

Dr. Jurecska Judit Laura

## A PATENT DANCE JELENSÉG A BIOSZIMILÁRIS TERMÉKEK GYÁRTÓJÁNAK SZEMSZÖGÉBŐL \*

Az Egyesült Államokban jelentősen alacsonyabb a törzskönyvi engedéllyel rendelkező, illetve a piacon lévő bioszimiláris készítmények száma, mint Európában. Míg az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) eddig 54 bioszimilárisra adott ki törzskönyvet,<sup>1</sup> addig az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyelete (Food and Drug Administration, FDA) csupán 18 bioszimiláris gyógyszert engedélyezett,<sup>2</sup> és ezeknek is csak kisebb hányada került piacra. Ebből következik, hogy amíg Európában, illetve Japánban a bioszimiláris termékek piacra lépésével 25-40%-kal csökkentek a biológiai gyógyszerekre fordított összegek, addig az Egyesült Államokban eddig nem sikerült jelentős megtakarítást elérni.<sup>3</sup> A jelenség mögött összetett okok húzódnak meg a felcserélhetőség hiányától kezdve az originálisgyógyszer-gyártók marketingtevékenységét a szabadalmi vitáig.

A tanulmány fókuszában az utóbbiak, azaz a bioszimiláris gyógyszerekkel való piacra lépést megnehezítő, lelassító szabadalmi viták állnak, annak a bemutatása, hogy milyen törvényi keretek szabályozzák a bioszimilárisok piacra jutását az USA-ban, ezen belül is részletesen foglalkozunk a *patent dance*, azaz a *szabadalmi tánc* jelenségével. A *patent dance* lehetőséget biztosít az originális biológiai gyógyszerek és a bioszimilárisok gyártóinak arra, hogy szabadalmi vitáikat a bioszimiláris termék törzskönyvezésével párhuzamosan, szabályozott keretek között, lehetőség szerint a hosszadalmas és költséges bírósági eljárásokat elkerülve, de legalábbis ezek számát csökkentve rendezzék. Összegezzük az eddig megindított *patent dance* eljárások tapasztalatait, különösen tekintettel azokra a kérdésekre, amelyek az ezekben az eljárásokban részt vevő bioszimilárisgyártók által követett stratégiára, valamint ezen gyártók kötelezettségeire és lehetőségeire vonatkoznak.

### 1. A BIOLÓGIKUM ÉS A BIOSZIMILÁRIS TERMÉK

A *biológikumok* (vagy *biológiai gyógyszerek*) élő szervezetből származó nagy és összetett molekulák, elsősorban fehérjék. Az Egyesült Államok bioszimiláristörvénye a következő

\* A Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala felsőfokú iparjogvédelmi tanfolyamán folytatott tanulmányok keretében készített szakdolgozat szerkesztett változata.

<sup>1</sup> Lásd: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>.

<sup>2</sup> Lásd: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm580432.htm>.

<sup>3</sup> Brian K. Chen, Y. Tony Yang, Charles L. Bennett: Why Biologics and Biosimilars Remain So Expensive: Despite Two Wins for Biosimilars, the Supreme Court's Recent Rulings do not Solve Fundamental Barriers to Competition. *Drugs*, 78. évf. 17. sz., 2018, p. 1777–1781.

definíciót adja a biológikumokra: az a vírus, terápiás szérum, toxin, antitoxin, vakcina, vér, a vérnek valamely összetevője vagy származéka, allergén termék, fehérje (kivéve a kémiai szintetizált polipeptideket) vagy ezzel analóg termék, arzfénamin vagy arzfénamin származéka (vagy bármilyen egyéb, három vegyértékű arzént tartalmazó szerves vegyület), amelyet humán betegségek, illetve állapotok megelőzésére, kezelésére és gyógyítására alkalmaznak.<sup>4</sup> A biológikumok között számos olyan gyógyszer található, amely olyan betegségek terápiájában alkalmazható, amelyeknek kezelése kismolekulás hatóanyagokkal nem megoldott.

A biológiai gyógyszerek története 1973-ban kezdődött, amikor a Genentech élő sejtek DNS-ének genetikai módosítására szolgáló eljárást dolgozott ki, amelyet a szakirodalom rekombináns technológiának<sup>5</sup> nevez.

Ha az originális biológiai gyógyszert védő szabadalmak lejárnak, akkor a piacra lépő „generikus” termékekre a *bioszimiláris*,<sup>6</sup> *követő biológikum* (follow-on biologic, FOB),<sup>7</sup> illetve a *később piacra lépő biológikum* (subsequent entry biologic)<sup>8</sup> kifejezést használjuk. A magyar szakirodalomban a bioszimiláris mellett a *biohasonló* kifejezés is használatos.

A *bioszimiláris termék* az FDA definíciója<sup>9</sup> szerint egy biológiai gyógyszer, amelyet élő sejtekben állítanak elő, és amelyet egy referenciatermékhez való hasonlósága alapján engedélyeztek, és sem a hatásosságot, sem a biztonságosságot tekintve nincs közte és a referenciatermék között klinikai értelemben vett jelentős különbség. A bioszimiláris termék – bizonyos követelmények teljesülése esetén – felcserélhető lehet a referenciatermékkel. (Referenciatermék alatt a forgalomba hozatali engedéllyel már rendelkező, originális biológiai gyógyszert értjük. A felcserélhető azt jelenti, hogy a minőségében hasonló hatóanyaggal rendelkező, adott gyógyszerről tetszőlegesen váltani lehet egy másikra, amely várhatóan azonos klinikai hatást biztosít majd a betegnek. Felcserélhetőség esetén a referenciatermék felcserélhető egy bioszimilárisra, illetve egyik bioszimiláris termék a másikra.) A felcserélhetőség bizonyítására nem elegendő a bioszimilitás igazolása, az előbbi esetben ugyanis azt is igazolni kell, hogy az engedélyezni kívánt termék nem kevésbé hatékony, mint a referenciatermék, és az alkalmazása során fellépő mellékhatások sem súlyosabbak.

Az FDA útmutatása szerint azt a bioszimiláris terméket, amely a felcserélhetőség követelményeit nem teljesíti, a következőképpen kell elnevezni:<sup>10</sup> *gyógyszer nemzetközi szabadneve* (INN, International Nonproprietary Name) + *négy betűből álló, egyedi toldalék* (ez fejezi

<sup>4</sup> Biologics Price Competition and Innovation Act (az Egyesült Államok bioszimiláristörvénye), szövege elérhető: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/ucm216146.pdf>.

<sup>5</sup> Lásd: <https://www.gene.com/about-us/leadership/our-founders>; [http://www.genomenetwork.org/resources/timeline/1973\\_Boyer.php](http://www.genomenetwork.org/resources/timeline/1973_Boyer.php).

<sup>6</sup> Lásd: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>.

<sup>7</sup> Judith A. Johnson: FDA Regulation of Follow-On Biologics, CRS Report for Congress, 2010, p. 1.

<sup>8</sup> Lásd: [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/biosimilaires-biosimilaires-qa-qr-eng.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/brgtherap/applic-demande/guides/biosimilaires-biosimilaires-qa-qr-eng.pdf).

<sup>9</sup> Lásd: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm>.

<sup>10</sup> Carlos Angulo: A Turning Point for US Biosimilars. BioProcess International, 14. évf. 5. sz., 2016, p. 60.

ki, hogy a gyógyszer nem felcserélhető az originális biológiai gyógyszerrel), a név két részét kötőjellel kell elválasztani egymástól, pl. a Sandoz filgrastim bioszimilárisának neve: *filgrastim-sndz*. (A toldalék nem lehet olyan kifejezés,<sup>11</sup> amely önmagában értelmes; számot vagy egyéb szimbólumot nem tartalmazhat; továbbá a négy betűből legalább háromnak különbözőnek kell lennie. Kizárt továbbá a klinikai gyakorlatban használt, valamint a védjegyoltalom alatt álló rövidítések alkalmazása, és kerülni kell a már piacon lévő termékek nevében lévő toldalékokkal való hasonlóságot és összetéveszthetőséget is.)

A biológiai gyógyszerekkel kapcsolatban gyakran elhangzik a megállapítás: „a termék maga az eljárás”, azaz ezeknél a gyógyszerkészítményeknél – az előállítás során alkalmazott élő sejtek sajátosságai miatt – kitüntetett szerepe van az előállítási módnak. Míg a fehérjék elsődleges szerkezete (az aminosavak sorrendje) viszonylag könnyen reprodukálható, addig a másod-, harmad- és negyedleges szerkezetben már jelentős eltérések lehetnek a gyártási és tisztítási folyamatok különbözősége miatt, az utóbbiak pedig kihatnak a biológiai gyógyszer terápiás hatására is. Mindezen nehézségeket tovább fokozzák a fehérjeszintézis utolsó lépcsőjében lezajló ún. poszttranszlációs módosítások.<sup>12</sup> A bioszimiláris termékeket – a rekombináns technológia és a komplex gyártási folyamatok miatt – nem tekinthetjük generikus termékeknek, fejlesztésük jellemzően költségesebb és időigényesebb, mint egy generikus terméké, és engedélyeztetésükhöz jelenleg mind az Európai Unióban, mind pedig az Egyesült Államokban több klinikai vizsgálat és minőségi összehasonlító adat szükséges (fiziko-kémiai és biológiai egyaránt), mint a generikumok esetében. A generikus gyógyszerek bioszimilárisokkal való részletes összehasonlítását az 1. táblázat tartalmazza.

Generikus gyógyszer	Bioszimiláris gyógyszer
Általában kémiai szintézissel állítják elő.	Biológiai forrásból (genetikailag módosított sejtektől) származik.
Általában lehetséges az eredetivel teljesen megegyező molekula előállítása.	A természetes biológiai variabilitás és a biotechnológiai eljárások egyedisége miatt csak az eredetihez nagymértékben hasonló molekula előállítására van lehetőség.
Többnyire kismolekulák, amelyek könnyebben vizsgálhatók.	Általában bonyolult szerkezetű nagymolekulák, amelyek vizsgálata többféle analitikai – fiziko-kémiai és biológiai – eljárást igényel.
A gyógyszerminőségi követelményeknek való megfelelést teljes körűen bizonyítani kell.	A gyógyszerminőségi követelményeknek való megfelelés teljes körű bizonyítása mellett kiegészítő minőségi vizsgálatok is szükségesek, amelyekben a bioszimiláris és a referenciagyógyszer kémiai szerkezetét és biológiai hatásait hasonlítják össze.

<sup>11</sup> Nonproprietary Naming of Biological Products – Guidance for Industry, US Food and Drug Administration 2017.

<sup>12</sup> Alexander Bürkle: Posttranslational Modification, Encyclopedia of Genetics. Academic Press, 2001, p. 1533.

Generikus gyógyszer	Bioszimiláris gyógyszer
A generikumfejlesztés alapja a bioekvivalencia igazolása (azaz annak bizonyítása, hogy hasonló körülmények között a generikus készítményből az originális termékével megegyező sebességgel és ugyanolyan mennyiségben szabadul fel a hatóanyag a szervezetben).	A bioszimiláris gyógyszerek fejlesztésének alapja a biológiai hasonlóság igazolása összehasonlító vizsgálatokkal (a bioszimiláris és a referenciagyógyszer közvetlen és átfogó összehasonlítása annak igazolására, hogy a két készítmény hatóanyagának kémiai szerkezete, biológiai hatásai, hatékonysága, biztonságossága és immunogenitása nagymértékben hasonló).
Az engedélyezés klinikai vizsgálati követelményei: elsősorban farmakokinetikai bioekvivalencia-vizsgálatok.	Az összehasonlító farmakokinetikai és farmakodinamikai vizsgálatok mellett klinikai hatásossági és biztonságossági adatok is szükségesek az engedélyezéshez, különösen a komplexebb szerkezetű biológiai gyógyszermolekulák esetében.
A bioekvivalencia igazolása alapján a referenciatermék összes indikációjában engedélyezhető a generikus készítmény, további klinikai vizsgálati adatokra nincs szükség.	A bioszimiláris gyógyszer hatásosságát minden indikációs területen igazolni kell. Általában azonban nem elvárás a referenciatermék minden jóváhagyott javallatában megismételni a klinikai vizsgálatokat a bioszimiláris készítménnyel. Az igazolás után az eredmények extrapolálhatók más indikációkra, ha a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok az egyéb indikációs területet minden fontosabb aspektusát lefedik.

