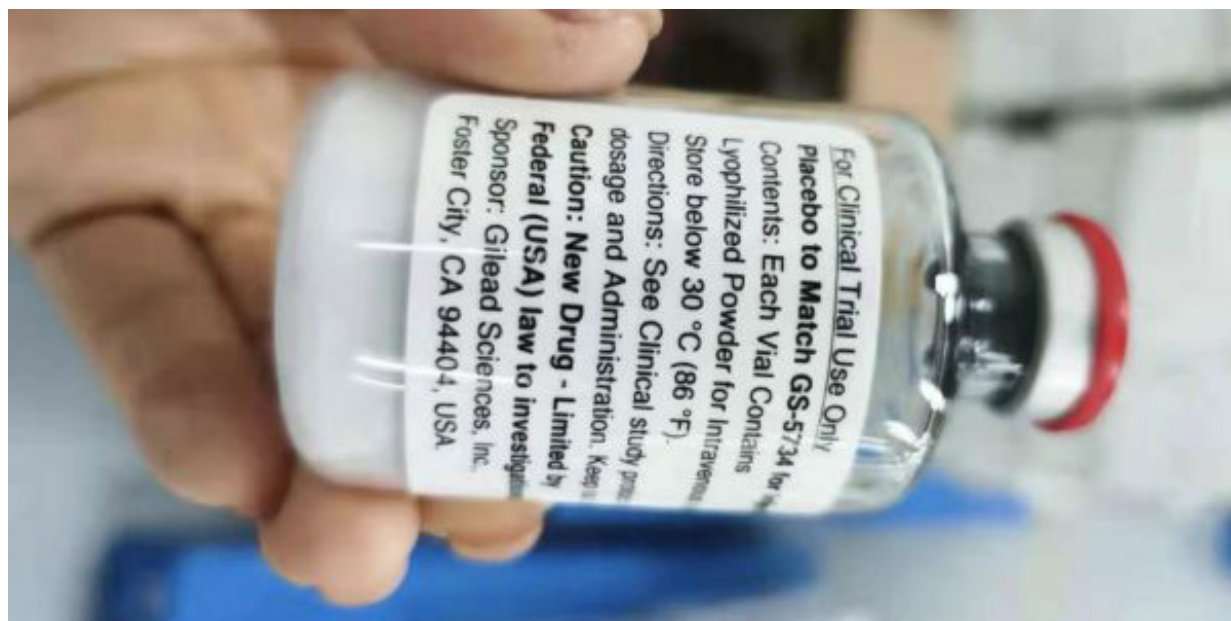


瑞德西韦仿制药量产 专利问题何解 - 经济观察网 — 专业财经新闻网站

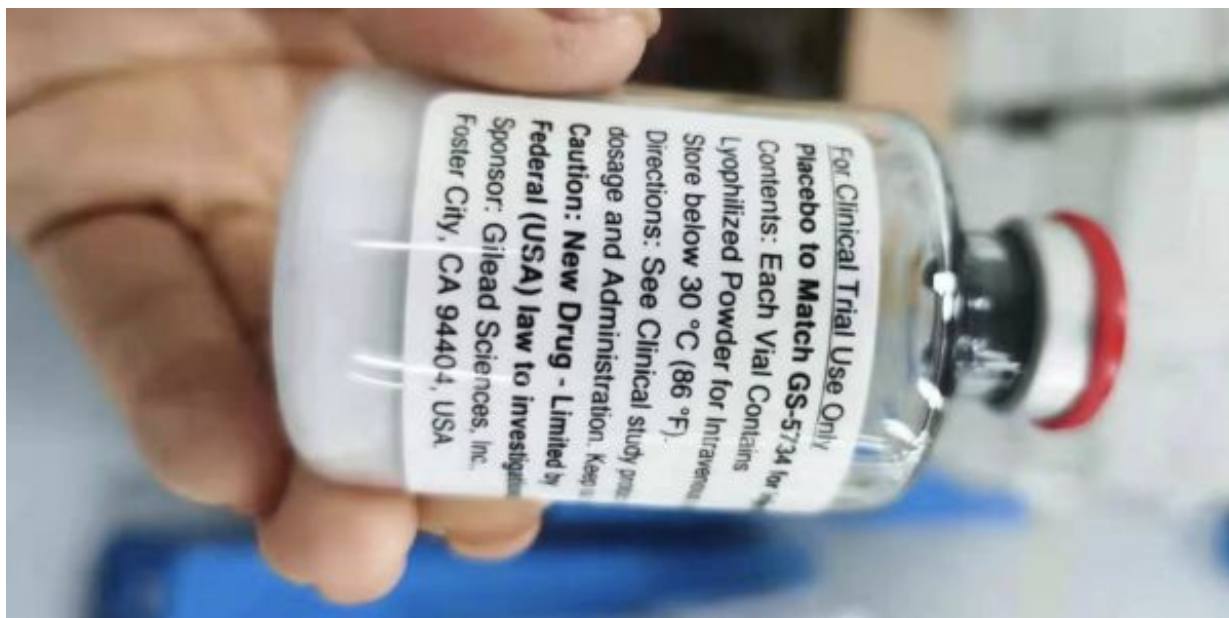
EE0 eeo.com.cn/2020/0213/376241.shtml



经济观察报 记者 瞿依贤 2月12日这一天，博瑞医药（688166.SH）董秘王征野接了100多个电话，媒体、投资机构和政府部门都来询问：博瑞医药仿制吉利德的原研药瑞德西韦，具体情况怎么样？

王征野11日下班后开始写公告：其公司近日成功仿制开发了瑞德西韦原料药合成工艺技术和制剂技术，已经批量生产出瑞德西韦原料药，制剂批量化生产正在进行中。当晚9点多公告发出，即引来无数关注。

瑞德西韦（Remdesivir）治疗2019-nCoV新型冠状病毒的三期临床试验已经在武汉市金银潭医院启动，疫情困扰下的人们都期待着这个药能成为“特效药”。博瑞医药在此时量产仿制药，还面临着专利问题。



瑞德西韦三期临床试验所使用的安慰剂

仿制药量产

王征野告诉经济观察报，其公司在看到美国1例新冠肺炎患者使用瑞德西韦治愈的新闻后开始“开发这个产品”，大约十几天做出原料药，2月13日开始生产制剂。“我们的原料药是自产的，原材料向外面购买，有很多种。”

除了部分原材料有小量库存以外，酒精等原材料需要向外部工厂购买，前期很多企业还未复工，所以受到限制，随着企业慢慢复工，现在这些问题都已经解决。王征野表示，目前还是小规模生产，没有放大，“毕竟只有十来天，生产几吨我觉得也不可能”。

据王征野介绍，博瑞医药在很多年前做过类似瑞德西韦的化合物，所以做原料药有技术积累，“捡起来重新做的话就比较简单”；有了原料药，制作成制剂的难度在于要做成注射剂，要让原料药溶解，这个属于复杂注射剂的范畴，不是一般的注射剂。

在清华大学药学院院长、全球健康药物研发中心（GHDDI）主任丁胜看来，仿制原料药，开发相应制剂，做出候选的临床用药并不存在多大的技术难度，“这个技术过程是有路可循的，例如专利过期的仿制药就是这么做的”。

