我国鼓励仿制药品优先审评制度的现状及完善对策Δ

孙旭丽*,马韶青#(北京中医药大学人文学院,北京 102488)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)02-0129-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.02.01

摘 要 目的 为更好地落实鼓励仿制药品目录内仿制药的优先审评制度提供参考。**方法** 在文献研究的基础上,分析我国2批鼓励仿制药品目录内仿制药实施优先审评的现状,对照该制度在适用中存在的问题,提出相应的解决方案。**结果与结论** 我国共发布2批鼓励仿制药品目录,纳入目录的仿制药有49个品种。我国鼓励仿制药品目录内仿制药的优先审评在立法、首仿药激励、上市后再评价、跨部门协调联动等方面存在一定的不足。建议我国可以从加强立法、完善“首仿药市场独占期”制度、健全仿制药上市后的再评价制度、建立常态化的跨部门协调机制等方面进行完善,从而保障我国仿制药的安全、有效和可及。

关键词 仿制药;鼓励仿制药品目录;优先审评制度;完善对策

Status quo and improvement countermeasures of the priority review system for encouraged generic drug in China

SUN Xuli, MA Shaoqing (School of Humanities, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To provide reference for better implementation of the priority review system for generic drugs of encouraged generic drug catalogues. **METHODS** Based on literature research, practical status of the priority review system for generic drugs in two batches of encouraged generic drug catalogues in China was analyzed, and the problems existing in the application of the system were compared to propose corresponding solutions. **RESULTS & CONCLUSIONS** China has issued two batches of encouraged generic drug catalogues, and there were 49 varieties of generic drugs included in the catalogues. In the implementation of the priority review system for generic drugs of encouraged generic drug catalogues, there were some problems in legislation, incentive system for the first generic drug, post-marketing re-evaluation system, and cross-departmental coordination and linkage mechanism. It is suggested to strengthen legislation, improve the “first generic market exclusivity period” system, perfect the post-marketing re-evaluation system and form a normalized cross-departmental coordination mechanism so as to ensure the safety, effectiveness and accessibility of generic drugs in China.

KEYWORDS generic drugs; encouraged generic drug catalogues; priority review system; improvement countermeasures

2018年国务院办公厅印发《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》(以下简称2018年《意见》),要求有关部门及时制定并定期发布鼓励仿制药品目录,对纳入鼓励仿制药品目录的仿制药品种的注册申请实行优先审评制度。截至2022年4月,国家卫生健康委联合相关部门共发布2批鼓励仿制药品目录,以引导仿制药的研发、注册和生产。但在实践中,仿制药优先审评制度存在适用冲突的不足,削弱了其应有的激励引导功能。本文在文献研究的基础上,分析我国鼓励仿制药品目录内仿制药优先审评制度的实施现状,并对照该制度在适用中存在的不足,提出相应的完善方案,旨在为更好地落实鼓励仿制药品目录内仿制药的优先审评制度提供参考。

1 鼓励仿制药品目录的适用范围及特征

1.1 鼓励仿制药品目录的适用范围

2018年《意见》对鼓励仿制药品的适用范围进行了列举式规定,鼓励仿制临床必需、疗效确切、供应短缺的药品,重大传染病防治和罕见病治疗的药品,突发公共卫生事件应急的药品,儿童适用的药品以及专利到期前1年尚未提出注册申请的药品。相较于2018年《意见》,国家卫生健康委等部委随后公布的2批鼓励仿制药品目录公示文件中解释的药品纳入范围略有限缩。2019年公布的第一批鼓励仿制药品目录公示文件中解释的药品纳入范围为:国内专利到期和专利即将到期尚未提出注册申请的药品,临床供应短缺(竞争不充分)以及企业

Δ 基金项目 北京市社会科学基金项目(No.19GLB032);教育部人文社会科学研究一般项目(No.18YJCZH128)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:公共卫生法律。E-mail:sunxuli0630@163.com

通信作者 教授,硕士生导师,博士。研究方向:药品监管法律、公共卫生法律。E-mail:msq3113@163.com

主动申报的药品。2021年发布的第二批鼓励仿制药品目录公示文件再次解释目录纳入范围为：国内专利即将到期尚未提出注册申请及临床供应短缺（竞争不充分）的药品。对比2批鼓励仿制药品目录的适用范围，第一批鼓励仿制药品目录纳入的药品类型具有多样化的特点（涵盖重大传染病用药品、罕见病用药品、儿童用药品等），第二批鼓励仿制药品目录纳入的药品类型则更为集中，除依利格鲁司他（罕见病用药品）和吡仑帕奈（儿童用药品）为特殊临床用途品种外，其余药品的纳入标准均为专利即将到期（2021－2022年）尚未提出注册申请且市场竞争不充分（均无国产药品批文，仅氟替美维等4个品种有进口药品批文）的药品[1]。

