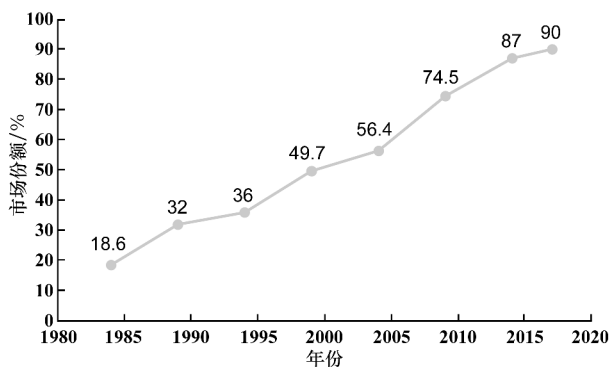


图 3 1984—2017 年仿制药在处方药市场中所占份额趋势(数据来源:IQVIA Institute)

仿制药进入市场的最直接益处就是药品价格的大幅下降,广大患者获得廉价药品。美国最畅销的 10 种原研药专利到期后仿制药进入市场,相比进入前的原研药价格,每种仿制药的降价率都达到了 90% 以上,见表 1。

表 1 原研药与仿制药的价格对比

药品	仿制药进入年份	进入前原研药价格/美元	2015 年仿制药价格/美元	降幅/%	节省费用/亿美元
Lipitor (atorvastatin)	2011	3.29	0.14	96	123
Zofran (ondansetron)	2006	21.67	0.24	99	113
Prilosec (omeprazole)	2002	3.31	0.11	97	112
Zocor (simvastatin)	2005	2.62	0.03	99	73
Norvasc (amlodipine)	2007	1.54	0.03	98	52
Neurontin (gabapentin)	2004	1.02	0.09	91	51
Plavix (clopidogrel)	2006	4.91	0.18	96	45
Singulair (montelukast)	2012	3.75	0.21	94	43
Seroquel (quetiapine)	2012	6.00	0.17	97	42
Zoloft (sertraline)	2006	2.18	0.06	97	41

数据来源:Generic Pharmaceutical Association

2 ANDA 相关配套制度的出台

2.1 《仿制药执行法》:ANDA 的规范化 1984 年 Hatch-Waxman 法案出台没过几年,仿制药审批就爆出了丑闻。1989 年,2 名美国 FDA 官员在国会议员约翰·丁格尔(John Dingell)的小组委员会面前承认他们收受了 Superpharma 公司数千美元的贿赂,作为交换,他们将其他仿制药竞争对手的重要文件藏在抽屉里,一方面拖延审查,另一方面加快审批行贿者的 ANDA。此外,丁格尔的调查还证实一些相似性测试(尤其是仿制药生物等效性测试)根本不是由仿制药企业自己完成,而是外包给私人测试公司,而且,他们还在递交样品的过程中造假。例如,仿制药制造企业 Vitarine 公司被迫承认,其向私人测试公司寄送的不是仿制药,而是抹去了 Smith, Kline & French's 公司 Dyazide 品牌标签的原研药。除了 Vitarine 公司外,Bolar 等 4 家公司也存在类似的造假问题^[4]。

为了解决仿制药丑闻,1992 年 4 月美国国会表决通过《仿制药执行法》(GDEA)修正案,5 月 13 日正式成为法律。该法授权美国 FDA 对破坏药品市场监管的企业和个人行为发放禁令,甚至可以拒批和撤回 ANDA,暂停受调查药企的市场销售并给予严厉的民事处罚^[5]。该法修正了 FDCA 第 306(k)节,要求药品申请人必须声明他们没有、日后也不会雇用之前因新药申请被美国 FDA 禁止的个人。根据 FDCA 第 306(a)和(b)条,ANDA 的申请人不得使用在过去 5 年内因 ANDA 相关行为被判有罪的个人^[5],这些措施对市场及业内人员产生了较好的威慑效果,ANDA 的程序日趋规范。

2.2 《仿制药使用者付费法案》:ANDA 的审批时效 美国 FDA 在 Hatch-Waxman 法案实施的初期审查 ANDA 的效率很高,审批时长平均只有 140 d,但

