



图片版权：iSTOCKPHOTO

Movers and Shakers

《仿制药发展动态》

2010 年 4 - 6 月

*Newport Premium*TM 收集来自全球仿制药市场的可靠信息，为制造企业在寻找评估新产品项目，以及制定企业发展战略的过程中提供权威的分析数据，帮助企业更快更好地做出决策。汤森路透借助该数据库提供的战略情报和竞争性分析信息，为美国仿制药行业给出了最新的季度报告。

在本季度报告中，我们研究了成品药或原料药开始在美国仿制药市场声名鹊起的几家公司，同时还从总体上对仿制药市场的趋势及统计结果进行了分析。

关于 Thomson Reuters API 情报解决方案（包括 *Newport Premium*）的更多信息，请访问 go.thomsonreuters.com/newport

第一部分：引言

欧洲仿制药协会年会 2010 年 6 月在罗马召开。与会者的结论是，美国仿制药市场情况乐观，而欧洲仿制药企业仍在同仿制药延迟推出、一些国家开仿制药不积极、价格压力持续增加及政府强制降价苦苦抗争。

为何美国的情况好些？第一，大量药品将在未来几年内失去专利保护。第二，美国的定价环境已经稳定。巴克莱资本的 Richard Silver 解释说，定价相对稳定是企业过去十年不断巩固的结果，剩下的竞争者对其定价策略也更加理性。第三，仿制药的占有率在不断升高。例如，如今在美国 4–6 周内就有 80% 换用仿制药代替，而就在几年前 6–8 个月内只换用 60%。替换率如此之快的动力，包括零售商越来越关注积极换用利润较高的仿制药、获批仿制药的增加以及治疗换药。

但对于美国仿制药行业，未来并非一帆风顺。McKinsey and Company 公司的 Raymond De Vre 警告说，仿制药公司享受了十年的好日子很快就要到头了。尽管 2011 年和 2012 年将有大量小分子药物专利到期，全球仿制药市场藉此将有诱人增长，但 2012 年之后，小分子药物的机会将会减少。尽管 2010 年之后生物仿制药存在巨大机遇，但其生产及监管障碍重重，诸多公司能否从长计议，从实际出发来投资这些产品，还拭目以待。

Silver 先生期望行业能继续巩固。但他预计多数并购活动将集中在美国以外。毫无疑问，如本报告的《重大交易》部分中所见，第二季度的并购活动繁多，其中好几宗交易关注的是新兴市场。

何谓 ANDA？

简化新药申请 (ANDA) 是仿制药进入美国市场的第一步。该申请被递交给 FDA 来证明该仿制药与被仿制的原创药生物活性相当。通过审批后，该仿制药就会被加入《已批准药品名录》（“黄皮书”）中，该公司便可生产和销售这种药物。ANDA 可在原创药专利保护到期前递交。但在这种情况下，ANDA 申请中必须包括专利说明书（Paragraph III 专利申明），说明申请者不会在黄皮书所列专利到期前寻求上市；或者在“Paragraph IV 专利申明”中，说明申请者相信其产品不会侵犯黄皮书所列专利或者黄皮书所列专利无效。

何谓“A”级药物？

“A”级药物是指治疗效果相当，可以互相替代的药物。“A”药物在黄皮书中以 AA、AB、AN、AO、AP 及 AT 标明。

何谓 US DMF?

