



Rondo ONZ 1
00-124 Warszawa
tel.: +48 22 557 7600
fax: +48 22 557 7601
www.dzp.pl

***RAPORT REGULACYJNY
DOTYCZĄCY LEKÓW BIOLOGICZNYCH I BIOPODOBNYCH***

Spis treści

1.	Wprowadzenie	4
2.	Słownik pojęć	4
2.1	Lek biologiczny	4
2.2	Lek biopodobny	5
3.	Ramy prawne dotyczące rejestracji i monitorowania bezpieczeństwa leków biologicznych w Unii Europejskiej	6
3.1	Rejestracja leków biologicznych i biopodobnych	6
3.1.1	Źródła prawa	6
3.1.2	Ogólne zasady rejestracji biologicznych produktów leczniczych	7
3.1.3	Zasady rejestracji biopodobnych produktów leczniczych	8
3.2	Monitorowanie bezpieczeństwa leków biologicznych i biopodobnych w UE	11
3.2.1	System przed reformą oraz identyfikowane obszary wymagające poprawy	11
3.2.2	Opis nowego systemu pharmacovigilance	14
3.3	Kwestie refundacji leków biologicznych w UE	19
3.3.1	Obecna regulacja	19
3.3.2	Planowana zmiana Dyrektywy 89/105	20
3.4	Przykłady regulacji krajowych z wybranych jurysdykcji	21
3.4.1	Węgry	21
3.4.2	Niemcy	22
3.4.3	Wielka Brytania	23
3.4.4	Czechy	23
3.4.5	Hiszpania	23
3.4.6	Francja	24
3.4.7	Włochy	24
4.	Ramy prawne monitorowania bezpieczeństwa leków biologicznych i biopodobnych w Polsce	25
4.1	Jak jest - zakres i charakter implementacji regulacji europejskich do prawa polskiego	25

4.2	Jak powinno być - co zrobić?.....	27
5.	Zasady preskrypcji lekarskiej oraz zasady wydawania leków w aptece w Polsce.....	30
5.1	Jak jest?.....	30
5.2	Jak powinno być?.....	35
6.	Refundacja leków biologicznych i biopodobnych w Polsce.....	36
6.1	Jak jest?.....	36
6.1.1	Wnioskowanie o refundację leków biologicznych i biopodobnych (w tym definicja odpowiednika i jej konsekwencje).....	39
6.1.2	Grupowanie terapeutyczne i ustalenie limitu finansowania.....	40
6.1.3	Zamiennictwo apteczne	42
6.1.4	Nabywanie leków przez szpitale (kwestie zamówień publicznych i określania nazw leków w przedmiocie zamówienia, kwestie limitów).....	44
6.1.5	Jak powinno być - co zrobić?.....	48
7.	Wybrane kwestie odpowiedzialności związane z terapią i zamianą leków biologicznych i biopodobnych.....	50
7.1	Jak jest?.....	50
7.1.1	Odpowiedzialność producenta	50
7.1.2	Odpowiedzialność lekarza	52
7.1.3	Odpowiedzialność podmiotów leczniczych.....	56
7.1.4	Odpowiedzialność farmaceuty.....	58
7.1.5	Kwestie odpowiedzialności – podsumowanie	59
7.2	Jak być powinno - co zrobić	60
8.	Reklama leków biologicznych i biopodobnych	60
8.1	Jak jest?.....	60
8.2	Co zrobić - jak być powinno?	63

1. WPROWADZENIE

Jednym z podstawowych powodów regulacji rynku farmaceutycznego jest konieczność dbania o zdrowie i życie pacjentów poprzez ciągle zapewnienie, aby stosowane leki były bezpieczne, a ewentualne działania niepożądane były zawsze dokładnie analizowane.

Jednym z podstawowych celów niniejszego Raportu jest wykazanie różnicy pomiędzy lekami biologicznymi, biopodobnymi a generycznymi. W tym zakresie, wykazanie, iż wbrew pojawiającym się stanowiskom nie można stawiać znaku równości pomiędzy lekiem generycznym a biopodobnym.

W niniejszym Raporcie powyższe różnice i rozbieżności zostaną przeanalizowane z prawnego punktu widzenia.

2. SŁOWNIK POJĘĆ

2.1 Lek biologiczny

Zgodnie ze sformułowaniem przyjętym w załączniku Dyrektywy 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 ***"biologiczny produkt leczniczy to produkt, którego substancją czynną jest substancja biologiczna. Substancja biologiczna to substancja produkowana lub ekstrahowana ze źródła biologicznego i wymaga dla swojego scharakteryzowania i oznaczenia jakości, połączenia badań fizyko-chemiczno-biologicznych, wraz z procesem produkcyjnym i kontrolą."***¹.

Innymi słowy, leki biologiczne to *"leki, których wspólną cechą jest to, że ich substancje aktywne są biologicznymi polimerami lub agregatami (strukturami) supermolekularnymi wytwarzanymi przez żywe organizmy lub hodowle żywych komórek. Leki biologiczne obejmują całe spektrum substancji czynnych, od stosunkowo mało skomplikowanych, jak hormon wzrostu lub insulina, poprzez bardziej złożone jak przeciwciała, aż do wektorów genowych czy wirusów. Ostatnio do leków biologicznych zalicza się nawet komórki podawane w celach leczniczych"*^{2,3}.

Wśród leków biologicznych wyróżnia się⁴:

- leki biologiczne pochodzenia naturalnego - ich substancje aktywne są pozyskiwane z niepoddanych inżynierii genetycznej organizmów żywych (zwierząt, roślin lub mikrobów), bądź z krwi ludzkiej - np. heparyna, albumina, streptokinaza;
- leki biologiczne pozyskiwane z wykorzystaniem metod inżynierii genetycznej (tj. leki biologiczne biotechnologiczne) - czyli leki, których substancje aktywne są pozyskiwane przy pomocy komórek bądź organizmów, do których wprowadzono obce geny - najczęściej to tzw. rekombinowane białka.

¹ Załącznik I, część I, moduł 3, pkt 3.2.1.1.

² P. Grieb, *Krótkie kompendium na temat leków biopodobnych - fragmenty*, w: *Przyszłość leków bionastępczych w Polsce*, 4 listopada 2011, Fundacja Lege Pharmacia i Fundacja Urszuli Jaworskiej, s. 6.

³ Por. również definicję zawartą w raporcie przygotowanym przez Komisję Europejską „What you need to know about the biosimilar medicinal product.” http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf

⁴ Za: idem.

Legislator europejski wyjaśnia w załączniku 1 do Dyrektywy 2001/83/WE, że za biologiczne produkty lecznicze uznaje się: immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i ludzkiego osocza, zdefiniowane odpowiednio w art. 1 ust. 4 i 10; produkty lecznicze znajdujące się w obrębie zakresu części A Załącznika do Rozporządzenia nr 726/2004 oraz produkty lecznicze zaawansowanej terapii zdefiniowane w części IV tegoż Załącznika. Jest to przy tym lista przykładowa, a nie zamknięta.

Niemniej jednak podkreślenia wymaga fakt, że legislator europejski nie zdecydował się na wprowadzenie definicji legalnej produktów biologicznych, inaczej niż np. produktów homeopatycznych (art. 1 pkt 5 Dyrektywy) czy radiofarmaceutyków (art. 1 pkt 6 Dyrektywy). Dlatego w celu definiowania leków biologicznych należy posilkować się wybranymi fragmentami Dyrektywy i definicjami zawartymi w literaturze. Ustawodawca polski w celu określenia zakresu pojęcia lek biologiczny, w art. 36b znowelizowanej ustawy Prawo farmaceutyczne odniósł się do sformułowania przyjętego w załączniku nr 1 do Dyrektywy 2001/83/WE.

2.2 Lek biopodobny

Obecnie prawo europejskie nie zawiera definicji leku biopodobnego (ani prawo polskie także). Propozycję definicji leku biopodobnego zawiera dopiero projekt nowelizacji Ddyrektywy 89/105, zgodnie z którym „*biopodobny produkt leczniczy*” oznacza *biologiczny produkt leczniczy, który jest podobny do referencyjnego biologicznego produktu leczniczego*”.

Doktryna posługuje się zróżnicowaną nomenklaturą - odwołując się najczęściej do leków biopodobnych „*biosimilars*”, podobnych leków biologicznych („*similar biological medicinal products*”) czy leków bionastępczych („*follow-on biologics*”) ⁵.

Europejska Agencja Leków („**EMA**” lub „**Agencja**”) w opublikowanych przez siebie „Pytaniach i odpowiedziach na temat produktów biopodobnych (podobnych biologicznych produktów leczniczych)” wyjaśnia, że: „*Produkt biopodobny to biologiczny produkt leczniczy, który został opracowany jako produkt podobny do istniejącego produktu biologicznego (‘produktu referencyjnego’). Produkt biopodobny to nie to samo, co lek generyczny, który ma prostszą strukturę chemiczną i jest uznawany za identyczny w stosunku do jego produktu referencyjnego*” ⁶. Z kolei w najnowszym projekcie wytycznych Komitetu ds. Ludzkich Produktów Leczniczych czytamy, że: „*Produkt biopodobny to biologiczny produkt leczniczy, który zawiera wersję substancji aktywnej dopuszczonego już do obrotu leku oryginalnego (referencyjnego). Produkt biopodobny musi udowodnić podobieństwo do produktu referencyjnego w zakresie jakości, aktywności biologicznej, bezpieczeństwa i skuteczności - na podstawie szczegółowych porównań*” ⁷.

⁵ Idem.

⁶ „Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)”, 27 września 2012 r., dostępne pod adresem:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf

“A biosimilar medicine is a biological medicine that is developed to be similar to an existing biological medicine (the ‘reference medicine’). Biosimilars are not the same as generics, which have simpler chemical structures and are considered to be identical to their reference medicines.”

⁷ “A biosimilar is a biological medicinal product that contains a version of the active substance of an already authorised original biological medicinal product (reference medicinal product). A biosimilar 77 demonstrates similarity to the reference medicinal product in terms of quality characteristics, biological 78 activity, safety and efficacy based on a comprehensive comparability exercise.” w: Draft guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev. 1) opublikowana w maju 2013 r., otwarta do konsultacji do 31 października 2013 r., dostępna pod adresem:

Na swojej stronie EMA opublikowała wykaz dopuszczonych przez siebie do obrotu leków biopodobnych:



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB

Tel +44 (0)20 7418 8400. Fax +44 (0)20 7418 8416

E-mail info@ema.europa.eu Website www.ema.europa.eu

An Agency of the European Union



10/08/2013

Medicine Name	Product	Active Sub	Common Name	Atc code	Marketing Authorisation Holder	Status	Revision	Authorisation Date	Indication	Condition	Exception	Is Orphan	Is Generic	Biosimilar
Abseamed	EMA/H/C epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01	Medice Arzneimittel	Authorised		0	28/08/2010	Treatment of iron deficiency	no	no	no	no	yes
Alpheon	EMA/H/C recombinant epoetin alfa	recombinant epoetin alfa	L03AB04	BioPartners	Refused		0	-	Adult patients	no	no	no	no	yes
Binocrit	EMA/H/C epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01	Sandoz G	Authorised		0	28/08/2010	Treatment of iron deficiency	no	no	no	no	yes
Biograstim	EMA/H/C filgrastim	filgrastim	L03AA02	CT Arzneimittel	Authorised		0	15/09/2010	Biograstin	no	no	no	no	yes
Epoetin Alfa Hexal	EMA/H/C epoetin alfa	epoetin alfa	B03XA01	Hexal AG	Authorised		0	28/08/2010	Treatment of iron deficiency	no	no	no	no	yes
Filgrastim Hexal	EMA/H/C filgrastim	filgrastim	L03AA02	Hexal AG	Authorised		0	06/02/2010	Reduction of chemotherapy-induced neutropenia	no	no	no	no	yes
Filgrastim ratiopharm	EMA/H/C filgrastim	filgrastim	L03AA02	Ratiopharm	Withdrawn		0	15/09/2010	Filgrastim	no	no	no	no	yes
Nivestim	EMA/H/C filgrastim	filgrastim	L03AA02	Hospira UK	Authorised		0	08/06/2010	Filgrastim	no	no	no	no	yes
Omnitrope	EMA/H/C somatropin	somatropin	H01AC01	Sandoz G	Authorised		0	12/04/2010	Infants, children and adolescents	no	no	no	no	yes
Ratiograstim	EMA/H/C filgrastim	filgrastim	L03AA02	Ratiopharm	Authorised		0	15/09/2010	Ratiograstin	no	no	no	no	yes
Retacrit	EMA/H/C epoetin zeta	epoetin zeta	B03XA01	Hospira UK	Authorised		0	18/12/2010	Treatment of iron deficiency	no	no	no	no	yes
Silapo	EMA/H/C epoetin zeta	epoetin zeta	B03XA01	Stada Arzneimittel	Authorised		0	18/12/2010	Treatment of iron deficiency	no	no	no	no	yes
Tevagrastim	EMA/H/C filgrastim	filgrastim	L03AA02	Teva Generics	Authorised		0	15/09/2010	Tevagrastin	no	no	no	no	yes
Valtropin	EMA/H/C somatropin	somatropin	H01AC01	BioPartners	Withdrawn		0	24/04/2010	Paediatric	no	no	no	no	yes
Zarzio	EMA/H/C filgrastim	filgrastim	L03AA02	Sandoz G	Authorised		0	06/02/2010	Reduction of chemotherapy-induced neutropenia	no	no	no	no	yes

3. RAMY PRAWNE DOTYCZĄCE REJESTRACJI I MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA LEKÓW BIOLOGICZNYCH W UNII EUROPEJSKIEJ

3.1 Rejestracja leków biologicznych i biopodobnych

3.1.1 Źródła prawa

Szczególne znaczenie terapii opartych na biologicznych produktach leczniczych legislator europejski dostrzegł ponad ćwierć wieku temu, czego efektem było wydanie przez Radę Dyrektywy 87/22/EWG z dnia 22 grudnia 1986 r. w sprawie zbliżania krajowych środków odnoszących się do wprowadzania do obrotu produktów leczniczych o wysokiej technologii, w szczególności produktów pochodzących z biotechnologii. Z upływem czasu procesy uzyskiwania biologicznych, w tym biotechnologicznych produktów leczniczych uległy istotnemu rozwojowi. Doświadczenia państw członkowskich UE, nabyte od przyjęcia Dyrektywy 87/22/EWG oraz szybki postęp technologiczny skutkujący powstawaniem coraz większej liczby biologicznych produktów leczniczych o skomplikowanej strukturze, skutkowało uznaniem, iż niezbędne jest zapewnienie ściślejszej współpracy na tym polu. W konsekwencji, mocą Rozporządzenia Rady 2309/93 z dnia 22 lipca 1993 r. ustanowiono wspólnotową scentralizowaną procedurę wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych, uzyskiwanych dzięki biotechnologii (a także innych produktów leczniczych zaawansowanych technologicznie).

Po niemalże 20 latach od dnia przyjęcia Dyrektywy 87/22/EWG, ustanawiającej podstawowe zasady wprowadzania do obrotu produktów leczniczych pochodzących z biotechnologii, Komisja Europejska rozpoczęła prace nad nowym systemem rejestracji i kontroli leków biologicznych. Wobec faktu, iż w 2004 r. miał się rozpocząć proces wygasania ochrony patentowej na leki biologiczne pierwszej generacji, prace Komisji objęły także reguły rejestracji leków biopodobnych, czego skutkiem było przyjęcie Dyrektywy 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniającej Dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do

produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz - w tym samym dniu - Rozporządzenia 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków.

Obecnie, ogólne zasady rejestracji biologicznych produktów leczniczych oraz zasady rejestracji leków biopodobnych określone są w szczególności w:

- Dyrektywie 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 oraz w Załączniku 1 do Dyrektywy ("**Dyrektywa 2001/83/WE**");
- Rozporządzeniu 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającym wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków oraz Załączniku do Rozporządzenia ("**Rozporządzenie 726/2004**");

Powyższe zasady określane są również w wytycznych (tzw. soft law), do których zaliczyć należy przede wszystkim wydane przez EMA:

- "Guideline on Similar Biological Medicinal Products" (CHMP/437/04) ("**Wytyczne CHMP**") - przy czym obecnie trwają konsultacje dotyczące następcy ww. wytycznych ("**Projekt wytycznych CHMP**")⁸;
- "EMA Procedural Advice for Users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products Applications" (EMA/940451/2011);
- "Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical Issues" (EMA/CHMP/BWP/42832/2005);
- "Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues" (EMA/CHMP/BWP/49348/2005).

3.1.2 Ogólne zasady rejestracji biologicznych produktów leczniczych

Zasady rejestracji biologicznych produktów leczniczych różnią się w zależności od rodzaju danego produktu.

- Biologiczne produkty lecznicze objęte zakresem Załącznika do Rozporządzenia nr 726/2004⁹ obligatoryjnie podlegają procedurze centralnej.
- Dopuszczenie do obrotu pozostałych biologicznych produktów leczniczych może nastąpić - wedle wyboru wnioskodawcy i pod warunkiem spełnienia określonych wymagań - w

⁸ Draft guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev. 1) opublikowana w maju 2013r., otwarta do konsultacji do 31 października 2013 r., dostępna pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/doc_index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500142978&murl=menus/document_library/document_library.jsp&mid=0b01ac058009a3dc

⁹ Zgodnie z treścią Załącznika, do produktów leczniczych, które mają zostać dopuszczone przez Wspólnotę, zalicza się produkty lecznicze wyprodukowane przez zastosowanie jednego z następujących procesów biotechnologicznych: – technologia rekombinantu DNA – kontrolowane wydzielenie genów, w których zakodowane są biologicznie aktywne białka w prokariotach i eukariotach włączając zmienione komórki ssaków – metoda hybrydomy i monoklonalnych przeciwciał a także produkty lecznicze terapii zaawansowanej zgodnie z definicją zawartą w art. 2 Rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej (do których należą m.in. produkty lecznicze terapii genowej, czy produkty inżynierii tkankowej).

procedurze centralnej, bądź w jednej z procedur krajowych (procedurze zdecentralizowanej, MRP lub narodowej) .

Bez względu na procedurę rejestracji danego leku biologicznego, konieczne jest wypełnienie przez wnioskodawcę ogólnych obowiązków dotyczących dokumentacji rejestracyjnej określonej w przepisach Dyrektywy 2001/83/WE oraz Załączniku do niej, przy czym **dla leków biologicznych Dyrektywa 2001/83/WE przewiduje pewne dodatkowe wymagania** (zob. Załącznik 1, Część I, Moduł 2, pkt 2.4. "Przegląd niekliniczny"; Załącznik 1, Część I, Moduł 3, pkt 3.2.1.1. "Ogólne informacje i informacje związane z materiałem wyjściowym i surowcami" oraz 3.2.1.2. "Proces produkcyjny substancji czynnej (-ych)"). Podmiot wnioskujący o rejestrację produktu biologicznego, jest zobowiązany m.in. do opisanie i udokumentowania pochodzenia i historii materiałów wyjściowych (pkt 3.2.1.1 lit. c) Załącznika 1 do Dyrektywy 2001/83/WE).

Jednocześnie, w zależności od **charakteru danego leku biologicznego** odmiennie mogą kształtować się szczegółowe wymagania dotyczące dokumentacji składanej w procedurze rejestracyjnej. Załącznik 1 przewiduje odstępstwa w zakresie dokumentacji wobec produktów leczniczych pochodzących z osocza (zob. Załącznik 1, Część III, pkt 1.1.) oraz szczepionek (zob. Załącznik 1, Część III, pkt 1.2.), jak również wobec produktów leczniczych terapii zaawansowanej.

3.1.3 Zasady rejestracji biopodobnych produktów leczniczych

Poczynając od 2003 r., prawo europejskie przewiduje szczególną ścieżkę dopuszczania do obrotu leków biopodobnych. Podstawę prawną stanowią: art. 6 Rozporządzenia 726/2004 lub art. 10 ust. 4 Dyrektywy 2001/83/WE. Wymogi odnoszące się do danych przedstawianych w odniesieniu do takich produktów są zawarte w Części II, pkt 4 Załącznika I do Dyrektywy 2001/83/WE.

Podobnie jak w przypadku nowych biologicznych produktów leczniczych, biopodobne produkty lecznicze mogą podlegać centralnej bądź krajowej procedurze rejestracyjnej. Podmiot ubiegający się o dopuszczenie do obrotu leku biopodobnego może przedstawić pełną dokumentację lub też dokumentację porównawczą wykazującą biopodobieństwo z lekiem referencyjnym - w takim wypadku konieczne jest wskazanie leku dopuszczonego uprzednio do obrotu na podstawie pełnego dossier rejestracyjnego.

Rejestracja leku biopodobnego wykazuje **odmienności w porównaniu do rejestracji leków generycznych** (tj. leków spełniających wymóg „essential similarity”, czyli istotnie podobnych). Wskazują na to reguły dopuszczania podobnych biologicznych produktów leczniczych, zawarte w **części II pkt 4** "Podobne biologiczne produkty lecznicze" Załącznika 1 do Dyrektywy 2001/83/WE. Mowa tam wyraźnie, że: **"Przepisy art. 10 ust. 1 lit. a) ppkt iii) [dotyczące istotnie podobnych produktów - generyków - wyjaśn. autorów] mogą być niewystarczające w przypadku biologicznych produktów leczniczych. Jeżeli informacja wymagana w przypadku istotnie podobnych produktów (rodzajów) nie pozwala na wykazanie podobnego charakteru dwóch biologicznych produktów leczniczych, dostarcza się dodatkowe dane, w szczególności profil kliniczny i toksykologiczny."**

Znajduje to odzwierciedlenie w art. 10 ust. 4 Dyrektywy 2001/83/WE. Mianowicie, w przypadku gdy biologiczny produkt leczniczy, **podobny do odpowiednika produktu biologicznego**, nie spełnia warunków określonych w **definicji odpowiednika** ze względu na, w szczególności, różnice odnoszące się do surowców lub różnice w procesach wytwarzania biologicznego produktu leczniczego oraz referencyjnego produktu biologicznego - przy czym rodzaj i liczba danych dodatkowych, jakie należy przedstawić musi być zgodna z odpowiednimi kryteriami ustanowionymi w załączniku I oraz z

odpowiednimi szczegółowymi wytycznymi. Nie jest wymagane przedstawienie wyników pozostałych badań i prób wynikających z dokumentacji, dotyczącej referencyjnego produktu leczniczego¹⁰.

Jakkolwiek więc, co do zasady, wnioskodawca, który zdecyduje się zarejestrować swój lek biologiczny jako lek biopodobny, zobowiązany jest do wykazania podobieństwa w zakresie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności leku, to - zgodnie z art. 10 ust. 4 Dyrektywy 2001/83/WE - w przypadku, gdy biologiczny produkt leczniczy, podobny do referencyjnego produktu biologicznego, **nie spełnia warunków określonych w definicji generycznego produktu leczniczego** ze względu na, w szczególności, różnice odnoszące się do surowców lub różnice w procesach wytwarzania biologicznego produktu leczniczego oraz referencyjnego produktu biologicznego **jest on zobowiązany przedstawić wyniki właściwych badań przedklinicznych i klinicznych**¹¹. Legislator europejski wskazuje zresztą, że **indywidualność oceny leków biopodobnych jest zasadą, a nie wyjątkiem**. Mianowicie, zgodnie z zasadami ustalonymi w części II pkt 4 Załącznika 1 do Dyrektywy 2001/83/WE, w przypadku produktów leczniczych biopodobnych, wobec których wnioski o dopuszczenie do obrotu jest składany po wygaśnięciu ochrony danych:

- *informacja, która ma zostać dostarczona, nie powinna ograniczać się do modułu 1, 2 i 3 (dane farmaceutyczne, chemiczne i biologiczne), uzupełniona danymi o biorównoważności i biodostępności. Rodzaj i ilość dodatkowych danych (takiej jak toksykologiczne i inne niekliniczne i właściwe kliniczne dane) ustala się osobno dla konkretnych przypadków, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi naukowymi;*
- *z powodu **różnorodności biologicznych produktów leczniczych**, wymagana jest przez właściwy organ **potrzeba określenia badań** przewidzianych w module 4 i 5 (sprawozdania z badań nieklinicznych i klinicznych) **uwzględniająca szczególne właściwości każdego pojedynczego produktu leczniczego.***

Ponadto, w przypadku gdy pierwotnie dopuszczony produkt leczniczy ma więcej niż jedno wskazanie, skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego, zgłoszonego jako podobny, musi być uzasadnione lub, jeśli konieczne, wykazane oddzielnie dla każdego żadanego wskazania.

¹⁰ Na marginesie należy wskazać, że istnieje zasadnicza różnica pomiędzy polską i angielską wersją tłumaczenia. Biorąc pod uwagę sens tej regulacji, wydaje się, że błąd nastąpił w wersji polskiej - a został on "przełożony" na treść art. 15 ust. 7 PF. Porównanie dwóch wersji językowych wygląda następująco:

4. Where a biological medicinal product which is similar to a reference biological product does not meet the conditions in **the definition of generic medicinal products**, owing to, in particular, differences relating to raw materials or differences in manufacturing processes of the biological medicinal product and the reference biological medicinal product, the results of appropriate pre-clinical tests or clinical trials relating to these conditions must be provided. The type and quantity of supplementary data to be provided must comply with the relevant criteria stated in Annex I and the related detailed guidelines. The results of other tests and trials from the reference medicinal product's dossier shall not be provided.

4. Należy przedstawić wyniki właściwych badań przedklinicznych i badań klinicznych w przypadku gdy biologiczny produkt leczniczy, podobny do odpowiednika produktu biologicznego, nie spełnia warunków określonych w **definicji oryginalnego produktu leczniczego** ze względu na, w szczególności, różnice odnoszące się do surowców lub różnice w procesach wytwarzania biologicznego produktu leczniczego oraz referencyjnego produktu biologicznego. Rodzaj i liczba danych dodatkowych jakie należy przedstawić musi być zgodna z odpowiednimi kryteriami ustanowionymi w załączniku I oraz z odpowiednimi szczegółowymi wytycznymi. Nie jest wymagane przedstawienie wyników pozostałych badań i prób wynikających z dokumentacji dotyczącej referencyjnego produktu leczniczego.

¹¹ Wskutek błędu w tłumaczeniu, brzmienie oficjalnych polsko- i angielskojęzycznej wersji tego przepisu różni się. W rzeczywistości, treść art. 10 ust. 4 Dyrektywy 2001/83/WE w polskojęzycznej wersji opublikowanej w Dzienniku Urzędowym UE brzmi: Należy przedstawić wyniki właściwych badań przedklinicznych i badań klinicznych w przypadku gdy biologiczny produkt leczniczy, podobny do **odpowiednika** produktu biologicznego, nie spełnia warunków określonych w definicji **oryginalnego** produktu leczniczego (...). Takie brzmienie przepisu powoduje, iż jest on nielogiczny. Niniejsze opracowanie posługuje się zatem poprawionym i zgodnym z angielskojęzyczną wersją przepisu tłumaczeniem.

Co ważne, zasady ogólne, jakie należy stosować, są wymienione w wytycznych uwzględniających właściwości rozpatrywanego biologicznego produktu leczniczego, publikowanych przez Agencję¹².

Celem zastosowania procedury dopuszczenia do obrotu produktu biopodobnego jest więc ustalenie, że pomiędzy produktem biologicznym a produktem biopodobnym nie ma istotnych różnic w odniesieniu do jakości, bezpieczeństwa i skuteczności. Organ dopuszczający lek biopodobny jest zobowiązany przeprowadzić - w zakresie oceny jakościowej: porównanie struktury i aktywności biologicznej substancji aktywnych, a w zakresie oceny bezpieczeństwa i skuteczności ustalić, czy nie ma istotnych różnic odnoszących się do stosunku korzyści do ryzyka, w tym ryzyka reakcji immunologicznych¹³.

Szczególne zasady rejestracji leków biopodobnych zostały określone w wytycznych EMA, tj. w *"EMA Procedural Advice for Users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products Applications"* (EMA/940451/2011), w tym - w odniesieniu do różnic w zawartości dossier rejestracyjnego - w pkt 14 tychże wytycznych. Z kolei ogólne zasady dotyczące oceny produktów biopodobnych - w szczególności zasad oceny biopodobieństwa - są publikowane przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Przeznaczonych dla Ludzi (*"Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)"*) - na podstawie pkt 4, części II Załącznika I do Dyrektywy 2001/83/WE. W publikowanych przez siebie wytycznych EMA zwraca uwagę, że w stosunku do leków biopodobnych nie można stosować pojęcia analogicznego do pojęcia "generyk" oraz, że ze względu na różnorodność produktów biologicznych, ocena biopodobieństwa takich produktów powinna być dokonywana kazuistycznie, indywidulanie dla każdego przypadku¹⁴.

Zgodnie z pkt 2.1. wytycznych (EMA - Guideline on Similar Biological Medicinal Products):

***"Ze względu na złożoność produktów biologicznych podejście stosowane do produktów generycznych nie jest odpowiednie dla tych produktów"*¹⁵, a - jak czytamy w *"Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)"*: *Produkt biopodobny to nie to samo, co lek generyczny, który ma prostszą strukturę chemiczną i jest uznawany za identyczny w stosunku do jego produktu referencyjnego"*¹⁶.**

Podsumowując - jak czytamy w Wytycznych CHMP oraz w Projekcie Wytycznych CHMP:

- "Standardowe", generyczne podejście (wymóg wykazania bioekwiwalentności wobec produktu referencyjnego poprzez wykonanie badań bioekwiwalentności) - możliwe do zastosowania wobec większości produktów chemicznych, nie jest zasadniczo możliwe do

¹² Zob. np. wytyczne odnoszące się do produktów zawierających jako substancję czynną uzyskane biotechnologicznie białka (w tym *Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Non-Clinical Issues* (EMA/CHMP/BMWP/42832/2005) oraz *Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues* (EMA/CHMP/BWP/49348/2005).

