

# 构建综合性知识产权保护制度 驱动药品持续创新研发

访清华大学药学院研究员、新《药品管理法》修订专家杨悦

本报记者 孟庆伟 北京报道

施行近20年的《药品管理法实施条例》(以下简称“《实施条例》”)迎来首次“大修”。

6月9日,国家药监局发布的《药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿)》(以下简称“征求意见稿”)公开征求意见将结束。

作为《实施条例》的上位法,此前《药品管理法》在修订过程

## 局部突破较多

在药物研发、创新水平和能力提升的情况下,知识产权保护变成了一项综合性的保护制度。

《中国经营报》:相比现行的《实施条例》,征求意见稿有哪些重要的突破?解决或厘清了当前我国药品监管和产业发展中哪些关键问题?

杨悦:《药品管理法》是上位法,《实施条例》相当于是它的落地和完善。2019年12月1日开始实施的新《药品管理法》是一次大修,不仅制度框架得到了大的重构,还相较此前增加了一些理念性的新规定,通过这次《实施条例》的修订,这些新规定可以得到进一步明确,所以此次《实施条例》的修订还是有局部突破的。

这种突破并不是突破了《药品管理法》,而是把某些该强化的进行了强化,该落实的、原来没有监管路径的,这次增加了一些落实的条款。此外,由于原来的部分规定不是特别明确,后续的实际操作就会无所适从,这次也做了一些补充性的规定。这些局部性的突破主要体现在几个方面:

第一个是关于药品监管能力的建设。2021年国务院办公厅印发《关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》,实际上药品监管能力提升是统领《药品管理法》实施的一个重要内容,相当于自身体系建设加上监管科学,这些都是未来影响到《药品管理法》和《实施条例》以及配套法规文件执行的根本性的一个因素。所以这次征求意见稿在总则部分就引

## 保障药品安全、有效、可及

“可及”是一个新的原则,这一新原则在此次征求意见稿当中,又在新《药品管理法》的基础上进行了深化。

《中国经营报》:你刚才提到监管能力提升是统领《药品管理法》实施的重要内容,对此,征求意见稿呈现了哪些思路?

杨悦:关于监管能力提升,国家药监局此次是作为一个行动计划来推进的,我理解它是一个综合性的行动计划,以问题为导向,从药品监管的审、查、验、罚和评价这几个方面综合施策,主要是建立一个药品监管的质量体系。

征求意见稿的第3条明确提出,“国家推进药品监管科学行动计划”,原来只是国家药监局自己发布的一个监管能力提升行动计划,如果被写入修订后的《实施条例》的话,它就从法规层面确定了未来很长一个时期的药品监管能力建设的核心行动,就是监管科学行动。

监管科学行动主要解决的,就是药品监管能力与科学技术产业发展跟不上的问题。现在科学技术发展得很快,产业发展得也特别迅速,如果按照原来的标准、思维方法去监管药品行业的话,势必会有所阻碍,阻碍产品的研发,阻碍产业的发展。所以,把“监管科学行动计划”写进来之后,它就在未来给大家一个非常正向的指引,即药品监管是持续改进的,而且会不断更新换代它的监管工具标准和方法,与产业发展、药物研发创新的需求相匹配。

监管能力建设还包括一个方面,就是对整体药品监管体系的建设。征求意见稿第5条提出技术支持机构,即各级药监部门都可以根据自己的需要来设置或指定药品专业技术机构。这一点我觉得特别重要,因为药品监管不单纯是一个行政监管,它是技术监管作

中由于法律框架经历了大幅重构,所以其诸多立法新思路和新规需要通过《实施条例》的修订得以体现和落地。不仅如此,随着新《专利法》等法规的出台,《实施条例》也亟须通过修订与相关法规相衔接、联动。

围绕征求意见稿的新突破、市场独占期与知识产权保护、鼓励罕见病用药和儿童新药研发、促进仿制药发展等议题,《中国经营报》记者日前专访了清华大

学药学院研究员、清华大学药学院药品监管科学研究所所长、国家药监局创新药物研究和评价重点实验室主任杨悦。

杨悦参与了新《药品管理法》修订和《疫苗管理法》制定,在此次征求意见稿拟议中,她还参与了国家药监局组织的专家讨论。

截至目前,杨悦共主持国家卫健委、国家市场监管总局、国家药监局及事业单位的纵向和横向科研项目100余项。

第五个是监管措施的进一步明确和可操作性的提升。在“监督管理”这一章,除了检查、抽验、处罚,还包含一些临时性的风险控制措施等,与以往相比,它的落地性更好,措施更为明确。

