



ØSTRE LANDSRET KENDELSE

afsagt den 11. juli 2023

Sag BS-13247/2023-OLR
(10. afdeling)

Zentiva Denmark ApS
(advokat Anders Valentin og advokat Patris Hajrizaj)

mod

Novartis AG
og
Novartis Healthcare A/S
og
Novartis Pharma AG
(advokat Mikkel Vittrup og advokat Peter-Ulrik Plesner for alle)

Sø- og Handelsretten har den 28. februar 2023 afsagt kendelse i 1. instans (sag BS-12527/2022-SHR) som følger:

”Hvis Novartis AG, Novartis Pharma AG og Novartis Healthcare A/S senest den 10. marts 2023 stiller sikkerhed på 20.000.000 kr., vil retten meddele følgende forbud og påbud:

Zentiva Denmark ApS forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Fingolimod "Zentiva", jf. dansk specialitetsnummer 31752, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 2 959 894 er i kraft.

Zentiva Denmark ApS påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Fingolimod "Zentiva", jf. dansk specialitetsnummer 31752, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Zentiva Denmark ApS.

Zentiva Denmark ApS påbydes omgående at meddele over for Amgros I/S og alle hospitaler, hvortil leverancer af lægemidlet Fingolimod "Zentiva", jf. dansk specialitetsnummer 31752, er sket, at det ikke er muligt at indkøbe lægemidlet Fingolimod "Zentiva", jf. dansk specialitetsnummer 31752, så længe der er nedlagt midlertidigt forbud herimod.

Zentiva Denmark ApS påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Fingolimod "Zentiva", jf. dansk specialitetsnummer 31752, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Inden 14 dage skal Zentiva Denmark ApS betale 788.886 kr. i sagsomkostninger til Novartis AG, 788.886 kr. til Novartis Pharma AG og 788.886 kr. til Novartis Healthcare A/S.

Sagsomkostningerne forrentes efter rentelovens § 8 a."

Der er nedlagt forbud i overensstemmelse hermed ved Sø- og Handelsrettens kendelse af 9. marts 2023, efter at Novartis AG, Novartis Pharma AG og Novartis Healthcare A/S havde stillet den krævede sikkerhed.

Zentiva Denmark ApS har kæret kendelsen af 28. februar 2023.

Landsdommerne Malou Kragh Halling, Katja Høegh og Susanne Lehrer har deltaget i sagens afgørelse.

Kæremålet har været behandlet mundtligt.

Påstande

Kærende, Zentiva Denmark ApS ("Zentiva"), har nedlagt følgende påstande:

Påstand 1: Sø- og Handelsrettens kendelse af 28. februar 2023 i sag BS-12527/2022-SHR ophæves, og Novartis AG, Novartis Pharma AG og Novartis Healthcare A/S' begæring nægtes fremme, subsidiært stadfæstelse.

Påstand 2: Novartis AG, Novartis Pharma AG og Novartis Healthcare A/S skal in solidum tilbagebetale sagsomkostninger til Zentiva med i alt 2.377.071,30 kr. med tillæg af procesrente, principalt fra den 4. maj 2023, subsidiært fra den 1. juni 2023.

De indkærede, Novartis AG, Novartis Healthcare A/S og Novartis Pharma AG ("Novartis"), har påstået stadfæstelse. Hvis Zentivas principale påstand 1 tages til følge, er Novartis enig i, at Novartis skal tilbagebetale sagsomkostninger som anført i Zentivas påstand 2.

Zentiva har for landsretten som et nyt anbringende gjort gældende, at dansk patent nr. DK/EP 2 959 894 tillige er ugyldigt som følge af manglende basis. For landsretten har Zentiva frafaldet anbringenderne om, at rotteforsøget beskrevet i patentansøgningen er hypotetisk, og at det pågældende rotteforsøg ikke svarer til Novartis' interne rapport af 12. maj 2009 vedrørende EAE-rotteforsøg (D31). Frafaldet af disse anbringender gælder alene dette kæremål. ("D31" er ligesom øvrige nedennævnte "D..."-numre betegnelser for dokumenter, som har været fremlagt for EPO, og angiver det pågældende dokumentets bilagsnummer ved EPO).

Supplerende sagsfremstilling

Vedrørende stridspatentet og ansøgningsprocessen

Af den europæiske patentansøgning EP 2 959 894 A1 af 25. juni 2007, der er af-delt af den internationale stamansøgning WO 2008/000419, fremgår blandt andet:

“(54) S1P RECEPTOR MODULATORS FOR TREATING MULTIPLE SCLEROSIS

(57) The present invention relates uses of an S1 P receptor modulator such as 2-substituted 2-amino-propane-1,3-diol or 2-1 mino-propanol derivatives, e.g. a compound comprising a group of formula (X) for the treatment or prevention of a neo-angiogenesis associated with a demyelinating disease.

...

Description

[0001] The present invention relates to the use of an S1P receptor modulator in the treatment or prevention of neoangiogenesis associated with a demyelinating disease, e.g. multiple sclerosis.

...

[0007] Preferred S1P receptor modulators are e.g. compounds which in addition to their S1P binding properties also have accelerating lymphocyte homing properties, e.g. compounds which elicit a lymphopenia resulting from a re-distribution, preferably reversible, of lymphocytes from circulation to secondary lymphatic tissue, without evoking a generalized immunosuppression. Naïve cells are sequestered; CD4 and CD8 T-cells and B-cells from the blood are stimulated to migrate into lymph nodes (LN) and Peyer's patches (PP).

...

[0016] A preferred compound of formula I is 2-amino-2-tetradecyl-1,3-propanediol. A particularly preferred S1 P receptor agonist of formula I

is FTY720, i.e. 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl) ethyl]propane-1,3-diol in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form (referred to hereinafter as Compound A), e.g. the hydrochloride salt, as shown:

...

[0023] Multiple sclerosis (MS) is an immune-mediated disease of the central nervous system with chronic inflammatory demyelination leading to progressive decline of motor and sensory functions and permanent disability. The therapy of multiple sclerosis is only partially effective, and in most cases only offers a short delay in disease progression despite anti-inflammatory and immunosuppressive treatment. Accordingly, there is a need for agents which are effective in the inhibition or treatment of demyelinating diseases, e.g. multiple sclerosis or Guillain-Barré syndrome, including reduction of, alleviation of, stabilization of or relief from the symptoms which affect the organism.

[0024] Characteristic pathological features of demyelinating diseases include inflammation, demyelination and axonal and oligodendrocyte loss. In addition lesions can also have a significant vascular component. A firm link has recently been established between chronic inflammation and angiogenesis and neovascularization seems to have a significant role in the progression of disease.

...

[0025] It has now been found that S1P receptor modulators have an inhibitory effect on neo-angiogenesis associated with demyelinating diseases, e.g. MS.

[0026] In a series of further specific or alternative embodiments, the present invention provides:

1.1 A method for preventing, inhibiting or treating neo-angiogenesis associated with a demyelinating disease, e.g. MS, in a subject in need thereof, comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of an S1P receptor modulator, e.g. a compound of formulae I to IXb.

1.2 A method for alleviating or delaying progression of the symptoms of a demyelinating disease, e.g. multiple sclerosis or Guillain-Barré syndrome, in a subject in need thereof, in which method neo-angiogenesis associated with said disease is prevented or inhibited, comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of an S1P receptor modulator, e.g. a compound of formulae I to IXb.

1.3 A method for reducing or preventing or alleviating relapses in a demyelinating disease, e.g. multiple sclerosis or Guillain-Barré syndrome, in a subject in need thereof, in which method neo-angiogenesis associated with said disease is prevented or inhibited, comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of an S1P receptor modulator, e.g. a compound of formulae I to IXb.

1.4 A method for slowing progression of a demyelinating disease, e.g. multiple sclerosis or Guillain-Barré syndrome, in a subject being in a relapsing-remitting phase of the disease, in which method neo-angiogenesis associated with said disease is prevented or inhibited, comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of an S1P receptor modulator, e.g. a compound of formulae I to XIb.

1.5 A method as indicated above, wherein the S1P receptor modulator is administered intermittently. For example, the S1P receptor modulator may be administered to the subject every 2nd or 3rd day or once a week.

2. A pharmaceutical composition for use in any one of the methods 1.1 to 1.5, comprising an S1P receptor modulator, e.g. a compound of formulae I to IXb as defined hereinabove, together with one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers therefor.

3. An S1P receptor modulator, e.g. a compound of formula I to IXb as defined herein above, for use in any one of the methods 1.1 to 1.5.

4 An S1 P receptor modulator, e.g. a compound of formulae I to IXb as defined herein above, for use in the preparation of a medicament for use in any one of the methods 1.1 to 1.5.

[0027] Clinicians usually categorize patients having MS into four types of disease patterns:

- Relapsing-remitting (RR-MS): Discrete motor, sensory, cerebellar or visual attacks that occur over 1-2 weeks and often resolve over 1-2 months. Some patients accrue disability with each episode, yet remain clinically stable between relapses. About 85% of patients initially experience the RR form of MS, but within 10 years about half will develop the secondary progressive form.
- Secondary-progressive (SP-MS): Initially RR followed by gradually increasing disability, with or without relapses. Major irreversible disabilities appear most often during SP.
- Primary-progressive (PP-MS): Progression disease course from onset without any relapses or remissions, affecting about 15% of MS patients.
- Progressive-relapsing (PR-MS): Progressive disease from onset with clear acute relapses; periods between relapses characterized by continuing progression.

[0028] Accordingly, the S1P receptor modulators, e.g. a compound of formulae I to IXb as defined hereinabove, may be useful in the treatment of one or more of Relapsing-remitting (RR-MS), Secondary-

progressive (SP-MS), Primary progressive (PP-MS) and Progressive-relapsing (PR-MS).

[0029] In particular, the S1 P receptor modulators as described herein, e.g. TY720, i.e. 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl) ethyl]propane-1,3-dio, are useful for treating PP-MS.

[0030] Utility of the S1 P receptor modulators, e.g. the S1 P receptor modulators comprising a group of formula X, in preventing or treating neo-angiogenesis associated with a demyelinating disease as herein-above specified, may be demonstrated in animal test methods as well as in clinic, for example in accordance with the methods hereinafter described.

In vivo: Relapsing Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE)

[0031] Disease is induced in female Lewis rats by immunization with guinea pig spinal cord tissue emulsified in complete Freund's adjuvant. This results in an acute disease within 11 days, followed by an almost complete remission around day 16 and a relapse at around days 26. On day 26 rats are thoracotomized after having been deeply anesthetized with Isoflurane (3%, 20 L / min) and perfused through the left ventricle of the heart. The left ventricle is punctured with a 19 gauge needle from a winged infusion set (SV-19BLK; Termudo, Elkton, MD), which is connected to an airtight pressurized syringe containing the rinsing solution (NaCl 0.9% with 250,000 U/I heparin at 35°C). The right atrium is punctured to provide outflow, and the perfusate is infused under a precise controlled pressure of 120 mm Hg. The perfusion is continued for 5 min (at a constant rate of 20 ml/min) followed by a pre-fixation solution (2% formaldehyde in PBS at 35°C). Finally, up to 30 ml of polyurethane resin (PUII4; Vasqtec, Zurich, Switzerland) is infused at the same rate. After 48 h, the resin-filled brain and spinal cord are excised from the animal and the soft tissue removed by maceration in 7.5% KOH during 24 hr at 50°C. The casts are then thoroughly cleaned with and stored in distilled water before drying by lyophilization. These vascular casts are quantitated using micro computer tomography.

[0032] In this assay, a S1P1 receptor modulator, e.g. Compound A significantly blocks disease-associated neo-angiogenesis when administered to the animals at a dose of from 0.1 to 20 mg/kg p.o. For example, Compound A, in the hydrochloride salt form, fully blocks disease-associated angiogenesis and completely inhibits the relapse phases when administered daily at a dose of 0.3 mg/kg p.o. The same effect is obtained when Compound A, in the hydrochloride salt form, is administered p.o. at 0.3 mg/kg every 2nd or 3rd day or once a week.

C. Clinical Trial

[0033] Investigation of clinical benefit of a S1P receptor agonist, e.g. a compound of formula I, e.g. Compound A. 20 patients with relapsing-remitting MS receive said compound at a daily dosage of 0.5, 1.25 or 2.5 mg p.o. The general clinical state of the patient is investigated weekly by physical and laboratory examination. Disease state and changes in

disease progression are assessed every 2 months by radiological examination (MRI) and physical examination. Initially patients receive treatment for 2 to 6 months. Thereafter, they remain on treatment for as long as their disease does not progress and the drug is satisfactorily tolerated. Main variables for evaluation: Safety (adverse events), standard serum biochemistry and hematology, magnetic resonance imaging (MRI).

[0034] Daily dosages required in practicing the method of the present invention when a S1 P receptor modulator alone is used will vary depending upon, for example, the compound used, the host, the mode of administration and the severity of the condition to be treated. A preferred daily dosage range is about from 0.1 to 100 mg as a single dose or in divided doses. Suitable daily dosages for patients are on the order of from e.g. 0.1 to 50 mg p.o. The S1 P receptor modulator may be administered by any conventional route, in particular enterally, e.g. orally, e.g. in the form of tablets, capsules, drink solutions, nasally, pulmonary (by inhalation) or parenterally, e.g. in the form of injectable solutions or suspensions. Suitable unit dosage forms for oral administration comprise from ca. 0.1 to 30 mg, usually 0.25 to 30 mg S1 P receptor modulator, together with one or more pharmaceutically acceptable diluents or carriers therefore. As already mentioned, the S1 Preceptor modulator, e.g. Compound A, may alternatively be administered intermittently, e.g. at a dose of 0.5 to 30 mg every other day or once a week.

...

Claims

1. Use of an S1 P receptor modulator, e.g. a compound of formulae I to IXb as defined herein above, in the preparation of a medicament for preventing, inhibiting or treating neo-angiogenesis associated with a demyelinating disease, e.g. multiple sclerosis.

...

7. A method for preventing, inhibiting or treating neo-angiogenesis associated with a demyelinating disease, e.g. multiple sclerosis, in a subject in need thereof, comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of an S1P receptor modulator, e.g. a compound of formulae I to IXb as defined hereinabove."