1. táblázat: Generikus és bioszimiláris gyógyszerek összehasonlítása (az OGYÉI kiadványa alapján, módosításokkal)<sup>13</sup>

## 2. A BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK SZABADALMAZTATÁSA

A biotechnológiai úton előállított termékeket általában igen összetett szabadalmi portfólió védi, amelyben a termék összetételét védő szabadalomnak nincs olyan kitüntetett szerepe, mint egy kismolekulás gyógyszer esetében, és önmagában sokszor nem is elegendő arra, hogy az originátor megakadályozza a bioszimiláris versenytársak piacra lépését. Ennek következtében nem ritka, hogy az originátor akár 50-100 szabadalmat is szerez egy adott biológiai gyógyszerre vonatkozóan.

A biotechnológiai úton előállított termékeket védő szabadalmak főbb típusai a következők:

- hatóanyagot (gyakorlatilag a fehérje- és génszekvenciákat) védő szabadalom;
- formulációt védő szabadalom;
- a termék előállítását védő eljárászabadalom (minden egyes bioszimiláris esetében egyedi lehet);

<sup>13</sup> Biohasonló gyógyszerek az Európai Unió tagországaiban – Információs kiadvány orvosok és gyógyszerészek számára. Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, p. 10, [https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/biohasonlo\\_gyogyszerek\\_EMA.pdf](https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/biohasonlo_gyogyszerek_EMA.pdf).

- alkalmazást védő szabadalom (indikáció, alkalmazott dózis, a dózisok ütemezése, a szervezetbe történő bejuttatás módja).

Bár nem magát a biológikumot vagy annak előállítását, illetve alkalmazását védik, de bizonyos szempontból idesorolhatók a biológiai gyógyszer szervezetbe történő bejuttatásához szükséges orvostechnikai eszközt (medical device) védő szabadalmak is.

A generikus termékekhez képest sokkal komplexebb szabadalmi portfólió nemcsak a szabadalomkutatást végző szakembereket állítja kihívás elé, hanem a bioszimiláris termék fejlesztőinek dolgát is nehezíti. Elsőre talán ellentmondásnak tűnhet, hogy azok a termékek, amelyek a referenciatermékhez nagyon hasonlóak, és klinikai hatás szempontjából sem mutatnak jelentős eltérést, hogyan lehetnek mégis szabadalmazhatók? A válasz a formuláció és a gyártási folyamat szabadalmazhatósága. A gyártási folyamat fejlesztéséhez kapcsolódóan szabadalmazható lehet továbbá az új sejtvonalak alkalmazása, a nukleinsavak és tenyésztési feltételek módosítása, valamint a hatékonyabb tisztítási és sterilizálási eljárások kidolgozása és alkalmazása. Mivel adott originális terméket védő szabadalmakra vonatkozóan nem létezik hivatalos, az originátor által is elfogadott lista, a bioszimiláris termékek fejlesztői tudtukon kívül dolgozhatnak ki és alkalmazhatnak olyan eljárásokat és technológiákat, amelyekhez hasonlóak az originátor részéről szabadalmi oltalom alatt állnak.

A bioszimilárisgyártó szempontjából alapvető jelentőségű egy alapos, mind a termék előállítására, mind annak alkalmazására kiterjedő szabadalomtisztasági vizsgálat elvégzése, mivel ennek fontos szerepe van abban, hogy a bioszimilárisgyártó megelőzze az originátor ellene kezdeményezett jogi lépéseit, hogy a terméke gyorsabban piacra kerülhessen.

A 2018–2024 közötti időszakban 68 biológiai gyógyszer szabadalmi védeltsége járt, illetve jár majd le az Egyesült Államokban,<sup>14</sup> ami várhatóan tovább növeli az érdeklődést a gyártók részéről ezen gyógyszerek bioszimiláris változatának fejlesztése, szabadalmaztatása és törzskönyvezése iránt. A 2017-ben legnagyobb értékben eladott tíz biológiai gyógyszer szabadalmi lejártát az Egyesült Államokban<sup>15</sup> a 2. táblázat foglalja össze.

Termék helye az eladási rangsorban	Termék neve	Hatóanyag	Originátor	Szabadalom lejárt az Egyesült Államokban
1	Humira	adalimumab	AbbVie	2022
2	Lantus	insulin glargine	Sanofi	lejárt
3	Enbrel	etanercept	Amgen	2028
4	Remicade	infliximab	Janssen	2018
5	Rituxan/MabThera	rituximab	Roche	lejárt

<sup>14</sup> Sarfaraz K. Niazi: Challenges Facing Biosimilar Entries into US Markets. BioProcess International E-book Series, 2018, 16(1), p. 8.

<sup>15</sup> Lásd: <http://www.gabionline.net/Reports/Developing-biosimilars>.

Termék helye az eladási rangsorban	Termék neve	Hatóanyag	Originátor	Szabadalom lejárt az Egyesült Államokban
6	Novorapid/ Novolog	insulin aspart	Novo Nordisk	lejárt
7	Avastin	bevacizumab	Roche	2019
8	Herceptin	trastuzumab	Genentech	2019
9	Privigen	immunoglobulin	CSL Behring	2027
10	Humalog	insulin lispro	Eli Lilly	lejárt

2. táblázat: A 2017-ben legnagyobb értékben eladott biológiai gyógyszerek szabadalmának lejáratja az Egyesült Államokban

## 2.1. A biológiai gyógyszerek törzskönyvezése az Egyesült Államokban

A biológikumok esetében *biológiai gyógyszer-engedélyezési kérelemmel* (BLA, biologics licence application) kell a hatósághoz fordulni. A BLA-nak olyan klinikai és nem klinikai adatokat kell tartalmaznia, amelyek a törzskönyvezni kívánt biológikum biztonságosságát, hatásosságát és tisztaságát, valamint megfelelő fiziko-kémiai és biológiai minőségét támasztják alá. (Bioszimiliáris gyógyszer esetén az originátor termékéhez való hasonlóságot a teljes adatsomagnak bizonyítania kell.) A kérelemnek továbbá részletesen be kell mutatnia a biológiai gyógyszer előállításának módját, valamint stabilitásvizsgálati eredményekkel kell igazolnia a termék eltarthatóságát. A hatóság rendelkezésére kell bocsátani termékmintákat is, valamint annak a sarzsnak a vizsgálati eredményeit, amelyből a minta származik. Be kell mutatni a termék majdani csomagolását, és meg kell adni azt is, hol gyártják.

A BLA benyújtása után az FDA-nak 60 napja van arra, hogy befogadja azt, azaz nyilatkozzon arról, hogy érdemi vizsgálatra alkalmasnak tartja-e a benyújtott dokumentációt. Ha a hivatal válasza nemleges, akkor ezt egy „beadvány elutasítva” (refuse-to-file) nevű döntésben közli a kérelem benyújtójával. Ha a biológiai gyógyszer engedélyezési kérelme alkalmasnak bizonyul az érdemi vizsgálatra, akkor a hatóság dönt arról is, hogy annak elbírálását mennyire kezeli prioritásként feladatai között, ennek megfelelően kaphat a kérelem elsőbbségi (priority) vagy általános (standard) minősítést. Elsőbbséget jellemzően olyan biológiai gyógyszerek törzskönyvi beadványai kapnak, amelyek valamilyen életveszélyes vagy súlyos betegség kezelésében, diagnosztizálásában vagy megelőzésében jelentős előrelépést ígérnek a hatásosság, illetve a biztonságosság tekintetében.

Az érdemi vizsgálat során az elbírálók további információkat kérhetnek be, ez esetben egy információkérés (information request) nevű dokumentumot küldenek a kérelmezőnek. Ha a hatóság befejezte a törzskönyvi engedély-kérelem adott szakterülethez tartozó információinak értékelését, akkor szakterületi összefoglalót (discipline review) állít össze, amelyben már jelzi a kérelmező felé, hogy az adott szakterület dokumentációjában milyen

hiányosságokat tapasztalt. A kérelmezőnek mindkét dokumentum esetében lehetősége van arra, hogy további információkat adjon meg a hatóságnak.

A hatóságnak lehetősége van arra is, hogy a kérelemmel kapcsolatban kikérje egy tanácsadó testület (advisory committee) véleményét. Fontos azonban kiemelni, hogy a tanácsadó testület által kialakított vélemény nem köti a hatóságot.

Az érdemi vizsgálati szakasz végén a hatóság döntést hoz arról, hogy a biológikum megkaphatja-e a forgalomba hozatali engedélyt vagy sem. A kérelem elfogadása esetén a hatóság elfogadó levelet (approval letter) küld a kérelmezőnek. Ha azonban úgy ítéli meg, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján a biológikum nem alkalmas arra, hogy piacra kerüljön, akkor ezt egy ún. „teljes válaszlevélben” (complete response letter, CRL) tudatja a kérelmezővel. A CRL összefoglalja a törzskönyviengedély-kérelem hiányosságait, valamint javaslatokat fogalmaz meg arra vonatkozóan, hogyan lehetne ezeket a hiányosságokat pótolni. A kérelmező a CRL-ben feltárt hiányok pótlását követően ismételten benyújthatja kérelmét.

A biológiai gyógyszer akkor kaphat forgalomba hozatali engedélyt, ha a hatóság a benyújtott dokumentumok, illetve a rendelkezésére bocsátott termékminta alapján biztonságosnak, hatásosnak, megfelelő tisztaságúnak és minőségűnek ítéli meg az adott terméket, és megbizonyosodik arról, hogy annak gyártása, kezelése, csomagolása és tárolása a helyes gyógyszergyártási gyakorlat (Good Manufacturing Practice, GMP) elveinek alkalmazásával történt.

### 2.1.1 Törzskönyvezett bioszimiláris termékek az Egyesült Államokban

Az FDA 2018 márciusáig 18 bioszimiláris termékre adott forgalombahozatali engedélyt<sup>16</sup> (3. táblázat).

Bioszimiláris termék neve	Gyártó	Forgalomba hozatali engedély megadásának ideje
<i>Trazimera</i> (trastuzumab-qyyp)	Pfizer	2019. március
<i>Ontruzant</i> (trastuzumab-dttb)	Samsung Bioepis	2019. január
<i>Herzuma</i> (trastuzumab-pkrb)	Celltrion, Teva	2018. december
<i>Truxima</i> (rituximab-abbs)	Celltrion, Teva	2018. november
<i>Udenyca</i> (pegfilgrastim-cbqv)	Coherus	2018. november
<i>Hyrimoz</i> (adalimumab-adaz)	Sandoz	2018. október
<i>Nivestym</i> (filgrastim-aafi)	Pfizer	2018. július
<i>Fulphila</i> (pegfilgrastim-jmdb)	Mylan	2018. június
<i>Retacrit</i> (epoetin alfa-epbx)	Pfizer	2018. május
<i>Ixifi</i> (infliximab-qbtx)	Pfizer	2017. december
<i>Ogivri</i> (trastuzumab-dkst)	Biocon, Mylan	2017. december

<sup>16</sup> Lásd: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm580432.htm>.

