

仿制药的新纪元

姚遥

研发客

美国 FDA 专员 Scott Gottlieb 博士在 2018 年 10 月 18 日于官网的 FDA Voice 栏目中谈到 FDA 向 ICH 提交了最新方案：寻求对仿制药的全球发展标准（The pursuit of common global development standards for generic drugs）。具体来说，就是通过在国国际间对仿制药的研发进行协调，对上市许可实施 ICH 的统一技术标准，并且以 eCTD 作为注册文件的申报形式（eCTD 即电子传送的 CTD）。这样在 ICH 的任一成员国内被批准的上市产品可以在其他 ICH 成员国上市。

药品竞争行动计划

提出这个方案的理由是因为对美国的许多患者来说，药品太贵了。在非全民医保的美国，FDA 有义务帮助美国人用廉价优质的药品。2017 年 6 月 21 日，FDA 推出了“药品竞争行动计划”（Drug Competition Action Plan），旨在促进仿制药的竞争，提高病人对药品的可及性，同时加强仿制药的经济地位。该方案不但对美国患者有重大意义，既然生老病死是全人类的自然规律，药品价格就是一个全球性的公共卫生问题。现在 FDA 向 ICH 提出的方案赋予了这个行动计划的充分可实施性。

在美国，自从 1938 年法律规定药品上市前必须经过审查批准，之后很多年所有的药品都必须提交同样的数据，走同样的申报上市途径。这样就出现了诸多问题：

1) 原创药企在研发早期申请的专利，经过长期的研发和审批到上市，专利期已经所剩不多，马上面临仿制药的竞争压力。经济利益得不到保障的结果严重挫伤了原创药企的积极性。

2) 仿制药企靠薄利多销占据市场的战略，缺乏雄厚的经费支持，难以从头对药品的各种性质做研发，拿出数据充分的文件申报药品上市。

3) 要求仿制药企从头与原创药企一样做药品研发，本身就是对资源的极大浪费。这个浪费直接减

弱了仿制药的价格竞争优势，也延长了药品从研发实验室到患者病床的时间。

1984 年，美国通过《药品价格竞争与专利期补偿法案》（Hatch-Waxman Act），分别对原创药和仿制药的研发进行鼓励。该法案规定 FDA 有权决定被批准上市的原创药在专利之外还享有市场专有期，以此作为对新药研发和审批过程占去的专利期的补偿。

与此同时，允许仿制药的提交简约上市申报（ANDA），以此区别原创药的上市申报（NDA），免去仿制药研发的安全性和有效性研究，并且允许仿制药企在专利到期前就可以开始仿制药的研制和申报，保证在专利到期的次日仿制药能够上市参与竞争。

原创新药是科学发展的必然，仿制药是服从经济规律的需要，两者缺一不可。这个法案以经济手段同时保护了原创药企和仿制药企双方的利益，使美国制药行业的发展在之后的几十年间突飞猛进，降低了医药的社会成本，提高了患者对药品的可及性，堪称遵循社会经济规律的政策典范。

当然这个法案也有其局限性。首先它的目标是平衡发展制药业，不是解决医保体制，难以减轻美国药品价格高给患者带来的经济负担，没有破解既保证药企经济利益又提高公民健康的根本矛盾。在欧洲多数国家早已实现的靠国家税收负担的全民医保，在美国仍是具有很大争议的话题。奥巴马医保只向全民医保靠近了一步，很可能被特朗普打回原形。

其次，因为各国技术标准和申报文件格式的不同，能够参与市场竞争的仿制药数量仍然有限。所以在 2018 年的今天，是否能负担得起治病所需的药品，在美国仍是很多患者必须面临的难题。对于没有药品定价参与权的 FDA，在执行“保护和促进公众健康”的使命中遇到了巨大的障碍。FDA 选择了放眼全球的策略，向 ICH 提案。

没有CTD就没有eCTD

1990 年，引领世界制药先进水平的欧美日三方，

以规范药品上市技术标准，缩短申报审批时间为目的，建立了ICH。在过去的28年间，ICH发布了近百份技术指导原则，从药品的质量可控性、安全性和有效性三方面着手，逐渐形成了一个完整的研发技术标准系统。