启信宝数据显示，博瑞医药成立于2001年10月，注册资本4.1亿元，经营范围为研发大环内酯、多肽、多糖、杂环、唑类、喹类、苯醚类、四环素类化合物等，该公司于2019年11月登陆科创板，在业界以仿制药见长。

根据博瑞医药公告，截至目前，该公司在瑞德西韦的原料药和制剂开发和生产中已发生的成本预计约为500万元，后续进一步放大生产，预计还需要投入约1000万元。“公司开发瑞德西韦是为了响应国家号召，尽早获得抗击新型冠状病毒（2019-nCoV）疫情治疗药物。若该产品能够获批上市，疫情期间主要通过捐赠等方式供应给相关病人，预计不会对公司2020年度经营业绩产生重大影响。”

该公告同时还提示了三条风险：目前瑞德西韦用于新型冠状病毒（2019-nCoV）感染的三期临床试验并未结束，因此该药物对于新冠病毒感染是否有效存在重大不确定性。如果相关临床试验结果不理想，则对瑞德西韦的仿制技术就无重大价值可言；如果新冠病毒感染造成的疫情短期内迅速获得控制和缓解，确诊病人持续减少，即使瑞德西韦获得注册批准用于治疗新冠病毒感染，预计也不会对抗击本次疫情有重大帮助；即使瑞德西韦用于新冠病毒感染的临床试验成功，公司的前述研发要最终转化为产品投入市场，仍需经过获得专利人授权、药物临床、药品审批等多个环节，这一过程将存在重大不确定性。

多重预先声明之下，资本市场反应仍然热烈，博瑞医药12日涨停，13日开盘即封在涨停板。

跨不过的专利

业界对博瑞医药量产瑞德西韦仿制药的讨论主要集中在，瑞德西韦不是专利过期的上市药，而是正进行三期临床试验的在研药物。

瑞德西韦原本是吉利德针对埃博拉病毒研发的一款药物，目前该药物没有在任何国家获批上市，吉利德也表示“有效性未被证实”。这款药此前没有在国内做过临床试验，国家药品监督管理局在2月2日批准了三期临床试验。

经济观察报了解到，吉利德已经将瑞德西韦的化合物结构和用于治疗冠状病毒的用途申请了专利，治疗冠状病毒的专利已经概括了所有冠状病毒应用，还提到冠状病毒科聚合酶被抑制的技术特征。