Bioszimiláris termék neve	Gyártó	Forgalomba hozatali engedély megadásának ideje
<i>Mvasi</i> (bevacizumab-awwb)	Amgen, Allergan	2017. szeptember
<i>Cyltezo</i> (adalimumab-adbm)	Boehringer Ingelheim	2017. augusztus
<i>Renflexis</i> (infiximab-abda)	Samsung Bioepis	2017. május
<i>Amjevita</i> (adalimumab-atto)	Amgen	2016. szeptember
Erelzi (etanercept-szsz)	Sandoz	2016. augusztus
<i>Inflectra</i> (infiximab-dyyb)	Celltrion	2016. április
<i>Zarxio</i> (filgrastim-sndz)	Sandoz, Novartis	2015. március

3. táblázat: Bioszimiláris termékek, amelyekre az FDA 2018 novemberéig törzskönyvi engedélyt adott

### 3. AZ EGYESÜLT ÁLLAMOK BIOSZIMILÁRISTÖRVÉNYE ÉS A PATENT DANCE JELENSÉG

A biológikumok egyre nagyobb arányban vannak jelen a gyógyszerpiacon. (2017-ben a világ teljes gyógyszerforgalmának 26%-át adták biológiai gyógyszerek.<sup>17</sup> Egyes előrejelzések szerint a bioszimilárisok piacra lépésével csak az Egyesült Államokban 54 milliárd dollárral csökkenhetnek a biológiai gyógyszerekre fordított összegek a 2017–2026 közötti időszakban.<sup>18</sup>)

Amíg azonban a generikus termékek piacra jutásának folyamata jól ismert és rutinszerűen alkalmazott szabályozás, a Hatch–Waxman-törvény szerint zajlik, addig a bioszimiláris termékekkel való piacra lépéssel kapcsolatban még sok a tisztázatlan kérdés. Az Egyesült Államokban röviden *bioszimiláristörvénynek* is nevezett, a biológikumok árversenyével és innovációjával kapcsolatos törvényt (*Biologics Price Competition and Innovation Act, BPCIA*) 2010. március 23-án írta alá Barack Obama elnök. Az első bioszimiláris termék, amely a BPCIA rendelkezései alapján került elfogadásra, a Sandoz Zarxio nevű, filgrastim hatóanyagú terméke volt, amely 2015-ben kapott törzskönyvi engedélyt az FDA-tól, és a gyártó még abban az évben piacra is lépett vele.

A jogszabály tartalmazza a bioszimilitás és a felcserélhetőség követelményeit, valamint szabályozza a biológikumot gyártó originátornak járó kizárólagosság időtartamát. A törvény rendelkezései szerint az originátort megilleti egy 12 éves ún. *törzskönyvezési kizárólagosság*<sup>19</sup> (regulatory exclusivity), amelynek első 4 évében az FDA be sem fogadja a bioszimiláris termék gyártójának törzskönyvi kérelmét, a következő 8 évben benyújtott

<sup>17</sup> Lisa Diependaele, Julian Cockbain, Sigrid Sterckx: Similar or the Same? – Why Biosimilars are not the Solution. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, 46. évf., 2018, p. 776–790.

<sup>18</sup> Andrew W. Mulcahy, Jakub P. Hlavka, Spencer R. Case: Biosimilar Cost Savings in the United States Initial Experience and Future Potential. *Rand Health Quarterly*, 7. évf. 4. sz., 2018, p. 3.

<sup>19</sup> Lásd: <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/5573/all-info>.



bioszimiláris kérelmek pedig befogadásra kerülhetnek ugyan, de a 12 év lejártáig törzskönyvi engedély nem adható rájuk. Az első, 4 évig tartó időszakot nevezik *adatkizárólagosságnak* (data exclusivity), míg az ezt követő 8 éves periódus a *piaci kizárólagosság* (market exclusivity) ideje. 2018. július 26-án beterveztettek egy törvényjavaslatot az Egyesült Államok Kongresszusa elé, amely 12 évről 7 évre csökkentené a törzskönyvezési kizárólagosság időtartamát. A törvényjavaslat a következő címet viseli: Price Relief Innovation and Competition for Essential Drugs (PRICED) Act. Törzskönyvezési kizárólagosság a generikus termékek esetében is létezik, de ennek időtartama csupán 5 év.

A 12 éves kizárólagossági periódus 6 hónappal meghosszabbítható abban az esetben, ha a biológiai gyógyszer gyermekek körében történő alkalmazása is engedélyezett (*pediátriai kizárólagosság*). Ha közegészségügyi szempontból nagy jelentőséggel bíró biológikumról van szó, akkor a 6 hónapos hosszabbítás már abban az esetben is megadható, ha a gyártó elvégzi a pediátriai klinikai vizsgálatot, függetlenül annak eredményétől.

Az elsőként törzskönyvet szerző generikusnak járó 6 hónapos kizárólagossági periódus-hoz hasonló kedvezményt az első bioszimiláris termék gyártója is kaphat, ennek az előfeltétele az, hogy a bioszimiláris termék felcserélhető legyen az originátoréval (*felcserélhetőségi kizárólagosság*, interchangeable exclusivity). Az első bioszimilárisnak járó kizárólagosság piaci kizárólagosságot jelent, aminek az időtartama függ attól, hogy az originátor indított-e bitorlási pert a bioszimiláris termék gyártója ellen. A második és további bioszimiláris termék gyártója a következő határidők lejárta után kaphat törzskönyvet (a felsoroltak közül a legkorábban lejáró határidőt kell figyelembe venni).

- Az első bioszimiláris piacra lépésétől számított 12 hónap múlva.
- 18 hónappal a jogerős bírósági ítéletet követően, amelyben az első bioszimiláris törzskönyv benyújtójának javára döntött a bíróság, vagyis az originátor keresetét az összes szabadalom tekintetében elutasította, illetve a bioszimiláris törzskönyv benyújtójának jogait fenntartotta.
- 42 hónappal azután, hogy az első bioszimiláris törzskönyvi engedélyt kapott abban az esetben, ha ellene a törzskönyvezett bioszimiláris termékkel kapcsolatos peres eljárás zajlik.
- 18 hónappal azután, hogy az első bioszimiláris törzskönyvi engedélyt kapott abban az esetben, ha ellene a törzskönyvezett bioszimiláris termék vonatkozásában peres eljárást nem kezdeményeztek.

A fenti törvény rendelkezik arról is, hogy a bioszimiláris termék FDA általi engedélyezését megelőzően az originátornak és a bioszimiláris termék gyártójának lehetősége van szabadalmi információk cseréjére és megvitatására azzal a céllal, hogy a későbbi bitorlási pereket lehetőség szerint elkerüljék. Hasonló lehetőség a generikus termékekre vonatkozó Hatch–Waxman-törvényben is van azzal a különbséggel, hogy ott az új gyógyszerjelöltre vonatkozó kérelem (New Drug Application, NDA) benyújtója állít össze listát azokról a szabadalmakról, amelyeket a majdani generikus megsért, ha termékével piacra lép. A lista az

ún. Narancssárga Könyvben (Orange Book) a generikus gyártó számára elérhető. A generikusnak lehetősége van arra, hogy egy rövidített eljárás (abbreviated new drug application, ANDA) során megkérdőjelezze ezen szabadalmak érvényességét, illetve arra az álláspontra helyezkedjen, hogy azok bitorlása nem valósul meg. Amennyiben ezzel az originátor nem ért egyet, pert indíthat a generikus ellen, aminek a következtében az 30 hónapig nem kaphat törzskönyvi engedélyt az FDA-tól.

Az Orange Booknak ugyan létezik biológiai gyógyszerekre vonatkozó megfelelője, melyet Bíbor Könyvnek (Purple Book, Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity Interchangeability Evaluations) neveznek, és amelyben megtalálhatók az FDA által jóváhagyott, a bioszimilitás és a felcserélhetőség követelményeinek megfelelő biológiai gyógyszerek, valamint a hozzájuk tartozó referenciatermékekre vonatkozó kizárólagossági határidők, de a kiadvány nem tartalmazza az originális biológiai gyógyszert védő szabadalmak listáját. Ugyanígy, a BPCIA sem rendelkezik előre megismerhető szabadalomlistáról, hanem a felek (originátor és bioszimiláris termék gyártója) közötti szabadalmi információcsere és egyeztetés folyamatára, az ún. *patent dance*-re, azaz *szabadalmi táncra* ad lehetőséget (1. ábra). A *patent dance*<sup>20</sup> rendeltetése az, hogy a felek kellő időben, még a bioszimiláris termék piacra kerülése előtt rendezni tudják egymással esetleges szabadalmi vitáikat.

A *patent dance* 1. szakasza akkor kezdődhet el, amikor a bioszimilárisgyártó megkapja az értesítést arról, hogy az FDA befogadta törzskönyvezési kérelmét. A bioszimiláris termék gyártójának az értesítéstől számított 20 napon belül van lehetősége arra, hogy a gyógyszerengedélyező hatósághoz benyújtott kérelmét, valamint a forgalomba hozni kívánt bioszimiláris termék gyártásával kapcsolatos információkat a referenciatermék gyártójának eljuttassa. Az originátor a rendelkezésére bocsátott információkat csak annak megítélésére használhatja fel, hogy a bioszimiláris termék gyártója bitorolja-e az ő adott termékkel kapcsolatos szabadalmait. Az originátornak 60 napon belül a bioszimilárisgyártó rendelkezésére kell bocsátania azon szabadalmainak listáját, amelyek az általa gyártott, eredeti biológikumot védik, egyúttal megjelölheti azon szabadalmakat is, amelyeket hajlandó licenche adni a bioszimiláris termék gyártójának.

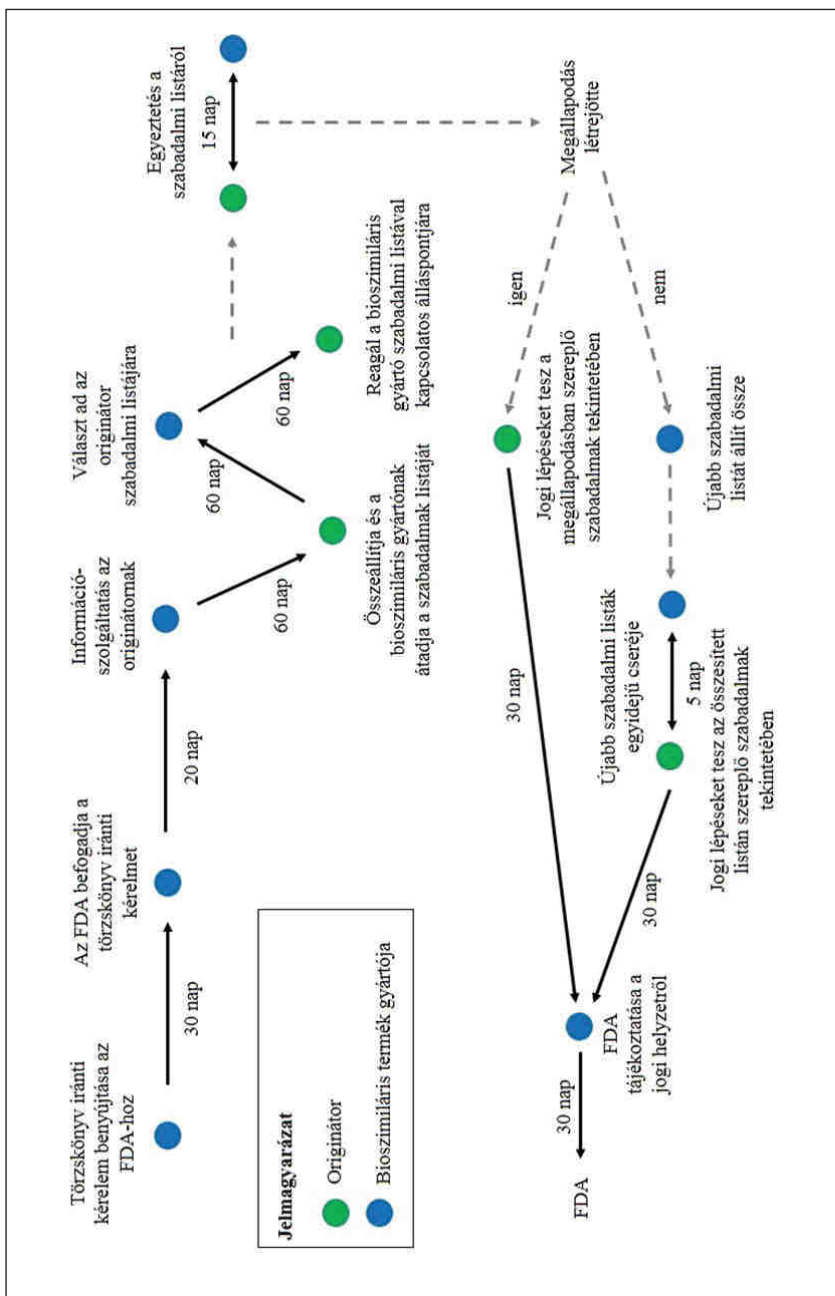
A bioszimilárisgyártónak a lista ismeretében 60 napja van saját álláspontjának kialakítására, ami lehet egy részletes, igénypontról igénypontra történő értékelés arról, hogy megítélése szerint miért nem sérti a referenciatermék gyártójának szabadalmait, esetleg megkérdőjelezheti egyes szabadalmak érvényességét. A bioszimiláris termék gyártója nyilatkozhat arról, hogy a releváns szabadalmak lejártát megelőzően nem lép piacra olyan termékkel, amely az originátor által megjelölt szabadalmak oltalmi körébe esik, illetve jelezheti szándékát az originátor egyes szabadalmainak licenche vételére. Fontos megjegyezni, hogy a

<sup>20</sup> Brian D. Coggio, Ron Vogel, Tasha Francis: Chapter 4, Litigation-Related Issues Under the Biologics Price Competition and Innovation Act. In: Hiten J. Gutka, Harry Yang, Shefali Kakas (szerk.): Biosimilars, AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series, 34, Springer, 2018, p. 75–104.

bioszimilárisgyártó válasza kötőerővel nem bír, azaz a későbbi bírósági eljárások során más véleményt is kialakíthat. Ezt követően újabb 60 nap áll az originátor rendelkezésére, hogy érveljen a szabadalmak érvényessége mellett, illetve további érveket sorakoztasson fel amellett, hogy miért véli úgy, hogy a bioszimiláris termék gyártója bitorolja egyes szabadalmait.

