

redakcja naukowa
Marek Świerczyński

Biologiczne produkty lecznicze

Aspekty prawne



Wolters Kluwer

redakcja naukowa
Marek Świerczyński

Dariusz Fuchs, Paweł Lenarczyk
Natalia Łojko, Marek Świerczyński
Zbigniew Więckowski, Łukasz Żarnowiec

Biologiczne produkty lecznicze

Aspekty prawne

Stan prawny na 1 września 2016 r.

Recenzent

Prof. UO Dariusz Szostek

Wydawca

Izabella Małecka

Redaktor prowadzący

Joanna Maź

Opracowanie redakcyjne i łamanie

JustLuk

Poszczególne rozdziały napisali:

Wstęp – M. Świerczyński

Rozdział 1 – M. Świerczyński

Rozdział 2 – N. Łojko

Rozdział 3 – N. Łojko (pkt 2.4. – M. Świerczyński)

Rozdział 4 – Z. Więckowski

Rozdział 5 – Ł. Żarnowiec, M. Świerczyński

Rozdział 6 – P. Lenarczyk

Rozdział 7 – D. Fuchs

© Copyright by

Wolters Kluwer SA, 2016

ISBN: 978-83-8092-755-1

Dział Praw Autorskich

01-208 Warszawa, ul. Przyokopowa 33

tel. 22 535 82 19

e-mail: ksiazki@wolterskluwer.pl

www.wolterskluwer.pl

księgarnia internetowa www.profinfo.pl

SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów	9
Wstęp	15
Rozdział I. Definicja leków biologicznych oraz kluczowe problemy prawne	21
1. Wprowadzenie	21
2. Pojęcie leków biologicznych w kontekście biotechnologii	22
3. Historia leków biologicznych	25
4. Leki biologiczne w Polsce	26
5. Rodzaje leków biologicznych i konsekwencje ich rozróżnienia	28
6. Leki biopodobne	30
7. Leki biologiczne w systemie patentowym	32
8. Wyłączność danych i wyłączność rynkowa a leki biologiczne	41
9. Odrębności rejestracyjne leków biologicznych	45
10. Monitorowanie bezpieczeństwa leków biologicznych	47
11. Refundacja leków biologicznych	48
12. Dystrybucja	52
13. Problem zamiennictwa leków biologicznych	53
14. Rozwój telemedycyny oraz systemu e-zdrowia	56
15. Podsumowanie	58
Rozdział II. Rejestracja leków biologicznych i monitorowanie bezpieczeństwa terapii biologicznych	60
1. Wprowadzenie	60
2. Geneza regulacji dotyczących rejestracji produktów biologicznych	60
3. Rejestracja biologicznych produktów leczniczych	61
3.1. Uwagi ogólne	61
3.2. Rejestracja leków biologicznych oryginalnych	62
3.3. Rejestracja leków biopodobnych	63
3.4. Leki biopodobne a leki generyczne	64

4. Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności terapii produktami leczniczymi biologicznymi	67
Rozdział III. Refundacja leków biologicznych	72
1. Wprowadzenie	72
2. System refundacyjny w Polsce	72
2.1. Zasada pozytywnego koszyka świadczeń gwarantowanych	72
2.2. Refundacja leków	75
2.3. Specyfika leków biologicznych w refundacji	80
2.4. Znaczenie instrumentów dzielenia ryzyka dla leków biologicznych	84
3. Refundacja a zamiennictwo leków biologicznych	91
3.1. Uwagi ogólne	91
3.2. Zamiennictwo apteczne	91
3.3. Zamiennictwo terapii szpitalnych	93
4. Konieczne zmiany w systemie refundacyjnym uwzględniające szczególny charakter leków biologicznych	98
Rozdział IV. Dystrybucja krajowa leków biologicznych	100
1. Wprowadzenie	100
2. Dystrybucja – ujęcie ogólne	101
2.1. Problemy definicyjne	101
2.2. Obrót a dystrybucja	103
3. Obrót detaliczny	104
3.1. Uwagi ogólne	104
3.2. Apteka	105
3.2.1. Wprowadzenie	105
3.2.2. Kierownik apteki	107
3.2.3. Wymogi lokalowe	108
3.2.4. Dostępność produktów leczniczych w aptece	108
4. Obrót hurtowy	109
4.1. Uwagi ogólne	109
4.2. Hurtownia farmaceutyczna	109
4.3. Dobra Praktyka Dystrybucyjna	110
4.3.1. Wprowadzenie	110
4.3.2. Leki biologiczne – szczególne wymogi dystrybucji	113
4.4. WHO – Dobra Praktyka Dystrybucyjna	114
4.5. Dobra Praktyka Wytwarzania	115
5. Podsumowanie części ogólnej	115
6. Dystrybucja szpitalna leków biologicznych	116
6.1. Uwagi wprowadzające	116
6.2. Kategorie dostępności refundacyjnej leków biologicznych	117
6.3. System zamówień publicznych a ustawa refundacyjna	120
6.3.1. Uwagi ogólne	120

6.3.2. Ceny maksymalne	120
6.3.3. Zamiennictwo (substytucja)	122
6.4. Zamówienia publiczne – analiza pod kątem specyfiki leków biologicznych	124
6.4.1. Dozwolony zakres określania przedmiotu zamówienia	124
6.4.2. Kryteria wyboru oferty w postępowaniach przetargowych na leki biologiczne	130
6.5. Wytyczne organów administracji publicznej w przedmiocie zamiennictwa (substytucji) leków biologicznych	134
7. Studium prawnoporównawcze zjawiska zamiennictwa leków biologicznych	139
7.1. Uwagi ogólne	139
7.2. Wielka Brytania	139
7.3. Francja	142
7.4. Niemcy	144
7.5. Dyrektywa wykonawcza Komisji 2012/52/UE	145
8. Podsumowanie końcowe	146
8.1. Uwagi ogólne	146
8.2. Specyfika leków biologicznych – istota	148
8.3. Specyfika leków biologicznych – odrębność	150
8.4. Raport regulacyjny – postulat branżowy	151
8.5. Postulaty <i>de lege ferenda</i>	154
Rozdział V. Dystrybucja międzynarodowa leków biologicznych	157
1. Wprowadzenie	157
2. Ustalanie prawa właściwego	159
3. Prawo właściwe dla zobowiązań z umów obejmujących obrót lekami biologicznymi – uwagi wprowadzające	164
4. Konwencja wiedeńska o międzynarodowej sprzedaży towarów a leki biologiczne	166
5. Poszukiwanie prawa właściwego dla umowy sprzedaży za pośrednictwem norm kolizyjnych zawartych w rozporządzeniu Rzym I	178
6. Ceny i marże sztywne według polskiej regulacji refundacyjnej oraz jej zakres przestrzenny	190
7. Sztywne ceny i marże w kontekście wywozu leków	193
8. Eksterytorializm polskiej ustawy refundacyjnej	196
9. Przepisy o cenach i marżach sztywnych jako przepisy wymuszające swoje zastosowanie	203
10. Zagadnienia jurysdykcyjne	212
11. Postulaty <i>de lege ferenda</i>	216

Rozdział VI. System nazewnictwa biologicznych produktów leczniczych	218
1. Wprowadzenie	218
2. System nazewnictwa produktów leczniczych	220
3. Nazwa produktu leczniczego	222
4. Nazwa produktu leczniczego w systemie Braille'a	223
5. Nazwa biologicznych i biopodobnych produktów leczniczych a bezpieczeństwo pacjentów	224
6. Nazwa biologicznego i biopodobnego produktu leczniczego przepisywanego na receptę	226
7. Nazwa własna	228
8. Nazwa naukowa (chemiczna)	233
9. Kody klasyfikacji ATC i DDD substancji chemicznych	233
10. Nazwa powszechnie stosowana (INN)	236
11. Znak towarowy biologicznego produktu leczniczego	238
12. Nazwa produktu leczniczego w działaniach marketingowych i reklamowych	245
13. Podsumowanie	246
Rozdział VII. Ubezpieczenia gospodarcze w obrocie lekami biologicznymi ..	248
1. Wprowadzenie	248
2. Umowa ubezpieczenia, koasekuracji oraz reasekuracji w obrocie lekami biologicznymi	251
2.1. Cechy umowy ubezpieczenia	251
2.2. Umowa koasekuracji	253
2.3. Reasekuracja	254
3. Terminologia ubezpieczeniowa w kontekście leków biologicznych	256
4. Krąg podmiotów stosunku ubezpieczenia obrotu lekami biologicznymi	258
4.1. Uwagi ogólne	258
4.2. Szczególny przypadek poszkodowanego	259
5. Znaczenie i zakres prewencji ubezpieczeniowej w obrocie lekami	260
6. Problematyka podwójnego i wielokrotnego ubezpieczenia w obrocie lekami biologicznymi	261
7. Jednolite prawo europejskie	266
7.1. Transgraniczność materialnoprawna	266
7.2. Reguły jurysdykcyjne w europejskim prawie ubezpieczeniowym	272
8. Podsumowanie	274
Bibliografia	275

