

[DOI]10.19685/j.cnki.cn11-2922/n.2018.01.001

创新与仿制的平衡与发展——评 Hatch-Waxman 法案对美国医药产业的贡献

程永顺, 吴莉娟

(北京务实知识产权发展中心, 北京 100080)

摘要: 药品关系着人类的生存和发展, 实现药品可及性需要兼顾创新药和仿制药的发展。美国 Hatch-Waxman 法案是平衡创新药产业和仿制药产业利益的典范, 从实践效果来看, 其实现了激励创新和鼓励仿制的效果。2017 年 10 月, 我国也出台了鼓励创新药和仿制药发展的相关政策。本文拟从出台背景、主要内容、制度创新及实施效果四个方面, 对该《Hatch-Waxman 法案》中有关药品专利保护的内容, 特别是与药品专利链接制度相关的内容进行全面介绍, 以期对相关制度在我国的落实提供借鉴。

关键词: Hatch-Waxman 法案; 药品专利链接; 创新; 仿制

中图分类号: D913.4; **文献标识码:** A; **文章编号:** 1003-9945(2018)01-0001-09

一、引言: 药品可及性的实现有赖于创新与仿制的共同发展

药品是人类维持生命及保证生命尊严的必需品, 实现药品可及性(即让社会公众有好药可吃)需要兼顾新药研发和药品价格两方面因素。前者是“有好药”的关键, 后者为“可吃”提供基础。

新药研发具有“五大一长”的特点, 即投资大、风险大、难度大、意义大、市场大和周期长^[1]。通常情况下, 每检索 5000-10000 个化合物, 只有 250 个能够进入临床前的药理学及安全性测试; 这些进入临床前测试的化合物中, 只有 5 个能够进入临床药理学及安全性测试; 最终能够成功获得药品管理部门批准并上市销售的只有 1-2 种。从发现化合物到药品最终获得上市许可, 平均耗时为 11-15 年, 这其中不包括药品上市后的监测与改良。全部研发成本投入往往达到数十亿美元。有鉴于此, 有必要借助相关制度设计, 对药品研发成果予以充分保护, 为其获得高收益提供关键制度保障, 由此推动药品研发的可持续发展, 真正实现“有好药”。世界卫生组织的统计数据显示, 315 种基础药物中, 312 种基础药物都曾受到过专利保护。

实现药品可及性还需要降低药品价格, 这有赖于

仿制药的发展。仿制药发展的基础是有药可仿, 有能力仿。前者需要借助专利制度保护药品研发, 通过公开换垄断, 为仿制药的生产提供基础。青霉素是未能善用专利制度的反面典型。早在 1928 年, 青霉素就被发现, 发明人富兰克林宣布要把相关成果贡献出来, 而不诉诸专利保护, 但结果是, 直至 1942 年青霉素才第一次被付诸实际使用。而在 1928-1942 年的 14 年时间里, 无数人死于细菌感染。后者则需要通过制度设计, 激励仿制药企业提高仿制能力, 使其所仿制的“好药”是能够真正有效替代创新药的“便宜的好药”。

综观世界各国的实践, 笔者认为, 美国的《药品价格竞争与专利期补偿法案》(Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act), 即俗称的“Hatch-Waxman 法案”, 是有效同时实现保护创新和鼓励仿制目标的典范。

二、出台背景: 蜿蜒前行的美国药品监管

美国对于药品的监管也曾经走过弯路。1906 年, 美国通过了《食品和药品法案》, 该法案并不要求药物上市销售前在动物或者人身上进行安全性检测, 也不要求药厂提供有效证据。1912 年, 国会通过了一条

作者简介: 程永顺(1956-), 男, 汉族, 北京人, 高级法官, 研究方向: 知识产权法;

吴莉娟(1980-), 女, 汉族, 福建人, 博士研究生, 研究方向: 知识产权法。

《食品和药品法案》的修正案,规定:美国食品和药品管理局(简称FDA)认定药厂存在虚假广告行为的依据不是证明某种药是否有效,而必须是这种药确实无效。这一情况一直持续到1937年。这一年,美国发生了著名的“磺胺酞事件”。

美国一家公司生产一种抗链球菌很有效的磺胺药物,在其片剂和粉末剂型获得了成功应用之后,市场上出现了液体剂型的需求。1937年,这家公司的药师为使小儿服用方便,用二甘醇代替酒精做溶媒,配制口服液体制剂,称为“磺胺酞剂”,未做动物实验就在美国田纳西州的一家药厂投产,并于当年9月全部进入市场。这一年9-10月间,美国南方患肾功能衰竭的病人大量增加。一位纽约医生通知FDA有8名儿童和1名成人死亡。FDA调查发现,9位死者均服用了这种磺胺酞剂。FDA立即广泛发布公告,开始追回上市的该药物,并最终共发现358名病人,死亡107人(其中大多数为儿童)^[5]。