Novartis rettede ved brev af 20. april 2012 (modtaget den 23. april 2012) henvendelse til Examining Division ved Den Europæiske Patentmyndighed ("EPO"), hvor den europæiske stamansøgning var under behandling, og anførte vedrørende nyhedskrav og behandling af neo-angiogenese som et nyt funktionelt teknisk træk blandt andet:

"With regard to Novelty, D1 [modhold] is then quoted as depriving claims 1 to 3, 5 and 7 to 13 of novelty (thus claims 4 and 6 are deemed novel).

However, in D1 only the treatment of autoimmune diseases is mentioned. What is not mentioned is the specific functional feature that the compounds act on angiogenesis. This is not merely a mechanism but an additional functional technical feature which distinguishes the present claims from the disclosure in D1.

...

However, in view of the novel finding of an effect on angiogenesis which is included as a functional feature in the present claims and which was not at all suggested by the prior art cited, it is represented that the present invention as claimed now is inventive over the prior art where merely effects on lymphocytes (which do not form blood vessels) are described."

Examining Division ved EPO afviste Novartis' synspunkt herom ved meddelelse af 28. november 2014, som lyder:

" ...

1.1 Nowhere in the application as originally filed a basis for the term "angiogenesis" used in claims 5 and 6 can be found. As a matter of fact, the application as filed always refers to angiogenesis associated with a demyelinating disease. The omission of the feature "associated with a demyelinating disease" results in an undue generalisation extending beyond the content of the application as filed.

...

In his letter dated 23.04.2012 the applicant argued that D1 and D3 do not mention the specific functional feature that the compounds act on angiogenesis. The applicant stated: "This is not merely a mechanism but an additional functional technical feature which distinguishes the present claims from the disclosure in D1". However, no evidence-/arguments have been provided in support of this statement. In the absence of such evidences/arguments, the effect on angiogenesis is only regarded as an additional item of knowledge about a further mechanism of action underlying the known therapeutic use. Therefore, although it concerns a specific aspect of the known use, the use specified in claim 1 (prevention, inhibition or treatment of neoangiogenesis associated with a demyelinating disease), is not actually different from the known use (treatment of autoimmune e diseases).

In addition to that, attention is drawn to the fact that the experiments on file only demonstrate the beneficial effects of FTY720 on multiple sclerosis. No data are provided showing that the claimed compounds act on angiogenesis."

Af Examining Divisions skriftlige begrundelse af 19. november 2020 for afgørelse af 12. november 2020, hvorved ansøgningen om stridspatentet blev afvist, fremgår blandt andet:

“16 **Main request: claim 1 as filed on the 18th November 2019**

16.1 **Amendments (Articles 76(1) & 123(2) EPC)**

16.1.1 A basis for the subject matter of modified claim 1 is to be found in the description as filed on page 13 in the first three lines after the heading "C. Clinical Trial" which is just over half way down the page. This provides the basis for a "Compound A" being used in a dose of 0.5 mg p.o for use in a treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Compound A is disclosed on page 9 (end) as being the 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1,3-diol compound in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form.

16.1.2 A single selection is carried out (from the original version) in that the dose of 0.5 mg p.o is claimed. The trial described on page 13 of the description as filed refers to three seemingly equally preferred dosages: 0.5, 1.25 and 2.5 mg p.o. The selection of the 0.5 mg p.o value is within the criteria of the allowability of amendments under Article 123(2) EPC in that a selection is made from a single list.

16.1.3 A basis for the subject matter of modified claim 1 is to be found in the parent application in the same location as that of the present application (pages 9 and 13).

16.1.4 The claim of the main request is thus considered by the examining division to meet the requirements of Articles 76(1) and 123(2) EPC.”

I "data sheet" til Technical Board of Appeals afgørelse af 8. februar 2022 er som "relevant legal provisions" anført artikel 83 (tilstrækkelig beskrivelse), artikel 54 (nyhed) og artikel 56 (opfindeshøjde) i Den Europæiske Patentkonvention.

Afsnit 5 om "Sufficiency of disclosure of the claimed invention (article 83 EPC)" i den skriftlige begrundelse offentliggjort den 3. juni 2022 for Technical Board of Appeals afgørelse af 8. februar 2022, som delvist er citeret i Sø- og Handelsrettens kendelse, lyder i sin helhed som følger:

“5.1 The single claim of the main request ("claim 1") is drawn up as a purpose-related product claim in accordance with Article 54(5) EPC. It is directed to the SIP receptor modulator fingolimod in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form ("fingolimod (salt)") for use in the treatment of RRMS at a daily dosage of 0.5 mg (see point II. above).

- 5.2 In accordance with the settled case law of the boards, attaining the claimed therapeutic effect is a functional technical feature of claims directed to medical uses (see for example T 609/02 of 17 October 2005, Reasons: 9).
- 5.3 As a consequence, under Article 83 EPC, unless already known to the skilled person at the filing date, the application as filed must disclose the suitability of fingolimod (salt) at an oral daily dose of 0.5 mg for the claimed therapeutic application. Post-published evidence may be taken into account but only to back up the findings in the application as filed and not to establish sufficiency of disclosure on its own.

Fingolimod in the context of MS

- 5.4 In the case at hand, the appellant submitted that the following findings on fingolimod were disclosed in the prior art.
- (a) The lowest effective dose of fingolimod reported in animal models of EAE was 0.1 mg/kg/day p.o. (see document D14, page 17, left-hand column, last paragraph, first sentence).
 - (b) From these models, a threshold of about 70% depletion of peripheral lymphocytes was believed to be required to see any efficacy (see document D28, paragraph bridging pages 118 and 119).
 - (c) The claimed dose of 0.5 mg of fingolimod had been shown not to meet this threshold in stable transplant patients (see document D27, Figure 1) and acute transplant patients (see document D26, Figure 7A)
 - (d) Pharmacokinetic and pharmacodynamic outcomes following single- or multiple-dose administration of fingolimod in transplantation patients could be extrapolated to patients with MS (see document D23, page 162, right-hand column, second full paragraph).

On the basis of these facts, the board concludes that the prior art does not support the suitability of the claimed dosage regimen for the claimed therapeutic application.

- 5.5 On the basis of these facts, the board concludes that the prior art does not support the suitability of the claimed dosage regimen for the claimed therapeutic application.

The disclosure of the application

- 5.6 However, in the case at hand the information presented in the application as filed is sufficient by itself to support the suitability of the claimed dosage regimen of fingolimod for the claimed therapeutic application under the aspect of sufficiency

of disclosure. In other words, the information provided in the application as filed makes it at least plausible that the dosage regimen of fingolimod (salt) recited in claim 1 constitutes an effective therapy of RRMS. As a consequence, the outcome of referral G 2/21, currently pending before the Enlarged Board of Appeal (see also OJ EPO 2021, A102), is not decisive for the decision in the present case. The board was thus able to decide the present case without having to wait for the outcome of this referral first.

- 5.7 The reasons for acknowledging initial plausibility of the claimed medical use are as follows.
- 5.8 The appellant relied on the animal study disclosed in the application as filed (see page 12, last paragraph to page 13, second paragraph) to support its case.
- 5.9 This study ("EAE study") aims at determining the effects of "Compound A, in the hydrochloride salt form" (i.e. fingolimod hydrochloride; see page 9, last paragraph of the application), on neo-angiogenesis associated with relapsing EAE in rats. To this end, female Lewis rats were immunised with guinea pig spinal cord tissue emulsified in complete Freund's adjuvant. This immunisation caused an acute disease within 11 days, followed by an almost complete remission around day 16 and a relapse at around day 26 (see page 12, last paragraph).
- 5.10 The results of the EAE study are disclosed on page 13, second paragraph of the application. This passage reads as follows.
- "In this assay, a S1P1 receptor modulator, e.g. Compound A significantly blocks disease associated neo-angiogenesis when administered to the animals at a dose of from 0.1 mg to 20 mg/kg p.o. For example, Compound A, in the hydrochloride salt form, fully blocks disease associated angiogenesis and completely inhibits the relapse phases when administered daily at a dose of 0.3 mg/kg p.o. The same effect is obtained when Compound A, in the hydrochloride salt form, is administered p.o. at 0.3 mg/kg every 2nd or 3rd day or once a week."*
- 5.11 In the appellant's view, the study's finding that the administration of a weekly oral dose of 0.3 mg/kg of fingolimod hydrochloride to rats with EAE fully blocks disease-associated angiogenesis and completely inhibits the relapse phases translates into the suitability of the claimed dosage regimen of fingolimod (salt) for the therapeutic treatment of RRMS in humans.
- 5.12 Upon comparing the subject-matter of claim 1 with the aforementioned finding of the EAE study, the board notes two significant differences, namely:
- (a) the disease, i.e. RRMS versus EAE in Female Lewis rats ("point 1")

(b) the dosage regimen of fingolimod (salt), i.e. 0.5 mg daily per os versus 0.3 mg/kg weekly per os ("point 2")

5.13 The board agrees with the appellant that, despite these differences, the results of the EAE study, based on a weekly oral dose of 0.3 mg/kg of fingolimod hydrochloride, make it plausible that an oral daily dose of 0.5 mg fingolimod (salt) provides the claimed therapeutic activity in human RRMS patients.

5.14 The reasons are as follows.

With regard to point 1 – Suitability of the rodent model used in the EAE study as an animal model for RRMS

5.15 As correctly observed by the appellant, the EAE model is a well-known and widely used animal model of MS in the prior art (see document D23, page 162, right-hand column, first full paragraph, second sentence and document D44, page 203, first full paragraph, first sentence). Figure 1 of document D44 depicts the different phases in the development of EAE as follows.

[figur udeladt]

5.16 Hence, like the EAE model disclosed in the application (see point 5.9 above), the EAE model reported in document D44 includes a first attack, followed by remission and a relapsing phase. This latter phase exhibits lower disease activity than the preceding first attack (see Figure 1 above). However, in the absence of any evidence to the contrary, the board is satisfied that the EAE model is suitable for testing therapies targeting both the phase of first attack and the relapsing phase.

5.17 As regards the correlation between the different phases in EAE development and MS, document D44 (see page 203, first full paragraph, lines 12 to 13) teaches that most probably the MS patient was in the stage after the first attack in the EAE model.

5.18 As a consequence, the board is satisfied that the EAE model used in the EAE study is suitable for studying the therapeutic benefit of fingolimod in human patients with RRMS.

With regard to point 2 – Plausibility of attaining a therapeutic benefit in RRMS patients with the claimed dosage regimen of fingolimod (salt) on the basis of the technical effects observed in the EAE rat study with a weekly oral dose of 0.3 mg/kg fingolimod hydrochloride

5.19 In this respect, the appellant essentially argued as follows.

- (a) The technical effects of full blocking of disease-associated neo-angiogenesis and complete inhibition of the relapse phases observed in the EAE study with a weekly oral fingolimod dose of 0.3 mg/kg translated to a seven-fold lower daily dose of fingolimod hydrochloride, i.e. about 0.042 mg/kg ("point 2.1") .
- (b) This daily dose, in turn, was 58% lower than the lowest daily dose previously reported for providing clinical benefit in rat EAE studies of 0.1 mg/kg. Likewise, a daily dosage of 0.5 mg in humans was 60% lower than the lowest human dosage which had been shown to be therapeutically effective in the treatment of RRMS before the priority date of the application, i.e. 1.25 mg/day. In view of this same proportional reduction of the known effective doses in EAE rats and RRMS patients, it was plausible that a 0.5 mg daily dosage in humans would block RRMS-associated angiogenesis and inhibit relapses to the same degree as higher doses ("point 2.2").

5.20 On the basis of the facts on file, the board accepts the appellant's position. The reasons are as follows.

With regard to point 2.1 - Translation of the technical effects reported in the application with a weekly oral dose of 0.3 mg/kg of fingolimod hydrochloride to a seven-fold lower daily dose (i.e. about 0.042 mg/kg) of fingolimod hydrochloride

5.21 This issue is addressed in detail in declaration D43 by Professor van der Graaf. In paragraphs 34 to 36 of this document. Professor van der Graaf discusses the pharmacokinetic data disclosed in document D23 (see table 3), pointing in particular to the following findings reported in D23.

- (a) The pharmacokinetic characteristics C_{max} and AUC of fingolimod exhibit dose-proportionality over the dose ranges of 0.25 to 3.5 mg both in healthy subjects and transplant patients.
- (b) The pharmacokinetic outcomes measured are not affected by disease status and may therefore be extrapolated to the MS patient population.

5.22 In view of the foregoing, it is plausible that:

- (a) an oral daily dose of about 0.042 mg/kg of fingolimod hydrochloride will produce the same overall body exposure to the drug (expressed as AUC) as a seven-fold higher oral weekly dose of 0.3 mg/kg of fingolimod hydrochloride
- (b) the C_{max} of a daily dose of about 0.042 mg/kg of fingolimod hydrochloride will be proportionally lower than

the C_{max} of the seven-fold higher weekly dose of 0.3 mg/kg of fingolimod hydrochloride

- 5.23 In the oral proceedings, the appellant alleged that the AUC was decisive for obtaining full blocking of disease-associated neo-angiogenesis and complete inhibition of the relapse phases, and not the C_{max}. To support its case, the appellant relied, inter alia, on paragraph 52 of document D43. This paragraph includes the following passage.

"The skilled person would expect the therapeutic effects of FTY720 to be more closely linked with AUC, based on the relevant biological pathways for this drug, i.e., exposure over time is likely to be the most relevant factor for these effects. In relation to lymphocyte homing and circulation, and neoangiogenesis (the pathways that the Patent Application explains are targeted by FTY720) it is unlikely that the relevant effects would be lost when switching from a 7- fold higher weekly dose to a lower,, equivalent, daily dose."

There is a time period associated with sequestration of lymphocytes into the lymph nodes following dosing with FTY720. The reverse process, release of lymphocytes back into circulation, will not take place instantly. Similarly for angiogenesis, when sufficient levels of FTY720 are present, the biological signals leading to angiogenesis will be blocked. Then, when FTY720 levels eventually drop, there will be a delay until a signal triggers angiogenesis and the process of forming new blood vessels itself will take some time."

- 5.24 The board does not have any reason to doubt Professor van der Graaf's explanations. The board therefore accepts as plausible that a daily oral dose of about 0.042 mg/kg of fingolimod hydrochloride will give rise to the same technical effects as those reported in the application with a weekly oral dose of 0.3 mg/kg of fingolimod hydrochloride, i.e. full blocking of disease-associated neo-angiogenesis and complete inhibition of the relapse phases.