Végül a felek 15 napot kapnak arra, hogy megállapodjanak arról, melyek azok a szabadalmak, amelyek esetében továbbra is jogvita áll fenn közöttük. Ha a két fél egyetért a lista tekintetében, az originátor 30 napon belül megteszi a szükséges jogi lépéseket a bioszimilárisgyártóval szemben azon szabadalmak ügyében, amelyeket mindkét fél szerint bitorolnának, ha a bioszimiláris termékkel piacra lépnének. [Az ilyen bitorlást mesterséges bitorlásnak (artificial infringement) is szokás nevezni, mivel a termékkel történő piacra lépést megelőzően valójában nem beszélhetünk bitorlásról.] Ha az originátor a 30 napos határidőt elmulasztja vagy keresetét visszavonja, elveszíti annak a lehetőségét, hogy a bioszimiláris termék piacra lépése esetén ideiglenes intézkedést, azaz azonnali jogvédelmet kérjen a bíróságtól a később már nem elhárítható jogi sérelmeinek megelőzésére.

Ha azonban a felek nem tudnak egyezsége jutni egy közös lista tartalmát illetően, akkor lehetőségük van arra, hogy mindketten összeállítsák saját listájukat, azaz mindketten megjelöljék azokat a szabadalmakat, amelyek tekintetében a bitorlás szerintük megvalósul. A bioszimilárisgyártó értesíti az originátort arról, hogy az általa összeállított lista hány tételt tartalmaz. A bioszimiláris gyártójának listájánál több szabadalmat az originátor listája sem tartalmazhat, kivéve ha a bioszimiláris listáján egyetlen szabadalom sem szerepelt, mert ez esetben az originátor egy szabadalmat jelölhet meg. Mivel azonban az egyeztetésnek ebben a fázisában még egyik fél sem tudja, hogy a másik listája mely szabadalmakat tartalmazza (csak arról van információja, hogy hány tételt tartalmaz a lista), ezért előállhat az az eset, hogy a két listán azonos tétel nem szerepel. A két listát a felek egyszerre – a bioszimilárisgyártó által küldött első (a szabadalmak számát tartalmazó) értesítés kézhezvételétől számított 5 napon belül – ismertetik egymással annak érdekében, hogy azon már ne tudjanak változtatni a másik fél listájának ismeretében. Annak biztosítására, hogy a listák ismertetése ténylegesen azonos időben történjen, a felek harmadik, közvetítő fél segítségét vehetik igénybe. Az originátor ezt követően a két listán szereplő összes szabadalomra vonatkozóan megteszi a szükséges jogi lépéseket, erre 30 nap áll rendelkezésére. Ha az originátor ezt a határidőt elmulasztja, akkor jogi lehetőségei jelentősen szűkülnek.



1. ábra: A patent dance folyamata (Sarfaraz K. Niazi ábrája<sup>21</sup> alapján a szerző szerkesztése)

<sup>21</sup> Sarfaraz K. Niazi: Biosimilars and Interchangeable Biologics – Strategic Elements. CRC Press, 2016, p. 73.

A *patent dance* 2. szakasza azzal az értesítéssel indul, amelyben a bioszimiláris termék gyártója jelzi az originátor felé, hogy termékével 180 napon belül piacra szándékozik lépni. Ezt a bioszimiláristörvény *értesítés piacra lépésről* (notice of commercial marketing) néven említi. Az értesítés ismét megnyitja a lehetőséget az originátor előtt, hogy ideiglenes intézkedést kérjen olyan szabadalmakra alapozva, amelyek a korábban összeállított szabadalmi listán szerepeltek, de amelyekkel kapcsolatban megállapodás nem született. A bioszimilárisgyártó pedig ismét megkérdőjelezheti az originális terméket védő szabadalmak érvényességét, illetve kifejtheti álláspontját arra vonatkozóan, hogy miért nem bitorolja az eredeti biológikumot védő egyes szabadalmakat.

Összességében ez annyit jelent, hogy a bioszimiláris törzskönyvi kérelem FDA általi befogadásától számítva mintegy 2-300 nap telik el addig, amíg a bitorlással kapcsolatos keresetet az originátor benyújtja. A generikus termékekre vonatkozó Hatch–Waxman-törvénytől eltérően azonban a bitorlási per indítása nem akasztja meg a törzskönyvezési folyamatot, ezért ha a bioszimiláris termék gyártója a törzskönyvi engedélyt megkapja és termékével piacra lép, akkor az originátor csak úgy léphet fel ellene, ha ideiglenes intézkedést kér a bíróságtól.

A bioszimiláris termékére törzskönyvet szerezni kívánó gyártónak a következő döntéseket kell meghoznia azt követően, hogy törzskönyvi kérelmét az FDA-hoz benyújtotta.<sup>22</sup>

- Részt kíván-e venni a *patent dance* folyamatában, azaz meg kívánja-e osztani törzskönyvi kérelmét és egyéb információkat a referenciatermék gyártójával?
  - a) Ha a *patent dance*-ben való részvételt választja, döntést kell hoznia arról is, hogy átadja-e mind a törzskönyvi dosszié anyagát, mind a bioszimiláris termék gyártásával kapcsolatos további – sok esetben üzleti titoknak minősülő – információkat, vagy csak a törzskönyvi dokumentációt osztja meg a referenciatermék gyártójával? (Esetleg az utóbbit is csak részben, azaz csak annyit oszt meg az originátorral, amely véleménye szerint a szabadalom bitorlás megítéléséhez szükséges.) A *patent dance*-be való bekapcsolódással a bioszimilárisgyártó várhatóan lecsökkenti azon szabadalmak számát, amelyekkel kapcsolatban az originátor fellép ellene.
  - b) Ha a bioszimilárisgyártó nem lép be a *patent dance*-be, akkor az originátor által kezdeményezett ideiglenes intézkedés esetén a mozgástere jelentősen szűkül, hiszen elmulasztott igénybe venni egy olyan jogi lehetőséget, amellyel a szabadalmi helyzettel kapcsolatos kérdéseket korábban tisztázhatta volna. Ha a bioszimilárisgyártó elutasítja a *patent dance*-ben való részvételt, akkor a referenciatermék gyártójának nem áll rendelkezésére a bioszimiláris termék törzskönyvi dokumentációja, nem ismeri a termék pontos összetételét, illetve az előállítási eljárást sem, ezért jóval nehezebben tudja megítélni, mely szabadalmait bitorolja a bioszimilárisgyártó. A gyakorlatban tehát hiába van lehetősége a referenciater-

<sup>22</sup> Gary H. Levin, Henrik D. Parker: Decision Points and Strategies for the Patent Dance. Baker & Hostetler LLP Publications, 2016, p. 6–8.

mék gyártójának arra, hogy azonnal lépéseket tegyen a feltételezett bitorlás ellen, megalapozott állításokat, kijelentéseket csak a bioszimiláris termékkel történő piacra lépést követően tehet. [A szakirodalom egyébként *vak bitorlási kereset* (blind infringement suit) néven említi azokat az eseteket, amikor az originátornak úgy kell(ene) összeállítania a szabadalmi listát, hogy nincsenek a birtokában a bioszimiláris termék gyártásával kapcsolatos információk.] A *patent dance*-ben való részvétel bioszimilárisgyártó részéről történő elutasítása egyes esetekben azonban előnyös is lehet az originátor számára, hiszen akár a referenciatermék összes szabadalmára vonatkozóan bitorlási pert indíthat a bioszimiláris ellen, és nem kötik őt a *patent dance* lefolytatására vonatkozó előírások.

- Végig kívánja-e vinni a *patent dance* folyamatát?

Ha a bioszimiláris törzskönyv benyújtója úgy dönt, hogy átadja törzskönyvi kérelmét a referenciatermék gyártójának, illetve egyéb információkat is megoszt vele a termékével kapcsolatban, akkor az originátor köteles megadni azon szabadalmak listáját, amelyeket véleménye szerint a törzskönyvi kérelemben szereplő termékkel bitorolnak. Ezt követően azonban az eljárás bármely szakaszában lehetősége van a bioszimilárisgyártónak arra, hogy megszakítsa azt, és ne adjon választ az originátor felvetéseire, de a bioszimiláris termékkel történő piacra lépést legalább 180 nappal megelőző értesítés küldése azonban ebben az esetben is kötelező. Ha a bioszimiláris termék gyártója megszakítja a *patent dance*-t, akkor a referenciatermék gyártója azonnali jogi lépéseket tehet a feltételezett bitorlás ellen. Sok bioszimilárisgyártó úgy véli, hogy számára kedvező kilépni a folyamatból akkor, amikor már megkapta az originátortól a szabadalmak listáját.

A bioszimiláris termék gyártója azzal, hogy belép a *patent dance*-be, többletfeladatokat ró a referenciatermék gyártójára, mivel annak alaposan ki kell értékelnie a bioszimiláris törzskönyvi beadványt, és ennek alapján minden releváns szabadalmat fel kell sorolnia egy listában. A lista összeállításakor az originátornak igen körültekintően kell eljárnia, ugyanis azt utólag bővíteni már nem lehet, vagyis ha egy fontos szabadalom kimarad, akkor annak alapján később már nem lesz lehetősége fellépni a bioszimiláris termék gyártója ellen.

- Mikor értesíti az originátort piacra lépési szándékáról?

Az Egyesült Államok Legfelsőbb Bírósága 2017. június 12-i állásfoglalása<sup>23</sup> értelmében a piacra lépésről szóló értesítéssel a bioszimilárisgyártónak nem kell megvárnia azt, amíg az FDA a törzskönyvi engedélyt megadja. Ez egyszersmind azt is jelenti, hogy a *patent dance* fentebb ismertetett két szakasza nem válik szét, mivel a bioszimilárisgyártó akár a törzskönyvi beadvány originátornak történő eljuttatásával egy időben megküldheti az értesítést a piaci lépési szándékról.

<sup>23</sup> Courtenay C. Brinckerhoff: Supreme Court decision favours biosimilars. Nature Reviews, Drug Discovery, 16. évf. 8. sz., 2017, p. 521–522.

Akár részt vesz a *patent dance*-ben, akár nem, a bioszimilárisgyártó számára fontos a jó védekezési stratégia kidolgozása. Amíg ugyanis annak bizonyításához, hogy a bioszimiláris termék nem bitorolja az originátor adott szabadalmát, általában elegendő a kérdéses szabadalom és a saját termék, illetve az ennek előállítására szolgáló eljárás alapos ismerete, addig a szabadalom érvényességének megkérdőjelezéséhez szükség van a technika állásának megállapítására, érdemes továbbá felkutatni és tanulmányozni a hasonló szabadalmak ügyében korábban meghozott hivatali és bírósági döntéseket is (nemcsak az Egyesült Államok vonatkozásában). Az utóbbi még időigényesebb, ha a külföldi dokumentumok fordítása is szükséges.