WYKAZ SKRÓTÓW

Akty prawne

- | | |
|--|---|
| ABGB | – austriacki kodeks cywilny |
| BGB | – niemiecki kodeks cywilny |
| dyrektywa 89/105 | – dyrektywa Rady 89/105/EWG z dnia 21 grudnia 1988 r. dotycząca przejrzystości środków regulujących ustalanie cen na produkty lecznicze przeznaczone do użytku przez człowieka oraz włączenia ich w zakres krajowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych (Dz. Urz. WE L 40 z 11.02.1989, s. 8; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 5, t. 1, s. 345) |
| dyrektywa 2005/68 | – dyrektywa 2005/68/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 listopada 2005 r. w sprawie reasekuracji oraz zmieniająca dyrektywy Rady 73/239/EWG, 92/49/EWG, a także dyrektywy 98/78/WE i 2002/83/WE (Dz. Urz. UE L 323 z 9.12.2005, s. 1, z późn. zm.) |
| dyrektywa 2010/84 | – dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniająca – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii – dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 384 z 31.12.2010, s. 74, z późn. zm.) |
| dyrektywa
o lekach
przeznaczonych
dla ludzi | – dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, s. 67, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, s. 69) |
| dyrektywa
o przejrzystości
cen leków | – dyrektywa Rady 89/105/EWG z dnia 21 grudnia 1988 r. dotycząca przejrzystości środków regulujących ustalanie cen na produkty lecznicze przeznaczone do użytku przez człowieka oraz włączenia ich w zakres krajowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych (Dz. Urz. WE L 40 z 11.02.1989, s. 8; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 5, t. 1, s. 345) |

dyrektywa o wynalazkach biotechnologicznych	– dyrektywa 98/44/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 lipca 1998 r. w sprawie ochrony prawnej wynalazków biotechnologicznych (Dz. Urz. UE L 213 z 30.07.1998, s. 13; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 20, s. 395)
EGBGB k.c.	– przepisy wprowadzające kodeks cywilny niemiecki – ustawa z dnia 23 kwietnia 1964 r. – Kodeks cywilny (tekst jedn.: Dz. U. z 2016 r. poz. 380 z późn. zm.)
Konstytucja RP	– Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 r. (Dz. U. Nr 78, poz. 483 z późn. zm.)
konwencja Lugano II	– Konwencja z dnia 30 października 2007 r. o jurysdykcji i uznawaniu oraz wykonywaniu orzeczeń sądowych w sprawach cywilnych i handlowych (Dz. Urz. UE L 147 z 10.06.2009, s. 5)
konwencja monachijska	– Konwencja o udzielaniu patentów europejskich (Konwencja o patencie europejskim), sporządzona w Monachium dnia 5 października 1973 r., zmieniona aktem zmieniającym artykuł 63 Konwencji z dnia 17 grudnia 1991 r. oraz decyzjami Rady Administracyjnej Europejskiej Organizacji Patentowej z dnia 21 grudnia 1978 r., 13 grudnia 1994 r., 20 października 1995 r., 5 grudnia 1996 r. oraz 10 grudnia 1998 r., wraz z Protokołami stanowiącymi jej integralną część (Dz. U. z 2004 r. Nr 79, poz. 737 z późn. zm.)
konwencja paryska	– Konwencja z dnia 20 marca 1883 r. o ochronie własności przemysłowej (konwencja paryska) (Dz. U. z 1922 r. Nr 8, poz. 58 z późn. zm.)
konwencja rzymska	– Konwencja o przystąpieniu Republiki Czeskiej, Republiki Estońskiej, Republiki Cypryjskiej, Republiki Łotewskiej, Republiki Litewskiej, Republiki Węgierskiej, Republiki Malty, Rzeczypospolitej Polskiej, Republiki Słowenii i Republiki Słowackiej do Konwencji o prawie właściwym dla zobowiązań umownych, otwartej do podpisu w Rzymie w dniu 19 czerwca 1980 r. (Dz. U. z 2008 r. Nr 10, poz. 57)
konwencja wiedeńska	– Konwencja Narodów Zjednoczonych z dnia 11 kwietnia 1980 r. o umowach międzynarodowej sprzedaży towarów (Dz. U. z 1997 r. Nr 45, poz. 286 z późn. zm.) (ang. Convention for the International Sales of Goods, CISG)
k.p.a.	– ustawa z dnia 14 czerwca 1960 r. – Kodeks postępowania administracyjnego (tekst jedn.: Dz. U. z 2016 r. poz. 23 z późn. zm.)
k.p.c.	– ustawa z dnia 17 listopada 1964 r. – Kodeks postępowania cywilnego (tekst jedn.: Dz. U. z 2014 r. poz. 101 z późn. zm.)
OR	– Obligationenrecht (szwajcarski kodeks zobowiązań)
PEICL	– Zasady Europejskiego Kontraktowego Prawa Ubezpieczeniowego (Principles of European Insurance Contract Law)
p.p.m.	– ustawa z dnia 4 lutego 2011 r. – Prawo prywatne międzynarodowe (tekst jedn.: Dz. U. z 2015 r. poz. 1792)
p.p.m. z 1965 r.	– ustawa z dnia 12 listopada 1965 r. – Prawo prywatne międzynarodowe (Dz. U. Nr 46, poz. 290 z późn. zm.)

- pr. farm. – ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (tekst jedn.: Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 z późn. zm.)
- p.w.p. – ustawa z dnia 30 czerwca 2000 r. – Prawo własności przemysłowej (tekst jedn.: Dz. U. z 2013 r. poz. 1410 z późn. zm.)
- p.z.p. – ustawa z dnia 29 stycznia 2004 r. – Prawo zamówień publicznych (tekst jedn.: Dz. U. z 2015 r. poz. 2164 z późn. zm.)
- rozporządzenie apteczne – rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 października 2002 r. w sprawie podstawowych warunków prowadzenia apteki (Dz. U. Nr 187, poz. 1565)
- rozporządzenie Bruksela I – rozporządzenie Rady (WE) nr 44/2001 z dnia 22 grudnia 2000 r. w sprawie jurysdykcji i uznawania orzeczeń sądowych oraz ich wykonywania w sprawach cywilnych i handlowych (Dz. Urz. WE L 12 z 16.01.2001, s. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 19, t. 4, s. 42)
- rozporządzenie Bruksela I bis – rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1215/2012 z dnia 12 grudnia 2012 r. w sprawie jurysdykcji i uznawania orzeczeń sądowych oraz ich wykonywania w sprawach cywilnych i handlowych (Dz. Urz. UE L 351 z 20.12.2012, s. 1, z późn. zm.)
- rozporządzenie DPD – rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Dystrybucyjnej (Dz. U. poz. 381 z późn. zm.)
- rozporządzenie nr 1235/2010 – rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1235/2010 z dnia 15 grudnia 2010 r. zmieniające – w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi – rozporządzenie (WE) nr 726/2004 ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków i rozporządzenie (WE) nr 1394/2007 w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej (Dz. Urz. UE L 348 z 31.12.2010, s. 1, z późn. zm.)
- rozporządzenie nr 1257/2012 – rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1257/2012 z dnia 17 grudnia 2012 r. wprowadzające wzmocnioną współpracę w dziedzinie tworzenia jednolitego systemu ochrony patentowej (Dz. Urz. UE L 361 z 31.12.2012, s. 1)
- rozporządzenie o lekach przeznaczonych dla ludzi – rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków (Dz. Urz. UE L 136 z 30.04.2004, s. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 34, s. 229)

rozporządzenie Rzym I	– rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 593/2008 z dnia 17 czerwca 2008 r. w sprawie prawa właściwego dla zobowiązań umownych (Rzym I) (Dz. Urz. UE L 177 z 4.07.2008, s. 6, z późn. zm.)
rozporządzenie Rzym II	– rozporządzenie (WE) nr 864/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 11 lipca 2007 r. dotyczące prawa właściwego dla zobowiązań pozaumownych (Rzym II) (Dz. Urz. UE L 199 z 31.07.2007, s. 40)
rozporządzenie SPC	– rozporządzenie Rady (EWG) nr 1769/92 z dnia 18 czerwca 1992 r. dotyczące stworzenia dodatkowego świadectwa ochronnego dla produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 182 z 2.07.1992, s. 1, z późn. zm.; Dz. Urz. Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 11, s. 200)
TFUE	– Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej (wersja skonsolidowana Dz. Urz. UE C 326 z 26.10.2012, s. 47)
TRIPS	– załącznik 1C do Porozumienia w sprawie handlowych aspektów praw własności intelektualnej do Porozumienia ustanawiającego Światową Organizację Handlu (WTO) sporządzonego w Marakeszu dnia 15 kwietnia 1994 r. (Dz. U. z 1996 r. Nr 32, poz. 143, załącznik)
TWE	– Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską (wersja skonsolidowana Dz. Urz. UE C 321E z 29.12.2006, s. 37)
u.d.l.	– ustawa z dnia 15 kwietnia 2011 r. o działalności leczniczej (tekst jedn.: Dz. U. z 2015 r. poz. 618 z późn. zm.)
ustawa o URPL	– ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 82, poz. 451 z późn. zm.)
ustawa refundacyjna	– ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (tekst jedn.: Dz. U. z 2015 r. poz. 345 z późn. zm.)
u.ś.o.z.	– ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tekst jedn.: Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)
u.u.o.	– ustawa z dnia 22 maja 2003 r. o ubezpieczeniach obowiązkowych, Ubezpieczeniowym Funduszu Gwarancyjnym i Polskim Biurze Ubezpieczycieli Komunikacyjnych (tekst jedn.: Dz. U. z 2013 r. poz. 392 z późn. zm.)
wytyczne KE	– wytyczne Komisji Europejskiej z dnia 5 listopada 2013 r. w sprawie dobrej praktyki dystrybucyjnej dotyczącej produktów leczniczych do stosowania u ludzi (Dz. Urz. UE C 343 z 23.11.2013, s. 1)

Czasopisma i zbiory orzecznictwa

EIPR	– European Intellectual Property Review
EPS	– Europejski Przegląd Sądowy
IHR	– Internationales Handelsrecht