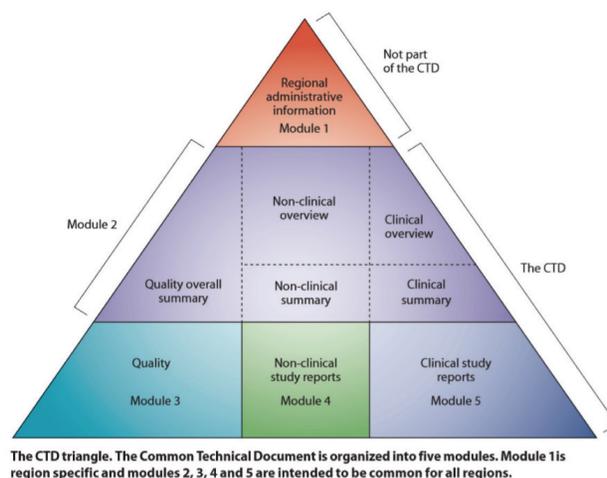
FDA是ICH的创始成员之一，认可并执行ICH的所有技术指导原则。2000年，ICH创建了CTD通用申报文件格式系统，包容所有人用药产品，把需要申报的所有文件汇编成一个逻辑清晰、层次分明、信息完整的合理结构，使药品研发到申报的过程实现了内容与形式的统一。2010年ICH全面推广eCTD，以电子传送的方式使药品上市注册在CTD格式的基础上更为高效、准确。

众所周知，eCTD的前提是CTD，CTD的前提是Q、S、E技术指导原则。打个比方，把时间地点人物场景等元素编成故事剧本，把剧本拍成电影，再做成DVD。如果这个故事可以算成药品研发，要遵守的规则就是技术指导原则；而这个电影就是CTD文件，DVD就是eCTD。

从Q、S、E和CTD(M4Q, M4S, M4E)以及eCTD技术指导原则(M8)初版的发布时间看，可以发现，这是在方向既定的几十年内一步步探索前行的过程。先有剧本，再有电影，然后有DVD。没有电影就没有DVD，没有CTD就没有eCTD。整个过程不能反向而行，没有捷径，没有弯道，没有一步到位，很可能也还没有到达终点。

CTD技术指导原则(M4Q, M4S, M4E)指出，所有申报文件应该参照ICH公布的Q、S、E技术指导原则，说明研发就应该以此为标准。也就是说不按照ICH技术标准做出来的申报文件，严格意义上不能算是CTD文件，也不能申报在ICH其他国家上市。因为“C”的“Common”首先指的就是在ICH各国间通用，ICH是各国在同意执行ICH的各项技术标准的前提下自愿加入的。内容标准一致后，统一格式的文件才顺理成章。

从CTD金字塔可以看出，CTD只限于技术文件。体现国家政策要求的所有文件被纳入模块1，专门说明“Not part of the CTD”，不是CTD的一部分。从CTD公布至今，模块2~5的具体项目几乎没有修改，FDA历次修改的都是模块1的项目。CTD纯粹是ICH创造的文件系统。因为ICH是国际组织，所以CTD并没



(图片来源: ICH网站)

有专利。CTD体现的是求大同存小异的原则。大同是技术标准，是模块2~5；小异是模块1，各行其便。

总结

法律是有国界的，美国的药事法在过去的100多年里与FDA的组织成长共同发展。历史上多次由药品引起的人命事件，从二甘醇到NECC，每次事件都带来法律的修改和补充。无论是哪个党执政的国会，都要求FDA向着保障美国患者健康和利益的方向，矢志不渝。但是科学技术是没有国界的，ICH的技术指导原则虽然没有法律的强制执行力度，却有比任何一国法律更广泛的科学价值。作为人类的共同财富，应该充分利用。

FDA的大胆提案想告诉ICH的其他国家：只要你们的仿制药符合ICH的技术标准，并且符合CTD的申报文件规范，能够进行电子传送，就欢迎参与进入美国市场的竞争。美国的患者需要你们的药品帮助降低美国市场的药品价格。反之，你们也应该允许我们的药品遵守同样的规则，进入你们的市场。ICH的所有国家都应该这样做，使各国的患者都受益。

仿制药的新纪元即将开始。

(注：NECC，指的是2012年New England Compounding Center meningitis outbreak，因为注射液的质量问题导致800得病，76人死亡的事件。)

本文转载自研发客