“磺胺酞事件”是上世纪影响最大的药害事件之一。针对该事件,美国国会于1938年通过了《食品、药品与化妆品法案》,开始了影响深远的“新药申请”流程(简称NDA);授权FDA对新药进行严格审查,只有制药商证明新药是安全的,药物才能上市销售;要求药品制造商对药物加以充分标注,标签上必须列举所有的有效成分和警告,并配以详细的安全使用说明;如果发现药品对健康有影响,FDA有权禁止其销售。

该法案的实施使美国在“反应停事件”中幸免于难。上世纪60年代前后,欧美至少15个国家的医生都在使用西德格兰泰药厂研制的沙利度胺(也被称为“反应停”)治疗妇女妊娠反应。由于其效果明显,“反应停”被大量生产、销售。但随即而来的是许多出生的婴儿都是短肢畸形,形同海豹,被称为“海豹肢畸形”。经调查认为“反应停”是造成畸形婴儿的原因,该药于是被禁用。截至1963年,在世界各地,受其影响的婴儿多达1.2万名^[6]。1960年8月,新加入FDA负责审查药物的官员基于相关报道,对“反应停”的安全性产生怀疑,并要求申请人提供更多的动物试验数据和所有临床试验数据,证明该药真正安全后才能批准。尽管当时承受着巨大的压力,但她在审查“反应停”申请中所表现出的对药品安全的坚持和勇气,避免了成千上万的美国婴儿出生缺陷^[4]。

此后,美国更加重视药品的安全问题,并于1962

年通过了《卡法尔—哈里斯法案》(Kefauver-Harris Amendment)规定:任何药物在上市之前除了需要被证明是安全的,还必须是有效的;并授权FDA对1938年以来申请上市药物的有效性重新进行审查,否则不得继续销售;将原属联邦贸易委员会的处方药广告监管权划归FDA;授权FDA对新药研发和产品生产的每一个步骤进行监控。1962年修正案又称“零风险管制”,是美国食品药物以“零风险管制”政策体系的重要组成部分,该理念的主导地位持续了近三十年^[5]。但该法案的实施,也让创新药企业和仿制药企业都背上了沉重的研发成本包袱,对创新药和仿制药上市都产生了极大影响:一方面,创新药由于要进行临床安全性和有效性试验,其专利保护下的市场独占期大幅缩短,有研究显示:1966-1979年间,美国创新药在专利保护下的市场独占期由平均13.6年降至平均9.5年,创新药获得的收入减少了;同时,它们要进行的临床安全性和有效性试验增多,大大增加了创新药公司在药品研发环节的投入,影响了其新药研发的积极性。另一方面,根据该法案,仿制药即使是仿制其他已经被证明是安全有效的创新药,也必须重新进行药物临床安全性和有效性研究,导致仿制药公司投入成本居高不下,严重损害了仿制药公司生产仿制药的积极性,结果导致许多创新药专利保护期届满却没有相应的仿制药出现的局面,市场上药品价格长期居高不下。没有仿制药的竞争,创新药企业也失去了创新的紧迫感,整个产业进入一个恶性循环^[6]。高昂的药品价格不仅使广大患者难以承受,也大大增加了政府卫生保健成本。当时美国政府的保健成本甚至一度达到国民生产总值的14%。FDA的监管机制既打击了创新药企业新药研发的积极性,也阻碍了低价仿制药进入市场。创新药、仿制药和消费者三方均无法获利。

1980年,代表创新药厂利益的共和党参议员Orrin Hatch和代表仿制药厂利益的民主党众议员Henry A. Waxman达成一致:促成创新药企业和仿制药企业达成共识,使双方都有利可得。最终,在双方和产业界的紧密合作和共同努力下,1984年9月,时任美国总统里根签署了《药品价格竞争与专利期补偿法案》,即“Hatch-Waxman法案”^[7]。这部法案的出台,一方面提升了美国仿制药公司的竞争能力;另一方面大幅缩减了消费者的药品费用支出负担;药品创新也得到了更加有效地保护。

三、主要内容：创新与仿制的优美平衡

Hatch-Waxman 法案包含如下四个方面内容：

第一，专利保护期补偿，即通过延长专利保护期来弥补 FDA 对 NDA 常规审批所损失的时间，使致力于新药研发的创新药企业能够获得充分保护，以达到促进创新的目的。制药企业在进行新药开发时，一般只要完成新药的单体筛选就去申请专利。由于药品上市前还需要进行一系列的试验来获得安全性和有效性的试验数据，大多专利药在获准上市时，已经耗费了专利期限的一半时间，剩余的时间远不足以让研发企业收回成本。鉴于此，法案规定，权利人可以从产品专利、用法专利或者制造方法专利中选择一种来延长保护期限，但是延长专利期的药品必须满足一定条件，包括：产品专利尚未到期；专利没有经过延期；产品必须是经过 FDA 审批并取得上市许可的。获得药品专利的延长有两种途径：一种是针对所有专利的由于美国专利商标局审查延误而给予的补偿；一种是专门针对药品行政许可中耽搁的审批时间的补偿。延长时间一般为 5 年，从上市之日起计算，最多不超过 14 年。但由于申请人未尽到应有的注意义务而导致专利期耽搁的，该期间不计入延长期内，且同一药物只能申请一次专利保护期延长^[9]。