是随着 20 世纪 ANDA 申请数量的急剧增加,到了 2011 年美国 FDA 平均审核时长却翻了 5 倍^[6],美国国会研究服务处 2012 年的研究报告显示,美国 FDA 已积压超过 2 500 份 ANDA,且审查时长拖延至 31 个月,审查期内能批准的 ANDA 不足 1%。

审批时效问题的关键原因是美国 FDA 人手和经费不足。为加快审批效率,2012 年 10 月 1 日《仿制药使用者付费法案》(GDUFA I)颁布,授权美国 FDA 向仿制药公司收取使用者费(generic drug user fee),以便雇佣更多的科学家及工作人员支持仿制药审查及相关活动。第二期的 GDUFA II 设立了一项新的申请费,根据仿制药企业持有 ANDA 的数量进行分级收费(见表 2),并取消了批准前补充申请费(prior approval supplement,PAS)。如果某一设施同时符合活性药物成分(API)和成品制剂(finished dosage form,FDF)设施条件之一,仅收取后者的费用^[7]。

表 2 GDUFA I 与 GDUFA II 收费结构比较

费用种类	GDUFA I (2013—2017)	GDUFA II (2018—2022)
一次性费用		
申请费	24%	33%
ANDA	全额	全额
PAS	半额	不适用
DMF	6%	5%
年费		
API 设施费	14%	7%
FDF 设施费	56%	20%
CMO 设施费	同 FDF	FDF 的 33%
项目费	不适用	35%
小(持有 1~5 个 ANDA)	不适用	项目费的 10%
中(持有 6~19 个 ANDA)	不适用	项目费的 40%
大(持有 >20 个 ANDA)	不适用	全额

数据来源:Congressional Research Service

该法案一度遭到仿制药行业协会(GPhA)的反对。1992年,GPhA强烈反对征收仿制药使用者费,认为廉价仿制药已经为联邦政府的医疗保健计划节省了数10亿美元,而ANDA的审批成本只占财政支出的很小一部分。但是ANDA的申请数量越来越多,积压量增大,审批时长越来越长;美国FDA解决生物等效性问题的动力不足;仿制药进口缺乏公平性审查程序,这3个因素促使GPhA在2009年不得不表示支持收取使用者费^[6]。作为交换条件,美国FDA与GPhA磋商审批程序的改进目标^[7]。

GDUFA以5年为1期,2013年启动第一期(GDUFA I)总计收费2.99亿美元,到2018年第二期(GDUFA II)则提至4.936亿美元。GDUFA项目有效解决了审评经费问题,进而显著提升了审评时效。从GDUFA启动的2年后即2015年开始,仿制药ANDA审批数量开始大幅递增。

2.3 《药品选择法》:仿制药如何替换原研药 20世纪中叶美国至少44个州都还存在《反替代法》(Antisubstitution Law),仿制药替换原研药属于非法行为,但是后来情况彻底逆转。1976年联邦贸易委员会(FTC)对《反替代法》在各州的实施效果展开调查后,认为该法限制了制药公司之间的价格竞争,侵害了消费者利益,于是FTC制定了《药品选择示范法》(Model Drug Product Selection Act)。1981年美国俄勒冈州颁布了首部《州药品替换法》,随后各州以及华盛顿特区全部跟进。各州州法略有差异但大体相同,除了缅因州、纽约州和马萨诸塞州规定强制替换,其他各州及华盛顿特区均保留了患者拒绝替代的权利(见图4)。

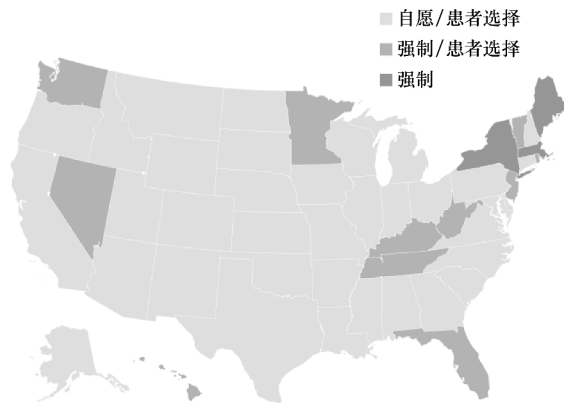


图4 美国各州仿制药替换规则 (数据来源:Wouters O J, Kanavos P G & McKee M.)