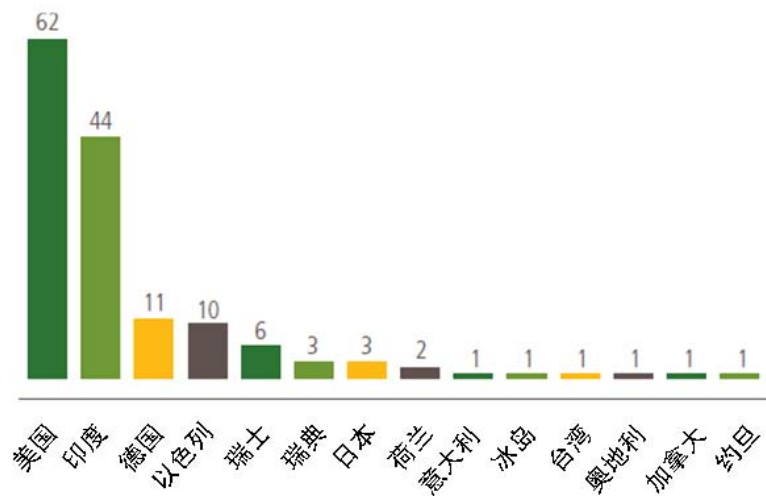
DMF (药品管理档案)是涵盖原料药生产、加工、包装或储存所使用的特定生产设施、工艺或环节的保密文件。只有 ANDA 或 NDA 援引递交的特定 DMF, FDA 才会审查此 DMF。DMF 的所有问题都得以解决后才能批准 ANDA 或 NDA。

何谓 180 天独占权?

为了鼓励仿制药公司在不侵犯专利权的同时,也要对无效专利提出挑战, Hatch-Waxman (哈奇-维克斯曼)法案向第一家递交附带 Paragraph IV 专利声明的 ANDA 申请公司为其产品保留 180 天的市场独占权,以资激励。首个申报的药品开始商业销售后 180 天期间, FDA 不得批准其他 ANDA。若同一天递交的附带 Paragraph IV 声明的 ANDA 不止一份,则可共享该独占期。

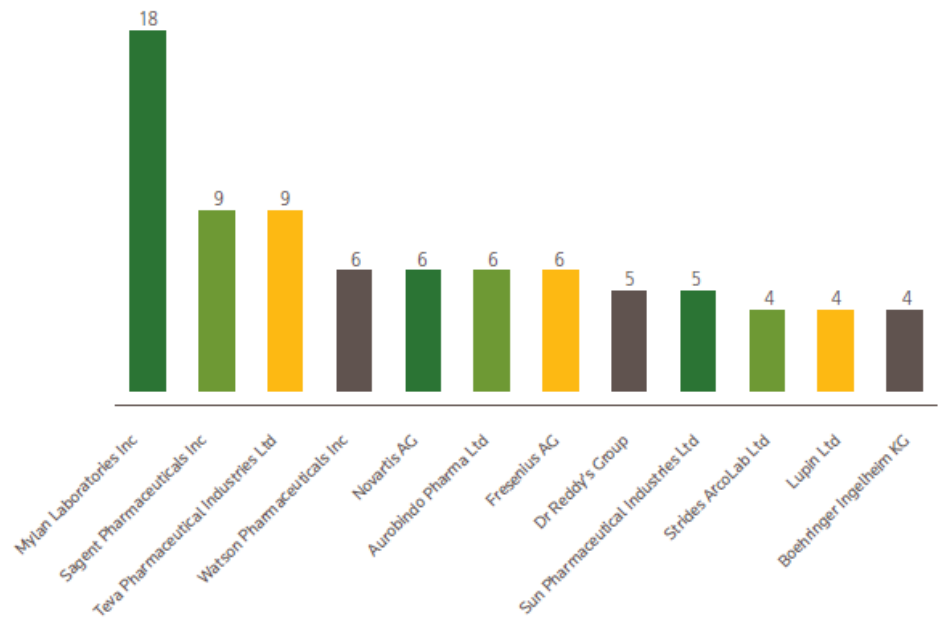
第二部分: 简化新药申请 (ANDA) 批准

2010 年 4 月到 6 月各申报国/地区获得的“A”级 ANDA 总数



2010 年第二季度, 美国公司获得的简化新药申请 (ANDA) 批准数位列第一, 24 家集团共获得 62 项批准。同段时间内, 19 家印度公司共获得 44 项批准。批准数量明显高于第一季度, 当时美国公司获得 23 项批准, 印度公司获得 22 项。

