药品补充保护证书及其对欧盟药品可及性的影响：索非布韦（sofosbuvir）、曲妥珠单抗（trastuzumab）和伊马替尼（imatinib）的案例研究

作者：胡元琼， Dimitri Eynikel， Pascale Boulet，Gaelle Krikorian

内容

1.背景
2.药品定价与 SPCs 制度
3.欧盟药品补充保护证书制度
4. SPCs 制度：收回研发投资的公平机制？
5.高药价侵害了药品可获取性
6. SPCs 制度的社会成本
7.建议和结论
参考文献

致谢

根据知识共享署名 4.0 国际许可协议，本文最初发表在《药品政策与实践》（13：1（2020），https://doi.org/10.1186/s40545-019-0198-6） 。

感谢 Christa Cepuch 在收集来自不同欧盟成员国的价格信息方面的贡献。感谢 Jacquelyn Veraldi 为原始出版准备手稿做出的贡献。

第一章 背景

在欧洲国家医疗保健系统财政压力日益增长的背景下，一些欧洲国家最近推行医疗配给制（例如法国，瑞士）[1、2]。总之，这些事态发展日益威胁到医疗保健系统的可持续性[3]。2016 年，欧盟理事会（EU）邀请欧盟委员会对欧盟药品激励计划进行分析[4]。审查对象包括欧盟补充保护证书（Supplementary Protection Certification, SPC），该机制创建于 1992 年，旨在为到期的药物专利延长市场独占权保护期。

在整个审查过程中发生了激烈的争论。原研药企立场坚定地认为，延长市场独占期对于确保增长和激励研发（R＆D）至关重要[5]。这种立场的依据是，药物开发是一个高成本、高风险、严格监管的过程，导致实际市场独占期远低于 20 年专利期。因此，SPC 制度被认为可以提供额外的保证和激励[6-9]。相反，欧洲仿制药行业认为 SPC 制度阻碍了他们的全球竞争力[10]。为响应仿制企业的变革请求，该法规进行了修订，现在第 5 条允许将仿制药出口到第三国（“生产豁免”），并允许在 SPC 到期前的 6 个月对仿制药进行储备，为进入欧盟市场做好准备 [11]。

公民社会组织则指出了与公共健康有关的考虑因素，包括 SPC 延长的市场独占期对药品可负担性的负面影响，即维持高药价，加剧了人们对所有患者治疗所需的药品供应的可持续性的担忧 [12，13]。

尽管委员会在 2017 年和 2018 年 SPC 整个审查过程中委托和发布了五项研究，调查了 SPC 的起源、实践、经济合理性、影响和法律基础[14-18]，但它们并未从确保和保护为所有有需要的患者提供可持续医疗的角度深入分析 SPC 的社会影响。鉴于这些问题，本次研究所讨论的关键问题包括 SPC 和其他药物激励措施是否以及在多大程度上达到了正确的利益平衡，以及 SPC 可能在多大程度上阻碍欧洲救命药的可获取性和可负担性。

为了对 SPC 制度的社会影响进行实证分析，本文首先简要概述了专利和其他市场排他性工具的发展以及它们对药品可及性的影响。然后介绍 SPC 制度的具体情况，包括最近的欧盟委员会审查，并继续对旨在弥补某些药物研发投资的 SPC 制度进行评估。随后，介绍了一些欧洲国家最近公开报道的威胁药物可及性的两个案例。鉴于获取药物的权利是实现人人享有健康权不可或缺的一部分，文章最后对诸如 SPC 制度等专利期限延长的理由和社会成本进行了讨论。

方法和范围

为严格评估 SPC 制度对药物可及性的影响，本文回顾了现有文献和几个案例研究。文献综述的资源来自公共图书馆（例如 the British Library 和 the Institute of Advanced Legal Studies Library）、网站以及在线数据库（例如 Westlaw，HeinOnline，JSTOR 和 LexisNexis）。

支持 SPC 制度的假设是，需要 SPC 制度提供“足以支付投入研究的投资”的“有效保护期” [19]。为了验证这一假设，选择了索非布韦（sofosbuvir）、曲妥珠单抗（trastuzumab） 和 伊马替尼（imatinib）作为案例研究。选择这些药物的原因主要有三个：它们都具有很高的治疗价值，被列入世界卫生组织（WHO）基本药物标准清单，同时又作为“重磅”药以高昂的价格出售从而产生了可观的收入。对这三种药物的专利和 SPC 状况、销售收入和研发投资进行了研究。该研究依赖于公开的信息：销售收入数据来自原研药供应商的财务报告，每个产品的投资数据来源于文献、公司报告和媒体。为了评估市场独占权导致的高药价的社会成本，我们利用多种公共资源对索非布韦（sofosbuvir）以及富马酸替诺福韦酯（tenofovir disoproxil fumarate）和恩曲他滨（emtricitabine）（TDF / FTC）的固定剂量联合用药的案例进行了分析。

第二章 药品定价与 SPCs 制度

要讨论和分析 SPCs 制度对欧洲药物获取的影响，就必须了解药品专利国际法的演变，这一过程的特点是制药行业持续施加压力以牟取更长期限的独占权保护[20]。1992 年以前，许多欧洲国家都没有对药品提供专利保护[21]。在国际层面，世界贸易组织（WTO）《与贸易有关的知识产权协定》（TRIPS）于 1995 年生效[20，22]。批评者有力论证了，TRIPS 协议是由律师和经济学家为美国公司的利益而起草的[23]，标志着“全球治理的新自由主义制度”的诞生[20，23]。其中，TRIPS 协议统一了不同国家的专利条款，规定自申请之日起享有 20 年的专利保护期（第 33 条）[22]。因此，TRIPS 协议延长了大多数国家法律规定的专利期限，以前这些国家的专利期限通常为 15 年至 17 年，尽管在某些情况下可能短至

5 到 7 年[24]。尽管延长了保护期，但制药行业的游说仍在继续，通过各种法律和监管手段，包括专利期限的延长或恢复，来寻求更长期的专有权。

在国内层面，早期争取延长药品专利期限的最具影响力的例子之一是美国 1984 年《药品价格竞争和专利权期限补偿法》，通常被称为《哈奇-瓦克斯曼法》[25]。该法令将专利期限延长了五年，因此，自上市之日起，有效的法定垄断最长可达 14 年[26]。《哈奇-瓦克斯曼法》产生了深远的影响，特别是为许可延长专利期提供立法理由——补偿因满足监管要求而损失的营销时间并收回研发投资[26，27]。

在 20 世纪 90 年代，欧洲一些国家通过了类似的立法，例如在法国和意大利，以 SPCs 形式在专利期满后延长药品市场独占权地位[28，29]。为了维护共同市场的完整性和作用，欧洲经济共同体于 1992 年建立了统一的 SPCs 授予制度[19]。但是，SPCs 并不是唯一在专利到期后提供保护的欧盟机制。本研究未涉及的其他类型包括儿科用药专利期延长、“孤儿药”市场独占权、数据独占和市场保护。这些附加保护措施超出了 TRIPS 规定的义务，因此通常称为“ 超 TRIPS”规定。欧盟有组织地试图通过双边贸易谈判向其他国家强加类似于 SPC 的条款。

事实证明，许多诸如此类的超 TRIPS 条款不利于在欧洲[30]和其他地方[31]获得负担得起的药品。例如，一项关于在泰国实施延长专利期限对公共健康的影响的研究发现，延长五年的市场独占权将导致每年药品支出从 146.3 美元增加到 6.964 亿美元[32]。同样，一项关于澳大利亚现有专利延期的研究表明，取消专利延期每年可节省高达 2.41 亿澳元的公共药品支出 [33]。继 2017 年《加拿大-欧盟综合性经济贸易协定（CETA）》达成并因此在专利到期后实施长达 2 年的“补充保护证书”（Certificate of Supplementary Protection, CSP）[34]，加拿大国会的一项回顾性研究估计，如果早在两年前就实施 CSP 制度，每年的药品支出将增加 3.92 亿加元（2.6 亿欧元）[35]。后面例子涉及高收入国家，这些国家的市场结构与欧洲大体相似，为我们讨论和分析引入市场独占机制的实际成本提供了适当的参照。