¹³ *Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products*, 27 września 2012 r., dostępne pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf

¹⁴ *"EMA Procedural Advice for Users of the Centralised Procedure for Similar Biological Medicinal Products Applications* (EMA/940451/2011), s. 10.

¹⁵ "Due to the complexity of biological/biotechnology-derived products the generic approach is scientifically not appropriate for these products"

¹⁶ Odpowiedź na pyt. "What is a biosimilar medicine" z formularza "Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products): *"Biosimilars are not the same as generics, which have simpler chemical structures and are considered to be identical to their reference medicines"*.

zastosowania do produktów biologicznych ze względu na ich złożoność. Wobec takich produktów niezbędne jest podejście oparte na biopodobieństwie.

- Naukowe podłoża porównania biopodobieństwa są oparte na zasadach stosowanych do oceny wpływu zmian w procesie wytwarzania produktu biologicznego.
- To, czy do danego produktu biologicznego można będzie zastosować podejście oparte na biopodobieństwie, zależy będzie od stanu wiedzy w zakresie procedur analitycznych, zastosowanych procedur wytwarzania, doświadczenia klinicznego i regulacyjnego (np. w zakresie możliwości identyfikacji marginesów porównywalności), dostępności wrażliwych, zdefiniowanych punktów końcowych badania klinicznego i warunków modelowych.
- Podejście oparte na porównaniu biopodobieństwa będzie bardziej prawdopodobne do zastosowania do produktów, które są wysoce oczyszczone i mogą być szczegółowo scharakteryzowane (np. wiele produktów biotechnologicznych). Podejście to jest trudniejsze do zastosowania do innych produktów biologicznych, które ze swej natury są trudniejsze do scharakteryzowania - np. produkty biologiczne z substancjami pozyskanymi z biologicznych surowców i / albo tych, dla których niewiele jest doświadczenia klinicznego i regulatorowego.
- Zamierzone zmiany w celu poprawy skuteczności produktu biologicznego nie są zgodne z podejściem opartym na biopodobieństwie.

Konkludując legislator europejski wyraźnie odróżnia rejestrację produktów biologicznych od chemicznych. Skoro więc na etapie rejestracji produkt generyczny i biopodobny są traktowane odmiennie, tym samym odmiennie powinny być traktowane na kolejnych etapach życia produktu.

3.2 Monitorowanie bezpieczeństwa leków biologicznych i biopodobnych w UE

3.2.1 System przed reformą oraz identyfikowane obszary wymagające poprawy

Pierwotnie, przed reformą z 2010 roku, tj. w „starym” systemie, podmioty odpowiedzialne były zobowiązane do wdrożenia systemu bezpieczeństwa stosowania farmakoterapii, zbierania zgłoszeń o działaniach niepożądanych, regularnego przedkładania okresowych raportów bezpieczeństwa (ang. Periodic safety updates reports, dalej „PSUR”) i w uzasadnionych przypadkach opracowania planu zarządzania ryzykiem. Istotna rola w zakresie nadzoru nad działaniem systemu i oceny gromadzonych danych spoczywała na organach kompetentnych państw członkowskich. Jednocześnie, w myśl regulacji Rozporządzenia 726/2004 w przypadku produktów rejestrowanych w procedurze centralnej właściwa była Komisja Europejska realizująca swoje kompetencje za pomocą Europejskiej Agencji Leków (dalej „EMA”).

W trakcie obowiązywania regulacji w starym systemie zwracano uwagę, między innymi, na potrzebę dokładniejszego monitorowania stosowania leków biologicznych, które ze względu na skomplikowaną metodologię wytwarzania wymagały większego nadzoru dotyczącego ich bezpieczeństwa¹⁷. W tym zakresie podkreślano, iż:

¹⁷ S. Schuck, N. Texier, *Biosimilars: The French Policy*, International Journal of Risk & Safety in Medicine 21 (2009).

- po pierwsze, istnieje potrzeba centralnego sprawowanego przez EMA nadzoru powiązanego z faktem ustanowienia jednolitej europejskiej procedury centralnej¹⁸, jako procedury obligatoryjnej dla większości leków biologicznych;
- po drugie, w stosunku do leków biologicznych zgodnie z Wytycznymi pharmacovigilance¹⁹, niezależnie od obowiązków wynikających dla procedury centralnej wprowadzono, obowiązek przedkładania planu zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management System, dalej „RMS”);
- po trzecie, wobec wszystkich nowych substancji, w tym leków biopodobnych, przewidziano obowiązek przedkładania RMS, w specjalnej postaci europejskiego planu zarządzania ryzykiem (EU-RMP), który składał się z dwóch części: specyfikacji bezpieczeństwa i planu pharmacovigilance oraz planu minimalizacji ryzyka. Jest to szczególnie doniosłe, ponieważ plan minimalizacji ryzyka obejmuje między innymi odpowiednie informowanie społeczeństwa o produkcie, czy też obowiązek dystrybuowania materiałów edukacyjnych dla lekarzy²⁰,
- po czwarte i co zarazem najbardziej istotne z punktu widzenia przedmiotowego raportu, w Wytycznych dotyczących leków biopodobnych bezpośrednio pojawiło się kluczowe stwierdzenie zgodnie z którym:

z definicji podobne biologiczne produkty lecznicze nie są generycznymi produktami leczniczymi, gdyż można się spodziewać istnienia subtelnych różnic między podobnymi biologicznymi produktami leczniczymi pochodzącymi od różnych producentów lub w porównaniu do produktów referencyjnych. Nadto różnice te mogą stać się w pełni widoczne dopiero po uzyskaniu znacznego doświadczenia w ich użyciu.

Z tego względu, aby wspomóc nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, należy wyraźnie wskazywać, jakie konkretne produkty lecznicze podawane są pacjentowi²¹.

Na podstawie powyższego należy jednoznacznie wskazać, że legislator europejski dawno wyodrębnił kategorię leków biologicznych, odróżniając je od pozostałych leków, na potrzeby systemu pharmacovigilance. Dalej, szczególnemu nadzorowi poddano leki biopodobne, które zgodnie z przytoczoną informacją nie mogą być utożsamiane z produktami generycznymi, czyli odpowiednikami referencyjnych produktów leczniczych, ponieważ pomiędzy lekami biopodobnymi oraz produktami referencyjnymi mogą występować istotne różnice.

Te przedmiotowe różnice pomiędzy lekami biopodobnymi, a lekami biologicznymi, które nie zostaną wychwycone w ramach procesu rejestrowania, mogą być wykazane jedynie w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów. Konieczność prowadzenia jeszcze dokładniejszego nadzoru była również powodem rozpoczęcia prac nad reformą systemu pharmacovigilance. Efektem tych prac jest między innymi całkowita aktualizacja i systemowe

¹⁸ Zob. Aneks 1 do Rozporządzenia 726/2004 z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków (Dz.U. L 136 z 2004 str. 1., dalej „Rozporządzenie 726/2004”).

¹⁹ VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use, wrzesień 2008 r., http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008_en.pdf

²⁰ Template for EU Risk Management Plan, Doc. Ref. EMEA/192632/2006, Londyn 27 września 2006 r., http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2009/10/WC500006317.pdf

²¹ Guideline on Similar Biological medicinal products, CHMP/437/04, Londyn 30 października 2005 r., http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf

podejście do aktualnych Wytycznych Dobrej Praktyki Pharmacovigilance (ang. Good Pharmacovigilance Practice, dalej „GVP”).²²

Prace nad reformą systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii rozpoczęły się zleceniem wykonania raportu oceniającego wspólnotowy system pharmacovigilance przez Komisję Europejską. Raport ten został opracowany przez *Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research*, w którym wskazano na potrzebę zapewnienia lepszej współpracy pomiędzy państwami członkowskimi, wzmocnienia nadzoru nad stosowaniem produktów i bardziej proaktywnego działania regulatorów rynku²³. W dalszej kolejności Komisja Europejska prowadziła intensywne prace oraz konsultacje społeczne, które doprowadziły do uchwalenia wspomnianej wcześniej Dyrektywy 2010/84 i Rozporządzenia 1235/2010, a także szeregu kolejnych wytycznych, komunikatów oraz aktów wykonawczych. W oświadczeniu wydanym dnia 26 lutego 2007 r. Wiceprzewodniczący Komisji Europejskiej stwierdził, że istnieje potrzeba wzmocnienia i racjonalizacji systemu pharmacovigilance, tak by odpowiadał potrzebom innowacyjnych produktów²⁴. Produkty biologiczne, w tym biopodobne są uznawane właśnie za produkty innowacyjne, więc reforma systemu pharmacovigilance miała na celu dostosowanie działania systemu między innymi do tych właśnie produktów.

Niezwykle istotne są również spostrzeżenia, jakie zostały przedstawione w ramach konsultacji publicznych. W kwietniu 2008 roku opublikowano zestawienie przedstawionych konsultacji²⁵. W podsumowaniu zebranych uwag wskazano, iż: „*W celu poprawy pharmacovigilance leków biologicznych, włączając leki biopodobne, przeprowadzane wcześniej konsultacje wskazywały na potrzebę, by leki biologiczne i biopodobne były identyfikowalne*”.

Jak w efekcie podkreślano leki biopodobne stanowią inną kategorię produktów, która powinna być wyraźnie wydzielona dla celów nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych.

Przywołany dokument przedstawia następujące postulaty zgłaszane w ramach konsultacji w stosunku do nadzoru nad lekami biologicznymi:

- państwa członkowskie powinny zapewnić, że leki biologiczne są identyfikowalne;
- Komitet Pharmacovigilance powinien podejmować odpowiednie działania (a nie państwa członkowskie);
- powinny być ustanowione różne nazwy INN dla leków biopodobnych;
- należy zakazać substytucji aptecznej leków biopodobnych;

²² Zob. stan prac nad wytycznymi na stronie internetowej EMA:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c

²³ *Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance Final Report* – Final version 25 January 2006 European Commission Enterprise and Industry Directorate-General, Unit F2, Pharmaceuticals Reference: Service Contract No: FIF.20040739 Submitted by the Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research, Karlsruhe, Germany in collaboration with the Coordination Centre for Clinical Studies at the University Hospital of Tübingen, Germany.

²⁴ *Strengthening medicines safety monitoring*, IP/07/240

http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/docs/2007_02_26/press-release_02_2007_en.pdf

²⁵ *Strategy to Better Protect Public Health by Strengthening and rationalising EU Pharmacovigilance: Analysis of the Results of the Public Consultation on Legislative Proposals*, Bruksela, kwiecień 2008.

http://ec.europa.eu/health/files/pharmacovigilance/docs/information_april_2008/analysis_consultation_responses_200804_en.pdf

- identyfikacja leków biologicznych powinna dotyczyć wszystkich leków biologicznych, w tym OTC;
- należy zapewnić, że identyfikacja leków biologicznych jest dokonywana po nazwie
- trzeba wprowadzić szczególny nadzór/identyfikację produktów w informacjach ich dotyczących.

Podsumowując, należy zatem jednoznacznie wskazać, że na przestrzeni kolejnych lat podkreślano odrębność leków biologicznych od biopodobnych. Podkreślano w szczególności, że leki biopodobne stanowią szczególną kategorię leków w kontekście nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, a nadto winny być - zgodnie z opiniami zgłaszanymi w toku prac nad nowymi rozwiązaniami prawnymi - poddane jeszcze ściślejszej kontroli.

3.2.2 Opis nowego systemu pharmacovigilance

Doświadczenia zebrane przez lata funkcjonowania europejskiego systemu pharmacovigilance oraz szerokie konsultacje społeczne i wnikliwe analizy doprowadziły finalnie do wdrożenia nowego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych. Wprost z resztą nawiązują do tego preambuły do Dyrektywy 2010/84 i Rozporządzenia 1235/2010, w których wskazano, że:

„w świetle nabytych doświadczeń oraz po dokonaniu przez Komisję oceny unijnego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii stało się oczywiste, że konieczne jest podjęcie środków w celu poprawy funkcjonowania prawa Unii w dziedzinie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii produktów leczniczych stosowanych u ludzi”.

Jest to doniosłe z uwagi na wprowadzone zmiany dotyczące leków biologicznych, w szczególności biopodobnych oraz niezwykle istotnego stwierdzenia, że:

„leki biologiczne, w tym biopodobne produkty lecznicze stanowią priorytet dla nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii”²⁶

Jednocześnie w preambule Rozporządzenia 1235/2010 podkreślono ciągłość systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i stwierdzono, że główne zadania EMA w zakresie pharmacovigilance powinny zostać zachowane i dalej rozwijane²⁷. Kluczowym założeniem reformy systemu pharmacovigilance było właśnie rozwijanie zadań EMA w tym zakresie i przeniesienie istotnej części funkcjonowania i odpowiedzialności za bezpieczeństwo stosowania farmakoterapii na poziom europejski. Legislacja europejska nie wskazuje w tym przypadku tylko celów, jakie powinny być osiągnięte, ale ustanawia także jednolity, europejski system pharmacovigilance. System ten jest ustanowiony przez Rozporządzenie 1235/2010 i Dyrektywę 2010/84, które wzajemnie się do siebie odwołują. Szczególnie doniosłe jest unormowanie systemu pharmacovigilance w europejskim akcie prawnym o randze rozporządzenia, ponieważ jest to akt, który stosuje się wprost i bezpośrednio do wszystkich podmiotów poddanych jurysdykcji państw członkowskich, bez konieczności dodatkowej implementacji (transpozycji) w postaci np. nowelizacji ustaw poszczególnych państw członkowskich²⁸. Tym samym europejski system pharmacovigilance funkcjonuje w istotnym zakresie niezależnie od stopnia wdrożenia postanowień Dyrektywy 2010/84 do krajowych porządków

²⁶ Zob. pkt 17 Preambuły Rozporządzenia 1235/2010 oraz pkt 10 Dyrektywy 2010/84.

²⁷ Pkt 5 Preambuły Rozporządzenia 1235/2010.

²⁸ Zob. J. Barcz (red.) *Źródła prawa Unii Europejskiej*, Warszawa 2010.

prawnych. Powyższe ma również istotne znaczenie dla leków biologicznych, które zasadniczo uzyskują pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej. Tym samym to Komisja Europejska poprzez struktury EMA i w oparciu o Rozporządzenie 1235/2010 odpowiada za bezpieczeństwo stosowania tychże produktów. Zatem należy skonstatować, że nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w zakresie leków biologicznych, w tym biopodobnych w przeważającej części funkcjonuje na poziomie europejskim, a państwa członkowskie pełnią w tym zakresie uzupełniającą rolę.

System pharmacovigilance w obecnym kształcie uwzględniać ma odmienność i specyfikę leków biologicznych, w tym biopodobnych pozwalając na ich dokładne nadzorowanie. Rozwinięto, uszczegółowiono a także dookreślono regulacje dotyczące monitorowania leków biologicznych. Obszary, które są przykładami szczególnego traktowania dla tych leków to:

- warunki określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu;
- obowiązek zgłaszania serii produktu leczniczego biologicznego w przypadku zgłaszania działań niepożądanych;
- obowiązek dodatkowego monitorowania leków biologicznych;
- obowiązek składania PSUR również przez leki biopodobne.

Powyższe punkty są rozwinięciem, uszczegółowieniem i dookreśleniem regulacji poprzednio obowiązujących.

Warunki określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu

Większość leków biologicznych obligatoryjnie podlega rejestracji w procedurze centralnej, zgodnie z Aneksiem I do Rozporządzenia 726/2004. Ponadto na podstawie art. 3 ust. 2 Rozporządzenia 726/2004 znaczna część produktów biologicznych, które obligatoryjnie nie podlegają centralnej rejestracji zgodnie z Aneksem, uzyskuje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w trybie tejże procedury. Uzyskanie pozwolenia w procedurze centralnej ma istotny wpływ na zakres zadań wynikających z pharmacovigilance, a różnica ta nie dotyczy jedynie właściwości EMA do monitorowania obowiązków podmiotów odpowiedzialnych. Kluczową różnicę wobec uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w innych procedurach w kontekście pharmacovigilance stanowi art. 9 ust. 4 Rozporządzenia 726/2004. Zgodnie z jego brzmieniem w przypadku pozytywnej opinii w kwestii przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu należy dołączyć enumeratywnie wymienione dokumenty. Za istotne z punktu widzenia niniejszego raportu należy wskazać następujące załączniki:

- określenie szczegółów wszelkich rekomendowanych warunków i ograniczeń w stosunku do bezpiecznego i efektywnego stosowania produktu leczniczego;
- wszelkie rekomendowane działania zapewniające bezpieczne stosowanie produktu, jakie powinny być uwzględnione w RMS, ewentualne rekomendacje dotyczące przeprowadzenia porejestracyjnych badań bezpieczeństwa i porejestracyjnych badań skuteczności; oraz
- raport oceniający wyniki badań przedklinicznych i klinicznych oraz RMS i system pharmacovigilance danego produktu leczniczego.

Oznacza to, że każdorazowo wydając pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w procedurze centralnej, określone mogą zostać dodatkowo wymagania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Szczególnie istotna jest tutaj możliwość rekomendowania określonych zmian w RMS,

co między innymi może polegać i najczęściej polega na obowiązku informowania o ryzyku związanym z produktem i dystrybuowaniu materiałów edukacyjnych dla lekarzy.

Dyrektywa 2001/83/WE w art. 21a również przewiduje, że wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu może być uzależnione od wszelkich warunków lub ograniczeń dotyczących bezpiecznego i efektywnego stosowania produktów lub spełnienia bardziej surowych wymagań, niż te określone w przepisach Tytułu IX tejże Dyrektywy (który dot. pharmacovigilance). Nie jest to obligatoryjne, jednakże organy kompetentne w ramach swojej dyskrecjonalności mogą o tym zdecydować. Preambuła do Dyrektywy 2010/84 stanowi natomiast, że „*należy zagwarantować, by wszelkie kluczowe środki zawarte w systemie zarządzania ryzykiem powinny stać się warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu*”. Mając zatem na uwadze specyfikę leków biologicznych i biopodobnych oraz fakt, iż jak było to wielokrotnie podkreślane, stanowią one priorytet nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, należy uznać, że krajowe organy kompetentne wydając pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leków biologicznych powinny uzależniać ich wydanie od spełnienia dodatkowych warunków.

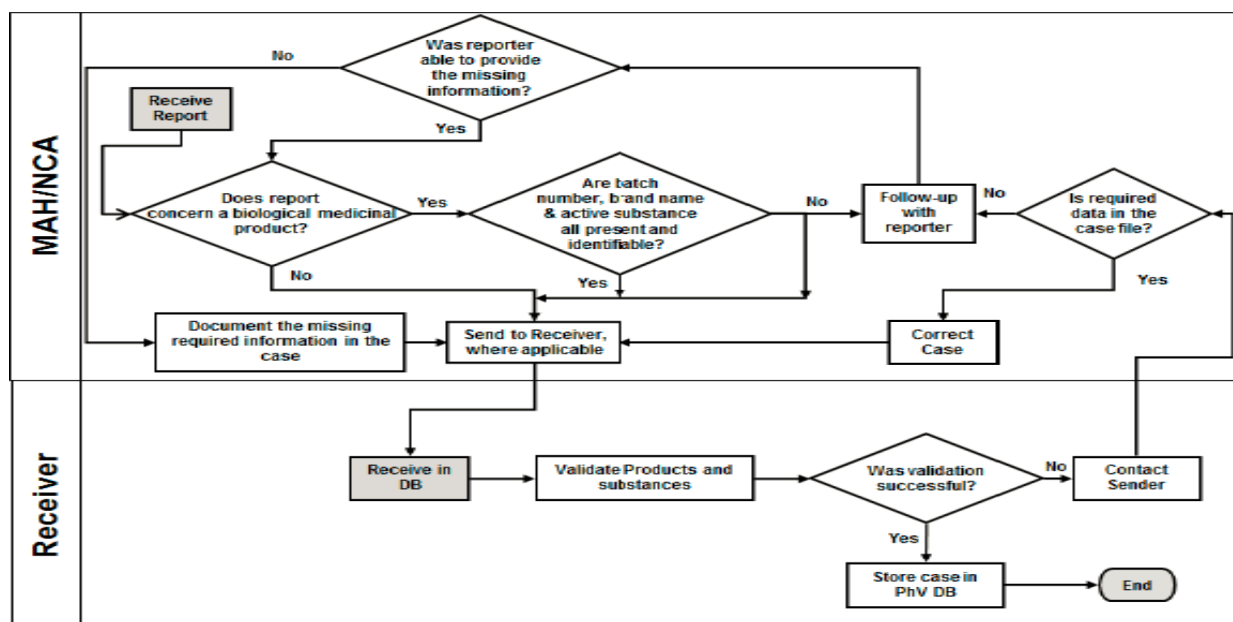
Obowiązek wskazywania serii produktu leczniczego biologicznego w przypadku zgłaszania działań niepożądanych

Bardzo wyraźnym przejawem wyróżnienia leków biologicznych i biopodobnych w systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii jest przepis art. 102 pkt (e) dyrektywy 2001/83/WE. Stanowi on, że państwa członkowskie są zobowiązane za pomocą metod gromadzenia informacji, a w razie konieczności, poprzez podjęcie działań następczych w odniesieniu do zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych, do podjęcia wszystkich stosownych środków w celu wyraźnego zidentyfikowania każdego biologicznego produktu leczniczego przepisywanego, wydawanego lub sprzedawanego na ich terytorium, który jest przedmiotem zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych, przy należytym uwzględnieniu nazwy produktu leczniczego i numeru serii. Jest to całkowity wyjątek wobec całego systemu, który wymaga jedynie podania nazwy produktu leczniczego. Tym samym legislator europejski dał wyraz różnicy pomiędzy produktami biologicznymi a innymi produktami leczniczymi, a w szczególności temu, że wszystkie biologiczne produkty lecznicze powinny być dokładniej nadzorowane, bowiem możliwe jest, że nawet pomiędzy seriami tego samego produktu będą występowały subtelne różnice. Jest to ponadto realizacja postulatu zgłaszanego w konsultacjach społecznych, którego podstawą było stanowisko, że produkty biologiczne mogą znacząco się od siebie różnić, co może też powodować różnice w bezpieczeństwie stosowania tychże produktów.

W Wytycznych GVP dotyczących zarządzania i raportowania działań niepożądanych produktów leczniczych (Moduł VI) wprost wskazano, że dla działań niepożądanych wynikających ze stosowania biologicznych produktów leczniczych, dokładne zdiagnozowanie produktu łącznie z miejscem jego wytwarzania jest szczególnie istotne. Z tego powodu wszelkie odpowiednie działania powinny być podejmowane, by jednoznacznie zidentyfikować nazwę i serię produktu leczniczego²⁹.

Poniżej prezentujemy graficzne przedstawienie zgłaszania działań niepożądanych produktów leczniczych biologicznych umożliwiające identyfikację produktu według nazwy i serii, zaczerpnięte z załącznika do Modułu VI GVP:

²⁹ Guideline on good pharmacovigilance practices, Module VI –Management and reporting of adverse reactions to medicinal products http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129135.pdf



Obowiązek dodatkowego monitorowania leków biologicznych

Jednym z podstawowych założeń reformy systemu pharmacovigilance było zwiększenie jego efektywności poprzez dokładniejsze monitorowanie tych produktów, które szczególnie tego wymagają. Rozporządzenie 1235/2010, a także Dyrektywa 2010/84 wprowadziła dodatkowe oznakowanie produktów leczniczych, co do których podjęto decyzję, że mają być dokładniej monitorowane. W Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce tych produktów umieszcza się czarny trójkąt równoboczny, po którym dodaje się sformułowanie „Ten produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.” Lista produktów podlegających dodatkowemu monitorowaniu znajduje się w wykazie, o którym mowa w art. 23 Rozporządzenia 726/2004. Wykaz jest prowadzony przez EMA (we współpracy z państwami członkowskimi) z uwzględnieniem doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów³⁰. Należy przypomnieć, że jako priorytet w nadzorze nad bezpieczeństwem stosowania farmakoterapii wskazano substancje nowe oraz biologiczne produkty lecznicze i z tego powodu ustawodawca europejski postanowił, że produkty te obligatoryjnie będą uwzględniane na liście, a tym samym poddane dodatkowemu monitorowaniu. Obowiązkowy okres pozostawiania produktów na liście to 5 lat licząc od unijnej daty referencyjnej, o której mowa w art. 107c(5) Dyrektywy 2001/83/WE³¹.

Umieszczenie czarnego symbolu na lekach biologicznych ma być sygnałem dla lekarzy i pacjentów, że należy zwrócić szczególną uwagę na stosowanie tych leków. Zgodnie z wytycznymi w sprawie dodatkowego monitorowania, podmioty odpowiedzialne, których produkty podlegają temu obowiązkowi, są zobowiązane uwzględnić status dodatkowego monitorowania we wszelkich informacjach do profesjonalistów wykonujących zawód medyczny i pacjentów, a także podjąć wszelkie wysiłki niezbędne do zapewnienia zgłaszania działań niepożądanych. Nie można zatem skonkludować, że wystarczy by leki biologiczne były oznakowane czarnym symbolem, ale podmiot

³⁰ Aktualny wykaz leków pod specjalnym nadzorem znajduje się na stronie EMA pod adresem http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp

³¹ Guideline on good pharmacovigilance practices, Module X – Additional monitoring http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142282.pdf

odpowiedzialny winien dopełnić należytej staranności w celu zagwarantowania przez różne działania, że faktycznie raportowanie dla tych produktów jest bardziej dokładne.

Jak wskazano w Module X GVP, koncepcja dodatkowego monitorowania bierze się z potrzeby wzmocnienia raportowania działań niepożądanych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu, których profil bezpieczeństwa może nie być w pełni scharakteryzowany. Wskazuje się ponadto, że pełny profil bezpieczeństwa może być co do zasady potwierdzony jedynie po dopuszczeniu produktów leczniczych do obrotu. Fakt jednak, że produkty biologiczne są automatycznie poddane dodatkowemu monitorowaniu należy wytłumaczyć tym, że produkty te ze względu na swoją specyfikę wymagają zebrania dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Obowiązek składania PSUR przez leki biopodobne

Nowe regulacje wprowadzają istotne zmiany w składaniu PSURów, których dotąd częstotliwość składania była określona ustawowo. Przewidują one ustalenie jednej daty składania PSURów dla substancji czynnej oraz przeprowadzanie, jeśli to możliwe wspólnej analizy i oceny tychże raportów. Ponadto obowiązek składania PSUR został wyłączony w stosunku do produktów generycznych, produktów *well-established use*, produktów homeopatycznych bez wskazań i tradycyjnych produktów roślinnych zarejestrowanych w procedurze uproszczonej. Dla powyższych produktów należy przedkładać PSURy, tylko gdy zostanie to ustanowione jako warunek przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub gdy zażąda tego organ kompetentny z uzasadnionych przyczyn. Takie rozwiązanie jest uzasadniane faktem, że leki generyczne oraz leki o utrwalonym zastosowaniu medycznym są z natury rzeczy dokładnie opisane, a nadto ocenie podlegają referencyjne produkty lecznicze zawierające tę samą substancję. Nie ma zatem potrzeby dublowania analiz ocen PSUR, skoro profil bezpieczeństwa produktów referencyjnych i generycznych zawierających tę samą substancję z założenia jest tożsamy.

Obowiązek przedkładania PSURów został jednak wprowadzony dla leków biopodobnych. Jak bowiem zauważono już wcześniej, z definicji nie są one lekami generycznymi i nie mogą być z nimi utożsamiane.

Między innymi właśnie z powodu małej liczby leków biopodobnych wiedza o ich relacji bezpieczeństwa i skuteczności do produktów referencyjnych jest ograniczona. Pharmacovigilance jest sposobem, aby tę wiedzę pozyskać, a należy przypomnieć, że nadzór nad bezpieczeństwem leków biopodobnych uznaje się za priorytetowy. Świadczy o tym nie tylko preambuła nowych regulacji, ale także co do zasady obowiązek rejestracji ich przez procedurę centralną, obowiązek zgłaszania serii przy raportowaniu działań niepożądanych, obligatoryjne dodatkowe monitorowanie i wreszcie konieczność przedkładania PSUR.

Jednocześnie należy wskazać, że nakładając obowiązek raportowania PSUR, ustawodawca wyraźnie oddzielił leki biopodobne od leków generycznych w kontekście bezpieczeństwa ich stosowania i relacji z produktami referencyjnymi. Tym samym, również z punktu widzenia pharmacovigilance niezasadne jest stawianie znaku równości pomiędzy lekami biopodobnym a lekami generycznym.

Podsumowując, nowa legislacja europejska uporządkowała funkcjonowanie systemu pharmacovigilance; w szczególności zhierarchizowano wymagania dotyczące monitorowania różnych kategorii produktów leczniczych, wskazując, że niektóre z nich wymagają dokładniejszego nadzoru. Produkty biologiczne stanowią wyjątkową grupę produktów, priorytetową z punktu widzenia pharmacovigilance, dlatego nadzór nad bezpieczeństwem ich stosowania jest znacznie dokładniejszy, co zostało wyżej opisane. Natomiast jako grupę produktów poddanych najdokładniejszemu

monitorowaniu należy wskazać produkty biopodobne, ponieważ dodatkowo, mimo, że nie są to produkty referencyjne, został przewidziany dla nich obligatoryjnie obowiązek składania PSUR. Jest to jedyna kategoria produktów niereferencyjnych, do których ma zastosowanie ten obowiązek.

Powyższe oznacza, że warunki nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania biologicznych produktów referencyjnych oraz produktów biopodobnych zostały zrównane. Leki biopodobne są z perspektywy pharmacovigilance traktowane zatem tak samo jak produkty zawierające nową substancję.

