

第三批临床急需境外新药目录公布

“进得来还要用得上”

☆☆☆相关☆☆☆

加速急需药品进口:强监管与减负担



为 落实国务院常务会议有关会议精神,加快临床急需的境外上市新药进入我国,根据《关于临床急需境外新药审评审批相关事宜的公告》(2018年第79号)工作程序,国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会共同组织专家对第三批临床急需境外新药初步筛选品种和第二批临床急需境外新药公示异议品种进行了研究论证,遴选出第三批临床急需境外新药。关于罕见病用药尽快引入进口这一问题,之前国家已经有了一些政策,比如可以免临床进入中国等。个人觉得,主管部门已经做得比较好了,遴选出多批临床急需境外新药目录,包括国外已有的新药,国内

也有这个需求但还没正式引进的,是给相关方一个信号:假如目标药物在中国没有实质性的运营主体的话,可以按规定去申请这些药物的中国代理等,等于开出了快速批准通道。

不管是罕见病用药还是一些急需的其他大病用药,国家一直有绿色通道,产业界怎么利用好这个绿色通道,需要好好考量。

一是要有产品申请入华的主体,二是新药进来以后,怎么解决支付的问题。至少在现阶段,笔者认为还是需要商业保险的介入,与他们沟通合作,需要从引进到支付进行整体性的考虑。在解决支付的问题上,由申办方来牵头做这个事情可能会比较好,不然,就算新药进入了中国,价格也会比较高,那样的话,药物可及性就成了新问题。

这几年来,从政策层面,国家主管部门已经给了很好的政策,在现有政策的基础上,如何将国外已有、国内急需的新药带入中国,整个流程需要有一个申办方(主体)去推进。商业保险公司也可以主动出击,寻找合作方,为具体品种和对应疾病设计相应的保险产品,并能够落地实施。“让急需新药进得来、用得上”,才算真正满足了患者所需。



秦卫华 中山大学药学院新药研究与开发中心常务副主任

笔者留意到,第三批临床急需境外新药目录共有7个品种入选,具有以下特点:

入选品种:以治疗罕见病和恶性肿瘤为主

例如,由 Biogen Idec 公司开发的 Tecfidera, 2013年3月27日获得美国 FDA 批准上市,是 NF-kappa B 拮

抗剂,用于治疗多发性硬化症,能将患者复发的几率降低约50%,同时可将多发性硬化症的致残率降低38%。

再者,美国 FDA 于2018年11月28日批准 Astellas Pharma 的 Xospata 片剂,用于成人治疗复发性或顽固性(难治性)FLT3 基因突变型急性髓细胞白血病。数据显示,在所有急性髓细胞白血病患者中,约有25%~30%的人发生 FLT3 基因突变。FLT3 基因突变使急性髓细胞白血病更具侵袭性,复发风险也更高。

值得注意的是,FDA 还同时批准了 Invivoscribe 技术公司的 LeukoStrat CDx FLT3 基因变异检测试剂扩大适用范围,即用于检测急性髓细胞白血病患者是否发生 FLT3 基因突变。以上二者需同时使用,即急性髓细胞白血病患者需先通过检测确定有 FLT3 基因突变才可接受 Xospata 治疗,即是需要伴随诊断和进行精准治疗。

此外,入选的目前还有治疗血友病、眼科疾病及遗传代谢疾病的急需

药物。

注重疗效:为创新型药物提供新结构和新靶点

此次入选品种为欧美日等发达国家药企已在境外上市、证实疗效显著的品种,为创新型药物提供了新结构和新靶点。

1. 新结构 其中,Cablivi 是抗体片段构成的药物,为抗血友病因子纳米抗体,用于治疗获得性血栓性血小板减少性紫癜(aTTP)的治疗。已经在欧盟被批准用于治疗 aTTP 的成年患者,并与血浆置换和免疫抑制相结合。