第三章 欧盟药品补充保护证书制度

药品补充保护证书制度（SPC 制度）是一种特殊的知识产权（IP），适用于医药产品，包括化学药品和生物药品，这些药品在上市前需要获得国家监管部门的批准。SPCs 是由国家专利局（NPOs）根据 SPC 法规授予的[36]。法规概述了授予 SPC 的条件，其中要求在药品首次上市许可后六个月内申请 SPC（第 7 条第 1 款），该药品受到“基础专利”的保护（第 3(a)条），或者在授予专利（如果在首次上市许可后获得专利）后的六个月内申请（第 7 条第 2 款）。另外，该产品不存在其他 SPC（第 3(c)条）。如果满足这些条件，SPC 在基础专利 20 年保护期满后生效，期限等于基础专利申请日与获得首次上市许可的时间差减去 5 年后的时间（第 13 条）。

严格意义上说，SPC 不是对专利期限本身的延长，因为这将需要修改欧盟成员国国内专利法和欧洲专利公约；然而，SPC 产生的独占权效果与专利产生的效

果是相同的。换言之，SPCs 实际上使权利人能够维持垄断价格，并有效地发挥与专利延期或恢复相同的作用。引入这一延长方案的理由是弥补专利注册与上市许可之间的专利保护期损失，因为前者通常比后者早几年[15]。一些人认为，需要补偿这段时间以确保昂贵的药品研发投资获得足够的回报[37]。

1992 年，编纂于 2009 年的《SPC 法规》为药品创设了一项新机制，旨在“为研究中心提供充分有效保护”，并减少“研究中心迁移到已经提供更多保护的国家的风险”。根据该法规，得到“充分有效的保护”，即“专利和证书的所有者都应当能够从上市许可后获得总计最多 15 年的独占权” [19]。该规定认为，如果不是这样，专利的有效保护期就不足以回报对这项研究的投资[19]。

在 2010 年至 2016 年间，86% 的新药至少在一个国家享有 SPC，平均 18-19 个成员国中就有一个已提交 SPC 保护申请。与此同时，对药品支出及其对医疗保健系统持续性威胁的担忧日益加剧，2014 年药品占欧盟卫生总支出的 17.1%，占 GDP 的 1.41% [38]；此外，新药支出的增长速度超过了 GDP 和其他医疗支出[39]。此外，欧盟委员会承认，“公共和个人消费者越来越纠结于如何负担不断增加而且往往很昂贵的新药品[3]。”

2016 年 6 月，由荷兰担任轮值主席国的欧盟理事会对市场失灵的例子表示担忧……患者获得有效且负担得起的基本药物的机会因高昂且不可持续的价位而受到威胁，并得出结论说“这项具体立法中的激励措施必须与鼓励创新，提高患者获得具有治疗附加值和预算影响的创新药物的机会的目标相称”[4]。因此，欧盟理事会要求欧盟委员会对包括 SPCs 在内的某些现行激励机制对药品的创新、可获得性和可及性的影响进行实证分析[4]；欧盟委员会委托并于 2018 年 5 月发表的两项研究专门调查了 SPCs 的经济影响和法律问题[14,15]。

在欧盟委员会进行的研究中，哥本哈根经济学院（Copenhagen Economics, CE）对包括 SPCs 在内的欧洲各种知识产权激励措施的功能、使用和影响作了全面概述 [15]。马克斯•普朗克研究所（Max Planck Institute, MPI）进行的研究从法律角度审查了 SPC 制度的功能[14]。后一项研究指出，欧盟法院(Court of Justice of the European Union, CJEU)对 SPC 规则的解释与 NPO 惯例之间存在重大分歧，并且当前实践与 SPCs 的最初意图和限制之间也存在重大分歧。因此，该研究呼吁在授予 SPCs 方面加强一致性，荷兰政府主持的 Technopolis 报告也证实了这一结论[40]。根据新的统一专利制度，欧盟委员会已经在欧盟层面提出了统一 SPC 制度的想法，以取代各国不同的 SPC 证书[41]。

然而，在一些关键问题上，这些研究得出了不同的结论。CE 提出出口国的平均有效保护期与国内药品研发支出之间呈正相关关系[15]，而 MPI 研究后认为，引入 SPCs 后创新的增加“并不意味着与该具体条例的颁布或修订之间存在因果关系”[14]。Technopolis 研究无法确认 SPCs 的激励效应，因为驱动制药研发支出的因素无法确定，研究还指出 SPC 规定“没有任何条款优先考虑来自欧洲的创新，而不是来自其他地方的创新”[40]。后者的报告还指出，奖励以及对基础研究的有条件投资等替代激励措施是激励创新的有效手段。

此外，MPI 研究还质疑专利或 SPC 保护的可获得性是否会影响企业将研究设施设在某个司法管辖区的决定，并强调其他因素可能更为重要。只有 CE 认为 SPCs 可以在吸引欧洲创新方面发挥作用，但同时承认税收、教育和其他因素在这方面可能更为重要 [15]。

Technopolis 对阿伐他汀(atorvastatin)、奥美拉挫(omeprazole)和氯沙坦（losartan）的案例研究估计，对荷兰医疗系统而言，每种药的 SPCs 总成本为 1.2 至 6.6 亿欧元不等[40]。MPI 和 CE 研究都指出，SPC 导致的仿制药上市延迟可能对医疗预算产生负面影响[14,15]。CE 研究估计，将总支出的 10%从原研药转移到相应的仿制药将节省 124 亿美元（110 亿欧元），相当于欧盟医疗保健支出的 1%[15]。

综上所述，这三项研究论证了 SPC 制度作为创新激励的作用以及吸引研发活动进入欧洲的有限（或不存在的）影响的不确定性。然而，在现有的对欧盟 SPC 制度的审查中，缺少两个要素：（1）企业客观上是否需要 SPCs 来收回研发投资；（2）对 SPC 制度的社会成本进行评估，进一步研究分析如下。

第四章 SPCs 制度：收回研发投资的公平机制？

本章批判性地评估支持授予额外独占权的理由和监管目标，SPCs 对于收回研发成本是否是必要的，以及如果没有 SPCs，是否在欧盟范围内就不会进行急需药品的研发。

在讨论到 SPCs 或专利期限延长变得更普遍时，人们常常以如果没有延长独占权，研发投资就无法收回为由，但支持这种说法的证据仍然很少。关键问题在于，从批准上市到专利到期，专利持有人是否能够获得足够的销售收入，以匹配或超过研发投资，进而是否应当实施独占权延长以防止仿制药竞争来实现这一点。因此，这就需要对研发投资进行计算，并调查 20 年的专利期限是否确实太短以致于无法达到预期目的。

由于制药市场特别是单个产品的成本和研发投资信息方面缺乏透明度，无法确定特定药物研发具体投资多少。目前有关研发成本的争论正在进行中[42, 43]，预计将一个新产品推向市场的成本从 3.2 亿美元到 27 亿美元不等（2017 年美元调整后）[44]。在这种情况下，一个重要的因素是，到底是什么构成了单个产品的研发“成本”，可以明确的是，这个成本仅限于与开发单个药品直接相关的费用。然而，产业界和某些学者认为，失败成本和机会成本也应该包括在内，这导致了更高的数字[42,45]。然而，2017 年 Prasad 和 Mailankody 对 10 家公司和药品进行分析[44]发现，一种新的癌症药物的中位研发成本为 6.48 亿美元，包括失败成本；如果加上机会成本，中位成本为 7.936 亿美元[46]。两位作者还发现，批准上市后平均 4 年（从 0.8 年至 8.8 年不等），90%的药品销售收入超过了研发支出，如果将失败成本和机会成本计算在内，这一比例为 80% [44]。