第二，增设 Bolar 例外条款（又称“试验豁免例外”条款），以提前启动仿制，保证仿制药及时上市。Bolar 例外源于 Bolar v. 罗氏(Roche)一案。1983 年，Bolar 公司为能尽早上市罗氏公司的安眠药盐酸氟西洋仿制品，在该产品专利届满前，从加拿大进口了该药物的原料化合物，开展了生物等效性试验等向 FDA 申请仿制药物上市许可所需的研究。1983 年 7 月，罗氏公司诉 Bolar 公司专利侵权。联邦巡回上诉法院审理认为，为药品进行生物等效性试验是有商业目的的，不属于专利法中的不视为侵权的实验研究，最终判定 Bolar 公司侵权。但法院同时提出，在专利保护期终止前禁止仿制药物的试验研究实际上是变相延长了专利保护期，这一矛盾应通过立法解决。Bolar 公司败诉的牺牲，促使美国药品专利保护制度的修改。该规则最终通过 Hatch-Waxman 法案得以确立，具体是指“单纯旨在获得和提交 FDA 审批时需提

交的信息，而在美国制造、销售、许诺销售或者向美国进口专利药品或专利医疗器械的行为不构成侵犯专利权行为”。该条款平衡了创新药企业专利权时间过短与促进仿制药尽快上市之间的矛盾，为仿制药在新药专利期届满前尽快获得上市审批所需的数据提供了法律依据，在很大程度上缩减了仿制药上市所需时间，既有效激发了仿制药公司的积极性，也削减了新药在专利期届满后享有的实质性垄断，促进了仿制药的发展^[10]。

第三，通过专利链接制度加快仿制药上市。法案一方面极大地简化了仿制药的审批程序，仿制药申请人申请仿制新药上市时，无需重复进行已经证明的安全性和有效性研究，而只需参照新药为标准进行相应的生物等效性研究，向 FDA 提交简略新药申请（简称 ANDA），证明该仿制药与新药具有相同的活性成分、生产规程、剂型、强度和生物有效性即可。另一方面规范了仿制药企业对创新药专利的挑战过程。仿制药厂一旦挑战成功，则将获得 180 天的市场独占期。

第四，首次引入药品试验数据保护制度。试验数据是指创新药企业为获得新药批准上市而向药品管理机构提交能证明该药品有效性和安全性的一系列数据。仿制药企业提交 ANDA 申请时，仅需验证其生物等效性与创新药一致，无需进行大量的临床前试验和临床试验，其投资成本和风险大大降低。为了杜绝仿制药公司“搭便车”，借用创新药公司耗费大量的时间和金钱取得的数据进行注册申报，法案专门规定在数据保护期内不仅仿制药企业无权使用创新药企业的试验数据，药品管理机构也无权参考创新药企业的试验数据对仿制药进行审批^[11]。数据独占期限根据药品类型的不同而异。其中最主要的是新药的数据独占，含有新化学实体的新药，从该药品获得 FDA 批准之日起享受 5 年独占保护；增加了新适应症或新用途及其他变化类别的已被 FDA 批准的药品，保护期从针对增加的新适应症或新用途提出的新药申请或补充申请被批准之日起享受 3 年独占保护。同一新药的药品变化只能获得 1 次的 3 年期数据保护，不能累加。新药是孤儿药或罕见病药的，可以享受 7 年的独占保护；新药是儿科药品的，则可在 5 年、3 年或 7 年独占保护的基础上额外再增加 6 个月的独占保护^[12]。

随着实践的发展，美国联邦贸易委员会发现该法案存在一些漏洞。2003 年，国会通过了《医疗保险处

方药与现代化法案》和《更容易获得可支付药品法》，对 Hatch-Waxman 法案进行了修正，旨在完善药品专利链接制度，更好平衡各方利益，防止反竞争行为进一步发展。根据新的立法，创新药公司对每个产品只能提出一次 30 个月遏制期申请，如果在 30 个月遏制期结束之前，法院认定创新药公司专利无效，便可允许仿制药上市；澄清允许在同一天提出 ANDA 的多个公司共享“180 天独占期”；如果仿制药在法院批准后的 75 天之内未能上市，该仿制药公司便失去了其应有的独占权。

四、制度创新：仿制药企业的专利挑战

专利链接制度是 Hatch-Waxman 法案的重要组成部分，其主要包括两方面内容：一是新药注册时公开覆盖新药的药品或使用方法的全部专利信息、药品独占期等信息，即桔皮书制度，为后续仿制药申请提供参比对象；二是 FDA 根据仿制药提交 ANDA 时提交的声明情况的不同，决定采用不同的后续审批程序。