药品选择法允许药剂师选择美国FDA批准的AB级仿制药自动替换医生处方中的原研药。美国FDA橙皮书通过编码系统对药物之间的生物等效性进行评级,表明仿制药与原研药的生物等效性。代码以字母A或B开头,A级(如AB级)药物指已确定与原研药具有生物等效性,即在体内或体外的研究中均证明在治疗上是等效的,而B级药物(如BX)被认为不具有生物等效性^[8]。

这一替换规则与ANDA共同作用下,使得仿制药可以合法替换处方药中的原研药。但是,哈佛医学院的研究人员统计数据表明:仿制药在畅销药领域的替换程度并不高,除神经性疾病、心血管和皮肤病药物治疗领域替换率超过了50%,在内分泌、血液与肿瘤和风湿病领域还未超过20%(见图5)。

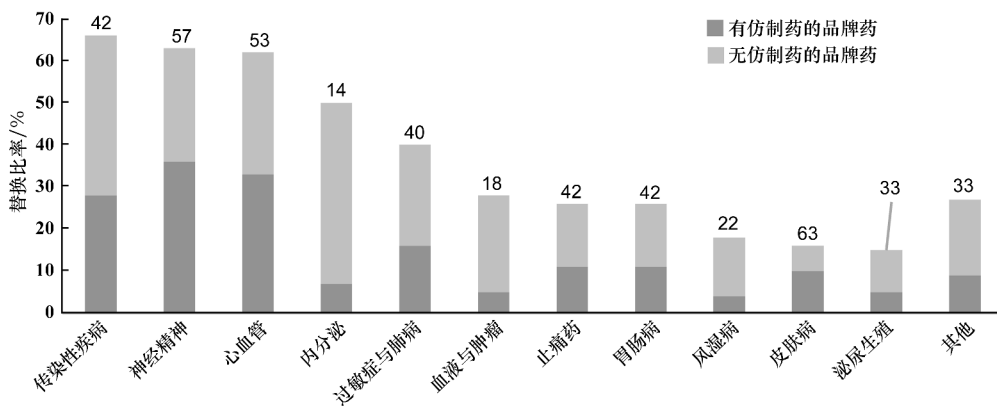


图5 美国各药物治疗领域仿制药与原研药的替换比率

3 专利链接制度的后续变化

3.1 当事人间复审 (inter parties review, IPR) 程序和授权后复审 (post grant review, PGR) 程序

专利链接制度给予了仿制药挑战专利权的机会,但是品牌商通过专利丛林滥诉也严重拖延了仿制药的上市审批^[9]。2011年9月16日美国国会通过的《莱希-史密斯美国发明法案》(the Leahy-Smith America Invents Act, AIA),虽非专为医药行业而制定,但是专利无效宣告程序对于仿制药具有重要意义,因为该程序缩短了仿制药挑战的诉讼时长。该法允许仿制药企业通过 IPR 和 PGR 这 2 种专利无效宣告程序挑战专利的有效性^[10]。此前,美国专利商标局 (USPTO) 通过 IPR 和冗长的单方复审程序 (ex parte reexamination, EPR) 审查专利,而在 AIA 创建的专利审判和上诉委员会 (Patent Trial and Appeal Board, PTAB) 启动之后, PGR 取代了 EPR。PTAB 在 IPR 和 PGR 程序中严格遵循时间表,这 2 个程序所需时间相同,从启动调查至审理结束时长不超过 12 个月,从提出请求起算则不超过 18 个月^[11]。由此,实际搁置期较 FDA 的设计节约了近一半的时长。

3.2 对橙皮书制度的调整

2002年3月21日美国参议院通过的《更容易获得可支付药品法案》(GAAPA)草案最终未能颁布,因此橙皮书目录异议机制无疾而终。

2021年1月5日《橙皮书透明法案》(H. R. 1503)正式生效。该法案修正了 FDCA 第 505(j) 条,虽未改变橙皮书的形式与功能,但是以下 3 项修正有助于 ANDA 申请者更好获取 NDA 信息:① 第 2(a)(1) 条要求新药申请者 (NDA) 需要向美国 FDA 提交药品物质 (活性成分)、药品制剂、化合物的专利信息以及用药方法。② 第 2(d)(1) 条要求 NDA 在收到专利被美国专利商标局 (PTO) 删除或确认其药品专利无效 14 d 内,必须通知美国 FDA 修改或撤回专利或专利信息。③ 法案实施 1 年内,应征有关橙皮书列表中 (包含或删除的) 专利类型的公众意见。