1.2 鼓励仿制药品目录适用范围的特征

我国鼓励仿制药品目录的适用范围具有两大特征：一是以供给侧为导向，以临床急需、供应短缺、市场竞争不充分为关键纳入原则。第一批鼓励仿制药品目录纳入的33个品种中有21个没有国产药品批文，厄他培南（注射用无菌粉末）和雷洛昔芬（片剂）各仅有1个国产批文；第二批鼓励仿制药品目录纳入的17个品种均无国产药品批文。二是以专利即将到期为纳入趋势。与第一批鼓励仿制药品目录内仅有2个品种（氟维司群、布瓦西坦）专利尚未到期相比，第二批鼓励仿制药品目录内有15个为专利到期前1年（2021－2022年）尚未提出注册申请的药品，占比近九成，表明国家从政策上鼓励企业生产首仿药。

2 我国鼓励仿制药品目录内仿制药优先审评的实施现状

本文通过对2批鼓励仿制药品目录内仿制药的上市申请（abbreviated new drug application，ANDA）新增数和新增ANDA中纳入优先审评的情况进行检索统计，以分析我国鼓励仿制药品目录内仿制药优先审评的实施现状，结果见表1。表1数据来源于国家药品监督管理局药品审评中心官网（https://www.cde.org.cn/），检索日期为2022年5月30日。

鼓励仿制药品目录内仿制药实施优先审评制度的确立，能够引导和激励仿制药生产商的研发设计。2批鼓励仿制药品目录内有多个品种实现了ANDA新增。截至2022年5月30日，鼓励仿制药品目录内49个品种（2批鼓励仿制药品目录有1个重复品种）中有19个品种实现ANDA新增，共计65个ANDA。具体而言，第一批目录内33个品种中有富马酸福莫特罗等13个品种实现ANDA新增，共新增37个，其中泊沙康唑的ANDA新增数最多，高达16个，占第一批目录内品种ANDA新增数的43.24%；第二批目录内17个品种中有阿福特罗等6个品种实现ANDA新增，累计新增ANDA 28个，其中新增最多的为奥贝胆酸，有11个，占ANDA新增数的近40%。此外，ANDA新增的19个品种中，多巴丝肼、布瓦西坦、盐酸考来维仑、他氟前列素、噁拉戈利和吡仑帕奈6个品种实现了国内药企首次仿制药申报。

表1 鼓励仿制药品目录内仿制药品种优先审评的实施现状

批次	编号	品种名	剂型	ANDA新增数	新增ANDA中的优先审评数
第一批	1	富马酸福莫特罗	吸入溶液剂	3	0
	2	泊沙康唑	注射液	12	0
			肠溶片	4	0
	3	厄他培南	注射用无菌粉末	1	0
	4	氟维司群	注射液	5	0
	5	甲氨蝶呤	片剂	1	0
	6	硫唑嘌呤	片剂	1	0
	7	多巴丝肼	片剂	2	0
	8	布瓦西坦	片剂	2	0
	9	曲前列尼尔	注射液	1	0
	10	盐酸考来维仑	片剂	1	0
	11	艾替班特	注射液	1	0
	12	地拉罗司	分散片	2	0
	13	他氟前列素	滴眼剂	1	1
第二批	1	阿福特罗	吸入溶液剂	1	0
	2	奥贝胆酸	片剂	11	0
	3	米拉贝隆	缓释片	5	0
	4	噁拉戈利	片剂	2	0
	5	吡仑帕奈	片剂	6	0
	6	去甲文拉法辛	缓释片	3	0

就新增ANDA中纳入优先审评的申报而言，实现ANDA新增的品种中，只有第一批鼓励目录中的他氟前列素滴眼液被国家药监局药品审评中心纳入优先审评范围。药品审评中心2020年5月26日公示的优先审评的纳入依据为2017年国家食药监总局出台的《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》，他氟前列素滴眼液按临床急需、市场短缺的药品注册申请纳入优先审评程序。这说明虽然我国理论上已经构建起鼓励仿制药品目录内仿制药的优先审评制度，但该制度在实践中落实力度不足，且国家药监局药品审评中心优先审评的纳入依据并非2018年《意见》等政策性文件。