（一）桔皮书制度

创新药企业向 FDA 进行新药申请时需提交覆盖该新药的药品或使用方法专利信息（包括专利号及专利保护到期时间），包括以下专利：药品活性成分的专利；药品产品专利，包括制剂、组合物的专利；药品使用方法的专利，包括使用方法、适应症；相关专利不包括药品活性成分的制造方法专利，也不包括中间体和代谢物的专利。换言之，FDA 登记的专利主要与 NDA 申报的新药密切相关；不论是活性成分专利还是制剂、用途专利均需要得到 NDA 申报相关资料数据的支持。NDA 申请批准后，FDA 将上述信息公布于《经治疗等同性评价批准的药物》(Approved Drug Products through Therapeutic Equivalence Evaluation)一书中。该书因为封面是桔皮色的又称为“桔皮书”。仿制药企业在申请仿制药上市过程中考虑可能涉及的专利问题时，仅针对这些记载于桔皮书的专利。

除覆盖新药的药品或使用方法专利信息外，桔皮书还登载下列信息：经批准上市的药品及批件持有

人；该药品的活性成分、给药形式及其剂量等；药品的市场独占期限^①。超过专利期和市场独占期的药品将从桔皮书中删除。FDA 每年都公开出版新版和补遗版的桔皮书。从 1997 年开始，桔皮书的电子版在 FDA 网站上免费发布，每月公布上一个月的补充和修订内容。

（二）仿制药简略申请制度

为了加快仿制药上市，Hatch-Waxman 法案针对仿制药上市申请设计了 ANDA 途径。即，仿制药进行上市申请时，无需再重复提交新药申请已经提交的证明药品安全性和有效性的数据，而只需要证明仿制药与创新药具有相同的活性成分、相同的生产规程、相同的剂型、相同的规格、生物等效性。仿制药申请人还需要同时提交覆盖该药品及其制造方法的所有专利的专利号和专利到期时间^[2]，并针对桔皮书中例举的覆盖该仿制药的专利分别作出以下不同类型的说明：

1. 第 I 段声明

桔皮书中没有相关药物的专利登记信息，这可能是因为创新药企业向 FDA 提交新药申请时，没有提交需要登载在桔皮书上的相关专利信息，或者曾经登载在桔皮书上的专利信息由于超过专利期和市场独占期而被 FDA 删除。

2. 第 II 段声明

相关药物的专利已经过期，这既包括相关专利已经超过专利期和市场独占期，但由于更新周期等原因尚未被从桔皮书中删除的情形，也包括相关专利被无效或者由于未能按时缴费等原因而失效的情形。后一种情形是由于各机构之间的分工所导致的。专利链接制度下，FDA 不会主动与 PTO 或法院核实相关专利的效力及状态，若专利权人没有主动告知 FDA，FDA 也无从知晓相关专利状态的变化，因此，在桔皮书中，这些已经过期或失效的专利依旧存在。

对于作出第 I 段、第 II 段声明的 ANDA，在符合其他相关条件的情况下，FDA 可以直接批准该 ANDA。

3. 第 III 段声明

相关药物的专利将在某一时间过期，同时仿制药申请人声明在相关药物专利到期前不会上市销售。

^① 孤儿药(Orphan Drug, 简称 ODE)市场独占期为 7 年;新化学实体(NCE)市场独占期为 5 年;儿科用药(PED)在原有专利期基础上加 6 个月;其他符合标准的改进(指补充申请)3 年;仿制药简略申请专利挑战成功 180 天。

第 III 段声明是仿制药企业承认该注册申请涉及某项专利,并认可该专利的效力以及其所生产的仿制药落入该专利的保护范围,因此,仿制药企业同时承诺在专利到期前不生产该药品。对于作出第 III 段声明的 ANDA, FDA 在相关药物的专利期满后即可批准该 ANDA。

4. 第 IV 段声明

相关药物上的专利是无效的,或者仿制药的生产、使用、销售不侵犯其专利,仿制药申请人希望在桔皮书所载相关药物的专利到期前生产、销售相关药物。

如果仿制药企业在提交 ANDA 的同时,提交了前述第 IV 段声明,则将引发后续的专利挑战程序。挑战程序的结果将直接影响 FDA 的审批程序及结果。

(三)专利挑战

1. 仿制药申请人通知专利权人及 NDA 批件持有人

如果仿制药申请人在提交 ANDA 的同时提交了 IV 段声明,其必须在申请提交后 20 日内通知所有专利持有人和 NDA 批件持有人,通知的内容包括:声明仿制药已经向 FDA 提交了生物有效性和生物等效性报告、申报日期,并应详细陈述专利无效或不侵犯专利的事实和法律原因。

