

· 药政管理 ·

市场导向下的药企间仿制药一致性评价横向合作的现状分析及对策

武小赞, 邓婷, 宋丹

(重庆市药品技术审评认证中心, 重庆 404100)

[摘要] 中国仿制药占上市化学药品的绝大部分,由于仿制药的质量参差不齐,直接影响到人民群众用药的安全性和有效性。现阶段,我国提出要全面提高仿制药质量,将仿制药分期分批与被仿制药进行质量一致性评价,对于整个医药行业是一次重要的战略机遇。在市场导向下,以企业作为主体通过横向合作的方式,引导企业参与生物等效性(BE)研究平台的建设,通过企业联合建立仿制药一致性评价的参比制剂及研究信息共享机制;同时通过政府引导资源配置,适度倾斜照顾中西部地区企业,解决中西部地区药企面临的实际问题,实现医药行业的区域均衡发展,使之成为促进医药行业的供给侧结构改革的重要抓手。

[关键词] 仿制药一致性评价; 资源共享; 生物等效性; 平台建设

[中图分类号] R288;R956;R-1;R286 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)19-0202-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017190202

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170711.1129.010.html>

[网络出版时间] 2017-07-11 11:29

Present Situation Analysis and Countermeasures of Horizontal Cooperation of Generics Consistency Evaluation Between Pharmaceutical Companies Under Market-oriented

WU Xiao-yun, DENG Ting, SONG Dan

(Chongqing Technical Center for Drug Evaluation and Certification, Chongqing 404100, China)

[Abstract] Generic medicines account for the vast majority of listed chemicals in China. Due to generic drugs are of variable quality, directly affects people's medication safety and effectiveness, at present, our country puts forward to improve the quality of generic drugs comprehensively, it is an important strategic opportunity for the pharmaceutical industry to evaluate the consistency of the quality of generic drugs and reference drugs in batches. Under the market-oriented, guide enterprises to participate in the construction of bioequivalence (BE) research platform through the way of horizontal cooperation and enterprises as the main body. The reference preparation and the information sharing mechanism for the consistency evaluation of generic drugs was established by the joint venture. At the same time, through the government to guide the allocation of resources, and take care of the central and western regions to solve the practical problems faced by pharmaceutical companies in central and western regions, in order to realize the regional balanced development of the pharmaceutical industry and promote the supply-side reform of the pharmaceutical industry.

[Key words] consistency evaluation of generic medicines; resource sharing; bioequivalence; platform construction

[收稿日期] 20170410(018)

[基金项目] 重庆市决策咨询与管理创新计划项目(cstc2016jccxAX0010)

[第一作者] 武小赞, 硕士, 工程师, 从事药品审评与药品注册现场检查研究, Tel:023-60353870, E-mail:29215422@qq.com

[通讯作者] * 宋丹, 博士, 副主任药师, 从事药品审评与药品认证检查研究, Tel:023-60353873, E-mail:8744695@qq.com

我国批准上市的药品约 1.6 万种,药品批准文号 18.7 万个。其中化学药品 0.7 万种,批准文号 12.1 万,绝大多数为仿制药^[1]。这些已上市的仿制药质量与原研药相比存在不同程度的差距,特别是一些固体制剂在临床上的表现更是差强人意,其中难溶性口服固体制剂、缓控释制剂、肠溶制剂、治疗窗狭窄药物制剂和 pH 依赖性制剂等 5 类制剂问题尤为突出^[2],其内在质量和临床疗效亟待提高。在这样的形势下,开展仿制药质量一致性评价将有助于提高我国仿制药的质量与水平。这次一致性评价涉及的化学药品批准文号范围相当广,时间非常紧,投入巨大,对制药行业的研发、生产、销售,乃至整个医药、医疗、医保行业产生了巨大影响。这次一致性评价工作势必导致医药行业淘汰与整合,倒逼制药行业升级,为提升我国医药的整体质量提供契机。