另外，多巴丝肼等6个被国内药企首次申报的仿制药品种未被纳入优先审评范围，而第一批目录中的甲氨蝶呤、环磷酰胺、硫嘌呤、溴吡斯的明4个品种后又出现在了2020年12月公布的国家短缺药品清单以及国家临床必需易短缺药品重点监测清单中。这表明一些临床必需的仿制药品短缺的情况较为严重。

3 我国鼓励仿制药品目录内仿制药优先审评存在的不足

3.1 立法有待完善

目前，我国鼓励仿制药品目录内仿制药优先审评制度的构建依据主要是规范性文件。《药品管理法》和《药品注册管理办法》中均未明确将鼓励仿制药品目录内的仿制药品种纳入优先审评的适格范畴。从2013年《关于深化药品审评审批制度进一步鼓励药物创新的意见》首次尝试将仿制药纳入优先审评范围开始，到2021年《第二批鼓励仿制药品目录》的发布为止，我国发布的涉及

鼓励仿制药品优先审评制度的规范性文件共有13个。其中，12个规范性文件现行有效，但这些规范性文件并没有及时进行调整和修改，部分文件在优先审评适用范围上存在相互抵牾的现象，例如：如2020年国家药监局发布《药品上市许可优先审评审批工作程序（试行）》，对《药品注册管理办法》中优先审评制度的6种适用情形进行了说明，但并未将鼓励仿制药品目录纳入优先审评的适用范围。规范性文件对鼓励仿制药品目录内仿制药优先审评规定的不一致，导致了实践中相关部门不能有效地执行该制度，也不利于仿制药企业准确把握政策动向，使得仿制药的政策引导功能大打折扣。

此外，相较于仿制药发展较发达的国家，我国与仿制药发展相关的技术标准、指南体系和行业协议的发展均较为缓慢。例如：美国橙皮书建立了详细的参比制剂、专利信息等相关目录，并每日更新电子版橙皮书，为仿制药企业提供最新产品信息[2]。目前我国尚未建立完善的上市药品目录集来指导仿制药的发展，不利于激发企业仿制药研发的热情。

3.2 首仿药激励力度不足

鼓励仿制药品目录内仿制药的优先审评制度在一定程度上激发了仿制药生产商的研发热情，例如，多巴丝肼等6个鼓励仿制药品目录内品种实现了国内药企首次仿制上市申报。但鼓励仿制药品目录中仍有尼替西农、阿巴卡韦等多个品种在国内专利已过保护期，国内尚无仿制企业或者只有1家仿制企业，存在竞争不充分的现象[3]。目前我国首仿药的激励制度设计不足，仅靠优先审评制度加快上市进程远不足以激励仿制药生产商斥巨资进行开发。某些产品由于仿制技术壁垒高、开发难度大、投入成本大等原因，往往很难引起仿制药申请人的仿制热情，从而造成不同阶段特定药品存在仿制药竞争不充分的问题，影响药品的可及性[4]。

3.3 上市后的再评价制度需要进一步健全

尽管仿制药上市按照“质量和疗效一致性原则”严格审评，但仍有许多患者和医生对仿制药的安全性和有效性表示担忧。《药品管理法》第七章专门规定了药品上市许可持有人应当制定药品上市后风险管理计划，主动开展药品上市后研究，加强对已上市药品的持续管理。但目前鼓励仿制药品目录内仿制药的优先审评制度的关注重点在于缩短目录内品种的审评时限，加速上市速度，缺乏对优先审评的仿制药上市后再评价的相应配套规定。另外，由于生产规模小或者药品价格低廉，一些药品上市许可持有人或仿制药制造商缺乏加强上市后监管的积极性和主动性，更多的是被动配合职能部门的监督检查，从而导致个别仿制药存在质量、安全或有效性问题。上市后再评价制度的不健全，既不利于增强患者使用仿制药的信心，促进仿制药的有效替代，也不利于及时将竞争充分的品种调出仿制药品目录。