IME	– Interdisziplináris Magyar Egészségügy (Journal of Hungarian Interdisciplinary Medicine)
JZ	– JuristenZeitung
KPP	– Kwartalnik Prawa Prywatnego
M. Praw.	– Monitor Prawniczy
Nat. Biotechnol.	– Nature Biotechnology
NP	– Nowe Prawo
OSNC	– Orzecznictwo Sądu Najwyższego. Izba Cywilna
OSP	– Orzecznictwo Sądów Polskich
PiM	– Prawo i Medycyna
PiP	– Państwo i Prawo
PiZS	– Praca i Zabezpieczenie Społeczne
PNUS	– Prace Naukowe Uniwersytetu Śląskiego
PPE	– Przegląd Prawa Europejskiego
PPHZ	– Problemy Prawne Handlu Zagranicznego
PPPM	– Problemy Prawa Prywatnego Międzynarodowego
PSM	– Przegląd Stosunków Międzynarodowych
PS	– Przegląd Sądowy
PUG	– Przegląd Ustawodawstwa Gospodarczego
PZP	– Prawo Zamówień Publicznych
RIW	– Recht der Internationalen Wirtschaft
RPEiS	– Ruch Prawniczy, Ekonomiczny i Socjologiczny
YPIL	– Yearbook of Private International Law
ZEuP	– Zeitschrift für Europäisches Privatrecht
ZfRV	– Zeitschrift für Europarecht, internationales Privatrecht und Rechtsvergleichung, wcześniej: Zeitschrift für Rechtsvergleichung
ZNUJ PWiOWI	– Zeszyty Naukowe Uniwersytetu Jagiellońskiego, Prace z Wynalazczości i Ochrony Własności Intelektualnej

Instytucje i organy orzekające

ANSM	– Narodowa Agencja Bezpieczeństwa Leków i Produktów Medycznych (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)
AOTM	– Agencja Oceny Technologii Medycznych (obecnie Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, AOTMiT)
CBER	– Centrum dla Oceny i Badań Biologicznych (Center for Biologics Evaluation and Research)
CHMP	– Komitet ds. Produktów Leczniczych Przeznaczonych dla Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use)
EMA	– Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EUIPO	– Urząd Unii Europejskiej ds. Własności Intelektualnej (European Union Intellectual Property Office)

EuropaBio	– Europejskie Stowarzyszenie Przemysłu Biotechnologicznego (The European Association for Bioindustries)
FDA	– Agencja Żywności i Leków USA (U.S. Food and Drug Administration)
KIO	– Krajowa Izba Odwoławcza
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	– Krajowy System Ochrony Zdrowia (National Health System)
NSA	– Naczelny Sąd Administracyjny
SA	– sąd apelacyjny
SN	– Sąd Najwyższy
TK	– Trybunał Konstytucyjny
TSUE	– Trybunał Sprawiedliwości Unii Europejskiej (Europejski Trybunał Sprawiedliwości)
URPL	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHA	– Światowe Zgromadzenie Zdrowia WHO (World Health Assembly)
WHO	– Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WSA	– wojewódzki sąd administracyjny

Inne

ATC	– klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>)
BAN	– brytyjskie zatwierdzone nazwy (<i>British Approved Name</i>)
DDD	– definiowana dawka dzienna (<i>Defined Daily Dose</i>)
DNL	– działania niepożądane leku
DPD	– Dobra Praktyka Dystrybucyjna
DPW	– Dobra Praktyka Wytwarzania
GVP	– Dobre Praktyki Systemu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (<i>Good Pharmacovigilance Practice</i>)
HTA	– analizy farmakoekonomiczne
INN	– nazwa powszechnie stosowana (International Nonproprietary Names)
OTC	– leki dostępne bez recepty lekarskiej (<i>over-the-counter drugs</i>)
OWU	– ogólne warunki ubezpieczenia
PPM	– prawo prywatne międzynarodowe
SIWZ	– specyfikacja istotnych warunków zamówienia
SPC	– dodatkowe świadectwo ochronne
TSH	– tyreotropina, hormon tyreotropowy (<i>thyroid-stimulating hormone</i>)
USAN	– nazwa przyjęta w Stanach Zjednoczonych Ameryki (<i>United States Adopted Name</i>)

WSTĘP

Leki biologiczne stanowią jedną z najważniejszych innowacji w dziedzinie medycyny¹. Są stosowane w leczeniu ciężkich chorób, takich jak choroby nowotworowe, zawał, udary, cukrzyca czy choroby z autoagresji (autoimmunologiczne), jak toczeń układowy, układowe zapalenie naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Hashimoto, łuszczycyca, sarkoidoza bądź stwardnienie rozsiane. Rynek leków biologicznych, będący istotnym czynnikiem nowoczesnego standardu ochrony zdrowia, rośnie szybciej niż pozostałe segmenty rynku farmaceutycznego². Sprawdzają się prognozy o biotechnologicznej rewolucji w medycynie zapoczątkowanej przez farmaceutycznych pionierów tych nowych koncepcji³. W ciągu ostatnich lat stosunkowo wąska specjalistyczna dziedzina zmieniła się w olbrzymią branżę biotechnologiczną⁴. Perspektywy dalszego rozwoju ilustruje następująca statystyka: leki biologiczne mają obecnie 7,5% udziału w rynku farmaceutycznym, przy czym stanowią ponad 20% leków zarejestrowanych w ostatnich latach. Przeznacza się na nie 20% całkowitych wydatków na leki, a liczba ta wciąż wzrasta. Są przedmiotem 32% wszystkich programów rozwojowo-badawczych⁵. Oznacza to, że prawo musi nadążać za zwiększającym się znaczeniem rynku leków biologicznych.

¹ Zob. Raport demosEUROPA – Centrum Strategii Europejskiej, *Leki biologiczne w polskim systemie ochrony zdrowia*, Warszawa 2015, s. 7. Raport stanowi odzwierciedlenie dyskusji z seminarium „Leki biologiczne w Polsce i w Europie – obecne i przyszłe wyzwania”, które odbyło się w Przedstawicielstwie Komisji Europejskiej w Warszawie w dniu 13 listopada 2014 r. (dalej: Raport demosEUROPA 2015). Na ten temat także K. Jakubiak, *Lekarze potrzebują więcej informacji o lekach biologicznych*, Puls Medycyny, 3 czerwca 2015, nr 10 (303), s. 16. Por. także relacja z seminarium na stronie Przedstawicielstwa Komisji Europejskiej w Polsce pod adresem http://ec.europa.eu/polska/news/141119_leki_pl.htm (dostęp 1.06.2016 r.).

² H.H. Shih, P. Miller, D.C. Harnish, *An Overview of Discovery and Development Process For Biologics* (w: *Biological Drug Products: Development and Strategies*, red. W. Wang, M. Singh, Wiley 2013, s. 24; A. Ostrowska-Tomańska, *Patentowanie wynalazków biotechnologicznych – problemy i kontrowersje* (w: *Dynamika kultury a (r)ewolucja własności intelektualnej*, t. 1, red. M. Burnecka, R. Próchniak, Wrocław 2007, s. 64.

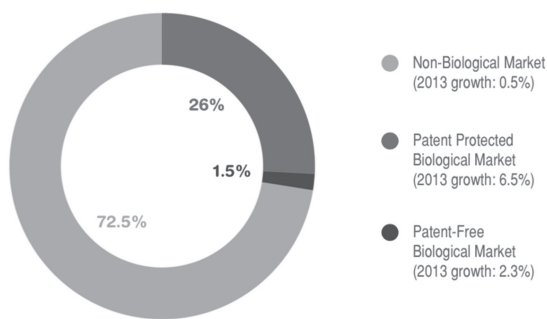
³ J. Rifkin, *The Biotech Century*, New York 1998, s. 15; o nowej generacji biotechnologii pisze H. Yamane, *Interpreting TRIPS. Globalisation of Intellectual Property Rights and Access to Medicines*, Oxford 2011, s. 60–62.

⁴ E. Gold, B. Knoppers, *Biotechnology IP & Ethics*, red. E. Gold, B. Knoppers, Ontario 2009, s. 1.

⁵ Dane zostały podane w skróconej formie na podstawie różnych źródeł. Zob. w szczególności IMS Institute report, *Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines: The Role of Functioning Competitive Markets*, 28 marca 2016, <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/ims-institute> (dostęp 1.06.2016 r.); T. Cook, *Pharmaceuticals, Biotechnology and the Law*, London 2016, s. 3–4, 7 i podawane przez autora

Dynamiczny rozwój rynku leków biologicznych w ostatnich latach jest związany z wygasaniem praw wyłącznych (patenty oraz inne sposoby ochrony wyłączności) na leki biologiczne referencyjne⁶, co skutkuje wprowadzeniem na rynek ich odpowiedników, czyli leków biopodobnych. Na proces ten wpływa również znacząca presja płatników publicznych na obniżanie kosztów (refundacji) terapii, m.in. przez zapewnienie szerszego dostępu do leków biopodobnych⁷. Leki te są dostępne na rynku unijnym. Pierwszy z nich został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu w 2006 r.⁸, a w chwili oddania niniejszej publikacji do druku zarejestrowanych centralnie w UE zostało ponad 14 leków biopodobnych. Rynek ten jest na tyle atrakcyjny, że również polski przemysł farmaceutyczny⁹, a także światowe korporacje farmaceutyczne (tzw. *Big Pharma*) wprowadzają do obrotu własne leki biopodobne¹⁰. Duży rozgłos zyskała pierwsza w Europie rejestracja przeciwnakrzepowego leku biopodobnego przez polską spółkę Sciencepharma¹¹.