2010 年 4 月到 6 月间拥有最多“A”级 ANDA 批准的集团

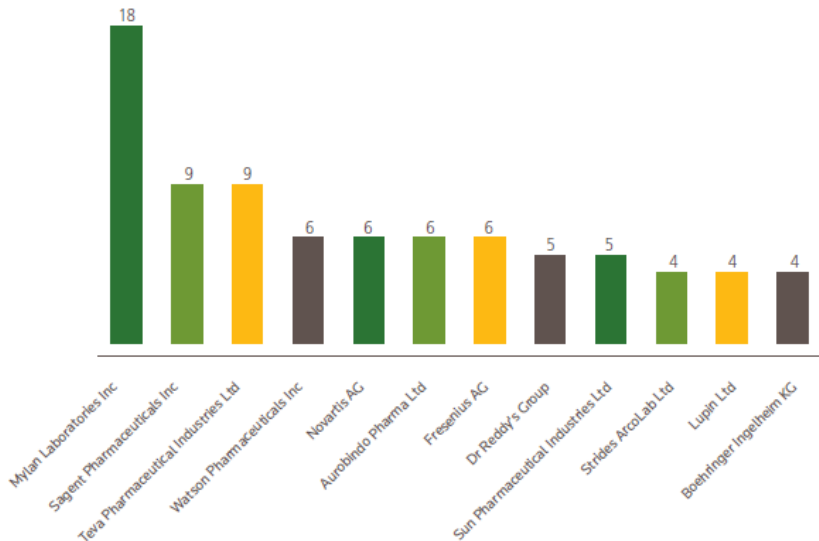


2010 年第二季度, Mylan 公司 (US) 获得 18 项 ANDA 而名列榜首, 其次为 Sagent (US) 和 Teva (Israel) 两家公司, 各获得 9 项批准。

第三部分：Paragraph IV 挑战

2010 年第二季度，我们获悉有六种原料药或复方药受到了 Paragraph IV 专利挑战，较前一季度的 13 种减少。

截至 2010 年 6 月专利挑战纪录最多的集团



Teva 公司仍是迄今最多产的附带专利挑战的 ANDA 申报者。本文撰稿之时，我们发现其涉足 152 种产品的挑战，较前一季度的 149 中有所增加。Novartis (Sandoz) 和 Mylan 公司位列第二和第三，分别涉及 83 和 81 种专利挑战产品。

根据美国法规，何谓生物仿制药？

美国法规中对生物仿制药的定义是“虽然在临床非活性成份方面存在微小差异，但与参照药品高度相似”和“与参照药品在安全性、纯度和药效方面不存在临床意义上的差异”的生物仿制药。可替代性的定义是生物仿制药“可用于替代参照药品而无需开具参照药品的医疗服务提供者介入。”

何谓 Paragraph IV 专利挑战?

任何公司的生物等效仿制药,虽不受专利保护,但只要通过 FDA 的批准,就可以在美国生产和销售。但若仿制药公司证明其产品不会侵犯所列专利或证明专利无效

(Paragraph IV 专利申明),则也可能在专利到期前就获得 FDA 的批准。当然专利持有者也可以反过来起诉 ANDA 申请者对其所持专利侵权。如果专利持有者在收到通知后的 45 天之内起诉 ANDA 申请者,则从其收到通知之日起 30 个月内 FDA 将不会批准该 ANDA。若在 45 天的诉讼期内未起诉,则 FDA 可随时批准该 ANDA。

2010 年 4 月至 6 月间 FDA 报告的首次受到 Paragraph IV 专利挑战的产品

活性成分:
硝酸布康唑

FDA 公告:
2010 年 6 月 8 日

商品名:
Gynazole-1[®]