1 现状与问题

1.1 国内仿制药数量庞大、水平低下 我国药企原研品种少,造成我国的仿制药数量庞大、供大于求。究其原因主要有以下方面:①我国医药科研基础薄弱,科研水平较为落后,导致我国的药企不仅在新药研发难有建树,甚至在仿制药开发领域也长期处于低水平徘徊的局面。②我国因计划经济及特殊时期的需要,国有药企呈现布局分散、规模小、品种老的现象;在改革开发以后,虽然出现了大量的兼并重组,但是这种重组往往只是国资结构和管理层面的重组,并没有实现产能和科研的重组,往往集团内部也各自为政,多数并未建立具有实力的科研团队,且对科研的经费投入也不足。③国内的民营药企数量多、体量小、经济实力薄弱,目前仍处于无序竞争的状态,整体对科研力度和重视程度也不够。④我国的药品监管经历了由“政出多门”向独立统一、由行政监管向法制监管的转变。整个药品监管体制改革先后出现了各种问题。先后经历了多头管理到集中管理、垂直管理到分级管理等多次制度调整。导致出现了一些监管的乱象,也在一定程度上导致了当前大量低水平仿制药的出现。正是由于上述原因,导致我国早期仿制药申报数量巨大,但质量低下。同时又由于当时的药学研究中对溶出度试验及溶出曲线比较的重要性认识不足,在标准上对口服固体制剂溶出度技术要求几乎为空白,这也是造成部分固体制剂仿制药临床疗效低下的重要原因之一。另外,由于我国 I 期临床研究的药物临床试验质量管理规范(GCP)认证和生物分析的药品非临床研究质量管理规范(GLP)认证实验室水平尚未完全与国际

标准接轨,临床生物等效性研究过程缺乏可控性,研究结果的可信度有限,不真实、不规范、不完整现象时有发生,严重影响了仿制药内在质量和市场竞争的公平性。

我国国家食品药品监督管理局(CFDA)数据显示,首批需要在 2018 年底前完成一致性评价共涉及 292 个基本药物目录品种,上述 292 个品种中有 289 个是国产品种,国产品种涉及药品批准文号众多,达 17 396 个,涉及药品生产企业 1 816 个,占全部化学药品制剂生产企业数量的 61.7%,上述 289 个国产品种中有 7 个品种涉及 500 个以上批准文号,有 34 个品种涉及 100 ~ 500 个批准文号,有 32 个品种涉及 51 ~ 100 个批准文号;上述药企中有 28 家药品生产企业涉及 50 个以上批准文号,有 524 家生产企业涉及 11 ~ 50 个批准文号^[3]。在可预见的将来,企业规模小、仿制药生产多、创新能力低、药品质量低、市场竞争力低等现实问题将会在很长时间内困扰我国医药行业。

1.2 生物等效性(BE)研究资源匮乏 在 2016 中国国际药物信息大会暨第八届国际药物信息大会(DIA)中国年会中,据 CFDA 相关人员公开的数据,截止 2015 年底,全国共有 433 家 GCP 证书未到期,而根据国家食品药品监督管理局药品审评中心(CDE)临床试验登记平台和中国临床试验注册中心数据,只有 122 家开展过 BE/I 期项目。而自 2015 年 7 月 22 日 CFDA 发布《关于开展临床药物临床试验数据自查核查工作的公告》和《关于药物临床试验数据自查核查注册申请情况的公告》后,药品注册申请人已主动撤回其中的 75 个注册申请,CFDA 对剩余的 181 个注册申请逐一进行药物临床试验数据核查,目前有 82 家机构涉及其中。业界曾有一项调研显示,400 余家临床试验机构中仅有 53 家机构表示愿意承接 BE/I 期项目,而且部分临床机构存在选项目的情况,更加剧了临床机构供不应求的窘况。如果在所有品种都不进行 BE 豁免的情况下。经过测算,在规定时限内,逾 13 800 个批准文号中的近 90% 都将无临床资源可用。这对整个医药行业来说,不仅增加了药物一致性评价的成本,还将直接导致药物价格的大幅度上涨,未来还可能造成更多的基本药物短缺。

根据抽样调查的数据,如果企业采用全外包的方式开展一致性评价工作,目前药学研究费用已经上涨到近 200 万元,临床试验费用则飙升至 600 万左右,如果开展临床有效性试验,试验费用则将高达