新《药品管理法》出现了很多新的名词或提法,比如延伸检查、约谈,以及暂停生产、销售、使用、进口等措施,原来看到的都是一个概念,此次征求意见稿对这些都有了进一步的细化和具体操作层面的规定,可操作性更强,把原来已经总结的好的经验固化为条例。可以预见,这对未来规范、促进药品产业发展将会有非常明显的作用。

第四个是中药管理。征求意见稿在注册管理、生产监管以及其他部分都有中药管理的相关规定,在中药监管方面有诸多新的突破性举措,而且是符合中药特点的一个体系化的条款。

《中国经营报》:新《药品管理法》明确树立了药品安全性与可及性并重的立法原则,尤其强化了药品可及。你认为,征求意见稿是否很好地落实了这一立法原则?

杨悦:新《药品管理法》在总则中首次将立法原则写入,即特别强调要保障药品的安全、有效、可及。“安全、有效”是原来的立法中就有的,而“可及”是一个新的原则,这一新原则在此次征求意见稿当中,又在新《药品管理法》的基础上进行了深化。

这主要体现在三个方面:第一是征求意见稿第121条提出“专利强制许可”这一药品优先审评审批制度。这个制度要解决的是,在国家出现突发事件等紧急状态或为了公共健康目的时,药企可以不受专利权的限制,通过专利强制许可制度在短时间内进行药品仿制并实现可及。从这个角度讲,这也是符合国际惯例的。

第二是第126条关于“医保部门实行药品价格监测”的规定,我的理解是它更关注药品的成本,包括研发成本、生产成本等,之后还需要看它如何落地。此外,价格监测也会跟药品采购、定价有关系,一旦跟价格相关的话,实际上就跟可及性联系起来了。

第三是第124条关于价格监管的措施,对价格垄断、价格欺诈、不正当竞争等违法行为明确规定。所以,我的理解就是,在此次《实施条例》的征求意见稿里,通过这几方面的规定,把保障药品可及又做了一些更能落地的补充规定。

学药学院研究员、清华大学药学院药品监管科学研究所所长、国家药监局创新药物研究和评价重点实验室主任杨悦。

杨悦参与了新《药品管理法》修订和《疫苗管理法》制定,在此次征求意见稿拟议中,她还参与了国家药监局组织的专家讨论。

截至目前,杨悦共主持国家卫健委、国家市场监管总局、国家药监局及事业单位的纵向和横向科研项目100余项。



杨悦

清华大学药学院研究员、清华大学药学院药品监管科学研究所所长、国家药监局创新药物研究和评价重点实验室主任

《中国经营报》:市场独占期,是征求意见稿中备受热议的一项内容。从国际视角看,这是一项什么样的制度?对鼓励药物创新研发有何意义?

杨悦:我们国家原来是有药品行政保护制度的,自从上世纪80年代开始有新药注册管理之后就有行政保护制度,这项制度曾有过不同的名字,比如叫新药保护期,有的时候也叫监测期。

到2017年,中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》(以下简称“42号文”),其中明确要加强药品的知识产权保护。实际上,此次征求意见稿中对罕见病用药、儿童用药、创新药给予数据保护期或者其他保护方式,其实在42号文中已有端倪。

按照征求意见稿,罕见病新药可获得最长不超过7年的市场独占期,这可以看成是42号文的进一步落地,因为42号文里已经规定这是未来对罕见病用药要鼓励创新的一个方式。

那么为什么要去鼓励?因为任何市场独占期制度,都属于在创新激励政策中的拉动性政策,为了让研发单位、持有人或者申请人有一种积极的获利预期。

虽然药品是一种特殊商品,但它具备商品的属性,如果研发单位投入了大量研发精力,但最后没有获利,那么这种研发就是不可持续的。所以,所有知识产权保护的措施都是为了鼓励研发单位看到可以持续获利的机会。