3.4 跨部门协调联动亟须加强

定期发布鼓励仿制药品目录清单是实施鼓励仿制药品目录内仿制药优先审评制度的前提。国家卫生健康委是发布鼓励仿制药品目录的负责单位，但目录的制定涉及科技部、国家市场监管总局、国家知识产权局、工信部、国家医保局等多个职能部门。部门职能的局限性有时无法适应日益复杂的社会管理需求，亟须加强跨部门协调联动，促进鼓励仿制药品目录内仿制药优先审评制度的实施[5]。

4 完善我国鼓励仿制药品目录内仿制药优先审评制度的建议

4.1 加强立法

上位法中应增设原则性规定。在《药品管理法》和《药品注册管理办法》的总则部分增设鼓励仿制药品发展的原则性规定，为《药品上市许可优先审评审批工作程序（试行）》的修改提供上位法依据；对不同部门出台的规范性文件进行清理和修改，保持内容的一致性，避免出现不同部门在制度执行中适用不同标准的现象。同时，政府应采用全生命周期管理方法来制定法规政策，及时评估现有文件的相关性和准确性，不断更新优先审评相关政策，以准确回应和引导仿制药的发展。

另外，药品监管部门应进一步出台相应的指南和技术标准。仿制药的发展应受到指南体系、技术标准和行业协议等规则的引导和约束[6]。我国目前尚未建立完善的橙皮书制度以及《竞争性仿制药疗法》等相关指南，参比制剂和专利信息的更新速度难以满足仿制药发展进步的需要，对于仿制药的激励政策也缺乏必要的更新。因此，我国可参考美国橙皮书制度，不断更新相应指南。

4.2 完善“首仿药市场独占期”制度

首仿市场独占期制度是激发仿制药生产者研发鼓励目录内仿制药的关键举措。该制度滥觞于1984年美国的Hatch-Waxman法案：首个提交含第Ⅳ段声明的基本完整的ANDA的申请人可获得180 d的专利挑战专营权[7]。该法案实施以来，美国仿制药审批数量由每年136件上升至588件[8]。为解决部分仿制药品竞争不充分的问题，2017年美国国会提出了“竞争性仿制药疗法（Competitive Generic Therapy，CGT）”法案，2019年FDA又出台《竞争性仿制药疗法行业指南》（*Competitive Generic Therapies Guidance for Industry*），对CGT的适用范围、操作程序及配套制度进行了解释说明。

在独占期，仿制药价格因缺乏仿制药竞争者而在高位运行，可使得首仿者短期内获得巨额利润，填补首仿者挑战专利药品专利所造成的成本和风险[8]。当前我国尚未建立首仿独占期制度，2021年《药品专利纠纷早期解决机制实施办法（试行）》规定，对首个挑战专利成功且首个获批上市的化学仿制药品给予12个月的专利挑战经营权。但该条件较为苛刻，鼓励仿制药品目录内品种大都难以满足上述2个“首个”要求；同时，该规定缺乏

对相关触发机制和丧失机制的具体规定。我国鼓励仿制药品目录内品种以市场竞争不充分为关键纳入原则，具有竞争不充分的特点，因此我国可借鉴美国《竞争性仿制药疗法行业指南》，将鼓励仿制药品目录内的品种直接指定为CGT药品，对提交CGT药物的ANDA获批的首个申请人给予180 d的市场独占期。此外，我国可建立会议沟通机制，通过产品开发会议、申请提交前会议等讨论首个ANDA申请人的监管问题，以加快对目录内的仿制药申请的审查。仿制药竞争者数量和价格关系密切。首仿药的价格平均为原研药的80%，但有3个市场独占期竞争者时市场价格就会下降20%，可见通过多家仿制药生产者申请市场独占期可改变仿制药竞争不充分的局面，进而降低仿制药价格[9]。

4.3 健全仿制药上市后的再评价制度

为保障仿制药的安全性，相关部门应细化药品上市许可持有人对不良反应的监测和报告义务，制定更为具体的规则设置、技术手段，实现仿制药上市后的科学监管，确保仿制药的成功替代。在仿制药占据大部分市场份额的上市后阶段，应使用除自发不良事件报告之外的多种信息和数据来源来确保药品安全[10]。根据不同数据库覆盖的用药信息不同，尽可能整合多种数据来源，整合医疗大数据库，通过数据基础建设实现数据标准化[11]。相关部门应进一步完善药品不良反应监测系统工具，并授权仿制药制造商使用该开发工具用于常规监测；对收集到的仿制药安全信息进行分析、评价、利用，及时发布相关报告以及强制要求仿制药制造商制定具体的不良反应风险防范措施；不断开展仿制药上市后监测方法学研究，建立可持续、高效的仿制药警戒系统[12]。此外，应建立鼓励仿制药品目录的退出机制。在立法上对鼓励仿制药品目录内的仿制药品种设置绿色通道、给予优先审评的同时，还应对上市后的药品供应情况进行再评价，定期公布更新的鼓励仿制药品目录，将竞争已充分的品种及时调出目录，以保持目录的准确性。