3.3 对独占期制度的调整及与反垄断法的分工协调

2003年12月8日《医疗保险处方药改良和现代化法案》(Medicare Prescription Drug Improvement and Modernization Act, MMA) 正式生效。该法案对首仿药独占期制度进行新调整。首先, MMA 第 1102 节修正了 FDCA 第 505(j)(5) 条的内容,在第 505(j)(5)(D)(i)(I) 增加了仿制药公司丧失 180 d

独占期的 6 种情形,包括:① 首个申请生效后 75 d 内未能上市药品或首个 ANDA 提交 30 个月后。② 申请人撤回申请。③ 申请人撤回或修改了所有的专利。④ 附条件批准 (tentative approval) 最终未获批。⑤ 申请人与该药品的专利权人或其他申请人达成的协议,被 FTC 或司法部反垄断事务助理部长判定为违反反托拉斯法等。其次,与上述的第⑤项对应,第 1112(a) 条要求原研药制造商与仿制药申请人签订关于仿制药生产、销售及 180 d 独占期的协议后,10 个工作日内需向 FTC 和事务助理部长提交协议文本。

MMA 的另一个重要之处在于涉及药品监管法与反垄断法的分工、协调问题。面对仿制药的竞争挑战,原研药厂商的主要反制措施是反向支付、产品跳转、授权仿制药等。这些明显是市场竞争问题,对这些问题的规制主要赖于 FTC 适用反垄断法加以解决。不过,行业监管法也并非完全无可作为,还是有展开规制的法律技术空间,下文以反向支付协议 (reverse-payment settlement agreement) 为例加以说明。

反向支付协议指原研药企业为维持专利即将到期的药品市场独占权,期待获取垄断利润,通过向仿制药企业支付巨额费用,以延迟其进入相关市场而签订的和解协议^[12]。签订的最主要动因源于首个仿制药进入市场后将享有 180 d 的市场独占期,除了首仿药外其他仿制药企业要等独占期结束后才能进入市场,如果品牌商与首仿药企业达成协议则可以拖延其他仿制药的上市时间。这类协议明显存在垄断嫌疑,但是这些协议在反垄断法上并不必然违法。在著名的 FTC v. Actavis 案中,美国最高联邦法院裁定反向支付本身并不必然违法,多数法官认为应该通过合理规则 (rule of reason) 进行反垄断分析^[13]。适用合理规则而非本身违法规则,这使得反向支付在反垄断法上的违法性始终处于不确定,换言之,反垄断法在阻止反向支付协议的问题上并未发挥很大作用,授权仿制药的情况亦类似。在此背景下,作为行业监管法的 MMA 展开干预,要求关于仿制药生产、销售及 180 d 独占期的协议必须向美国 FTC 和司法部提交协议文本,且一旦这些协议被 FTC 和司法部判定为违反反托拉斯法,则首仿药独占期消失。

3.4 对遏制期制度的调整

MMA 第 XI 编 A 分卷第 1 101 节和第 1 102 节修正了 FDCA 第 505(j) 条,

允许每种原研药在 ANDA 提交后可有 1 次的 30 个月遏制期。这一遏制期仅适用于 2003 年 8 月 18 日之后提交给美国 FDA 的药品专利,并不溯及既往。该法颁布之前,NDA 持有人可以在 45 d 内提起专利侵权诉讼,获得第 2 次或多次的 30 个月遏制期。

这一条款因例外情形未能获得有效实施。首先,任何利益相关者都可以通过提交公民请愿书,要求美国 FDA 延迟批准 ANDA。其次,仿制药企业因为被诉而更改仿制药配方并提交第 IV 声明,也会遭遇第 2 轮遏制期。例如,2007 年 10 月 13 日 Corek 公司向美国 FDA 提交了 ANDA,并声明第 116 号专利无效,被 Genzyme 公司起诉之后更改了仿制药配方使用 211 号专利,又被 Genzyme 公司起诉并提交了公民请愿书^[14]。