Nadzór porejstracyjny ma dopiero w pełni udowodnić profil bezpieczeństwa produktów biologicznych i pomóc określić relację leków biopodobnych do ich produktów referencyjnych, co jest niemożliwe na etapie przed dopuszczeniem do obrotu. Wynika to z faktu, że poszczególne serie tych produktów mogą różnić się od siebie, a wszelkie zmiany w materiałach wyjściowych i metodzie wytwarzania wpływają na bezpieczeństwo produktów. Z tego powodu tak ważne jest uwzględnianie tych różnic przez regulatorów rynku leków – organy rejestracyjne, kontrolne i refundacyjne poszczególnych Państw członkowskich, a także identyfikowanie konkretnych serii tych produktów i zwracanie na nie szczególnej uwagi przez profesjonalistów wykonujących zawód medyczny i pacjentów.

3.3 Kwestie refundacji leków biologicznych w UE

3.3.1 Obecna regulacja

Przepisy prawa europejskiego nie regulują szczegółowo zasad obejmowania leków systemami finansowania publicznego w państwach członkowskich - jest to kwestia mieszcząca się w kompetencji organów krajowych³². Harmonizacja europejska obejmuje jedynie podstawowe zasady proceduralne dotyczące refundacji leków, a wyłączną formą harmonizacji w tym zakresie jest Dyrektywa Rady 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 (89/105/EWG) ("**Dyrektywa 89/105**").

W praktyce zasady zawarte w dyrektywie mają ogromne znaczenie dla zapewnienia prawidłowego toku procedury cenowo-refundacyjnej, w tym też dla ustalenia warunków objęcia refundacją leków biologicznych, w szczególności dla:

- ustalenia **poziomu odpłatności**;
- ustalenia **grupy limitowej**;
- ustalenia **limitu finansowania**;

- a więc dla kluczowych elementów statusu cenowo-refundacyjnego leku, które formalnie - w świetle przepisów polskiego prawa refundacyjnego oraz orzecznictwa polskich sądów administracyjnych³³ - nie są poddane indywidualnej procedurze administracyjnego decydowania. Tymczasem w świetle zakresu zastosowania Dyrektywy 89/105,³⁴ bez wątpienia podlegają one jej dyspozycjom, a więc

³² Zgodnie z art. 168 Traktatu o Funkcjonowaniu Unii Europejskiej.

³³ Przede wszystkim chodzi tu o postanowienia sądów administracyjnych, tj. postanowienie NSA z 28 listopada 2012 r., sygn. II GSK 1660/12 oraz postanowienie NSA z 28 listopada 2012 r., sygn. 1662/12.

³⁴ Zgodnie z art. 1 ust. 1 Dyrektywy 89/105, obowiązek państw członkowskich zapewnienia zgodności krajowego systemu refundacji z Dyrektywą 89/105 obejmuje "**wszystkie krajowe środki, ustanowione w formie przepisów ustawowych,**

wskazane powyżej elementy statusu cenowo-refundacyjnego, zgodnie z art. 6 Dyrektywy 89/105, znajdującym zastosowanie do polskiego systemu refundacyjnego, powinny być:

- ustalone w formie indywidualnego rozstrzygnięcia - tj. decyzji administracyjnej;
- podjęte w oparciu o obiektywne, podlegające weryfikacji przesłanki;
- ustalone w ciągu 180 dni od dnia złożenia wniosku; oraz
- podlegać procedurze odwoławczej przed niezależnym sądem.

3.3.2 Planowana zmiana Dyrektywy 89/105

Obecnie w Unii Europejskiej toczą się prace nad nową dyrektywą odnoszącą się do przejrzystości środków regulujących ustalanie cen produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz włączanie tych produktów w zakres systemów powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego. Potrzeba nowej dyrektywy jest uzasadniana dezaktualizacją rozwiązań zawartych w Dyrektywie 89/105 - nie zmienianej od czasów jej uchwalenia ponad 20 lat temu. Wskazuje się, że od czasu uchwalenia Dyrektywy 89/105, powstał cały szereg środków mających na celu ograniczenie kosztów przeznaczanych na ochronę zdrowia, które budziły wątpliwości co do podlegania przepisom zawartym w Dyrektywie 89/105 oraz, że organy administracji często nie mieściły się w terminach przewidzianych przepisami Dyrektywy 89/105. Najnowszy projekt - przyjęty przez Komisję 18 marca 2013 r. (dalej: "**Projekt**") doprecyzowuje zakres zastosowania zasad zawartych w Dyrektywie, uszczegóławia zasady dotyczące terminów rozpatrywania spraw, wprowadza wprost zasadę niezależności ustalania cen i refundacji od kwestii związanych z patentami i bezpieczeństwem oraz wprowadza dodatkowe obowiązki dla organów krajowych³⁵.

Co ważne w kontekście regulacji produktów biologicznych, Projekt:

- wprowadza **definicję** "biopodobnego produktu leczniczego"³⁶,
- **wyraźnie wyróżnia** biopodobne produkty lecznicze od generycznych produktów leczniczych³⁷,
- wskazuje, że co prawda co do zasady *"Zatwierdzenie ceny generycznych produktów leczniczych oraz ich objęcie zakresem systemu ubezpieczenia zdrowotnego nie powinno wymagać żadnych nowych lub szczegółowych ocen w przypadku, gdy produkt referencyjny został już wyceniony i włączony do zakresu systemu ubezpieczenia zdrowotnego. Właściwe jest zatem skrócenie terminów mających zastosowanie do generycznych produktów leczniczych,*

wykonawczych i administracyjnych, mające na celu kontrolę cen na produkty lecznicze przeznaczone do użytku przez człowieka czy też **ograniczające asortyment produktów leczniczych objętych krajowym systemem ubezpieczeń zdrowotnych**" [podkreśl. - autorzy]. Wszystkie te środki muszą spełniać wymogi Dyrektywy 89/105.

³⁵ Projekt Dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady w sprawie przejrzystości środków regulujących ustalanie cen produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz włączanie tych produktów w zakres systemów powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego (COM(2013) 168 final; 2012/0035 (COD)). Projekt dostępny jest pod adresem:

[http://orka.sejm.gov.pl/SUE7.nsf/Plikizal/COM_2013_168_PL_ACTE_f2.pdf/\\$file/COM_2013_168_PL_ACTE_f2.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/SUE7.nsf/Plikizal/COM_2013_168_PL_ACTE_f2.pdf/$file/COM_2013_168_PL_ACTE_f2.pdf)

³⁶ Zgodnie z zaproponowaną definicją "<<biopodobny produkt leczniczy>> oznacza biologiczny produkt leczniczy, który jest podobny do referencyjnego biologicznego produktu leczniczego".

³⁷ Projekt (i) wprowadza dwie odrębne definicje dla tych grup produktów oraz (ii) wyróżnia te grupy w kolejnych przepisach, np. pkt 19 preambuły: "Rozpatrując wniosek dotyczący generycznego **lub biopodobnego** produktu leczniczego, organy krajowe odpowiedzialne za te procedury nie powinny żądać informacji na temat statusu patentowego referencyjnego produktu leczniczego i nie powinny oceniać zasadności domniemanego naruszenia praw własności intelektualnej, jeżeli następstwem wydanej decyzji ma być wytwarzanie lub wprowadzenie do obrotu danego generycznego **lub biopodobnego** produktu leczniczego."

jeżeli powyższe warunki zostały spełnione.", ale zarazem **"Takie same warunki można w odpowiednich przypadkach stosować do biopodobnych produktów leczniczych."** A więc w przypadku produktów biopodobnych takie skrócenie / ułatwienie procedury refundacyjnej można stosować jedynie w **"odpowiednich przypadkach"**, nie zaś automatycznie³⁸. Kolejne przepisy Projektu, przewidujące krótsze terminy załatwienia spraw, nie wspominają zresztą w ogóle o produktach biopodobnych, a odnoszą się wyłącznie do produktów generycznych, co oznacza, że co do zasady skrócona / uproszczona ścieżka znajduje zastosowanie tylko do leków generycznych. Na zasadzie wyjątku - tylko wtedy, gdy natura konkretnego produktu biologicznego na to pozwala - terminy te mogą znajdować zastosowanie do takich produktów.

3.4 Przykłady regulacji krajowych z wybranych jurysdykcji

W niniejszej sekcji opisane zostały przykłady z wybranych jurysdykcji krajowych wskazujące, w jaki sposób wyjątkowy status leków biologicznych został uwzględniony przez legislatorów krajowych. Przykłady obrazują różne warianty implementacji dyrektyw, częściowe bądź całościowe, obejmujące również wytyczne zawarte w preambułach. Przykład mogą stanowić źródło inspiracji i model do naśladowania w Polsce, zwłaszcza w kontekście jej członkostwa w Unii Europejskiej.

3.4.1 Węgry

Zasady monitorowania bezpieczeństwa

Implementacja Dyrektywy 2010/84 zmieniającej Dyrektywę 2001/83/WE na Węgrzech polegała na wprowadzeniu zasady, że Narodowy Instytut Farmacji ("GYEMSZI") podejmuje wszelkie niezbędne działania w celu jednoznacznej identyfikacji wszystkich biologicznych produktów leczniczych przepisywanych, wydawanych lub sprzedawanych na Węgrzech, a będących przedmiotem zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych, z uwzględnieniem nazw poszczególnych produktów leczniczych oraz numerów serii. Ponadto Dekret w sprawie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii stanowi, że w związku z implementacją powyższego przepisu Ustawy o lekach, GYEMSZI włącza do procesu dochodzenia w sprawie podejrzewanych działań niepożądanych pacjentów i pracowników służby zdrowia, którzy dane działanie niepożądane zgłosili. Zgłoszenia działań niepożądanych leków biologicznych mogą być przekazywane GYEMSZI poprzez krajowy portal farmaceutyczny lub w dowolnej innej formie. W przypadku wielokrotnych zgłoszeń GYEMSZI współpracuje z Europejską Agencją Leków oraz z podmiotami odpowiedzialnymi w celu zbadania przyczyn występowania działań niepożądanych.

Ponadto, przedstawiciele GYEMSZI wskazują, że GYEMSZI stosuje Przewodnik dobrych praktyk nadzoru bezpieczeństwa farmakoterapii (GVP) Europejskiej Agencji Leków (z 20 lutego 2012 r.), Moduł VI – Monitorowanie i zgłaszanie niepożądanych działań produktów leczniczych ("Przewodnik"). Tabela VI.1 Przewodnika zawiera opis procedury identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, także stosowanej przez GYEMSZI. Oznacza to, że w przypadku podejrzewanych działań niepożądanych związanych z stosowaniem biologicznych produktów leczniczych szczególnie istotna jest dokładna identyfikacja danego produktu pod kątem jego wytwarzania. W związku z tym, w przypadku zgłoszenia działania niepożądanego GYEMSZI wymaga podania informacji na temat nazwy, substancji czynnej oraz numeru serii wszelkich biologicznych produktów leczniczych (w tym produktów biopodobnych). Powinno to umożliwić ustalenie, który

³⁸ Tak: pkt 15 Preambuły.

konkretnie lek pacjent stosował przed wystąpieniem zdarzenia niepożądanego, a nie tylko jaka substancja czynna była w nim zawarta.

Kwestie zamiennictwa

Na Węgrzech farmaceuci mogą zamienić produkt leczniczy na inny wyłącznie, jeżeli znajduje się on w wykazie leków, które mogą być zamieniane na inne, sporządzonym przez GYEMSZI, a lekarz przepisujący dany produkt leczniczy tego nie zabronił. Przejrzeliśmy wykaz leków, które mogą być zamieniane na inne, sporządzony przez GYEMSZI, lecz nie znaleźliśmy tam żadnych leków biologicznych ani biopodobnych, co oznacza, że produkty te nie mogą być swobodnie zamieniane przez farmaceutów na inne leki.

3.4.2 Niemcy

Zasady monitorowania bezpieczeństwa

Zmieniony art. 102(e) Dyrektywy 2001/83/WE został implementowany w art. 28 ust. 3h Ustawy o obrocie lekami (AMG). Ten nowy przepis upoważnia właściwą agencję federalną do uzależnienia wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu biologicznego/biopodobnego produktu leczniczego od spełnienia dowolnego warunku, jaki agencja uzna za niezbędny w celu poprawienia identyfikacji zgłoszeń zdarzeń niepożądanych. Niemiecki ustawodawca uznał, że tego rodzaju przekazywanie uprawnień pozwalające, aby właściwa agencja federalna podejmowała decyzje indywidualnie dla poszczególnych przypadków - jest wystarczające w celu implementowania art. 102(e) Dyrektywy 2001/83/WE, ponieważ na gruncie dotychczas obowiązujących przepisów prawa niemieckiego pewne biologiczne/biopodobne produkty lecznicze (tj. surowice, szczepionki, produkty krwiopochodne) podlegają bardziej restrykcyjnym ustawowym wymogom w zakresie identyfikowalności (BT-Drs. 17/9341, p. 53). Na podstawie dotychczasowych przepisów wytwórcy, hurtownie i apteki wydające leki są zobowiązani prowadzić szczegółową dokumentację wszystkich dostaw i sprzedaży surowic, produktów krwiopochodnych i innych preparatów zawierających substancje pochodzenia ludzkiego oraz przechowywać te dokumenty przez trzydzieści lat.

Jeżeli chodzi o nowe uprawnienia regulacyjne przyznane na podstawie art. 28 ust. 3h AMG, to właściwe władze federalne dotychczas nie opublikowały informacji na temat sposobu podejmowania przez nie decyzji co do tego, czy dany lek biologiczny/biopodobny wymaga stosowania bardziej rygorystycznych zasad w zakresie identyfikowalności, ani na temat środków, jakich zastosowanie będą brały pod uwagę.

Kwestie zamiennictwa

Mechanizm regulacyjny dotyczący zamiany biologicznych/biopodobnych produktów leczniczych jest nieco bardziej złożony. Do 2011 r. biologiczne/biopodobne produkty lecznicze w ogóle nie podlegały podstawowemu w prawie niemieckim przepisowi dotyczącemu zamiany leków (art. 129 ust. 1 niemieckiego Kodeksu ubezpieczeń społecznych V – “SGB V”), ponieważ dopuszczał on jedynie zamianę produktów leczniczych zawierających "identyczne" składniki czynne, który to warunek spełniony jest zazwyczaj tylko w przypadku chemicznie syntetyzowanych leków generycznych. W związku z tym podjęto polityczno-ekonomiczną decyzję dokonania zmiany tzw. “umowy ramowej na podstawie art. 129 ust. 2 SGB V”. Wspomniana umowa ramowa jest załącznikiem wykonawczym do art. 129 SGB V pomiędzy niemieckimi aptekami a kasami chorych. Umowa ta zawiera obecnie określone warunki, przy spełnieniu których biologiczne/biopodobne produkty lecznicze są uznawane za terapeutycznie równoważne, tj. możliwe do zamiany na inne: pozwolenie na dopuszczenie do obrotu biologicznych/biopodobnych produktów leczniczych powinno zawierać odniesienie do

referencyjnych produktów leczniczych, leki te powinny zawierać równoważne substancje, być wytwarzane w równoważnym procesie produkcyjnym oraz być wymienione z nazwy w Załączniku I do umowy ramowej. W praktyce kryteria te spełniają jedynie leki bioidentyczne. Jednakże, nawet w przypadku spełnienia tych wymogów apteka nie może dokonać zamiany przepisanego leku biologicznego na odpowiedni biopodobny/bioidentyczny produkt leczniczy, jeżeli lekarz wyraźnie wykluczył taką możliwość w adnotacji dokonanej na wystawionej pacjentowi receptie.

3.4.3 Wielka Brytania

Zasady monitorowania bezpieczeństwa

W Wielkiej Brytanii art. 102 Dyrektywy 2001/83/WE został wdrożony literalnie. Obecnie brytyjskie organy administracji (MHRA) opracowują wytyczne dotyczące stosowania tego przepisu.

Kwestie zamiennictwa

Wskazuje się w tej dyskusji wyraźnie (patrz: rekomendacja Ministerial Industry Steering Group (MISG)), że w odniesieniu do zamiennictwa leków biologicznych wskazuje się, że jakakolwiek zamiana produktów biologicznych może być przeprowadzona jedynie za wiedzą i wyrażoną wprost zgodą lekarza, niezależnie od sposobu, w jaki wystawiona jest recepta. Decyzja lekarza powinna zaś być podjęta w oparciu o przesłanki medyczne³⁹.

3.4.4 Czechy

Szczególne reguły grupowania / zakresu refundacji

Zgodnie z czeskim prawem refundacyjnym (tj. Ustawą o ubezpieczeniu zdrowotnym), w sytuacji, gdy w ramach danej grupy referencyjnej został dopuszczony do obrotu pierwszy odpowiednik, refundacja w takiej grupie referencyjnej powinna zostać obniżona o 32%. W sytuacji jednak, gdy pierwszy odpowiednik, o którym mowa powyżej, to produkt biologiczny, wtedy obniżka refundacji wynosi 15%.

3.4.5 Hiszpania

W zakresie **monitorowania bezpieczeństwa** - przepisy hiszpańskie (Dekret królewski 577/2013 dot. monitorowania bezpieczeństwa) wprost uznają produkty biologiczne, w tym biopodobne, za podlegające dodatkowemu monitorowaniu.

W zakresie **zasad przepisywania i zamiennictwa**:

- ustawa 29/2006 z 26 lipca dot. racjonalnego stosowania produktów leczniczych i wyrobów medycznych, znowelizowana niedawno na mocy ustawy 10/2013 z 24 lipca 2013 r., wyraźnie wyróżnia produkty biopodobne od produktów generycznych, jeśli chodzi o przepisywanie i zamiennictwo. Mianowicie:

- Art. 86 ust. 5 wskazuje, że: "Gdy na receptie wpisana jest nazwa handlowa produktu leczniczego, a cena produktu leczniczego przepisanego jest wyższa niż najniższa cena produktu w grupie, farmaceuta zamieni produkt przepisany na produkt o najniższej cenie w ramach tej grupy. Jeśli obydwa produkty mają najniższą cenę, wydany zostanie produkt generyczny."

³⁹ <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/es-policy/documents/websiteresources/con2030475.pdf>

W zakresie produktów biopodobnych, stosowane będą szczególne przepisy odnoszące się do zamiennictwa."

- Powyższy przepis przewiduje wydanie rozporządzenia wykonawczego odnoszącego się do zamiennictwa leków biopodobnych. Rozporządzenie to nie zostało jeszcze wydane.

- Art. 86 ust. 4 ustawy 29/2006 i zarządzenia SCO/2874/2007 z 28 września 2013 r. wskazuje, że biologiczne produkty lecznicze **nie mogą być zamieniane bez pozwolenia lekarza, który przepisał dany produkt**.

3.4.6 Francja

W ustawodawstwie francuskim została wprowadzona **definicja** leków biologicznych i biopodobnych, dzięki czemu wyraźnie wyodrębniono te leki od leków generycznych.

Mianowicie, zgodnie z art. L. 5121-1, 15° francuskiego Kodeksu Zdrowia Publicznego wdrażającego art. 10 Rozporządzenia UE 2004/27, produkt biopodobny jest zdefiniowany jako produkt biologiczny mający ten sam skład ilościowy i jakościowy substancji czynnej i taką samą postać farmaceutyczną jak referencyjny produkt biologiczny, który nie spełnia kryteriów uznania za generyczny produkt leczniczy ze względu na różnice, w tym odnoszące się do substancji lub procesu wytwarzania, wymagające dodatkowych danych klinicznych i przedklinicznych.

W zakresie **zamiennictwa** leków biologicznych - zgodnie z oficjalnym stanowiskiem Francuskiej Agencji Zdrowia (z dnia 5 maja 2011 r.) produkty biopodobne nie są identyczne jak produkty biologiczne. Dlatego też, zasady zamiennictwa, mające zastosowanie do produktów chemicznych, nie powinny być automatycznie stosowane do produktów biopodobnych.

Jak zatem wskazuje się w literaturze, ustawodawstwo francuskie „rozpoznaje *unikalność leków biopodobnych*.”⁴⁰.

3.4.7 Włochy

Włoska Agencja Produktów Leczniczych (AIFA) opublikowała stanowisko dotyczące biopodobnych produktów leczniczych ("*Position Paper: Biosimilar Medicinal Products*"), w którym wskazała m.in., że:

- Produkty biologiczne i biopodobne nie mogą być automatycznie uznawane za ekwiwalentne wobec referencyjnych produktów biologicznych, w związku z czym automatyczna zamienialność jest wykluczona. Biorąc pod uwagę podobieństwo, ale nie identyczność referencyjnych produktów biologicznych i produktów biopodobnych, AIFA zdecydowała o niewłączaniu produktów biopodobnych do wykazów (tzw. *transparency lists*) umożliwiających automatyczne zamiennictwo.
- W związku z powyższym, decyzja co do zastosowania referencyjnego produktu biologicznego lub produktu biopodobnego jest decyzją kliniczną, która należy do lekarza.

⁴⁰ S. Schuck, N. Texier, *Biosimilars: The French Policy*, International Journal of Risk & Safety in Medicine 21 (2009).

4. RAMY PRAWNE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA LEKÓW BIOLOGICZNYCH I BIOPODOBNYCH W POLSCE

4.1 Jak jest - zakres i charakter implementacji regulacji europejskich do prawa polskiego

Zasadniczo kontrola bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych biologicznych sprawowana jest na poziomie europejskim, jednakże nie jest tak, że państwa członkowskie nie pełnią ważnej roli w tym systemie. Po pierwsze, współtworzą one europejski system pharmacovigilance i podejmują decyzje dotyczące bezpieczeństwa stosowania farmakoterapii w odpowiednich komitetach działających w EMA. Po drugie, część produktów biologicznych może nie być objęta zakresem Rozporządzenia 726/2004 i tym samym odpowiedzialność za odpowiednie funkcjonowanie pharmacovigilance tych produktów w większym stopniu spoczywać będzie na państwach członkowskich. Po trzecie, nałożono na nie obowiązki informowania pacjentów i profesjonalistów wykonujących zawód medyczny o działalności pharmacovigilance, co ma uzupełniać funkcjonowanie systemu.

Ustawa z dnia 27 września 2013 r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne oraz niektórych innych ustaw⁴¹ (dalej: „Nowelizacja”), która weszła w życie 25 listopada 2013 r., wdrożyła postanowienia Dyrektywy 2010/84 kończąc tym samym szczególną sytuację prawną w obszarze systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania farmakoterapii, w której z jednej strony funkcjonował system wdrożony przez Rozporządzenie 1235/2004, a z drugiej Polska nie implementowała rozwiązań Dyrektywy 2010/84 pomimo upływu terminu implementacji (21 lipca 2012 roku).

Przepisy prawa krajowego obowiązujące przed wejściem w życie wskazanej wyżej nowelizacji w sposób niewystarczający uwzględniały specyfikę leków biologicznych w procesie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania farmakoterapii, bowiem zasadniczo nie wprowadzały żadnych różnic pomiędzy lekami biologicznymi a innymi rodzajami leków w kwestii nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania z wyjątkiem wymogu przedłożenia planu zarządzania ryzykiem w procedurze rejestracyjnej, jeśli było to wymagane przez wytyczne europejskie. Jednocześnie warto wskazać, iż nawet Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych wcześniej dostrzegał potrzebę dokładniejszego monitorowania leków biopodobnych, co można wskazać na przykładzie Komunikatu Prezesa Urzędu w sprawie zarejestrowania biopodobnych erytropoetyn na terenie Unii Europejskiej⁴². W komunikacie tym Prezes stwierdził, że:

„Erytropoetyny te to glikoproteiny, które mogą różnić się nieznacznie między sobą, między innymi glikozylacją. Niewielkie zmiany w procesie wytwarzania prawdopodobnie również mogą wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania erytropoetyn. Znane już przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek związane z p. Eprex wskazują, że ważne jest zbieranie informacji o działaniach niepożądanych stanowiących element ich właściwej oceny. Dlatego też Urząd Rejestracji pragnie zwrócić się z prośbą do Państwa o rozpowszechnienie wśród lekarzy nefrologów, hematologów, neonatologów, onkologów oraz onkologów dziecięcych informacji o konieczności zbierania dokładnych danych o powikłaniach związanych ze stosowaniem leku, w tym rozróżniania zastosowanej erytropoetyny. Może to mieć szczególne znaczenie przy ocenie, czy

⁴¹ Dz.U. z 2013 r. poz. 1245.

⁴² Komunikat opublikowany na stronie www.urpl.gov.pl 3.10.2007 r, dostępny pod adresem:

http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/20071003_erytropoetyny_biopodobne.pdf

erytropoetyny różnych producentów mają porównywalny poziom bezpieczeństwa.”

Komunikat ten oczywiście nie miał charakteru wiążącego, ale jest dobitnym przykładem, że leki biopodobne mogą różnić się od referencyjnych leków biologicznych i niezbędny jest szczególny nadzór nad bezpieczeństwem ich stosowania.

Wprowadzone Nowelizacją zmiany służą ujednoliceniu system pharmacovigilance w Unii Europejskiej. Wprowadzone zmiany w systemie nadzoru obejmują również leki biologiczne. Jedną z istotnych zmian odnoszących się do leków biologicznych jest wprowadzenie w drodze art. 23 c możliwości uzależniania przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych od spełnienia warunków tożsamyh z warunkami, o których mowa w art. 9 ust. 4 Rozporządzenia 726/2004. Różnica pomiędzy regulacjami w Rozporządzeniu a przepisami krajowymi zdeterminowanymi przepisami Dyrektywy jest taka, że w przypadku procedury narodowej ustanowienie dodatkowych warunków ma charakter fakultatywny i zależy od uznania organu rejestracyjnego. Treść art. 23 c jest zasadniczo tożsama z art. 21 a Dyrektywy 2001/83/WE wprowadzoną Dyrektywą 2010/84 z tą różnicą, że polski ustawodawca zdecydował się na dodanie do katalogu warunków, od których spełnienia może być uzależnione przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu obowiązku dostarczenia informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego wynikających z postępu naukowo – technicznego i poszerzania wiedzy na temat tego produktu lub wchodzących w jego skład substancji czynnych. Wskazany zapis stanowi konkretyzację art. 21 a pkt. d), zgodnie z którym możliwe jest ustanowienie „wszelkich innych warunków lub ograniczeń w odniesieniu do bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego”.

Analizując zmiany w art. 36b, 36g, 36h Prawa farmaceutycznego, które ustanawiają obowiązek podawania nazwy produktu i numeru serii w przypadku zgłaszania działań niepożądanych produktów leczniczych biologicznych, należy wskazać, że jest to prawidłowa realizacją postanowień europejskich i regulacja szczególnie wymagana z uwagi na bezpieczeństwo terapii pacjentów.

Podobnie ustawodawca przyjmując Nowelizację zadbał o spełnienie obowiązku dotyczącego dodatkowego monitorowania produktów biologicznych i wprowadził obowiązek umieszczenia odpowiedniego sformułowania w ChPL informującego, że dany produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu oraz umieszczeniu odpowiedniego czarnego symbolu wybranego zgodnie z art. 23 Rozporządzenia 726/2004 (art. 11 ust. 1 pkt. 13 Prawa farmaceutycznego). Równolegle podobna zmiana, tyle, że dotycząca ulotki produktu leczniczego została wprowadzona do Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wymagań dotyczących oznakowania opakowania produktu leczniczego i treści ulotki⁴³. Podobnie, jeśli chodzi o obowiązek przedkładania raportów PSUR dla leków biopodobnych ustawodawca uwzględnił rozwiązania europejskie i objął tym obowiązkiem leki biopodobne, odróżniając je tym samym od leków generycznych. Jednocześnie należy wskazać, że Nowelizacja, w zakresie w jakim dokonuje transpozycji Dyrektywy do Polskiego prawa, nie wychodzi zarazem zasadniczo poza sformułowania zawarte w dyrektywie. W tym, nie wprowadza obowiązków surowszych, dalej idących obostrzeń regulacyjnych dotyczących monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych.

⁴³ Zob. par. 1 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 5 listopada 2013 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie wymagań dotyczących oznakowania opakowań produktu leczniczego i treści ulotki (Dz.U. z 2013 r. poz. 1292).

Mając na uwadze, że akty prawa europejskiego określają, że produkty biologiczne są priorytetem pharmacovigilance⁴⁴, wydaje się, że samo „przepisanie” zapisów dyrektywy dotyczących dodatkowego monitorowania czy też zgłaszania numeru serii może nie być wystarczające. Oczywiście przyjęta Nowelizacja zapewnia kompatybilność systemu krajowego z europejskim, jednakże wydaje się w niedostateczny sposób brać pod uwagę priorytety wprowadzanych zmian, a w szczególności zadania nałożone na państwa członkowskie. Zgodnie bowiem z wyżej wymienionymi zadaniami określonymi w art. 102, państwa członkowskie są zobowiązane do podjęcia określonej aktywności, proaktywnego działania, które ma zapewnić, że cele funkcjonowania systemu pharmacovigilance będą spełnione. Przyjęte rozwiązania nie są przeszkodą do podejmowania takiej działalności, jednakże niewystarczająco wyraźnie nakładają na organy nadzoru obowiązki podejmowania działań mających na celu zapewnienie, że wszystkie zgłoszenia o potencjalnych działaniach niepożądanych leków biologicznych będą zgłaszane z uwzględnieniem serii, a pacjenci będą odpowiednio poinformowani o odrębności tychże produktów od innych. W szczególności mowa tutaj o specyfice leków biologicznych i fakcie, że aktywność pharmacovigilance ma zweryfikować ostatecznie ich profil bezpieczeństwa. Natomiast sam fakt, że organy kompetentne mogą zmienić praktykę stosowania prawa w przypadku leków biologicznych, np. każdorazowo w przypadku przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu określać ściślejsze wymagania pharmacovigilance nie jest wystarczające.