#### 4. SZABADALMAK MEGTÁMADÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI A PATENT DANCE-EN KÍVÜL

##### 4.1. A felek közötti felülvizsgálat

A *felek közötti felülvizsgálat*<sup>24</sup> (inter partes review, IPR) az Egyesült Államok Szabadalmi és Védjegyhivatala (United States Patent and Trademark Office, USPTO) előtt lehet kezdeményezni. Az IPR lehetőségének biztosításával az a jogalkotó célja, hogy a „gyenge” szabadalmak ellen költséghatékonyabban és gyorsabban lehessen fellépni, mintha egy bírósági eljárás keretében támadnák őket. Az IPR jogalapja a feltalálói tevékenység hiánya (a találmány nyilvánvalósága), valamint az újdonság hiánya lehet, bizonyítékként pedig csak nyomtatásban vagy elektronikus úton közzétett publikációkat, valamint szabadalmakat és szabadalmi bejelentéseket fogad el a hivatal. Az IPR-re irányuló kérelmet a megadást, illetve újra érvénybe helyezést követő kilenc hónap eltelté után lehet benyújtani. Felülvizsgálati kérelmet bárki benyújthat (kivéve magát a szabadalmast), a hivatalnak a kérelem benyújtásától számítva hat hónap áll rendelkezésére, hogy eldöntse, megindítja-e a felek közötti felülvizsgálati eljárást. (A szabadalom jogosultjának lehetősége van előzetes írásbeli választ adni a felülvizsgálati kérelemben foglalt észrevételekre.) Döntésre az eljárás megindításától számított egy éven belül kerül sor (ez a határidő indokolt esetben 6 hónappal meghosszabbítható), a döntést nagy tapasztalattal rendelkező szabadalmi elbírálók hozzák meg. Ha valamelyik fél a döntéssel nem ért egyet, a kerületi bírósághoz (District Court) fordulhat.

A biológikumokat érintő felülvizsgálati kérelmeknek több mint a felét (52%-át) elutasítja a hivatal, ami jóval nagyobb, mint az átlagos elutasítási ráta (32%). Ez az adat is szemlélteti azt a trendet, amely szerint a bioszimilárisgyártók egyre inkább a *patent dance* alternatívjaként, annak megkerülésére használják ezt a lehetőséget. A bioszimilárisgyártók számára az IPR időtartama (átlagosan 18 hónap) jól tervezhető (az eljárás idővonalát lásd a 2. ábrán), azaz felülvizsgálati kérelmeiket tudják úgy ütemezni, hogy a döntés már a kezükben legyen

<sup>24</sup> Coggio, Vogel, Francis: i. m. (20), p. 98–104.

addigra, mire az FDA dönt törzkönyvezési kérelmük ügyében. 2012 óta a bioszimilárisgyártók több mint 100 esetben kezdeményeztek felek közötti felülvizsgálatot a referencia-termékeket védő kulcsszabadalmak ügyében.<sup>25</sup> A Sandoz–Amgen-ügyben hozott legfelsőbb bírósági ítélet, mely szerint a *patent dance*-ben való részvétel nem kötelező, tovább növelte a bioszimilárisgyártók hajlandóságát abba az irányba, hogy a *patent dance* helyett inkább az IPR keretében támadják az originálisgyártó azon szabadalmait,<sup>26</sup> amely az ő piacra lépésüket akadályozza. A 2017 decemberéig benyújtott felek közötti felülvizsgálatra vonatkozó kérelmek közel kétharmada valamilyen kezelési módot védő szabadalomra irányult (köztük számos kombinációs termékre, illetve adagolási rendre vonatkozó oltalomra). 15%-ot tett ki a megtámadott formulációs szabadalmak aránya. Jellemző tendencia az is, hogy ha a felülvizsgálati eljárás végén a bioszimilárisgyártó számára kedvezőtlen döntés születik, akkor fellebbezést nyújt be: 10-ből 9 ügy ezért a kerületi bíróság előtt folytatódik.

Míg a bioszimiláris termék gyártója szemében az IPR gyors és költséghatékony módszer lehet a piacra lépést gátló szabadalmakkal szembeni fellépésre, addig az originátorok az egyes termékeiket védő szabadalmak számának növelésével próbálnak védekezni a bioszimilárisok támadása ellen. Minél több szabadalom véd ugyanis egy adott biológiai gyógyszert, illetve annak előállítását, annál nehezebb dolga van a bioszimilárisgyártónak akkor, amikor ezeket felek közötti felülvizsgálat keretében próbálja támadni.

#### 4.2. A megadás utáni felülvizsgálat

A *megadás utáni felülvizsgálat*<sup>27</sup> (post-grant review, PGR) lehetőségével a szabadalom megadásától, illetve újra érvénybe helyezésétől számított kilenc hónapon belül élhet bárki, aki éppen nem támadja az adott szabadalmat peres eljárás keretében. (A lehetőség csak a 2013. március 16-án vagy ezt követően benyújtott bejelentésekre adott szabadalmak esetében él.) Az eljárás időtartama és ütemezése megegyezik a felek közötti felülvizsgálatával (lásd 2. ábra). A felek közötti felülvizsgálati eljáráshoz képest azonban a PGR esetében szélesebb a felülvizsgálat jogalapjainak köre, mivel a feltalálói tevékenység, valamint az újdonság hiányán túl, a felülvizsgálati kérelem benyújtója hivatkozhat arra is, hogy a szabadalom tárgyára nem lehetett volna szabadalmat adni; a leírás, illetve az igénypontok nem egyértelműek; valamint újra érvénybe helyezés esetén arra is, hogy az újra érvénybe helyezés feltételei nem álltak fenn. Mivel PGR a szabadalom megadását követően azonnal kezdeményezhető, ez a jogi lehetőség áll legkorábban a bioszimilárisgyártó rendelkezésére, ha az originátor valamelyik szabadalmának érvényességét vitatni kívánja. Mivel azonban a bioszimilárisok

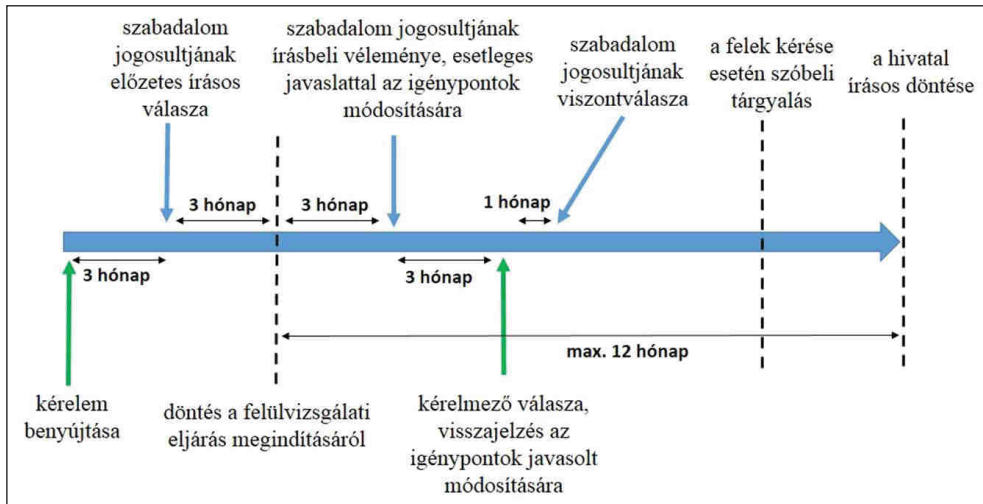
<sup>25</sup> Chen, Yang, Bennett: i. m. (3), p. 1777–1781.

<sup>26</sup> Irena Royzman, Zhiqiang Liu: Mixed Results as IPR Petitions for Biosimilars Soar. Life Sciences Law and Industry Report, 11. évf. 24. sz., 2017.

<sup>27</sup> Michael T. Siekman, Oona M. Johnstone: Impact of Post-Grant Proceedings on Biologics and Biosimilars. BioProcess International, 15. évf. 1. sz., 2017, p. 2–10: <https://bioprocessintl.com/business/intellectual-property/impact-of-post-grant-proceedings-biologics-biosimilars/>.



fejlesztése és törzskönyvezése hosszadalmas folyamat, a szabadalom megadása utáni 9 hónapban a bioszimilárisokat fejlesztő cégek számára a PGR sokkal inkább lehet az üzleti stratégia része, mintsem a bioszimilárisra való tényleges piacra lépés meggyorsításának eszköze. A szakértők szerint a PGR elsősorban a speciális betegcsoportok kezelésére, illetve az adagolási módokra irányuló szabadalmak esetében lehet hatékony eszköz a bioszimilárisgyártók kezében.



2. ábra: A felek közötti és a megadás utáni felülvizsgálati eljárás idővonala (Katie Colvin ábrája<sup>28</sup> alapján, a szerző szerkesztése)

#### 4.3. A felek közötti és a megadás utáni felülvizsgálat, valamint a szabadalmi viták patent dance keretében történő rendezésének összehasonlítása

A 4. táblázat összehasonlító áttekintést nyújt az Egyesült Államok Szabadalmi és Védjegyhiatala előtt kezdeményezhető kétféle felülvizsgálati eljárásról (felek közötti és megadás utáni felülvizsgálat), valamint a szabadalmi viták *patent dance* keretében történő rendezéséről.

<sup>28</sup> Katie Calvin: The AIA: Reviewing the first year of Inter Partes Review. Thompson Coburn, 2013.

Összehasonlítás szempontja	Szabadalmi viták <i>patent dance</i> keretében történő rendezése	Felek közötti felülvizsgálat (IPR)	Megadás utáni felülvizsgálat (PGR)
Ki támadhatja meg a szabadalmat?	Az a bioszimilárisgyártó, aki törzskönyvi engedély-kérelmmel fordult az FDA-hoz.	Bárki, magát a szabadalmat kivéve.	Bárki, magát a szabadalmat kivéve.
Mikor kezdeményezhető az eljárás?	1. szakasz: amikor az FDA befogadta a bioszimilárisgyártó törzskönyvezési kérelmét, 2. szakasz: amikor a bioszimilárisgyártó megküldi az originátor részére az értesítést a piacra lépési szándékról.	A 2013. március 16. előtt benyújtott bejelentésekre adott szabadalmak ellen bármikor, kivéve ha a felülvizsgálati kérelem benyújtója ellen ugyanezen szabadalomra vonatkozóan bitortlási keresetet nyújtottak be.  A 2013. március 16-án vagy ezt követően benyújtott bejelentésekre adott szabadalmak ellen a megadást követő 9 hónap elteltével.	A szabadalom megadását követő 9 hónapon belül.
Az eljárás várható időtartama	Nincs megszabott időtartam, átlagosan 2-4 év.	A kérelem benyújtásáról a végső döntés meghozataláig, max. 24 hónap.	A kérelem benyújtásáról a végső döntés meghozataláig max. 24 hónap.
Ki hozza meg a döntést?	Kerületi bíróság.	Az USPTO tapasztalt szabadalmi elbíráló.	Az USPTO tapasztalt szabadalmi elbíráló.
Milyen szabadalmak ellen indítható meg az eljárás?	A <i>patent dance</i> keretében összeállított szabadalmi listán szereplő szabadalmak ellen.	Bármely szabadalom ellen.	A 2013. március 16-án vagy ezt követően benyújtott bejelentésekre adott szabadalmak ellen.
Milyen jogalapra hivatkozva támadható a szabadalom?	Bármely jogalapra hivatkozva, kivéve a legjobb megvalósítási mód hiányát, valamint a kettős szabadalmaztatás esetét.	Feltalálói tevékenységre, valamint az újdonság hiányára hivatkozva.	Bármely jogalapra hivatkozva, kivéve a legjobb megvalósítási mód hiányát, valamint a kettős szabadalmaztatás esetét.
A döntés következményei a támadott szabadalom további sorsára nézve	Ugyanazon kérdésben újabb peres eljárás nem kezdeményezhető.	Sem a USPTO előtt, sem peres eljárás keretében nem lehet a későbbiekben olyan jogalapra hivatkozni, amely a felülvizsgálati eljárásnak tárgya volt vagy a kérelmező rendelkezésére álló információk alapján tárgya lehetett volna.	Sem a USPTO előtt, sem peres eljárás keretében nem lehet a későbbiekben olyan jogalapra hivatkozni, amely a felülvizsgálati eljárásnak tárgya volt vagy a kérelmező rendelkezésére álló információk alapján tárgya lehetett volna.