NDA 持有者:
KV Pharmaceutical
Company 公司

- Perrigo 公司已针对仿制 Gynazole-1 (硝酸布康唑) 阴道霜剂递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请。
- 《橙皮书》列有两项专利涉及 Gynazole-1 阴道霜剂。
 - 美国 5,266,329 号专利将于 2010 年 11 月 30 日到期。
 - 美国 5,993,856 号专利将于 2017 年 11 月 17 日到期。
 - KV 公司宣称 Perrigo 公司侵犯了美国 5,993,856 号专利。
- 首次递交仿制 Gynazole-1 阴道霜剂附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请时, Gedeon Richter、Mediolast 及 Roche Palo Alto 公司持有硝酸布康唑的 DMF。

活性成分:
氢溴酸依利曲坦

FDA 公告:
2010 年 6 月 8 日

商品名:
Relpax[®]

NDA 持有者:
Pfizer 公司

- Apotex 和 Teva 两家公司针对仿制 Relpax (氢溴酸依利曲坦) 片剂递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请。
- 《橙皮书》列有两项专利涉及 Relpax 片剂。
 - 美国 5,545,644 号专利包括针对原料药、成品药及治疗有或无先兆偏头痛的权项,将于 2016 年 12 月 26 日到期。
 - 美国 6,110,940 号专利针对的是结晶型氢溴酸依利曲坦,将于 2017 年 8 月 29 日到期。
 - Pfizer 公司宣称 Apotex 和 Teva 两家公司侵犯了美国 6,110,940 号专利。Apotex 公司在通知函中,声称其拟仿产品不会侵犯该专利,因为该产品含有的将是非晶型氢溴酸依利曲坦。Teva 公司也表明其拟仿产品不含有美国 6,110,940 号专利中声明的多晶型氢溴酸依利曲坦。
- 首次递交仿制 Relpax 片剂的 ANDA 时, Teva 和 Apotex 两家公司持有氢溴酸依利曲坦的 DMF。

活性成分:
甲磺酸依普沙坦

FDA 公告:
2010 年 6 月 22 日

商品名:
Teveten[®]

NDA 持有者:
Abbott 公司

- 至少有一家公司针对仿制 Teveten (甲磺酸依普沙坦) 片剂递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请,我们目前尚不清楚递交者的身份。
- 《橙皮书》仅列有一项未到期专利涉及 Teveten 片剂。美国 5,656,650 号专利包括针对使用依普沙坦逐步或物理联合利尿剂治疗高血压的权项,将于 2014 年 8 月 12 日。
- 首次递交仿制 Teveten 片剂的 ANDA 申请时, Jubilant Organosys 和 Hetero Drugs 公司持有很可能被一份 ANDA 援引的甲磺酸依普沙坦 DMF。

| | |
|--|--|
| <p>活性成分： 酮康唑</p> <p>FDA 公告： 2010 年 5 月 18 日</p> <p>商品名： Extina[®]</p> <p>NDA 持有者： GSK 公司</p> | <ul style="list-style-type: none"> 至少有一家公司针对仿制 Extina（酮康唑）泡沫剂递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请，我们目前尚不清楚递交者的身份。 《橙皮书》仅列有 Extina 泡沫剂的美国 7,553,835 号专利，该专利包括成品药及用其治疗脂溢性皮炎的权项，将于 2018 年 10 月 19 日到期。 首次递交仿制 Extina 泡沫剂的 ANDA 申请时，几家公司持有酮康唑的有效 DMF。这并不奇怪，因为酮康唑其他仿制药品已在美国获批数年。 |
| <p>活性成分： 雷诺嗪</p> <p>FDA 公告： 2010 年 6 月 8 日</p> <p>商品名： Ranexa[®]</p> <p>NDA 持有者： Gilead 公司</p> | <ul style="list-style-type: none"> Lupin 公司已经针对 Ranexa（雷诺嗪）缓释片剂递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请。 《橙皮书》列有 10 项专利为涉及 Ranexa 缓释片剂，均于 2019 年 5 月 27 日到期。Lupin 公司仿制 Ranexa 的 ANDA 包括针对这 10 项专利的 Paragraph IV 申明，Roche 和 Gilead 两家公司宣称侵犯了其中九项专利。 FDA 报告首次递交仿制 Ranexa 缓释片剂的 ANDA 时，至少有八份雷诺嗪的有效存档 DMF，其中一份为 Lupin 公司所持有。 |
| <p>活性成分： 苹果酸舒尼替尼</p> <p>FDA 公告： 2010 年 4 月 19 日</p> <p>商品名： Sutent[®]</p> <p>NDA 持有者： Pfizer 公司</p> | <ul style="list-style-type: none"> Mylan 公司已针对仿制 Sutent（苹果酸舒尼替尼）胶囊递交了附带 Paragraph IV 专利申明的 ANDA 申请。 《橙皮书》列有三项专利涉及 Sutent 胶囊。 <ul style="list-style-type: none"> 美国 6,573,293 号和 7,125,905 号专利包括针对 Sutent 胶囊的原料药和成品药的权项，均于 2021 年 2 月 15 日到期。 美国 7,211,600 号专利的权项是用舒尼替尼治疗胃肠间质瘤，将于 2020 年 12 月 22 日到期。 Pfizer 公司宣称 Mylan 公司侵犯了这三项所列专利。 首次递交仿制 Sutent 胶囊的 ANDA 时，Teva 公司持有 FDA 报告的苹果酸舒尼替尼唯一有效 DMF。 |