4.2 Jak powinno być - co zrobić?

Należy przypomnieć, że dyrektywa co do zasady kierowana jest do państw członkowskich i wskazuje, jakie cele muszą być osiągnięte, a państwa te są zobowiązane do jej implementacji. Implementacja polega zaś na podejmowaniu wszystkich niezbędnych działań, które zapewnią warunki do efektywnego stosowania i przestrzegania prawa wspólnotowego. Normy dyrektywy są adresowane początkowo do państw członkowskich i dla nich wiążące, a po upływie wyznaczonego terminu do implementacji, adresowane do wszystkich podmiotów - erga omnes - w krajowym porządku prawnym⁴⁵. Innymi słowy, normy dyrektywy winne stać się wiążące nie "dla" państw członkowskich, ale "w" państwach członkowskich⁴⁶, zgodnie z intencją prawodawcy wspólnotowego, który używa dyrektyw do regulowania obiektywnie określonych sytuacji jako akt prawny generalny i abstrakcyjny⁴⁷. Za poglądami prezentowanymi w doktrynie należy powtórzyć, że *„implementacja dyrektywy nie musi polegać, a nawet zasadniczo nie powinna polegać na dosłownym przepisywaniu ich tekstów do ustaw krajowych. (...) W aktach prawnych wprowadzających normy dyrektyw do krajowego porządku krajowego powinny zostać unormowane kwestie, które nie zostały uregulowane w dyrektywach, ale pozostawione państwu do samodzielnego wyboru; chodzi tu o owe <<formy i środki>>” służące realizacji wyznaczonego w dyrektywie <<rezultatu>>.”*⁴⁸

Dyrektywa 2010/84 w sposób bardzo dokładny normuje kwestie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, ale w wielu miejscach pozostawia Państwom członkowskim swobodę wyboru formy i

⁴⁴ Dyrektywa 2010/84 wyraźnie uznaje monitorowanie biologicznych produktów leczniczych, w tym biopodobnych produktów leczniczych za priorytet dla nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (por. motyw 10 preambuły Dyrektywy).

⁴⁵ Por. B. Kurcz, *Harmonisation by means of Directives - never-ending story*, 11/12 EBLRev. (2001), s. 290.

⁴⁶ Por. M. Gellermann, *Beeinflussung des bundesdeutschen Rechts durch Richtlinien der EG*, Köln 1993, s. 10.

⁴⁷ C-160/88 Fedesa (1988) Zb.Orz. 6399, pkt 14.

⁴⁸ S. Biernat [w:] J. Barcz (red.) *Prawo Unii Europejskiej, Zagadnienia systemowe*, Warszawa 2003, s. 191

środka osiągnięcia tego celu. Z tego powodu nie może zostać uznana za harmonizację zupełną⁴⁹ i państwa mogą dowolnie uregulować pewne aspekty pharmacovigilance, o ile prowadzi to do osiągnięcia wyznaczonego celu, czyli poprawy funkcjonowania prawa Unii w dziedzinie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii⁵⁰. Wybranie odpowiedniego sposobu i formy jest istotne, ponieważ Dyrektywa 2001/83/WE w części dotyczącej pharmacovigilance wprost wskazuje zgodnie art. 102, że **państwa członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki**, aby:

- zachęcać pacjentów, lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia do zgłaszania właściwym władzom krajowym przypadków podejrzewanych działań niepożądanych;
- były dokładne i możliwe do zweryfikowania dane odnoszące się do naukowej oceny zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych;
- **wyraźnie zidentyfikować każdy biologiczny produkt leczniczy przepisywany, wydawany lub sprzedawany na ich terytorium, który jest przedmiotem zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych**, przy należyтым uwzględnieniu nazwy produktu leczniczego i numeru serii;
- społeczeństwo uzyskiwało w odpowiednim czasie ważne informacje dotyczące kwestii z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnoszące się do stosowania produktów leczniczych.

Środki, które mogą być podjęte przez państwo członkowskie mogą polegać m.in. na nałożeniu szczególnych obowiązków na lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia (art. 102 *in fine*). Również wskazane już uprzednio art. 21 a pkt d Dyrektywy 2001/83/WE daje państwom członkowskim dużą swobodę w doborze środków zmierzających do zwiększenia bezpieczeństwa terapii.

Należy zatem wskazać, że Państwa Członkowskie muszą same w pewnym zakresie zdecydować o doborze odpowiednich środków, jeśli skuteczność realizacji celu Dyrektywy 2010/84 ma być zapewniona. W szczególności Państwa Członkowskie winny podjąć odpowiednie działania, aby priorytety, o których mowa w Preambule Dyrektywy były uwzględnione, a system pharmacovigilance spełniał swoją funkcjonalność.

Zgodnie z powszechnie przyjętym stanowiskiem środki implementujące powinny mieć moc powszechnie obowiązującą. Natomiast w świetle orzecznictwa ETS do implementacji dyrektyw nie wystarcza jedynie zmiana praktyki stosowania prawa przez organy administracji⁵¹. Oznacza to, że ustawodawca krajowy powinien, na poziomie powszechnie obowiązujących źródeł prawa, dokonać wszelkiej implementacji postanowień dyrektywy, a nie pozostawiać swobodę organowi stosującemu prawo do uwzględniania lub nie pewnych postanowień dyrektywy.

Powyższe jest szczególnie istotne w kontekście implementacji Dyrektywy 2010/84. Otóż przyjęte w ramach Nowelizacji przepisy uwzględniają jedynie częściowe postanowienia Dyrektywy w zakresie leków biologicznych – a mianowicie powielają techniczne przepisy dotyczące sposobu zbierania zgłoszeń działań niepożądanych, obowiązku dodatkowego oznakowania i składania PSUR. Jest to

⁴⁹ Rzecznik Generalny w C-11/92 Gallaher (1993) Zb.Orz. I-3545, pkt 38.

⁵⁰ Pkt 3 Preambuly do Dyrektywy 2010/84.

⁵¹ Por. np. orzeczenie C-361/88 Commission v. Germany, Zb. Orz. 1991, s. I-2567.

jednak część Dyrektywy ustanawiająca harmonizację zupełną, zaś krajowy prawodawca, w ocenie autorów Raportu, nie uwzględnia w sposób dostateczny specyfiki produktów biologicznych.

Dyrektywa wprost natomiast wskazuje, że leki te są priorytetem pharmacovigilance i daje temu wyraz w ustanowionej regulacji normatywnej. Prawodawca polski nie adresuje tego zagadnienia w sposób bardziej szczegółowy. W szczególności nie konsumuje upoważnienia do podjęcia wszelkich niezbędnych działań, o których mowa w art. 102 Dyrektywy 2010/84 i nie ustanawia żadnych dalej idących regulacji, które mają zapewnić, że leki biologiczne będą poddane odpowiedniemu nadzorowi, a społeczeństwo będzie dostatecznie poinformowane o ich specyfice w kontekście nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Można zatem zauważyć, że prawodawca polski w sposób bierny podszedł do kwestii implementacji dyrektywy, nie oddając w pełni jej postanowień, wreszcie jednak nie nakazuje organowi odpowiedzialnemu za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii do szczególnego nadzoru nad produktami biologicznymi – inaczej niż legislator europejski.

Warto w tym miejscu przytoczyć przykład Francji, która w swym ustawodawstwie wprowadziła definicję leków biologicznych i biopodobnych, dzięki czemu wyraźnie wyodrębniono te leki od leków generycznych. Jak wskazuje się w literaturze, ustawodawstwo francuskie „rozpoznaje *unikalność leków biopodobnych*”⁵². Ponadto możliwe jest ustanowienie jeszcze innych norm, które wyrażałyby, że leki biologiczne faktycznie stanowią priorytet pharmacovigilance, np. poprzez wprowadzenie: obowiązku dla Prezesa Urzędu do prowadzenia kampanii w tym zakresie, dokładniejszego prowadzenia dokumentacji medycznej u osób stosujących leki biologiczne lub całkowitego zakazu substytucji leków biologicznych.

Podsumowując, z punktu widzenia bezpieczeństwa terapii pacjentów wydaje się zasadne wprowadzanie dodatkowych zmian legislacyjnych mających na celu dookreślenie specyfiki leków biologicznych, przynajmniej na potrzeby systemu pharmacovigilance. W szczególności proponuje się następujące rozwiązania:

- Definicja leków biologicznych i biopodobnych - *W chwili obecnej brak jest wyraźnej definicji leków biologicznych i biopodobnych*⁵³. *Wprawdzie przyjęty w ramach Nowelizacji art. 36b Prawa farmaceutycznego nadaje biologicznym produktom leczniczym znaczenie przyjęte w załączniku nr 1 do Dyrektywy 2001/83/WE, jednak taka próba określenia zakresu pojęcia leku biologicznego może budzić pewne wątpliwości interpretacyjne, utrudniać stosowanie odpowiednich przepisów, w szczególności, że w ustawie Prawo farmaceutyczne są definicje innych kategorii produktów leczniczych (w art. 2 zawierającym definicje legalne przyjęte na potrzeby ustawy,) ponadto zapis art. 36b nie uwzględnia różnic między lekami biologicznymi, a biopodobnymi.*
- **Proponuje się zatem wprowadzenie na poziomie ustawowym definicji produktów biologicznych i biopodobnych, i zawarcie tych definicji w art. 2 ustawy Prawo farmaceutyczne.**
- Wskazanie, że leki biologiczne stanowią priorytet pharmacovigilance - *Uwzględnienie intencji legislatora europejskiego, który wprost wskazał, że leki biologiczne stanowią priorytet*

⁵² S. Schuck, N. Texier, *Biosimilars: The French Policy*, International Journal of Risk & Safety in Medicine 21 (2009).

⁵³ Nowelizacja w art. 36b.

nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Analogicznie, w polskich przepisach powinno znajdować się takie odniesienie, które obligowałoby organy nadzoru do szczególnego nadzoru nad tymi lekami.

- **Proponuje się zatem na poziomie ustawowym wprowadzenie sformułowania, że leki biologiczne wymagają szczególnego nadzoru, jako priorytet nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania farmakoterapii.**
- Informowanie o specyfice leków biologicznych - *Prowadzenie kampanii informacyjnych o pharmacovigilance z uwzględnieniem specyfiki leków biologicznych mogłoby przyczynić się większej świadomości społeczeństwa w tym zakresie, a co za tym idzie, do lepszego funkcjonowania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Art. 102 pkt a Dyrektywy ustanawia obowiązek do zachęcania do zgłaszania działań niepożądanych.*
- **Proponuje się wprowadzenie do ustawy Prawo farmaceutyczne obowiązku Prezesa Urzędu do prowadzenia kampanii informacyjnych o pharmacovigilance ze szczególnym uwzględnieniem leków stanowiących priorytet tego systemu.**
- Zbieranie dokładnych danych dotyczących leków biologicznych - *Istotą specyfiki leków biologicznych jest możliwość wystąpienia różnic pomiędzy seriami produktów, a także brak dostatecznie określonego profilu bezpieczeństwa. Państwa członkowskie zaś na podstawie art. 102 pkt c są w stanie podjąć środki zapewniające, że zbierane są dokładne dane dotyczące działań niepożądanych. Mając to na uwadze należy wprowadzić:*
 - **Na poziomie ustawowym: w przypadku zgłaszania działań niepożądanych produktów biologicznych obowiązek przekazywania informacji, czy pacjent wcześniej stosował inny produkt biologiczny i na poziomie aktów wykonawczych dotyczących dokumentacji medycznej ustanowienie obowiązku odpowiedniej adnotacji w tym zakresie; lub**
 - **Na poziomie ustawowym: wprowadzenie zakazu substytucji aptecznej, a przynajmniej odstąpienia od automatyzmu w tym zakresie.**

Wdrożenie powyższych rekomendacji będzie zgodne z Dyrektywą 2010/84 i stanowić będzie wyraz realizacji upoważnień nadanych Państwom Członkowskim, zgodnie z art. 102 Dyrektywy.

5. ZASADY PRESKRYPCJI LEKARSKIEJ ORAZ ZASADY WYDAWANIA LEKÓW W APTECE W POLSCE

5.1 Jak jest?

Zasady preskrypcji lekarskiej

Możliwość oraz samodzielne prawo do podejmowania decyzji o ordynacji leków stanowi niewątpliwie jeden z głównych atrybutów zawodu lekarza, który co do zasady posiada autonomię w doborze terapii dla pacjenta znajdującego się pod jego opieką. Działania lekarza, zgodnie z ustawą o zawodach lekarza i lekarza dentysty, w tym także ordynowanie leków, powinny być podejmowane zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, zasadami etyki zawodowej oraz należytą starannością (art. 4). Przepis

przytoczonego artykułu wskazuje więc na obowiązek przestrzegania przez lekarza w jego praktyce lekarskiej zasad deontologii⁵⁴.

Wspomniana ustawa oprócz ogólnych zasad wykonywania zawodu zawiera również przepisy szczególne dotyczące preskrypcji, zawarte w art. 45 ustawy. Przepis art. 45 ust. 5 upoważnia ministra właściwego ds. zdrowia do wydania rozporządzenia określającego precyzyjnie m.in. sposób i tryb wystawiania recept lekarskich. Wydawane na podstawie ww. upoważnienia rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich stanowi podstawowy akt określający zasady preskrypcji.

Co do zasady osobami uprawnionymi do wystawienia recepty są lekarz, lekarz dentysta, felczer i starszy felczer. Prawo farmaceutyczne w wyjątkowych przypadkach nagłego zagrożenia zdrowia lub życia przewiduje możliwość wystawienia recepty przez farmaceutę będącego kierownikiem apteki⁵⁵. Dostępności leku uzależniona jest od nadanej mu kategorii dostępności (art. 23 a p.f.). Jest ona nadawana w momencie dopuszczenia leku do obrotu. Głównym kryterium decydującym o przypisaniu produktowi leczniczemu określonej kategorii dostępności jest bezpieczeństwo jego stosowania⁵⁶. Wydawane z przepisu lekarza są leki należące do kategorii dostępności Rp, Rpw oraz Rpz⁵⁷. Tylko leki należące do kategorii OTC wydawane są bez przepisu lekarza.

Wystawienie recepty polega na czytelnym i trwałym naniesieniu na awersie recepty danych określonych w rozporządzeniu w sprawie recept, a także na złożeniu własnoręcznego podpisu przez osobę będącą wystawcą recepty. Rozporządzenie ws. recept różnicuje zasady wystawiania i realizacji recept w zależności od tego czy na recepcie znajduje się lek refundowany oraz do jakiej kategorii dostępności lek należy. Recepta na leki refundowane zawierać musi obowiązkowo szerszy katalog informacji, takich jak informację o uprawnieniach pacjenta, identyfikator płatnika czy tzw. poziom odpłatności za lek refundowany. Co więcej recepta na leki refundowane musi być zgodna ze wzorem urzędowym, podczas gdy recepta, na której przepisano wyłącznie leki niepodlegające refundacji posiadające kategorię dostępności "Rp", nie musi odpowiadać wzorowi wskazanemu w rozporządzeniu. Bez względu na rodzaj przepisanego leku, na recepcie należy jednoznacznie wskazać nazwę handlową lub międzynarodową produktu leczniczego, postać dawkę i ilość oraz sposób dawkowania leku.

Na recepcie poza informacjami dotyczącymi przepisanych leków, można również zamieścić adnotację o konieczności pilnej realizacji recepty („cito” lub równoważną), ponadto możliwe jest również umieszczenie przy określonym leku zastrzeżenia o konieczności wydania pacjentowi konkretnego leku poprzez naniesienie adnotacji „NZ” lub „nie zamieniać”. Recepta nie może natomiast zawierać informacji, ani znaków niezwiązanych z jej przeznaczeniem, w tym także stanowiących reklamę.

Możliwość umieszczenia adnotacji zakazującej zamiany leków znajdujących się na recepcie stanowi punkt wyjścia dla analizy dwóch zasadniczych kwestii, po pierwsze jaki jest dopuszczalny zakres zamiennictwa w świetle obowiązujących przepisów, w przypadku braku ww. adnotacji, a po drugie

⁵⁴ Zasady te zostały ujęte w Kodeksie Etyki Lekarskiej

⁵⁵ recepta farmaceutyczna powinna zawierać nazwę wydanego produktu leczniczego, dawkę, przyczynę wydania produktu leczniczego, tożsamość i adres osoby, dla której produkt leczniczy został wydany, datę wydania, podpis i pieczętę farmaceuty wydającego. Recepta farmaceutyczna zastępuje receptę za 100% odpłatnością i podlega ewidencjonowaniu

⁵⁶ Szczegółowe kryteria określone zostały w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. (Dz.U. z 2008 r. Nr. 206 poz. 1292)

⁵⁷ Pewne wątpliwości wzbudza możliwość wydania na receptę leków o kategorii dostępności Lz (stosowanych wyłącznie w lecznictwie zamkniętym)

jakie warunki muszą być spełnione, aby lekarz mógł umieścić na receptce adnotację o braku możliwości zamiany.

Jeśli chodzi o pierwszą kwestię, to na wstępie należy wskazać, że zamiana leku polega na wydaniu pacjentowi w ramach realizacji recepty leku o innej, niż wskazana na receptce nazwa handlowa, lecz o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce, postaci farmaceutycznej, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych, i o tym samym wskazaniu terapeutycznym.

W tym miejscu należy bowiem wskazać, iż zgodnie z art. 44 ustawy o refundacji leków lekarz może: a) przepisać lek wskazując nazwę międzynarodową INN – wówczas wyłącznie aptekarz decyduje jaki preparat wydać, albo b) przepisać lek na podstawie nazwy handlowej – wtedy aptekarz może dokonać zamiany, ale wyłącznie w granicach określonych art. 44 ustawy o refundacji leków. Nie ma innego przepisu pozwalającego aptekarzowi zmieniać wybór lekarza.

Do lekarza należy decyzja o zastrzeżeniu braku możliwości zamiany danego leku, nie ma ona jednak charakteru dyskrecjonalnego. Art. 45 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty obliguje go do „szczegółowego uzasadnienia w dokumentacji medycznej przyczyn dokonania adnotacji”. Uniemożliwienie przez lekarza pacjentowi dostępu do odpowiednika leku, z przyczyn niezwiązanych z dobrem pacjenta ze szkodą dla pacjenta, stanowiłoby naruszenie nie tylko podstawowych norm etycznych (*salus aegroti suprema lex esto*) lecz także przepisów ustawy. Do naruszenia norm prawnych i etycznych przez lekarza doszłoby również, gdyby pomimo wyraźnych przesłanek wskazujących na możliwe negatywne następstwa zamiany leku dla zdrowia i życia pacjenta, zaniechał on dokonania adnotacji „NZ” czy „Nie zamieniać” na receptce, przyzwalając tym samym na wydanie w aptecce innego, potencjalnie szkodliwego leku.

Ogólne zasady dotyczące preskrypcji leków mają również zastosowanie do leków biologicznych i biopodobnych, co w związku ze specyfiką tych leków może być źródłem istotnych problemów. Po pierwsze, należy wskazać, iż leki biologiczne i biopodobne posiadają zwykle tę samą nazwę międzynarodową (INN)⁵⁸ i zazwyczaj dopuszczony do obrotu lek biopodobny jest używany w takich samych dawkach, w tej samej postaci do leczenia tych samych dolegliwości co biologiczny lek „referencyjny”.

Również, pomimo wytycznych WHO w tym zakresie, identyczna nazwa INN wielu produktów biologicznych i biopodobnych (np. filigrastym) stanowi poważny problem, nie pozwala bowiem często na odróżnienie tych leków (ich identyfikację) i nie odzwierciedla w sposób należyty potencjalnych różnic między tymi lekami, może więc powodować istotne trudności w planowaniu i prowadzeniu terapii.

Problemy te znalazły odbicie w regulacjach unijnych dotyczących transgranicznej opieki zdrowotnej. Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2011/24/UE w sprawie stosowania praw pacjentów w transgranicznej opiece zdrowotnej obliguje państwa członkowskie do zapewnienia możliwości realizacji recept wystawionych w innym państwie członkowskim na leki dopuszczone do obrotu w państwie realizacji recepty (art. 11 Dyrektywy). Aby ułatwić wykonanie tego obowiązku Komisja Europejska, miała ustanowić „środki ułatwiające prawidłową identyfikację produktów leczniczych lub wyrobów medycznych przepisanych w jednym państwie członkowskim a wydawanych w innym, łącznie ze środkami umożliwiającymi uwzględnienie czynników bezpieczeństwa pacjentów w odniesieniu do stosowania ich zamienników w transgranicznej opiece zdrowotnej, w przypadku, gdy prawodawstwo

⁵⁸ Nazwy międzynarodowe nadawane są zgodnie z wytycznymi WHO – nie ma obecnie jednoznacznych przepisów zmuszających producenta leku biopodobnego do wystąpienia o przyznanie mu nazwy innej niż dla leku biologicznego.

państwa członkowskiego zezwala na stosowanie takich zamienników”, co też uczyniła poprzez przyjęcie Dyrektywy wykonawczej 2012/52/UE z dnia 20 grudnia 2012 roku ustanawiającej środki ułatwiające uznawanie recept lekarskich wystawionych w innym państwie członkowskim. Dyrektywa 2012/52/UE wskazuje, że koniecznym elementem, który musi być zawarty na recepcie w celu umożliwienia prawidłowej identyfikacji leku jest nazwa zwyczajowa produktów leczniczych (powinna być to niezastrzeżona nazwa zalecana przez WHO). Nazwy handlowe mogą być używane wyłącznie w celu zapewnienia jasnej identyfikacji biologicznych produktów leczniczych ze względu na szczególne cechy tych produktów lub w celu identyfikacji innych produktów leczniczych, jeśli przepisująca je osoba uzna to za niezbędne z przyczyn medycznych. Dyrektywa ta powinna zostać transponowana do polskiego porządku prawnego najpóźniej do dnia 25 października 2013 r.. Po dokonaniu transpozycji, zapewne poprzez zmianę rozporządzenia w sprawie recept, zasady preskrypcji leków biologicznych różnić się zapewne będą od warunków preskrypcji innych leków.

Należy się spodziewać, że z racji specyfiki produktów biologicznych, lekarze będą znacznie częściej korzystać z klauzuli o braku możliwości zamiany leków („NZ” lub „Nie zamieniać”). Jest to bowiem jedyne narzędzie, które umożliwia im zachowanie kontroli nad farmakoterapią lekami biologicznymi zgodnie z ich najlepszą wiedzą i doświadczeniem. Nieadekwatne przepisy dot. zamiennictwa powodują bowiem, że decyzję o ordynacji leku refundowanego na receptę podejmuje w istocie farmaceuta albo pacjent, na którego żądanie farmaceuta musi wydać biopodobny „zamiennik”. Naruszenie podziału ról, zadań i uprawnień między podmiotem ordynującym leki (lekarz) a wydającym leki (farmaceuta) i przyjmującym leki (pacjent) narusza podstawę systemu ochrony zdrowia i bynajmniej nie jest uzasadnione ochroną zdrowia pacjenta.

Zasady wydawania leków w aptece

O ile lek biologiczny jest lekiem „aptecznym”, z jego wydaniem pacjentowi będą się wiązały następujące kwestie ważne w kontekście szczególnego charakteru leków biologicznych (oraz wymogu zawartego w art. 102 Dyrektywy 2001/83/WE):

- Zasady realizacji recept oraz wydawania leków z apteki:
 - Realizując receptę, osoba wydająca lek jest zobowiązana potwierdzić jej realizację⁵⁹ oraz ją otaksować⁶⁰ (§ 13 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich (Dz.U. 2012.260 ze zm.) (**"Rozporządzenie w sprawie recept"**). Dodatkowo, na recepcie lub odrębnym dokumencie otaksowania, osoba wydająca umieszcza nazwę, adres apteki, datę, godzinę realizacji recepty i numer nadany recepcie w aptece. **Co ważne, realizując receptę i wydając lek, farmaceuta w żadnym z dokumentów nie zapisuje numeru własnego opakowania (kodu EAN, ew. numeru serii leku), który został wydany pacjentowi.**
 - Realizując receptę, osoba wydająca lek **może "uzupełnić" dane zawarte na recepcie**, jeżeli pewnych danych nie wpisano, wpisano je w sposób nieczytelny, błędny lub niezgodny z rozporządzeniem, przy czym dopuszczalne jest to również w

⁵⁹ Potwierdzenie realizacji recepty dokonywane jest na recepcie i polega na zamieszczeniu na niej: (i) imienia i nazwiska osoby wydającej, w formie nadruku lub pieczęci oraz (ii) podpisu osoby wydającej (§ 13 ust. 2 Rozporządzenia w sprawie recept).

⁶⁰ Otaksowanie polega na czytelnym naniesieniu na recepcie lub na odrębnym dokumencie przechowywanym łącznie z receptą, której dotyczy, następujących danych dotyczących każdego z różnych opakowań wydanych leków:

1) własnej nazwy leku, jego postaci i dawki; 2) wielkości opakowania; 3) liczby wydanych opakowań; 4) wartości wydanych opakowań; 5) rodzaju odpłatności; 6) wysokości limitu ceny dla wydanej ilości refundowanego leku; 7) wysokości opłaty wnoszonej przez pacjenta; 8) kwoty podlegającej refundacji; 9) wysokość taksy laborum - jeżeli dotyczy.

odniesieniu do takich braków jak: **postać, dawka, sposób dawkowania, ilość leku** (§ 16 Rozporządzenia w sprawie recept).

- Osoba wydająca lek może w pewnych przypadkach **podzielić ilość leku zawartą w opakowaniu**. Taką możliwość przewiduje § 19 Rozporządzenia w sprawie recept w odniesieniu do antybiotyków do stosowania wewnętrznego, leków przepisanych w postaciach parenteralnych, leków posiadających kategorię dostępności "Rpw" lub leków zawierających substancje psychotropowe z grup III-P i IV-P oraz leków zawierających środki odurzające z grupy II-N określone w ustawie o przeciwdziałaniu narkomanii - przy czym (i) jest to dopuszczalne wyłącznie, jeżeli nie przyczyni się to do zmiany gwarantowanej przez producenta jakości leku, a pacjent otrzyma **lek oznakowany datą ważności i numerem serii w opakowaniu własnym apteki** oraz (ii) nie jest to dopuszczalne w odniesieniu do opakowań bezpośrednich (tj. takie opakowania nie podlegają dzieleniu).

W związku z tym, że lek otrzymany przez pacjenta będzie oznakowany, m.in. numerem serii, to rozwiązanie, jak się wydaje, wystarczająco zabezpiecza interes pacjenta i czyni zadość obowiązkowi określone w art. 102 Dyrektywy 2001/83/WE.

- Osoba wydająca produkt leczniczy jest zobowiązana, zgodnie z § 2 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 października 2002 r. w sprawie wydawania z apteki produktów leczniczych i wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 183 poz. 1531 ze zm.) ("**Rozporządzenie w sprawie wydawania leków z apteki**"), udzielać, w razie potrzeby, osobie odbierającej produkt leczniczy lub wyrób medyczny informacji co do sposobu jego stosowania i przechowywania oraz innych dotyczących działania farmakologicznego i ewentualnych interakcji, w które może on wchodzić. W praktyce, niestety, informacje udzielane pacjentowi w tym zakresie bywają wyjątkowo skąpe.

Oznacza to, że wydając lek biologiczny farmaceuta powinien poinformować pacjenta o jego szczególnej naturze, zaś wydając zamiennik (wyjaśnienie poniżej) farmaceuta powinien poinformować pacjenta o ryzyku, jakie może się z tym wiązać.

- Przechowywanie recept:

- Co ważne w kontekście możliwości "śledzenia" wydanych pacjentowi leków, recepta po zrealizowaniu, a w przypadku sporządzenia odpisu recepty, także ten odpis, **pozostają w aptece, w miejscu ich realizacji** (§ 23 ust. 1 Rozporządzenia w sprawie recept). Dokumenty te mają być przechowywane w aptece w sposób uporządkowany, pogrupowane według daty realizacji recepty (§ 28 ust. 1 Rozporządzenia w sprawie recept).
- Do celów kontroli przez Inspekcję Farmaceutyczną oraz Narodowy Fundusz Zdrowia recepty są przechowywane w aptece (wraz z odrębnym dokumentem otaksowania, jeśli został on wystawiony) **przez okres 5 lat** licząc od zakończenia roku kalendarzowego, w którym: (i) nastąpiła refundacja - w przypadku recept na refundowane leki, (ii) zostały realizowane - w przypadku recept innych niż określone w (i) (§ 28 ust. 1 Rozporządzenia w sprawie recept oraz § 8 Rozporządzenia w sprawie wydawania leków z apteki).

- Kontrola recept:
 - Kontrola realizacji recept na leki obejmuje badanie i ocenę prawidłowości działań osób wydających w zakresie: (i) zrealizowania i otaksowania recept; (ii) ilości wydawanych leków oraz (iii) przestrzegania terminów realizacji recept. Kontrolę tę przeprowadzają właściwe organy NFZ.

5.2 Jak powinno być?

Kluczowym problemem, który powinien zostać niewątpliwie rozwiązany jest dokonywanie medycznie nieuzasadnionej zamiany leków biologicznych przez biopodobne. Istnieje kilka potencjalnych możliwości ograniczenia tego potencjalnie niekorzystnego zjawiska.

Pierwszym rozwiązaniem, które nie wymaga zmiany aktów prawa powszechnie obowiązującego, jest podjęcie działań powodujących zwiększenie świadomości lekarzy, farmaceutów i pacjentów co do istnienia potencjalnych zagrożeń wiążących się z automatyczną substytucją, a także edukowaniem w zakresie różnic pojęciowych pomiędzy lekiem generycznym a biopodobnym. Takie działania mogą być podejmowane zarówno przez organy samorządów zawodowych (np. Naczelną Izbę Lekarską, Naczelną Izbę Aptekarską), jak również przez organy władzy publicznej np. poprzez stosowne komunikaty Ministra Zdrowia, czy Prezesa URPL, który już teraz podejmuje tego typu działania dotyczące produktów biopodobnych⁶¹.