With regard to point 2.2 - Transferability of the technical effects of full blocking of disease-associated neo-angiogenesis and complete inhibition of the relapse phases observed in the EAE study to a 0.5 mg oral daily dose of fingolimod (salt) administered to human patients with RRMS

- 5.25 The appellant bases its argument in support of plausibility of the therapeutic activity of the claimed dosage regimen in human RRMS patients on the observation that the claimed oral daily dose of 0.5 mg of fingolimod (salt) represents the same proportional reduction from the lowest oral fingolimod dose previously reported to provide clinical benefit in this patient group as the aforementioned oral daily dose of 0.042 mg/kg in EAE rats does in respect of the lowest known efficacious oral dose of fingolimod in this species (i.e. a proportional reduction of 60% and 58% respectively, see point 5.19 above).

...

- 5.28 Under these circumstances, post-published evidence may be taken into account (see point 5.3 above). In this context, the appellant referred, *inter alia*, to document DII. This document discloses the results of a clinical study in 1153 patients with RRMS who had a recent history of at least one relapse. Patients received either oral fingolimod at a daily dose of either 1.25 mg or 0.5 mg or intramuscular interferon beta-la (an established therapy for MS) at a weekly dose of 30 µg. Figure 2A illustrates a significantly greater reduction in the annualised relapse rates in both fingolimod groups than in the interferon group, confirming the results of the EAE study reported in the application.
- 5.29 In view of the preceding considerations, the board is satisfied that the subject-matter of claim 1 is disclosed in a manner sufficiently clear and complete for it to be carried out by a person skilled in the art within the meaning of Article 83 EPC."

Der er for landsretten fremlagt yderligere tredjepartsindvendinger af 2. november og 23. december 2021 for Technical Board of Appeal samt udateret meddelelse fra Examining Division, efter det oplyste af 1. september 2022, hvori det hedder:

"Relevance of third-party observations after that of the 22nd June 2022

The third party observations up to and including that of the 22nd June 2022 have been taken into consideration in the Communication according to Rule 71(3) EPC dated 18.08.2022.

Concerning the third party observations of the 28th July 2022, 29th July 2022, 8th August 2022, 12th August 2022, 19th August 2022, 22nd August 2022 and 30th August 2022:

The Board of Appeal in T 0108/21 remitted the case to the examining division for adaptation of the description.

The examining division is bound by the *ratio decidendi* of the Board which is enshrined in Art. 111 (2) EPC, in as far as the facts are the same.

The third party objections do not address the adaptation of the description.

The third party observations have been considered carefully, and are not found to raise further objections which could be considered to alter the facts of the case, and are thus not considered to hinder the processing of a communication under Rule 71(3) EPC."

Kendt teknik og sagkyndige erklæringer

Den artikel fra 1990, som er citeret i SØ- og Handelsrettens kendelse s. 39 uden angivelse af forfatternavn, er af Pender m.fl.

I tillæg til det uddrag af artiklen af Webb m.fl. fra marts 2004 (D28), der er citeret i SØ- og Handelsrettens kendelse, fremgår følgende af artiklen under pkt.

3.4., "Lymphopenia in FTY-treated mice":

"When FTY-P dosing was terminated at day 25, the Lymphopenia was reversed. This occurred with a significant delay compared with the reemergence of clinical signs, such that at the highest dose, the numbers of peripheral lymphocytes at day 30 remained as low as they had been at day 20 (Fig. 6B). However, by this day, the clinical scores in this group had already reached a mean of about 2 (compare with <0.5 at day 20, Fig. 5A) and thus there was an incomplete temporal match between the measures of lymphopenia and clinical score."

Det fremgår i tillæg til det af SØ- og Handelsretten citerede yderligere af artiklen af Park m.fl. fra 2005 (D26), at det i det indledende "Abstract" konkluderes:

"Using lymphopenia as an FTY720 PD surrogate marker, high % reductions (-80%) in peripheral lymphocytes are required to achieve best efficacy to prevent acute allograft rejection."

I det afsluttende "Discussion"-afsnit i artiklen anføres det endvidere i tillæg til det af SØ- og Handelsretten citerede:

"Finally, relationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics are useful to find ideal doses to produce the desired effect. However, it is still important to determine the relationship between the pharmacodynamic effect and efficacy and safety, which is the ultimate goal of pharmacology."

Desuden fremgår det af artiklen, at ud af de 23 nyretransplanterede patienter, der indgik i forsøget, havde 4 patienter modtaget en dosis på 0,5 mg fingolimod. Der er enighed om, at cirkelmarkeringerne i artiklens figur 7 A således ikke angiver antallet af patienter i forsøget, men alene er udtryk for en model.

Novartis har yderligere henvist til en erklæring af 25. maj 2023 udarbejdet af Dr. Ursula Kinkeldey og til en supplerende erklæring af 6. juni 2023 udarbejdet af professor Pieter van der Graaf.

Udenlandske afgørelser

Der er i tillæg til de i den kærede kendelse nævnte afgørelser truffet afgørelse i lignende forbuds- og påbudssager ved følgende afgørelser (engelske oversættelser er indleveret af afgørelserne på andre sprog end svensk. De pågældende

retter er nedenfor betegnet svarende til, hvad der fremgår af disse oversættelser):

- Afgørelse af 4. november 2022 fra Riga City Court
- Afgørelse af 13. marts 2023 fra District Court of Warzaw (alene begrundelsen fremlagt)
- Afgørelse af 22. marts 2023 fra Paris Court of Appeal
- Afgørelse af 24. marts 2023 fra Commercial Court no. 5 of Barcelona
- Afgørelse af 31. marts 2023 fra Municipal Court in Prague
- Afgørelse af 24. april 2023 fra Svea Hovrätt, Patent- och marknadsöverdomstolen
- Afgørelse af 17. maj 2023 ved Retten i Athen
- Afgørelse af 19. maj 2023 fra Stockholms Tingsrätt, Patent- och marknadsdomstolen.

Forklaringer

Vidnerne professor Gavin Giovannoni, professor Paolo Muraro, professor Per Soelberg Sørensen og professor Pieter van der Graaf har afgivet supplerende forklaring.

Professor Gavin Giovannoni har supplerende forklaret blandt andet, at der i forsøget omtalt i artiklen af Webb m.fl. fra 2004 er anvendt SJL-mus, fordi det er en *relapsing* model (model med tilbagefald) og dermed den musemodel, der kommer tættest på en efterligning af patienter med multipel sklerose. Markeringerne med stjerne i figur 5B angiver, at der er en statistisk signifikant forskel i forhold til kontrolgruppen. Der kan godt foreligge en signifikant forskel med meget lille klinisk betydning. Figur 5A og 5B ændrer ikke hans vurdering af anvendeligheden af den tærskel på 70 %, der omtales i artiklens konklusion. Konklusionen er baseret på det samlede forsøg. Den omstændighed, at mus har højere lymfocytantal end mennesker, betyder ikke, at 70 %-tærsklen ikke er relevant for mennesker med multipel sklerose. Det er uanset forskellen på lymfocytallene muligt at udlede nogle antagelser vedrørende tærsklens betydning for mennesker. Det i artiklen anførte forbehold med hensyn til korrelationen mellem lymfocytreduktion og klinisk virkning ændrer heller ikke hans vurdering af 70 %-tærsklen, som er baseret på samtlige data og ikke blot et enkelt aspekt.

I forsøget omtalt i artiklen af Kahan m.fl. fra 2003 er baseline (basislinjen) fastlagt på grundlag af målinger af lymfocytallet hos den enkelte forsøgsdeltager. Baseline benyttes som et referencepunkt i forhold til alle andre målinger i forsøget. Dette er en standardmetode inden for farmakodynamik. Metoden med baseline giver et mere solidt resultat og muliggør en reduktion af antallet af deltagere i forsøget, uden at det går ud over den statistiske værdi. En sammenligning med patientens egen baseline er derfor at foretrække. Den omstændighed,

at nyretransplantationspatienterne i f.eks. Kahan-artiklen har modtaget anden behandling forud for forsøget med fingolimod, påvirker ikke resultatet af forsøget, da der er tale om et *add-on*-forsøg, hvor lægemidlet tilføjes de andre lægemidler, som patienten allerede indtager, hvorefter virkningerne for patientens lymfocytal vurderes.

Det er svært at sammenligne målingerne af koncentrationen af lægemidlet i blodet i de to forsøg, der er omtalt i henholdsvis abstractet af Park m.fl. fra 2003 og abstractet af Kovarik m.fl. fra 2005. Det skyldes blandt andet, at forsøgsparticipanterne modtog forskellige doser i de to forsøg. I Kovarik-forsøget var dosis 25 % højere end i Park-forsøget. Dette kan forklare noget af forskellen på de målte koncentrationer. Derudover kan der være tale om såkaldt *assay variation*, dvs. variationer mellem de forskellige prøver, samt variationer mellem patienterne. Jo flere patienter, der deltager i forsøget, desto lavere bliver standardafvigelsen. I Kovarik-forsøget er standardafvigelsen meget stor, hvilket indikerer, at det har været stor variabilitet (udsving) i det pågældende studie. I Park-forsøget er standardafvigelsen meget lille. Det er ikke sandsynligt, at de forskellige måleresultater skyldes, at der er tale om forskellige patientgrupper. Forskellen har snarere noget at gøre med antallet af deltagere. Forsøgene vedrører koncentrationen af lægemiddel i blodet og har ikke noget med lymfocytter at gøre. Det er rigtigt, at forsøgenes varighed potentielt kan have betydning for resultatet. Patienternes stofskifte, dvs. nedbrydningen af stoffet, er en faktor i den forbindelse. Han er enig i konklusionen i artiklen af Dumont fra 2005, der henviser til Park-abstractet. Han mener også, at konklusionen kan overføres til behandling af patienter med relapsing-remitting multipel sklerose ("RRMS"). Fagmanden vil have svært ved at udlede noget om, hvilken dosis der er egnet, på grundlag af Kovarik-abstractet, da der ikke fremgår noget om, hvilke doser der er allokeret til de enkelte kvintiler, som nævnes i abstractet. Det er derfor vanskeligt at drage konklusioner ud fra kvintilerne.

Resultater fra rotteforsøg kan være relevante ved vurderingen af, om en lavere dosis vil være virkningsfuld på mennesker. Det er standardpraksis at ekstrapolere fra rotteforsøg ved anvendelse af en konverteringsfaktor. Selv hvis der foreligger data fra forsøg med mennesker, er det relevant også at inddrage data fra rotteforsøg, da data anses som en helhed. Det fremgår af afsnit [0032] i beskrivelsen i stamansøgningen, at fingolimod har klinisk virkning ved ugentligt indtag, uanset at fingolimod nedbrydes efter ca. 3 dage i rotter. Virkningen af et lægemiddel kan være længere end lægemidlets nedbrydning i kroppen (stofskiftet). Begrebet "behandling" omfatter efter hans opfattelse et lægemiddel, en procedure eller en strategi, som medfører en klinisk fordel for patienten. Med andre ord indebærer begrebet en positiv respons på en intervention. Behandling indikerer en gavnlig virkning.

Patentansøgningen af 25. juni 2007 vedrører ifølge beskrivelsens afsnit [0001] en opfindelse, der består i at behandle eller forebygge neo-angiogenese forbundet med demyeliniserende sygdom. Sygdommen, der henvises til, er blandt andet multipel sklerose. Neo-angiogenese er en proces eller virkningsmekanisme og ikke i sig selv en sygdom. Han forstår ansøgningen sådan, at de kemiske forbindelser og doser, der nævnes heri, vurderes at være behandlingsegne og at have terapeutisk virkning. Beskrivelsens afsnit [0023] beskriver sygdommen multipel sklerose og behovet for en ny behandling. I beskrivelsens afsnit [0007] omtales et virkningsmiddel, der består i binding og sekvestrering af lymfocytter, dvs. lymfocytreduktion. I beskrivelsens afsnit [0025] omtales et andet virkningsmiddel – i tillæg til lymfocytreduktion – som består i at hindre neo-angiogenese. Beskrivelsens afsnit [0028] omtaler en gruppe af forbindelser, herunder fingolimod, som er nævnt i beskrivelsens afsnit [0016]. Der er i afsnit [0028] tale om et generelt udsagn, som også vedrører andre kemiske forbindelser end fingolimod. Beskrivelsens afsnit [0030] omtaler tilsvarende en gruppe af forbindelser, inklusiv fingolimod, som modvirker neo-angiogenese forbundet med demyeliniserende sygdom. Her omtales også dyremodeller. Der gives ikke udtryk for nogen tvivl med hensyn til forbindelsernes egnethed til behandling af multipel sklerose. Tværtimod antyder angivelsen "may be demonstrated", at det er egnet. Beskrivelsens afsnit [0033] giver ikke udtryk for, at en af de tre doser på henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg oralt indtaget er at foretrække i forbindelse med de kliniske forsøg. Der er ikke anført noget om forventede resultater. Han forstår det, der er anført til sidst i samme afsnit, således, at patienterne kun må fortsætte med at modtage samme dosis, så længe der er en dokumenterbar effekt. I punktet beskrives det desuden, hvordan de kliniske forsøg skal påvise de terapeutiske virkninger af fingolimod til behandling af relapsing-remitting multipel sklerose. Alle de doser, der er anvendt i rotteforsøgene, omtales i beskrivelsens afsnit [0031] og [0032] som virkningsfulde. Dette understøtter sammen med det i afsnit [0030] anførte, at de doser, der er nævnt i afsnit [0033], vil virke på mennesker. Efter hans opfattelse vil fagmanden på baggrund af patentansøgningen forstå, at 0,5 mg fingolimod indtaget som daglig oral dosis kan anvendes til behandling af RRMS. Der udtrykkes ingen tvivl herom i ansøgningen.

Den i Sø- og Handelsretten dissentierende dommers begrundelse ændrer ikke hans opfattelse, hvorefter fagmanden ikke på baggrund af enten Novartis' pressemeddelelse af 6. april 2006 eller Novartis' præsentation ville forvente, at 0,5 mg fingolimod ville være virkningsfuld i behandlingen af RRMS. Det er ikke muligt at vurdere den kliniske virkning eller behandlingseffekten af en lavere dosis ud fra placeringen af doserne 1,25 mg og 5 mg på dosis-responskurven. Den amerikanske Food and Drug Administration ("FDA") blander sig typisk ikke i etiske overvejelser, men overlader afgørelsen af sådanne spørgsmål til internationale "review boards".