第四部分：重大交易

第二季度很多交易活动涉及的都是大制药公司在印度、拉丁美洲及日本这些发展迅速的新兴市场扩大占有率。

ABBOTT

第二季度最积极的交易商属 Abbott 公司。Abbott 公司在今年年初收购了 Solvay Pharmaceuticals 公司，获得了各种品牌仿制药的多样组合，并在新兴市场占有重要份额，在 5 月份同意为 Piramal Healthcare 公司在印度的制剂业务支付 37.2 亿美元，并宣布与 Zydus Cadila 公司合作。这宗收购预计将于 2010 年下半年结束，Abbott 公司因此还会得到 Baddi 的一家生产厂。据 Abbott 公司称，这宗交易将会使其成为印度制药市场上的龙头老大。

Abbott 和 Zydus Cadila 公司之间的合作协议涵盖在 15 个新兴市场开发和销售品牌仿制药。最初，Abbott 公司对 Zydus 公司产品组合的 24 种产品实施商业化，并可选择另外 40 种其他产品实施商业化。这些产品涵盖各治疗领域，包括疼痛、癌症、呼吸道、神经系统及心血管疾病。

PFIZER

与此同时，Pfizer 公司在 5 月份宣布将与印度的 Strides Arcolab 公司达成另外两项合作协议。还记得 Pfizer 公司通过 1 月份的一宗交易，扩充了与印度仿制药公司 Strides Arcolabs 早期的一项协议，供应 40 种专利到期产品，主要包括可注射抗癌药。5 月份的一项协议涵盖 38 种肿瘤科药品，Pfizer 公司将在欧盟、加拿大、日本、韩国、澳大利亚及新西兰对之实施商业化。第二项协议涉及 Pfizer 公司对美国的小众无菌注射剂实施商业化。

SANOFI-AVENTIS

在第二季度，Sanofi-Aventis 公司宣布与日本的 Nichi-Iko 公司联营，促进其在日本快速增长的仿制药市场中的表现。该公司的目标是在 5 年内成为日本的前五名仿制药生产商。关于外国公司在日本仿制药市场逐鹿所面对的机遇和挑战的更多信息，下载白皮书《日本仿制药市场：成功的机遇及策略》：

go.thomsonreuters.com/japanese_whitepaper。

GLAXOSMITHKLINE

GlaxoSmithKline 公司通过收购阿根廷的 Laboratorios Phoenix 公司，拓展在拉丁美洲的业务。Phoenix 公司拥有广泛的品牌仿制药组合，涵盖心血管、胃肠科、代谢及泌尿科等治疗领域。这宗交易还包括 Buenos Aires 附近的一家制造厂。