由于制药公司没有提供本研究选定的三种药物准确的研发支出数据，因此我们使用公开可得的信息作为替代指标来确定将一种产品推向市场所需投资金额。

无法核实所引用的数据是否包括失败成本或机会成本。

以 Sovaldi®, Herceptin® 和 Gleevec/Glivec®为例，将销售收入与公司宣称的研发投资和产品上市时间进行比较。表 1 概述了过去 14 年这三种高价药物的原产公司年度销售额。还应注意的是，虽然 Gleevec®于 2001 年首次上市，但前三年的销售收入数据存在差异；为了准确起见，本研究只关注 2004 年以后的数据。

表 1：选定药品的全球年度产品销售情况来自公司年度报告（2014-2017 年）（单位：百万美元）

年份	Sovaldi® 索非布韦 （sofosbuvir） 吉利德（Gilead ）[47]	Herceptin® 曲妥珠单抗（trastuzumab） 罗氏和基因泰克（Roche & Genentech） [48]	Gleevec/Glivec® 伊马替尼 （imatinib） 诺华（Novartis） [49]
2004	N/A	1162	1634
2005	N/A	1717	2170
2006	N/A	3142	2554
2007	N/A	4027	3050
2008	N/A	4736	3944
2009	N/A	4845	3944
2010	N/A	5212	4265
2011	N/A	5936	4659
2012	N/A	6301	4675
2013	139	6565	4693
2014	10,283	6840	1237
2015	5276	6800	1219
2016	4001	6918	3323
2017	964	7154	1943
共计	20,663	34,277	43,310

索非布韦（sofosbuvir）与吉利德公司

索非布韦（sofosbuvir）是一种治疗丙型肝炎感染的高效直接抗病毒（DAA）药物，最初由吉利德公司销售，商品名称为 Sovaldi®，并且是美国最昂贵的药品之一[50]。如表 1 所示，仅仅上市一年后，2014 年吉利德公司报告该产品的全球销售额为 103 亿美元[47]，2014 年至 2017 年销售总额超过 200 亿美元。吉利德公司对索非布韦（sofosbuvir）的实际研发投资尚不清楚，尽管它在 2011 年以 110 亿美元的价格收购 Pharmasset 从而获得了索非布韦（sofosbuvir），当时索非布韦（sofosbuvir）的 III 期临床试验即将完成[51]。该药物于 2013 年 12 月获美国食品药物管理局（USFDA）批准上市[52]，并于 2014 年 1 月获欧洲药品管理局（EMA）批准上市[53]。在上市后的头三年里，吉利德公司索非布韦（sofosbuvir）的销售收入超过了收购 Pharmasset 的成本，并且在短短五年内，销售收入就几乎是这项投资的两倍。

在欧洲，除基础化合物的专利外[55]，吉利德公司还获得了欧洲专利局（EPO）授予的索非布韦（sofosbuvir）前药专利[54]，该专利将于 2028 年到期。一些成员国的专利局还授予了吉利德公司 SPC 保护，这些 SPC 将于 2029 年到期[56-59]。吉利德公司是否真的需要额外 9 个月的独占权，才能收回与索非布韦（sofosbuvir）相关的投资，这值得商榷：在批准上市后的五年内（并且距离主要专利到期还有很长时间），索非布韦（sofosbuvir）的销售收入几乎是该公司披露的收购 Pharmasset 投资的两倍。

伊马替尼（imatinib）与诺华公司

第二个例子涉及伊马替尼（imatinib）研发投资与 SPC 的关系，由诺华公司销售，商品名为 Gleevec®或 Glivec®，具体名称取决于所销售国家。2001 年该药首次批准上市时，一年的供应价格定为 3 万美元左右。仅在美国，伊马替尼（imatinib）的年销售收入就有望达到 9 亿美元，因此，在药物上市的头两年，该公司就能够收回伊马替尼（imatinib）的研发投资[60]。据称，诺华公司的目标就是这个价格，因为该药潜在的延长寿命的好处仍然不确定[61]。然而，随着该药的药用效益逐渐显现，公司提高了价格，2012 年在美国的价格高达每年 92,000 美元[61]。这一增长遭到了 100 多名专家的公开谴责，其中包括参与发明伊马替尼（imatinib）的科学家[61]。根据公司报告（表 1），2004 年至 2017 年，伊马替尼（imatinib）在全球创造了 430 亿美元的收入。

诺华公司获得了 EPO 授予的伊马替尼（imatinib）基础化合物的专利，该专利已于 2013 年到期[62]。此外，诺华公司还获得了 2016 年到期的 SPC 保证（例如，在荷兰[63]和法国[64]）。由于伊马替尼（imatinib）上市头两年（即 2001 年和 2002 年）的销售收入预计就足以收回研发投资，诺华公司实际上不太可能需要额外三年的市场专营权来收回其研发投资。

曲妥珠单抗（trastuzumab）和罗氏公司

第三个例子与曲妥珠单抗（trastuzumab）有关，这是由罗氏公司以商品名 Herceptin®出售的用于治疗乳腺癌的药物，由基因泰克（Genentech）公司研发。1998 年，该药物成功通过了 III 期临床试验，在等待美国食品药品监督管理局快速审批结果时，基因泰克公司签署了一份许可协议， 罗氏公司因此获得了该药在美国以外的全部授权[65]。该协议规定，罗氏公司将为产品开发活动支付里程碑款项 4000 万美元的预付款，并分摊全球开发成本，基因泰克公司将获得专利使用费[66]。1999 年曲妥珠单抗（trastuzumab）投入市场时，该药的销售收入为 3 亿瑞士法郎[67]，按历史汇率计算约为 2 亿美元[68]，相当于罗氏公司 4000 万美元前期投资的 5 倍。2004 年至 2017 年间，曲妥珠单抗（trastuzumab）的销售额累计达 340 亿美元（表 1）。

在欧洲，罗氏公司获得了曲妥珠单抗（trastuzumab）的专利保护，该专利已于 2012 年到期[69]；一些国家授予 SPC 将其独占权延长两年[70-72]。有关罗氏公司投资获得曲妥珠单抗（trastuzumab）授权的全部细节尚未披露，但这似乎是长期协议的一部分[67]，最终导致罗氏公司在 2009 年收购了基因泰克公司[73]。

虽然承认这一结论存在局限性，但是如果曲妥珠单抗（trastuzumab）上市第一年的销售额超过为取得曲妥珠单抗（trastuzumab）授权支付的前期投资的 5 倍，那么需要两年 SPC 保护来收回曲妥珠单抗（trastuzumab）投资成本的观点就值得怀疑。

表 2 索非布韦（sofosbuvir）、伊马替尼（imatinib）、曲妥珠单抗（trastuzumab）的重要日期以及相关保护期限依据法国授予的 SPCs[56,64,71]

药品	索非布韦（sofosbuvir）	伊马替尼（imatinib）	曲妥珠单抗（trastuzumab）
上市年份	2013	2001	1999
销售收入超过研发投资年份	2015	2003	2000
基础专利期满日	26/03/2028	25/03/2013	15/06/2012
SPC 期限	＞9 个月	＞3 年 8 个月	＞2 年 1 个月
SPC 期满日	17/01/2029	21/12/2016	29/07/2014