Han fastholder det anførte i hans erklæring af 20. oktober 2022, pkt. 47 og 48, hvor det fremgår: "However, the Skilled Neurologist would not discard information on neoangiogenesis on the basis that its role in the disease was not certain. They would still read this data with interest" og "However, I would add that the description of the EAE experiments and results disclose new technical information regard the prevention and reduction of formation of new blood vessels as a result of the administration of fingolimod in EAE rats." Lymfocytallet hos nyretransplantationspatienter kan som følge af anden tidligere medicinering godt være en smule lavere end hos multipel sklerose-patienter. Webb-forsøget var et rotteforsøg. Forsøget omfattede i alt fire dyr med 2-3 replikanter. Park-forsøget omfattede 23 transplantationspatienter. Forsøget, som omtales i Kovarik-abstractet, omfattede 281 multipel sklerose-patienter. Til vurdering af en terapeutisk effekt vil forsøg med mennesker altid være at foretrække frem for dyreforsøg. Antallet af deltagere eller dyr i et forsøg fastsættes ud fra det mindste antal, der kan give et sikkert resultat. Han er enig i, at Kovarik-abstractet peger i retning af, at lavere doser skal undersøges. Abstractet giver dog færre oplysninger end Novartis' senere pressemeddelelse, som indeholder oplysning om de konkrete doser.

Det er korrekt, at det på side 20 i Novartis' præsentation beskrives, at forekomsten af infektioner var ca. 10 procentpoint lavere hos de patienter, der modtog den lavere dosis på 1,25 mg i forhold til den højere dosis på 5 mg. Han er enig i det, der er anført i artiklen af Sibley m.fl. fra 1993 om, at forsøg har vist, at virale infektioner udløser attacker hos patienter med multipel sklerose. Det gælder dog kun patienter, som ikke er i behandling. Nyere data fra efter 2006 har vist, at infektioner ikke i samme grad udløser attacker hos patienter, som modtager behandling.

Professor Paolo Muraro har supplerende forklaret blandt andet, at han i Sø- og Handelsretten rettelig forklarede, at såfremt en medtaget dosis vurderes at være ineffektiv, vil den reelt udgøre en ekstra placebogruppe i forsøget.

Neo-angiogenese spiller gennemgående en hovedrolle i patentansøgningen.

Novartis' præsentation indeholder flere relevante oplysninger end Novartis' pressemeddelelse med hensyn til at vurdere den effektive virkning af et dagligt indtag af 0,5 mg fingolimod. Han er enig i, at side 26 i Novartis' præsentation må forstås sådan, at FDA var enig i at teste en dosis på 0,5 mg i fase III-forsøget, og at test af lavere doser end 0,5 mg blev foreslået. Det er hans opfattelse, at det anførte på side 26 er udtryk for en rimelig forventning om, at en dosis på 0,5 mg vil have terapeutisk effekt. Han er også enig i, at der på side 11 og 23 i præsentationen omtales daglige doser på henholdsvis 1,25 mg og 5 mg. I mangel af anden angivelse må det derfor antages, at der også er tale om en daglig dosis, når der på side 26 er nævnt en dosis på 0,5 mg som en ekstra "arm" i forsøget.

Han er enig i, at de data, der er angivet på side 17 i præsentationen, må fortolkes sådan, at dosis på henholdsvis 1,25 mg og 5 mg var på et plateau. Det er en plausibel fortolkning, fordi de to doser havde meget tilsvarende – næsten identisk – virkning. Han er derfor også enig i, at det ikke på grundlag af side 17 kan fastslås, at 1,25 mg er den laveste effektive dosis. Det er både logisk, rimeligt og plausibelt at antage, at en lavere dosis også vil være effektiv eller i hvert fald delvis effektiv. De data, der er nævnt på side 17, gør det bestemt meningsfuldt at teste en lavere dosis, f.eks. 0,5 mg. Han er enig i, at det ud fra side 26 må lægges til grund, at det planlagte fase III-forsøg indeholder en placebo-kontrolgruppe. Han er også enig i, at det er usandsynligt, at FDA ville støtte, at en dosis på 0,5 mg blev inkluderet i fase III-forsøget, hvis FDA ikke troede, at 0,5 mg ville have en terapeutisk effekt. Det er usandsynligt, fordi fase III-forsøget omfattede en placebogruppe, og fordi de to højere doser havde haft meget tilsvarende virkninger. Det ville ikke være rationelt at medtage 0,5 mg, hvis man ikke mente, at denne dosis ville have terapeutisk effekt.

Det er rigtigt, at det i FDA's meddelelse fra 1997 "Guidance on General Considerations for Clinical Trials", offentliggjort i Federal Register, Vol. 62, No. 242 (1997), som er citeret i uddrag i Sø- og Handelsrettens kendelse side 22-23, på side 66117, er omtalt, at der kan foretages dosis-respons-studier i forbindelse med kliniske fase III-forsøg. Det er dog væsentligt at bemærke ordene "further explore", da de indikerer, at data fra tidligere forsøg skal inddrages, f.eks. det plateau, der i dette tilfælde er fastlagt i fase II-forsøget. Det kan være fornuftigt at foretage dosis-respons-studier i fase III. Hvis der var en forventning om, at en 0,5 mg dosis ikke ville være effektiv, ville det ikke give mening også at inkludere en placebogruppe i forsøget. Det ville i realiteten udgøre en yderligere placebo-test.

Han er enig i, at Kovarik-abstractet omtaler samme plateau for doserne 1,25 mg og 5 mg, som fremgår af side 17 i præsentationen. Han er også enig i, at der er en væsentlig forskel på den målte gennemsnitlige blodkoncentration af fingolimod for doserne 1,25 mg og 5 mg (henholdsvis 7,3 ng/ml og 30,2 ng/ml). Uanset denne forskel var den terapeutiske effekt af de to doser tilnærmelsesvis identisk, dog en smule større for 1,25 mg.

Noget af det mest interessante ved Kovarik-abstractet er, at kvintilen med den laveste fingolimod-koncentration ser ud til at have den største terapeutiske effekt. Det er på baggrund af resultaterne for de enkelte kvintiler rimeligt at antage, at lavere dosering vil kunne have terapeutisk effekt, endda god effekt. Der er ingen tegn på dosis-respons, dvs. at virkningen aftager ved lavere eksponering. Han er enig i, at fagmanden ville undersøge det, som fremgår af Kovarik-abstractet, om sammenhængen mellem blodkoncentration og respons og oversætte det til dosis-respons, således som han netop har gjort. Denne sammen-

hæng understøtter Kovariks konklusion om, at lavere doser end 1,25 mg bør undersøges.

Figur 7A i Park-artiklen viser en procentuel reduktion af lymfocytallet på 60-65 % ved en daglig dosis på 1,25 mg. Han er enig i, at det i juni 2006 var påvist ved fase II-forsøget, at en dosis på 1,25 mg var virkningsfuld til behandling af multipel sklerose. Det må på den baggrund formodes, at en virkningsfuld behandling af sygdommen ikke afhænger af en tærskel på 70 % lymfocytreduktion. Han kan bekræfte, at den målte blodkoncentration af fingolimod i Kovarik-forsøget var ca. dobbelt så høj som i Park-forsøget. Der er ingen oplagt simpel forklaring på dette. En faktor kan dog være, at patientgrupperne var forskellige.

Han er enig i det, der er anført i artiklen af Sibley m.fl. fra 1993 om sammenhængen mellem virale infektioner og attacker hos multipel sklerose-patienter. En række forsøg havde påvist denne sammenhæng. Det var også kendt i 2006.

Han vurderer, at fagmanden på baggrund af Novartis' præsentation, Park-forsøget og Kovarik-abstractet ville have en rimelig forventning om, at en dosis på 0,5 mg ville være effektiv til behandling af RRMS. Det ville være logisk og fornuftigt at undersøge dette i et klinisk studie.

Han fastholder det, der er anført i hans erklæring af 17. august 2022, pkt. 6.4. Det er rigtigt, at neo-angiogenese er en proces/virkningsmekanisme. Sygdommen, som behandles, er multipel sklerose. Det fremgår også af patentansøgningen, herunder beskrivelsens afsnit [0033], der vedrører kliniske forsøg. I afsnit [0030] tales der dog om at forebygge eller behandle neo-angiogenese forbundet med demyeliniserende sygdom, og der henvises her til det kliniske forsøg, der beskrives i afsnit [0033]. Han vil tro, at Virginia D. Schmith i sin erklæring af 17. august 2022, pkt. 6.10 og 7.8, baserer sine dosisberegninger på AUC (Area Under Curve) og ikke Cmax-værdier. Han er dog ikke farmakolog og kan derfor ikke udtale sig om metoden.

Han er umiddelbart enig i, at der i Kovarik-forsøget foretages en sammenligning med baseline-værdier og ikke med placebogruppen. Han vil tro, at angivelserne +/- vedrører standardafvigelser. Han vil mene, at de anførte standardafvigelser er af moderat størrelse. Foreholdt, at Virginia D. Schmith i sin erklæring, pkt. 6.31, beskriver variabiliteten som høj ("high"), kan det godt være rigtigt vurderet ud fra hendes faglighed som farmakolog. Han beskæftiger sig med kliniske studier af mennesker, hvor variabiliteten generelt er betydelig, hvilket muligvis påvirker hans vurdering.

I Kovarik-forsøget blev data for samtlige doser og patienter puljet og vurderet samlet. Der blev ikke foretaget nogen inddeling efter dosis. Han er enig i, at den anden kvintil (5-9 ng/ml) har den laveste grad af frihed fra tilbagefald. Den er

dog ikke langt fra fjerde kvartil (15-28 ng/ml). Han er enig i, at den gennemsnitlige "steady state" værdi for 1,25 mg/dgl. var 7,3 ng/ml. Den ville derfor falde inden for intervallet i anden kvartil. Han er ikke bekendt med Dumont-artiklen. Det er rigtigt, at der i denne artikel henvises til en tærskel på 80 %. Han er også enig i, at der i Webb-, Park- og Dumont-artiklerne alle henvises til en tærskel på enten 70 eller 80 %.

Foreholdt sin erklæring af 17. august 2022, pkt. 4.57.7, er han er enig i, at det for den kyndige neurolog ville være meget vigtigt, at et nyt DMT (disease-modifying treatment) var mindst lige så effektivt som den testede dosis på 1,25 mg. Den omstændighed, at midlet indtages oralt, indebærer dog et kæmpe fremskridt med hensyn til komfort og tilgængelighed, og en lavere dosis med mindre virkning ville derfor også være at betragte som fordelagtig.

Foreholdt, at det i hans erklæring af 17. august 2022, pkt. 6.18, er anført "The Skilled Neurologist, based on their common general knowledge in conjunction with the EAE example in the Application, would not have reason to believe that the specific dose of 0.5mg daily p.o. would be effective to treat RRMS", vedrører dette udsagn patent-ansøgningen. I ansøgningen er den specifikke dosis på 0,5 mg ikke angivet som en effektiv dosis til behandling af RRMS. Patentdokumentet angiver derimod et meget bredt interval fra 0,5 - 2,5 mg.

Professor emeritus Per Soelberg Sørensen har supplerende forklaret blandt andet, at fagmanden på prioritetstidspunktet vidste, at fingolimod medførte en reduktion i lymfocytallet hos mus og rotter. Det var også allerede bekræftet i humanforsøg. Han kan bekræfte, at fagmanden på prioritetstidspunktet også ville gå ud fra, at en reduktion i lymfocytallet i en EAE-model ville være vejløsende for en reduktion i lymfocytallet hos mennesker. I Webb-modellen konkluderes det, at der kræves en reduktion på 70 % for at få en effekt. Det er rigtigt, at det på prioritetstidspunktet var almindeligt, at nye lægemidler til behandling af multipel sklerose, herunder RRMS, først blev afprøvet på EAE-modeller. Det var også almindeligt senere hen.

Der er ingen grund til at tro, at fagmanden ville se bort fra Park-forsøget. Resultaterne af dette forsøg var i overensstemmelse med, hvad der fremgik af senere artikler.

I Kovarik-abstractet er der ikke angivet nogen sammenhæng mellem de fem kvintiler og dosering. Abstractet omtaler alene blodkoncentrationen af fingolimod. Der er så stor spredning på koncentrationerne ved de to doser, at de reelt overlapper. Derfor kan man ikke ud fra koncentrationerne udlede noget om, hvilken dosis patienten har fået. Derudover fremgår der ingen særlig sammenhæng mellem dosis og koncentration, dvs. dosis-respons. Ved behandling af multipel sklerose er fokus på den kliniske virkning, dvs. hvad der virker på sel-

ve sygdommen, herunder hvorvidt antallet af angreb mindskes. Ingen blodprøver kan anvendes til at fastlægge denne virkning.

Det er rigtig, at 1,25 mg og 5 mg må antages at ligge på plateau på dosis-responskurven, når de ser ud til at have samme virkning. I så fald er der ingen lineær sammenhæng i dosis-respons. Det vil ofte være sådan, at virkningen aftager, når man kommer under en vis koncentration. Der er altid fokus på at finde den lavest mulige dosis, som giver fuld effekt. Man kan ikke sige noget som helst om effekten af en lavere dosis, når man alene har to punkter på dosis-responskurven, der ligger på plateau. Det skyldes, at man ikke ved, hvor kurven "knækker". Normalt tester man i fase II-forsøg flere doser for at inkludere en dosis, hvor der ikke længere er fuld respons. Det er ikke tilfældet her. Han har medvirket i mange kliniske forsøg, og det har altid været tilstræbt at medtage en dosis, hvor der ikke forventes fuld respons, da en sådan dosis i så fald vil bekræfte anvendelse af den højere dosis. Det var også den anvendte metode i forsøget med interferon-beta. Og det er formentlig baggrunden for, at der i dette tilfælde er testet en lavere dosis i fase III-forsøget.

Som fagmand ville han ikke på baggrund af Novartis' præsentation eller pressemeddelelse forvente, at en dosis på 0,5 mg fingolimod ville være lige så effektiv som 1,25 mg. Forsøgene med nyretransplanterede patienter viste, at laveste dosis med fuld effekt var 2 mg, så derfor kunne man måske gå ned til 1,5 mg. Han ville på dette tidspunkt ikke have nogen formodning om, at 0,5 mg fingolimod ville have en klinisk meningsfuld effekt.