1 000 万左右,即使是大型的企业面对如此高昂的研发费用也显得不堪重负,中小型企业,尤其是西部地区的企业则更加难以承受。

1.3 参比制剂获取困难 仿制药是指我国按照原《药品注册管理办法》化学药品注册分类三类(含)以下的品种。参比制剂是指已经上市的用于评价仿制药品或同类药品临床疗效等效性的对照药物制剂。美国和日本对参比制剂都有明确的规定,并建立了详细的参比制剂目录,也可称之为“橙皮书”。2016 年 11 月 29 日 CFDA 办公厅公布了《关于进一步规范仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂选择等相关事宜的指导意见(征求意见稿)》,确定了选择参比制剂的基本原则,并且在 2017 年 3 月分 2 批公布共计 84 个品种的参比制剂目录。但参比制剂目录的空缺依然是仿制药质量提升的重大制约因素。1996 年以前,我国仿制药均由各省卫生部门批准生产,口服化学药品也不需要做生物等效性试验。2002 年地方标准升为国家标准后,统一换发了文号,都变成了国药准字。这部分地方标准升国家标准的仿制药品数量相当庞大,是一致性评价工作的重点。1996 年后虽然仿制药作为新药批准,但也未要求做生物等效性试验^[4]。同时,有业内统计称,2013 第 1 次开展一致性评价的 75 个品种中,只有 39 个品种找到了原研药品,而本次划定的 292 个品种中,预计有 1/4 的品种找不到原研药品。

1.4 区域资源配置失衡 医药行业的资源配置在我国一直以来都存在东高西低的问题,大量的人才流向北京、上海、广州及东部发达地区,中西部地区长期存在中高端人才失血的问题,无论从科研资源、人才规模及质量和市场成熟度等方面,中西部地区都远远落后于东部地区;据统计,列临床试验机构数量前 10 位的省份中,有 8 个是东部省份,其中以北京、上海、广东等最多;省会城市的临床试验机构数量远高于非省会城市,占全部临床试验机构的 80%。从专业看,列专业科室数量前 10 位的省份中,有 7 个是东部省份^[5]。全国排名前 10 位的医药研发合同外包服务(CRO)公司中有 6 家在北京,其余 4 家分别在上海、江苏、浙江和天津。我国中西部医药企业相较于东部地区企业,存在着技术人才、资金、市场环境乃至经营理念的全方位落后。

由于区域发展不均衡,在地方政府的支持方面,也存在东强西弱的状况,东部某地整体医药实力较强,同时该地方政府专门出台了《鼓励仿制药质量和疗效一致性评价专项政策》,制定资金奖励政策,

引导药品生产企业积极开展一致性评价工作,单个品种最高可获得奖励资金 400 万元。如果政府不采取有效的措施,在可预见的将来,必将出现大批的中西部医药企业因为一致性评价而导致停产,即使不停产也将会在本次一致性评价中,企业品种受到严重影响。导致出现强者愈强、弱者更弱的局面,东西部医药发展更趋失衡。

2 建议和对策

2.1 鼓励支持企业共同投资 BE 研究平台的建设 经调查发现,临床试验机构不愿承担 BE/I 期临床试验的情况是客观存在的。究其原因,既有在目前的评价体系下,BE 试验并不能够帮助所在临床研究机构建立声誉、帮助相关研究者建立学术地位。同时,进行 BE 研究给临床研究机构带来的经济效益低于开展一般临床业务带来的经济效益,相关医务工作者没有动力承接 BE 研究工作。

国务院办公厅在 2016 年 3 月 5 日发布的《国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》(国办发[2016]8 号)中明确了“药品生产企业是一致性评价工作的主体”。在法规政策允许的前提下,在开展一致性评价工作中应该给予药品生产企业足够的自由,充分调动药品生产企业的主观能动性和创造力。因为通过一致性评价事关众多药品生产企业的生死存亡,药品生产企业具有开展一致性评价的最大动力。

由中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会牵头协调,鼓励和引导药品生产企业独立或多企业联合通过市场运作的模式投资参与临床研究机构的 BE 研究平台的建设。这不仅能为临床研究机构提供设备和资金的支持,帮助临床研究机构进行 GCP 认证,提升临床研究机构提升开展 BE 研究的实力。更重要的是,引入社会化的资本,将对临床研究机构的治理结构和管理评价机制是一次重新的调整,使之更能适应市场的需求;还可克服临床研究机构中存在的仅仅局限于追求学术地位和社会声誉、不与市场接轨、研究效率低下的问题。另外,社会化的资本和管理理念进入临床研究机构,势必会对临床研究机构对应的医院体系带来冲击,使之更容易打破目前的“痼疾”,这对于目前举步维艰的医疗体制改革也将是一缕春风。