VALEANT

为了不被大药厂超越，仿制药公司还参与重要的交易决策，加州一家品牌仿制药及专科药制药公司——Valeant 公司便脱颖而出。该公司在 5 月份完成收购新泽西州的 Aton Pharma 公司后，6 月份同意与加拿大 Biovail 公司合并，并宣布一项协议在 4 月份收购了一家名为 Vital Science Corp 公司的加拿大 OTC 公司。Valeant 公司在 4 月份还宣布一项协议，收购巴西另一家私有品牌仿制药公司。在过去 12 个月内，Valeant 公司收购了巴西的 Bunker Industria Farmacêutica Ltda 和 Instituto Terapêutico Delta Ltda 公司，并收购了墨西哥的 Tecnofarma SA de CV 和 Laboratorios Grossman SA 两家公司。

其他

第二季度仿制药公司的其他重大交易，包括 Sandoz 公司收购 Oriel Therapeutics 公司的最终协议，Oriel Therapeutics 公司是一家专注于呼吸系统治疗的私有美国专科药公司。这项交易将使 Sandoz 公司拥有仿制候选药组合、三项研发工程、Oriel 的 FreePath 给药系统及 Solis 多剂量干粉吸入器（使用 FreePath 技术）的独家权利。据报道 FreePath 有望解决仿制吸入药品在美国通过监管审批所面对的一些障碍。

Endo 公司在 5 月份宣布一项协议收购 HealthTronics 公司，后者是美国领先的泌尿科产品和服务提供商。该交易是 Endo 公司使泌尿科产品多样化及扩大供给战略的一部分。

Orchid 公司是印度一家仿制药公司，正试图收购 Karalex 公司，这是其在美国营销的一次运作。该公司需要提升在美国的销售能力，以充分利用自家产品线，其中包括 Orchid 公司相信自己是第一个申报从而享有独占期的专利挑战产品。Karelex 公司由 Par Pharmaceutical 公司的两名前任主管创立于 2007 年。

第五部分：崭露头角

根据我们对 ANDA 申报情况和 Paragraph IV 专利挑战的研究，先重点介绍一些在美国仿制药行业如火如荼博弈着的几家公司。

IPCA LABORATORIES LTD.

Ipca 公司是印度孟买的一家全综合制药公司，为很多国际市场制造成品药和原料药。

Ipca 公司在 Ratlam 的原料药 (API) 生产厂已经通过了 US FDA 的数次检查。该公司将该厂生产的大量 API 销往美国市场，其制剂厂也通过了 US FDA 的检查。

Ipca 公司持有 10 项有效 ANDA，多数迄今都已通过联盟在美国市场推出了产品。

2006 年，Ipca 公司与 Ranbaxy Pharmaceuticals Inc. 公司（如今属于 Daiichi 公司）达成战略联盟。根据这一联盟，这些产品将由 Ranbaxy 公司销售。最初，成品药由 Ranbaxy 公司使用 Ipca 公司的原料药生产。随后，API 和成品药均由 Ipca 公司生产。该联盟涉及几种产品，包括阿替洛尔、呋塞米、氢氯噻嗪、硫酸羟氯喹、盐酸二甲双胍及甲氧氯普胺。二甲双胍的 ANDA 自此停止。

2007 年，Ipca 公司达成了另一项关注美国市场的战略联盟，这次是与新泽西州的 Heritage Pharmaceuticals 公司。根据协议条款，Ipca 公司将研发、注册及生产各种产品（包括普萘洛尔），由 Heritage 公司在美国销售。