Kovarik-abstractet giver efter hans opfattelse ikke flere oplysninger end pressemeddelelsen. Det fremgår af abstractet, at det er påvist, at doser på 1,25 mg og 5 mg er effektive. Mere kan man ikke udlede. Det ville være logisk at afprøve en lavere dosis for at finde den laveste effektive dosis. Han ville gå ud fra, at Novartis mente, at den laveste effektive dosis var 1,25 mg. Han vil tro, at de blev overraskede over, at der var samme effekt ved 1,25 mg og 5 mg. Han forstår det sådan, at når en dosis på 0,5 mg medtages i fase III-forsøget, er det for at påvise, at 1,25 mg er den laveste effektive dosis.

I 2006 lavede man placeboforsøg. Når det var etisk forsvarligt at anvende placebo, var det også forsvarligt at anvende doser med suboptimal effekt. Det ville man ikke gøre i dag.

Behandlingen af multipel sklerose-patienter indebar førhen daglige eller ugentlige injektioner. Tabletbehandling var derfor et stort fremskridt. Samtidig havde den nye behandling tilsyneladende større effekt end injektionsbehandlingen. Man ville derfor være villig til at acceptere visse bivirkninger. Det fremgår af Novartis' pressemeddelelse, at der var en let forøget risiko for banale infektioner ved den nye behandling. Det var ikke problematisk.

På prioritetstidspunktet vidste man, at der hos multipel sklerose-patienter var en øget risiko for angreb ved almindelige infektioner. Der var f.eks. flere tilfælde af angreb om vinteren end om sommeren. Man troede fejlagtigt, at beta-interferon ville reducere infektioner. Det anførte på side 20 i Novartis' præsentation om "Any infection" viser ingen signifikant forskel mellem placebo og dosis på 1,25 mg. Der kan være tale om en statistisk variation. Nasopharyngitis, som omtales på side 21, er almindelig forkølelse. Der er på dette punkt ingen forskel på placebo og 1,25 mg. Der er flere bivirkninger ved 5 mg end ved 1,25 mg. Da den kliniske effekt er ens, vil man derfor foretrække 1,25 mg.

Webb- og Park-forsøgene analyserer blodprøver. Kovarik-forsøget analyserer antal angreb. Der er behov for en meget større patientgruppe ved kliniske undersøgelser af multipel sklerose-patienter end ved undersøgelse af lymfocyt-reduktion i blodprøver fra dyr. Det skyldes blandt andet, at angreb forekommer uregelmæssigt og med store mellemrum. På daværende tidspunkt havde en multipel sklerose-patient i gennemsnit 0,5 angreb om året. Der var derfor behov for et stort antal patienter for at opnå de kliniske resultater, som var krævet af myndighederne. Hvis formålet alene er at måle blodkoncentration af fingolimod hos patienter, er der ikke behov for et stort antal patienter.

Det er rigtigt, at de angivne data på side 17 i Novartis' præsentation viser et plateau, hvor der er fuld effekt. Det vides dog ikke, om 0,5 mg ligger på plateauet. Det er ikke muligt at sige, at resultatet på 51 % er lavere end resultatet på 53 %, da det ligger inden for den statistiske usikkerhed. Han vil mene, at der skulle foreligge en forskel på 20 %, før man kunne tale om en statistisk signifikant forskel. Standardafvigelsen var formentlig omkring 5-6 %, dvs. begge tal kunne være 5-6 % højere eller lavere.

Det er nødvendigt at teste nedad til det niveau, hvor man er sikker på, at der ikke er samme effekt, dvs. at dosis ikke længere ligger på plateauet. Det ville derfor være en god ide at teste en lavere dosis. Han ville vælge at gå så langt ned, at han havde en rimelig formodning om, at der ikke var en klinisk effekt. Det kunne f.eks. ske ved at halvere dosis eller eventuelt gå lidt længere ned. Der er mere eller mindre tale om gætværk.

Dosis på 0,5 mg ville han formode ikke havde fuld virkning. Han forstår "concur" på side 26 i præsentationen sådan, at man havde en forventning om, at dosis ikke ville virke. Det hænger sammen med det netop forklarede om, at man søger at finde en dosis, der ikke har nogen effekt. Man kunne også have valgt en endnu lavere dosis.

Han vil ikke behandle patienter med en dosis, han ikke forventer virker. På tidspunktet for fase III-forsøget anvendte man typisk placebo-grupper i kliniske

forsøg, og man kunne derfor også godt inkludere ikke-virkningsfulde doser. Det er rigtigt, at der indgik en placebogruppe i fase III-forsøget.

Blandt de tre forsøg, der omtales i Webb-, Park- og Kovarik-artiklerne, er Kovarik-forsøget det mest relevante, da der her er tale om et klinisk forsøg, hvor effekten på multipel sklerose-patienter undersøges.

Professor Pieter van der Graaf har vedstået sin erklæring af 6. juni 2023 og har supplerende forklaret blandt andet, at rotteforsøget, der omtales i beskrivelsens afsnit [0031] og [0032] i patentansøgningen, viste, at en dosis på 0,3 mg/kg fingolimod havde samme virkning, uanset om dosis blev givet dagligt eller en gang ugentligt, dvs. svarende til en daglig dosis på 0,0042 mg/kg. På dette tidspunkt var den laveste kendte effektive dosis 0,1 mg/kg dagligt. En dosis på 0,042 mg/kg svarede til en dosisreduktion på 60 %. Det var velkendt, at den farmakokinetiske sammenhæng var lineær, dvs. at der var en lineær dosis-respons-sammenhæng. Det betyder, at man kan skalere på dosis og tid. AUC (Area Under Curve) er den samme, uanset om dosis gives en gang ugentligt, eller den samme dosis fordeles over syv dage. Hos mennesker var den laveste kendte effektive dosis dengang 1,25 mg dagligt. Nedskaleret med 60 % giver det en dosis på 0,5 mg. Det ville være en meget oplagt beregning at foretage på det pågældende tidspunkt.

Den omstændighed, at fingolimod nedbrydes i rotter på ca. 3 dage, udelukker ikke en klinisk effekt. Det er meget almindeligt, at effekten varer længere end halveringstiden. F.eks. har aspirin en halveringstid på ca. 20 minutter, hvilket ville indebære, at midlet skulle indtages 72 gange dagligt, hvis beregningen blev baseret på halveringstid.

Ved udvikling af lægemidler tages totaliteten af datamateriale i betragtning. I det konkrete tilfælde forelå der kliniske data, men det udelukkede ikke, at man også kunne drage nytte af data fra dyreforsøg. Det benævnes "back-and-forth translation".

Fagmanden ville ikke ud fra de foreliggende data for doserne 1,25 mg og 5 mg, som lå på plateau, kunne foretage nogen valid vurdering af effekten af en lave-re dosis. Der er tale om to datapunkter på en lige linje, og det er derfor ikke muligt at sige noget om, hvad der sker over og under de testede doser. Det er derfor heller ikke muligt at vurdere, hvor meget dosis kan reduceres, hvis den kliniske effekt skal bibeholdes.

De forskellige steady state-værdier i blodkoncentrationen i Park- og Kovarik-forsøgene giver ham ikke grund til at betvivle, at fagmanden på prioritetstidspunktet ville inddrage konklusionerne fra Park-forsøget med hensyn til lymfocytreduktion. I de to forsøg var der en mindre forskel i dosering, og der ville

derfor være en forventning om forskellig blodkoncentration. Derudover omfattede forsøgene et forholdsvis begrænset antal patienter, hvorfor man også af den grund ikke ville forvente præcis samme resultater i de to forsøg. Hertil kommer standardafvigelsen, som i Kovarik-forsøget var 4,3. Inddrages denne, overlapper resultaterne i de to forsøg.

I Park-artiklen fra 2005 viser figur 7A dosis-respons, mens figur 7B viser koncentration-respons. Fagmanden vil altid foretrække den sidstnævnte, som er baseret på et mere omfattende datasæt. Det skyldes, at figur 7A kun indeholder et enkelt datapunkt for hvert individ, mens der i figur 7B er flere datapunkter for hvert individ. Det fremgår af figur 7B, at koncentrationen skal være omkring 5 ng/ml for at opnå en lymfocytreduktion på 70 %. Af figur 7A fremgår, at en dosis på 0,5 mg alene giver en reduktion på ca. 43 %.

Fagmanden kan ikke ud fra kvintilerne i Kovarik-abstractet og det anførte om steady state-værdier og sammenhængen med frihed fra tilbagefald konkludere, at den laveste dosis giver den bedste kliniske effekt. For det første er anvendelsen af kvintiler ikke ideel, fordi man har samlet data i grupper og dermed mister muligheden for at se på helheden af data. For det andet er konklusionen baseret på forskellige kvintiler og siger ikke noget om dosis-respons.

Det er almindelig praksis at anvende baseline-værdier, dvs. at sammenligne den enkelte patient med dennes baseline. Baggrunden herfor kan illustreres med et eksempel. Hvis placebo sættes til værdien 100, og en patient starter forsøget med baseline-værdien 200, vil et fald til værdien 100 i sammenligning med placebo vise, at der ikke er nogen effekt. Anvendes baseline, er der derimod en væsentlig effekt. Hvis patienten omvendt starter med en værdi under placebo, får du det modsatte problem. Det er begrundelsen for, at placebo ikke anvendes som udgangspunkt.

Han læser afsnit [001] i beskrivelsen i patentansøgningen sådan, at der er tale om en opfindelse bestående af en S1P receptor modulator til behandling af multipel sklerose. Sygdommen, der behandles, er demyeliniserende sygdom, f.eks. multipel sklerose. Neo-angiogenese omtales som virkningsmekanismen. I beskrivelsens afsnit [0007] er der fokus på lymfocytter. "Behandling" betyder behandling af patienter med en specifik lidelse.

Det kliniske forsøg, der beskrives i afsnit [0033], omfatter undersøgelse af stoffet ved tre forskellige doser, henholdsvis 0,5 mg, 1,25 mg og 2,5 mg, der skal indtages oralt. De kliniske virkninger skal undersøges over 2-6 måneder og så længe, sygdommen ikke forværres, og stoffet tåles, dvs. så længe lægemidlet har en gavnlig virkning. Der er tale om behandling. Stoffet, der omtales som Stof A, er fingolimod. Der er ikke angivet nogen præference med hensyn til de tre doser, der er nævnt i afsnit 0033]. Når ansøgningen læses i sin helhed, står det meget

klart, at det kliniske forsøg, der omtales i afsnit [0033], beskriver en måde at demonstrere de gavnlige terapeutiske virkninger af fingolimod til behandling af RRMS. Der er intet i patentansøgningen, der giver grund til at betvivle, at der er tale om tre forskellige doser uden indbyrdes præference, eller at det beskrevne vil virke.

Han er bekendt med ICH-E4 Guideline on Dose-Response Information to Support Drug Registration fra 1994. Foreholdt det i pkt. I.C. anførte om, at "Concentration-response relationships can be translated into dose-response information", er han enig i, at fagmanden vil inddrage data om blodkoncentration fra Kovarik-abstractet og oversætte dem til dosis-respons. Abstractet indeholder dog kun begrænsede oplysninger, ligesom data er samlet i kvintiler. Kovarik-forsøget viser en flad responskurve. Der kan være mange grunde til dette. Da der alene gives begrænsede oplysninger, er det ikke muligt at drage sikre konklusioner på grundlag af abstractet. Et forsøg med kun to doser giver ikke megen information, og det er derfor naturligt at undersøge andre doser, både højere og lavere. Bivirkninger er ikke omtalt i abstractet, og det kan derfor ikke udledes, om man vil gå op eller ned i dosis ved de nærmere undersøgelser af dosis-responssammenhængen. Personligt ville han formentlig undersøge både højere og lavere doser.

Foreholdt, at Webb-forsøget omfatter fire mus, Park-forsøget omfatter 23 nyrepatienter og Kovarik-forsøget omfatter 281 multipel sklerose patienter, kan han ikke sige, at et af forsøgene er at foretrække til brug for behandling af multipel sklerose-patienter. Ved udvikling af lægemidler vil man aldrig nøjes med at inddrage et enkelt aspekt, men se på totaliteten af data. En klinisk farmakolog vil aldrig se på én artikel eller ét forsøg alene. Selv med de foreliggende kliniske resultater fra Kovarik-forsøget, ville han også inddrage de præ-kliniske Webb- og Park-forsøg.

Han kan ikke umiddelbart forklare, hvorfor der er forskel på placebo- og baseline-værdierne i Kahan-artiklen, side 1081.

I figur 7A i Park-artiklen repræsenterer hver cirkel en individuel patient. Han kan ikke forklare, hvorfor antallet af cirkler i figuren ikke svarer til det oplyste antal patienter (n-værdien) i tabel 3 i samme artikel – men det er rigtigt, at det så ikke kan passe, at hver cirkel er en patient. Det fremgår dog ikke, om det er de samme data, der benyttes i figur 7A og tabel 3. Figur 4 viser forløbet for lymfopeni over tid ved forskellige doser. Det fremgår, at der er en dosisafhængig virkning over tid med forskelle i maksimalværdi og den tid, der går, før værdien er tilbage ved baseline.

Anbringender

Parterne har i det væsentlige gentaget deres anbringender for Sø- og Handelsretten om gyldighedsformodning, fornøden beskrivelse og opfindelseshøjde og har i den forbindelse tillige henvist til de for landsretten påberåbte yderligere dokumenter og afgørelser fra udenlandske domstole.

Zentiva har yderligere gjort følgende anbringender, som fremgår af selskabets sammenfattende processkrift af 1. juni 2023, gældende (henvisninger til bilag, ekstrakt og materialesamling er udeladt):

"2. EPO'S SAGSBEHANDLING AF STRIDSPATENTANSØGNNINGEN

...

Det oprindelige krav som indleveret med Stamansøgningen lød

...

Landsretten bør notere sig, at kravet som indleveret var rettet mod behandling af såkaldt *neo-angiogenese*.

...