Obowiązujące obecnie przepisy uprawniające lekarza do zakazania substytucji leku, przynajmniej teoretycznie, są wystarczające do osiągnięcia zamierzonego celu. Istotną barierą w ich stosowaniu jest brak wiedzy lekarzy o przysługujących im uprawnieniach, a także obawa przed poniesieniem odpowiedzialności z tytułu nieprawidłowego wystawiania recept. Umieszczenie adnotacji o braku możliwości zamiany leku biologicznego na biopodobny jest uznawane przez lekarza za generujące dla niego niepotrzebne ryzyko prawne i wizerunkowe (może być posądzony przez opinię publiczną o współpracę z firmą farmaceutyczną promującą konkretny lek).

Ważne jest w tym zakresie wypracowanie przez MZ, NFZ i organy samorządu zawodowego praktyki stosowania prawa, która umożliwi lekarzowi korzystanie z adnotacji „NZ lub „Nie zamieniać” bez niepotrzebnych obaw w sytuacjach medycznie ku temu uzasadnionych, a także edukacja środowisk pacjentów uświadamiająca im, że lek biopodobny nie jest „chemicznym” lekiem generycznym oraz że w takim wypadku adnotacja „NZ” umieszczana przez lekarza może być w przypadku tej grupy leków szczególnie uzasadniona.

Powyższe mogłoby być w szczególności osiągnięte poprzez przyjęcie i uzgodnienie z decydentami jednolitej formuły, której wpisanie w dokumentacji medycznej pacjenta, nie budziłoby wątpliwości NFZ, co do zakazu substytucji przepisane preparatu. Formuła mogłaby być bardzo ogólna, np., „brak zgody na zamianę stosowanego leku w związku ze stosowaną terapią biologiczną wymagającą szczególnego monitorowania stanu zdrowia pacjenta” lub też mogłaby być bardziej rozbudowana i szczegółowa, w tym nawet dotycząca konkretnych jednostek chorobowych leczonych u konkretnych pacjentów.

⁶¹ http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/20071003_erytropoetyny_biopodobne.pdf

Wydaje się jednak, że samo budowanie świadomości i ostrzeganie o możliwym negatywnym wpływie zamiennictwa na zdrowie pacjentów a także praktyka samorządu lekarskiego i władz publicznych w tym zakresie mogą być niewystarczające.

W ocenie autorów Raportu sugerowane byłoby dostosowanie stanu prawnego do postępu medycznego i wyzwań jakie wiążą się ze stosowaniem leków biologicznych i biopodobnych. Powyższe mogłoby polegać na umożliwieniu substytucji jedynie za zgodą lekarza lub zakazania takiej substytucji w ogóle.

W tym pierwszym przypadku, jedną z możliwych opcji jest niejako odwrócenie istniejącego domniemania, zgodnie z którym jeśli na recepcie nie ma adnotacji „NZ”, to istnieje możliwość/obowiązek zamiany leku. W rozporządzeniu w sprawie recept proponuje się wprowadzenie nowej adnotacji np. „MZ” lub „Można zamieniać” albo analogicznych, która mogłaby być wykorzystywana jedynie w przypadku leków biologicznych.

- Należy wskazać, że problemu automatycznej substytucji w odniesieniu do leków biologicznych i biopodobnych można byłoby uniknąć, gdyby wszystkie te leki miały inne nazwy międzynarodowe (INN). Wprowadzenie nowych zasad nazewnictwa substancji czynnych nie leży jednak w gestii władz krajowych. Dodatkowo, w odniesieniu do zasad wydawania leków z apteki: należy wprowadzić - w odniesieniu do leków biologicznych - **obowiązek wpisywania w dokumentacji dotyczącej realizacji recepty / wydania leku numeru serii** wydanego leku lub kodu EAN opakowania (przy czym wymóg ten wynika również z art. 102 lit. e Dyrektywy 2001/83/WE).
- należy rozważyć **możliwość ograniczenia dopuszczalności "uzupełnienia" danych** brakujących / błędnych / nieczytelnych / niepełnych na recepcie przez osobę wydającą lek w aptecce.

6. REFUNDACJA LEKÓW BIOLOGICZNYCH I BIOPODOBNYCH W POLSCE

6.1 Jak jest?

Obecnie ustawa o refundacji⁶² nie uwzględnia szczególnego statusu leków biologicznych - leki biologiczne traktowane są w ten sam sposób, jak inne leki.

Kategorie refundacyjne

Leki biologiczne mogą zostać włączone do jednej z następujących kategorii finansowania publicznego:

- 1) Kategorie dostępności refundacyjnej określone w art. 6 ust. 1 Ustawy o refundacji:
 - a) lek dostępny w aptece na receptę:
 - (i) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń,
 - (ii) we wskazaniu określonym stanem klinicznym;
 - b) lek stosowany w ramach programu lekowego;
 - c) lek stosowany w ramach chemioterapii;

⁶² Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 ze zm.) (dalej: „Ustawa o refundacji”).

- (i) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń,
 - (ii) we wskazaniu określonym stanem klinicznym;
- d) lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wymienione w pkt 1–3.

2) Chemioterapia niestandardowa / program indywidualnego dostępu do leków onkologicznych

Obecnie, leki biologiczne mogą być finansowane również w ramach tzw. chemioterapii niestandardowej⁶³. Chemioterapia niestandardowa jest finansowana przez NFZ w ramach **okresu przejściowego** ustanowionego w art. 70 Ustawy o refundacji⁶⁴. Przepis ten znajduje również odzwierciedlenie w § 7 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 6 grudnia 2012 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.2012.142)⁶⁵.

Okres przejściowy został wprowadzony w związku z tym, że Ustawa o refundacji nie przewidywała mechanizmu podobnego do chemioterapii niestandardowej, a zarazem uznano potrzebę zagwarantowania ciągłości tych świadczeń na niezmienionych zasadach do czasu objęcia leku stosowanego dotychczas w jej ramach „standardową” refundacją. Istotnym ograniczeniem dostępu do leków finansowanych w ramach chemioterapii niestandardowej jest jednak: (i) po pierwsze zasada, że świadczenia chemioterapii niestandardowej nie mogą być realizowane przy wykorzystaniu leku, który został dopuszczony do obrotu po dniu 31 grudnia 2011 r. (art. 70 ust. 4 ustawy o refundacji) oraz (ii) po drugie, stosowana ostatnio często przez NFZ zasada finansowania jedynie części ceny leku - co przy obowiązku szpitala zapewnienia pacjentowi leku nieodpłatnie stanowi w praktyce przeszkodę w dostępie do leku.

Warunki udzielania świadczeń chemioterapii niestandardowej są określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.2009.140.1148; przepisy te znajdują zastosowanie w związku z opisanym wyżej okresem przejściowym).

Jakkolwiek obecne przepisy wyznaczają chemioterapii niestandardowej horyzont czasowy do końca 2013 r., uznaje się potrzebę utrzymania mechanizmu indywidualnego dostępu do leków onkologicznych po tej dacie. Wprowadzenie takiego mechanizmu - w miejsce chemioterapii niestandardowej, przewiduje projekt założeń zmiany ustawy o refundacji⁶⁶. Niestety, projekt ten

⁶³ Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.2009.140.1148): „Świadczenie <<chemioterapia niestandardowa>> jest procedurą podania leku w terapii nowotworów realizowaną z wykorzystaniem substancji, które nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów określonym w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych w zakresie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego lub znajdując się w wymienionym wykazie substancji czynnych będą stosowane poza przyporządkowanym im tam kodem ICD-10”.

⁶⁴ Zgodnie z tym przepisem: „Świadczenia chemioterapii niestandardowej określone w przepisach wydanych na podstawie art. 31d ustawy, o której mowa w art. 63 w brzmieniu obowiązującym przed dniem wejścia w życie niniejszej ustawy, realizowane przed tym dniem, są realizowane na dotychczasowych zasadach nie dłużej jednak niż do dnia 31 grudnia 2013 r.”

⁶⁵ Przepis ten stanowi, że: „Świadczeniobiorcy, którzy zostali, przed dniem 1 lipca 2012 r., zakwalifikowani do leczenia w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych, kontynuują po tym dniu to leczenie w ramach odpowiednich programów lekowych przysługujących na podstawie art. 15 ust. 2 pkt 15 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, przy czym świadczenia chemioterapii niestandardowej realizowane są na zasadach określonych w art. 70 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r. poz. 95 i 742).”

⁶⁶ Projekt założeń dostępny pod adresem:

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=032469>

utrzymuje zasadę, że w ramach tego mechanizmu będą dostępne wyłącznie substancje aktywne zawarte w lekach dopuszczonych do obrotu przed 1 stycznia 2012 r., co będzie prowadzić do ograniczenia dostępu do najnowszych, najbardziej innowacyjnych leków, w tym nowo dopuszczanych do obrotu leków biologicznych.

3) Import docelowy / import finansowy

Należy wspomnieć również o możliwości finansowania publicznego importu docelowego produktów biologicznych (art. 39 Ustawy o refundacji⁶⁷), jak również o możliwości finansowania zastosowania leków biologicznych *off label* (tj. leki przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego - art. 40 Ustawy o refundacji⁶⁸).

Jakkolwiek nie budzi zasadniczych wątpliwości możliwość finansowania leków biologicznych stosowanych *off label*, bądź w ramach doraźnego importu takich leków do kraju w sytuacji, gdy nie ma alternatywy terapeutycznej a konieczne jest ratowanie życia i zdrowia pacjenta (zgodnie z art. 5 Dyrektywy 2001/83/WE⁶⁹), niezwykle problematyczny z punktu widzenia prawidłowej implementacji art. 102 Dyrektywy 2001/83/WE jest tzw. import finansowy, a więc instytucja określona w art. 4 ust. 3a Prawa farmaceutycznego, polegająca na umożliwieniu sprowadzenia do Polski z zagranicy, w doraźnym trybie przewidzianym w art. 4 Prawa farmaceutycznego (bez pełnego procesu oceny jakości, skuteczności i bezpieczeństwa, a nawet bez zwalniania serii), leków w Polsce do obrotu nie dopuszczonych nawet wtedy, gdy w Polsce jest prawidłowo dopuszczony produkt zawierający tę samą lub te same substancje czynne, tę samą dawkę i postać - o ile cena takiego sprowadzanego, niedopuszczonego do obrotu produktu jest konkurencyjna w stosunku do ceny produktu leczniczego posiadającego pozwolenie. Polska przegrała sprawę *Komisja przeciwko Polsce* (C-185/10), w której Trybunał Sprawiedliwości Unii Europejskiej podzielił zdanie Komisji Europejskiej, iż przepis art. 4 ust. 3a Prawa farmaceutycznego, przez sposób sformułowania i praktykę organów administracji w Polsce, prowadzi do masowego, a nie nadzwyczajnego sprowadzania leków niedopuszczonych do obrotu w Unii Europejskiej. Mimo tego wyroku, który zapadł 29 marca 2012 r. Polska utrzymuje w mocy przedmiotowy przepis i korzysta z niego na masową skalę np. w leczeniu szpiczaka mnogiego, gdzie cała populacja chorych w Polsce leczona jest substancją *thalidomidum* sprowadzaną do Polski w tym trybie, a więc bez rejestracji, bez zwalniania serii i bez podmiotu odpowiedzialnego za wykonanie *Risk Management Program*.

⁶⁷ Leki takie mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez Ministra Zdrowia, zgodnie z procedurą określoną w art. 39 Ustawy o refundacji.

⁶⁸ Zgodnie z tym przepisem, Minister Zdrowia może wydać decyzję o refundacji produktu *off label* (tj. przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego) jeżeli jest to niezbędne dla ratowania życia i zdrowia świadczeniobiorców, w przypadku braku innych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych, zgodnie z procedurą i kryteriami określonymi w art. 40 Ustawy o refundacji.

⁶⁹ Zgodnie z tym przepisem: "Państwo Członkowskie może, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa oraz w celu zaspokojenia szczególnych potrzeb, wyłączyć z zakresu przepisów niniejszej dyrektywy produkty lecznicze dostarczane na złożone w dobrej wierze zamówienie, sporządzone zgodnie ze specyfikacją upoważnionej osoby wykonującej zawód związany z ochroną zdrowia oraz do celów stosowania przez indywidualnego pacjenta na jej bezpośrednią osobistą odpowiedzialność."

6.1.1 Wnioskowanie o refundację leków biologicznych i biopodobnych (w tym definicja odpowiednika i jej konsekwencje)

Składanie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wobec leku biologicznego podlega regułom ogólnym:

1. Podmiot wnioskujący o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu biologicznego zobowiązany jest do złożenia wniosku zawierającego elementy określone w art. 24 i 25 Ustawy o refundacji, w tym analiz HTA określonych w art. 25 pkt 14 lit. c)⁷⁰.
2. Produkty biopodobne, choć niezdefiniowane w ustawie o refundacji, co do zasady będą podlegać definicji "odpowiednika". Zgodnie z art. 2 pkt 13 lit. a) Ustawy o refundacji, odpowiednik - w przypadku leku - to *"lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej"*. Definicja "odpowiednika" nie uwzględnia więc specyfiki leków biologicznych. W związku z tym, że leki biopodobne co do zasady będą uznane za „odpowiedniki” leków biologicznych, będą miały do nich zastosowanie:
 - "uproszczona" procedura objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu - tj.:
 - **brak wymogu przedłożenia analiz HTA⁷¹** zgodnie z art. 25 pkt 14 lit. c) Ustawy o refundacji w sytuacji, gdy lek nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu;
 - w związku z powyższym - **brak zastosowania procedury oceny analiz HTA i wydania analizy weryfikacyjnej przez Prezesa AOTM** zgodnie z art. 35 ust. 1 i art. 36 ustawy o refundacji, i w konsekwencji również **brak konieczności poniesienia opłaty za przygotowanie analizy weryfikacyjnej** (obecnie 88.437 zł, przy czym koszty te mogą wynieść do 150.000 zł)⁷². Wniosek dotyczący odpowiednika jest przez Ministra Zdrowia **przekazywany bezpośrednio do Komisji Ekonomicznej** celem przeprowadzenia negocjacji cenowych.
 - obowiązek ustalenia urzędowej ceny zbytu (z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym) **na poziomie nie wyższym niż 75% urzędowej ceny zbytu** jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu - zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt 1 Ustawy o refundacji;
 - zasada **automatycznego ustalenia limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej DDD pierwszego odpowiednika** refundowanego w danym wskazaniu oraz - w przypadku objęcia refundacją kolejnych odpowiedników - zasada, że podstawa limitu w tej grupie limitowej nie może być wyższa niż cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika (art. 15 ust. 7 Ustawy o refundacji).

⁷⁰ Przy czym refundacja leków biologicznych wiąże się także z dodatkowymi obowiązkami spoczywającymi na wnioskodawcy, a mianowicie z koniecznością przedstawienia szerszego zakresu analiz HTA, dotyczącego w szczególności przeglądu systematycznego analiz klinicznych. Obowiązek ten nie wynika wprost z przepisów ustawy o refundacji, ale z charakteru większości leków biologicznych, który skutkuje koniecznością szerszego uzasadnienia skuteczności i bezpieczeństwa tych leków, a więc przywołania w analizie ekonomicznej większej liczby badań klinicznych, w których została wykazana skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii dla danej populacji pacjentów.

⁷¹ Tj. analizy klinicznej, analizy ekonomicznej, analizy wpływu na budżet, analizy racjonalizacyjnej.

⁷² Zgodnie z projektem rozporządzenia Ministra Zdrowia z 25 czerwca 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę, opłata ma wynosić 88.437 zł (aktualny projekt rozporządzenia dostępny jest pod adresem:

http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rmz_aotm_04072013.pdf).

W kwietniu 2013 r. Ministerstwo Zdrowia opublikowało do konsultacji społecznych **projekt założeń do projektu ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków**, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i niektórych innych ustaw. Rozpatrzywszy uwagi przekazane w ramach konsultacji społecznych, w sierpniu 2013 r. Ministerstwo Zdrowia opublikowało projekt częściowo zmodyfikowany⁷³.

Jedna ze zmian proponowanych przez Ministerstwo Zdrowia dotyczy definicji odpowiednika. Mimo tego, że w ramach konsultacji społecznych zarówno INFARMA, jak i Izba Farmacja Polska zgłosiły postulat wyłączenia leków biopodobnych z definicji odpowiedników, postulat ten nie został uwzględniony w ramach projektu założeń opublikowanego w sierpniu 2013 r. Ministerstwo Zdrowia wyjaśniło, że: *"leki biopodobne zawierają tę samą substancję czynną, jak leki oryginalne. Kwestie poruszone w uwadze dotyczą zagadnień rejestracyjnych i to na tym etapie weryfikowana jest skuteczność i bezpieczeństwo tych leków. Brak jest uzasadnienia do powtarzania tej oceny na etapie refundacji"* (s. 24 projektu założeń).

Stanowisko to jest nieuzasadnione. Fakt, że skuteczność i bezpieczeństwo leku biologicznego są ustalane w ramach procedury rejestracyjnej, nie budzi wątpliwości. Nie ma jednak nic wspólnego z bezpieczeństwem zamiennictwa.

- Po pierwsze, niewłaściwe jest powoływanie się na procedurę rejestracyjną w sytuacji, gdy definicja „refundacyjnego” odpowiednika⁷⁴ jest o wiele szersza niż definicja odpowiednika „rejestracyjnego” - a w projekcie Ministerstwo Zdrowia planuje jeszcze ją rozszerzyć poprzez rezygnację z tożsamości wskazań.
- Po drugie, płaszczyzna refundacyjna jest płaszczyzną odmienną od rejestracyjnej, ale powinna być z nią spójna ponieważ to rozstrzygnięcia refundacyjne determinują zakres publicznego finansowania, a co za tym idzie dostępności leczenia i wyborów jego schematów. Definicja odpowiednika powinna być związana z faktycznym zamiennictwem leku w aptece czy szpitalu. Tymczasem leki biologiczne, co podkreśla się również w kontekście ich rejestracji (i co przekłada się na procedurę rejestracyjną oraz procedurę monitorowania działań niepożądanych), wymagają indywidualnej oceny, a automatyczne zamiennictwo nie powinno mieć w ich przypadku miejsca.

6.1.2 Grupowanie terapeutyczne i ustalenie limitu finansowania

W obecnej formie ustawa o refundacji nie uwzględnia też szczególnego statusu leków biologicznych przy grupowaniu terapeutycznym leków. Zastosowanie znajdą więc reguły ogólne, zgodnie z którymi:

- grupy limitowe tworzone są dla wszystkich kategorii dostępności refundacyjnej określonych w art. 6 ust. 1 (a więc dla leków dostępnych w aptekach, leków dostępnych w ramach chemioterapii, jak również leków dostępnych w ramach programów lekowych) - z wyjątkiem kategorii, o której

⁷³ Obydwa projekty dostępne pod adresem:

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m491&ms=0&ml=pl&mi=56&mx=0&mt=&my=131&ma=032469>

⁷⁴ Zgodnie z art. 2 pkt 13 lit. a) Ustawy o refundacji, odpowiednik - w przypadku leku - to lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej. Odpowiednik rejestracyjny (odpowiednik referencyjnego produktu leczniczego) to zgodnie z art. 15 ust. 8 Prawa farmaceutycznego: *"produkt leczniczy posiadający taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych, taką samą postać farmaceutyczną, jak referencyjny produkt leczniczy, i którego biorównoważność wobec referencyjnego produktu leczniczego została potwierdzona odpowiednimi badaniami biodostępności."*

mowa w art. 6 ust. 1 pkt 4 - a więc leków stosowanych w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych innych niż trzy „podstawowe” kategorie określone w pkt 1-3.

- grupa limitowa obejmuje leki posiadające:

- 1) tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;
- 2) te same wskazania lub przeznaczenia, w których leki są refundowane;
- 3) podobną skuteczność;

przy czym po zasięgnięciu przez Ministra Zdrowia opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- (ii) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy **droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna** w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny;
- (iii) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków

Co ważne, w odniesieniu do leków zawartych w programach lekowych, grupę limitową należy ustalać, biorąc pod uwagę nie tylko nazwę substancji czynnej, ale również opis programu lekowego, który *de facto* wyznacza wskazania, w których lek jest refundowany. Niestety, z praktyki wiadomo, że grupowanie terapeutyczne często dokonywane jest bez uwzględnienia treści programów, co powoduje, że objęte nim są leki nie będące faktycznymi zamiennikami (np. leki przeznaczone dla innych populacji chorych na tę samą chorobę).

- podstawę limitu:

- 1) w grupie limitowej leków, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 i 3, czyli w programach lekowych i chemioterapii: stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD⁷⁵ leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 110% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w roku poprzedzającym rok ustalenia podstawy albo 100% szacowanego zapotrzebowania w przypadku leku, dla którego zostanie utworzona nowa grupa limitowa;
- 2) dla innych leków: stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD⁷⁶ leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w miesiącu poprzedzającym o 3 miesiące ogłoszenie obwieszczenia, o którym mowa w art. 37 Ustawy o refundacji;
- 3) przy czym, dla obydwu powyższych grup, w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, podstawą limitu w grupie limitowej jest cena hurtowa za DDD⁷⁷ tego odpowiednika. W przypadku objęcia refundacją

⁷⁵ Przy czym w przypadku, gdy DDD jest niższe od najczęściej stosowanej dobowo dawki leku (PDD) podstawę limitu minister właściwy do spraw zdrowia może wyznaczyć na podstawie PDD.

⁷⁶ Jw.

⁷⁷ Jw.

kolejnych odpowiedników, podstawa limitu nie może być wyższa niż cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika.

- limit finansowania:
 - 1) dla leków, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 i 3 Ustawy o refundacji: wysokość limitu finansowania świadczeniodawcom leków, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 i 3, jest równa iloczynowi kosztu DDD podstawy limitu i liczby DDD podanych świadczeniobiorcom w ramach realizacji umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej;
 - 2) dla pozostałych leków: wysokość limitu finansowania za opakowanie jednostkowe jest równa iloczynowi kosztu DDD podstawy limitu i liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, z uwzględnieniem urzędowej marży detalicznej. W przypadku, gdy DDD nie jest określone do wyliczenia limitu finansowania, przyjmuje się koszt terapii dziennej i ilość terapii dziennej w danym opakowaniu (art. 15 ust. 9 Ustawy o refundacji);
 - 3) przy czym, dla obydwu powyższych grup, jeżeli cena detaliczna jest niższa niż limit finansowania, limit finansowania ulega obniżeniu do wysokości ceny detalicznej tego leku.

A zatem, podsumowując, w świetle obecnie obowiązujących przepisów Ustawy o refundacji, leki biologiczne podlegają tym samym regułom refundacyjnym, co inne leki. Oznacza to, że w praktyce, niezależnie od tego, czy są w sensie terapeutycznym rzeczywiście zamienne, zostaną one automatycznie połączone w jednej grupie limitowej z lekami biopodobnymi, i w takiej grupie limitowej lek biopodobny może zostać (a w pewnych przypadkach tj. wtedy, gdy lek biopodobny będzie pierwszym odpowiednikiem w danym wskazaniu refundacyjnym - na pewno zostanie) podstawą limitu. O skutkach takiej sytuacji mowa poniżej.

6.1.3 Zamiennictwo apteczne

O ile lek biologiczny jest lekiem „aptecznym” - tj. należy do kategorii refundacyjnej określonej w art. 6 ust. 1 pkt 1 Ustawy o refundacji - z jego wydaniem pacjentowi będą się wiązały następujące szczególne kwestie (o kwestiach ogólnych związanych z wydaniem leków z apteki piszemy powyżej w pkt 5.1), ważne w kontekście szczególnego charakteru leków biologicznych (oraz wymogu zawartego w art. 102 Dyrektywy 2001/83/WE):

- Limit finansowania i dopłata pacjenta - kategorie odpłatności określone w art. 14 Ustawy o refundacji (lek bezpłatny, ryczałtowy, 30% i 50%) ustalane są w odniesieniu do limitu finansowania, a nie ceny leku wydawanego pacjentowi. To pacjent musi dopłacić różnicę pomiędzy częścią refundowaną przez NFZ, a faktyczną ceną leku - apteka bowiem, w świetle 46 ust. 1 i ust. 2 Ustawy o refundacji - nie może otrzymać refundacji przekraczającej limit finansowania. Oznacza to, że w przypadku, gdy lek został umieszczony w grupie limitowej, to gdy nie jest on zarazem lekiem stanowiącym podstawę limitu, pacjent musi dopłacić dwie "części": (i) część, którą pacjent musi dopłacić ze względu na określenie częściowej - tj. innej niż kategoria "produkt bezpłatny" - refundacji zgodnie z art. 14 Ustawy o refundacji (czyli odpłatność ryczałtowa - odpłatność w wysokości 3,20 zł, odpłatność 30% lub 50%) oraz (ii) część, którą pacjent musi zapłacić ponad limit - do ceny urzędowej leku wydanego, o ile lek wydany nie jest zarazem podstawą limitu. **Biorąc pod uwagę, że przesłanki grupowania limitowego są określone bardzo szeroko (powodując powstanie tzw. grupy jumbo), często występuje sytuacja, gdy lek wyznaczający podstawę limitu nie nadaje się dla konkretnego pacjenta, a**

nawet jeśli to zamiennictwo w aptece nie jest możliwe w związku z odmiennością substancji, dawek lub z różnicami terapeutycznymi.

- Zamiennictwo - zasady zamiennictwa leków w aptece określają sytuacje, w których aptekarz może wydać pacjentowi lek inny, niż przepisany przez lekarza.

EMA w wydanych przez siebie wytycznych podkreśla, że jej ocena dotyczy wyłącznie procedury dopuszczenia do obrotu, i nie zawiera ona rekomendacji co do tego, czy produkt biopodobny powinien być stosowany zamiennie z produktem referencyjnym, oraz że kwestia zamiennictwa leży w gestii lekarza i farmaceuty⁷⁸.

Ze względu na to, że polski ustawodawca powierzył kompetencję preskrypcyjną lekarzowi⁷⁹ i że brak w polskim prawie ogólnej reguły umożliwiającej zamiennictwo aptekarzowi, **zamiana leku w aptece jest dopuszczalna jedynie wtedy, gdy przewidują ją wprost przepisy prawa.** Obecnie, jedyną możliwość zamiennictwa przewiduje art. 44 Ustawy o refundacji, który ustanawia:

- Obowiązek informacyjny co do zamiennictwa - mianowicie, osoba wydająca leki objęte refundacją, ma obowiązek poinformować świadczeniobiorcę o możliwości nabycia leku **objętego refundacją, innego niż lek przepisany na receptę, o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce, postaci farmaceutycznej, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych, i o tym samym wskazaniu terapeutycznym, którego cena detaliczna nie przekracza limitu finansowania ze środków publicznych oraz ceny detalicznej leku przepisanego na receptę.** Apteka ma obowiązek zapewnić dostępność tego leku (art. 44 ust. 1 Ustawy o refundacji).
- Obowiązek zamiennictwa - mianowicie, osoba wydająca leki objęte refundacją ma obowiązek, na żądanie świadczeniobiorcy, wydać lek, o którym mowa w ust. 1, którego cena detaliczna jest niższa niż cena leku przepisanego na receptę. Co ważne, nie dotyczy to sytuacji, w której osoba uprawniona dokonała odpowiedniej adnotacji na druku recepty, wskazując na niemożność dokonania zamiany przepisanego leku (art. 44 ust. 2 Ustawy o refundacji).

A zatem:

- 1) **Zasady zamiennictwa aptecznego nie uwzględniają specyfiki produktów biologicznych.** Jak zostało opisane powyżej, leki te - przy braku różnic co do nazwy międzynarodowej, dawki, postaci farmaceutycznej i wskazań, różnią się jednak "osobniczo": pochodzeniem materiału biologicznego, co może mieć wpływ na ich działanie i na skutki uboczne oraz działania

⁷⁸ Tak np. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products), 27 września 2012 r., dostępne pod adresem:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf, gdzie czytamy: "**Can a biosimilar medicine and its reference medicine be used interchangeably?** The EMA evaluates biosimilar medicines for authorisation purposes. The Agency's evaluations **do not include recommendations** on whether a biosimilar should be used interchangeably with its reference medicine. For questions related to switching from one biological medicine to another, patients should speak to their doctor and pharmacist." czy też Projekt wytycznych CHMP, w których mowa o tym, że: "The EMA evaluates biosimilar medicines for authorisation purposes. The Agency's evaluations do not include recommendations on whether a biosimilar should be used interchangeably with its reference medicine."

⁷⁹ Co zostało potwierdzone w orzecznictwie, np. wyrok WSA w Warszawie z dnia 14 czerwca 2010 r. (sygn.. VI SA/Wa 565/10), w którym czytamy, że: "Farmaceuta nie sprawuje opieki medycznej nad pacjentem, lecz zajmuje się farmakoterapią (stosowaniem leków zaordynowanych przez lekarzy lub sprzedawanie leków bez recepty)."

niepożądane. Co prawda art. 44 odnosi się do „braku różnic terapeutycznych” pomiędzy zmienianymi lekami (można więc twierdzić, uwzględniając odmienności rejestracyjne i dotyczące monitorowania bezpieczeństwa, że aptekarz w przypadku leków innych niż „bioidentyczne” nie powinien dokonywać zamiany leku - jeśli jednak na wcześniejszym niejako etapie prawnym, tj. w procesie refundacyjnego grupowania leków, lek biopodobny wyznaczy limit w danej grupie leków, aptekarz będzie skłonny uznać z definicji zamienną zgrupowanych leków posiadających tę samą substancję. O ile więc lekarz nie zaznaczy na receptce, że lek przepisany nie podlega zamianie w aptece, aptekarz może w praktyce lek zamienić w oparciu o art. 44 ust. 2 Ustawy o refundacji. Poza tym, nawet jeśli aptekarz nie zamieni leków pacjentowi, pacjent będzie musiał dopłacić różnicę w cenie pomiędzy lekiem wyznaczającym limit a lekiem przepisany.