MMA 对 Hatch-Waxman 的框架结构并未作出实质性的改变,只是在遏制期、独占期制度上做了改进。原研药公司利用这些公民请愿书,触发了第 2 轮的遏制期从而阻碍仿制药上市,但现实中却无法被反垄断法规制,因为竞争者的游说行为受到了《宪法第一修正案》的保护^[15]。

4 药品价格谈判制度及药品通货膨胀惩罚制度的建立

2022 年 8 月 16 日美国总统拜登正式签署了《降低通货膨胀法》(H. R. 5376-Inflation Reduction Act of 2022,简称 IRA)。除了减少碳排放、发展新能源等内容,降低药品价格也是该法的主要内容之一^[16]。该法案针对原研药企业施加额外限制措施,进而影响到 1984 年 Hatch-Waxman 法案以来原研药与仿制药的市场竞争机制。

一方面,IRA 首次赋予联邦医疗保险(Medicare)和医疗补助服务中心(CMS)通过联邦医疗保险与制药企业谈判处方药价格的权力,该机制与我国的药品带量集采有一定的相似之处,但美国针对的是原研药。该法 Subtitle B 第 1 部分要求 CMS 于 2026 年起与医疗保险支出占比最大且无仿制药的原研药企业就这些原研药的价格展开谈判。谈判围绕的原研药范围是 2026 年谈判医疗保险 D 部分 10 种药品、2027 年谈判 D 部分 15 种药品、2028 年 B 和 D 部分各 15 种药品、2029 年及以后 B 部分和 D 部分谈判各 20 种药品。据美国国会预算办公室(CBO)估计,这一条款将为医疗保险节省约 1 018 亿美元。

另一方面,该法第 2 部分强制原研药企业向 CMS 返回扣,以限制医疗保险覆盖药品价格的上

涨。如果受保患者个人年度药品支出超过 100 美元或者药品价增速超过当年通货膨胀率,那么无仿制药的原研药企业必须向 CMS 支付回扣,如不遵从,则将受到民事处罚。值得特别关注的是,这些规定在原有的草案中未区分仿制药与原研药。美国药物可及性协会(AAM)首席执行官 Dan Leonard 认为该草案限制了仿制药的发展:根据价格上涨超过通货膨胀的百分比,即使 20 美分的药品上涨 1 美分,仿制药也会遭到惩罚,反而损害了依赖低成本仿制药的老年人利益。最终,IRA 关于价格上涨的处罚条款被限定只适用于原研药^[17]。

该法案对原研药施加了限制,对仿制药则特意网开一面,会对原研药研发积极性产生影响,而且立法强制压低原研药价格的做法也会降低仿制药进入抢夺市场的积极性^[18]。由于该法案刚出台,其实际影响有待继续观察。

5 对我国仿制药发展与监管的思考

5.1 缩短药品专利复审和无效宣告审查的期限

2017 年国务院和国家药品监督管理局发布的《关于鼓励药品医疗器械创新保护创新者权益的相关政策(征求意见稿)》提出建立药品专利链接制度,该意见稿规定专利侵权诉讼所触发的药品审批等待期设置为不超过 24 个月,这比美国的遏制期少了 6 个月。我国《专利法》及相关法律法规未对专利复审和无效宣告审查的期限作出具体的规定,国家知识产权局专利复审委员会复审实践中所需时间通常很长。此外,我国《行政诉讼法》及相关司法解释也没有关于从提出再审到法院裁定是否同意再审时长的具体规定。实践中,从申请再审至作出提审裁定往往耗时 20 个月以上^[19]。

为了进一步完善我国药品专利链接制度,建议专利复审委员会在审查专利有效性时,可参照美国 USPTO 的 IPR 和 PGR 程序,设置严格的时间表,将专利审查从启动调查至审理结束的时长缩短至 12 个月。

5.2 首仿药独占期制度应与反垄断相协调

2022 年 5 月,国家药品监督管理局发布了《药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿)》(以下简称《意见稿》)。该《意见稿》为了鼓励儿童用药、罕见病药品的研制和创新,第 28 条和第 29 条分别给予了儿童用药与罕见病上市许可持有人最长不超过 12 个月和不超过 7 年的市场独占期。罕见病新药独占期源于美国,但是我国首仿药独占期却未照搬美国 180 d