En af de afgørende årsager til, at TBA har fundet, at offentliggjorte oplysninger om planlagte kliniske forsøg skal tillægges så stor vægt er i forhold til vurdering af opfindelseshøjde er, at enhver godkendelse af planlagte kliniske forsøg - i sagens natur - beror på etiske overvejelser i forhold til, om den behandling, der skal afprøves "*med rimelig sikkerhed*" ("*with reasonable certainty*") vil virke i patienterne (se T 239/16, punkt 6.5 og 6.6).

Ud fra EPO's egen praksis er TBA's udgangspunkt for den videre analyse, at der ikke kan være opfindelseshøjde, med mindre - "*unless*" - den kendte teknik indeholder en "*teach away*", der afgørende svækker fagpersonens rimelige forventning om, at 0,5mg vil have klinisk effekt.

...

3. STRIDSPATENTET BØR IKKE NYDE GODT AF DANSK RETS ALMINDELIGE GYLDIGHEDSFOMODNING

...

Det fremgår ikke af retsplejelovens forbudskapitel, kapitel 40, hvilket beviskrav der gælder. Og det er der en god grund til, fordi bevisbedømmelsen er fri, som det fremgår af retsplejelovens § 344, stk. 1.

Retten afgør selv, hvilken vægt det enkelte bevis skal have. Og det er også det, der fremgår af den ledende afgørelse [U.2017.2417Ø], som an-

gik spørgsmålet, om der var grundlag for at ophæve et nedlagt forbud, mens hovedsagen stadig verserede for Landsretten.

I forhold til bevisbyrden bemærker ØL [Østre Landsret] indledningsvis, at der ikke gælder nogen fast bevistærskel i dansk ret i disse sager:

"Bevisbyrden for, at der kan ske ophævelse, må påhvile den, der ønsker forbuddet ophævet, og afgørelsen heraf må ske efter en konkret vurdering."

Og ... foretager ØL en konkret vurdering af de påberåbte beviser og ophæver det nedlagte forbud:

"Uanset at EPO's indsigelsesafdelings omstødelse af patentet som ugyldigt må antages at indebære en vis svækkelse af formodningen for patentets gyldighed, er dette ikke i sig selv tilstrækkeligt til, at forbuddet kan ophæves. Landsretten har herved lagt vægt på, at afgørelsen er appelleret til EPO's Tekniske Appellkammer, og på principperne i retsplejelovens § 426, stk. 3 og 4, hvorfor et midlertidigt fogedforbud som udgangspunkt først bortfalder, når der er afsagt endelig dom i sagen om den rettighed, der påstås krænket.

(...)

Landsretten finder imidlertid, når der endvidere henses til de udenlandske afgørelser om stridspatentet og skønsmændenes erklæring i hovedsagen, som gengivet i Sø- og Handelsrettens dom af 21. september 2016, at der nu er rejst en sådan væsentlig og konkret tvivl om »rettigheden«, at der ikke længere er grundlag for at opretholde forbuddet og påbuddet."

Landsretten siger altså, at der skal foretages en konkret vurdering, og at der ikke foreligger nogen fast bevistærskel. Beviskravet er blot, at gyldighedsformodningen skal være tilstrækkeligt svækket.

Det er væsentligt at være opmærksom på, at den sag angik spørgsmålet om *ophævelse* af et forbud, ikke *nedlæggelse*. I sager om *ophævelse* er beviskravene for ugyldighed selvfølgelig meget højere. Disse højere krav mente Landsretten konkret var opfyldt i U.2017.2417Ø, og det mener Zentiva ligeledes er tilfældet under de foreliggende omstændigheder i denne sag.

a. Gyldighedsformodningen

...

Men pointen er jo ikke, om fagpersonen ud fra én enkelt artikel – der i øvrigt omhandler museforsøg (!) – måtte komme i tvivl, men derimod om fagpersonen ud fra sin samlede viden på prioritetsdagen måtte blive ledt væk fra ("*teach away*") den patenterede dosis. Som nærmere redegjort for i det følgende havde det faktisk allerede inden prioritetsdagen vist sig, at Webbs hypotese om en 70% tærskel var forkert, jf. Park et al.

Novartis har ikke løftet sin bevisbyrde for, at der ud fra fagpersonens samlede viden skulle foreligge sådanne ekstraordinære forhold ("*teach away*"), at der er opfindeshøjde.

...

4. GRUNDLAGET FOR LANDSRETTENS ANALYSE AF STRIDSPATENTETS (U)GYLDIGHED

...

- b. Det er ikke afgørende for Rettens bedømmelse, om Præsentationen eller Pressemeddelelsen udvælges som det mest lovende udgangspunkt i forhold til vurderingen af, om en dosis på 0,5 mg er klinisk effektiv, men hvis der skal vælges, så er Præsentationen det mest lovende udgangspunkt**

Det er ikke afgørende for kæremålets udfald, om man tager udgangspunkt i Præsentationen eller Pressemeddelelsen som mest lovende i forhold til at vurdere, om fase III forsøgene må forventes at vise en terapeutisk effekt af 0,5mg.

Sø- og Handelsrettens flertal (Agergaard og Valdgård Boye, Sø- og Handelsrettens kendelse s. 200)) mente, at Pressemeddelelsen

"er det bedste udgangspunkt som nærmeste kendte teknik i sagen"

samt, at

"én mulig fortolkning af den kendte teknik og det, som fagmanden som vil vide på prioritetstidspunkt[et], ville føre til, at fagmanden ikke kunne vide, at en daglig dosis på 0,5mg ville være effektiv i behandlingen af RRMS."

Det er for så vidt korrekt, at fagpersonen ikke kunne *vide*, at en daglig dosis på 0,5mg ville være effektiv i behandlingen af RRMS – men det er jo netop formålet med at udføre det varslede fase-III forsøg.

Sø- og Handelsrettens flertal (Agergaard og Valdgård Boye, s. 201) anvendte således et forkert juridisk kriterium ved vurderingen af opfindelseshøjde. Det afgørende i forhold til vurderingen af opfindelseshøjde kan jo i sagens natur ikke være, hvad fagpersonen positivt kunne vide på prioritetstidspunktet, men alene om fagpersonen måtte have en rimelig forventning ("*reasonable expectation*") om succes, altså en forventning om, 0,5mg ville vise sig at have en terapeutisk effekt.

Det følger imidlertid af EPO Case Law, at hvis der er mulighed for at vælge ét af to forskellige modhold som udgangspunkt for vurderingen af opfindelseshøjde, hvoraf det ene vil føre til gyldighed, men det andet til ugyldighed, så skal man vælge det udgangspunkt, som vil føre til ugyldighed, jf. T1148/15.

Dette resultat følger også rent logisk af det forhold, at den nærmeste kendte teknik skal være det modhold, der er mest lovende i forhold til at nå frem til opfindelsen – og som derfor i sagens natur ligger tættest på opfindelsen.

Allerede af denne årsag tog Sø- og Handelsrettens flertal fejl, da man valgte Pressemeddelelsen (og ikke Præsentationen) som nærmeste kendte teknik.

Det følger imidlertid også af flertallets præmisser, at:

“Der eksisterer dog også en anden meningsfuld fortolkning af kendt teknik på området, som ville føre til, at fagmanden med rimelighed måtte kunne forvente, at en daglig dosis på 0,5 mg fingolimod ville være effektiv i behandlingen af RRMS.

Vi finder ikke grundlag for at tilsidesætte én eller begge af de ovenstående modstående fortolkninger.”

Det vil sige, at Sø- og Handelsrettens flertal var enige i, at den fortolkning af den kendte teknik, som ifølge Zentiva fører til, at Stridspatentet er ugyldigt, er *meningsfuld*. Flertallet fandt imidlertid ikke grundlag for at tilsidesætte nogen af de to fortolkninger.

Det er Zentivas standpunkt, at flertallets præmisser – også på dette punkt – er udtryk for en ukorrekt anvendelse af dansk ret, herunder anvendelsen af gyldighedsformodningen.

Hvis sagsøgte indenfor rammerne af en midlertidig forbudssag kan vise, at der eksisterer en meningsfuld fortolkning af den kendte teknik, som fører til Stridspatentets ugyldighed, og at denne fortolkning, herunder de anbringender og bevisligheder som fortolkningen støtter sig på, ikke var en del af sagsbehandlingen i forbindelse med patentudstedelsen, så er der *netop rejst en konkret og væsentlig tvivl* om Stridspatentets gyldighed.

Den fortolkning, som førte til patentudstedelse, vil naturligt – i en vis udstrækning – altid være ”meningsfuld”, hvilket er en iboende egenskab i patentudstedelsen og patentsystemet. Det retligt relevante spørgsmål er derfor, om sagsøgte i en midlertidig forbudssag kan vise, at der eksisterer en anden, meningsfuld fortolkning. Hvis det er tilfældet, så er formodningen for gyldighed afkræftet.

Sø- og Handelsrettens flertal burde derfor under henvisning til sine egne præmisser have konkluderet, at formodningen for Stridspatentets gyldighed er afkræftet.

Sø- og Handelsrettens mindretal (Verland, Sø- og Handelsrettens kendelse, s. 203) mente derimod (i overensstemmelse med EPO Case Law, *ibidem*), at Præsentationen udgør nærmeste kendte teknik og udtalte på den baggrund:

"Når der tages udgangspunkt i præsentationen som nærmeste kendte teknik, finder jeg desuden, at oplysningerne heri måtte have givet fagmanden en rimelig grund til at tro, at en daglig dosis på 0,5mg fingolimod ville have været effektiv i behandlingen af RRMS."

Sø- og Handelsrettens mindretal anvender således både det mest lovende udgangspunkt (Præsentationen) og det korrekte kriterium for vurderingen af opfindeshøjde ("*reasonable expectation of success*").

Zentiva gør gældende, at Karin Verlands valg af den nærmeste, kendte teknik og kriteriet "*reasonable expectation of success*" ligeledes bør anvendes af Landsretten.

...

6. MANGLENDE BASIS

Zentiva fastholder, at Stridspatentets krav 1 savner basis i Stamansøgningen og i den afdelte ansøgning, og at der er foretaget en utilladelig ændring i strid med art. 76(1) og 123(2) EPK.

Novartis hævder, at TBA allerede skulle have taget stilling til denne indsigelse – det er ikke korrekt.

Det fremgår udtrykkeligt af selve afgørelsen T 108/21, at TBA ikke tog stilling til art. 76(1) og 123(2) EPK:

*"Relevant legal provisions:
EPC Art. 83, 54, 56"*

Hvis TBA rent faktisk havde vurderet art. 76(1) og 123(2) EPK i denne sag, som Novartis hævder, skulle det være nævnt i selve afgørelsen, selv hvis TBA mente, at der ikke var tale om utilladelige ændringer. Det er imidlertid ubestrideligt, at TBA hverken nævner art. 76(1) og 123(2) EPK. Manglende basis er altså en ny og uprøvet ugyldighedsgrund.

Det er ikke bestridt, at TBA helt principielt kan inddrage nye indvendinger i appelsagen, men det er i praksis kun meget sjældent tilfældet. Det bestrides, at TBA skulle have været forpligtet til at opsøge faktum, som Novartis hævder i kæresvarskriftet. Ifølge fast retspraksis har TBA ingen forpligtelse til af egen drift at undersøge om ansøgningen/patentet indeholder utilladelige ændringer, se Case Law of the Boards of Appeal, 10. udgave, V.A.4.5.11:

*In T 482/18 it was not until the oral proceedings on appeal that the appellant (opponent) raised objections under Art. 123(2) and 84 EPC to a term in the claims according to the main request (identical to the auxiliary request on the basis of which the opposition division had maintained the patent). **The board rejected the opponent's argument that under Art. 114(1) EPC 1973 it had to examine compliance with the requirements of Art. 123(2) and 84 EPC of its own motion.** It also did not agree that the new submissions were no more than arguments based on facts already at issue in the proceedings (which, in the board's view,*

would have been admissible). It found that its refusal to admit the announced new submissions in the case in hand could be based on all criteria for exercising discretion under Art. 13(1) RPBA 2020. It also explained that the criterion of prima facie relevance, which the boards – generally rightly – still considered even though it was not referred to in the provision, could not be decisive here in view of the stage reached in the proceedings and the fact that the new submissions had not been occasioned by any statements made by the patent proprietor in the proceedings before the board or by the board itself.

Dette afspejler TBAs grundlæggende praksis, som er, at man normalt ikke tager hensyn til forhold, der ikke er rejst hverken i den appellerede afgørelse eller i appelbegrundelsen.

a. Ingen basis i Stamansøgningen for 0,5mg per dag

Stamansøgningen omtaler kun en daglig dosis på 0,5mg én enkelt gang, nemlig i forbindelse med det "profetiske" kliniske studie, Eksempel C, i afsnit [0033] af den afdelte ansøgning (bilag 4, som svarer til side 13, andet afsnit, i Stamansøgningen).

Denne "profetiske" omtale af en daglig dosis på 0,5mg udgør ikke for-
nøden basis.

Novartis har allerede medgivet, at Eksempel C kun er "profetisk", dvs. ikke udført inden patentansøgningens indlevering. Eksempel C indeholder i øvrigt ingen placebo-gruppe, og derfor kan Eksempel C ikke bruges til at dokumentere nogen terapeutisk effekt af den påståede opfindelse.

Uden en placebo-gruppe, eller en anden form for kontrolgruppe, er det ikke muligt at verificere om der rent faktisk opnås en terapeutisk effekt. Dette er i overensstemmelse med fast retspraksis ved EPO, se Case Law, 10. udg., II.C.7.2.2.c, andet afsnit, ej indstregt):

"In T 1045/13, concerning a second medical use claim worded in accordance with Art. 54(5) EPC, the board stated that the application as filed did not provide any indication of the principle underlying the relationship between the activity of the pharmaceutically active agent, i.e. the NGF, and the therapeutic effect, i.e. the alleviation of the symptoms of the psychological conditions claimed. The description did not provide any information on the mechanism of action of NGF. No background references were cited that linked NGF to the therapeutic effects to be obtained, and no in vitro assays were provided to illustrate any such effect. In the complete absence of such information, the experimental evidence on file was of decisive importance. But the evidence in the application as filed did not constitute a sufficient disclosure. Indeed the experimental evidence consisted of eleven examples relating to various conditions but did not cover all the conditions defined in claim 1; each example related to a single patient only, contrary to the common practice in order to allow statistical analysis of the results. Also, in the absence of a control group, placebo effects could not be excluded." [Fremhævet].