根据现有数据，授予 SPCs 的理由，即专利保护期限不足以收回研发投资[19]，对被调查的三种药物来说似乎都站不住脚。在每一个案例中，产品上市后 3 年内并且距离基本专利到期还有 10 年以上时间，销售收入就都超过了公司的研发投资。TRIPS 协议规定的 20 年专利期对收回相关的研发投资已经绰绰有余，证明对于某些（可能更多）药物来说，假定的一般都需要 SPCs 加以保护是不正确的。这些发现也强烈质疑 SPC 审批过程中时间考量的相关性。成本是衡量一家公司是否能够弥补开发或购买药品的投资的唯一相关因素，这需要有关药品开发的成本结构和公司自身投资的准确详细信息。

第五章 高药价侵害了药品可及性

根据健康权的含义，确保有需要的患者获得所有药品是各国的一项核心人权义务[74]。联合国最近的一份报告强调，多种因素阻碍了药品的获取，价格是至关重要的因素之一[75]。价格“太低”导致产品供应的限制或停止，而价格“太高”则阻碍了医疗保健系统确保所有患者都能获得药品的能力[76]。2017 年 5 月，世界卫生组织-荷兰政府公平定价论坛指出，药品定价已成为全球性问题，甚至影响到最富有的国家[77]。虽然许多因素阻碍了欧洲人获取药品（例如，生产质量问题或监管延误），但以下案例研究强调了（由专利或 SPC 市场专有权决定的）产品价格如何成为治疗的障碍，以及药品价格如何威胁到医疗保健系统的可持续性。第一个案例研究的对象是索非布韦（sofosbuvir），这是一种相对较新的药物，而第二个案例研究的是富马酸替诺福韦酯/恩曲他滨（TDF/FTC），它的市场独占权已接近尾声，这意味着授予 SPC 的考量因素尤其重要。

索非布韦（sofosbuvir）

如前所述，高效的丙型肝炎治疗药物索非布韦（sofosbuvir）以高价销售，给包括欧洲国家在内的全球卫生系统造成严重的财政负担[78]。这导致患者无法接

受治疗。在法国，2014 年以索非布韦（sofosbuvir）为基础的治疗总成本大约占药品总支出的 20% [79]，“从中期看，这将使医疗保健系统的可持续性面临风险”[80]。随后，政府在 2015 年将治疗配给限制给病情最严重的成年人 [79]。2016 年，这些限制被正式取消[81]。 据估计有 13 万名丙型肝炎患者，而每名患者的治疗费用为 2.8 万美元或者更多[82, 83]，DAA 费用继续削弱着法国的卫生系统。

罗马尼亚大约有 50 万到 100 万人感染了丙型肝炎，是欧洲范围内肝炎负担最重的国家，然而从 2015 年到 2016 年，治疗仅限于 5800 名患者[84]。意大利也面临着严重的丙型肝炎负担。2017 年，意大利卫生部同意允许个人使用未经注册的仿制药，因为医疗保健系统无法负担所有患者的治疗费用[85]。在爱尔兰，2017 年用于该国丙型肝炎项目的 3000 万美元预算实际上只够用半年，迫使当局拒绝新发病人接受治疗[86]。

同时，包括索非布韦（sofosbuvir）在内的重要直接抗病毒药物（DAAs）的仿制版本已经在全球市场上出现，从而导致仿制药竞争和价格大幅下降[87]；授予的专利也受到公民社会组织和其他行动者发起的授权后异议的影响[88]。无国界医生组织（MSF）于 2018 年底宣布，已获批使用仿制药丙型肝炎治疗，费用为 75 欧元，疗程为 12 周[89]。

除非考虑并实施自愿或非自愿许可等 TRIPS 灵活性条款，否则吉利德公司在欧洲的垄断地位将一直持续到 2029 年，使该公司能够在 2028 年原专利到期后继续收取高昂的价格。虽然索非布韦（sofosbuvir） 药 SPC 保护并没有明确威胁药品获取，但鉴于索非布韦（sofosbuvir） 的销售收入在上市大约两年后就超过了吉利德公司的研发投资，授予这样一份证书从而进一步防止仿制药竞争，当然会产生争议。

替诺福韦/恩曲他滨 TDF/FTC

TDF/FTC 最初由吉利德公司以 Truvada®为商品名上市，长期以来一直被用作治疗 HIV/AIDS 的有效抗逆转录病毒药物；世卫组织建议将其作为暴露前预防措施（PrEP），以保护高危人群免受艾滋病毒感染[90]。TDF/FTC 是替诺福韦(tenofovir) [91]和恩曲他滨(emtricitabine)的联合用药，两者均由吉利德公司研发[92]。吉利德公司在许多欧洲国家申请了 TDF/FTC 的 SPCs，这些 SPCs 将于 2020 年到期[93]。

然而，吉利德公司的 SPC 在法国和德国被撤销[94-96]。SPC 也在荷兰被驳回，同样被否决的还有吉利德公司在爱尔兰提出的禁止仿制药竞争的初步禁令请求[97,98]。在其他国家，如丹麦[99]和瑞士[100,101]，SPC 一直有效。在比利时，一家法院判决吉利德公司胜诉[102]。在适用 SPC 法规方面的分歧源于获得 SPC 授权要求的“有效基础专利”定义的不确定性，这是英国高等法院在 Teva 和其他企业诉吉利德案中最终提交给欧盟法院的一个问题[103,104]。

2016 年，欧洲疾病预防控制中心(ECDC)的一项调查显示，31/32 个欧洲国家将药物成本视为阻碍或限制 PrEP 有效性的一个问题，24 个国家认为这个问题非

常重要[105]。由于当时市场上没有仿制药，Truvada®的价格被认为是暴露前预防措施的主要障碍。截至 2017 年 10 月，TDF/FTC 的一些仿制版本已获 EMA 批准上市[106]，但由于相关 SPCs 的影响，这些产品并未在所有成员国上市。2018 年 7 月 25 日，欧盟法院将案件移交回国内法院，暗示应当撤销 SPC。

下面表 3 列出了在欧盟法院作出裁决之前，欧洲市场上的 TDF/FTC 仿制版本的零星供应情况。表 3 列出了不同国家 TDF/FTC 的 SPC 情况，其中还根据现有信息列出了舒发泰(Truvada®)和最便宜的仿制药的价格。由于欧洲各地没有统一的定价信息，各国之间的定价信息差别很大。因此，表 3 中的价格资料只用于说明同一国家内的仿制版本和专利版本之间的价格差异。该表格还详细说明了截至 2018 年 7 月 23 日仿制药的可获得性，以及某个国家是否报销了用于暴露前预防(PrEP)的 TDF/FTC。

表格 3 TDF/FTC 的 SPC 授权情况以及 PrEP 可及性

TDF/FTC	荷兰	比利时	英国	丹麦	挪威	法国	德国	瑞士	爱尔兰
SPC	驳回	初步禁令驳回	初步禁令驳回	有效	信息缺失	撤销	撤销	有效	初步禁令驳回
定价	平均零售价[107]	出厂价（不含税）[108]	参考价[109]	零售价[110]	最高零售价[111]	出厂价（不含税）[112]	零售价[113,114]	参考价[115]	零售价[116]
舒发泰(Truvada)价格	344	380	402	1110	550	295	819	773	400
最便宜的仿制药价格	48	N/A	N/A	N/A	243	139	53	N/A	85
原研药与仿制药的差价	86%	N/A	N/A	N/A	56%	53%	94%	N/A	79%
仿制药的可获得性	是[117]	否[103]	否[118]	否[99]	是[111]	是[119]	是[120]	否[115]	是[121]
报销	是[122]	是[123]	否[124,125]	信息缺失	是[126]	是[119]	待定[127]	否[128]	否[129]