Rys. 1. Udział leków biologicznych w rynku farmaceutycznym



Source: IMS analysis / IMS MIDAS

źródła. Por. European Generic Medicines Association. Vision 2015, *The EGA's thoughts on how to improve the legal and regulatory framework for generic and biosimilar medicines*, 2010; S. Simoons, *Biosimilar Medicines and cost-effectiveness*, Clinicoecon Outcomes Res 2011, nr 3, s. 29–36. Z polskiej perspektywy zob. raport z 2013 r. *Sektor Farmaceutyczny i Biotechnologiczny w Polsce*, Polska Agencja Informacji i Inwestycji Zagranicznych S.A., www.paiz.gov.pl/files/?id_plik=19607 (dostęp 1.06.2016 r.).

⁶ Lekami biologicznymi, które utraciły bądź w najbliższym czasie utracą wyłączność, są m.in.: rekombinowana insulina, interferony beta, przeciwciała monoklonalne: trastuzumab, rituximab, infliximab, etenercept.

⁷ H.G. Eichler, H. Hurts, K. Broich, G. Rasi, *Drug Regulation and Pricing – Can Regulators Influence Affordability?*, The New England Journal of Medicine 374, 12 maja 2016, nr 19, s. 1807–1809.

⁸ I. Ahmed, B. Kaspar, U. Sharma, *Biosimilars: impact of biologic product life cycle and European experience on the regulatory trajectory in the United States*, Clinical Therapeutics, February 2012, vol. 34, issue 2, s. 400–419.

⁹ K. Urbański, *Polska farmacja idzie po miliardy*, Forbes, 28 kwietnia 2016, s. 26. Autor zauważa m.in., że „w najbliższych latach ochronę patentową straci kilka leków, na których globalne koncerny zarobiły dziesiątki miliardów dolarów. To ogromna szansa dla polskich firm, by w ich miejsce wprowadzić własne specyfiki”. Autor zauważa ponadto, że „wyzwaniem są rosnące koszty tworzenia nowych specyfików”.

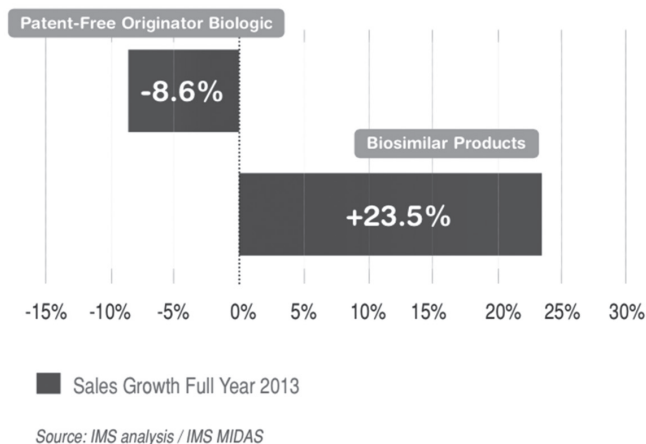
¹⁰ B. Calo-Fernández, J. Martínez-Hurtado, *Biosimilars: Company Strategies to Capture Value from the Biologics Market*, Pharmaceuticals (Basel), grudzień 2012, nr 5 (12), s. 1393–1408; H.H. Shih, P. Miller, D.C. Harnish, *An Overview...*, s. 24. Por. opracowanie Komisji Europejskiej pt. *Co musisz wiedzieć o biopodobnych produktach leczniczych. Proces zwiększania odpowiedzialności sektora farmaceutycznego. Dostęp do leków w Europie*, Ref. Ares (2014) 4263293, 18 grudnia 2014.

¹¹ Clethane jest jednym z najbardziej dochodowych leków w branży farmaceutycznej – tylko w Polsce roczna sprzedaż wynosiła ok. 320 mln zł (publiczny płatnik wydaje 260 mln zł), w skali UE jest to ponad 6 mld zł.

Objaśnienie wykresu: Udział leków biologicznych w rynku unijnym jest znaczny i wzrasta. Wciąż dotyczy w istotnym stopniu leków objętych ochroną patentową. Stanowią one produkty o największej rentowności (*best-selling medicines*).

Źródło: na podstawie danych IMS, *EuropaBio. Guide on Biosimilars in Europe. When Science Meets Policy*, wrzesień 2014 r.

Rys. 2. Wzrastające znaczenie leków biopodobnych



Objaśnienie wykresu: Wykres ilustruje zmiany zachodzące na rynku unijnym¹². Udział leków biopodobnych stopniowo się zwiększa wraz z procesem wygasania patentów na pierwsze generacje leków biologicznych referencyjnych. W skali globalnej przełom zapoczątkowało otwarcie rynku amerykańskiego dla leków biopodobnych. Prognoza globalnego rynku leków biopodobnych jest szacowana na 55 mld dol. do 2020 r. zgodnie z raportem GBI Research.

Źródło: na podstawie danych IMS, *EuropaBio. Guide on Biosimilars in Europe. When Science Meets Policy*, wrzesień 2014 r.

Rozciągnięty w czasie proces wygasania pierwszych patentów (tzw. *patent cliff*¹³) na leki biologiczne oryginalne (innowacyjne, referencyjne) umożliwia wprowadzanie, rejestrację, sprzedaż i obejmowanie refundacją leków biopodobnych. Co więcej, wygasanie patentów dotyczy leków biologicznych generujących bardzo wysokie zyski (*blockbuster drugs*)¹⁴. Przewiduje się, że dynamiczny wzrost znaczenia leków biopodobnych będzie trwać co najmniej do 2020 r.

¹² S.K. Niazi, *Biosimilars and Interchangeable Biologics. Strategic Elements*, Boca Raton 2016, s. 1 i n. W odniesieniu do rynku amerykańskiego zob. H.H. Shih, P. Miller, D.C. Harnish, *An Overview...*, s. 5.

¹³ T. Cook, *Pharmaceuticals...*, 2016, s. 28.

¹⁴ W artykule A. Ward, *England backs biosimilar challenger to Merck blockbuster*, Financial Times, 26 stycznia 2016, wskazano, że dwa leki biopodobne, odpowiedniki leku Remicade, wytwarzanego przez Merck do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, zostały zatwierdzone przez angielski Narodowy In-

W związku z tym pojawia się pytanie, jakie znaczenie ma prawo patentowe dla dalszego rozwoju rynku leków biologicznych. Prawo patentowe ma przecież duży wpływ na promowanie innowacji w dziedzinie biotechnologii, a jego znaczenie praktyczne jest doniosłe, czego dowodzą olbrzymie nakłady finansowe ponoszone przez globalne korporacje farmaceutyczne na utrzymanie i ochronę patentów¹⁵. Wskazuje się, że wysokie koszty rozwoju oraz regulacyjne, związane z ryzykiem kopiowania produktów biotechnologicznych, wymagają skutecznej ochrony praw własności intelektualnej¹⁶. Z drugiej strony stwierdzono, że rewolucja biotechnologiczna może stanowić niekorzystne obciążenie dla systemu patentowego i podważać jego zdolności dostosowawcze. Zwrócono uwagę na interes publiczny, wskazując, że biotechnologia ma ściśle powiązania ze sferą publiczną. Przynosi korzyści dla zdrowia publicznego, a jej rozwój jest wspierany ze środków publicznych. Społeczeństwo jest zatem zainteresowane natychmiastowym dostępem do innowacji biotechnologicznych. Z tego względu prawo własności intelektualnej nie może być traktowane jako „tarcza trzymająca społeczeństwo na dystans od dostępu do nowych technologii”¹⁷. W skali globalnej dyskusja na temat zakresu ochrony patentowej leków biologicznych odżyła w związku z trwającymi negocjacjami nad projektem Transatlantyckiego Porozumienia w dziedzinie Handlu i Inwestycji (TTIP), które ma zostać zawarte między Unią Europejską a Stanami Zjednoczonymi w celu stworzenia transatlantyckiej strefy wolnego handlu¹⁸.

Pojawia się pytanie, jakie są konsekwencje rewolucji biotechnologicznej w dziedzinie leków dla polskiego przemysłu farmaceutycznego. W raporcie *Perspektywy i kierunki rozwoju biotechnologii w Polsce do 2013 r.*¹⁹ wskazano, że skuteczne badania aplikacyjne nad technologiami leków nowoczesnej biotechnologii są możliwe dla polskiego sektora badawczo-rozwojowego i mogą doprowadzić do znacznego postępu w medycynie i ochronie zdrowia. Zaznaczono jednak, że konieczne są zmiany w ocenie

stytut Zdrowia i Opieki, wraz z rekomendacją, aby przy rozpoczynaniu terapii u nowych pacjentów stosowany był najtańszy lek. Decyzja ta podkreśla wzrost znaczenia leków biopodobnych jako ważnej nowej kategorii leków, które pozwalają systemom opieki zdrowotnej na całym świecie obniżyć koszty stosowania leków. Leki biopodobne odgrywają taką samą rolę jak leki generyczne dla rozwoju konkurencji na rynku leków po ustaniu ochrony patentowej. Co ważne, leki biopodobne będą dostarczane w uzgodnionej z publicznym płatnikiem pufnej cenie. Doszło więc do zawarcia porozumienia z zakresu dzielenia ryzyka (uzgodnienie cenowe). Znaczenie tego rodzaju porozumień jest szczególnie istotne dla refundacji leków biologicznych (zob. szerzej rozdział III).

¹⁵ A. Stack, *International Patent Law. Cooperation, Harmonization and an Institutional Analysis of WIPO and the WTO*, Cheltenham 2011, s. 165.

¹⁶ P. Ducor, *Patenting the Recombinant Products of Biotechnology and Other Molecules*, London 1998, s. 1.