4. táblázat: A szabadalmi viták *patent dance* keretében történő rendezésének összehasonlítása a felek közötti, valamint a megadás utáni felülvizsgálati eljárással<sup>29</sup>

<sup>29</sup> Sekman, Johnstone: i. m. (27), p. 2-10.

## 5. ESETTANULMÁNYOK

### 5.1. A bioszimilárisgyártók által a *patent dance*-ben követett stratégiák

#### 5.1.1. *Trastuzumab*

A *trastuzumab* egy, a HER-2 pozitív mellrák és gyomorrák kezelésére alkalmazott monoklonális antitest. Előbbi indikációra 1998. szeptember 25-én adott ki törzskönyvi engedélyt az FDA, az utóbbira 2010. október 20-án. A *trastuzumab* gyártója a Genentech, a gyógyszer a kereskedelmi forgalomba HERCEPTIN néven került be.

A *trastuzumab* bioszimilárisának engedélyeztetését több cég is kezdeményezte az FDA-nál (többek között a Celltrion, az Amgen és a Mylan), törzskönyvi engedélyt egyelőre csak a Celltrion szerzett HERZUMA nevű termékére. A bioszimilárisgyártók eltérő stratégiát választottak az originátorral való egyeztetésre a TERCEPTIN-t védő szabadalmakról.<sup>30</sup> Az Amgen részére a Genentech egy 37 szabadalomból álló listát állított össze, azaz ennyi szabadalommal kapcsolatban állította azt, hogy a bioszimilárisgyártó bitorlást követne el, ha piacra lépne saját termékével. Az originátor egyúttal ajánlatot tett az Amgennek a lista 18 tételre történő leszűkítésére, azonban a bioszimilárisgyártó ezt nem fogadta el, így végül a teljes lista érvényben maradt. Az Amgen stratégiája eredményesnek bizonyult, ugyanis a Genentech végül a listán szereplő szabadalmak mintegy 50%-a tekintetében úgy döntött, hogy eltekint a jogérvényesítéstől. Vagyis ha az Amgen elfogadta volna a Genentech eredeti, 18 szabadalomból álló listára vonatkozó ajánlatát, fennállt volna annak a lehetősége, hogy a fennmaradó 19 szabadalom tekintetében később, a piacra lépési szándékot jelző értesítést követően fellépjen vele szemben az originátor. Azzal azonban, hogy a lista végül nem került szűkítésre, de a Genentech nem tette meg a jogi lépéseket az Amgennel szemben az összes rajta szereplő szabadalom tekintetében, elveszítette a lehetőségét arra, hogy a 19 szabadalomra vonatkozóan jogait érvényesítse.

A Celltrion az Amgentől eltérő stratégiát választott: elküldte az originátornak a törzskönyviengedély-kérelmét és a saját termékének gyártásával kapcsolatos információkat, azt ezt követő egyeztetés során azonban egyúttal értesítette is a Genentechet arról, hogy bioszimiláris termékét forgalomba kívánja hozni, ezzel a lépéssel gyakorlatilag összevonta a *patent dance* 1. és 2. szakaszát. Az értesítést követően a Celltrion azonnal bíróság elé vitte a Genentech által összeállított teljes listát: egyes szabadalmak tekintetében azt kérte, hogy állapítsák meg, hogy nem követ el bitorlást, más esetekben pedig a szabadalmak érvénytelenítését kérte. (Ezután a Celltrion kilépett a *patent dance*-ből.) A kerületi bíróság elutasította a Celltrion keresetét, az ügy a Szövetségi Fellebbezési Bíróság (Court of Appeals for the

<sup>30</sup> Benjamin C. Hsing: *Biosimilar Litigation Landscape*. Baker & Hostetler LLP publications, 2016, p. 4–5; Ted Mathias, Stacie Ropka, Nisan Zaghi: *Patent Dance Developments: A Tale Of 2 Antibodies*. Law 360, 2018, p. 1–4.

Federal Circuit) előtt folytatódik. Annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy a bioszimilárisgyártónak joga van-e ahhoz, hogy a referenciatermék gyártója által összeállított szabadalmi lista birtokában maga kérje annak megállapítását, hogy terméke nem bitorló, vagy éppen ellenkezőleg, csak az originátornak van lehetősége a bitorlás megállapítását kérni, más, későbbi *patent dance* eljárások kimenetelét is befolyásolhatja majd.

A Mylan licencmegállapodást írt alá az originátorral, amelyben a Mylan trastuzumab bioszimilárisának (Ogivri) piacra lépési dátumát is kikötötték, ezt azonban – egyelőre – nem hozták nyilvánosságra a felek.

A Mylan által kötött megállapodáshoz hasonló megegyezés elsősorban olyan cégeknek állhat érdekében, amelyeknek kevesebb termékük van, így egy későbbi, de rendezett körülmények között zajló, szabadalmi pereként mentes piacra lépés tervezhetőbb helyzetet teremt számukra.

### 5.1.2. Adalimumab

Az *adalimumab* originátora az AbbVie, a cég 2002. december 31-én szerzett törzskönyvet erre a monoklonális antitestre. Az első elfogadott indikáció a reumatoid arthritis volt, melyet később számos további (többek között pikkelysömör okozta ízületi gyulladás, Crohn-betegség, fekélyes vastagbélgyulladás) követett.

Az *adalimumab* bioszimilárisal kapcsolatos szabadalmi viták miatt már három bioszimilárisgyártóval (Amgen, melynek terméke az AMJEVITA; Boehringer Ingelheim, terméke: CYLTEZO; Sandoz, terméke: HYMIROZ) is perben áll az AbbVie. (Az FDA már mind a három termékre megadta a törzskönyvi engedélyt.) A felsoroltakon kívül további cégek tervezik, hogy az *adalimumab* bioszimilárisával piacra lépnek.

Az *adalimumab* kiváló példája annak, hogy mennyire komplex szabadalmi portfólió véd egy originális terméket, az AbbVie ugyanis több mint 100 szabadalmat szerzett erre a termékére, ebből végül 61–84 szabadalom került fel a bioszimilárisgyártók részére készített listákra attól függően, hogy melyik bioszimilárisról milyen törzskönyvi és egyéb, gyártással kapcsolatos információkat adtak meg a gyártók. Miután egyik bioszimiláris sem fogadta el ezeket az igen terjedelmes listákat, az AbbVie jelentősen lecsökkentette a listán szereplő szabadalmak számát (bioszimiláristól függően 2 és 12 közé). Ez a hozzáállás abból a szempontból kedvező a bioszimilárisok számára, hogy nem kell már a *patent dance* 1. szakaszában komoly jogérvényesítési költségekkel számolniuk, ugyanakkor a legfontosabb szabadalmak tekintetében már a szabadalmakról való egyeztetés korai szakaszában megegyezés vagy szükség esetén bírósági döntés születhet. Előállhat továbbá olyan eset is, hogy az originátor egyes szabadalmi lejárnak még azelőtt, mielőtt a bioszimiláris termékkel piacra tudnának lépni. A bioszimilárisok közül az Amgen és a Sandoz már megállapodásra is jutott az AbbVie-vel. Az Amgen esetében egy 10 szabadalmat tartalmazó listában állapodtak meg a felek, valamint abban, hogy az Amgen 2023. január 31-én léphet piacra a

bioszimiláris adalimumabbal. Az originátor további bioszimilárisgyártókkal is egyezsége jutott, a Samsung Bioepis fél évvel az Amgen után, 2023. július 31-én viheti piacra saját adalimumab-bioszimilárisát. Egy hónappal a Samsung után pedig a Mylan, majd ez követően a Sandoz is piacra léphet. A Boehringer Ingelheimmel még folynak a tárgyalások.

Az adalimumab- és a trastuzumab-bioszimilárisokkal kapcsolatban kötött, a piacra lépés dátumát pontosan kikötő licencszerződésre az Amerikai Egyesült Államok Kongresszusában is felfigyeltek. John Sarbanes 2018. július 23-án törvényjavaslatot nyújtott be „Biosimilars Competition Act of 2018” (bioszimilárisversenyt szabályozó törvény) címmel. A tervezet szerint a jövőben az ilyen megállapodáshoz szükség lenne az igazságügyi minisztérium (Department of Justice) és a Szövetségi Kereskedelmi Bizottság (Federal Trade Commission) jóváhagyására is.

## 5.2. Patent dance-et érintő bírósági döntések

Az 5. táblázat a bírósági szakaszba lépett *patent dance* eljárásokról nyújt áttekintést. 2019 januárjáig összesen 23 ügy jutott el a kerületi bíróság elé, ítélet azonban még csak 7 ügyben született. Utóbbiak közül 3 ügyben már a Szövetségi Fellebbezési Bíróság is döntött. Az alábbiakban ezek közül azokat az eseteket vizsgáljuk részletesebben, amelyekben olyan bírósági ítélet született, amely a többi folyamatban lévő, illetve ezután megindított *patent dance* lefolytatására is hatással lehet.

Rész vevő felek <sup>31</sup>	Bioszimiláris termék	Referencia-termék	Benyújtás dátuma	Státusz/kimenetel	
				Kerületi bíróság döntése	Szövetségi Fellebbezési Bíróság döntése
1. Amgen – Sandoz (összevonva az alább 7. szám alatt szereplő üggyel)	ZARXIO (filgrastim-sndz) (törzskönyvi engedélyt megkapta, piacra lépett)	NEUPOGEN	2014. 10. 24.	a bíróság szerint nem történt bitorlás	eljárás folyamatban
2. Janssen – Celltrion	INFLECTRA (infliximab-dyyb) (törzskönyvi engedélyt megkapta, piacra lépett)	REMICADE	2015. 03. 06., (újra benyújtva: 2017. 05. 31.)	a bíróság az US6284471 sz. szabadalmat érvénytelenítette; az US7598083 sz. szabadalom tekintetében bitorlást nem állapított meg	az US6284471 sz. szabadalom tekintetében a fellebbezésnek nem adtak helyt, az US7598083 sz. szabadalom ügye folyamatban van
3. Amgen – Apotex (összevonva az alább 5. szám alatt szereplő üggyel)	LAPELGA (pegfilgrastim -bioszimiláris) (nincs törzskönyvi engedélye)	NEULASTA	2015. 08. 06.	a bíróság szerint nem történt bitorlás	helybenhagyta a kerületi bíróság ítéletét
4. Amgen – Hospira	RETACRIT (epoetin alfa-epbx) (törzskönyvi engedélyt megkapta, piacra lépett)	EPOGEN/ PROCRIT	2015. 09. 18.	a bíróság az US5856298 sz. szabadalom tekintetében megállapította a bitorlás tényét és a Hospirát kártérítés megfizetésére kötelezte; ugyanakkor elutasította a Hospira indítványát arra vonatkozóan, hogy az Amgen által elszenvedett károkat újra mérjék fel	eljárás folyamatban

<sup>31</sup> Lásd: <https://www.bigmoleculerwatch.com/bpcia-patent-litigations/> (utolsó frissítés dátuma: 2019. 01. 08.).