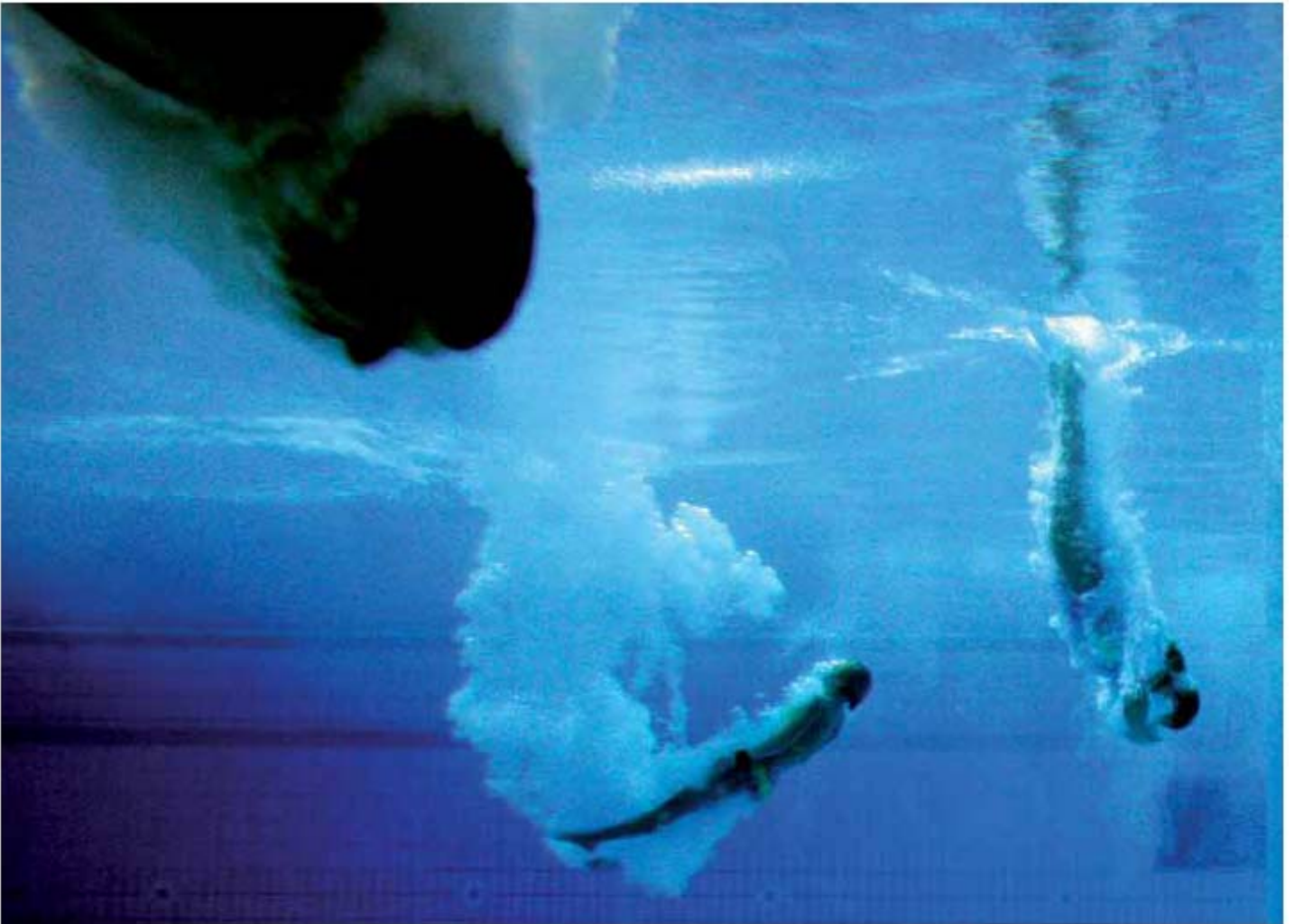
INTELLIPHARMAC EUTICS INTERNATIONAL INC.