的市场独占期设定,而是限定于“首个挑战专利成功并首个获批上市的化学仿制药”将给予 12 个月独占期。

我国的首仿药独占期被限定于“首个挑战成功”与“首个获批上市”2 个前提下,这可能是吸取了美国反向支付协议的经验教训进而在制度设计上做了针对性应对,既鼓励了仿制药挑战原研药促进市场竞争,也会减弱反向支付协议的达成,值得肯定。但是这一独占期设定仍存在缺陷,为了阻止其他竞争者抢占市场,原研药企业可能会与仿制药企业通过虚假诉讼来挑战药品专利权从而让串通好的仿制药企业获得“首个挑战成功”,这与授权仿制药的负面效果相类似。因此,我国药品监督管理局可引入美国 MMA 中仿制药丧失市场独占权的 6 种情形(如上文所述),如果首仿药申请人与专利权人或其他申请人达成的协议,包括虚假诉讼,被我国反垄断执法机构判定为违反反垄断法,那么首仿药申请人就应丧失独占权。

5.3 通过使用使用者付费制度(DUFA)提高审评时效

与美国的情况类似,我国也存在药品审批注册申请的积压问题^[20]。特别是在高峰的 2015 年,根据我国原国家食品药品监督管理总局在新闻发布会上披露的数据,药品审评中心待评审药品达 21 000 件。积压的原因是多方面的,其中之一是与美国当年一样,人员和经费严重不足。尽管积压问题自 2015 年启动的审批审评改革后得到了很大程度缓解,至 2020 年底已降至 4 882 件,但基于药品审批审评的高度技术性和新药注册持续增长的前景,人员和经费不足始终是需要解决的问题。

美国通过使用使用者付费制度已有效解决了审评人员和经费不足的问题。美国 FDA 下属的药物评估和研究中心(CDER)负责审查 NDA 和 ANDA,该部门审查员数量超过了 1 300 名。如前文所述,这得益于 DUFA。我国可以在充分考虑国情的基础上参考美国的上述经验。建议国家药品监督管理局收取使用者费,以便药品审评中心雇佣或者以购买服务的方式引入更多工作人员及科学家支持仿制药审查工作。在我国的人员编制管理体制下,引入更多人力资源的方式可以包括购买服务的方式。考虑到我国是仿制药大国,仿制药规模占比较高,目前政策上应优先扶持创新药的发展,因此使用者费可以只面向仿制药收取,而创新药可以豁免此项收费。

5.4 持续跟踪改进相关制度 一套良好的仿制药

审批及相关机制难以一蹴而就,需要持续跟踪改进,如美国尽管 1984 年的 Hatch-Waxman 法案颇为重要,但后续长期的诸多修改、补充在美国仿制药发展和药品可及性提高的过程中同样发挥了重要作用。根本原因在于新药注册需要进行非常复杂的利益平衡,特别是既要大力支持创新药发展,又要积极发展仿制药和提高药品可及性^[21]。此间的平衡需要提高制度设计水平,也需要根据实践情况的变化而持续跟踪调整。我国仿制药发展的相关机制已经取得了长足进步,已经建立起一套可行的制度框架^[22],未来应该在坚持鼓励创新、提高药品可及性、服务人民健康等目标的基础上持续不懈地完善具体制度,这需要药品审批审评机制以及专利法、反垄断法等各领域的共同努力。

[参 考 文 献]