当然,这个产品上市以后能否成功取决于它的商业运营,但是在法规层面上,应给予一种可以预见的独占期限。像治疗罕见病的药物,研发周期长、投入大、用患者少(市场小),同时临床试验阶段的受试者也不容易找到,这就意味着药品上市后需要很长时间才能收回前期投入。

所以,在国际上,对罕见病药物的研发都会给予激励。但这种激励往往是一个综合性的激励,市场独占期只是其中一个方面。那么,独占期的期限取决于什么?取决于政府部门去判断该罕见病新药上市后多长时间能够收回研发投入,测算投入和产出能够持平的最低年限。独占期制度可以保证该药品有一段获利预期,这样企业才有动力去做罕见病药物的研发。

## 强化上市许可持有人主体责任

征求意见稿在专章中对上市许可持有人在药品全生命周期中的主体责任又进行了一个系统规定。

《中国经营报》:药品上市许可持有人制度是新《药品管理法》的一条主线,也是药品管理的一项基础制度、核心制度,征求意见稿中也增设了这一专章。这项制度对开展药品监管有什么重要作用?

杨悦:新《药品管理法》设立“上市许可持有人”专章,所以《实施条例》的征求意见稿中也对应性地增加了这么一章,体现出上市许可持有人制度的核心重要地位。

征求意见稿在专章中对上市许可持有人在药品全生命周期中的主体责任又进行了一个系统规定,而很多具体条款实际上在2020年7月1日开始实施的《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》这两个文件中已经落地。

《实施条例》是这两个管理办法的上位法,这次征求意见稿进一步对上市许可持有人制度进行明确,比如对持有人资质的要求、实行生产许可证管理都写进了第42条,明确了持有人的关键责任人、质量负责人、质量受托人等的人员

## 市场独占期期限的设定仍有调整空间

对罕见病药物的研发激励往往是一个综合性的激励,市场独占期只是其中一个方面。

《中国经营报》:不同的国家激励措施不一样,这主要与罕见病在该国的严重程度、重视程度等有关。比如说美国给予罕见病新药的市场独占期是7年,这个7年一定是与其他独占期做了平衡,比如药品专利期延长。

罕见病新药也有专利期,如果专利期就可以覆盖掉前期的研发投入,就不用在意额外的独占期了。但是如果专利保护期无法覆盖掉前期投入,比如只是增加了一个罕见病的适应症,这个情况下的市场独占期实际上是一个绝对独占。

《中国经营报》:按照征求意见稿,获批上市的罕见病新药、儿童新药、首仿化学药分别被赋予最长不超过7年、最长不超过12个月和12个月的市场独占期。结合国际经验,对期限的设置,你如何评价?

杨悦:征求意见稿中所设定的罕见病新药的市场独占期最长不超过7年,跟美国是一样的,欧盟以及其他国家设置了10年甚至更长时间,这取决于该国对政策激励效果的评估。

目前来看,全球综合性知识产权保护措施中激励效果最好的就是美国,因为全球60%的创新药首选上市地点就是美国,所以它的效果是最好的。我们不要单独去看罕见病新药的最长7年市场独占期,7年独占市场是一个非常好的预示。在中国,无论独占期最后确定为几年,但是从第一印象看,现在我国罕见病新药的独占期不会低于美国。同时,我们还有其他的综合性激励措施,比如数据保护、专利期延长等。

再看儿童新药。征求意见稿提出,对首个批准上市的儿童专用新品种、剂型和规格,以及增加儿童适应症或者用法用量的,给予最长不超过12个月的市场独占期。我认为儿童用药单纯用12个月独占期来激励,其实保护的意

义并不大。在美国,儿童新药的市场独占期是6个月,但那是叠加在其他独占期之后再给予6个月的独占期,它是一个叠加保护。比如药品本身有专利期,后边还会有专利延长,只要做了儿童药研究,即便后续增加了儿童的数据,在说明书里增加儿童用法用量,这个时候它也会享有6个月市场独占期。即使是药物做完临床研究证明儿童不可用,在说明书里写明儿童禁用,那么该药物也会被给予6个月市场独占期。