Patentansøgningens eksempel C nævner kun, at 20 patienter med RRMS modtager en "S1P receptor agonist" ved en daglig dosis på 0,5, 1,25 eller 2,5 mg p.o. Der er ingen placebogruppe. Allerede derfor kan eksempel C ikke udgøre en klar og utvetydig beskrivelse af en terapeutisk effekt af en dosis på 0,5mg fingolimod om dagen. Selv hvis fagpersonen ville udføre dette profetiske eksempel, ville vedkommende ikke kunne afgøre om der er en terapeutisk effekt, fordi man ikke har en placebogruppe som man kan sammenligne resultaterne med.

Den spekulative karakter af dette eksempel understreges yderligere af det faktum, at afsnit [0033] omtaler en undersøgelse ("*investigation*"). Ingen resultater er nævnt. Hertil kommer, at eksempel C omtaler test af en "S1P-receptor agonist", for eksempel en forbindelse med formlen I (for eksempel forbindelse A). Med andre ord *kunne* man teste fingolimod, men man er også åben for *andre forbindelser end fingolimod*. Fagpersonen vil bestemt ikke opfatte eksempel C som et klart og utvetydigt bevis for en terapeutisk effekt af fingolimod ved en daglig dosis på 0,5mg.

Retten må derfor lægge til grund, at Eksempel C er spekulativt og dermed ikke "*enabling*". Parterne er imidlertid uenige om, hvorvidt dette forhold er relevant i forbindelse med art. 76(1) og 123(2) EPK.

Ifølge TBAs praksis kan en "*non-enabling disclosure*" ikke danne basis for en tilladelig kravændring.

Afgørelsen T 2842/18 angik de samme omstændigheder som i den foreliggende sag, idet patenthaveren pegede på et "*profetisk*" eksempel i patentansøgningen som angivelig basis for et medicinsk anvendelseskrav. Ifølge TBA var det ikke "*clearly and unambiguously disclosed*" ("klart og utvetydigt beskrevet"), at den terapeutiske effekt var opnået - netop fordi det "*profetiske*" studie ikke var blevet udført:

39. Claim 1 was amended during opposition proceedings to include the therapeutic effect of "preventing or slowing down the progression in structural joint damage and erosion caused by rheumatoid arthritis" as a technical feature of the claim. As a consequence, for the purpose of assessing the requirements of Article 123(2) EPC, it has to be examined whether or not there is a disclosure in the application as filed from which it is directly and unambiguously derivable that this is the effect achieved when the treatment is carried out as claimed.

[...]

*48. The skilled person reading Example 3 in its entirety (see point 42. above) would immediately realise that this is in fact a **protocol for a proposed clinical study that has yet to be carried out**. More importantly, the skilled person would understand that the primary objective of the proposed study was "to evaluate the efficacy of retreatment with rituximab" and that the purpose of this retreatment was to "potentially prevent disease progression". These statements relating to the primary objective of the study and the purpose of the retreatment **could not be taken by the skilled person as a clear and unambiguous disclosure that the effect mentioned on page 129, lines 20 to 22, would actually be achieved when retreatment is carried out under the protocol described**. Rather, the*

skilled person would understand that there were uncertainties about whether or not the effects to be tested for were achievable and that these uncertainties made the study necessary.

[...]

51. *That the therapeutic effect of "preventing or slowing down the progression in structural joint damage and erosion caused by rheumatoid arthritis" is achieved by following the steps of the claimed treatment thus **provides the skilled person with technical information not disclosed in the application.***

52. *Consequently, the board comes to the conclusion that the subject-matter of claim 1 extends beyond the content of the application as filed and therefore that **claim 1 does not meet the requirements of Article 123(2) EPC.** [Fremhævet].*

Omstændighederne i T 2842/18 svarer til, at det "*profetiske*" Eksempel C heller ikke er blevet udført i den foreliggende sag. Det er derfor indlysende, at eksempel C ikke kan bruges som basis for et medicinsk anvendelseskrav, hvor den terapeutiske effekt er et funktionelt træk i kravet. Det var altså afgørende i T 2842/18, at eksemplet kun nævnte, at den terapeutiske effekt er forventelig. Derfor var der tale om et *spekulative eller profetisk eksempel*, som ikke klart og utvetydigt angiver, om der var en terapeutisk effekt eller ej.

Det samme må gælde i denne sag, så meget desto mere som, at stridspatentansøgningens eksempel C ikke engang nævner, at der forventes en terapeutisk effekt i det kliniske forsøg. Eksempel C omtaler slet ikke resultater, hverken forventede resultater eller faktiske resultater. Derfor er det endnu tydeligere i denne sag end i T 2842/18, at der er tale om en utilladelig ændring.

Fordi der ikke er omtalt en daglig dosis på 0,5mg andre steder i Stamansøgningen, er der således tale om en utilladelig ændring i forhold til artikel 76(1) og 123(2) EPK.

Novartis anfører i kæresvarskriftet, at afgørelsen T 2842/18 er indbragt for Enlarged Board of Appeal ved en såkaldt "*petition for review*" pga. "*retssikkerhedsmæssige forhold under sagsbehandlingen*".

Men en "*petition for review*" er ikke udtryk for en ny, materiel prøvelse af afgørelsen. "*Petition for review*" vil blot sige, at der tages stilling til grundlæggende procedurefejl opstået i appelsager, og/eller kriminelle handlinger, som kan have haft indflydelse på afgørelsen, se Art. 112a, stk. 2 EPK.

"*Petition for review*" i T 2842/18 handler udelukkende om en påstået tilsidesættelse af patenthavers ret til at blive hørt, jf. Art. 113 EPK, idet patenthaver hævder, at TBA burde have udsat den mundtlige forhandling, og at man angiveligt ikke har haft lejlighed til at kommentere TBAs begrundelse i forhold til Art. 123(2) EPK; se bilag 70, side 1, "*Grounds for the petition*".

Der er altså ikke tale om en materiel appelhøring i forhold til manglende "enablement" i det "profetiske" studie - og den utilladelige ændring.

I øvrigt har tre-dommerpanelet ved Enlarged Board of Appeal foreløbigt vurderet, at der ikke foreligger en krænkelse af patenthaverens ret til at blive hørt (bilag 72).

Der kan således ikke herske tvivl om, at TBA's vurdering i T 2842/18 er materielt korrekt for så vidt angår manglende basis for et medicinsk anvendelseskrav i forhold til et "profetisk" eksempel fra et klinisk studie.

TBAs begrundelse i T 2842/18 er desuden fuldstændig i tråd med, hvordan EPO normalt behandler "non-enabling disclosures". En publikation som er "non-enabling" kan eksempelvis ikke bruges mod nyhed; se Case Law, 10. udg., I.C.4.9:

"In T 230/01 the board noted that a document normally forms part of the state of the art, even if its disclosure is deficient, unless it can unequivocally be proven that the disclosure of the document is not enabling, or that the literal disclosure of the document is manifestly erroneous and does not represent the intended technical reality. Such a nonenabling or erroneous disclosure should then not be considered part of the state of the art."

Både nyhed og ændringer i forhold til artikel 123(2) EPK vurderes ud fra det samme princip, navnlig at der er en klar og utvetydig beskrivelse af samtlige tekniske træk, se Case Law, 10. udg., I.C.4.1:

"According to established case law, it is a prerequisite for the acceptance of lack of novelty that the claimed subject-matter is "directly and unambiguously derivable from the prior art". In other words, it has to be "beyond doubt – not merely probable – that the claimed subject-matter was directly and unambiguously disclosed in a patent document" (T 450/89, T 677/91, T 988/95, T 1029/96, T 218/00)."

Se også Case Law, 10. udg., II.E.1.3.1:

1.3.1 Gold standard: directly and unambiguously derivable

*Any amendment to the parts of a European patent application or of a European patent relating to the disclosure (the description, claims and drawings) is subject to the mandatory prohibition on extension laid down in Art. 123(2) EPC and can therefore, irrespective of the context of the amendment made, only be made within the limits of **what a skilled person would derive directly and unambiguously**, using common general knowledge, and seen objectively and relative to the date of filing, from the whole of these documents as filed (G 3/89, OJ 1993, 117; G 11/91, OJ 1993, 125; G 2/10, OJ 2012, 376, referring to this test as "gold standard"; confirmed for disclosed disclaimers in G 1/16, OJ 2018, A70; for undisclosed disclaimers, see however chapter II.E.1.7.2 c)). After the amendment the skilled person may not be presented with new technical information (G 2/10). [Fremhævet].*

Et "profetisk" studie opfylder altså ikke kravet om, at en teknisk effekt skal være "*directly and unambiguously derived*", og derfor kan et "profetisk" studie heller ikke danne basis for en påstået teknisk effekt.

Det er derfor Zentivas standpunkt, at krav 1 strider mod art. 76(1) og 123(2) EPK.

b. Ingen basis for at slette det essentielle træk "behandling [...] af neo-angiogenese"

Patentansøgningen vedrører hovedsagelig behandlingen eller forebyggelsen af neo-angiogenese forbundet med en demyeliniserende sygdom såsom multipel sklerose, jf. beskrivelsens første afsnit:

[0001] *The present invention relates to the use of an S1P receptor modulator in the treatment or prevention of neo-angiogenesis associated with a demyelinating disease, e.g. multiple sclerosis. [Fremhævet].*

Opfindelsen beskrives nærmere i afsnit [0025] og [0026]:

...

Patentansøgningen beskriver altså behandling af neo-angiogenese som et væsentligt træk ved opfindelsen. Ifølge EPO's retspraksis er det ikke tilladt at slette et træk fra et selvstændigt krav, hvis ansøgningen konsekvent omtaler det pågældende træk som et væsentligt træk ved opfindelsen, da dette ville udgøre en overtrædelse af art. 123(2) EPK, se Case Law, 10. udg., II.E.1.4.3 og 1.4.4:

1.4.3 Omission of a feature presented as essential

*For cases in which the amendment consists of the replacement or removal of a feature from an independent claim, the boards occasionally apply the test of decision T 260/85 (OJ 1989, 105). In T 260/85 it was stated that it was **not permissible to delete from an independent claim a feature which the application as originally filed consistently presented as being an essential feature of the invention**, since this would constitute a breach of Art. 123(2) EPC 1973.*

[...]

*In T 331/87 (OJ 1991, 22) the board, building on T 260/85 (OJ 1989, 105) set out a **three-point test**. The board held that the replacement or removal of a feature from a claim might not be in breach of Art. 123(2) EPC 1973 if the skilled person would directly and unambiguously recognise that*

- (1) *the feature was not explained as essential in the disclosure,*
- (2) *it was not, as such, indispensable for the function of the invention in the light of the technical problem it served to solve, and*
- (3) *the replacement or removal required no real modification of other features to compensate for the change (frequently applied until 2012, see e.g. T 708/07, T 775/07, T 2359/09, T 747/10; more recently applied in T 1906/12).*

This test is sometimes referred to as the essentiality test (see e.g. T 2359/09, T 2599/12, T 2489/13). [Fremhævet].

Stamansøgningens krav 1 angår anvendelsen af en S1P-receptor-modulator til forebyggelse, inhibering eller behandling af neo-angiogenese forbundet med en demyeliniserende sygdom, f.eks. multipel sklerose.

Krav 7 angår en fremgangsmåde til forebyggelse, inhibering eller behandling af neo-angiogenese forbundet med en demyeliniserende sygdom, f.eks. multipel sklerose. Dette viser, at man anså behandlingen af neo-angiogenese som et væsentligt/essentielt træk, da man indleverede ansøgningen. Derfor vil det stride mod art. 123(2) EPK at slette trækket efterfølgende.

Novartis hævder imidlertid, at der under alle omstændigheder er tilstrækkelig basis i patentsøgningens afsnit [0016] og [0033], og at ingen af disse to afsnit nævner neoangiogenese:

Afsnit [0016]) omtaler selve den aktive forbindelse, FTY720, men ikke dens anvendelse. Derfor er det uden betydning, at dette afsnit ikke nævner neo-angiogenese.

Afsnit [0033] omtaler det "profetiske" kliniske forsøg, og neo-angiogenese er heller ikke nævnt udtrykkeligt i afsnit [0033]. Men Retten bør notere sig, at der i de forudgående afsnit, som danner indledningen til eksemplerne, er en udtrykkelig omtale af betydningen af "neo-angiogenese":

*"[0030] Utility of the S1 P receptor modulators, e.g. the S1 P receptor modulators comprising a group of formula X, **in preventing or treating neo-angiogenesis** associated with a demyelinating disease as hereinabove specified, **may be demonstrated in animal test methods as well as in clinic, for example in accordance with the methods hereinafter described.**" [Fremhævet].*

Det er altså klart ud fra ansøgningen, at også det "profetiske" kliniske forsøg i afsnit [0033] vedrører forebyggelse eller behandling af "neo-angiogenese".

Desuden nævner patentansøgningens afsnit [0026] en række forskellige behandlingsmetoder, hvoraf kun én af dem omtaler "relapsing-remitting", nemlig punkt 1.4:

*1.4 A method for **slowing progression** of a demyelinating disease, e.g. multiple sclerosis or Guillain-Barré syndrome, **in a subject being in a relapsing-remitting phase of the disease, in which method neo-angiogenesis associated with said disease is prevented or inhibited**, comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of an S1P receptor modulator, e.g. a compound of formulae I to XIb. [Fremhævet].*

Den fremhævede metode stemmer overens med det "profetiske" eksempel C, som ligeledes angår en hæmning af sygdommens progression, samt en forebyggelse af neo-angiogenese.

Det "profetiske" kliniske forsøg, eksempel C, omfatter tydeligvis forebyggelse, inhibering og behandling af neo-angiogenese, som derfor vil fremstå som et essentielt træk for fagpersonen.

Novartis synes at argumentere for, at behandling af neo-angiogenese kun er en virkningsmekanisme, og at det ikke er den indikation, der behandles. Dette synspunkt stemmer imidlertid ikke overens med det faktum, at patentansøgningen beskriver den hæmmende effekt på neoangiogenese som en ny teknisk effekt ved behandlingen; se afsnit [0025]. Derudover har Novartis under Stamansøgningens behandling selv argumenteret for, at behandling af neoangiogenese udgør en ny teknisk effekt og funktionelt træk, ikke bare en virkningsmekanisme:

*"However, in D1 only the treatment of autoimmune diseases is mentioned. What is not mentioned is the specific functional feature **that the compounds act on angiogenesis. This is not merely a mechanism but an additional functional technical feature** which distinguishes the present claims from the disclosure in D1.*

[...]