注：价格是 2018 年 7 月 23 日口服 30 剂 TDF/FTC 的价格，以欧元为单位。各国货

币均以 2018 年 7 月 23 日汇率兑换成欧元。

在 SPC 被驳回或撤销的地方，可以买到廉价的 TDF/FTC 仿制药，例如，在爱尔兰、法国和荷兰。除了比利时，没有任何一个国家在 SPC 有效的情况下对 PrEP 实行报销。虽然没有关于所列国家使用 PrEP 的价格函数的全面数据，但可以合理地假定，很少有人能够负担得起每月 400 美元或更多的治疗费用。这些高昂的价格，加上缺乏报销，迫使个人在网上购买仿制药[131]。在英格兰，用于 PrEP 的仿制药只能在一项由 1 万人参与的临床试验中获得[125,126]。然而，由于供不应求，英国国民卫生服务(NHS)开始推动仿制药品的进口，今年早些时候，伦敦一家诊所开始销售非专利药品[132]。值得注意的是，TDF/FTC 仿制药已经在全球市场上销售了 10 多年。

总的来说，这项分析表明， 舒发泰(Truvada®)不受专利保护的决定可以使 TDF/FTC 仿制药在欧洲广泛使用 [106]。由于仿制药价格在可获得仿制药的国家下降了 53-94%，这种情况可能会对 PrEP 计划的可负担性、TDF/FTC 作为 PrEP 的报销状况、以及使用者自己支付药品的能力产生深远的影响。

第六章 SPCs 的社会成本

SPCs 也会带来“社会成本”。 虽然社会成本的概念仍然是一个有争议的问题，但是 K. William Kapp 将其描述为经济活动造成的有形和无形的损害和损失的经济问题……这些损害和损失没有计入应当对其负责的成本帐户，而是转移到第三人、整个社会或子孙后代并由他们承担[133]。Kapp 后来扩大了这一概念，将私人和公共决策的所有损害和有害影响都包括在内，前提是它们是因追求私人利益而造成的[133]。

近年来，在诸如环境问题[134]等背景下，社会成本因素变得愈发重要，但在通过商业秘密索赔囤积信息阻碍竞争方面也被提及[135]。如上所述，高昂的药品价格限制了国家资源的最佳利用，迫使各国实行医疗定量配给，从而侵害了患者享有的健康权。除了个人被拒绝治疗，可能造成不必要的痛苦或死亡之外，SPCs 的社会成本可以表述为机会成本，即医疗系统投资其他药物、商品、医疗服务或医疗质量的能力受到阻碍。虽然超出了本研究的范围，但 SPCs 的社会成本扩大特别适合于进一步研究，也是政策考虑的重点。

尽管 SPCs 的目的是激励创新，但它们可能阻碍救命药物的可获得性和可负担性。因此，这一工具似乎没有反映公共卫生目标和私营行业激励之间最初打算实现的利益平衡。本研究报告中的证据令人有理由担心，即授予额外的药品独占权是否正在侵蚀人人获得药品的机会，从而有利于与研发资金无关的利润，而不是社会成本。

第七章 建议和结论

基于对有限数量药物（索非布韦（sofosbuvir），曲妥珠单抗（trastuzumab）和伊马替尼（imatinib））的销售收入和研发投资的研究，看来欧盟 SPC 制度可

能是基于一个错误的前提，即公司需要更长的独占期来补偿批准上市过程中有效保护期的“损失”，使它们能够收回研发投资。SPC 制度导致的仿制药竞争延迟造成所分析的三种药品价格上涨，似乎对社会造成不必要的成本；这个成本既可以用财务术语也可以用“社会”术语表达。由于医疗保健系统或患者无法负担基本药物，SPC 制度最终可能导致不必要的痛苦和/或死亡。

这项研究提供的证据表明，需要对支持 SPC 制度的假设进行更彻底的评估。我们承认上述案例研究涉及的药物数量有限，因此需要进行包含更多药物的类似研究。鉴于目前欧洲对知识产权激励措施争论不休，欧洲委员会就此问题提供适当的证据变得至关重要。此外，获取制药公司实际研发成本数据的障碍进一步表明，需要提高透明度，以便公众能够审查医疗支出。这项研究提出了一些问题，比如在药品上同时授予 SPCs 是否会给公众带来利益，或者至少需要对这一制度和授予 SPCs 的方式进行根本性的改革。在授予 SPC 时，时间和成本概念的混合似乎是特别有问题的。

参考文献

1. Chabrol F, David P-M, Krikoriand G. Rationing hepatitis C treatment in the context of austerity policies in France and Cameroon: a transnational perspective on the pharmaceuticalization of healthcare systems. *Soc Sci Med.* 2017;187:243-5. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.03.059.

2. World Health Organization. *Global report on access to hepatitis C treatment*. Geneva: World Health Organization; 2016.

3. European Commission. *Joint report on health care and long-term care systems & fiscal sustainability, volume 1.* Brussels: European Commission; 2016.

4. Council of the European Union. Council conclusions on strengthening the balance in the pharmaceutical systems in the EU and its Member States (2016/C 269/06). Luxembourg: OJ C269/31; 2016.

5. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. EFPIA statement on the Commission’s proposal to introduce an SPC manufacturing waiver, weakening Europe’s knowledge based economy. 25 May 2018. Available from: https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/28052018-efpia-statement-on-the-commission-s-proposal-to-introduce-an-spc-manufacturing-waiver-weakening-europe-s-knowledge-based-economy/. Accessed 11 December 2019.

6. Hitchcock J, Tugal B. The latest thinking on best strategies on use of supplementary certificates. *Int J Med Mark*. 2003;3:220-5.

7. Howard L. Strategic use of supplementary protection certificates. *J Generic Med.*

2009;6:284-91. https://doi.org/10.1057/jgm.2010.17. Accessed 11 December 2019.

8. Whitehead B, Jackson S, Kempner R. Managing generic competition and patent strategies in pharmaceutical industry. *J Intellect Property Law Pract*. 2008;3:226-35.

9. Mazer EH. Supplementary protection certificates in the European Economic Community. *Food Drug Law J*. 1993;48:571-6.

10. Medicines for Europe. Supplementary protection certificates: manufacturer waiver – benefits & myths. Brussels: Medicines for Europe; 2017.

11. European Union. Regulation (EU) 2019/933 amending Regulation (EC) No 469/2009 concerning the supplementary protection certificate for medicinal products. Luxembourg: OJ L153/1; 2019.

12. Collis H. Drug lobby's market protections. Brussels: Politico; 10 May 2017.

13. Médecins Sans Frontières. Open submission on supplementary protection certificates for medicinal products in the European Union. 2017.

14. Max Planck Institute. Study on the legal aspects of supplementary protection certificates in the EU. Luxembourg: European Commission; 2018.

15. Copenhagen Economics. Study of the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards. Luxembourg: European Commission; 2018.

16. Charles Rivers Associates. Assessing economic impact of changing exemption provisions during patent and SPC protection in Europe. Luxembourg: European Commission; 2017.

17. Mejer M. 25 years of SPC protection for medicinal products in Europe: insights and challenges. Luxembourg: European Commission; 2017.

18. Kyle M. Economic analysis of supplementary protection certificates in Europe. Luxembourg: European Commission; 2017.

19. The Council of the European Communities. Regulation (EEC) 1768/92 concerning the creation of a supplementary protection certificate for medicinal products. Luxembourg: OJ L182/1; 1992.

20. May CH, Sell SK. *Intellectual Property: A Critical History*. Boulder: Lynne Rienner; 2006.

21. Löfgren H, Williams O. The new political economy of pharmaceuticals: conformity and resistance in the Global South. In: Löfgren H, Williams O, editors. *The New Political Economy of Pharmaceuticals: Production, Innovation and TRIPS in the Global South*. London: Palgrave; 2013. pp. 1-28.