我认为,明确市场独占期制度实施的目的非常重要,是激励

要求,又增设了药物警戒负责人。

“药物警戒负责人”制度在原来的《药品管理法》里是没有的,后来国家药监局发布《药物警戒质量管理规范》(GVP)这个指导原则之后,才要求上市许可持有人要设置药物警戒负责人。所以它相当于是把实际执行中的一些经验上升到法规层面,执行起来更有上位法依据。

此外,关于境外持有人指定境内代理人,这是《药品管理法》第38条的规定,但是该条款对境内代理人的资质条件、指定时间等并没有明确规定。这次征求意见稿对此给予了明确规定。但与《药品管理法》不同的是,征求意见稿把药品上市义务也写到了“上市许可持有人”专章中,包括上市后的药品追溯义务、药品警戒义务。

从第47条可以看出,征求意见稿还特别强化了持有人对委托行为的管理责任。原来这部分内容在《药品管理法》中是分条款来规定的,没有统一的表述或原则,因为持有人是责任主体,合作方太多的话就没法一一规定。实际上,第47条是给持有人

提个醒,即无论跟谁合作,都得对受托方的质量保证能力、风险管理能力进行评估,让持有人的主体责任意识更为强化。此外,征求意见稿还对《药品管理法》中提出的上市后警戒义务、风险管理计划、上市后研究以及上市后评价等都做了更为细化的规定。

另外,关于药品上市许可转让,原来叫技术转让,现在在新《药品管理法》里变成了上市许可转让。实际上,“上市许可转让”的含义要比技术转让的范围更大,简单说就是“批准文号转让”。转让的情况实际上包含很多种,比如兼并收购、技术转移、继承等。

征求意见稿第51条规定,同一品种有不同规格的,所有规格应当一次性变更为同一药品上市许可持有人。在上市许可转让的过程中,如果还有其他变更,比如药品的生产场地、处方、生产工艺、质量标准等,也需要申请其他变更。这些在《药品注册管理办法》里其实已经明确,这次再提出来相当于把已经成熟的经验又上升到法规层面了。

研发儿童新药,还是激励已有药品通过开展临床试验增加儿童适应症?这是两个概念。如果是为了激励研发一种全新的儿童新药,那么我觉得12个月的市场独占期的激励效果可能有限,因为时间太短了。

因为一款成人药物增加儿童适应症和用法用量获批后不一定会上市,会有一段时间的准备期。另外,临床医生在该成人药物的儿童适应症获批后,只要按照规定方式来使用药物就可以了,那么12个月的市场独占期其实对临床影响并不大。

临床试验研发投入非常大,受伦理或其他因素影响,临床试验研究开展的难度也很大,不到万不得已家长是不愿意让孩子参加药物临床试验的。所以我认为,对儿童药研究的这种保护,如果单纯给予12个月独占期的话,虽然看起来比美国长6个月,但实际上不会有太大效果。

目前征求意见稿还在征求意见阶段,我估计此项规定后续可能还会再调一调。

再来说首仿化学药,首仿化学药想获得独占期实际上非常难。按照征求意见稿,此种首仿药一定要首个挑战专利成功,且首个获批上市,才能获得12个月的市场独占期。所谓挑战成功,按照目前的文件,应当是挑战专利并使原研专利无效。但是如果绕开专利的首家获批上市,就得不到市场独占期。

从这个角度看,我们需要思考一下,对首仿药的鼓励到底是什么?因为挑战药品的专利,需要挑战它的化合物专利,或者是最核心的专利,才能让其专利无效。但这是非常难的,而且药品专利的保护范围会涉及多项权利要求,如果只挑战了其中一项,也不算挑战成功。

从这个角度看,我们对首仿药的界定相当于做了一个非常狭窄的限制,也因此,未来能够获得市场独占期的首仿药数量可能并不会太多。

《中国经营报》:你预计新版《实施条例》会在什么时候出台?

杨悦:此次征求意见稿公布后,除了向社会公开征求意见外,国家药监局还会向行业、企业征求意见,然后会根据征求意见再修改完善,接下来需要走内部程序,进行专家论证,然后再征求意见,之后才能上报国家市场监督管理总局。最终正式稿公布,预计需要到明年。