2. 专利权人或 NDA 批件持有人提起专利侵权诉讼

专利权人或 NDA 批件持有人应在收到通知后的 45 日内向法院提出专利侵权的诉讼,以主张自己的权利,要求裁定相关专利有效,或者仿制药申请人侵权,并将联邦法院受理有关诉讼的情况通知 FDA。专利权人或 NDA 批件持有人提起专利侵权诉讼的法律依据就是 Hatch-Waxman 法案创设、并明确规定在《美国专利法》第 271(e)(2)条的“拟制侵权”制度(artificial act of infringement),即任何人在他人的药品专利保护期内向药品行政监督管理部门提出新药注册申请或者仿制药注册申请的行为,构成侵犯专利权的行为。该条规定旨在为联邦法院确立对相关案件的管辖权提供法律基础。

如果专利权人或 NDA 批件持有人没有在收到通知后 45 日内提起专利侵权诉讼, FDA 将不中止对仿制药申请的审查,继续批准符合条件的仿制药的上市,其后发生的专利侵权纠纷, FDA 将不承担责任。

实践中,专利权人或 NDA 批件持有人在考量是否

在 45 日内提起专利侵权诉讼更多的是基于市场或商业利益的考量。因为,无论其是否在 45 日内提起专利侵权诉讼,均不会对其在仿制药获批上市后再提起专利侵权诉讼的权利产生任何影响,但仿制药获批上市导致的“专利悬崖效应”,即仿制药上市后药品价格将出现断崖式下跌,则将会给其商业收益产生极大影响。借助专利侵权诉讼所触发的仿制药上市审批“遏制期”为其创新药创造更多时间的市场独占和垄断,并因此获得更多的商业利益,是多数专利权人和 NDA 批件持有人在 45 日内提起专利侵权诉讼的驱动力。

3. 仿制药审批的“遏制期”

如果专利权人或 NDA 批件持有人在 45 日内提起专利侵权诉讼,并将法院受理该侵权诉讼的情况通知 FDA,则 FDA 将自动将仿制药申请人的 ANDA 搁置 30 个月(“遏制期”)。在这期间 FDA 并不停止对仿制药材料的技术评审。

如果在 30 个月内,相关药物专利过期,则仿制药申请人可以变更其声明内容,由第 IV 段声明变更为第 II 段声明。FDA 经审查认为符合条件的,可以作出批准该 ANDA 的决定;如果在 30 个月内,法院认定专利无效或不侵权的(包括创新药企业和仿制药企业达成对仿制药企业有利的和解),即专利挑战成功,且 ANDA 符合审批要求,则该 ANDA 会被 FDA 批准生效。

若该诉讼在 30 个月内仍未解决,则 FDA 会对符合要求的 ANDA 颁发临时性批件。若法院随后判决 ANDA 申请人败诉,则临时批件将会撤销。如果仿制药企业在临时批件生效期间生产、销售了相关药物,仿制药企业还应承担相应的侵权责任。若法院判决 ANDA 申请人胜诉,则 FDA 将颁发正式批件。

实践中,如果法院的判决在上诉程序中被改判,而仿制药企业已经实施了生产、销售行为,则其还承担相应的侵权责任。因此,在取得批件后是否进行生产、销售,更多的是商业利益的权衡,即仿制药上市(特别是市场独占期内的上市)带来的商业利益与侵权风险所可能导致的损害赔偿额之间的权衡。

4. 180 天市场独占期

第一个提交带有第 IV 段声明的 ANDA,且专利挑战成功的申请人,将获得 180 天的市场独占期,从仿制药上市的第一天或者法院胜诉的当天(按最早的时间)起开始计算。在此期间内 FDA 不再批准其他申请人的同一仿制药上市。仿制药申请人应将其计划上

市时间或法院作出裁决的时间通知FDA,并由此触发180天的市场独占期的计算。

如果多个仿制药企业均在同一天提起带有第IV段声明的ANDA且专利挑战成功,则180天的市场独占期由多个人共享。180天的市场独占期自第一种仿制药上市的第一天或者法院胜诉的当天(按最早的时间)起开始计算,且连续计算,不因任何事由而中止或中断。

为加速仿制药上市,修正后的法案还规定,如果第一个提出ANDA的申请人在获得审批之日起75日内或者提出ANDA后30个月内未将该仿制药投入市场,那么其180天的市场独占期将被剥夺。

以Barr Labs公司仿制礼来(Eli Lilly)公司的氟西汀为例,自1986年Prozac在比利时上市以来,氟西汀为礼来带来了巨额的利润。礼来在1974~1986年间为该产品申请了多项专利,其中6项获得USPTO的授权。但这些专利中难免存在重复和交叉,这就为仿制药公司提供了专利挑战的机会。氟西汀在桔皮书中登记的专利中,有一项专利US626549是关于药品使用方法。1995年12月,Barr Labs公司向FDA提交ANDA,同时提交了第IV段声明。1996年3月10日,礼来公司向地区法院提起专利侵权诉讼,指控Barr Labs公司侵犯其US626549专利。Barr Labs公司辩称专利涉嫌重复专利。该专利挑战的焦点在于早在1994年4月过期的US4590213专利与US626549专利的主张专利是否相同。US626549专利权利要求之一是通过服用氟西汀可阻止动物脑神经元吸收5-羟色胺,而US4590213专利权利要求之一是一种治疗人焦虑的方法,能够使服用有效浓度的氟西汀患者治疗焦虑。最终法院认为,US4590213和US626549没有显著差别,是重复专利,礼来公司败诉。Barr Labs公司赢得了180天的首仿独占期,基于相对低廉的价格,其推出的首仿药在上市的前两个月就占据了Prozac 65%的市场份额^[4]。