加拿大多伦多的 Intellipharmaceutics 公司，专注于新型和仿制型控释及靶向释放口服固体药物的研究、开发及生产。

该公司目前正参与在美国的数个专利挑战。与 Par Pharmaceutical 公司合作的一个挑战是注意缺陷多动障碍 (ADHD) 的治疗药物 Focalin XR[®]（盐酸右哌甲酯）仿制药。2010 年 5 月，各方约定撤销诉讼。Intellipharmaceutics 公司管理层估计仿制 Focalin XR 的销售将不迟于 2010 年第 4 季度开始。

Intellipharmaeutics 公司与 Par Pharmaceutical 公司的合作可追溯数年。2005 年 11 月，两家公司宣布了一项针对美国市场的协议，共同开发仿制药品的控释制剂。2007 年 8 月，Par Pharmaceutical 公司购买了 Intellipharmaeutics 公司 4.2% 的股权，两家公司达成另一项协议开发和推出控释仿制药品，使在研药物总数达到六种。

2010 年 5 月，Intellipharmaeutics 公司宣布 US FDA 接受了其仿制抗抑郁药 Effexor XR[®]（盐酸文拉法辛）ANDA 的申请。2010 年 6 月 14 日，该公司宣布已经递交了仿制 Protonix[®]（泮托拉唑钠）的 ANDA。该公司自从因申报文拉法辛而受到 Pfizer Inc. 全资子公司 Wyeth LLC 公司的起诉，后者的产品线上还拥有仿制卡维地洛及七种未披露产品。



图片版权：REUTERS/David Gray

NEWPORT US MARKET SHARE MODULE

透视全球最大的医药市场

最新可选内容模块——NEWPORT US MARKET SHARE MODULE

Newport US Market Share Module（美国市场份额模块）涵盖了美国市场过去 10 年内产品的市场份额历史数据，可按照剂型、剂量、经销商以及商品名加以分析。该模块可与 Newport Global 或 Newport Premium 无缝集成，从而显著增强您对行业动态的了解以及对美国制药市场的洞察。

该模块提供了 2000 多种产品的信息，其中包括了最常用的诊断方法和联合用药的信息以及人群统计数据，包括总人口、男/女比例、供应天数以及平均年度的费用。当前市场份额数据可按照配药单位或处方的数量以及占基本数字的百分比（按剂型、剂量、经销商以及仿制药的商品名划分）来查看。历史数据的期限为 10 年，最多可与五种具有相同诊断代码的竞争药物进行比较。

如何订阅

Newport US Market Share Module 是一个可选择订购的模块，可添加到您的 Newport Premium 或 Newport Global 订阅的模块中，但需要另外收取一定的年费。

要注册《仿制药事务》系列丛书，请访问：
scientific.thomsonreuters.com/forms/matters/

《看点》

关注医药领域最新的变化潮流。

《仿制药发展动态》

剖析美国仿制药市场最重要的博弈者。

《谁的影响力最大》

回顾医学研究领域最有影响力的信息来源。

《化学前沿》

剖析转化为药物开发的化学进展。

关于 NEWPORT PREMIUM

Newport Premium™ 是专门为仿制药、原料药企业量身定做的数据库。它涵盖了世界范围内全部上市药物的上市、销售和专利情况，医药中间体的生产、供应情况，以及其它多种机密情报。大型的医药原料供应商及中间体供应商可以使用 Newport Premium 来了解自己产品在世界范围内的需求情况，发现新的客户及合作机会，它整合了关于 40,000 多种已发布产品（包含超过 10,000 种不同的有效成分）和 20,000 多个企业集团的情报。

关于汤森路透

汤森路透是为企业和专业人士提供信息的世界领先供应商。该公司将行业专长与创新技术相结合，向金融、法律、税务和会计、医疗保健和科学以及媒体市场的主要决策者提供重要信息。该公司总部位于纽约，在伦敦和明尼苏达州伊岗设有主要分支机构，并在全球 100 多个国家拥有 55000 名员工。欢迎访问：
<http://www.thomsonreuters.com>

汤森路透

北京市海淀区科学院南路 2 号融科资讯中心 C
座北楼 610

邮编：100190

电话：+86-10 57601200

传真：+86-10 82862088

邮箱：ts.support.china@thomsonreuters.com

网站：science.thomsonreuters.com.cn



THOMSON REUTERS
汤森路透