¹⁷ K. Durell, *IAM & Stakeholders Rights: Can We Tame the „Wild West”?* (w:) *Biotechnology IP & Ethics*, red. E. Gold, B. Knoppers, Ontario 2009, s. 98.

¹⁸ Celem zawarcia TTIP jest zniesienie barier handlowych i inwestycyjnych oraz znaczące obniżenie kosztów administracyjnych i proceduralnych we wspólnym obrocie towarami, w tym lekami biologicznymi.

¹⁹ *Perspektywy i kierunki rozwoju biotechnologii w Polsce do 2013 r.*, red. S. Bielecki, MNiSW 2005; http://www.biw.kuleuven.be/aee/clo/euwab_files/Bielecki2005.pdf (dostęp 1.06.2016 r.); por. raport firmy doradczej McKinsey, *Polska 2025 – Nowy motor wzrostu w Europie*, według którego Polska może stać się europejskim, a potencjalnie nawet globalnym centrum przemysłu farmaceutycznego. Zob. K. Urbański, *Polska farmacja idzie...*, s. 26.

osiągnąć badawczych opartych na istotnych wdrożeniach w zakresie badań aplikacyjnych, opracowaniu technologii i uruchamianiu produkcji nowoczesnych leków biotechnologicznych. Stwierdzono również, że trendy światowe wskazują biotechnologię jako podstawę przemysłu w przyszłości, a Polska nie może sobie pozwolić na zaniechanie próby odnalezienia swojego miejsca w tak istotnej dziedzinie. Powstaje zatem pytanie, dlaczego w chwili oddania niniejszej książki do druku przełom jeszcze nie nastąpił. Czy barierą dla rozwoju rynku leków biologicznych są obowiązujące regulacje prawne? Pytanie to jest o tyle dziś istotne, że wsparciu dla krajowego rynku leków biopodobnych poświęcono uwagę także w „Planie na rzecz Odpowiedzialnego Rozwoju” Ministerstwa Rozwoju (tzw. plan Morawieckiego).

Z badania Deloitte opublikowanego na początku 2016 r.²⁰ wynika, że główną barierą dla rozwoju biotechnologii w Polsce są utrudnienia w pozyskiwaniu kapitału. Najbardziej popularnym i realistycznym sposobem na komercjalizację technologii opracowanych przez krajowych przedsiębiorców biotechnologicznych jest zawarcie umowy licencyjnej ze światową korporacją. Około 60% polskich przedsiębiorców biorących udział w badaniu za największy czynnik ryzyka dla działalności sektora uważa dostęp do finansowania, w tym do funduszy publicznych i unijnych. Jednakże według 40% biorących udział w badaniu przedsiębiorców w najbliższym czasie warunki do prowadzenia działalności w tym segmencie rynku się poprawią. Większość badanych liczy na zmianę sytuacji w najbliższej przyszłości. Z punktu widzenia tematu niniejszej monografii przedsiębiorcy z sektora biotechnologicznego stosunkowo pozytywnie ocenili obecnie obowiązujące regulacje prawne. Według 76% z nich są one przyjazne lub umiarkowanie przyjazne. Czy takie postrzeganie przepisów jest obiektywne i zgodne z prawdą?

Niniejsze opracowanie zawiera analizę obowiązujących przepisów prawa, które dotyczą:

- 1) leków biologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem ochrony patentowej;
- 2) zasad dystrybucji tych leków;
- 3) zasad refundacji przez płatnika publicznego.

Szczególną uwagę zwrócono na międzynarodowe aspekty obrotu lekami biologicznymi, ochronę nazw leków biologicznych, a także, mając na uwadze wysokie koszty wytwarzania leków biologicznych, na potrzebę lepszego wykorzystania bądź wprowadzenia nowych instrumentów prawnych z zakresu ubezpieczeń. Podsumowanie każdego rozdziału zawiera, o ile jest to możliwe i zasadne, postulaty zmian legislacyjnych. Celem niniejszej publikacji jest rozpoczęcie pogłębionej dyskusji o kluczo-

²⁰ Raport Deloitte, *Biotechnologia w Polsce. Branżowy punkt widzenia*, 1 lutego 2016, <http://www2.deloitte.com/pl/pl/pages/press-releases/articles/raport-biotech-2016.html> (dostęp 1.06.2016 r.). Raport przedstawia wyniki ankiety przeprowadzonej przez Deloitte w sierpniu i październiku 2015 r. wśród spółek biotechnologicznych. Do wzięcia udziału w badaniu zostało zaproszonych 86 podmiotów działających w tym sektorze.

wych barierach prawnych dla rozwoju rynku leków biologicznych zmierzającej do stworzenia optymalnego modelu prawnego. Podjęcie tej tematyki uzasadniają także najnowsze wyzwania, w tym propozycja ujednolicenia cen leków w Unii Europejskiej oraz opuszczenia Unii Europejskiej przez Wielką Brytanię (m.in. w kontekście perspektyw patentu jednolitego oraz faktu, że Europejska Agencja Leków rejestrująca większość leków biologicznych ma siedzibę w Londynie).

W rozdziale I przedstawiono definicję leków biologicznych oraz wskazano na kluczowe problemy prawne z naciskiem na dziedzinę prawa patentowego (M. Świerczyński). W rozdziale II przedstawiono zagadnienia rejestracji i monitorowania bezpieczeństwa terapii biologicznych (N. Łojko), a w rozdziale III omówiono problematykę refundacyjną (N. Łojko oraz M. Świerczyński w odniesieniu do instrumentów dzielenia ryzyka). Rozdział IV poświęcono dystrybucji krajowej leków biologicznych (Z. Więckowski), a rozdział V – dystrybucji międzynarodowej (Ł. Żarnowiec i M. Świerczyński). Rozdział VI poświęcony jest systemowi nazewnictwu leków biologicznych oraz związanym z tym problemom prawnym (P. Lenarczyk). Ostatni, VII rozdział dotyczy ubezpieczeń gospodarczych w obrocie lekami biologicznymi (D. Fuchs).

Autorzy dziękują Pani Profesor Jadwidze Pazdan za aktywne wsparcie inicjatywy podjęcia dyskusji naukowej nad uregulowaniem sytuacji prawnej leków biologicznych w Polsce, a także Panu Trevorowi Cookowi, twórcy kompleksowego opracowania *Pharmaceuticals, Biotechnology and the Law* (trzecie wydanie z 2016 r.), za cenne wskazówki merytoryczne.

Rozdział I

DEFINICJA LEKÓW BIOLOGICZNYCH ORAZ KLUCZOWE PROBLEMY PRAWNE

1. Wprowadzenie

Leki biologiczne są lekami wytwarzanymi z wykorzystaniem substancji pochodzących z materiału biologicznego¹.

Leki te zapoczątkowały rewolucję w wielu dziedzinach medycyny. Stosowane są w chorobach reumatoidalnych, przewodu pokarmowego, nowotworowych², dermatologicznych³, neurologicznych, układu oddechowego oraz zaburzeniach metabolicznych⁴. Wprowadzenie leku biologicznego do terapii może skutkować przełomem w leczeniu, w szczególności w przypadku nowotworów oraz chorób układu odpornościowego⁵.

Leki biologiczne mają bardziej złożoną strukturę aniżeli dominujące w terapii leki chemiczne. Skutkuje to istotnymi odmiennościami w procesie ich wytwarzania, dopuszczania do obrotu, monitorowania bezpieczeństwa⁶ oraz dopuszczalności substy-

¹ H.H. Shih, P. Miller, D.C. Harnish, *An Overview of Discovery and Development Process For Biologics* (w:) *Biological Drug Products: Development and Strategies*, red. W. Wang, M. Singh, Wiley 2013, s. 3 i n.

² M. Nowicki, J. Zimmer-Nowicka, *Biofarmaceutyki oryginalne i leki biopodobne – co należy o nich wiedzieć, aby zapewnić bezpieczeństwo leczenia?*, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007, t. 3, nr 3, s. 120–127.

³ M. Woźniak-Wakuluk, R. Nowicki, *Nowe możliwości lecznicze w dermatologii*, *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008, t. 2, nr 2, s. 139–143.

⁴ W.-H. Boehncke, H.H. Radeke, *Introduction: Definition and Classification of Biologics* (w:) *Biologics in General Medicine*, red. W.-H. Boehncke, H.H. Radeke, Berlin 2007, s. 1; K. Kaliński, *Leki biologiczne i biopodobne*, *Gazeta Farmaceutyczna* 2014, nr 9, s. 36.

⁵ S.K. Niazi, *Biosimilars and Interchangeable Biologics. Strategic Elements*, Boca Raton 2016, s. 1 i n.; K. Jakubiak, *Lekarze potrzebują więcej informacji o lekach biologicznych*, *Puls Medycyny*, 3 czerwca 2015, nr 10 (303), s. 16.

⁶ Por. najnowsze wytyczne UE w tym zakresie, które zaczęły obowiązywać 16 sierpnia 2016 r. – EMA, *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products*, 4 August 2016, EMA/168402/2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/08/WC500211728.pdf (dostęp: 12.09.2016), więcej w rozdziale II niniejszej monografii.

tucji (zamiennictwa)⁷. Jak wynika z analizy przeprowadzonej w niniejszej monografii, odrębności te mogą wymagać osobnego unormowania prawnego.

Celem niniejszego rozdziału jest zasygnalizowanie kluczowych problemów prawnych wynikających z braku istnienia regulacji prawnej dedykowanej dla leków biologicznych. Poszczególne kwestie zostaną szerzej omówione w kolejnych rozdziałach monografii. Zamiarem autora niniejszego rozdziału jest w szczególności zwrócenie uwagi na współzależność między systemem patentowym a systemem refundacyjnym.