2.2 引导有条件的药品生产企业率先开展临床药效学研究 在国外的仿制药制剂研发中,通常先利用与原研药的体外试验比对来探索其制剂处方和工艺,在获得了一定的把握度后,利用临床试验来验证

和确定处方和工艺,也就是所谓的制剂处方和工艺的人体筛选。显然利用上述体内外试验相结合的方法,可有效地提高仿制药研发的工作效率;因此处方和工艺的人体筛选是国际医药制剂研发中必不可少的常规手段。虽然原研药品中原料药的分子结构、剂量和理化特性都是公开的,但制剂中辅料的名称和用量常常含混不清,具体制剂工艺更是秘而不宣的高度机密,而且相同的原料或辅料由于杂质不同或生产工艺不同也会导致药品的体内行为有很大的差异,所以说制剂研发的技术含量是相当高的。仿制药的研发通常需要经过 3~5 次的人体试验,制剂处方的临床筛选对于仿制药是否能获得与原研药相同的生物利用度十分关键^[4]。国内的仿制药品种普遍存在原研制药已经停产、仿制药品种的规格与原研药不同等诸多问题。而我国的药品生产企业的科研实力匮乏,绝大多数企业不仅不具有开展仿制药一致性评价的技术实力,甚至连对外委托研究的经济实力也不具备。

上述无法从国外获得合适的原研药或者国内生产品种的辅料及工艺已经发生较大改变的情况,必然导致该品种难以开展 BE 研究。对于这样的品种,应该鼓励企业进行临床药效学研究,通过临床研究来确定其疗效。根据我国的药品注册分类规则,这样的品种已经部分符合化学药物第 5 类或生物制剂第 13 类的相关规定,CFDA 可以出台相关的政策,将第 1 个完成临床药效研究的企业的批文给予化学药物或生物制剂新药的相关待遇,或者在国家产业基金及项目立项等方面给予支持。将第 1 个完成上述品种药效学研究的批文品种视为原研药,并可以通过制度设计使该企业向业界共享相关临床药效学研究方法等成果。一致性评价政策制定的目的在于提高药品质量、规范市场并造福广大患者。部分品种因无法获得原研药或者其他原因导致品种被迫退市,尤其是导致基本药物品种的被迫退市,使患者无药可用,这是不符合政策制定的初衷;因此根据实际情况对部分政策进行必要的调整和补充说明具有一定的现实意义。

2.3 完善参比制剂目录及参比制剂共享平台机制 参比制剂的选择是一致性评价中的重要工作,唯有确定了参比制剂才能评价该药品与谁相一致。目前,参比制剂的数量还远远不能满足市场需求,充实并完善参比制剂目录将是 CFDA 在未来一段时间内关于仿制药一致性评价中的工作重点。除建立仿制药参比制剂目录外,还应充分利用信息化手段,建

立上市药品溶出曲线数据库和仿制药处方信息库,逐步建立和完善药品质量一致性评价的长效机制,建立有效的信息共享,仅仅依靠政府职能部门的作用是不够的,要充分重视企业在信息共享、资源共享平台建设中的作用。

在推进相关工作时还应该充分的认识到,我国药品生产企业存在的规模小、资金技术实力弱小的现实。部分企业尤其是中西部地区的企业,即使 CFDA 建立了完善的参比制剂目录,这些企业依靠自身的力量也难以买到原研药。这种情况对于中小型企业是不利的,尤其是中西部的药品生产企业;由于地域以及历史的原因,中西部企业实力不足并且自身信息资源匮乏,往往难以有效获得参比制剂。以 CFDA 或中国食品药品检定研究院牵头成立针对全国的一致性评价参比制剂共享平台,帮助企业通过企业间资源分享或通过进口等方式获得参比制剂,这对于中小型企业尤其西部地区的企业具有重要意义。建立参比制剂共享平台机制,其意义不仅在于帮助中小型企业通过一致性评价,更重要的是可以弥补因为地区差异导致的药品生产企业在市场中的不平等竞争地位,实现医药企业间的合作规则重构和行业自律,起到扶持中西部地区企业的作用。