可见,专利挑战不仅节约了大量成本,还激励了仿制药申请人在专利药品到期前提出申请,加速了仿制药的上市。许多仿制药企业正是通过成功挑战专利上市占据了战略高地。总的来看,这套较为完整的专利链接制度,通过设立药品注册与专利之间的衔接渠道来增进制药行业竞争,最终促进新药和仿制药共同发展。

五、实施效果:创新药与仿制药的共赢

(一) Hatch-Waxman 法案的实施效果

Hatch-Waxman 法案实施30多年来获得了高度评价,它既平衡了大众与药品制造商之间的利益,也平衡了原研药物制造商与仿制药物制造商之间的利益,既鼓励了新药的研发,也鼓励了仿制药的尽快上市,从而降低药品价格^[5]。通过这一法案,使得美国创新药产业和仿制药产业都得以增强,时至今日依旧如此。

对于创新药而言,他们希望能够使其研发成果获得足够时间的强保护,以使其能有足够的时间收回研发成本并获取收益,以便能继续进行新药研发。如果没有一定期限的市场独占权,创新药企业将无法获得足够的药物研发的回报,从而导致投入的巨额研发费用得不到市场的补偿,最终没有制药商愿意进行新药研发。为此,Hatch-Waxman 法案为创新药产业提供了两条路径:一是专利保护期补偿制度,使得致力于新药研发的创新药企业能够获得充分保护;二是药品试验数据保护制度,使得在数据保护期内不仅仿制药企业无权使用创新药企业的试验数据,药品管理机构也无权参考创新药企业的试验数据对仿制药进行审批^[6]。这两项制度为创新药赢得了收回成本和获取商业利益的时间。

但是,创新药物通过专利保护获得了市场独占权,其价格畸高,造成国家和公民医药费用的支出过高。允许仿制药尽快上市,极大降低了整个国家的医药费用支出,提高药品可及性,亦是实现保护公共利益和实现消费者福利的要求。为此,Hatch-Waxman 法案为仿制药企业提供了一系列途径,包括:第一,引入Bolar例外制度,为仿制药在新药专利期届满前尽快获得上市审批所需的数据提供了法律依据,这在很大程度上缩减了仿制药进入市场所需的时间,有效地激发了仿制药公司的积极性。第二,规定仿制药上市申请的ANDA程序,极大地简化了仿制药的审批程序。第三,规定了某些试验数据保护的例外情形,如,仿制药申请人提交了带有第IV段声明的ANDA,则数据独占保护期限降为4年;又如,3年期的数据保护允许FDA在期满前接收并审核相应的仿制药申

请,并且可以授予暂时性的批准;但该批准没有正式生效,只有在3年保护期满之日才能正式生效。3年保护期一过,仿制药就可以立即上市,从而缩短仿制药上市需要等待的时间^[17]。第四,专利挑战制度,仿制药企业一旦挑战成功,即可获得180天的市场独占期。

概言之,Waxman-Hatch 法案实现了某种平衡,既满足创新药产业对知识产权保护的要求,同时鼓励仿制药企业对专利进行挑战,总的结果是实现和保障了消费者福利。

(二)专利链接制度的实施效果

作为 Hatch-Waxman 法案的最主要组成部分之一,专利链接制度开创性地创设了一个利益平衡机制。一方面,给仿制药企业以某种刺激,使其对创新药的专利进行挑战:向 FDA 提出 ANDA 的第一家企业,一旦挑战成功,他们的药物被批准,将被授予 180 天市场独占权。在市场独占期间内,该企业能够收回费用,并在市场被其他非专利药充斥之前确立其地位。另一方面,创新药企业担心,若在法律战开始之前仿制药被 FDA 批准,它们将没有追索权。即使法院认定其专利是有效的,它们也不能从资金不足的仿制药企业获得损失补偿。为了安抚创新药企业,法案对 FDA 最后批准某项 ANDA 特设的 30 个月遏制期,保证了专利挑战能够通过法院系统蜿蜒前进^[18]。

专利链接制度取得了良好的效果,表现为:

1. 促进产业发展

实践表明,专利链接制度对创新药产业和仿制药产业均有促进作用。

就促进创新药产业的发展而言,以美国为例,Hatch-Waxman 法案实施以前,药品创新活动主要在欧洲,欧洲主导了小分子药品的创新,而目前,美国是全球最大的药品市场,2013 年销售额高达 3397 亿美元,医药产业总值占其 GDP 比重 2.1%,是其国家支柱产业之一;全球 5000 种开发的新药中,有 3400 种新药是美国开发,2005 年来增长了 40%;美国仿制药市场占全球仿制药市场 45%,2013 年价值 435 亿美元,2018 年有望实现年增长率 2 位数增长。

就对仿制药产业的发展而言,以美国为例,这一制度对仿制药产业的促进作用表现为:第一,使得仿制药数量增加,1984 年以前,美国仿制药占处方药的比例为 18.6%,2013 年这一比例增长到 86%,预计

2020 年将增长到 90%。第二,使得仿制药上市时间提前,1990 年至 1993 年间到期的 17 项主要药品专利中,有 14 项在专利到期之日起 1 个月内就有仿制药进入市场。第三,促进仿制药市场的集中,由于专利声明的挑战性压力以及对首仿药的鼓励性措施,激化了仿制药厂商的竞争优势,提升了仿制药产业的集中度,造就了 TEVA、RANBAXY 等仿制药大亨。实际上,目前美国仿制药市场中将近 80% 的市场份额被十大仿制药公司所占领。

2. 客观上提高了专利的质量

研究表明,由于所谓的“专利悬崖效应”,创新药在仿制药上市后期会有重大的销售损失,仿制药上市三个月内,创新药会损失大约 75% 的销售额,并在仿制药上市 6 个月内,损失近 80% 的销售额。因此,一旦专利挑战成功,创新药企业将面临重大损失,但这种损失会反过来刺激创新药企业,为了保证市场独占,他们将进行真正的创新或者创新的力度更大。这将客观上提高专利的质量,减少重复专利、无效专利、垃圾专利。前文提到的礼来公司的氟西汀就是因为被法院认定为重复专利,Barr Labs 的专利挑战成功而赢得了 180 天的首仿独占期后,其推出的首仿药在上市的头两个月就占据了 65% 的市场份额^[19]。

3. 提前解决纠纷,提高可预期性及确定性

药品专利链接制度最主要的功能是提供在仿制药获批前解决专利纠纷的途径。对创新药生产商而言,这一制度能够为其提供仿制药上市前预警和防控机制,进而帮助其进行市场预测。对仿制药生产商而言,仿制药企业生产仿制药同样需要较大的投入,一旦正式上市的药品被认定侵权,企业将面临重大损失。实践表明,药品专利案件的涉案金额往往较高,对于仿制药企业来说,一旦败诉,不仅无法收回前期投入,还将面临巨额诉讼赔偿,企业极有可能难以为继。

就药品专利链接制度设计本身而言,一方面,该制度要求创新药企业在申请新药注册时,需要向药品监督管理部门申报覆盖该新药的专利信息,包括专利号、专利保护期限及专利持有人等信息。在这种情况下,仿制药企业在进行仿制药研发及注册申请前,能够大致了解其所要仿制的创新药的专利情况,可以避免其进行重复研究,降低侵权风险,提升对未来市场的可预期性。另一方面,仿制药申请人在提交 ANDA 时,需要同时提交覆盖该药品及其制造方法的所有专

利的专利号和专利到期时间^[20],并针对桔皮书中例举的专利对覆盖该仿制药的专利作出声明。如果仿制药申请人提交了第IV段声明,即其认为相关创新药物上的专利是无效的,或者其仿制药的生产、使用、销售不侵犯他人专利,仿制药申请人应当将其声明情况通知专利持有人或者创新药批件持有人,专利权人能够据此提早制止侵权,防止损失扩大。

美国专利商标局原局长 David Kappos 认为,欧洲通过数据保护和补充保护证书制度给予了药品专利充分保护,并且欧洲有优良的诉讼传统,虽然没有专利链接制度,但总体而言是一个有效的制度。但欧洲与美国相比,缺乏“早期解决机制”,在这个机制中法院在仿制药审批程序中就对专利问题作出裁判,能够让创新者对其权利拥有确定性。引入专利链接制度,有效的保障了专利权人的经济利益,鼓励了创新,其 R&D 强度一直保持在 20% 高水平左右。

4. 遏制期对仿制药上市造成的负面影响不明显

虽然,创新药企业往往通过专利链接制度中的 30 个月的遏制期来延后仿制药的上市,但从整体情况来看,由于首仿药 180 天市场独占期以及 ANDA 两项政策对仿制药企业的激励,中和了这种负面影响。美国药品的市场占有率情况表明,遏制期对仿制药上市的负面影响不明显。事实上,仿制药上市时间的提前,上市数量的增加以及仿制药在处方药中占比的不断提升,最终受益的是消费者。根据法案提案人之一的 Hatch 参议员提供的数据,Waxman-Hatch 法实施后的前 10 年至 15 年,消费者平均每年节省药费开支至少 80 亿至 100 亿美元^[21]。

“UBS 药品投资研究”高级分析家 Carl Seiden 认为,这项立法已经成为开创当今美国仿制药产业的催化剂,该法案对美国药品生产和消费方式产生了重大影响^[22]。

参考文献:

- [1] Mr 斧王. 美国的医药专利保护 Hatch-Waxman 法案(转载) [EB/OL]. (2013-03-17) [2017-12-04]. <http://blog.sina.com.cn>.
- [2] 王重阳. 磺胺酰剂事件[EB/OL]. (2015-06-18) [2017-12-04]. <http://blog.sina.com.cn>.