2. Pojęcie leków biologicznych w kontekście biotechnologii

W dziedzinie ochrony zdrowia wzrasta znaczenie biotechnologii oraz inżynierii genetycznej⁸. W świetle prawa własności przemysłowej leki biologiczne należy wiązać z innowacjami (wynalazkami) w dziedzinie biotechnologii, która wykorzystuje genetyczne właściwości organizmów do tworzenia leków i terapii lekowych⁹. Przemysł biotechnologiczny jest bardziej złożony i obejmuje wiele różnych dziedzin, nie tylko medycznych¹⁰. Wynalazki biotechnologiczne przybierają różne postaci¹¹, a samo pojęcie biotechnologii obejmuje liczne technologie, z których tzw. czerwone dotyczą biofarmaceutyków (czerwona biotechnologia)¹². To ten fragment biotechnologii znajduje zastosowanie do ochrony zdrowia ludzkiego.

Wynalazki biotechnologiczne znajdują szerokie zastosowanie w medycynie (np. użycie wybranych szczepów bakteryjnych wytwarzających substancje stosowane w leczeniu wielu chorób, np. insulinę, hormon wzrostu, szczepionkę przeciw zapaleniu wątroby typu B, zastępczą krew i tkanki skórne)¹³. Wysokie koszty badań oraz zainteresowanie terapiami biologicznymi od początku zmuszały przemysł biotechno-

⁷ Zagadnienie zamiennictwa leków biologicznych jest przedmiotem licznych wypowiedzi w literaturze. Por. J.-L. Prugnaud, *Substitution and Interchangeability* (w:) *Biosimilars: A New Generation of Biologics*, red. J.-L. Prugnaud, J.-H. Trouvin, Paris 2012, s. 46–52. W niniejszej monografii, ze względu na jego znaczenie, przedstawiamy to zagadnienie z różnych perspektyw, w szczególności: prawa patentowego (niniejszy rozdział I), rejestracji (rozdział II), refundacji (rozdział III), dystrybucji (rozdział IV).

⁸ A. Ostrowska-Tomańska, *Patentowanie wynalazków biotechnologicznych – problemy i kontrowersje* (w:) *Dynamika kultury a (r)ewolucja własności intelektualnej*, t. 1, red. M. Burnecka, R. Próchniak, Wrocław 2007, s. 63.

⁹ Y. Li, *International and Comparative Intellectual Property. Law, Policy and Practice*, London 2009, s. 5.

¹⁰ Y. Chee, *General principles of Intellectual Property Right* (w:) *Biomedical Science. Law & Practice. From R&D to Market*, red. Z. Hamzah, Singapore 2007, s. 76.

¹¹ A. Ramachadran, *Protecting Biotechnology Inventions* (w:) *Biomedical Science. Law & Practice. From R&D to Market*, red. Z. Hamzah, Singapore 2007, s. 80.

¹² T. Cook, *Pharmaceuticals, Biotechnology and the Law*, London 2009, s. 6–7. Zielona biotechnologia dotyczy rolnictwa, głównie genetycznej modyfikacji roślin, biała biotechnologia odnosi się do wykorzystania systemów biologicznych w przemyśle i ochronie środowiska, niebieska biotechnologia jest związana z rzekami, morzami i oceanami, natomiast fioletowa wiąże się z zagadnieniami społecznymi, np. ochroną własności intelektualnej, i etycznymi biotechnologiami.

¹³ M. Smycz, *Komentarz do ustawy – Prawo własności przemysłowej*, LEX/el. 2002, kom. do zmiany art. 93¹ wprowadzonej przez Dz. U. z 2002 r. Nr 108, poz. 945.

logiczny do poszukiwania ochrony patentowej dla swoich wynalazków¹⁴. Zwrócono równocześnie uwagę, że stopień zapewnienia dostępu pacjentów do biofarmaceutyków jest zbyt niski¹⁵.

Leki biologiczne (*biologicals*) definiuje się jako leki, których substancje czynne są wytwarzane przez żywe organizmy przy wykorzystaniu metod biotechnologicznych i inżynierii genetycznej¹⁶. Terapia, w której stosuje się leki biologiczne, nazywana jest terapią biologiczną. Leczenie biologiczne stanowi jedną z najnowocześniejszych metod farmakoterapii i przynosi oraz może przynieść w przyszłości pozytywne rezultaty. Dotyczy to w szczególności pacjentów, w przypadku których tradycyjne leczenie nie odniosło skutku lub powoduje poważne działania niepożądane albo jest niemożliwe do zastosowania¹⁷. Leki biologiczne działają w obrębie układu immunologicznego organizmu, sterując wytwarzanymi białkami, aktywując bądź osłabiając ich reakcję biologiczną. Efekt kliniczny leków biologicznych wynika z ich wybiórczego działania na poziomie komórkowym¹⁸. W literaturze wskazuje się na następujące atrybuty leków biologicznych:

- 1) substancją czynną są duże cząsteczki polimerów biologicznych;
- 2) są to substancje wytwarzane przez żywe komórki;
- 3) są stosowane u pacjentów parenteralnie (iniekcyjnie);
- 4) działają na organizm człowieka za pośrednictwem procesów rozpoznawania molekularnego¹⁹.

Lekom biologicznym poświęcono w przepisach unijnych niewiele miejsca. W załączniku nr 1 do dyrektywy o lekach przeznaczonych dla ludzi wskazano, że „biologiczny produkt leczniczy to produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna”. Substancją biologiczną jest zaś „substancja produkowana lub ekstrahowana ze źródła biologicznego, która wymaga dla swojego scharakteryzowania i oznaczenia jakości połączenia badań fizyko-chemiczno-biologicznych, wraz z procesem produkcyjnym i kontrolą”. W polskim pr. farm. nie występuje pełnowartościowa definicja legalna leku biologicznego, co skutkuje wątpliwościami interpretacyjnymi²⁰. Wynikające z tego problemy, np. w dziedzinie refundacji, mają negatywny wpływ na autonomię lekarza oraz bezpieczeństwo pacjentów. W celu określenia zakresu pojęcia leku biologicznego art. 36b pr. farm. odwołuje się do sformułowania przyjętego w załączniku nr 1 do dyrektywy o lekach przeznaczonych dla ludzi.

¹⁴ Tamże.

¹⁵ J. Senker, *Scientific Progress and Social Progress* (w:) *The Economic and Social Dynamics of Biotechnology*, red. J. de la Mothe, London 2000, s. 58–60.

¹⁶ Raport demosEUROPA 2015, s. 7.

¹⁷ M. Nowicki, J. Zimmer-Nowicka, *Biofarmaceutyki...*, s. 120; M. Pelka, G. Broniarczyk-Dyła, *Zastosowanie leków biologicznych w dermatologii*, *Postępy Dermatologii i Alergologii* 2007, t. 25, s. 40.

¹⁸ Raport demosEUROPA 2015, s. 7; K. Jakubiak, *Lekarze potrzebują...*, s. 16.

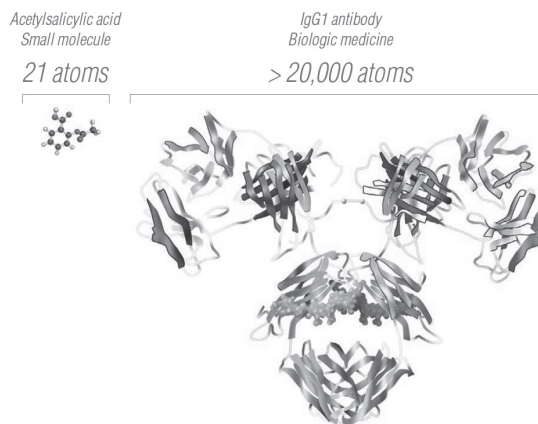
¹⁹ Zob. szerzej M. Jakóbiśiak, W. Lasek, T. Stokłosa, *Immunologia*, Warszawa 2009; Z. Herman, W. Kostowski, *Farmakologia – podstawy farmakoterapii*, Warszawa 2004; M. Kowalski, *Immunologia kliniczna*, Łódź 2000.

²⁰ Raport demosEUROPA 2015, s. 11–12.

Wyróżniane jest także pojęcie leku biopodobnego jako odmiany leku biologicznego²¹, o czym będzie jeszcze mowa. Według unijnych wytycznych dotyczących biopodobnych produktów medycznych przygotowanych przez EMA w 2014 r. lek biopodobny jest to „biologiczny produkt medyczny, który zawiera wersję aktywnej substancji oryginalnego biologicznego produktu medycznego (referencyjne produkty medyczne), zatwierdzonego już w Europejskim Obszarze Gospodarczym”²². Lek biopodobny jest zatem odnoszony do referencyjnego (oryginalnego) leku biologicznego na podobieństwo tradycyjnego rozróżnienia tzw. leków generycznych i innowacyjnych.

Leków biologicznych nie należy mylić z lekami stosowanymi w medycynie naturalnej, choć mogłaby to sugerować ich nazwa. Leki biologiczne obejmują wiele substancji czynnych, od mniej złożonych, takich jak hormon wzrostu bądź insulina, poprzez bardziej złożone, takie jak przeciwciała, aż do bardzo złożonych wektorów genowych oraz wirusów²³. Do leków biologicznych zalicza się również komórki podawane w celach leczniczych²⁴. Ze względu na szeroki zakres potencjalnych potrzeb klinicznych oczekuje się, że ważny przełom w skutecznym leczeniu wielu chorób będą stanowić terapie genowe²⁵.