中国科学院武汉病毒所（下称“武汉病毒所”）也在2月4日发布消息称，对在我国尚未上市，且具有知识产权壁垒的药物瑞得西韦，武汉病毒所依据国际惯例，“从保护国家利益的角度出发，在1月21日申报了中国发明专利（抗2019新型冠状病毒的用途），并将通过PCT（专利合作协定）途径进入全球主要国家”。

不管武汉病毒所的专利申请能否通过，如果博瑞医药的仿制药要上市销售，吉利德已经拥有的专利就是横亘在面前的现实问题。

王征野表示，专利授权是上市销售时必须获得的，现在博瑞医药生产原料药和制剂还属于研发阶段，“完全不涉及专利的问题，因为专利只是保护专利权人的权益不被别人伤害，非法获取利益，做研发是不受这个条例限制的。目前为止不存在任何专利的纠纷。”

王征野还表示，博瑞医药未与吉利德进行过专利授权的洽谈。记者询问是否计划先做出仿制药再来和吉利德谈专利，其表示并不是没有考虑过沟通，但是现在“还没有完全进入一个谈的状态”。如果瑞德西韦的临床试验不成功，“我可能就亏掉1500万，我也算尽一份力”；如果成功了，那其公司还要做临床试验，“可能还有专利的问题，这个事情都会一层一层去解决”。

丁胜告诉经济观察报，由于瑞德西韦还未上市，其药效和安全性尚不明确；同时，由于其专利没有过期，未来使用的范围、方式和相关法律约定仍不清晰。在目前的疫情背景下仿制这个药，确实有很多复杂的不确定因素，需要协调优质资源、搭建合理机制来应对。

经济观察报向吉利德公司询问是否与博瑞医药沟通过专利授权一事，吉利德回复称：“我们已知悉博瑞医药发布了公告。我们的关注点仍然是迅速确定瑞德西韦用于治疗COVID-19（世界卫生组织对新型冠状病毒感染肺炎的命名）的潜力，并尽我们的全力帮助应对冠状病毒的暴发。

我们认为，瑞德西韦的临床试验数据对于决定药物的后续举措十分关键。”

“同情用药”

瑞德西韦的三期临床试验将入组轻、中度病症患者308例，重症患者453例，并将以严格的随机（患者吃的药物按安慰剂组、全量组、半量组等随机发放）、双盲（医生和患者均不知道患者服用的是药物还是安慰剂）方式进行试验。据新华社报道，2月6日，一位68岁的男性重症患者成为首位用药者。

按照试验设计，轻、中度病症患者按1:1（治疗用药：安慰剂组）进行分组，重症患者则按2:1进行分组，也就是说重症患者中有66%可以接受瑞德西韦治疗，这是在保证试验科学性的前提下向重症患者的救治倾斜。

按照规定，双盲试验在揭盲以前不会有任何试验数据流出，因此即便有了关于安全性和有效性的初步数据，外界也无从得知。

同济附属东方医院肿瘤医学部主任李进建议，在瑞德西韦的三期临床试验中设立独立数据管理委员会（IDMC），对所有实验数据进行统计、评估再做决定。首先是因为研究组患者的毒性反应可能会比安慰剂组高，独立数据管理委员会可以评估患者是不是可以接受、可不可以耐受毒性反应、有没有损害受试者的利益，“如果他们认为毒性比较大，安全性存在重大问题，他们可以停止临床试验”。

其次，设立独立数据管理委员会可以在药物安全性和有效性得到初步验证的情况下，放开条件对所有重症患者“同情给药”（Compassionate Use，也称为扩大使用）。瑞德西韦在国外已经做过一二期临床试验，安全性得到验证，李进认为，设立IDMC实时统计数据以后，一旦初步发现该药物对重症患者有用，可以放开给所有重症患者“同情给药”，同时收集治疗后的所有信息，相当于一个小规模的真实世界的的数据，提交给国家有关药品审批部门参考。

基于随机、双盲的特性，丁胜也曾建议加入独立的第三方数据监测机构，“什么患者吃药，什么患者不吃药，患者所有的反应，通过即时录入的数据提前进行数据的定期分析和解读。在完全揭盲以前，就可以初步判断这个实验是失败了还是成功了。”

丁胜认为，假如按照“同情用药”的规则使用，也可以收集“同情用药”病人的数据，或许可以使用部分数据指导临床用药或应用于药物的报批，“这些问题都可以进一步探讨”。

版权声明：以上内容为《经济观察报》社原创作品，版权归《经济观察报》社所有。未经《经济观察报》社授权，严禁转载或镜像，否则将依法追究相关行为主体的法律责任。版权合作请致电：【010-60910566-1260】。