- [3] 参见百度百科.反应停事件[EB/OL]. [2017-12-04]. <https://baike.baidu.com>.
- [4] 丁香园. 她阻止了美国一场巨大的药物灾难[EB/OL]. (2015-08-12) [2017-12-04]. <http://www.360doc.com/>.
- [5] 陈永法, 胡廷熹. 浅析 FDA 管理药品的成功经验. 药学进展[J].1999(1):37-39.
- [6] 有机合成.师夷长技:看美国如何成为第一制药强国[EB/OL]. (2016-12-05) [2017-12-04].<http://www.z3z4.com/a/4m6sizd>.
- [7] 王鑫,甄橙.回忆美国 Hatch-Waxman 法案制定过程中的博弈.中国卫生人才[J].2017(9):90-91.
- [8] 陈小娟.Hatch-Waxman 法案专利链接制度详解[EB/OL]. (2017-02-27) [2017-12-04]. <http://www.phirda.com>.
- [9] 陈小娟.Hatch-Waxman 法案专利链接制度详解[EB/OL]. (2017-02-27) [2017-12-04]. <http://www.phirda.com>.
- [10] 赵曦.创新药与仿制药的较量——美国 HATCH-WAXMAN 法案简介.中国发明与专利[J].2009(10):80-81.
- [11] 诸葛明. 药品专利保护 VS 药品试验数据保护——不同国家药品专利保护与药品试验数据保护届满期的计算 [EB/OL]. (2013-03-17) [2017-12-04]. <https://wenku.baidu.com>.
- [12] 褚童. 论药品试验数据保护中的数据独占保护制度.金陵法律评论[J]. 2013(1):296-306.
- [13] 丁锦希,韩蓓蓓.中美药品专利链接制度比较研究.中国医药工业杂志[J]. 2008(12):950-954.
- [14] 杨柳青.美国原研药 VS 仿制药三部曲:仿制药公司的矛 [EB/OL]. (2017-11-01) [2017-12-04]. <http://www.sohu.com>.
- [15] 李科举,宋民宪.美国新药创新体系对我国的启示.中国民族民间医药[J].2015(8):152-153.
- [16] 诸葛明. 药品专利保护 VS 药品试验数据保护——不同国家药品专利保护与药品试验数据保护届满期的计算 [EB/OL].(2013-03-17)[2017-12-04]. <https://wenku.baidu.com>.
- [17] 褚童. 论药品试验数据保护中的数据独占保护制度.金陵法律评论[J]. 2013(1):296-306.
- [18] 王普善.非专利药革命:反思《Waxman-Hatch》法. 中国医药技术与市场. 200(1):15-17.
- [19] 杨柳青. 美国原研药 VS 仿制药三部曲: 仿制药公司的矛 [EB/OL]. (2017-11-01) [2017-12-04]. <http://www.sohu.com>.
- [20] 褚童. 论药品试验数据保护中的数据独占保护制度.金陵法律评论[J]. 2013(1):296-306.
- [21] 陈永法,胡廷熹. 浅析 FDA 管理药品的成功经验. 药学进展[J].1999(1):37-39.
- [22] 陈永法,胡廷熹. 浅析 FDA 管理药品的成功经验. 药学进展[J].1999(1):37-39.

Balance and Win—Win between Innovative Drugs and Generic Drugs: Review on Contribution of Hatch—Waxman Act to U.S. Pharmaceutical Industry

CHENG Yong-shun, WU Li-juan
(Beijing Intellectual Property Institute, Beijing 100080, China)

Abstract: Drugs are closely related to the survival and development of human beings. The realization of accessibility of drugs requires development of both innovative drugs and generic drugs. The Hatch-Waxman Act of the United States is an excellent example of balancing the interests between the innovative industry and the generic industry. Viewing from the perspective of practical effect, it comes out to be both a stimulation of innovative drugs and an encouragement of generic drugs. In October 2017, the General Office of CCCPC has released relevant policies to promote the development of both the innovative and generic industries. The essay tries to provide thorough and detailed introduction of the Hatch Waxman Act regarding the part related to patent protection, particularly with a focus on patent linkage system provided in the Act, from four aspects including the background of the legislation, the main contents, the innovation in the system and the result of implementation, so as to provide reference for the introduction and implementation of the relevant system in China.

Key words: Hatch-Waxman Act; patent linkage; innovative drugs; generic drugs