4.4 建立常态化的跨部门协调机制

鼓励仿制药品目录内的仿制药优先审评制度涉及专利、药品监管、医保等一系列超部门边界的专业判断和管理，而常态化的跨部门协调机制是构建鼓励仿制药品目录内仿制药激励配套制度的前提。因此，我国应建立相关职能部门尤其是部际政府平行部门之间的协调合作机制。有效的协调合作机制不能仅滞留于原则性规定和口号性倡导层面，应通过具体制度设计予以保障[13]。具体可由国家市场监管总局牵头，定期组织开展部际联席会议，协调部门之间的职责和任务，实现相关部门信息共享、互相配合、联查联审，以建立横向跨部门的长效合作机制[14]。

5 结语

为加快仿制药转型，对接国际高水平仿制药发展，我国探索建立了鼓励仿制药品目录内仿制药的优先审评制度，用以引导激励仿制药的研发、注册和发展。但由于存在缺乏法律、行政法规等上位法的明确规定等不足，该制度在落实中存在执行标准不一致的现象。针对现存的不足，建议我国可以从加强立法、完善“首仿药市场独占期”制度、健全仿制药上市后的再评价制度、建立常态化的跨部门协调机制等方面进行完善，从而保障我国仿制药的安全、有效和可及。

参考文献

[1] 王圣鸣，田侃，王紫红. 我国鼓励仿制药品目录政策趋势研究[J]. 中国药房，2021，32(17)：2053-2058.

[2] 孙搏，陈桂良，宁黎丽. 美国FDA橙皮书的介绍及启示[J]. 中国医药工业杂志，2021，52(11)：1522-1528.

[3] 王圣鸣，田侃，文庆，等. 中国第一批鼓励仿制药品目录的纳入品种分析[J]. 卫生经济研究，2020，37(7)：26-30.

[4] CHAHAL H S，FOWLER A C，PATEL R，et al. Characteristics and outcomes of products seeking competitive generic therapy designation and exclusivity[J]. JAMA，2021，326(18)：1863-1865.

[5] 孙迎春. 国外政府跨部门协同机制及其对中国的启示[J]. 行政管理改革，2013(10)：63-67.

[6] ZHANG L，LIONBERGER R A. Generics 2030：where are we heading in 2030 for generic drug science，research，and regulation?[J]. Clin Pharmacol Ther，2020，107(6)：1293-1295.

[7] LIETZAN E，POST J. The law of 180-day exclusivity[J]. Food Drug Law J，2016，71(3)：327-400.

[8] DARROW J J，AVORN J，KESSELHEIM A S. FDA approval and regulation of pharmaceuticals，1983-2018[J]. JAMA，2020，323(2)：164-176.

[9] NGUYEN N X，SHEINGOLD S H，TARAZI W，et al. Effect of competition on generic drug prices[J]. Appl Health Econ Health Policy，2022，20(2)：243-253.

[10] TAKAMI A，HIRATA K，ISHIGURO C，et al. Lower proportion of spontaneous adverse event reports for generic drugs by comparison with original branded drugs at the postmarket stage in Japan[J]. Clin Pharmacol Ther，2019，105(6)：1471-1476.

[11] 王丽，王晓墨，杨晨露. 基于医疗大数据开展药品上市后监测与评价研究的偏倚及其控制[J]. 中国药物警戒，2022，19(3)：239-243.

[12] GAGNE J J，SARPATWARI A，DESAI R J. Role of authorized generics in postapproval surveillance of generic drug products[J]. Clin Pharmacol Ther，2019，105(2)：313-315.

[13] 马英娟. 走出多部门监管的困境：论中国食品安全监管部门间的协调合作[J]. 清华法学，2015，9(3)：35-55.

[14] 朱春奎，毛万磊. 议事协调机构、部际联席会议和部门协议：中国政府部门横向协调机制研究[J]. 行政论坛，2015，22(6)：39-44.

（收稿日期：2022-08-24　修回日期：2022-12-25）

（编辑：邹丽娟）