Rys. 3. Różnice w budowie prostych leków chemicznych oraz złożonych leków biologicznych



Objaśnienie rysunku: W odróżnieniu od tradycyjnych (chemicznych) leków, najczęściej opartych na małych cząsteczkach zawierających proste składniki czynne, leki biologiczne są znacznie bardziej złożone²⁶. Skutkuje to trudnościami w ich wytwarzaniu, ponieważ nie jest łatwo

²¹ K. Ho, J.-H. Trouvin, *Biologicals's Characteristics* (w:) *Biosimilars: A New Generation of Biologics*, red. J.-L. Prugnaud, J.-H. Trouvin, Paris 2012, s. 2.

²² CHMP/437/04 Rev 1.

²³ M. Nowicki, J. Zimmer-Nowicka, *Biofarmaceutyki...*, s. 121.

²⁴ W.-H. Boehncke, H.H. Radeke, *Introduction: Definition...*, s. 1.

²⁵ M. Cohen, *Patenting gene therapy* (w:) *Biomedical Science. Law & Practice. From R&D to Market*, red. Z. Hamzah, Singapore 2007, s. 91.

²⁶ S.K. Niazi, *Biosimilars...*, s. 18–19.

zachować jednolitość procesu wytwórczego²⁷. Wytwarzanie jest złożoną procedurą i opiera się w znacznym stopniu na inżynierii genetycznej, co skutkuje wysokimi kosztami gotowego leku. Problemy te dotyczą zarówno biologicznych leków referencyjnych (oryginalnych), jak i leków biopodobnych²⁸.

Źródło: A. Fox, *What are biologics and biosimilars? Why they are different?*, prezentacja z warsztatu „Biological Medicines”, Bruksela, 7 marca 2012.

3. Historia leków biologicznych

Leki biologiczne znane są już od początków XX w.²⁹ Za narodziny terapii biologicznej uznaje się zastosowanie przez Besta i Bantinga w 1921 r. w leczeniu cukrzycy białkowego hormonu insuliny. W swojej nowoczesnej postaci biotechnologia jest jednak dziedziną młodą, opartą na odkryciu w 1953 r. (Watson i Crick) struktury podwójnej helisy DNA przechowującej informację genetyczną³⁰. Odkrycia naukowe doprowadziły do komercjalizacji wynalazków biotechnologicznych. Choć biotechnologia jest oparta na naukach biologicznych, to jednak funkcjonuje głównie na skrzyżowaniu biologii i chemii (biochemia)³¹. Przełomowe znaczenie miały lata 80. XX w., gdy został wprowadzony pierwszy rekombinowany hormon wzrostu, doszło do pierwszej rejestracji rekombinowanej ludzkiej insuliny, a następnie erytropoetyny, czynników wzrostu dla granulocytów i płytek krwi oraz aktywatorów plazminogenu. Wynika to z wprowadzenia do przemysłu farmaceutycznego metod inżynierii genetycznej oraz szerszego wykorzystania biotechnologii³². Zaznacza się, że badania technologiczne zajmują wiele lat pracy i doświadczeń, a na ich rzeczywiste efekty trzeba czekać bardzo długo³³.

Leczenie biologiczne stosuje się często w chorobach, które mają podłoże immunologiczne. Do tych chorób zalicza się łuszczycę³⁴, reumatoidalne zapalenie stawów,

²⁷ A. Al-Sabbagh, E. Olech, J. McClellan, C. Kirchhoff, *Development of biosimilars*, Seminars in Arthritis and Rheumatism 2016, vol. 45 (Suppl. 5), s. S11–S18.

²⁸ Tamże, s. 3.

²⁹ E. Synowiec z demosEUROPA – Centrum Strategii Europejskiej na seminarium „Leki biologiczne w Polsce i w Europie – obecne i przyszłe wyzwania” zorganizowanym 13 listopada 2014 r. wskazała, że choć „historia leków biologicznych rozpoczęła się ponad 100 lat temu i udowodniły one swoje przełomowe znaczenie w leczeniu wielu poważnych schorzeń, to pierwszy lek biopodobny został dopuszczony do obrotu w Europie dopiero w 2006 roku” (relacja sporządzona przez Przedstawicielstwo Komisji Europejskiej w Polsce, http://ec.europa.eu/polska/news/141119_leki_pl.htm, dostęp 4.06.2016 r.).

³⁰ J.D. Watson, F.H.C. Crick, *A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid*, Nature 1953, nr 171, s. 737–738.

³¹ G. Eliasson, *The Industrial Potential of Biotechnology* (w:) *The Economic and Social Dynamics of Biotechnology*, red. J. de la Mothe, London 2000, s. 37.

³² A. Ostrowska-Tomańska, *Patentowanie wynalazków...*, s. 64.

³³ E. Waszkowska, *Szanse wynalazków biotechnologicznych w Polsce – wybrane aspekty*, Warszawa 2015, z. 79, s. 4.

³⁴ Leki biologiczne stają się ratunkiem dla pacjentów z ciężkimi postaciami łuszczycy, u których zawiodły inne metody terapii – zob. K. Romańska-Gocka, *Farmakoterapia łuszczycy*, *Terapia i Leki* 2009, t. 65, nr 9, s. 653.

młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o przebiegu agresywnym oraz agresywną postać zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Leki biologiczne mają zastosowanie również w leczeniu nieswoistych zapaleń jelit. Współcześnie do podstawowych leków biologicznych zalicza się m.in.: insulinę (leczenie cukrzycy), erytropoetynę (anemia), hormon wzrostu (niskorosłość) oraz heparynę (zawały, zakrzepica)³⁵. Przykładami leków biologicznych dotychczas dostępnych w UE są: Alefacept (Amivive, Biogen), Efalizumab (Raptiva, Serono), Etanercept (Enbrel, Wyeth), Infliksymab (Remicade, Centocor), Adalimumab (Humira, Abbot)³⁶.

Przyrostki nazw substancji czynnych zawartych w tych lekach mają istotne znaczenie informacyjne. Przyrostek „-cept” oznacza białko fuzyjne, „-zumab” – przeciwciało humanizowane, „-ksymab” – przeciwciało chimeryczne, „-umab” – przeciwciało ludzkie. Do kluczowych w terapii leków biologicznych zalicza się:

- 1) Infliximab – chimeryczne przeciwciało klasy IgG1 anty TNF-alfa, stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego-Crohna³⁷;
- 2) Adalimumab – całkowicie ludzkie przeciwciało klasy IgG1 anty TNF-alfa, które jest wykorzystywane w celu zmniejszenia aktywności procesu zapalnego oraz zahamowania destrukcji kości, innych chorób reumatycznych, a także reumatoidalnego zapalenia stawów³⁸;
- 3) Certolizumab – humanizowany anty TNF-alfa Fab fragment połączony z glikolem polietylenowym³⁹;
- 4) Etanercept – połączenie dwóch ludzkich receptorów TNF-alfa z fragmentem ludzkiej IgG, będący lekiem stosowanym w reumatoidalnym zapaleniu stawów, u chorych z zapaleniami stawów obejmującymi stawy kręgosłupa, szczególnie w przebiegu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów⁴⁰.

4. Leki biologiczne w Polsce

Leki biologiczne zaczęto stosować w Polsce ze znacznym opóźnieniem. Rozwój medycyny w tej dziedzinie jest widoczny dopiero od ok. 10 lat. Leki biologiczne stosuje się

³⁵ H. Mellstedt, D. Niederwieser, H. Ludwig, *The challenge of biosimilars*, Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology 2008, ESMO 19, s. 411–419.

³⁶ M. Woźniak-Wakuluk, R. Nowicki, *Nowe możliwości...*, s. 139–143; *czł.*, *Leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy*, Alergia Astma Immunologia 2006, nr 11 (1), s. 29–34.

³⁷ M. Wiekowski, Ch.F. Antoni, *Infliximab: From the idea to the Product* (w:) *Biologics in General Medicine*, red. W.-H. Boehncke, H.H. Radeke, Berlin 2007, s. 5–12.

³⁸ J. Salfeldm, H. Kupper, *Adalimumab* (w:) *Biologics in General Medicine*, red. W.-H. Boehncke, H.H. Radeke, Berlin 2007, s. 14–27.

³⁹ W.J. Sandborn, B.G. Feagan, S. Stoinov, *Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease*, The New England Journal of Medicine 357 (3), lipiec 2007, s. 228–238, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa067594#t=article> (dostęp 4.06.2016 r.).

⁴⁰ Ch.T. Molta, *Etanercept* (w:) *Biologics in General Medicine*, red. W.-H. Boehncke, H.H. Radeke, Berlin 2007, s. 32–40.

w chorobach nowotworowych, nieswoistych zapaleniach jelit, łuszczycy oraz reumatoidalnym zapaleniu stawów. W Polsce odsetek chorych, u których stosuje się te leki, wynosi zaledwie ok. 1–2%. W naszym kraju czas trwania leczenia tymi lekami jest skracany w stosunku do potrzeb ze względu na ograniczenia budżetowe i związane z tym obostrzenia w refundacji leków. W innych państwach europejskich odsetek chorych leczonych biologicznie jest większy. Na Węgrzech i w Czechach wynosi on 3–5%. W Norwegii stanowi aż 30%, a leki biologiczne są podawane wszystkim chorym, których stan wymaga ich stosowania⁴¹.