2.4 制度设计上对中西部地区企业适度倾斜 西部大开发政策是我国的基本国策,国家对中西部地区的部分产业制定了政策鼓励措施^[6]。目前,仿制药一致性评价的相关政策都是基于全国的总体状况制定的。应该通过资源共享适度倾斜中西部地区企业。地方政府可以将医药企业和建立在西部地区的 BE 研究机构纳入到享受西部开发的税收减免和政策扶持目录中来,对此重庆市进行了有益的尝试^[7];同理鼓励部分有实力的东部地区企业到西部地区建立参比制剂及 BE 研究平台,进而享受西部大开发的相关政策,在市场和国家政策的双重引导下,给予西部地区企业相应的政策扶持,这样可以有效地弥补因为地域导致的企业技术、资金、人才及观念上的差距;还可通过政策鼓励相关的 BE 研究机构优先承接中西部地区企业的品种进行一致性评价研究。在一致性评价的时限上,建议以省、直辖市为单位单独拟定时间表,对中西部地区进行适度的放宽,使中西部地区企业通过时间优势来弥补资金和技术上的劣势,保障中西部地区企业能够迎头赶上。在政策的制定上,“简单粗暴一刀切”并不是真正意义上的公平,而是制造新的不平等,只有使各地区的企业真正站在同一起跑线上,才是真正的公平竞争。

通过对上述地域政策时限的适度放宽,而在一致性评价的技术审查和监管上一视同仁,这样不仅不会导致我国仿制药一致性评价的水平下降,还将有利于东西部医药产业发展的平衡,有利于促进竞争,保障医药行业的健康发展;克服因东西地域差异导致的产业发展不均衡的问题,缩小地区差异,这也是符合国家西部大开发政策的初衷。

3 小结

在中共中央政治局 2017 年 1 月 22 日下午就深入推进供给侧结构性改革进行第三十八次集体学习中,中共中央总书记习近平在主持学习时强调,推进供给侧结构性改革是我国经济发展进入新常态的必然选择,是经济发展新常态下我国宏观经济管理必须确立的战略思路^[8]。仿制药一致性评价不仅是提升制药行业整体水平、保证公众用药安全有效的重要契机,同时也是推动制药行业供给侧改革,促进医药经济结构调整和产业升级的重要抓手。

我国的仿制药一致性评价实施难度较大,需要政府科学的设计、巨大的投入和坚定的决心,在保证药品质量、促进产业升级的前提下,意识到市场调节机制在我国仿制药一致性评价中的作用;在政策的制定上要考虑到我国地域发展的不均衡,通过必要政策倾斜照顾中西部地区药企,缩小中西部地区与东部地区的地域差距,从一个侧面保障不同区域企业间的公平竞争。同时政府有关职能部门应该充分认识到,企业是仿制药一致性评价的责任主体,在推进 BE 研究平台建设、共享 BE 研究成果及共享参比

制剂等方面,要摒弃过去政府大包大揽的惯性思维,让企业及企业联合体充当主角;通过市场来实现资源整合配置,这不仅可以充分利用市场资源,将有限的公共资源运用于更加重要的方向,同时有利于提高效率,避免政府层面的经济及法律风险,推进制药行业的供给侧结构性改革。

[参考文献]

- [1] 国家食品药品监督管理局药品注册司. 仿制药质量一致性评价工作方案起草说明[Z]. 2012-11-22.
- [2] 谢沐风. 对国务院《关于印发国家药品安全十二五规划通知》的解读与思考[J]. 药品评价, 2012, 9(20): 6-10.
- [3] 田永亮,王迎利,马进. 仿制药一致性评价品种统计分析[J]. 中国药物评价, 2016, 33(2): 70-73.
- [4] 余珊珊,张正付,李正奇. 仿制药一致性评价现状调查及对策[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(1): 118-120.
- [5] 张华吉,邹艳惠. 我国药物临床试验机构的地域及专业分布[J]. 中国药房, 2014, 25(37): 3471-3474.
- [6] 国家发展和改革委员会西部开发司. 西部地区鼓励类产业目录[Z]. 2014-10-01.
- [7] 重庆市人民政府. 重庆市医药产业振兴发展中长期规划(2012—2020年)[Z]. 2013-01-21.
- [8] 新华社. 坚定不移推进供给侧结构性改革——学习习近平总书记在中央政治局第三十八次集体学习时的重要讲话[EB/OL]. <http://news.cri.cn/20170123/578f8bcb-bbeb-bc94-f8f3-6e32fde51f80.html>, 2017-01-22.

[责任编辑 刘德文]