据悉,自1986年获得第一项单克隆抗体疗法许可以来,单克隆抗体已成为生物药物的最大类别,目前已批准近九十种抗体用于多种疾病适应症,还有500多种在临床研究中。衍生自常规抗体或重组产生的、较小的、具有抗原结合力的抗体片段一直在迅速发展,抗体片段可单独使用或与其他分子连接使用,以产生双特异性、多特异性、多聚体或多功能分子的多种可能性,并实现多种生物学效应。与全长单克隆抗体相比,它们具有多种优势,尤其是降低了商品成本,并且由于其体积小,可以穿透组织,进入具有挑战性的表位,并可能降低其免疫原性。这对本土药企抗体药物研发是很好的启示。

2. 新靶点 Xofluza 通过抑制 mRNA 合成的启动来阻止流感病毒的增殖,只需一次剂量即可有效治疗甲型或乙型流感病毒感染。与奥司他韦相比,使用 Xofluza 治疗可减少病毒载量。

随着新型抗流感药物在中国上市,与神经氨酸酶抑制剂联合治疗的前景令人振奋,可能有助于减轻人们对流感病毒耐药性的担忧

随着这种新型抗流感药物在中国上市,与神经氨酸酶抑制剂联合治疗的前景令人振奋,可能有助于减轻人们对流感病毒耐药性的担忧。

加快急需进口:强监管与减负担并举

在加快进口药品的同时,加强进口药品在我国上市后的安全监管同样重要。

例如,患者服用 Xospata 后比较常见的毒副作用包括肌肉和关节痛、疲倦、肝酶水平升高,需留意用药患者可能会发生可逆性后部脑病综合征。

建议社保部门加快落实急需药品纳入医保报销目录政策,进一步减轻患者负担;药品流通企业可合规开拓电商渠道,减少中间差价。本土药品生产企业则应密切关注急需药品动态,针对性进行新药创新研发:一方面,加强本土药企的市场洞察力;另一方面,亦可加快研发新药上市的速度,实现减轻患者负担、提高患者药品可及性的目标。

看到本版于10月15日刊发的《药品专利链接制度各国“操作手册”》后,长期在美国接触医药专利纠纷事务的郑博士也想谈一谈自己的感受。她认为,建立中国上市药品专利信息登记平台类似于美国的“橙皮书”,结合中国国情,对国内创新药申请人、专利权人和仿制药业来说都是好消息。另一方面,她也提出,创新药申请人和专利权人必须积极捍卫其专利和/或批准创新药物,避免可能失去药物和专利的全面排他性。如需致力于保护药品创新和专利权人的合法权益,则必须采取平衡的方法。

建设专利信息登记平台满足多方诉求

受理之日起,国务院药品监督管理部门对化学仿制药注册申请设置9个月的等待期,等待期内,国家药品审评机构不停止技术审评。

【讨论】

意见稿指出,自相关行政部门备案或受理之日起,化学仿制药注册申请保留9个月的等待期,如果法院或国务院专利行政部在9个月内未有判决或决定,则药监部门可以在9个月到期后向仿制药申请人授予许可。据悉,向人民法院提起的诉讼可能会超过24个月,9个月的等待期不算长,这对专利权和药物开发者来说依然是一个挑战,因为他们无法把握主管部门作出最终裁决的时间。如果等待期能够再延长一些,可能会给专利权和药物开发者更多的喘息空间。

另根据第十四条,已经依法批准的药品上市许可决定不予撤销。如果在法院或行政机关裁决之前,国家药品审评机构未批准仿制药获批许可,法院或行政机关则不会与药品主管部门的决定相抵触,这有助于简化流程。

第十条之“分类审批”:确认落入相关专利权保护范围的,待专利权期限届满前20个工作日将相关化学仿制药申请转入行政审批环节。

【讨论】

第十条第一款规定,化学仿制药的注册通过技术审查,经人民法院的判决或国务院专利行政部门的行政裁定,确认该申请属于有关专利的保护范围。由于有关化学仿制药的申请应在专利权到期前20个工作日移交给行政审批环节,因此即使在最有利于专利权人的情况下,化学仿制药申请转入行政审批环节后批准药物的速度有多快很关键。建议添加“在专利权到期之前,化学仿制药注册申请人不得出售该药物”的限制,这将有利于中国国家知识产权局授予专利权人的整段专利期限。此更改也适用于第十一条。