Z reguły pacjentów nie stać na samodzielnie sfinansowanie zakupu leków biologicznych. Duże bariery napotyka obejmowanie ich refundacją, np. w ramach programów lekowych. Dostęp do leków biologicznych był jeszcze trudniejszy przed wprowadzeniem ustawy refundacyjnej. Obecnie leki biologiczne są stosowane w ramach programów lekowych. Średnioroczny wzrost wartości rynku leków biologicznych w latach 2013–2015 wyniósł 10%. Z raportu PMR⁴² wynika, że wartość polskiego rynku leków biologicznych w 2012 r. wynosiła ok. 3,2 mld zł.

W chwili przekazania niniejszej książki do druku realizowanych było 69 programów lekowych, z których korzystało około 70 tys. pacjentów chorujących na nowotwory, stwardnienie rozsiane, łuszczycę bądź choroby genetyczne⁴³. Aby zakwalifikować się do tego typu leczenia, nie wystarczy jednak decyzja lekarza, konieczne jest spełnienie dodatkowych kryteriów. Są to kryteria bardzo restrykcyjne, co powoduje, że wielu pacjentów ich nie spełnia. Z uwagi na to niezasadne wydaje się wprowadzanie w ramach terapii odgórnie, administracyjnie narzucanego, maksymalnego czasu terapii. Leczenie w programach powinno się odbywać bez limitu czasowego, za to do końca skutecznego leczenia. W Polsce liczba chorych, którzy korzystają z leczenia biologicznego, jest zdecydowanie niewystarczająca i wskazuje się na potrzebę zmiany kryteriów kwalifikacji⁴⁴.

Ograniczenia dostępu do terapii biologicznych pozostają w istotnym rozdźwięku z oczekiwaniami co do roli polskiego przemysłu w rozwoju biotechnologii. W 2010 r. Polska została sklasyfikowana na piątym miejscu w światowym rankingu liczby pro-

⁴¹ A. Mack, *Norway, biosimilars in different funding systems. What works?*, Generics and Biosimilars Initiative Journal 2015, vol. 4, issue 2, s. 90–92.

⁴² Raport Biological and biosimilars drug market in Poland 2013. Development forecasts for 2013–2015 przygotowany w sierpniu 2013 r. przez spółkę PMR Ltd. Sp. z o.o.; zob. więcej <https://www.pmrpublications.com/products/report/pharma> oraz <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Raport-PMR-staly-wzrost-wartosci-rynku-lekow-biologicznych-w-Polsce,133330,6.html> (dostęp 11.08.2016 r.).

⁴³ Zob. szerzej rozdział V o refundacji.

⁴⁴ W literaturze wskazano na konieczność poszukiwania rozwiązań gwarantujących sprawne i efektywne funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia, a przez to umożliwiające skuteczną realizację prawa do ochrony zdrowia. Konstytucyjne wytyczne muszą być uwzględniane przez ustawodawcę przy reformowaniu systemu ochrony zdrowia. Zob. szerzej A. Wołoszyn, G. Lubeńczuk, *Normatywne uwarunkowania reformy systemu ochrony zdrowia (w:) System ochrony zdrowia. Problemy i możliwości ich rozwiązania*, red. E. Nojszewska, Warszawa 2011, s. 580.

jektów inwestycyjnych w sektorze biotechnologii⁴⁵. Jako jedną z kluczowych barier wskazano na brak ustawy bioetycznej pozwalającej na badanie zarodkowych komórek macierzystych⁴⁶. Pomimo braku sprzyjających warunków polscy producenci odnoszą sukcesy w dziedzinie terapii biopodobnych. Na przykład polska spółka Sciencepharma zarejestrowała przeciwwzakrzepowy lek biopodobny do Clexane francuskiego producenta Sanofi jako pierwsza spółka w Europie⁴⁷.

Rozwój rynku leków biologicznych w Polsce jest hamowany przez liczne bariery. Wskazuje się na:

- 1) wysokie koszty komercjalizacji leków biologicznych (ocenia się je na 75–250 mln dol. dla danej substancji)⁴⁸;
- 2) wymóg przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych przed dokonaniem ich rejestracji;
- 3) wysoką cenę gotowych leków.

Utrudnienia w dostępie do leków biologicznych są również powodowane procedurami ich nabywania przez szpitale w ramach przetargów publicznych. W większości państw europejskich leki biologiczne są przepisywane na receptę przez lekarza. Ważnym czynnikiem stanowiącym przeszkodę w dostępie i upowszechnieniu leków biologicznych, w tym biopodobnych, jest nieadekwatne do aktualnych potrzeb prawo patentowe⁴⁹. Analiza niezbędnych zmian w zakresie prawa patentowego będzie przedmiotem propozycji autorów dalszej części niniejszej monografii.

5. Rodzaje leków biologicznych i konsekwencje ich rozróżnienia

Podstawowy podział leków biologicznych wynika z rozróżnienia naturalnie występujących w nich substancji (np. insulina, erytropoetyna, czynniki wzrostu) i substancji specjalnie zaprojektowanych w tym celu, aby wpływały na różne mechanizmy leżące u podłoża chorób (np. antagoniści interleukin)⁵⁰. Do pierwszych należą substancje aktywne pozyskiwane z niepoddanych inżynierii genetycznej organizmów żywych

⁴⁵ E. Waszkowska, *Szanse wynalazków...*, s. 4.

⁴⁶ Tamże, s. 3.

⁴⁷ W dniu 19 lutego 2016 r. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) dopuścił do obrotu w Polsce Neoparin. Clexane jest jednym z najbardziej dochodowych leków w branży farmaceutycznej. Jest to również lek dotknięty problemem eksportu z Polski (zob. szerzej rozdział o dystrybucji leków).

⁴⁸ B. Calo-Fernández, J. Martínez-Hurtado, *Biosimilars: Company Strategies to Capture Value from the Biologics Market*, Pharmaceuticals, grudzień 2012, nr 5 (12), s. 1393–1408.

⁴⁹ Por. S. Melethi, *Landscape and Consideration of Intellectual Property for Development of Biosimilars* (w:) *Biological Drug Products: Development and Strategies*, red. W. Wang, M. Singh, Wiley 2013, s. 111–132.

⁵⁰ W.-H. Boehncke, H.H. Radeke, *Introduction: Definition...*, s. 1.

(zwierząt, roślin, mikrobów) bądź z ludzkiej krwi. Przykładem jest heparyna⁵¹. Do drugich należą substancje aktywne pozyskiwane za pomocą komórek bądź organizmów, do których wprowadzono obce geny (transgeny)⁵².

Podział ten ma znaczenie także z punktu widzenia ochrony patentowej. W przypadku leków naturalnych, niepoddanych inżynierii genetycznej (np. insulina wieprzowa lub wołowa, heparyna wieprzowa, interferony alfa i beta z ludzkich limfocytów, erytropoetyna) ochrona patentowa ma ograniczony zakres i może obejmować jedynie sposób wytworzenia danego leku. W przypadku gdy materiał biologiczny został zmieniony lub wytworzony przez człowieka (np. heparyny niskocząsteczkowe, białka rekombinowane oraz przeciwciała monoklonalne), standardowa ochrona patentowa dotyczy substancji czynnej.

Dopuszczanie do obrotu leków biologicznych wiąże się z kolejnością ich opracowania i wprowadzania do terapii. Do pierwszej kategorii należą leki biologiczne oryginalne (innowacyjne, referencyjne). Są one dopuszczane do obrotu na podstawie pełnej dokumentacji. Do drugiej kategorii należą leki biopodobne. Leki te są dopuszczane do obrotu na podstawie skróconej dokumentacji zawierającej badania potwierdzające ich podobieństwo biologiczne do leków referencyjnych⁵³. Wyodrębnia się także tzw. leki *biobetter*, które w klinicznie istotnym zastosowaniu wyróżniają się w porównaniu z lekiem referencyjnym⁵⁴.

W przypadku opracowania nowego leku biologicznego zasadą jest wystąpienie przez producenta o ochronę patentową, która zapewnia mu wyłączne prawa wytwórcze. Pozwala to twórcy na zwrot poniesionej inwestycji. W tym zakresie istotne znaczenie mają różnice w ochronie patentowej przyjmowane w Stanach Zjednoczonych oraz Europie.

Obecnie dochodzi do wygasania pierwszych patentów na leki biologiczne oryginalne (innowacyjne, referencyjne), co umożliwia wprowadzanie, rejestrację, sprzedaż i obejmowanie refundacją leków biopodobnych⁵⁵. Ze względu na skalę zjawisko to jest określane mianem tzw. *patent cliff*⁵⁶. Wygasanie patentów dotyczy leków przynoszących ich producentom wysokie zyski (*blockbusters*)⁵⁷. Okres pomiędzy 2012 r. a 2020 r. to czas

⁵¹ P. Grieb, *Leki biologiczne. Jakie są rodzaje leków biologicznych?*, http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/domowa-apteczka/leki-biologiczne-jakie-sa-rodzaje-lekow-biologicznych_41395.html (dostęp 4.06.2016 r.).

⁵² Tamże.

⁵³ K. Ho, J.-H. Trouvin, *Biologicals's Characteristics...*, s. 2; por. McKinsey & Company, *Biosimilars seven years on 2012*.

⁵⁴ R. Anour, *Biosimilars versus 'biobetters' – a regulator's perspective*, *Generics and Biosimilars Initiative Journal* 2014, vol. 3, issue 4, s. 166–167.

⁵⁵ H.H. Shih, P. Miller, D.C. Harnish, *An Overview...*, s. 3 i n.; por. McKinsey & Company, *Biosimilars seven years on 2012*; M. Nowicki, J. Zimmer-Nowicka, *Biofarmaceutyki...*, s. 121.

⁵⁶ B. Calo-Fernández, J. Martínez-Hurtado, *Biosimilars...*, s. 1393–1408.

⁵⁷ Tamże.