

# 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。

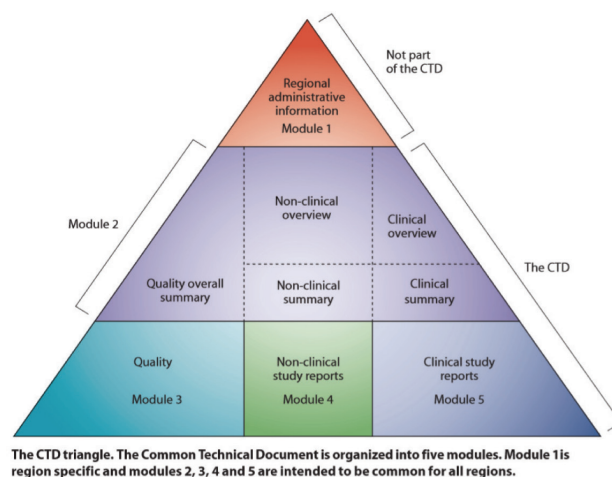
FDA 是 ICH 的创始成员之一，认可并执行 ICH 的所有技术指导原则。2000 年，ICH 创建了 CTD 通用申报文件格式系统，包容所有人用药产品，把需要申报的所有文件汇编成一个逻辑清晰、层次分明、信息完整的合理结构，使药品研发到申报的过程实现了内容与形式的统一。2010 年 ICH 全面推广 eCTD，以电子传送的方式使药品上市注册在 CTD 格式的基础上更为高效、准确。

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