Rész vevő felek		Bioszimiláris termék	Referencia-termék	Benyújtás dátuma	Státusz/kimenetel	
					Kerületi bíróság döntése	Szövetségi Fellebbezési Bíróság döntése
5.	Amgen – Apotex (összevonva a fentebb 3. szám alatt szereplő üggyel)	GRASTOFIL (filgrastim -bioszimiláris) (nincs törzskönyvi engedélye)	NEUPOGEN	2015. 10. 02.	a bíróság szerint nem történt bitorlás	helybenhagyta a kerületi bíróság ítéletét
6.	Immunex – Sandoz	ERELZI (etanercept-szsz) (van törzskönyvi engedélye)	ENBREL	2016. 02. 26.	eljárás folyamatban	–
7.	Amgen – Sandoz (összevonva a fentebb 1. szám alatt szereplő üggyel)	LA-EP2006 (pegfilgrastim -bioszimiláris) (nincs törzskönyvi engedélye)	NEULASTA	2016. 03. 04.	a bíróság szerint nem történt bitorlás	eljárás folyamatban
8.	AbbVie – Amgen	AMJEVITA (adalimumab-atto) (van törzskönyvi engedélye)	HUMIRA	2016. 08. 04.	a felek megállapodtak	–
9.	Amgen – Coherus	UDENYCA (pegfilgrastim-cbqv) (törzskönyvi engedélyt megkapta, piacra lépett)	NEULASTA	2017. 05. 17.	a bíró indítványozta az Amgen keresetének elutasítását	eljárás folyamatban
10.	Janssen – Samsung Bioepis	RENFLIXIS (infliximab-abda) (törzskönyvi engedélyt megkapta, piacra lépett)	REMICADE	2017. 05. 17.	a Janssen visszavonta a keresetét	–

Rész vevő felek		Bioszimiláris termék	Referencia-termék	Benyújtás dátuma	Státusz/kimenetel	
					Kerületi bíróság döntése	Szövetségi Fellebbezési Bíróság döntése
11.	AbbVie – Boehringer Ingelheim	CYLTEZO (adalimumab-adbm) (van törzskönyvi engedélye)	HUMIRA	2017. 08. 02.	eljárás folyamatban	–
12.	Amgen – Mylan	FULPHILA (pegfilgrastim-jmdb) (törzskönyvi engedélyt megkapta, piacra lépett)	NEULASTA	2017. 09. 22.	eljárás folyamatban	–
13.	Genentech – Amgen	MVASI (bevacizumab-awwb) (van törzskönyvi engedélye)	AVASTIN	2017. 10. 06.	eljárás folyamatban	–
14.	Genentech – Pfizer	PF-05280014 (trastuzumab-bioszimiláris) (nincs törzskönyvi engedélye)	HERCEPTIN	2017. 11. 17.	a felek megállapodtak	–
15.	Genentech – Sandoz	RIXATHON (rituximab-bioszimiláris) (nincs törzskönyvi engedélye)	RITUXAN	2017. 12. 21.	a felek megállapodtak	–



Rész vevő felek		Bioszimiláris termék	Referencia-termék	Benyújtás dátuma	Státusz/kimenetel	
					Kerületi bíróság döntése	Szövetségi Fellebbezési Bíróság döntése
16.	Genentech – Celltrion	HERZUMA (trastuzumab-pkrb) (van törzskönyvi engedélye)	HERCEPTIN	2018. 01. 12.	a felek megállapodtak	–
17.	Genentech – Celltrion	ERUXIMA (rituximab-abbs) (van törzskönyvi engedélye)	RITUXAN	2018. 01. 12.	a felek megállapodtak	–
18.	Amgen – Adello	TPI G-CSF (filgrastim-bioszimiláris) (nincs törzskönyvi engedélye)	NEUPOGEN	2018. 03. 8.	eljárás folyamatban	–
19.	Genentech – Amgen	ABP 980 (trastuzumab-bioszimiláris) (nincs törzskönyvi engedélye)	HERCEPTIN	2018. 06. 21.	eljárás folyamatban	–
20.	Amgen – Hospira	NIVESTYM (filgrastim-aafi) (törzskönyvi engedélyt megkapta, piacra lépett)	NEUPOGEN	2018. 07. 18.	eljárás folyamatban	–

Részt vevő felek	Bioszimiláris termék	Referencia-termék	Benyújtás dátuma	Státusz/kimenetel	
				Kerületi bíróság döntése	Szövetségi Fellebbezési Bíróság döntése
21. Amgen – Apotex (a fentebb 3., ill. 5. szám alatt szereplő ügy folytatása)	LAPELGA™ (pegfilgrastim -bioszimiláris) (nincs törzskönyvi engedélye); GRASTOFIL™ (filgrastim -bioszimiláris) (nincs törzskönyvi engedélye)	NEULASTA; NEUPOGEN	2018. 08. 07.	eljárás folyamatban	–
22. AbbVie – Sandoz	HYMIROZ (adalimumab -bioszimiláris) (van törzskönyvi engedélye)	HUMIRA	2018. 08. 10.	a felek megállapodtak	–
23. Genentech – Samsung Bioe	SB3 (trastuzumab -bioszimiláris) (nincs törzskönyvi engedélye)	HERCEPTIN	2018. 09. 04.	eljárás folyamatban	–

5. táblázat: Bírósági szakaszba lépett patent dance eljárások az Egyesült Államokban

### 5.2.1. Amgen – Sandoz

Az FDA 1991-ben adott törzskönyvi engedélyt az Amgen által kifejlesztett *filgrastim* nevű biológiai gyógyszerre, amely NEUPOGEN néven került forgalomba. A filgrastimot alacsony neutrofilszám kezelésére alkalmazzák, amely állapot jellemzően kemoterápia, illetve HIV-fertőzés vagy AIDS esetén alakul ki. A Sandoz 2014-ben adott be biológiaigyógyszer-engedélyezési kérelmet a filgrastim bioszimilárisára, amelyet a hatóság 2015. március 6-án meg is adott. A Sandoz 2015. szeptember 3-án lépett piacra, terméke ZARXIO néven került kereskedelmi forgalomba.

A Sandoz ugyan időben értesítette az Amgent arról, hogy a gyógyszerengedélyezési hatóság befogadta kérelmét, de a törzskönyvezési engedély iránti kérelem részleteit és a termékére vonatkozó egyéb információkat nem kívánta megosztani az originális termék gyártójával, sőt, előre jelezte azt is, hogy amint törzskönyvet kap bioszimiláris termékére, azonnal piacra fog lépni.<sup>32</sup> Az utóbbi értesítést ismételten elküldte az Amgennek akkor, amikor a törzskönyviengedély-kérelem ügyében a hatóság pozitív döntést hozott.

Az Amgen szerint a Sandoz azzal, hogy nem adta át neki a BPCIA rendelkezései szerinti információkat az általa törzskönyveztetni kívánt termékről, és még a törzskönyv megszerzése előtt jelezte későbbi piacra lépési szándékát ezzel a termékkel, törvényt sértett. Az Amgen szerint továbbá a Sandoz bioszimiláris terméke bitorolja a filgrastim alkalmazási módjára vonatkozó szabadalmukat. A filgrastim gyártója az Észak-Kaliforniai Kerületi Bíróság elé vitte az ügyet, ahol – egyebek mellett – arra kérte a bíróságot, hogy kötelezze a Sandozt a BPCIA rendelkezései szerinti *patent dance*-be való belépésre, továbbá ideiglenes intézkedést kért annak érdekében, hogy megakadályozza a bioszimiláris filgrastimmal való piacra lépést. A Sandoz ezzel szemben annak megállapítását kérte, hogy a fent említett szabadalom érvénytelen, és bitorlás nem történt. A bíróság precedensértékű ítéletet hozott abban a tekintetben, hogy kinyilvánította: a bioszimilárisgyártónak lehetősége van arra, hogy a törzskönyviengedély-kérelem, illetve egyéb, a termékére vonatkozó információ originálisgyártó részére történő átadását megtagadja, viselve ezzel a *patent dance*-ben való részvételtől történő elzárkózás következményeit. A kerületi bíróság szerint az sem kifogásolható, ha a bioszimilárisgyártó már a törzskönyv megszerzése előtt értesíti az originális vetélytársat piacra lépési szándékáról.

Az Amgen fellebbezett az ítélet ellen, ezért az ügy a Szövetségi Fellebbezési Bíróságon folytatódott, amely helybenhagyta az alsóbb fokú bíróság ítéletének azt a részét, amely szerint a bioszimilárisgyártó számára nem kötelező a törzskönyviengedély-kérelem, illetve további, a bioszimiláris termékre vonatkozó információk átadása az originálisgyártó részére.

<sup>32</sup> Jeffrey R. Bousquet: Biosimilars and federal preemption in the USA. *Journal of Generic Medicines*, 2018 május, p. 1–7; Brenda Sandburg: Amgen v. Sandoz: Next Biosimilar Bout Begins Over State Law Claims, 2017: <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS121457/Amgen-v-Sandoz-Next-Biosimilar-Bout-Begins-Over-State-Law-Claims>.

Megváltoztatta azonban az ítélet azon részét, mely a piacra lépésről való értesítésre vonatkozik: ilyen értesítést ugyanis csak akkor küldhet a bioszimilárisgyártó, ha a törzskönyvi engedély már a birtokában van, egyben eltiltotta a Sandozt attól, hogy a forgalomba hozatalról szóló második értesítéstől számított 180 napon belül piacra lépjen termékével.

Mivel mindkét fél kérte az előbbi döntés felülvizsgálatát, az ügy a legfelsőbb bíróság (Supreme Court) elé került.<sup>33</sup> A bíróság szerint nem lehet fellépni az ellen a bioszimilárisgyártó ellen, aki nem lép be a *patent dance*-be, azaz nem küldi meg a törzskönyviengedélykérelmét a referenciatermék gyártójának. Egyúttal kimondta azt is, hogy a piacra lépést 180 nappal megelőző értesítés kiküldésének nem előfeltétele, hogy a bioszimilárisgyártó már rendelkezzen az FDA törzskönyvi engedélyével.

Az ügy még a legfelsőbb bíróság döntésével sem tekinthető lezártnak, ugyanis a bíróság visszaadta az ügyet a Szövetségi Fellebbezési Bíróságnak, hogy – a legfelsőbb bíróság véleményével összhangban – vizsgálja meg azt, hogy a BPCIA tartalmaz-e olyan rendelkezést, amely jogorvoslati lehetőségeket biztosít arra azt esetre, amikor a bioszimilárisgyártó megtagadja a *patent dance*-be való belépést.

### 5.2.2. Genentech – Amgen

Az AVASTIN a Genentech *bevacizumabot* tartalmazó originális terméke, amelyet az Egyesült Államokban 2014-ben törzskönyveztek. A bevacizumabot többféle daganatos megbetegedés és egyes szembetegségek kezelésére használják. Az Amgen által kifejlesztett bioszimiláris 2017. szeptember 14-én kapott törzskönyvi engedélyt, a termék MVASI néven kerülhet majd forgalomba.

A Genentech 2017. október 6-án beperelte az Amgent, amiért az rendelkezésére bocsátotta ugyan bevacizumab bioszimilárisának törzskönyvi dokumentációját, de minden további – a termék gyártásával kapcsolatos – információ átadását megtagadta.<sup>34</sup> Az originális termék gyártója szerint ezen információk hiányában nem állítható össze azoknak a szabadalmaknak a listája, amelyeket a bioszimilárisgyártó bitorol. A kerületi bíróság szerint az ügy érdemben nem különbözik az Amgen–Sandoz-ügytől, ahol a bioszimilárisgyártó nem kívánt részt venni a *patent dance* első lépésének számító információcserében, jelen esetben pedig nem szolgáltat elegendő információt. A bíróság a Genentech beadványát elutasította.

<sup>33</sup> Ameet Sarpatwari, Abbe R. Gluck, Gregory D. Curfman: The Supreme Court Ruling in Sandoz v Amgen – A Victory for Follow-on Biologics. JAMA Internal Medicine, 178. évf. 1. sz., 2018, p. 5–6.

<sup>34</sup> Bousquet: i. m. (32), p. 1–7; Jennifer Bachorik, Courtenay C. Birckerhoff: Will The Avastin Biosimilar Patent Dance Go On? Foley & Lardner LLP, 2017.

### 5.2.3. Amgen – Hospira

Az EPOGEN (PROCRIT) az Amgen biológiai gyógyszere, amelynek hatóanyaga az *epoetin alfa*. Az epoetin alfa elősegíti a vörösvértestek képzését, ennek megfelelően főbb indikációi a vérszegénység és a krónikus vesebetegség, de alkalmazzák kemoterápiás kezeléseket követően is. Az EPOGEN-t 1989. június 1-jén engedélyezte az FDA. A Hospira – melyet időközben a Pfízer felvásárolt – 2018. május 15-én kapott törzskönyvi engedélyt az epoetin alfa bioszimilárisára, 2018 novemberében pedig piacra is lépett a termékkel az Egyesült Államokban.