- 2) **Zasady informowania o możliwości nabycia zamiennika - zawarte w art. 44 ust. 1 ustawy o refundacji - nie uwzględniają wprost obowiązku przekazania pacjentowi informacji o konsekwencjach medycznych zamiennictwa, szczególnie ważnego w przypadku leków, w odniesieniu do których takie ryzyko może istnieć.** Obowiązek informacyjny rozciąga się jedynie na fakt istnienia zamienników zgodnych z art. 44 ust. 1 Ustawy o refundacji.
- 3) Przepisy ust. 1 i ust. 2 art. 44 nie są w pełni spójne i rodzą pytania o to, czy możliwość wydania zamiennika, określona w art. 44 ust. 2, uwarunkowana jest wyłącznie tym, by cena detaliczna leku wydawanego była niższa niż cena leku przepisanego, czy też zastosowanie ma również inne kryterium cenowe z ust. 1, do którego przecież ust. 2 się odwołuje, a więc kryterium nieprzekraczalności limitu finansowania. Ministerstwo Zdrowia, na podstawie swoich opinii prawnych, przyjmuje pierwszą interpretację.
- 4) Zamiennictwo apteczne jest zakreślone wężiej niż: (i) refundacyjne "odpowiednictwo" oraz (ii) przesłanki umieszczania leków w grupach limitowych. Oznacza to, że **kategorie odpłatności określone w art. 14 Ustawy o refundacji w praktyce często są fikcyjne** - grupa limitowa jest znacznie obszerniejsza niż faktyczne zamiennictwo terapeutyczne.

6.1.4 Nabywanie leków przez szpitale (kwestie zamówień publicznych i określania nazw leków w przedmiocie zamówienia, kwestie limitów)

Szpitale, nabywając leki refundowane, podlegają następującym regułom:

- finansowanie świadczeń szpitalnych przez NFZ:
 - NFZ jest uprawniony do finansowania jedynie tych produktów leczniczych, które są zawarte w obwieszczeniu wydanym przez Ministra Zdrowia w oparciu o art. 37 Ustawy o refundacji.
 - finansowanie świadczeń zdrowotnych udzielanych świadczeniobiorcom przez szpitale oparte jest na umowie o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej, zawieranej przez świadczeniodawców z dyrektorem oddziału wojewódzkiego NFZ. Zasady zawierania i treść tych umów są uregulowane w art. 132 i n. Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz podlegają zasadom określonym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 6 maja 2008 r. w sprawie ogólnych warunków umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2008 r. Nr 81 poz. 484 ze zm.).

Treść ogólnych warunków:

- poddaje świadczeniodawcę obowiązkowi wykonywania umowy zgodnie z warunkami wymaganymi od świadczeniodawców, określonymi przez Prezesa Funduszu na

podstawie art. 146 ust. 1 pkt 3 i art. 159 ust. 2 ustawy (§ 5 ust. 1). W odniesieniu do programów lekowych oraz chemioterapii mają zastosowanie, odpowiednio:

- (i) Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe);
- (ii) Zarządzenie Nr 26/2012/DGL **Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.**

Obydwa zarządzenia (oraz załączone do nich wzory umów) przewidują, że:

- (i) świadczeniodawca jest zobowiązany do zapewnienia świadczeniobiorcom bezpłatnego dostępu do leków będących przedmiotem umowy,
- (ii) świadczeniodawca nabywa odpłatnie leki będące przedmiotem umowy, przy czym zakres danych ewidencji faktur zakupu sprawozdawany jest zgodnie z załącznikiem do umowy, określonym w zarządzeniu,
- (iii) świadczenia są udzielane z zastosowaniem leków wymienionych w katalogu stanowiącym załącznik do warunków zawarcia umów.

Co najważniejsze jednak zarządzenia te przewidują, że finansowanie przez NFZ leków zakupionych w celu realizacji świadczeń w ramach chemioterapii i programów lekowych, dokonywane jest **w oparciu o limit finansowania** – tj. o „*wysokość limitu finansowania zgodną z aktualnym obwieszczeniem ministra właściwego do spraw zdrowia, publikowanym w dziennikach urzędowych Ministra Zdrowia, wydanym na podstawie art. 37 ust. 1 ustawy refundacyjnej, obowiązującym w dniu zastosowania (podania) leku, a w przypadku wymagającym uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dane z faktury zakupu danego leku*”. **Oznacza to, że w razie, gdy w jednej grupie limitowej zawarte są leki nie będące pełnoprawnymi terapeutycznymi zamiennikami**, ustalenie limitu na cenie jednego z nich będzie powodować, że drugi stanie się niedostępny. Zgodnie bowiem z opisanymi poniżej regułami podawania leków pacjentom w szpitalach, leki konieczne do realizacji świadczenia dostarcza się pacjentom za darmo. W sytuacji, gdy za taki lek nie płaci NFZ, lek staje się *de facto* niedostępny. Po pierwsze, bowiem sytuacja finansowa szpitali jest zła, po drugie, w obecnym systemie ochrony zdrowia to NFZ, a nie szpitale, jest ubezpieczycielem.

- stanowi, że świadczeniodawca zobowiązany jest do udzielania świadczeń świadczeniobiorcom z zachowaniem należytej staranności oraz zgodnie z zasadami etyki zawodowej; do przestrzegania praw pacjenta, do podejmowania i prowadzenia działań mających na celu zapewnienie należytej jakości udzielanych świadczeń oraz że jest on zobowiązany zaopatrywać się we własnym zakresie w produkty lecznicze, wyroby medyczne oraz inne materiały niezbędne do udzielania świadczeń na podstawie umowy;
 - stanowi, że naruszenie warunków udzielania świadczeń zdrowotnych podlega określonym w niej karom finansowym.
- zakup leków przez szpitale:
 - ustawa refundacyjna wyznacza dwie reguły dotyczące nabywania leków przez szpitale:

- po pierwsze, urzędowe ceny leków nabywane przez szpitale są cenami maksymalnymi (art. 9 ust. 1 Ustawy o refundacji);
- po drugie, szpitale zobowiązane są nabywać leki o kategorii dostępności refundacyjnej, o której mowa w art. 6 ust. 1 pkt 1–3, po cenie nie wyższej niż urzędowa cena zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, stanowiącego podstawę limitu, uwzględniając liczbę DDD leku w opakowaniu, powiększoną o marżę nie wyższą niż urzędowa marża hurtowa, a w przypadku nabywania od podmiotu innego niż przedsiębiorca prowadzący obrót hurtowy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne – po cenie nie wyższej niż urzędowa cena zbytu. **Krótko mówiąc - szpital nie może kupować leku po cenie przewyższającej cenę leku - limitodawcy.** Biorąc pod uwagę praktyczne implikacje tego przepisu, Ministerstwo Zdrowia wydało komunikat, w którym starało się złagodzić jego skutki, wyjaśniając, że *"w przypadku, gdy lek będący przedmiotem zakupu posiada inną substancję czynną niż lek stanowiący podstawę limitu w danej grupie limitowej lub limit jest ustalony na wyższej dawce leku, niż ta, która ma być przedmiotem zakupu cena takiego leku powinna zostać określona w oparciu o przepis art. 9 ust. 1 ustawy o refundacji"*⁸⁰ - słowem: **w takim przypadku nie stosuje się reguły "blokującego limitu" z art. 44 ust. 2 Ustawy o refundacji, a jedynie zasadę, że cena takiego leku jest ceną maksymalną.** Ta interpretacja problemu jednak nie likwiduje - zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń zdrowotnych udzielanych na podstawie umowy z NFZ, szpital otrzyma bowiem finansowanie oparte o cenę leku - limitodawcy, a brakującą część ceny musiałby (wobec opisanej poniżej reguły bezpłatności zapewnienia leku pacjentowi) pokryć sam.
- **dodatkowo**, zakupy leków przez samodzielne publiczne zakłady opieki zdrowotnej podlegają zasadom wynikającym z ustawy z dnia 29 stycznia 2004 r. **Prawo zamówień publicznych** (Dz. U. z 2010 Nr 113 poz.759 ze zm.; dalej "**PZP**"). Przepisy PZP określają szczegółowo tryb przeprowadzania postępowania i jego kryteria. Ważna z punktu widzenia niniejszej analizy jest kwestia opisywania przedmiotu zamówienia - biorąc pod uwagę, że leki biologiczne, nawet gdy są oparte na tej samej substancji pochodzenia biologicznego, mogą się różnić od siebie. Podstawowe zasady w tym zakresie wyznacza art. 29 PZP, który wymaga, by przedmiot zamówienia:
 - był opisany w sposób **jednoznaczny i wyczerpujący**, za pomocą **dostatecznie dokładnych i zrozumiałych określeń**, uwzględniając wszystkie wymagania i okoliczności mogące mieć wpływ na sporządzenie oferty;
 - nie był opisany w sposób, który **mógłby utrudniać uczciwą konkurencję**;
 - **nie był opisany przez wskazanie znaków towarowych, patentów lub pochodzenia**, chyba że jest to **uzasadnione specyfiką przedmiotu zamówienia** i zamawiający nie może opisać przedmiotu zamówienia za pomocą dostatecznie dokładnych określeń, a wskazaniu takiemu towarzyszą wyrazy "lub równoważny".

Biorąc pod uwagę charakterystykę leków biologicznych - uwzględniając szczególnie ich zróżnicowanie - może się zdarzyć, że potrzebą zamawiającego będzie objęty tylko jeden

⁸⁰ Tak: Komunikat Ministerstwa Zdrowia z 16 sierpnia 2012 r. w sprawie interpretacji art. 9 Ustawy o refundacji, podpisany przez Jakuba Szulca.

konkretny lek biologiczny - a nie leki biopodobne (np. ze względu na to, że pacjenci zamawiającego są już leczeni danym lekiem). Co prawda przepisy PZP, w szczególności art. 29 oraz art. 7, nie sprzyjają "wąskiemu" określeniu przedmiotu zamówienia, ale zarazem wskazuje się, że **o ile istnieje naukowe (medyczne) uzasadnienie wyboru / zamówienia konkretnego produktu, zamawiający powinien mieć możliwość wpisania go do warunków zamówienia**. A zatem szpital, składając zamówienie na lek biologiczny, może posłużyć się konkretnym znakiem towarowym / oznaczeniem pochodzenia, ale powinien wskazać, że dopuszczalna jest oferta na produkt równoważny - przy czym określenie kryteriów równoważności będzie należało do zamawiającego. Mimo, że co do zasady zawsze przy używaniu znaku towarowego czy oznaczenia pochodzenia w przedmiocie zamówienia wymaga się umożliwienia składania ofert równoważnych⁸¹, to jednak **to zamawiający ma obowiązek doprecyzowania, w jaki sposób ta równoważność będzie oceniana - decydujące będą tu kryteria medyczne**⁸². Fakt, że niektóre podmioty nie są w stanie zrealizować określonego przez zamawiającego zamówienia, nie oznacza, że doszło do naruszenia reguł udzielania zamówień publicznych. Zamawiający ma bowiem prawo do nabycia dokładnie takiego przedmiotu, jaki jest mu potrzebny⁸³.

- zasady wydawania leków pacjentom:

Szpital ma obowiązek udzielać pacjentom kompleksowych świadczeń zdrowotnych⁸⁴, zgodnych ze standardem aktualnego stanu wiedzy medycznej⁸⁵ – i za zgodność udzielanych przez siebie świadczeń

⁸¹ Nie jest to jednak kwestia jednoznaczna i istnieje co do niej spór w doktrynie. I tak np. M. Bubnowski "Opis przedmiotu zamówienia publicznego za pomocą znaku towarowego", ABC nr 96021 wskazuje, że: "należy w pełni podzielić pogląd przedstawicieli doktryny prawa zamówień publicznych, którzy dopuszczają określenie przedmiotu zamówienia publicznego tylko przez wskazanie znaku towarowego wówczas, któremu nie towarzyszą wyrazy: lub równoważne", gdy określenie przedmiotu zamówienia w sposób określony w p.z.p. byłoby „niezmiennie trudne i nieracjonalne”. Z kolei M. Stachowiak wskazuje, że: "W każdym przypadku posłużenia się znakiem towarowym, patentem lub wskazaniem pochodzenia zamawiający obowiązany jest do zawarcia klauzuli dopuszczającej składanie ofert równoważnych przez zamieszczenie wyrazów "lub równoważny" (w: W. Dzierżanowski, J. Jerzykowski, M. Stachowiak, "Prawo zamówień publicznych. Komentarz", WKP 2012).

⁸² I tak np. w wyroku z dnia 7 kwietnia 2008 r. w sprawie KIO/UZP 254/08 Krajowa Izba Odwoławcza stwierdziła, że: „Zgodnie z art. 29 ust. 3 p.z.p. przedmiotu zamówienia nie można opisywać przez wskazanie znaków towarowych, patentów lub pochodzenia, chyba że jest to uzasadnione specyfiką przedmiotu zamówienia lub Zamawiający nie może opisać przedmiotu zamówienia za pomocą wystarczająco dokładnych określeń, a wskazaniu takiemu towarzyszą wyrazy „lub równoważne” lub inne równoznaczne wyrazy. Na Zamawiającym ciąży obowiązek jasnego, precyzyjnego określenia przedmiotu zamówienia za pomocą standardowych określeń technicznych, które są zwykle używane w danej dziedzinie, zrozumiałych dla wszystkich osób trudniących się działalnością w danej branży. Dla oceny ofert w postępowaniach, w których przewidziano składanie ofert równoważnych nie wystarczy językowa wykładnia pojęcia „równoważność”, ale zawarte w SIWZ określenia uściślające wymogi Zamawiającego, odnoszące się do dopuszczalnego przez niego zakresu równoważności ofert. (patrz: Wyrok Zespołu Arbitrów z dnia 21 czerwca 2006 r., sygn. akt. UZP/ZO/0-1755/06). Zamawiający w SIWZ powinien doprecyzować zakres dopuszczalnej równoważności ofert. W przeciwnym razie nie będzie w stanie ocenić ofert pod kątem własnych potrzeb oraz porównać złożonych ofert. Określenie chociażby minimalnych wymagań w zakresie parametrów oferowanych wyrobów pozwala uznać ów wyrobów za równoważny bądź nie, a w konsekwencji dopuścić ofertę do oceny bądź ją odrzucić jako niezgodną z treścią SIWZ. (patrz: Wyrok Zespołu Arbitrów z dnia 7 czerwca 2006 r., sygn. akt. UZP/ZO/0-1600/06).”.

⁸³ Jak wskazuje Krajowa Izba Odwoławcza w wyroku z dnia 17 stycznia 2008 r. w sprawie KIO/UZP 80/07 „zamawiający ma prawo opisać swoje potrzeby w taki sposób, aby przedmiot zamówienia spełniał jego wymagania i zaspokajał potrzeby, pod warunkiem, że dokonany opis nie narusza konkurencji ani równego traktowania wykonawców. Sama okoliczność, że opis przedmiotu zamówienia uniemożliwia złożenie oferty przez Odwołującego nie wskazuje na naruszenie podstawowych zasad udzielania zamówień publicznych, skoro na rynku działają podmioty mogące brać udział w postępowaniu samodzielnie lub w ramach konsorcjum, czemu Odwołujący nie zaprzeczył”.

Powyższy wyrok KIO z dnia 17 stycznia 2008 r. ugruntował tylko linię orzecniczą wyznaczoną przez Zespół Arbitrów w wyroku z dnia 26 kwietnia 2007 r. w sprawie UZP/ZO/0-484/07, który stwierdził, że „inne rozumienie obowiązków Zamawiającego niż opisywane powyżej prowadzić by musiało do zobowiązania go do uwzględnienia wymagań stawianych przez Wykonawców w imię zapewnienia równej konkurencji ze skutkami w postaci ewentualnej konieczności nabywania sprzętu nie spełniającego zapotrzebowań”.

⁸⁴ Wynika to z definicji świadczeń szpitalnych zawartych w art. 2 ust. 1 pkt 11 ustawy o działalności leczniczej, zgodnie z którym świadczenia szpitalne to „wykonywane całą dobę **kompleksowe świadczenia zdrowotne** polegające na diagnozowaniu, leczeniu,

z tym standardem szpital ponosi odpowiedzialność. Co ważne, w wyroku z dnia 28 października 1983 r. (sygn. II CR 358/85) Sąd Najwyższy podkreślił, że standard ten nie podlega obniżeniu ze względów budżetowych. Jak wskazał w tym wyroku Sąd: „*W sferze odpowiedzialności Skarbu Państwa na podstawie art. 417 i nast. k.c. za szkody wyrządzone przez funkcjonariuszy służby zdrowia nieuzasadnione jest przerzucenie ryzyka ujemnych skutków niestosowania najlepszych metod i środków medycznych na pokrzywdzoną jednostkę w wyniku obniżenia w drodze zarządzeń natury administracyjnej standardów staranności i poziomu stosowania środków medycznych i technicznych.*”.

Co ważne, szpitale zobowiązane są **do bezpłatnego zapewniania swoim pacjentom leków koniecznych do udzielania świadczeń**⁸⁶. Innymi słowy, szpitale nie mogą pobierać od pacjentów opłat za takie leki. Formalnie więc, biorąc pod uwagę, że w polskim systemie ochrony zdrowia jedynym ubezpieczającym jest właśnie NFZ, a nie szpitale, jedynym płatnikiem w odniesieniu do takich leków powinien więc być NFZ. Fundusz powinien więc finansować wszystkie leki, które zgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej są konieczne do udzielania pacjentowi świadczeń szpitalnych. Wyłom w tym zakresie stanowiłby niewątpliwie naruszenie konstytucyjnego prawa do ochrony zdrowia – pacjent bowiem z jednej strony miałby – formalnie – prawo do ochrony zdrowia (zgodnej ze stanem aktualnej wiedzy medycznej), a faktycznie pewne świadczenia (i to te konieczne, za które szpital pieniędzy od pacjenta pobierać nie może) byłyby dla niego niedostępne.

6.1.5 Jak powinno być - co zrobić?

Potrzebne jest uwzględnienie szczególnego statusu leków biologicznych w ramach systemu refundacji.

Szczególny charakter leków biologicznych - opisany w części medycznej powyżej, został uznany w ramach opisanych wyżej reguł rejestracji oraz reguł monitorowania bezpieczeństwa. Jednak to właśnie reguły refundacji w praktyce przesądzą jaki lek zostanie u pacjenta zastosowany - określają one bowiem finansową dostępność i reguły zamiennictwa, zarówno w aptece jak i w szpitalu. W sytuacji więc, gdy dopuszczonych do obrotu jest kilka leków biologicznych, to reguły refundacyjne mogą przesądzić, które leki zostaną zastosowane.

Problem jest mniejszy, gdy pacjent ma kilka opcji do wyboru - przy czym decyzja terapeutyczna jest pozostawiona lekarzowi. Taka sytuacja w zasadzie istnieje w odniesieniu do leków aptecznych, choć i w tym systemie, jak zostanie wyjaśnione poniżej, są reguły, które należy zmienić. **Znaczący problem pojawia się natomiast wtedy, gdy ani pacjent, ani lekarz i szpital wyboru nie mają, co ma miejsce w leczeniu szpitalnym**⁸⁷. W związku z tym, biorąc pod uwagę specyfikę leków

pielęgnacji i rehabilitacji, które nie mogą być realizowane w ramach innych stacjonarnych i całodobowych świadczeń zdrowotnych lub ambulatoryjnych świadczeń zdrowotnych; świadczeniami szpitalnymi są także świadczenia udzielane z zamiarem zakończenia ich udzielania w okresie nieprzekraczającym 24 godzin”.

⁸⁵ Art. 6 ustawy o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta.

⁸⁶ Art. 35 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.). Zgodnie z tym przepisem: „Świadczeniobiorcy przyjętemu do szpitala lub innego przedsiębiorstwa podmiotu leczniczego wykonującego działalność leczniczą w rodzaju stacjonarne i całodobowe świadczenia zdrowotne w rozumieniu przepisów o działalności leczniczej oraz przy wykonywaniu zabiegów leczniczych i pielęgnacyjnych, diagnostycznych i rehabilitacyjnych przez podmioty uprawnione do udzielania świadczeń, a także przy udzielaniu przez te podmioty pomocy w stanach nagłych, zapewnia się bezpłatnie leki i wyroby medyczne, jeżeli są one konieczne do wykonania świadczenia.”.

⁸⁷ Tu bowiem istnieją ograniczenia polegające na tym, że:

- szpital zobowiązany jest zapewnić niezbędne do leczenia leki za darmo - tj. pacjent nie może za nie płacić, w przeciwieństwie do sytuacji w lecznictwie aptecznym;

biologicznych, które nie są automatycznie zamiennie ze względu na różnice w materiale biologicznym (co jest podkreślane zresztą w samych przepisach dotyczących ich dopuszczania do obrotu):

- nieuzasadnione jest traktowanie tych leków jako **odpowiedników**. Konieczna jest więc zmiana definicji odpowiednika w taki sposób, by wyłączyć z niej leki biologiczne;
- nieuzasadnione jest automatyczne włączanie tych leków do **jednej grupy limitowej** - szczególnie, gdy efektem tego jest ustalenie wspólnego limitu finansowania stanowiącego granicę odpłatności przez NFZ za lek⁸⁸.
- konieczna jest więc zmiana zasad grupowania w taki sposób, **aby leki biologiczne nie były automatycznie umieszczane w jednej grupie limitowej**:
 - warto to zrobić poprzez dodanie w **art. 15 ust. 3** Ustawy o refundacji wskazania, że przy grupowaniu leków należy mieć na uwadze również ich biologiczny charakter;
 - można również - biorąc za wzór rozwiązanie niemieckie - wskazać **wprost warunki, przy spełnieniu których biologiczne/biopodobne produkty lecznicze są uznawane za terapeutycznie równoważne**, tj. możliwe do zamiany na inne. W Niemczech te warunki to: pozwolenie na dopuszczenie do obrotu biologicznych/biopodobnych produktów leczniczych powinno zawierać odniesienie do referencyjnych produktów leczniczych, leki te powinny zawierać równoważne substancje, być wytwarzane w równoważnym procesie produkcyjnym oraz być wymienione z nazwy w Załączniku I do umowy ramowej. Takie warunki mogłyby zostać określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia, do którego wydania Minister Zdrowia miałby podstawę prawną w Ustawie o refundacji;
- niezależnie od powyższego, **konieczne jest zniesienie zakotwiczonej w zarządzeniach Prezesa NFZ zasady, że finansowanie NFZ jest ograniczone limitem finansowania, co może wykluczać dostępność do niektórych terapii**. W kontekście leków biologicznych – z samej swej natury różnorodnych – zawsze musi istnieć możliwość przepisania leku biologicznego właściwego dla konkretnego pacjenta;
- konieczne jest **poddanie grupowania i zasad ustalenia limitu finansowania możliwości kontroli przez strony postępowania cenowo-refundacyjnego**, których leków to dotyczy - poprzez umożliwienie odwołania od sposobu wyznaczenia tych wartości: do Ministra Zdrowia (wniosek o ponowne rozpatrzenie sprawy) i do sądu administracyjnego;
- warte rozważenia jest wprowadzenie **ustawowego zakazu automatycznej zamiany leków biologicznych** - przez wskazanie, że art. 44 Ustawy o refundacji nie znajduje do nich zastosowania, tj. leki te nie powinny być zamieniane. Ewentualnie, można wskazać w art. 44

• szpital otrzyma finansowanie z NFZ za leki jedynie do poziomu limitu finansowania.

- co oznacza, że **jeśli leki zostaną pogrupowane, szpital nie będzie w praktyce mógł zakupić leku 'ponad limitowego'**. O ile oczywiście grupowane są leki całkowicie zamiennie, nie powinno być problemu. **Problem pojawia się natomiast w odniesieniu do leków, które całkowicie zamiennie nie są - co, jak wyjaśnione zostało powyżej, jest immanentną cechą leków biologicznych**. Przepisy dotyczące grupowania, opisane powyżej, taką sytuację w pełni umożliwiają.

⁸⁸ Tymczasem, jak wynika z Projektu założeń, Minister Zdrowia planuje utrzymać tę funkcję limitu finansowania. Jak czytamy na s. 23-24 najnowszego Projektu założeń: "*W konsultacjach nie uwzględnione zostały uwagi dotyczące między innymi (...) grupowania leków stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (...) - funkcją limitu refundacyjnego jest wyznaczenie maksymalnego poziomu finansowania ze środków publicznych danego świadczenia gwarantowanego, w tym leku. Istnienie grup limitowych dla leków stosowanych w programach lekowych i chemioterapii jest powieleniem poprzednio obowiązującego mechanizmu tj. wyceny jednostki substancji czynnej przez NFZ*".

Ustawy o refundacji, że różnice terapeutyczne, które są jedną z przesłanek branych pod uwagę przy zamianie, mogą dotyczyć zwłaszcza leków biologicznych. Warto również edukować zarówno lekarzy jak i farmaceutów w odniesieniu do szczególnego charakteru leków biologicznych;

- potrzebne jest zniesienie zasady grupowania leków nabywanych w przetargach. Co prawda PZP przewiduje możliwość indywidualizacji przedmiotu zamówienia, ale jej zakres jest przedmiotem kontrowersji. **Nie powinno tymczasem budzić wątpliwości, że szpital jest uprawniony do zakupu konkretnego leku biologicznego w sytuacji, gdy inny lek nie jest bioidentyczny** - i że powinno to móc być uwzględnione w warunkach zawartych w SIWZ. **Jakkolwiek obecnie zasady nabywania leków w przetargach publicznych są zawarte w PZP, warto byłoby przenieść tę regulację - lub choćby zawrzeć przepisy szczególne - w Ustawie o refundacji;**
- **jakkolwiek obowiązek informacji co do sposobu stosowania wydawanego leku i przechowywania oraz informacji dotyczących działania farmakologicznego i ewentualnych interakcji**, w które może on wchodzić, wynika z opisanego wyżej § 2 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia w sprawie wydawania leków z apteki, należy w naszym przekonaniu powtórzyć go wprost w sytuacji, gdy aptekarz zamienia lek na podstawie art. 44 ust. 2 Ustawy o refundacji, a między lekiem przepisany a wydawanym istnieją jakiegokolwiek różnice, bądź z samą zamianą wiąże się dodatkowe ryzyko.

7. WYBRANE KWESTIE ODPOWIEDZIALNOŚCI ZWIĄZANE Z TERAPIĄ I ZAMIANĄ LEKÓW BIOLOGICZNYCH I BIOPODOBNYCH

7.1 Jak jest?

7.1.1 Odpowiedzialność producenta

Przedstawienie problematyki odpowiedzialności z tytułu roszczeń będących efektem szkody wyrządzonej przez produkt leczniczy, w szczególności biologiczny lub biopodobny, powinno rozpocząć się od analizy zakresu odpowiedzialności producenta. W praktyce bowiem pacjenci lub ich rodziny w przypadku wystąpienia działań niepożądanych leku, właśnie do producenta w pierwszej kolejności kierują swoje roszczenia, gdyż w tym przypadku zastosowanie znajduje szczególny reżim odpowiedzialności, który znacząco wzmacnia pozycję procesową osoby poszkodowanej i zwiększa jej szansę na uzyskanie dla poszkodowanego korzystnego rozstrzygnięcia.

Odpowiedzialność za działania niepożądane leków jest bowiem, co do zasady, odpowiedzialnością za produkt niebezpieczny. Inne rodzaje odpowiedzialności (deliktowa na podstawie art. 415 k.c., czy kontraktowa art. 471 k.c. i następne) mają w tym zakresie drugorzędne znaczenie. Odpowiedzialność za produkt niebezpieczny jest szeroka, gdyż oparta jest na zasadzie ryzyka. A zatem jest to odpowiedzialność obiektywna, oderwana od przesłanki winy. W związku z tym poszkodowany nie tylko nie musi udowadniać winy producenta, lecz także producent nie może uwolnić się z odpowiedzialności poprzez wskazanie braku winy po jego stronie. Taka konstrukcja zgodna jest z założeniem, że ten kto ponosi korzyść z działalności gospodarczej powinien ponosić też ryzyko

niebezpieczeństw z tym związanych dla innych (nawet pomimo braku winy) zgodnie z zasadą *eius periculum, cuius commodum*⁸⁹.

Na zasadność wykorzystania takiego modelu odpowiedzialności w przypadku produktów leczniczych wskazują przepisy Prawa farmaceutycznego (art. 37 p.f., 51 p.f.), lecz także art. 5 ust. 4 Dyrektywy 2001/83/WE będący odesłaniem do Dyrektywy 85/374/EWG w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich dotyczących odpowiedzialności za produkty wadliwe. Istniejące obecnie unormowania zawarte w art. 449¹ – 449¹⁰ k.c. stanowią w zasadzie implementację Dyrektywy 85/374/EWG.

Prawo farmaceutyczne w odniesieniu do odpowiedzialności cywilnej za produkt leczniczy ustanawia następujące podstawowe zasady (art. 37 i 51 p.f.):

- odpowiedzialność ta spoczywa zarówno na wytwórcy, jak i na podmiocie odpowiedzialnym, który nie może się uwolnić od tej odpowiedzialności poprzez wyznaczenie przedstawiciela;
- uzyskanie zezwolenia na wytwarzanie i dopuszczenie do obrotu nie zwalnia odpowiednio wytwórcy ani podmiotu odpowiedzialnego od odpowiedzialności cywilnej za ten produkt.

Prawo farmaceutyczne wyraźnie więc stanowi, iż pomimo dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu w bardzo rygorystycznej i sformalizowanej procedurze administracyjnej, w której dossier produktu podlega skrupulatnej weryfikacji, fakt uznania przez organ władz publicznych, że dany lek może stanowić przedmiot obrotu nie stanowi przesłanki zwalniającej producenta od odpowiedzialności.