22. World Trade Organization, Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS), 1869 UNTS 299, 33 ILM 1197 (1994). Marrakesh. 1994.

23. Drahos P, Braithwaite J. Hegemony based on knowledge: the role of intellectual property. In: Chen J, Walker G, editors. *Balancing act: law, policy and politics in globalisation and global trade*. Annandale: Federation Press; 2004. pp. 204-23.

24. World Health Organization. Access to medicines. *WHO Drug Inf*. 2005;19:236-41.

25. United States Congress. Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984, Pub. L. No. 98-417; Washington D.C. 1984.

26. United States Code. Title 35-Patents, Part II, Chapter 14-Issue of Patent, §156 Extension of patent term, 35 USC §156. United States. 2015.

27. Engelberg A. Special patent provisions for pharmaceuticals: Have they outlived their usefulness? A political, legislative and legal history of U.S. law and observations for the future. *J Law Technology*. 1999;39:389-435.

28. LOI no 90-510 du 25 juin 1990 tendant à rendre identique, pour les médicaments et les autres produits, la durée effective de la protection assurée par les brevets. JORF n°147 du 27 juin 1990 page 7488.

29. L. 19 ottobre 1991, n. 349. Disposizioni per il rilascio di un certificato complementare di protezione per i medicamenti o i relativi componenti, oggetto di brevetto.

30. Dylst P, Vulto A, Simoens S. Overcoming challenges in market access of generic medicines in the European Union. *J Generic Med*. 2012;9:21-8. https://doi.org/10.1177/1741134312441107. Accessed 11 December 2019.

31. El-Said H, El-Said M. TRIPS-plus implications for access to medicines in developing countries: lessons from Jordan-United States free trade agreement. *J World Intellect Property*. 2007;10:438-75.

32. Akaleephan C, Wibulpolprasert S, Sakulbumrungsil R, Luangruangrong P, Jitraknathee A, Aeksaengsri A, et al. Extension of market exclusivity and its impact on the accessibility to essential medicines, and drug expense in Thailand: analysis of the effect of TRIPs-plus proposal. *Health Policy*. 2009;181:174-82.

https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2008.12.009. Accessed 11 December 2019.

33. Harris T, Nicol D, Gruen N. *Pharmaceutical patent review report*. Canberra: IP Australia; 2013.

34. European Union. Canada-European Union Comprehensive Economic and Trade Agreement Implementation Act. Luxembourg: OJ L11/23; 2017.

35. Bagnoli P, Busbyl C. Patent restoration and the cost of pharmaceuticals. Ottawa: Office of the Parliamentary Budgetary Officers of Canada; 2018.

36. European Union. Regulation (EC) 469/2009 concerning the supplementary protection certificate for medicinal products. Luxembourg: OJ L152/1; 2009.

37. Grabowski HG, Vernon JM. Effective patent life in pharmaceuticals. *Int J Technol Manag*. 2000;19:98-120. https://doi.org/10.1504/IJTM.2000.002803. Accessed 11 December 2019.

38. European Parliament. Resolution on EU options for improving access to medicines (2016/2057(INI)), 2017.

39. Ricciardi W, Barros PP, Bourek A, Brouwer W, Lehtonen L, McKee M, et al. Innovative payment models for high-cost innovative medicines – Report of the Expert Panel on effective ways of investing in Health. Luxembourg: European Commission; 2018.

40. de Jongh T, Radauer A, Bostyn S, Poort J. Effects of supplementary protection mechanisms for pharmaceutical products. Amsterdam: Technopolis Group; 2018.

41. European Commission. Impact assessment – Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council amending Regulation (EC) No 469/2009 concerning the supplementary protection certificate for medicinal products. SWD (2018) 240 final. Brussels: European Commission; 2018.

42. Harris R. R&D Costs for Cancer Drugs Are Likely Much Less Than Industry Claims, Study Finds. Washington: NPR; 2017.

43. Médecins Sans Frontières. Lives on the Edge: Time to align medical research and development with people's health needs. 2016.

44. Prasad V, Mailankody S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1569-75.

45. Adams C, Brantner V. Estimating the Cost of New Drug Development: Is It Really $802 Million? *Health Affairs*. 2006;25. https://doi.org/10.1377/hlthaff.25.2.420. Accessed 11 December 2019.

46. DiMasi J, Grabowski H, Hansenc R. Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs. *J Health Econ*. 2016;47:20-33. https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012. Accessed 11 December 2019.

47. Gilead. Fourth quarter and full year financial results 2004-2017. Available from: https://www.gilead.com/news/press-releases/. Accessed 11 December 2019.

48. Roche. Financial reports 2004-2017. Available from: https://www.roche.com/investors/downloads.htm. Accessed 11 December 2019.

49. Novartis. Annual reports 2004-2017. Available from: https://www.novartis.com/investors/novartis-annual-reporting-suite/annual-report-and-20-f-archive#ui-id-3=1. Accessed 11 December 2019.

50. Morris C. America's most expensive prescription drugs. New Jersey: CNBC; 2017.

51. Krauskopf L, Basu A. Gilead bets $11billion on hepatitis in Pharmasset deal. New York: Reuters; 2011.

52. Gilead. Press Release: U.S. Food and Drug Administration approves Gilead's Sovaldi™ for the treatment of chronic hepatitis C. 6 December 2013. Available from: https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2013/12/us-food-and-drug-administration-approves-gileads-sovaldi-sofosbuvir-for-the-treatment-of-chronic-hepatitis-c. Accessed 11 December 2019.

53. Sovaldi (sofosbuvir). An overview of Sovaldi and why it is authorised in the EU. London: European Medicines Agency; 2019.

54. European Patent Register, EP2203462 (Gilead. Nucleoside phosphoramidate prodrugs). Munich. 2014. https://register.epo.org/application?number=EP08732818&lng=en&tab=main. Accessed 11 December 2019.

55. European Patent Register, EP2604620 (Gilead. Modified fluorinated nucleoside analogues). Munich. 2016. https://register.epo.org/application?number=EP13152340. Accessed 11 December 2019.

56. National Industrial Property Institute of France, Supplementary Protection Certificate FR14C0082. https://bases-brevets.inpi.fr/en/document-

en/FR14C0082.html?p=5&s=1576078625187&cHash=1775515fafe3642917f44bedbd6dc29e. Accessed 11 December 2019.

57. Swedish Patent Database, Supplementary Protection Certificate SE 1490066-6. https://was.prv.se/spd/search?tab=4&lang=en. Accessed 11 December 2019.

58. The State Patent Bureau of the Republic of Lithuania, Supplementary Protection Certificate C2203462/PA2014040. https://www.vpb.lt/db_eu_patentai/papildoma_apsauga.php?db=vpb_europat&idappli=X1250046&extidpatent_old=2203462&extidappli_pagr=08732818.3&id=. Accessed 11 December 2019.

59. Industrial Property Office of the Slovak Republic, Supplementary Protection Certificate PDO5029-2014. https://wbr.indprop.gov.sk/WebRegistre/DodatkoveOchranneOsvedcenie/Detail/5029-2014. Accessed 11 December 2019.

60. Vasella D. *Magic Cancer Bullet: How a Tiny Orange Pill May Rewrite Medical History*. Harper Collins: New York; 2003.

61. Jones GH, Carrier MA, Silver RT, Kantarjian H. Strategies that delay or prevent the timely availability of affordable generic drugs in the United States. *Blood*. 2016;127:1398-402. https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-680058. Accessed 11 December 2019.

62. European Patent Register, EP0564409 (Novartis. Pyrimidin derivatives and process of their preparation). Munich. 2000. https://register.epo.org/application?number=EP93810219&tab=main. Accessed 11 December 2019.