- [1] BIOSPACE. Generic Drugs Market Size to Reach USD 574.63 Billion by 2027[EB/OL]. (2022-04-28)[2022-09-05]. <https://www.biospace.com/article/generic-drugs-market-size-to-reach-usd-574-63-billion-by-2027/>.
- [2] DEBORAH ABRAMS KAPLAN. Generic Drug Price Tags: Too High. And Too Low. Competition Can Help Create an In-Between[EB/OL]. (2021-07-13)[2022-09-05]. <https://www.managedhealthcareexecutive.com/view/generic-drug-price-tags-too-high-and-too-low-competition-can-help-create-an-in-between->.
- [3] GRABOWSKI H, LONG G, MORTIMER R, et al. Continuing trends in U. S. brand-name and generic drug competition[J]. *J Med Econ*, 2021, 24(1): 908-917.
- [4] GREENE JA. Generic: The unbranding of modern medicine[M]. JHU Press, 2014:1-30.
- [5] FDA. Submitting Debarment Certification Statements[EB/OL]. (2020-05-05)[2022-09-05]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submitting-debarment-certification-statements>.
- [6] BOEHM G, YAO LX, HAN L, et al. Development of the generic drug industry in the US after the Hatch-Waxman Act of 1984[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2013, 3(5): 297-311.
- [7] The Generic Drug User Fee Amendments (GDUFA): Background and Reauthorization[R]. Congressional Research Service, 2021: 1-21.
- [8] KENDRA R, MANIGAULT, GABRIELA A. MARCHEVA, et al. Insights into effective generic substitution, US Pharm[J]. *US Pharm*, 2016, 41(6): 29-33.
- [9] GRABOWSKI H, LONG G, MORTIMER R. Recent trends in brand-name and generic drug competition[J]. *J Med Econ*, 2014, 17(3): 207-214.
- [10] SHRUTI MEHTA. Alternative pathways for challenging patent validity in the US[EB/OL]. (2019-05-02)[2022-09-05]. <https://www.iqvia.com/blogs/2019/05/alternative-pathways-for-challenging-patent-validity-in-the-us>.
- [11] CHAD M. RINK. Post-Grant Review and Inter Partes Review[EB/OL]. (2022-08-02)[2022-09-05]. <https://postgrant-proceedings.com/post-grant-review-and-inter-partes-review/#>.
- [12] 陈兵. 美国药品领域反向支付的反垄断司法经验解读与启示:以反垄断审查规则为线索[J]. 上海财经大学学报, 2018, 20(5): 123-138.

- [13] 刘立春. 从 FTC v. Actavis 案看美国“反向支付和解协议的反垄断法律适用”的争议[J]. 电子知识产权, 2019(9): 64 - 73.
- [14] KURT R. KARST. FDA Grants Petition Requesting a “Superseding” 30-Month Stay for Generic Hecetol[EB/OL]. (2010 - 10 - 25)[2022 - 09 - 05]. <https://www.thefdalawblog.com/2010/10/fda-grants-petition-requesting-a-superseding-30-month-stay-for-generic-hecetol/>.
- [15] 冯霄婵, 杨悦. 美国药品审评创仿平衡机制研究[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(11): 938 - 944.
- [16] BERKELEY LOBELACE JR. Inflation Reduction Act becomes law: How it will affect your health care[EB/OL]. (2022 - 08 - 17)[2022 - 09 - 05]. <https://www.nbcnews.com/health/health-news/inflation-reduction-act-becomes-law-will-impact-health-care-rcna43090>.
- [17] DAN LEONARD. The hurried push by Congress to address drug costs shouldn't undermine the vast savings from generics and biosimilars[EB/OL]. (2021 - 11 - 06)[2022 - 09 - 05]. <https://www.statnews.com/2021/11/06/hurried-bills-congress-shouldnt-undermine-vast-savings-generic-biosimilar-drugs/>.
- [18] STEVE POCIASK. Strangling Generic Drugs is the Wrong Path to Lower Prices[EB/OL]. (2021 - 11 - 18)[2022 - 09 - 05]. https://www.realclearpolicy.com/articles/2021/11/18/strangling-generic-drugs-is-the-wrong-path-to-lower-prices_804091.html.
- [19] 李晓鸣. 我国专利无效宣告制度的不足及其完善[J]. 法律科学(西北政法大学学报), 2021, 39(1): 149 - 159.
- [20] 倪娜, 崔然然, 郑岩, 等. 审评审批管理制度改革对临床试验开展的促进作用[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(20): 1825 - 1829.
- [21] 陈丽钻, 孙爽, 胥煜, 等. 加拿大、韩国、新加坡和马来西亚新药注册申请监管程序对我国的启示[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(7): 577 - 583.
- [22] 陈一飞, 金德庄. 我国近年药品审评审批政策文件分析[J]. 世界中医药, 2020, 15(2): 286 - 295.

编辑: 杨青/接受日期: 2022 - 11 - 17