W przypadku leków, poziom bezpieczeństwa, jakiego można oczekiwać uwzględniając normalne użycie produktu, wyznacza Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Z zasady tej wynikają dwa podstawowe wnioski:

- wytwórca oraz podmiot odpowiedzialny ponoszą odpowiedzialność wyłącznie w przypadku, gdy produkt będzie zażywany zgodnie z ChPL (tj. w ramach przewidzianych wskazań, przy braku w danym przypadku przeciwwskazań oraz w podany w ChPL sposób);
- wytwórca oraz podmiot odpowiedzialny nie będą ponosić odpowiedzialności, jeżeli szkoda wyrządzona przez produkt była jednym z działań niepożądanych wskazanych w ChPL i ulotce dla pacjenta.

Niezależnie od odpowiedzialności z tytułu szkody spowodowanej działaniem niepożądanym leków, producent oraz podmiot odpowiedzialny mogą ponieść odpowiedzialność również w przypadku szkody spowodowanej wadą jakościową leku.

Obowiązujące przepisy nie przewidują szczególnych zasad odpowiedzialności za produkty lecznicze biologiczne, należy jednak wskazać, że produkty te generują stosunkowo duże ryzyko poniesienia odpowiedzialności cywilnej przez producentów⁹⁰. Wynika to z:

- innowacyjnego charakteru tych produktów;
- specyfiki tych produktów – są to preparaty często o złożonej budowie, których cechy ściśle zależą od warunków ich wytwarzania i przechowywania, a ich siła oddziaływania na organizm często jest trudna do przewidzenia;

⁸⁹ Z. Radwański, A. Olejniczak, Zobowiązania część ogólna C.H. BECK Warszawa 2010, s. 281

⁹⁰ Także inne, wskazane w poprzednim podrozdziale podmioty

- braku adekwatnych przepisów prawa w zakresie kamiennictwa, co powoduje, że możliwe jest zamienne używanie leków biologicznych i leków biopodobnych.

Jeśli chodzi o dwa pierwsze czynniki ryzyka, to ich wpływ może być ograniczony przez jedną ze wskazanych wcześniej przesłanek egzoneracyjnych, czyli niemożność przewidzenia niebezpiecznych właściwości produktu przy uwzględnieniu stanu nauki i techniki w chwili wprowadzenia produktu do obrotu. Przesłanka ta ma szczególne znaczenie właśnie w przypadku leków innowacyjnych o złożonym działaniu. W tym kontekście, dla zakresu potencjalnej odpowiedzialności producenta istotne znaczenie będzie miała wspomniana wyżej reguła wyłączenia odpowiedzialności za szkody spowodowane wystąpieniem działań niepożądanych leku, które zostały wymienione w jego ChPL i ulotce dla pacjenta.

Trzecia okoliczność zasługuje na nieco więcej uwagi:

Automatyczne zamiennictwo, w trakcie trwającej przez pacjenta, nieraz wieloletniej terapii, czy to na poziomie aptecznym, związane tylko i wyłącznie z ceną leku dostępnego w aptece, czy zamiennictwo w szpitalu związane z zakupem najtańszego leku w trybie przetargu publicznego, może w praktyce doprowadzić do znacznego problemu w określeniu odpowiedzialności danego producenta. Zamiennictwo lekowe w takich wypadkach bardzo utrudnia, czy wręcz uniemożliwia wykazanie, który producent w rzeczywistości powinien ponosić odpowiedzialność wobec pacjenta. W efekcie, zasady dotyczące zamiennictwa abstrahują, a co za tym idzie, wypaczają odpowiedzialność na zasadzie ryzyka, uniemożliwiając wykazanie związku przyczynowego. Tym samym, założenie *eius periculum, cuius commodum* uzasadniające odpowiedzialność na zasadzie ryzyka, staje się bezprzedmiotowe w polskim systemie prawnym.

Nie można również wykluczyć, że w przypadku części leków biologicznych i biopodobnych sam fakt ich zamiennego wykorzystywania w czasie terapii u jednego pacjenta może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w związku z występowaniem określonych interakcji, które mogą wynikać chociażby ze zjawiska immunogenności. Przeciwciała wytworzone w odpowiedzi na białko leku biopodobnego mogą następnie wiązać się z białkiem leku biologicznego powodując wystąpienie nadspodziewanie ciężkiej negatywnej reakcji organizmu, co dodatkowo zwiększa ryzyko producenta tego leku, który został podany jako ostatni.

7.1.2 Odpowiedzialność lekarza

W celu uzyskania odszkodowania za szkodę wyrządzoną przez lekarza, pacjent musi udowodnić przed sądem wystąpienie trzech przesłanek: poniesienie szkody, winę lekarza oraz istnienie adekwatnego związku przyczynowego.

Szkoda powinna być rozumiana jako wszelki uszczerbek na dobrach majątkowych, jak i niemajątkowych. Szkodą majątkową będzie m.in. rozstrój zdrowia, uszkodzenie ciała, straty wynikłe z całkowitej lub częściowej niezdolności do pracy zarobkowej, a także straty wynikłe ze zmniejszenia widoków powodzenia pacjenta na przyszłość. Do szkód majątkowych zaliczają się również wszelkie koszty związane z rehabilitacją i leczeniem pacjenta. Natomiast szkodą niemajątkową są krzywdy i cierpienia fizyczne i moralne, których doznał pacjent w związku z błędem medycznym.

Innym warunkiem niezbędnym do powstania odpowiedzialności deliktowej lekarza jest możliwość przypisania mu winy, przy czym wystąpić musi łącznie element obiektywny i subiektywny winy.

Najogólniej rzecz biorąc, obiektywny element winy sprowadza się do uchybienia obowiązkom zawodowym lekarza, czyli takiego postępowania lekarza, które narusza obowiązujące go przepisy prawa lub zasady wynikające z wiedzy medycznej, doświadczenia i deontologii zawodowej. Według Sądu Najwyższego, wskazana bezprawność działania lekarza wystąpi, gdy jego zachowanie charakteryzować będzie „(...) sprzeczność z obowiązującym porządkiem prawnym, przez który należy rozumieć nie tylko ustawodawstwo, ale również obowiązujące w społeczeństwie normy współżycia społecznego; wśród nich mieści się przeprowadzenie zabiegów operacyjnych zgodnie ze sztuką lekarską, zgodnie z najwyższą starannością wymaganą od profesjonalistów w zakresie medycyny”⁹¹, zatem jeśli lekarz będzie podejmował działania terapeutyczne w stosunku do pacjenta zgodnie z zasadami wiedzy medycznej i etyki lekarskiej, to nie powinien ponosić odpowiedzialności⁹².

Jeśli chodzi o element subiektywny winy, to polega on w uproszczeniu na „(...) niewłaściwym nastawieniu psychicznym sprawcy szkody (w postaci umyślności lub nieumyślności)”.

W praktyce lekarskiej odpowiedzialność cywilna wynika zazwyczaj z winy w postaci niedbalstwa, niezależnie bowiem od charakteru relacji łączących lekarza z pacjentem czy prawnych podstaw świadczenia usług medycznych, obowiązek lekarza wobec pacjenta jest obowiązkiem starannego działania⁹³. Nie ulega wątpliwości, iż standard tej staranności jest szczególnie wysoki. Lekarz powinien udzielać świadczeń zdrowotnych zgodnie ze sztuką i nauką lekarską oraz najwyższą starannością wymaganą od profesjonalisty⁹⁴. Nie będzie on więc ponosił odpowiedzialności za negatywne skutki terapii, jeżeli prowadził ją zgodnie z zasadami wiedzy medycznej w uzasadniony w określonej sytuacji sposób.

Analizując kwestie dotyczące odpowiedzialności warto w tym miejscu jedynie zaznaczyć, że regulacje dotyczące refundacji zmierzają do celu jakim jest zamiennictwo fiskalne, tj. stosowanie jak najtańszych leków, a nie terapeutyczne, mające na celu oferowanie jak najlepszej terapii. Powyższe może doprowadzić do jawnego konfliktu pomiędzy przepisami nakazującymi stosować najtańszy lek, a przepisami nakazującymi lekarzowi stosować najlepszą terapię dla pacjenta.

Trzecią niezbędną przesłanką odpowiedzialności cywilnej lekarza jest związek przyczynowy między szkodą, a zdarzeniem wywołującym tę szkodę. W polskim porządku prawnym obowiązuje zasada adekwatnego (normalnego) związku przyczynowego – „Zobowiązany do odszkodowania ponosi odpowiedzialność tylko za normalne następstwa działania lub zaniechania, z którego szkoda wynikła” (art. 361 § 1 k.c.). Ustalenie w sposób pewny związku przyczynowo – skutkowego między działaniem lekarza, a szkodą jest często bardzo trudne, czy wręcz niemożliwe, zatem w większości przypadków należy raczej mówić o prawdopodobieństwie wysokiego stopnia wystarczającym do spełnienia omawianej przesłanki⁹⁵.

Odpowiedzialność cywilna lekarza wynikająca z ordynowania produktów leczniczych

Dobór terapii stanowi jak wcześniej wskazano, podstawowe uprawnienie lekarza, któremu przysługuje autonomia zawodowa w tym zakresie. Należy podkreślić, że lekarz nie odpowiada za szkodliwe skutki leku wynikające z jego właściwości, jeżeli zaordynował ten lek zgodnie ze wskazaniami sztuki

⁹¹ Wyrok SN z 10 lutego 2010 r. sygn. V CSK 287/09.

⁹² Wyrok SA w Poznaniu z dnia 26 listopada 2009 r. sygn. I ACa 653/09.

⁹³ Por. wyrok z 3 marca 1998 r. sygn. I ACa 14/98, Wokanda 1998/1.

⁹⁴ Wyrok z 29 października 2003 r. sygn. III CK34/02; OSP 2005/4, poz. 54, SN.

⁹⁵ Wyrok SN z dnia 17 października 2007 sygn. Akt II CSK 285/07, a także wyrok SA w Katowicach z dnia 20 października 2006 r., sygn. Akt I ACA 966.

lekarskiej, w tym m.in. w sposób zgodny z ChPL. Lekarz może narazić się na odpowiedzialność np. w sytuacji, gdy nie zbadał należycie pacjenta, co skutkowało wadliwą diagnozą i w efekcie zaordynowaniem niewłaściwego leku, który wyrządził szkodę. Odpowiedzialność lekarza może powstać także w sytuacji, gdy nie udzielił pacjentowi informacji o stosowaniu i działaniach niepożądanych leku. Informacje i ostrzeżenia umieszczone na opakowaniu/ulotce mogą nie zwolnić lekarza od odpowiedzialności, co wynika z faktu, iż nie wszyscy pacjenci ze względu na stan psychiczny czy posiadane wykształcenie są w stanie zrozumieć ważne dla nich informacje.

Oczywiście lekarz może również ponieść odpowiedzialność za błędną ordynację leku, której realizacja spowoduje otrzymanie przez pacjenta leku szkodliwego⁹⁶, przy czym odpowiedzialności tej nie znosi obowiązek sprawdzenia poprawności wystawienia recepty przez farmaceutę, bowiem co do zasady farmaceuta nie jest uprawniony do oceny, czy np. zasadne było przepisanie leku konkretnemu pacjentowi w określonej na receptce ilości i sposobie dawkowania (farmaceuta nie dysponuje informacją o stanie zdrowia pacjenta i wskazaniu, w jakim przepisany został lek przez lekarza). Stanowisko to jest również przyjmowane w orzecznictwie zagranicznych sądów, np. Belgijski Tribunal Civil de Premiere Instance de Dinant w wyroku z 22 listopada 1994 r. orzekł, iż lekarz nie może skryć się za obowiązkiem farmaceuty dokonania kontroli recepty, nawet jeśli ten popełnił kolejny błąd a вина lekarza stanowiła pośrednią przyczynę szkody⁹⁷.

Kolejną istotną kwestią, która może wpłynąć na zakres i fakt odpowiedzialności lekarza w związku z ordynowaniem produktu leczniczego, jest ocena, czy jego decyzje są zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego. W tym kontekście należy stwierdzić, że ordynowanie leków off-label jest dopuszczalne. W niektórych przypadkach stosowanie leków off-label jest bezpośrednio dopuszczalne przez prawo (np. eksperyment medyczny czy badanie kliniczne). Ponadto na podstawie art. 40 Ustawy o refundacji możliwe stało się finansowanie ze środków publicznych leków w dawkach i wskazaniach nieobjętych Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Dopuszczalność stosowania leków off-label w innych przypadkach opera się na przepisie art. 4 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty oraz art. 6 Kodeksu Etyki Lekarskiej. Jak wcześniej wskazano, lekarzowi przyznano dużą autonomię w doborze najlepszej według niego terapii, powinien on jednak postępować zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej i należytą starannością kierując się dobrem pacjenta. Stanowisko to podziela również Sąd Najwyższy, który w wyroku z dnia 24 listopada 2011 roku stwierdził, iż:

„uprawnienie lekarza do podania na receptę uznanego za właściwy sposobu dawkowania wynika z tego, że to on podejmuje decyzje terapeutyczne i za nie odpowiada, a zatem w żadnym razie nie może być związany sposobem dawkowania leku określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Decyzja lekarza w przedmiocie określenia sposobu dawkowania musi bowiem uwzględniać indywidualne potrzeby warunkowane stanem zdrowia konkretnego pacjenta oraz innymi profesjonalnie ocenianymi okolicznościami”⁹⁸

Jeśli chodzi o odpowiedzialność cywilną wynikłą ze stosowania leku, pomimo postępowania zgodnie z CHPL, to co do zasady, jak wcześniej wskazano, ponosić ją będzie producent na zasadzie ryzyka

⁹⁶ SN w orzeczeniu z 3 XII 1958 r. (PiP 1/1960. s. 200) wskazał, że odpowiedzialnym za zgon pacjentki jest lekarz, który omyłkowo przepisał jej lek „Astomosan” zamiast „Pectosan”.

⁹⁷ Revue de Droit de la Sante 1/1995-96, s. 129.

⁹⁸ Wyrok SN, sygn. CSK 92/11.

(odpowiedzialność za produkt niebezpieczny). W naszej ocenie, lekarz postępujący zgodnie z CHPL mógłby zostać pociągnięty do odpowiedzialności np., gdyby po uzyskaniu informacji o nadzwyczaj ciężkich działaniach niepożądanych leku, występujących u pacjenta, stawiających pod znakiem zapytania stosunek kosztów do korzyści terapii, dalej kontynuowałby tę terapię. Cytowane już orzeczenie Sądu Najwyższego wskazuje bowiem, że lekarz powinien przede wszystkim podejmować wybory w oparciu o „profesjonalnie oceniane okoliczności” dotyczące konkretnego pacjenta, jeśli okoliczności te wskazywałyby np. na konieczność modyfikacji terapii, w sposób niezgodny z CHPL, to lekarz decydujący się na „asekuracyjne” stosowanie się do CHPL, nie uniknie, w naszej ocenie, odpowiedzialności. Działanie takie będzie bowiem postępowaniem niezgodnym ze sztuką lekarską.

Odpowiedzialność cywilna lekarza w kontekście leków biologicznych i biopodobnych – uwagi szczególne

Przedstawione w poprzednim punkcie uwagi ogólne, dotyczące odpowiedzialności, odnoszą się również do leków biologicznych. Nieadekwatność regulacji dotyczących nazewnictwa (nazwy INN) i zasad zamiennictwa, które nie uwzględniają specyfiki i możliwych różnic między lekami biologicznymi i biopodobnymi, a także fakt, iż jest to w zasadzie stosunkowo nowa grupa leków, stanowi dodatkowe wyzwanie dla lekarzy je ordynujących.

Leki biologiczne i biopodobne są ordynowane przede wszystkim, przez lekarzy specjalistów (np.: onkologów, endokrynologów), którzy powinni być dobrze zapoznani ze złożoną problematyką i specyfiką działania ordynowanych przez nich preparatów biologicznych i biopodobnych. To na nich spoczywa obowiązek wyboru najlepszej dla pacjenta terapii. Wyboru tego powinni dokonać w oparciu o okoliczności dotyczące konkretnego pacjenta. Lekarz dokonując takiego wyboru powinien jednocześnie w sposób niebudzący wątpliwości wskazać w dokumentacji (np. na indywidualnej karcie zleceń lekarskich, na receptce) jaki lek wybrał. Jeżeli uważa, że lek biologiczny w przypadku jego pacjenta będzie wskazany, a lek biopodobny będzie mniej skuteczny czy wręcz szkodliwy lub ewentualnie na odwrót, to powinien wystawiając receptę zamieścić na niej nazwę handlową leku biologicznego, jak również adnotację o braku możliwości zamiany.

Umieszczając w analizowanej sytuacji na receptce nazwę międzynarodową, identyczną dla refundowanego leku biologicznego i biopodobnego, lekarz godzi się tym samym na to, że pacjent zapewne zmieni jego decyzję terapeutyczną – wybierze najtańszy „odpowiednik” przedstawiony mu obowiązkowo przez farmaceutę w aptece, którym będzie zazwyczaj lek biopodobny. Takie działanie lekarza mogłoby w skrajnym wypadku zostać uznane za niedbalstwo i stanowić podstawę odpowiedzialności cywilnej lekarza za ewentualną szkodę poniesioną przez pacjenta w związku z zastosowaniem terapii biologicznej – w zależności od tego, co akurat jest najtańsze w aptece.

W tym zakresie, umieszczenie na receptce nazwy handlowej leku biologicznego bez adnotacji „NZ” lub „Nie zamieniać”, które umożliwia dokonanie zamiany, będzie miało w zasadzie ten sam skutek, co umieszczenie nazwy międzynarodowej na druku recepty (ewentualnie miałyby wpływ na stopień winy i tym samym np. na zmniejszenie kwoty zasądzonych roszczeń).

Inny problem wyniknąć może w związku z kontynuacją terapii chorób przewlekłych przez lekarza POZ na podstawie informacji uzyskanych od lekarza specjalisty. Lekarz specjalista, będący lekarzem ubezpieczenia zdrowotnego, jest prawnie zobligowany do pisemnego, nie rzadziej niż co dwanaście miesięcy, informowania lekarza POZ świadczeniobiorcy o rozpoznaniu, sposobie leczenia, rokowaniu

ordynowanych lekach, w tym okresie ich stosowania i dawkowania oraz wyznaczonych wizytach kontrolnych⁹⁹. Informacje lekarza specjalisty co do sposobu leczenia nie są wiążące dla lekarza POZ, który może samodzielnie decydować o prowadzonej terapii¹⁰⁰. Zastosowanie się do wskazówek lekarza specjalisty nie zwalnia lekarza POZ z odpowiedzialności za podjęcie decyzji o ordynacji leku¹⁰¹. W praktyce lekarz pierwszego kontaktu wypisuje receptę na te same leki co lekarz specjalista, który zazwyczaj ma większą wiedzę w zakresie leczonej choroby. Jeżeli lekarz specjalista ograniczy się tylko do wskazania nazwy międzynarodowej lub handlowej leku biologicznego bez poczynienia zastrzeżenia, że wedle jego specjalistycznej wiedzy lek ten nie może być zamiennie stosowany z lekiem biopodobnym, to pacjent będzie narażony na szkodę wynikającą z otrzymania leku biopodobnego w wyniku realizacji recepty wystawionej przez lekarza POZ. Podmiotem narażonym na odpowiedzialność z tytułu wyrządzonej szkody będzie przede wszystkim lekarz POZ, przy czym ocena czy z jego strony doszło do niedbalstwa będzie dokonywana w oparciu o już przytoczoną zasadę, zgodnie z którą jeżeli lekarz podejmie się czynności, które powinny być wykonywane przez lekarza specjalistę, to jego zachowanie podlegać będzie ocenie według wzorca przypisanego dla tego specjalisty.

7.1.3 Odpowiedzialność podmiotów leczniczych

Odpowiedzialność cywilna

Podmiot leczniczy ponosi odpowiedzialność zastępczą za zawinione działanie zatrudnionego w nim personelu. Lekarz, który jest zatrudniony w szpitalu, co do zasady, nie ponosi indywidualnej odpowiedzialności za szkody wyrządzone pacjentom. Wina organizacyjna, w najbardziej ogólnym ujęciu, polega na zaniedbaniu przez szpital spoczywających na nim obowiązków w zakresie właściwej organizacji procesu leczenia oraz wadliwym funkcjonowaniu podmiotu leczniczego jako całości, które niezależnie od działań lekarza i pozostałych członków personelu medycznego skutkują wyrządzeniem pacjentowi szkody (art. 415 lub 416 k.c., art. 471 k.c.). Na podstawie orzecznictwa i literatury można wskazać, że o winie organizacyjnej można mówić w przypadku m.in.: nieuzasadnionej odmowy przyjęcia chorego do szpitala i udzielenia mu pomocy, braków kadrowych¹⁰². Winę własną szpitala może również stanowić ograniczenie lekarzy w doborze środków lekarskich bądź technicznych¹⁰³, a także nieprawidłowa organizacja przechowywania leków i środków toksycznych na oddziale szpitalnym¹⁰⁴.

Podmiot leczniczy co do zasady odpowiada za szkodę wyrządzoną przez zatrudnionych lekarzy ordynujących w sposób niewłaściwy leki biologiczne lub biopodobne.

Podmiot leczniczy w pewnych sytuacjach mógłby również ponieść odpowiedzialność wynikającą z winy organizacyjnej. Wydaje się, że z tego rodzaju odpowiedzialnością mielibyśmy do czynienia w sytuacji, gdyby szkoda wystąpiła w następstwie zastosowania leków off-label, które to zastosowanie byłoby zgodne ze szpitalnym receptariuszem.

⁹⁹ Par. 12 ust. 5 OWU.

¹⁰⁰ W naszej ocenie lekarz POZ może mieć poważne trudności z weryfikowaniem zasadności stosowania terapii konkretnym lekiem biologicznym.

¹⁰¹ Tak również wypowiedział się NFZ w komunikacie z dnia 10 lutego 2012 r.

¹⁰² Wyrok SA w Poznaniu z dnia 18 kwietnia 2002 r. (I ACa 214/02).

¹⁰³ Prawo i Medycyna 3/4/2012 (48, vol. 14).

¹⁰⁴ Wyrok SN z dnia 27 października 1983 r. (II KR 219/83).

Odpowiedzialność organizacyjna mogłaby również wystąpić, gdy np. w efekcie rozstrzygnięć przetargów na zakupy produktów leczniczych podmiot leczniczy nabędzie jedynie tańsze leki biopodobne, podczas gdy terapia konkretnego pacjenta wymagać będzie zastosowania droższych leków biologicznych. Możliwe braki w dostępie do leków biologicznych mogą wynikać ze świadomych działań podmiotów leczniczych zmierzających do ograniczenia kosztów, lecz także są związane z trudnościami z właściwym opisem przedmiotu zamówienia publicznego w przypadku zakupu tej kategorii leków. W takich wypadkach również pojawia się zagadnienie dylematu wskazanego powyżej odnośnie do lekarzy, z jednej bowiem strony regulacje prawne nakazują podmiotom publicznym dokonywać zakupów w jak najniższych cenach, z drugiej jednak strony są one odpowiedzialne za stosowane produkty lecznicze. Niewłaściwa ocena powyższych wartości może skutkować naruszeniem przepisów regulacyjnych związanych ze zbyt wysokim wydatkowaniem pieniędzy, z drugiej jednak strony może spotkać się z zarzutem pacjenta iż stosowane w ramach terapii leki są, bądź były nieodpowiednie.

Odpowiedzialność z tytułu zdarzeń medycznych

Terapia, w tym stosowanie leków biologicznych, podlega również wprowadzonej od 1 stycznia 2012 r. odpowiedzialności z tytułu tzw. zdarzeń medycznych. Reżim odpowiedzialności za zdarzenia medyczne jest określony w ustawie z 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta (Dz.U. 2012.159 ze zm.; "**ustawa o prawach pacjenta**").

Reżimowi temu podlegają zdarzenia mające miejsce **w szpitalach po 1 stycznia 2012 r.** A zatem obejmuje on wyłącznie zastosowanie „szpitalne” leków biologicznych, a nie obejmuje terapii prowadzonych w innych podmiotach prowadzących działalność leczniczą (np. poradnie), ani też wydawania leków w aptekach.

O tym, że stosowanie leków biologicznych może podlegać odpowiedzialności jako zdarzenie medyczne, świadczy zawarta w art. 67a ust. 1 definicja zdarzenia medycznego. Jedną z form zdarzenia medycznego jest bowiem zakażenie pacjenta biologicznym czynnikiem chorobotwórczym, uszkodzenia ciała lub rozstrój zdrowia pacjenta albo śmierć pacjenta będąca następstwem **niezgodnego z aktualną wiedzą medyczną zastosowania produktu leczniczego.**

A więc **o ile dany produkt biologiczny, w tym produkt biopodobny, zostanie zastosowany niezgodnie z aktualnym stanem wiedzy medycznej (w tym wiedzy odnoszącej się do możliwości zamiennictwa takiego produktu) i spowoduje to jedną z wymienionych w ww. przepisie szkód, szpital może ponieść odpowiedzialność za zdarzenie medyczne.**

Odpowiedzialność ta ma charakter kompensacyjny i wyraża się w postaci obowiązku zapłaty przez szpital (lub jego ubezpieczyciela) odszkodowania i zadośćuczynienia w razie, gdy o zdarzeniu medycznym orzeknie komisja ds. orzekania o zdarzeniach medycznych ustanowiona przy wojewodzie.

Zarówno ustawa o prawach pacjenta, jak i wydane na jej podstawie rozporządzenie Ministra Zdrowia z 27 czerwca 2013 r. w sprawie szczegółowego zakresu oraz warunków ustalania wysokości świadczenia w przypadku zdarzenia medycznego (Dz. U. 2013.750), określają maksymalne kwoty odszkodowania i zadośćuczynienia. Ustawowo, maksymalna wysokość świadczenia (odszkodowania i zadośćuczynienia) z tytułu jednego zdarzenia medycznego w odniesieniu do jednego pacjenta w przypadku:

- 1) zakażenia, uszkodzenia ciała lub rozstroju zdrowia pacjenta - ograniczona jest do 100.000 zł,

2) śmierci pacjenta - ograniczona jest do 300.000 zł (art. 67k ust. 7 ustawy o prawach pacjenta).

Postępowanie w sprawie ustalenia zdarzenia medycznego toczy się przed komisją ds. orzekania o zdarzeniach medycznych, ustanowioną przy wojewodzie i składającą się z 8 osób o wykształceniu prawniczym oraz 8 osób o wykształceniu medycznym. Uprawnionymi do składania wniosków do komisji są pacjenci lub ich spadkobiercy. Postępowanie przed komisją jest uproszczone i przyspieszone w porównaniu do postępowania sądowego - opłata z tytułu złożenia wniosku wynosi 200 zł, postępowanie trwa do czterech miesięcy, 4-osobowy skład orzekający komisji jest uprawniony do prowadzenia postępowania dowodowego z urzędu. Postępowanie to jest więc bardziej atrakcyjne dla pacjentów niż postępowanie sądowe - z informacji publicznych wiadomo, że do mazowieckiej komisji ds. orzekania o zdarzeniach medycznych wpłynęło od początku jej prac około 200 wniosków.

7.1.4 Odpowiedzialność farmaceuty

Jak wynika z dotychczasowych rozważań, sprzedaż odpowiedników leków nierefundowanych przepisanych na receptę nie jest dookreślona przepisami prawa. Luki tej nie wypełniły jeszcze wypracowane w doktrynie tezy, ani orzecznictwo dotyczące ewentualnej odpowiedzialności farmaceuty za dokonanie zamiany leku.

Wydaje się, że ciężar odpowiedzialności za zmianę leku spoczywa na farmaceutce¹⁰⁵, który jest stroną silniejszą posiadającą wiedzę i umiejętności fachowe. Pacjent bowiem nie musi mieć wiedzy, by właściwie ocenić, który lek jest zamienny. Po drugie wreszcie farmaceuta jest przecież sprzedawcą, więc może odnieść korzyść finansową z dokonania zamiany leku. Farmaceuta dokonując zamiany leku znajdującego się na receptę na inny, stwierdza tym samym że jego zdaniem lek ten nie zaszkodzi pacjentowi¹⁰⁶. Jako podmiot profesjonalny powinien mieć on jednak świadomość różnic między lekami „chemicznymi”, a biologicznymi w zakresie zamiennictwa – w szczególności powinien uwzględnić, że leki biologiczne i biopodobne pomimo tej samej nazwy międzynarodowej (na ogół) mogą mieć różny wpływ na organizm pacjenta. Jeżeli zatem realizując receptę zawierającą nazwę handlową leku biologicznego podejmie decyzję o zamianie leku na tańszy lek biopodobny, wejdzie on niejako w rolę lekarza ordynującego, bowiem jego decyzja o zamianie stanowi w istocie decyzję terapeutyczną, mimo że nie dysponuje przecież informacjami o stanie zdrowia pacjenta i efektach dotychczasowego leczenia. Przejmie on tym samym część odpowiedzialności za skutek zaordynowania tego leku.

W przypadku dokonania zamiany w związku z wykonywaniem przepisów ustawy refundacyjnej, ryzyko poniesienia odpowiedzialności przez farmaceutę jest ograniczone. Jest on bowiem ustawowo zobligowany do poinformowania pacjenta o możliwości dokonania zamiany, co więcej musi on wydać tańszy biopodobny „odpowiednik” na żądanie pacjenta. Co prawda w przepisie mowa jest o braku różnic terapeutycznych, którą powinien ocenić farmaceuta, natomiast w praktyce fakt, że lek został zakwalifikowany do tej samej grupy limitowej (a zatem został uznany za lek o podobnej skuteczności) może wpłynąć na ograniczenie odpowiedzialności farmaceuty.

¹⁰⁵ Zasady i przesłanki odpowiedzialności wskazane w punkcie dotyczącym lekarzy, dotyczą również farmaceutów i podmiotów prowadzących apteki; osobom zatrudnionym w aptece przysługuje immunitet pracowniczy.

¹⁰⁶ Przynajmniej nie zaszkodzi w większym stopniu, niż lek pierwotnie wypisany na receptę.