第十二条之“分类处理”:生物制品、中药上市注册申请人,按照本办



法第二、三、四、六、七条,进行相关专利信息登记、声明等。生物制品可登记序列结构专利,中药可登记中药组合物专利、中药提取物专利、医药用途专利。

【讨论】

根据目前的意见稿第十二条,生物制品只可登记序列结构专利,建议生物制品是否可登记序列结构专利,并且添加生物制品组合物专利、生物制品制造方法专利、生物制品医药用途专利。尽管根据意见稿的第二、三、四、六和第七条,即使生物产品和中草药有一个中国上市药品专利信息登记平台,但与化学仿制药最明显的区别是,生物产品没有9个月的生物仿制药注册等待期等。

第十三条之“分类处理”:对生物类似药和中药同名同方药注册申请,药监部门依据技术审评结论,直接作出是否批准上市的决定。如专利权人或者利害关系人自国家药品审评机构公示药品上市许可申请之日起45日内,就申请上市药品的相关技术方案是否落入相关专利权保护范围向人民法院提起诉讼或者向国务院专利行政部门申请行政裁决,且药品行政审批程序完成前人民法院或者国务院专利行政部门确认相关技术方案落入专利权保护范围的,对技术审评通过,国务院药品监督管理部门作出批准上市决定的,应当注明在专利

权期限届满后方可上市销售。

【讨论】

关于生物仿制药,除了在专利信息登记平台登记生物制剂和相关专利之外,目前少有其他与仿制药类似的专利链接规定。药监部门可以在收到生物仿制药申请后继续进行技术审查和授权。专利权人或者利害关系人如果要延迟生物仿制药的批准,将需在生物仿制药申请发布后的45天内向法院提出诉讼或国务院专利行政部提出申请侵权行政裁决,并需要在药监部门颁发销售许可之前获得有利的决定,该许可将转换为在相关专利生效到期后的有条件批准。如上所述,根据第十四条,已经依法批准的药品上市许可决定不予撤销,且不影响其效力。

此外,生物产品只能注册结构专利,未提及生物制品组合物专利或医疗用途的专利注册。观察目前的趋势,生物仿制药的发展紧随仿制药,化学药品和生物制品应有统一的机制。建立生物制品纠纷的早期解决机制与建立化学药品纠纷的早期解决机制同样重要。建议生物制品、中药上市注册申请人,按照意见稿第二、三、四、六和第七条,进行相关专利信息登记、声明等,添加按照意见稿第八、九、十和第十一条,保留24个月的等待期等。如此一来,生物制剂的创新有望得到更多回报,推动其快速发展。



《药品专利纠纷早期解决机制实施办法(试行)》刚刚结束征求意见,笔者结合工作实际,有以下观点与读者分享。

第六条之“专利声明”:化学仿制药申请人提交药品上市许可申请时,应当对照已在中国上市药品专利信息登记平台载明的专利信息,针对被仿制药每一件相关的药品专利作出声明,并提供声明依据。

【讨论】

药品专利纠纷早期解决机制实施办法是为鼓励进行新药研究,降低仿制药的专利侵权风险,保护药品专利持有人和仿制药申请人的合法权益。专利权人在研发上的投资,仿制药申请人可以从专利研发中受益,因此实施办法可要求仿制药申请人直接向专利权和药物开发者发出通知。

意见稿中,专利持有人必须不断从平台上审查仿制药申请清单,仿制药药品申请人无需直接向专利权和药品申请人发出通知。建议是否能在第六条中添加对仿制药药品申请人的相关内容时,可同时直接向专利权人和药物开发者发送仿制药申请通知与相关的药品专利声明。由于仿制药公司从创新发明中受益,且对于仿制药申请人而言,仿制药申请人能从平台上获得专利权人和药物开发者信息,因此不会给仿制药药品申请人带来太多负担。这样既可以尽早解决药品专利纠纷,又能实现正确的专利行政部判断。

第八条之“等待期”:自人民法院或者国务院专利行政部门立案或者