63. Oosting B, van den Bos H. The Hague court confirms paediatric extension of SPC for former EU orphan drug imatinib. Lexology; 2016. Available from: https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=c45e5f48-de26-46f6-afc8-8c13c2eabb63. Accessed 11 December 2019.

64. National Industrial Property Institute of France, Supplementary Protection Certificate FR02C0012 (Novartis. Imatinib mesilate). France. 2014. https://bases-brevets.inpi.fr/en/document-en/FR02C0012.html?p=5&s=1576080671877&cHash=9608a45d568e01d4bbcefd69ae640561. Accessed 11 December 2019.

65. Genentech. Press Release: Roche and Genentech sign licensing agreement for Herceptin. 1998. Available from: https://www.gene.com/media/press-releases/4778/1998-07-06/roche-and-genentech-sign-licensing-agree. Accessed 11

December 2019.

66. Genentech. Press Release: 2nd Quarter Results. 1998. Available from: https://www.gene.com/media/press-releases/4777/1998-07-14/genentech-reports-1998-2nd-quarter-resul. Accessed 11 December 2019.

67. Roche. Annual report. KU Leuven Library; 1999. Available from: https://bib.kuleuven.be/files/ebib/jaarverslagen/ROCHE_1999.pdf. Accessed 11 December 2019.

68. OFX. Yearly average exchange rates. 2019. Available from: https://www.ofx.com/en-au/forex-news/historical-exchange-rates/yearly-average-rates/.

69. European Patent Register, EP0590058 (Genentech, Humanized heregulin antibody). Munich. 2004. https://register.epo.org/application?number=EP92914220&tab=main. Accessed 11 December 2019.

70. Swiss Federation Institute of Intellectual Property, Supplementary Protection Certificate, C00590058/01 (Genentech, Humanized heregulin antibody). Bern. 2005. https://www.swissreg.ch/srclient/en/spc/C00590058/01. Accessed 11 December 2019.

71. The National Industrial Property of France (INPI), CCP de médicament (SPC), FR04C0007 (Genentech, Humanized heregulin antibody). Paris. 2010. https://bases-brevets.inpi.fr/en/document-en/FR04C0007.html. Accessed 11 December 2019.

72. Intellectual Property Office of the United Kingdom, Supplementary Protection Certificate, SPC/GB04/015 (Genentech, Humanized heregulin antibody). Newport. 2012. https://www.ipo.gov.uk/p-find-spc-bypatent-results.htm?number=EP0590058. Accessed 11 December 2019.

73. Pollack A. Roche agrees to buy Genentech for $46.8 billion. New York: *New York Times*; 2009.

74. Human Rights Council. Resolution: Access to Medicines in the Context of the Right of Everyone to the Highest Attainable Standard of Physical and Mental Health. A/HRC/RES/12/24. 2009.

75. United Nations. Report of the United Nations Secretary-General's high-level panel on access to medicines. 2016.

76. World Health Organization. Medicines shortages: global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems. *Drug Inf*. 2016;30:181-5.

77. Hirschler B. How drugmakers face global push-back on high prices. New York: Reuters; 2017.

78. Iyengar S, Tay-Teo K, Vogler S, Beyer P, Wiktor S, de Joncheere K, et al. Prices, costs, and affordability of new medicines for hepatitis C in 30 countries: an economic analysis. *PLoS Med*. 2016;13:e1002032. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002032. Accessed 11 December 2019.

79. Mouterde AL, Bocquet F, Fusier I, Paubel P. Hepatitis C: how has France limited the expenses related to new treatments? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16:655-7. https://doi.org/10.1080/14737167.2016.1247696. Accessed 11 December 2019.

80. Inspection Générale des Affaires Sociales. Rapport: Evaluation medico-économique en santé 2014 No 2014-066R.

81. Ministère de la Solidarité et de la Santé. Commmuniqué – Accès universel aux traitements contre l'hépatite C: Marisol Touraine obtient une baisse de prix significative. 2016. Available from: https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/acces-universel-aux-traitements-contre-l-hepatite-c-marisol-touraine-obtient. Accessed 11 December 2019.

82. *Le Figaro*. Un médicament efficace contre l'hépatite C vient d'être autorisé à la vente en pharmacie. Paris: *Le Figaro*; 2018.

83. Hépatite C. Les médicaments de Gilead bientôt disponibles en pharmacie. Paris: BFMTV; 2018.

84. Preda CM, Popescu CP, Baicus C, Voiosu TA, Manuc M, Pop CS, et al. Real-world efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/r+dasabuvir+ribavirin in genotype 1b patients with hepatitis C virus cirrhosis. *Liver Int*. 2018;38:602-10. https://doi.org/10.1111/liv.13550. Accessed 11 December 2019.

85. Bocci M. Via libera all'acquisto dei generici all'estero. Rome: *la Repubblica*; 2017.

86. Cullen P. Hepatitis C patients unable to get drugs due to funding problems. Dublin: *Irish Times*; 2017.

87. Patent Opposition Database. Available from: https://www.patentoppositions.org/en/drugs/sofosbuvir. Accessed 11 December 2019.

88. Médecins Sans Frontières. Press Release: MSF secures lower price for generic

hepatitis C treatment. Geneva; 2017. Available from: https://www.msf.org/msf-secures-lower-price-generic-hepatitis-c-treatment. Accessed 11 December 2019.

89. Médecins Sans Frontières. Press release: Appeal lodged against decision to uphold Gilead's patent on hepatitis C drug. Paris; 2018. Available from: https://www.msf.org/appeal-lodged-against-decision-uphold-gileads-patent-hepatitis-c-drug. Accessed 11 December 2019.

90. World Health Organization. WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis (PrEP) of HIV infection. Geneva: Module 6: Pharmacists; 2017.

91. World Intellectual Property Organization, Patentscope, WO9905150 (Gilead. Nucleotide analog composition and synthesis method). Geneva. 1999. https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO1999005150&_cid=P11-K41HSV-36659-1. Accessed 11 December 2019.

92. World Intellectual Property Organization, Patentscope, WO9111186 (Gilead. Method and compositions for the synthesis of Bch-189 and related compounds). Geneva. 1991. https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO1991011186&_cid=P11-K41HW3-37409-1. Accessed 11 December 2019.

93. Pelé S, Thill-Tayara M, Schaffner M, Mitouard S, Devinant C. Combination of active ingredients – scope of protection – Gilead. Lexology; 2018. Available from: https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=dba23973-b2d2-4949-8e79-4b73415d8a55. Accessed 11 December 2019.

94. *Biogaran v Gilead*. RG 17/09565: Paris Court of First Instance; 2018.

95. The SPC Blog. France – Paris Court of First Instance nullifies Truvada SPC. 2018. Available from: http://thespcblog.blogspot.com/2018/05/france-paris-court-of-first-instance.html. Accessed 11 December 2019.

96. The SPC Blog. Germany – Gilead's SPC for Truvada nullified by the Federal Patent Court. 2018. Available from: http://thespcblog.blogspot.com/2018/05/germany-gileads-spc-for-truvada.html. Accessed 11 December 2019.

97. Leavitt A, Lynch J. Gilead versus generics in Ireland – summary of case and observations from court. Dublin: Act-Up Dublin; 2017.

98. Paul M. Gilead loss of generic HIV drug battle a boost for gay community. Dublin: *Irish Times*; 2017.

99. The SPC Blog. Denmark – Gilead successfully enforces its SPC for Truvada.

2018. Available from: http://thespcblog.blogspot.com/2018/03/denmark-gilead-successfully-enforces.html. Accessed 11 December 2019.

100. *Mepha Pharma AG vs. Gilead*. O2017_001: Swiss Federal Patent Court; 2017.