7.1.5 Kwestie odpowiedzialności – podsumowanie

Przedstawiona powyżej analiza obowiązujących przepisów prawa w zakresie odpowiedzialności cywilnej w kontekście leków biologicznych i biopodobnych prowadzi do istotnych konkluzji. W tym zakresie warto wskazać jak następuje:

- automatyczne zamiennictwo, w trakcie trwającej przez pacjenta, nieraz wieloletniej terapii, czy to na poziomie aptecznym, związane tylko i wyłącznie z ceną leku dostępnego w aptece, czy zamiennictwo w szpitalu związane z zakupem najtańszego leku w trybie przetargu publicznego, może w praktyce doprowadzić do znacznego problemu w określeniu odpowiedzialności właściwego producenta. Zamiennictwo lekowe w takich wypadkach bardzo utrudnia, czy wręcz uniemożliwia wykazanie, który producent w rzeczywistości powinien ponosić odpowiedzialność wobec pacjenta. W efekcie zasady dotyczące zamiennictwa abstrahują, a co za tym idzie, wypaczają zasadę odpowiedzialności na zasadzie ryzyka, utrudniając wykazanie związku przyczynowego;
- z punktu widzenia lekarza i ordynowanej przez niego pacjentowi terapii, nie można mówić o automatycznej zmianie terapii, jak w przypadku cząsteczek chemicznych, tym samym każda zmiana leczenia biologicznego powinna być traktowana i uzasadniona jak zmiana stosowanej terapii;
- z punktu widzenia podmiotu leczniczego, podobnie jak powyżej, automatyczna zmiana leczenia biologicznego może być nieuzasadniona i niewskazana, powyższe wymaga każdorazowej oceny, tak jak zmiana stosowanej terapii;
- w obecnym stanie prawnym, farmaceuta może ponieść odpowiedzialność z tytułu zamiany leków biologicznych. Choć bowiem art. 44 Ustawy o refundacji daje podstawę tej zamianie - wymaga on, aby między zamienianymi lekami nie było różnic terapeutycznych. Jest to kwestia wymagająca oceny przez farmaceutę. Jeśli farmaceuta dokona tej oceny zgodnie z należytą starannością i wymogami aktualnego stanu wiedzy, nie będzie ponosił odpowiedzialności. Dodatkowo, w praktyce, fakt, że lek został zakwalifikowany do tej samej grupy limitowej (a zatem został uznany za lek o podobnej skuteczności) może wpłynąć na ograniczenie odpowiedzialności farmaceuty.

Mając na uwadze powyższe, uznać należy, iż przepisy prawa polskiego w zakresie zasad preskrypcji i realizacji recept (w tym zamiennictwa) zdają się być nieadekwatne do specyfiki leków biologicznych. W szczególności nie uwzględniają możliwości istnienia między tymi lekami istotnych różnic terapeutycznych, które to różnice prowadzą do sytuacji w której **zamiana leków w aptece w ramach realizacji recepty nie jest już czynnością służącą realizacji decyzji terapeutycznej lekarza, lecz sama w sobie stanowi autonomiczną decyzję terapeutyczną**. Dopuszczalność automatycznej substytucji leków biologicznych i biopodobnych ma więc istotne i daleko idące konsekwencje.

Po pierwsze, narusza ona podstawowe zasady funkcjonowania systemu ochrony zdrowia, w którym role i kompetencje poszczególnych podmiotów są wyraźnie określone i rozdzielone. W przypadku wielu leków biologicznych i biopodobnych decyzja o terapii została niejako oddana w ręce pacjenta (w mniejszym stopniu farmaceuty), który podejmuje ją w zasadzie w oparciu o proste i zrozumiałe kryterium – czyli kryterium ceny. Nie jest on bowiem zazwyczaj w stanie cenić zasadności substytucji w oparciu o inne kryteria i nie ponosi on zarazem żadnej odpowiedzialności za swoje działanie.

Po drugie, automatyczna substytucja oraz ta sama nazwa międzynarodowa leków są czynnikami mogącymi znacząco zwiększyć ryzyko farmakoterapii lekami biologicznymi i biopodobnymi, co w

efekcie prowadzić może do zwiększenia liczby szkód na zdrowiu pacjentów, a co za tym idzie, roszczeń pacjentów wobec lekarzy, producentów, dystrybutorów leków i farmaceutów. Przytoczone w analizie argumenty pozwalają na postawienie i obronę tezy, że:

pozwolenie na automatyczną zamianę leków biologicznych i biopodobnych nie znajduje merytorycznego ani aksjologicznego uzasadnienia, w szczególności stosunek korzyści (oszczędności pacjentów) do kosztów (narażenie na szwank zdrowia i życia pacjentów, większe ryzyko odpowiedzialności podmiotów związanych terapią lekiem, niespójność z systemem ochrony zdrowia) tego rozwiązana jest niekorzystny i w efekcie pozostawia wątpliwości co do domniemanej racjonalności ustawodawcy.

7.2 Jak być powinno - co zrobić

W tym zakresie należy jedynie wskazać, iż wprowadzenie zmian rekomendowanych we wcześniejszych częściach Raportu, tj. jedynie wyraźne rozróżnianie leków biologicznych i biopodobnych na etapie rejestracji, monitorowania bezpieczeństwa, refundacji, stosowania (substytucji aptecznej i szpitalnej) pozwoli na uniknięcie ryzyk związanych z odpowiedzialnością pomiotów opisaną w niniejszym rozdziale.

8. REKLAMA LEKÓW BIOLOGICZNYCH I BIOPODOBNYCH

8.1 Jak jest?

Leki biologiczne, w tym biopodobne podlegają ogólnym regułom dotyczącym reklamy wszelkich produktów leczniczych. W związku z tym, w szczególności mają zastosowanie przepisy Tytułu VIII Dyrektywy 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, ze zm. oraz implementującej jej ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, ze zm.. Jednocześnie w przepisach dotyczących reklamy produktów leczniczych biologicznych/biopodobnych, podobnie jak w przypadku leków generycznych (odpowiedników leków referencyjnych), nie przewidziane zostały ani w ramach unijnego ani polskiego prawa specjalne normy regulujące kwestie reklamy wyłącznie w odniesieniu do tego rodzaju produktów.

Należy zauważyć, że kwestia specyfiki reklamy produktów leczniczych biologicznych / biopodobnych nie była dotychczas przedmiotem zainteresowania Głównego Inspektora Farmaceutycznego¹⁰⁷, ani tym bardziej orzecznictwa sądów unijnych bądź polskich. W znacznej mierze sytuacja ta wynika z niewielkiej ilości leków biopodobnych, które zostały dotychczas zarejestrowane¹⁰⁸. Jednocześnie należy spodziewać się, że wraz ze zwiększającą się liczbą leków biopodobnych przybywać będzie również materiałów reklamowych dotyczących tych leków i w efekcie sporów, w szczególności dotyczących reklamy porównawczej. Na powyższe wskazują doświadczenia ostatnich lat w zakresie materiałów reklamowych leków oryginalnych i generycznych, które były częstym przedmiotem analizy Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Szereg postępowań w tym zakresie doprowadził do

¹⁰⁷ W odniesieniu do decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego dotyczących reklamy upublicznionych na stronie www.gif.gov.pl.

¹⁰⁸ Na dzień 23 lipca 2013 r., zgodnie z informacjami na stronie EMA, jedynie 12 produktów leczniczych biopodobnych posiadało status „zarejestrowany”.

ugruntowania się stanowiska w zakresie, w jakim dopuszczalne jest wskazywanie w komunikacji marketingowej na różnice pomiędzy lekami oryginalnymi i generykami.

Ponieważ kwestia reklamy leku w relacji lek oryginalny – generyk może być w niedługim czasie przedkładana na relację pomiędzy lekami biologicznymi, w tym biopodobnymi korzystającymi częściowo z rejestracji leku referencyjnego, warto jest w tym zakresie przeanalizowanie dotychczasowych decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego, odnoszących się do reklam dotyczących relacji lek oryginalny/generyk. W szczególności warto zauważyć są przesłanki, jakimi kierował się organ wydając decyzję oraz weryfikacja, na ile podobny schemat interpretacji może znajdować zastosowanie w relacjach pomiędzy różnymi lekami biologicznymi. W dalszej kolejności będzie to przydatne dla przedstawienia rekomendacji dotyczących rozstrzygnięć administracyjnych w tej sferze, w zgodzie ze swoją specyfiką prawną i medyczną produktów leczniczych biologicznych.

Należy zwrócić uwagę, że względu na szeroką definicję reklamy produktu leczniczego zawartą w art. 52 Prawa farmaceutycznego, niniejsza analiza znajduje zastosowanie nie tylko do tradycyjnie rozumianych materiałów reklamowych (foldery, ulotki, spoty), ale także do każdej formy informowania czy prezentacji produktu, która może zostać uznana za mającą na celu „*zwiększenie: liczby przepisywanych recept, dostarczania, sprzedaży lub konsumpcji produktów leczniczych*” a zatem bardzo szerokiego spektrum sytuacji.

W dotychczasowej praktyce polskiego rynku farmaceutycznego w szeregu materiałów reklamowych próbowano wskazywać na różnice pomiędzy lekiem referencyjnym a generykiem. W przypadku powzięcia wątpliwości ze strony Głównego Inspektora Farmaceutycznego, materiały były analizowane głównie w kontekście art. 53 ust. 1 Prawa farmaceutycznego, który stanowi, że „*reklama produktu leczniczego nie może wprowadzać w błąd, powinna prezentować produkt leczniczy obiektywnie oraz informować o jego racjonalnym stosowaniu*”. Rozstrzygnięcia opierały się o ocenę, czy wskazywanie różnic pomiędzy zarejestrowanym produktem referencyjnym a generykiem, można w danym przypadku uznać za wprowadzające w błąd.

Należy zatem wskazać szereg przykładów praktyk kwestionowanych przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Skupiają się one wokół podkreślania różnic leków generycznych oraz produktów referencyjnych na podstawie, których zostały zarejestrowane, w tym różnic dopuszczalnych prawem, takich jak brak wymogu części dokumentacji w procesie dopuszczania do obrotu generyków, czy dopuszczalnego marginesu dopuszczalnych różnic biodostępności. Zakwestionowane zostały m.in. określenia takie jak „*Odbicie nie zawsze jest wierne*” oraz „*W świetle praw UE lek generyczny może się różnić od preparatu referencyjnego, jeżeli chodzi o biodostępność w zakresie -25% do +25%*” wraz z towarzyszącym im w obrębie tego samego materiału hasłem „*Wybierz sprawdzoną skuteczność(...)*”¹⁰⁹, czy też hasło „*Żadna kopia nie dorówna oryginałowi*”¹¹⁰.

Z negatywną oceną spotkało się również porównywanie substancji czynnej w leku oryginalnym i jego odpowiedniku, w tym dokonywanie takich porównań na podstawie różnic w Charakterystykach Produktów Leczniczych tych leków oraz pośrednie sugerowanie odbiorcy reklamy, że lek generyczny nie został odpowiednio przebadany¹¹¹, w tym także wskazywanie wprost, że lek generyczny w

¹⁰⁹ Wymienione określenia zostały zakwestionowane decyzją Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 24 sierpnia 2009 r. sygn. GIF-P-R-450-86-11/JD/07/08/09.

¹¹⁰ Zob. decyzja Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 12 listopada 2009 r. sygn. GIF-P-R-450-98-3/JD/09.

¹¹¹ Zob. decyzja Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 7 grudnia 2007 r. sygn. GIF-P-R-481-59/JD/07.

przeciwieństwie do referencyjnego oryginału nie posiada badań klinicznych „których celem jest udowodnienie skuteczności i bezpieczeństwa leku”¹¹².

Jednocześnie należy wskazać, że Główny Inspektor Farmaceutyczny dopuścił stosowanie określenia „wzorowa terapia”, w odniesieniu do produktu leczniczego oryginalnego oraz określania go mianem „leku referencyjnego” z uwagi na to, że stanowi punkt odniesienia dla późniejszej rejestracji odpowiedników (korzystanie z dokumentacji rejestracyjnej leku referencyjnego).¹¹³

Na podstawie analizy decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego można stwierdzić, że w ocenie organu nie jest dopuszczalne wskazywane na różnice pomiędzy referencyjnym produktem oryginalnym a jego odpowiednikiem, gdyż różnice w zakresie parametru różnicującego te leki – biodostępności nie mogą być oceniane, jako rzutujące na jakość, skuteczność, czy przydatność generyku¹¹⁴. Stanowisko organu było uzasadniane zwłaszcza tym, iż w ramach procesu dopuszczania do obrotu generyku, weryfikowana jest tożsamość składu jakościowego i ilościowego substancji czynnych, postaci farmaceutycznej oraz udowodniona zostaje biorównoważność¹¹⁵. Warte zauważenia jest także, to że fakt tożsamości produktów leczniczych wnioskowany z przepisów dotyczących rejestracji, organ stawiał ponad cytaty z badań naukowych np. sugerujące, że różne formy farmaceutyczne (w obrębie tej samej postaci farmaceutycznej) produktu mogą mieć wpływ na częstotliwość działań niepożądanych¹¹⁶.

Podsumowując, analiza decyzji Głównego Inspektora Farmaceutycznego prowadzi do wniosku, że w praktyce organu, w związku z przepisami dotyczącymi procesu rejestracji leków generycznych, istnieje domniemanie tożsamości ich skuteczności, bezpieczeństwa, jakości czy przydatności terapeutycznej. Zatem z punktu widzenia GIF, te dwa produkty zawierające tę samą cząsteczkę – substancję czynną – są takie same i ich porównywanie ze sobą jest bezprzedmiotowe. Co więcej, powyższe stanowisko GIF potwierdza również w odniesieniu do materiałów reklamowych, które wykazują obiektywnie różnice w zarejestrowanych charakterystykach produktów leczniczych między lekiem oryginalnym a generycznym. W takich przypadkach, zgodnie również z interpretacją GIF, tożsamość porównywanych cząsteczek nie uzasadnia wykazywania różnic rejestracyjnych, które mogą zostać zniwelowane, gdy podmiot odpowiedzialny leku generycznego zwróci się z wnioskiem o uaktualnienie własnej rejestracji w stosunku do leku referencyjnego. W związku z tym organ konsekwentnie kwestionuje wszelkie określenia w komunikacji marketingowej, które mogłyby sugerować różnice w tym zakresie w stosunku do leku oryginalnego, nawet jeżeli używane argumenty pochodzą z literatury naukowej.

Na zakończenie wypada jedynie wskazać, że poza kwestią potencjalnych sporów reklamowych, prowadzenie proaktywnych reklamowych kampanii antygenerycznych może mieć istotne konsekwencje finansowe. Szczególnym przykładem jest orzeczenie francuskiego Urzędu ds., Konkurencji z 14 maja 2013 r., w którym koncern farmaceutyczny Sanofi został ukarany kwotą ponad

¹¹² Zob. decyzja Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 26 kwietnia 2010 r. sygn. GIF-P-R-450/137-4/JD/09/10.

¹¹³ Zob. decyzja Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 28 stycznia 2008 r. sygn. GIF-P-R-450-54-2/JD/07/08.

¹¹⁴ Zob. zwłaszcza decyzja Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 24 sierpnia 2009 r. sygn. GIF-P-R-450-86-11/JD/07/08/09.

¹¹⁵ Zob. przykładowo decyzja Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 12 listopada 2009 r. sygn. GIF-P-R-450-98-3/JD/09.

¹¹⁶ Zob. decyzja Głównego Inspektora Farmaceutycznego z dnia 26 kwietnia 2010 r. sygn. GIF-P-R-450/137-4/JD/09/10.

40 mln EUR za nadużywanie pozycji dominującej, które miało przejawiać się w zniechęcaniu lekarzy i farmaceutów do zamiany leku Sanofi na tańszy odpowiednik generyczny.

8.2 Co zrobić - jak być powinno?

Jak zostało wskazane wcześniej brak jest praktyki stosowania prawa w postaci decyzji, czy orzecznictwa dotyczącego reklamy dotyczącej leków biologicznych i biopodobnych w zakresie, w jakim odnoszono by się do aspektów porównawczych pomiędzy lekiem referencyjnym a biopodobnym. Na podstawie analizy przepisów obowiązującego prawa można jednak wskazać interpretację dla takich sytuacji w przyszłości.

Punktem wyjścia dla prawidłowej wykładni przepisów w kontekście reklamy produktów leczniczych biopodobnych powinny być normy definiujące prawne pojęcia istotne w tym kontekście. Należy zatem wskazać, że tak jak dla produktów generycznych kluczowym przepisem jest art. 15 ust. 1 Prawa farmaceutycznego, gdzie mowa jest o „odpowiedniku referencyjnego produktu leczniczego”, tak dla leków biopodobnych, decydujące znaczenie ma art. 15 ust. 7 Prawa farmaceutycznego. We wspomnianym przepisie uregulowane zostały wymogi, jakie musi spełnić „biologiczny produkt leczniczy, który jest podobny do referencyjnego produktu leczniczego”, aby zostać zarejestrowany w procedurze uproszczonej, choć jednocześnie dużo bardziej rozbudowanej, niż ma to miejsce w przypadku rejestracji generyków. Z brzmienia przepisu wynika zatem jasno, że istnieje grupa produktów leczniczych biologicznych, które są jedynie „podobne” a nie „odpowiadają” leкови referencyjnemu. W związku z tym, już na poziomie definicyjnym należy zauważyć, że ustawodawca chciał wskazać na różne rodzaje relacji, jakie zachodzą pomiędzy lekiem oryginalnym a generykiem oraz pomiędzy lekiem oryginalnym a lekiem biopodobnym, rejestrowanym zgodnie z zasadami wspomnianymi w art. 15 ust. 7 Prawa Farmaceutycznego¹¹⁷.

Biorąc to pod uwagę, nie jest możliwe zatem i nawet błędem byłoby przyjmowanie w drodze wykładni *a priori* tożsamości właściwości leku oryginalnego referencyjnego i biopodobnego. Wręcz przeciwnie, dokonane przez ustawodawcę rozróżnienie w art. 15 ust. 7 Prawa farmaceutycznego stanowi wskazówkę interpretacyjną na rzecz domniemania jedynie „podobieństwa”, co oznacza możliwość występowania różnic pomiędzy tymi produktami, a tym samym przemawia za dopuszczalnością ich komunikowania w przekazie reklamowym.

Biorąc pod uwagę m.in. linię argumentacyjną stosowaną przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego w odniesieniu do materiałów reklamowych dotyczących leków referencyjnych i generycznych, wskazane jest także odniesienie się do przebiegu procesu rejestracji. Dla biologicznego produktu leczniczego, który nie spełnia wymagań określonych dla odpowiednika referencyjnego produktu leczniczego konieczne jest przedstawienie przez podmiot odpowiedzialny wyników badań w zakresie wymagań, które nie zostały spełnione. Szczegółowe wymagania zostały określone w Załączniku I do Dyrektywy 2001/83/WE oraz wytycznych Europejskiej Agencji Leków. Wytyczne wskazują, że w trakcie procesu rejestracji produktów leczniczych biopodobnych należy przedstawić dowody wykazujące podobną specyfikę w zakresie jakości, bezpieczeństwa i skuteczności w odniesieniu do produktu referencyjnego¹¹⁸. Należy zatem zauważyć, że również na poziomie procesu

¹¹⁷ Warto także wskazać, że wytyczne Europejskiej Agencji Leków wskazują także wprost, iż „z definicji podobne produkty biologiczne nie są generycznymi produktami leczniczymi” s. 4 CHMP 2005.

¹¹⁸ Zob. *Guideline on Similar Biological medicinal products*, CHMP/437/04, Londyn 30 październik 2005 r., http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf s.3.

autoryzacji weryfikowane jest podobieństwo, a nie tożsamość poszczególnych cech produktu biopodobnego i referencyjnego.

Obowiązujące wytyczne Europejskiej Agencji Leków¹¹⁹ wyraźnie wskazują, że podejście do procesu rejestracji leków biopodobnych musi być zdecydowanie różne od podejścia stosowanego w odniesieniu do leków generycznych. Jest to widoczne m.in. w zasadzie dopuszczającej wybór referencyjnego produktu biologicznego o innej postaci farmaceutycznej, mocy i drodze podania, co wymaga jednak dostarczenia w procesie rejestracji dodatkowych danych dotyczących porównywalności¹²⁰. Wytyczne wskazują także na istotne różnicowanie pomiędzy różnymi kategoriami biologicznych produktów leczniczych, przykładowo produkty pochodzące z krwi i osocza, ze względu na złożoność uwarunkowań fizjo-chemicznych, biologicznych i funkcjonalnych, zostały uznane za nie nadające się do oceny na podstawie ograniczonego dossier i muszą być ocenione jako nowe produkty¹²¹. Dalej, dla szeregu rodzajów produktów biologicznych zostały ustanowione odrębne wytyczne, które zawierają szczegółowe wymagania dla procedury uznawania biopodobności¹²².

Należy wreszcie zauważyć, co jest szczególnie istotne, że Europejska Agencja Leków zaznacza, iż ocena w ramach procesu rejestracji produktów leczniczych biopodobnych nie stanowi podstawy do substytucji konkretnych leków, o czym zawsze powinien decydować wykwalifikowany pracownik służby zdrowia¹²³.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy stwierdzić, że istotą procesu rejestracji jest potwierdzenie podobieństwa istotnych cech produktu leczniczego biopodobnego i referencyjnego, takich jak bezpieczeństwo, skuteczność i jakość. Dopuszczenie do obrotu produktu biologicznego podobnego oznacza zatem potwierdzenie, że dany produkt spełnia wymogi przewidziane prawem dla produktów leczniczych, jednakże nie stanowi potwierdzenia, że nie zachodzą żadne różnice w stosunku do produktu referencyjnego (biologicznego). W praktyce oznaczać może to tyle, że jest to inny produkt leczniczy o tym samym wskazaniu. Powyższe ma zatem istotne implikacje dla zakresu dopuszczalnej komunikacji marketingowej produktów biologicznych.

Na podstawie analizy można przedstawić zatem szereg rekomendacji dla oceny komunikacji marketingowej, dotyczącej produktów biopodobnych w odniesieniu do innych produktów leczniczych biologicznych. Biorąc pod uwagę niedookreślony sposób sformułowania pojęcia „wprowadzanie w błąd” w art. 87 ust. 7 Dyrektywy 2001/83/WE jak również podobny charakter implementowanej normy wynikającej z art. 53 ust. 1 Prawa farmaceutycznego, należy opowiedzieć się za uwzględnieniem rekomendacji w ramach praktyki stosowania obecnie obowiązujących przepisów prawnych. Nie są zatem niezbędne w tym zakresie zmiany legislacyjne.

¹¹⁹ Zob. „Guideline on Similar Biological medicinal products, CHMP/437/04, Londyn 30 październik 2005 r., http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf

¹²⁰ Tamże, s.5

¹²¹ Tamże, s.7

¹²² Zob. przykładowo http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c#Productspecificbiosimilarguidelines

¹²³ Zob. *Pytania i odpowiedzi na temat leków biopodobnych (podobnych biologicznych produktów leczniczych)* http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf s.2; Zob. także szerzej uwagi dotyczące substytucji produktów leczniczych biopodobnych zawarte w części 4.2.2 Raportu.

Nazewnictwo

Z uwagi na uwarunkowania definicyjne, produkty biopodobne muszą być sprecyzowane określeniami wyraźnie wskazującymi odbiorcy reklamy, do jakiej grupy należy dany produkt. Może być on zatem określony jako „produkt leczniczy/lek biopodobny”, „produkt leczniczy biologiczny podobny do referencyjnego produktu leczniczego”. Za nie dopuszczalne należy natomiast uznać stosowanie określeń takich jak „odpowiednik referencyjnego produktu leczniczego/leku”, „generyk”, „produkt leczniczy generyczny”. Należy ponadto uznać, że stosowanie określeń takich jak „odpowiednik” czy „zamiennik” powinno być czynione w sposób ostrożny z uwagi na ugruntowane w praktyce rynku leków odnoszenie ich do produktów leczniczych generycznych. W sytuacji, stosowania określeń wymienionych w zdaniu poprzednim lub analogicznych należy przy ich weryfikacji, brać pod uwagę kontekst całego materiału. Jeżeli wynikałoby z niego sugestia, że chodzi o produkty generyczne, należy uznać je za wprowadzające w błąd.

Porównywanie różnic

Jako w pełni dopuszczalne należy uznać wskazywanie różnic pomiędzy produktami biologicznymi, w tym referencyjnymi i zarejestrowanymi na ich podstawie produktami biologicznymi. Wynika to z samej definicji, określenie „podobne” determinuje możliwość występowania takich różnic. Możliwość dotyczy także zweryfikowanych w trakcie postępowania o dopuszczenie do obrotu cech produktu, mających wpływ na jakość, skuteczność, bezpieczeństwo. Należy jednak wskazać, że granicą dla takich porównań będzie używanie określeń, które będą odmawiały konkurencyjnym produktom odpowiedniej jakości, skuteczności czy poziomu bezpieczeństwa. Dopuszczenie do obrotu stanowi bowiem potwierdzenia domniemania tych cech. Jednocześnie pojęcia te są stopniowalne - dwa dopuszczone do obrotu produkty mogą być przykładowo skuteczne w większym lub mniejszym stopniu. Nawet jeżeli nie będą to różnice duże, to jednak nadawca reklamy powinien mieć prawo do poinformowania o tym fakcie w swoim przekazie.

Z drugiej strony, należy uznać, że wykazywanie identyczności leku biopodobnego i leku referencyjnego w odniesieniu do którejś z cech istotnych, wymaga przedstawienia argumentacji opartej na rzetelnej wiedzy naukowej, gdyż jak zostało wskazane wcześniej, w przypadku produktów biopodobnych należy przyjmować domniemanie podobieństwa a nie identyczności. W związku z tym określanie produkt biopodobnego „identycznym” z produktem referencyjnym, bez odpowiednich argumentów, może być działaniem wprowadzającym w błąd. Na koniec warto wskazać, że w wersji roboczej nowych wytycznych Europejskiej Agencji Leków, zostało stwierdzone, że w przypadku prac nad nowym produktem biopodobnym „celowe działania mające na celu poprawienie skuteczności” nie przystają do polityki w zakresie biopodobności ustalaną w tych wytycznych¹²⁴. Produkt ten z jednej strony byłby podobny, z drugiej jednak inny bo bardziej skuteczny. Przemawia to za uznaniem, że z założenia produkt biopodobny nie może posiadać istotnie większej skuteczności od produktu referencyjnego. W połączeniu z zasadą obiektywnego informowania o produkcie wyrażoną w art. 53 ust. 1 Prawa farmaceutycznego, nie dopuszczalne byłby zatem komunikaty, które w sposób wyolbrzymiony prezentowałyby przewagę produktu biopodobnego nad referencyjnym, niezależnie nawet od ewentualnych badań wykazujących dużą różnicę skuteczności.

¹²⁴ Zob. Draft Guideline on Similar Biological medicinal products, CHMP/437/04 Rev. 1, Londyn 22 maja 2013 r., s.5.

Przekazy dotyczące substytucji

Uwagi wskazane powyżej są istotne także w kontekście przekazywania informacji dotyczącej zasadności dokonywania substytucji pomiędzy lekami biopodobnymi. Należy uznać, że sugestie w tej kwestii zależą wyłącznie od przedstawienia odpowiednich argumentów popartych rzetelnymi dowodami naukowymi. W takiej sytuacji za dopuszczalne należy uznać przykładowo informowanie w materiałach reklamowych adresowanych do lekarzy o wytycznych towarzystw naukowych i organizacji zajmujących się ochroną zdrowia w zakresie zaleceń, co do zamiany leku X na biopodobny lek Y, jak również ich niezamieniania. Możliwe będzie także wskazanie argumentów przemawiających za korzyściami wynikającymi z dokonania lub niedokonania zamiany, pochodzących z wyników badań opublikowanych w pracach naukowych.

Różnicowanie zasad oceny w odniesieniu do różnych kategorii leków biologicznych

Nie tylko poszczególne leki biologiczne, ale również ich kategorie charakteryzują się często bardzo odmienną specyfiką. Uwidacznia się to w szeregu wytycznych dotyczących grup produktów (np. zawierających przeciwciała monoklonalne), dla których Europejska Agencja Leków przewidziała odmienne szczegółowe wymagania w procesie wykazywania podobieństwa do produktów referencyjnych. Biorąc to pod uwagę należy wskazać, że w ocenie zgodności z prawem materiałów reklamowych, należy uwzględniać specyfikę danego leku biologicznego.

Uwzględnianie rozwoju wiedzy medycznej

Produkty biologiczne, w tym biopodobne są dostępne na rynku od stosunkowo niedawna, podobnie jak regulacje prawne ich dotyczące. Jest to również widoczne w podejściu Europejskiej Agencji Leków, która m.in. przygotowuje obecnie nowe wytyczne w tym zakresie. Także w obecnie obowiązujących wytycznych wskazuje się na niedostateczny stan aktualnej wiedzy¹²⁵. W związku z tym, w ocenie materiałów reklamowych odnoszących się do produktów leczniczych biologicznych musi być uwzględniany najbardziej aktualny stan wiedzy dotyczący konkretnych produktów. Jest to istotne zwłaszcza w zakresie oceny, czy materiały reklamowe nie wprowadzają odbiorcy w błąd, co jest nieodłącznie powiązane z ustaleniami natury faktycznej.

adw. Paulina Kieszkowska-Knapik

r. pr. dr hab. Marcin Matczak

r.pr. Natalia Łojko

r. pr. Patryk Turzański

¹²⁵ Przykładowo w odniesieniu do produktów biologicznych takich jak produkty lecznicze terapii genowej, Europejska Agencja Leków przewidziała ich rozpatrywanie z odniesieniem do przyszłego stanu wiedzy naukowej i doświadczenia regulacyjnego, zob. *Guideline on Similar Biological medicinal products*, CHMP/437/04, Londyn 30 październik 2005 r., s.7.