A Hospira ugyan megküldte az Amgennek a törzskönyvi beadványát, de további információkat nem adott meg a bioszimiláris termékről.<sup>35</sup> Az Amgen levelet küldött a Hospirának, melyben kifogásolta, hogy nem kapott információkat az epoetin alfa előállítására alkalmazott sejtenyészet összetételéről. A bioszimilárisgyártó válaszában kifejtette, hogy a sejtenyészet összeállításánál kereskedelmi forgalomban elérhető alapanyagokat alkalmazott, és az originátornak meg kell elégednie a törzskönyviengedély-kérelemben foglalt információkkal. A véleménykülönbség ellenére az Amgen összeállította három szabadalmat tartalmazó listáját, melyet a bioszimilárisgyártó elfogadott, majd kilépett a *patent dance*-ből. (A listán nem szerepelt olyan szabadalom, amely az Amgen által használt sejtenyészetet védi.) Az originátor a listázott szabadalmak közül kettővel (US5756349 és US5856298) kapcsolatban nyújtott be keresetet a Hospira ellen.

A kerületi bíróság előtti eljárásban az Amgen feltárássra vonatkozó kérelmet (discovery request) nyújtott be, amelyben azt kérte, hogy a Hospira tárja fel a gyártás során alkalmazott sejtenyészet összetételét, a Hospira azonban továbbra is visszautasította ezt. A bíróság szerint a sejtenyészetre vonatkozó információ nem tekinthető relevánsnak azzal a két szabadalommal kapcsolatban, amelyekre vonatkozóan az originátor a bitorlás megállapítását kérte. A Delaware-i Kerületi Bíróság végül a két szabadalom közül az egyik (US5856298) tekintetében megállapította a bitorlás tényét, és a Hospirát kártérítés megfizetésére kötelezte. A Hospira indítványát arra vonatkozóan, hogy a károkat ismételt mérjék fel, a bíróság elutasította.

Az ítélet ellen a Hospira fellebbezést nyújtott be, az ügy a Szövetségi Fellebbezési Bíróság előtt folytatódik. A bíróság azt a kérdést is vizsgálja, hogy az originátor felvehet-e olyan szabadalmat a szabadalmi listájára, amelyre vonatkozóan a bioszimilárisgyártótól nem kapott információt. (Az utóbbi elvet a szakirodalom „list it or lose it”, azaz „listázd vagy elveszíted” elv néven említi.) Amennyiben a bíróság a „list it or lose it” elvet tartja követendőnek, azaz megfelelőnek tartja olyan szabadalmak listára vételét is, amelyekkel kapcsolatban az originátor – megfelelő információ hiányában – legfeljebb csak feltételezni tudja, hogy azo-

<sup>35</sup> Jeffrey R. Bousquet: i. m. (32), p. 1–7.

kat a bioszimilárisgyártó bitorolja, a jövőben jóval terjedelmesebb és a bioszimilárisgyártó által nehezebben elfogadható szabadalmi listákat eredményezhet.

#### 5.2.4. Janssen – Celltrion

Az *infliximab* egy kiméra monoklonális antitest, amelyet autoimmun betegségek terápiájában alkalmaznak. A Janssen 1998-ban szerzett rá törzskönyvi engedélyt az Egyesült Államokban Crohn-betegség indikációban, melyet 2011-ig folyamatosan újabbakkal bővített, köztük pediátriai alkalmazásokkal is. A Celltrion *infliximab* bioszimilárisát (*infliximab-dyyb*) 2016. április 5-én törzskönyvezték, és 2016 novemberében, *INFLECTRA* néven került piacra az USA-ban.

A Celltrion megosztotta a Janssennel a törzskönyvi dokumentáció tartalmát, és a bioszimiláris termék gyártásáról is közölt információkat, aminek alapján a Janssen elkészítette a szabadalmi listát, és megküldte a Celltrion részére.<sup>36</sup> A Celltrion válaszában elfogadta a listát, de egyúttal közölte, hogy nem kíván a *patent dance* további lépéseiben részt venni. Az originátor ezt követően beperelte a Celltriont, hogy a bioszimiláris piacra lépésével keletkező profitvesztésből adódó kárigényét érvényesíteni tudja. Később szabadalom-bitorlásért is perelték a Celltriont (US6284471 és US7598083), melyek közül az előbbit a bíróság megsemmisítette, az utóbbi esetében pedig nem állapította meg a bitorlás tényét. A Massachusettsi Kerületi Bíróság döntése ellen a Janssen fellebbezett: az US6284471 sz. szabadalom megsemmisítése ügyében hozott döntést a Szövetségi Fellebbezési Bíróság is helybenhagyta, a US7598083 sz. szabadalom bitorlása ügyében még nem hozott döntést.

#### 5.2.5. Amgen – Apotex

A *pegfilgrastim* a *filgrastim* pegilált, azaz politetilén-glikollal kapcsolt formája, az Amgen 2002. január 31-én szerzett rá törzskönyvi engedélyt az Egyesült Államokban. Az Apotex bioszimilárisa, a *LAPELGA* 2014 decemberében megindított törzskönyvezési eljárása még folyamatban van. Az Apotex – a törzskönyvi dokumentáció megküldésével – belépett a *patent dance*-be, és egyszersmind értesítette is az originátort piacra lépési szándékáról.<sup>37</sup> Az Amgen kérelmére a kerületi bíróság ideiglenes intézkedést rendelt el, melynek értelmében az Apotex a törzskönyvi engedély megszerzése után még 180 napig nem léphet piacra.

Az Amgen egyben pert is indított az Apotex ellen, mivel úgy ítélte meg, hogy a bioszimilárisgyártó bitorolja az ő *pegfilgrastim*ra vonatkozó, US8952138 sz. szabadalmát. A szabadalom főigénypontja nem emlős sejtekben expresszázó fehérjék újbóli feltekeredésére

<sup>36</sup> Jeffrey R. Bousquet: i. m. (32), p. 1–7.

<sup>37</sup> Kathryn S. Beard: BPCIA's patent-dance rules clarified; notice allowed before FDA license received. Wolters Kluwer, 2017; <https://www.lifesciencesipreview.com/article/generic-competition-when-one-door-closes-another-opens>.

szolgáló módszerre vonatkozik, ahol a nem emlős sejtes rendszerben a koncentráció 2,0 g/L vagy ezt meghaladó. A Dél-Floridai Kerületi Bíróság ezt az igénypontot úgy értelmezte, hogy a fehérje feltekerését biztosító keverék koncentrációja a fehérjére nézve 1,0 g/L vagy e feletti. A bioszimilárisgyártó az originátor által összeállított szabadalmi listára adott válaszában az iménti koncentráció értékét még 0,9-1,4 g fehérje/L-ben határozta meg az általa alkalmazott rendszerre vonatkozóan, a bírósági szakaszban azonban már szakértői tanúvallomásokkal és gyártásközi mérési eredményekkel igyekezett alátámasztani, hogy az általa alkalmazott gyártási folyamat során a fehérjekoncentráció maximális értéke: 0,708 g/L. A korábban megadott koncentrációértékkel kapcsolatban pedig kifejtette, hogy az nem helytálló, mivel nem tiszta fehérjékre, hanem kétharmad rész vizet tartalmazó keverékre vonatkozik. A bíróság elfogadta az indoklást, döntése értelmében az Apotex nem bitorolja az US8952138 sz. szabadalmat.

Az Amgen fellebbezése után az ügy a Szövetségi Fellebbezési Bíróságon folytatódott annak vizsgálatával, hogy a bioszimilárisgyártó által a bírósági szakasz előtt küldött levelek tartalma mennyire tekinthető bizonyító erejűnek. Az alsóbb fokú bíróság állásfoglalása szerint ugyanis az említett levelek nem bizonyító erejűek, ezzel szemben a fellebbezési bíróság szerint ezek a dokumentumok nem hagyhatók figyelmen kívül, ugyanakkor bizonyítóerejük csekély annak fényében, hogy a szakértői vélemény szerint helytelen adatokat tartalmaznak. A Szövetségi Fellebbezési Bíróság az alsóbb fokú bíróság döntését helybenhagyta.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A bioszimiláris készítményekkel való piacra lépést 2010 óta ugyan törvény szabályozza az Egyesült Államokban, de mivel az originális biológiai gyógyszerekre vonatkozóan nincsenek olyan hivatalosan elfogadott szabadalmi listák, mint a kismolekulás originális gyógyszerek esetében, a bioszimilárisgyártók gyakran kerülnek szabadalmi viták kereszttüzébe. Az eredeti biológikumok gyártói jellemzően összetett szabadalmi portfólióval igyekeznek termékük oltalmát biztosítani, amelyben a termék összetételét védő szabadalomnak nincs olyan kitüntetett szerepe, mint egy kismolekulás készítmény esetében.

Bár a bioszimiláris gyógyszerekre vonatkozó törvény lehetőséget ad arra, hogy a szabadalmi vitáknak legalább egy részét szabályozott keretek között, a *patent dance* eljárás keretében folytassák le, magával az eljárással kapcsolatban sok a nyitott kérdés, amelyekre a folyamatban lévő *patent dance*-ek ügyében hozott bírósági ítéletek csak részben adtak választ, illetve a válaszok nem minden esetben jogerősek. Az eddigi ítéletek tükrében kijelenthetjük, hogy a bioszimilárisgyártónak lehetősége van dönteni arról, hogy egyáltalán részt kíván-e venni a *patent dance*-ben. A cégek általában azzal a stratégiai megfontolással választják az eljárásba való belépést, hogy ezzel lecsökkenthetik azoknak a szabadalmaknak a számát, amelyekkel kapcsolatban az originátor fellép ellenük. Ha a bioszimiláris termék gyártója nem lép be a *patent dance*-be, azzal azt kockáztatja, hogy amennyiben a piacra lépést kö-

vetően ideiglenes intézkedést rendelnek el ellene, mozgástere jóval szűkebb lesz, mintha élt volna az eljárásban való részvétel lehetőségével. Ha a *patent dance*-be való belépés mellett dönt, akkor abban a kérdésben is döntést kell hoznia, hogy milyen információkat oszt meg az eredeti biológiai gyógyszer gyártójával. Bár azzal, hogy kevesebb információt ad meg, azt kockáztatja, hogy az originátor minden lehetséges szabadalommal kapcsolatban bitorlási pert indít ellene. A bioszimilárisgyártó – a következmények vállalásával – bármikor kiléphet az eljárásból, melyet ezek a cégek gyakran meg is tesznek akkor, amikor az originátor rendelkezésükre bocsátotta az eredeti biológikumot védő szabadalmak listáját. Az eredetileg két szakaszból álló *patent dance* a piacra lépést 180 nappal megelőző értesítés korai kiküldésével egyetlen szakaszból álló eljárássá alakítható. A legfelsőbb bíróság ítélete alapján az iménti említett értesítés megküldéséhez a bioszimilárisgyártónak nem szükséges törzskönyvvel rendelkeznie.

Egyes bioszimilárisgyártók a fent említett bizonytalanságok és a költséges bírósági eljárások elkerülése érdekében a *patent dance*-ben való részvétel helyett az Egyesült Államok Szabadalmi és Védjegyhivatala előtt támadják meg a piacra lépésüket gátló szabadalmakat a megadás utáni, valamint a felek közötti felülvizsgálat keretében. Minél több szabadalomból áll azonban az eredeti biológiai gyógyszert védő szabadalmi portfólió, annál bonyolultabb azokat egyenként megtámadni a hivatal előtt.

Más bioszimiláris gyógyszert gyártó cégek mind a *patent dance*-t, mind a hivatal előtti felülvizsgálati eljárásokat elkerülve inkább az originátorral kötött, a piacra lépés dátumát kikötő licencszerződéseket részesítik előnyben.

A bioszimiláris termékek piacra lépését befolyásoló szabadalmi vitákkal kapcsolatban tehát továbbra is sok a nyitott kérdés, amelyekre a joggyakorlat alakulása és a bioszimiláris termékeket gyártó cégek ennek hatására folyamatosan alakuló stratégiai megfontolásai együtt adhatják meg a választ.