101. The SPC Blog. Switzerland – Truvada and moving away from the 'infringement test' for future SPCs for combination products. 2018. Available from: http://thespcblog.blogspot.com/2018/06/switzerland-truvada-and-moving-away.html. Accessed 11 December 2019.

102. *Gilead vs. Mylan*. C/17/00048: Brussels Court of Commerce; 2017.

103. *Teva and others vs. Gilead*. [2017] EWHC 13 (Pat): England and Wales High Court (Patent Court); 2017.

104. Boulet P. CJEU ruling on Truvada recalls 'evergreening' goes against public health interests. Medicines Law & Policy; 2018. Available from: https://medicineslawandpolicy.org/2018/09/cjeu-ruling-on-truvada-recalls-evergreening-goes-against-public-health-interests/. Accessed 11 December 2019.

105. European Centre for Disease Prevention and Control. Evidence brief: Pre-exposure prophylaxis for HIV prevention in Europe. Stockholm: ECDC; 2016.

106. *Teva vs. Gilead*. C-121-17: Court of Justice of the European Union; 2018.

107. Medicijnkosten. Zorgintituut Nederland. Available from: https://www.medicijnkosten.nl.

108. Vergoedbare geneesmiddelen. Riziv. Available from: http://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/nl/Public/ProductSearch.

109. British National Formulary. Medicines Complete, The Royal Pharmaceutical Society. Available from: https://about.medicinescomplete.com/#/content/bnf/_180330626?hspl=truvada#DMD9098011000001105.

110. Danish Medicines Agency. Database Medicinpriser.dk. Available from: https://medicinpriser.dk/default.aspx.

111. Legemiddelsøk. Norwegian Medicines Agency. Available from: https://www.legemiddelsok.no.

112. Fiche de presentation Truvada. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Available from:

http://medicprix.sante.gouv.fr/medicprix/detailPresentation.do?parameter=afficherPresDetail&idPresentation=49800.

113. ABDATA: Pharma-Daten-Service. Mediengruppe Deutscher Apotheker. Available from: http://abdata.de/datenangebot/abda-datenbank/.

114. Arzneimitteldatenbank. Arznei-telegramm®. Available from: https://www.arznei-telegramm.de/01atd_info1.php3.

115. Medikamentensuche. Mymedi.ch. Available from: https://www.mymedi.ch/.

116. IPU product file. Irish Pharmacy Union. Dublin. Available from: https://ipu.ie/home/ipu-product-file/.

117. Pharmaceutisch Weekblad. PrEP verkrijgbaar voor € 50 per maand. Den Haag: PW04; 2018.

118. Wilson C. Massive drop in London HIV rates may be due to internet drugs. London: *New Scientist*; 2018.

119. La PrEP: AIDES; 2018. Available from: https://www.aides.org/prep. Accessed 11 December 2019.

120. PrEP will soon be available for €50 in Germany, starting in seven cities. Berlin: Deutsche Aidshilfe; 2017. Available from: https://www.aidshilfe.de/meldung/prep-will-soon-available-50-euros-germany-starting-seven-cities. Accessed 11 December 2019.

121. Halpin H. A HIV prevention drug is being made available to Irish pharmacies at a 70% cheaper cost. Dublin: TheJournal.ie; 2017.

122. Hiv-preventiepil PrEP na jarenlange lobby in Nederland vergoed, Aidsfonds mist urgentie bij minister. Amsterdam: AT5; 2018. Available from: http://www.at5.nl/artikelen/184165/hiv-preventiepil-prep-na-jarenlange-lobby-in-nederland-vergoed-aidsfonds-mist-urgentie-bij-minister. Accessed 11 December 2019.

123. Geneesmiddel in PrEp om een HIV-infectie te voorkomen: terugbetaling vanaf 1 juni 2017. Riziv; 2017. Available from: http://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/wijzigingen/Paginas/geneesmiddelen-PrEp-HIV.aspx#.W0jMyGePXXo. Accessed 11 December 2019.

124. PrEP on the NHS. London: I Want PrEP Now. Available from: https://www.iwantprepnow.co.uk/prep-on-the-nhs. Accessed 11 December 2019.

125. Collis H. England's HIV prevention trial to test generic Truvada. Brussels: Politico; 2017.

126. Duffy N. Norway to provide free HIV-preventing PrEP drugs to at-risk gay men. London: Pink News; 2016.

127. Schwinn M. HIV-prophylaxe soll krankenkassenleistung werden. Munich: *Süddeutsche Zeitung*; 2018.

128. PrEP Zürich: Aide Suisse Contre le Sida. Available from: https://www.aids.ch/en/faq/protection-risk/prep.php. Accessed 11 December 2019.

129. Finnegan B. More affordable PrEP to be made available in Irish pharmacies. Dublin: GCN; 2017.

130. XE. Available from: www.xe.com.

131. Coleman R, Prins M. Options for affordable pre-exposure prophylaxis (PrEP) in national HIV prevention programmes in Europe. *Euro Surveill*. 2017;22. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.42.17-00698. Accessed 11 December 2019.

132. Butterworth B. Europe's largest sexual health clinic launches PrEP service due to huge demand. London: Pink News; 2018.

133. Neves V. The theory of social costs of K. William Kapp: Some notes on Sebastian Berger's *The Social Costs of Neoliberalism*. *Forum Soc Econ*. 2018:1-13. https://doi.org/10.1080/07360932.2018.1481127. Accessed 11 December 2019.

134. Choe S-C, Kim W. Globalization and Urbanization in the Republic of Korea. In: Yusuf S, Evenett S, Wu W, editors. *Facets of Globalization: International and Local Dimensions of Development*. World Bank Discussion Paper No. 415; 2001.

135. Bridy A. Trade secret prices and high-tech devices: how medical device manufacturers are seeking to sustain profits by propertizing prices. *Tex Intell Prop LJ*. 2009;17:187-222.

药品补充保护证书及其对欧盟药物获取的影响：索非布韦（sofosbuvir）、曲妥珠单抗（trastuzumab） 和伊马替尼（imatinib）的案例研究

近年来，由于药品价格高昂，高收入国家的公共卫生系统承受着越来越大的压力，其根本原因之一是制药企业享有市场垄断。知识产权保护扩张形式，包括在药品专利期满后延长独占权期限，加剧了这些垄断。

在欧盟，这种做法规定在补充保护证书制度中，这是 1768/92/EEC 法规(现为 469/2009/EC 法规，已修订)正式引入的。经过 20 多年的实施，最近关于其功能和影响的调查结果对授予 SPCs 的常见理由提出质疑。同样，也有人提出了合理的问题，即 SPCs 对及时获得负担得起的药品的负面影响。

在对三种用于丙型肝炎和癌症治疗的药物进行分析的基础上，本文批判性地阐述了 SPCs 的政策依据。然后，分析了在欧洲获取丙型肝炎药物和艾滋病治疗的障碍，强调了引入 SPCs 的社会成本。规范分析和实证分析都表明，支持 SPC 制度的常见理由是非常值得怀疑的。额外的 SPC 独占权也严重延迟了竞争，并在欧洲国家维持高药价。最终，授予这种延长的药品专有权可能会导致不必要的痛苦，并成为侵害所有人获得药品机会的一个因素。

胡元琼：无国界医生“病者有其药”项目的高级法律和政策顾问；伦敦大学亚非学院、法学院博士后研究员。DIMITRI EYNIKEL 是无国界医生组织的宣传顾问。PASCALE BOULET 是一名医药法律和政策顾问。GAELLE KRIKORIAN 是无国界医生组织的政策负责人。

TWN 知识产权系列是第三世界网络发布的一系列论文，从第三世界的角度对知识产权保护进行批判性分析。尤其关注世贸组织《与贸易有关的知识产权协定》（TRIPS）及其对发展中国家的影响。