*However, in view of the **novel finding of an effect on angiogenesis** which is included as a **functional feature** in the present claims and which was not at all suggested by the prior art cited, it is represented that the present invention as claimed now **is inventive over the prior art where merely effects on lymphocytes (which do not form blood vessels) are described.**" [Fremhævet].*

Novartis har altså selv overfor EPO argumenteret for, at behandling af neo-angiogenese udgør en ny teknisk effekt og et funktionelt træk, ikke bare en virkningsmekanisme – selvom det nu tilsyneladende passer Novartis bedre at indtage det modsatte standpunkt.

Den citerede argumentation, som Novartis påberåbte sig over for EPO, gik på, at behandling af neo-angiogenese angiveligt adskilte opfindelsen fra den kendte teknik. Og denne argumentation er fuldt ud i overensstemmelse med patentansøgningens angivelse af, at det skulle være neo-angiogenese, som var en afgørende del af det opfinderiske bidrag til den kendte teknik.

Det ville i øvrigt have været meningsløst at inkludere behandling af neo-angiogenese i patentansøgningens selvstændige krav 1, hvis Novartis havde været af den opfattelse, at neo-angiogenese udlukkende var en virkningsmekanisme. Som Novartis selv har påpeget, vil tilføjelse af en ren virkningsmekanisme ikke bibringer nyhed ifølge EPOs retspraksis, se Case Law 10. udg., I.C.7.2.4.i):

*However, the **mere explanation of an effect** obtained when using a compound in a known composition, even if the explanation related to a pharmaceutical effect which was not known to be due to that compound in the known composition, **could not confer novelty** on a known process if*

the skilled person was already aware of the occurrence of the desired effect when applying the known process (see also T 669/01, T 605/09, improvement of activity in a pet is not a new technical effect in terms of G 2/88; T 433/11). Similarly, in T 486/01 the physiological effects highlighted by the patent proprietor were only regarded as additional items of knowledge about a further mechanism of action underlying the known therapeutic application. [Fremhævet].

Derimod kan en ny teknisk effekt bibringe et medicinsk anvendelseskrav nyhed ifølge EPOs retspraksis, se Case Law 10. udg., I.C.7.2.4.c):

*"In decision T 290/86 (OJ 1992, 414) the board considered the claimed invention new. The grounds for its decision were as follows: "When a prior document and a claimed invention are both concerned with a similar treatment of the human body for the same therapeutic purpose, the claimed invention represents a further medical indication as compared to the prior document within the meaning of decision G 5/83 **if it is based upon a different technical effect which is both new and inventive over the disclosure of the prior document**". In this case the technical effect considered new was the removal of dental plaque, whereas the prior art only disclosed the depression of enamel solubility in organic acids (see also T 542/96 and T 509/04).*

*In T 836/01 the board accepted that claims directed to the use of IL-6 to directly influence tumour growth and differentiation were novel over a prior art disclosure of the use of IL-6 to indirectly treat cancer by activating T cells, finding that **a new technical effect resided in the medical indication of the treatment of cancer vs. enhancement of the immune system**. Applying the principles of decision G 5/83 (OJ 1985, 64), the board concluded that the technical effect relied upon in the claimed invention identified a new clinical situation. Since a new clinical situation was inseparable, as an abstract concept, from a patient suffering under it, it had to be concluded that this new clinical situation also identified a new sub-group of subjects being treated (T 1642/06)." [Fremhævet].*

EPO skelner altså ikke mellem en virkningsmekanisme og en ny teknisk effekt, således at det kun er en ny teknisk effekt, der kan give nyhed. Det var på denne baggrund, at Novartis overfor EPO gjorde gældende, at behandling af neo-angiogenese udgør en ny teknisk effekt og et funktionelt træk, ikke bare en virkningsmekanisme.

Og derfor er det utilladeligt at slette det væsentlige træk, neo-angiogenese, jf. art. 76(1) og 123(2) EPK.

7. STRIDSPATENTET SAVNER OPFINDELSESHØJDE

...

Præsentationen [ligger] objektivt set tættest på opfindelsen ifølge Stridspatentet.

Dette resultat understøttes endvidere af, at det følger af EPO Case Law, at hvis der er mulighed for at vælge ét af to forskellige modhold som

udgangspunkt for vurderingen af opfindelseshøjde, hvoraf det ene vil føre til gyldighed, mens det andet vil føre til ugyldighed, så skal man vælge det udgangspunkt, som vil føre til ugyldighed, jf...

...

c. Could/would

...

En af de afgørende årsager til, at de offentliggjorte oplysninger om planlagte kliniske forsøg tillægges så stor vægt er, at enhver godkendelse af planlagte kliniske forsøg i sagens natur beror på etiske overvejelser i forhold til, om den behandling, der skal afprøves "med rimelig sikkerhed" ("*with reasonable certainty*") vil virke i patienterne (se T 239/16, punkt 6.5 og 6.6,):

"The board considers that the mere fact that an active agent selected from the group of bisphosphonates is being tested in a clinical study for the treatment of osteoporosis (as disclosed in document (55)) leads to an expectation of success, due to the fact that clinical studies are based on data obtained by preclinical testing both in vitro and in animals and require authority approval which takes ethical considerations into account. This means in the present case that the skilled person would expect all study arms to treat osteoporosis effectively, unless he was dissuaded from this by the prior art."
[Fremhævet].

Ud fra EPO's egen praksis er TBA's udgangspunkt for den videre analyse, at der ikke kan være opfindelseshøjde, med mindre – "*unless*" – den kendte teknik indeholder en "*teach away*", der afgørende svækker fagpersonens rimelige forventning om, at 0,5mg vil have en klinisk effekt.

I denne sag er der imidlertid ingen forhold i den kendte teknik, der taler imod fagpersonens forventning om succes (dvs. en terapeutisk effekt af en daglig fingolimod dosis på 0,5mg).

...

e. Novartis' konstruerede "*teach away*"

TBA afgjorde spørgsmålet om opfindelseshøjde ud fra, om Novartis kunne løfte sin bevisbyrde og vise, at der var en "*teach away*" i den kendte teknik i forhold til en dosis på 0,5mg/dag ville have terapeutisk effekt.

Men som en række specialdomstole allerede har slået fast, var der slet ikke nogen "*teach away*". Den påståede "*teach away*" er Novartis' egen konstruktion.

Det er et faktum i vores sag, at Præsentationen viser, at 1,25mg og 5mg i fase II kliniske forsøg er på plateau (læs: søjlerne er lige høje på slide 17)

samt, at der er betydeligt færre bivirkninger ved 1,25mg i forhold til 5mg.

Kovarik viser i forhold til MS-patienter ligeledes, at 1,25mg og 5mg (i de samme fase II kliniske forsøg) er på plateau).

Kovarik indeholder desuden information om *steady state* koncentrationer ("Css") for de to anvendte doser, 1,25mg og 5mg. Den gennemsnitlige Css for 1,25mg dosis er $7,3 \pm 4,3$ ng/ml, mens Css for 5mg dosis er $30,2 \pm 19,1$ ng/ml. Udover disse gennemsnitsværdier opdeler forfatterne alle patienter i 5 grupper ("*quintiles*") i henhold til deres Css, som så korrelerer:

[Figur udeladt]

Mens de patienter, som får placebo, kun er 70 % tilbagefaldsfri, er patienterne, som får fingolimod, op til 96% fri for tilbagefald. Den laveste *steady state* koncentration på mindre end 5ng/ml fører til det bedste resultat, dvs. næsten 100% frihed for tilbagefald (*relapse*). Dette udgør endnu en stærk *pointer* for fagpersonen til at undersøge lavere doser end 1,25mg fingolimod/dagligt med en rimelig forventning om at opnå en terapeutisk effekt.

Denne selvstændige – positive – *pointer* for fagpersonen i retning af at gå ned i dosis, blev ikke fremført for TBA under *ex parte*-forhandlingen. Det er væsentligt at have for øje, at denne positive *pointer* afspejler et større sæt humandata fra MS-patienter i Novartis' eget fase II kliniske studier (281 patienter), mens Novartis konstruerede "*teach away*" alene beror på dyreforsøg og små forsøg med nyretransplanterede patienter. Og som professor Muraro forklarede for Sø- og Handelsretten vil fagpersonen selvsagt foretrække humandata fra MS-patienter fremfor data fra dyr og patienter med en væsensforskellig patologi, såsom nyretransplanterede patienter.

TBA lod sig dog ud fra Novartis' ensidige og uimodsagte bevisførelse overbevise om, at den kendte teknik indeholdt en "*teach away*".

De ensidigt indhentede erklæringer, som Novartis procederede for TBA, *kunne* ikke imødegås af tredjeparter allerede fordi TBA-sagen blev ført som en *ex parte* sag. (Alle disse sager om udstedelse af patentansøgninger ved TBA, føres som *ex parte* sager).

Dvs. at TBA kun kunne henholde sig til Novartis' bevisførelse. Alle tredjepartsindvendinger var blevet afvist af TBA.

Derfor var det måske heller ikke overraskende, at TBA valgte at lægge Novartis' konstruerede "*teach away*" til grund. Og derfor er det afgørende for vores sag, at SHR – ligesom en række andre europæiske specialdomstole – ser på Novartis bevisligheder med friske og kritiske øjne.

Novartis' konstruerede "*teach away*" fremgår af TBA's afgørelse, punkterne 5.4 b) c) og d), og indeholder 3 trin (se pkt. i)-iii) ndf.):

- i) Fagpersonen ville ikke antage, at det er nødvendigt at tilvejebringe en reduktion i lymfocytallet på mindst 70% for at opnå en klinisk effekt

...

Efterfølgende forsøg i nyretransplanterede patienter understøtter heller ikke en fast grænseværdi på 70% reduktion i lymfocytallet hos MS-patienter

Park angår kliniske forsøg med fingolimod-behandling af nyretransplanterede patienter, som blev publiceret cirka ét år efter Webb). Der er imidlertid det grundlæggende problem med data fra nyretransplanterede patienter, at når man indgiver et lymfocyt-reducerende medikament som fingolimod til nyretransplanterede patienter, så modtager de nyretransplanterede patienter allerede medikamenter for at nedbringe deres lymfocytal.

Og alene af den årsag vil behandling af nyretransplanterede patienter med fingolimod *ikke* føre til en procentvis reduktion af lymfocytter, som svarer til hvis patienten kun havde fået fingolimod som lymfocyt-reducerende behandling.

Nyretransplanterede patienter, som sættes i behandling med fingolimod, starter altså på et kunstigt lavt lymfocytniveau. Allerede derfor kan de nyretransplanterede patienter ikke opnå en lige så høj procentvis lymfocyt-reduktion, som det havde været tilfældet, hvis de ikke havde modtaget lymfocyt-reducerende behandling forud for fingolimod-behandlingen.

Eller sagt med andre ord: Den nyretransplanterede patients lymfocyt-startværdi vil – alt andet lige - være lavere end en MS-patientes lymfocyt-startværdi (på grund af forudgående behandling).

Tilsvarende vil den procentvise (forholdsvise) reduktion af lymfocytter forventeligt være højere i MS-patienter end i nyretransplanterede patienter (ved indgivelse af samme dosis fingolimod).

Der er altså et grundlæggende problem med at anvende lymfocytal i nyrepatienter som sammenligningsgrundlag i forhold til fingolimods lymfocyt-reducerende egenskaber i MS-patienter.

Desuagtet fremgår det af Fig 7A i Park (*et al.*), at en dosis på 1,25 mg (som ubestridt har vist terapeutisk effekt i MS-patienter, jf. bl.a. Præsentationen, Pressemeddelelsen og Kovarik.

Landsretten bør endvidere notere sig, at dosis-responskurvenkurven i Park viser en lymfocyt-reduktion i området på ca. 60 % ved en dosis på ca. 1,25mg:

[Figur udeladt]

Park viste altså (cirka ét år efter Webb, men stadig inden prioritetsdagen), at Webbs hypotese – som udelukkende byggede på forsøg i mus –

om en mulig 70%-tærskelværdi var forkert, i hvert fald for så vidt angår mennesker. Denne konklusion nåede den dissenterende dommer, cand.med. Karin Verland, da også til:

...

Landsretten må derfor lægge til grund, at 70%-tærsklen ifølge Webb utvivlsomt ikke gælder mennesker.

- ii) Fagpersonen ville heller ikke antage, at en daglig dosis på 0,5 mg kun ville tilvejebringe en utilstrækkelig reduktion på ca. 50% i MS-patienter

70%-tærsklen er imidlertid helt afgørende i Novartis' konstruerede "*teach away*", og Novartis holder bl.a. 70%-tærsklen op mod Kahan et al.

Novartis hævder, at Kahan (som bl.a. omfatter en dosis på 0,5mg) skulle vise, at en dosis på 0,5mg "kun" reducerer lymfocytter med 60% hos nyretransplanterede patienter, og at fagpersonen af denne årsag ville forvente, at 0,5mg ikke ville have terapeutisk effekt i MS-patienter.

Rent bortset fra, at Kahan i kombination med Park viser fagpersonen, at 60% reduktion er tilstrækkeligt til at give terapeutisk effekt, så viser Kahan faktisk i sig selv på figur 1, at en reduktion på ca. 70% opnås ved behandlingen med 0,5mg/dag fingolimod i nyretransplanterede patienter, når der sammenlignes med placebo-gruppen.

[Figur udeladt]

I modsætning til, hvad Novartis hævder, vil fagpersonen således allerede ud fra Kahan indse, at dosen på 0,5mg/dag i nyretransplanterede patienter rent faktisk giver en tilstrækkelig lymfocytreduktion (ca. 60-70%), og derfor er Kahan som "*teach away*" heller ikke relevant.

Alt i alt er anbringendet om, at tærskelværdien for lymfocytreduktion i nyretransplanterede patienter nødvendigvis skal være 70%, misvisende.

- iii) Fagpersonen ville i øvrigt ikke antage, at dosis-responsstudier fra nyretransplanterede patienter uden videre kan overføres direkte til MS-patienter

Novartis hævder, at det kan udledes af Thomson, at dosis-responsstudier fra nyretransplanterede patienter uden videre kan overføres direkte til MS-patienter.

Det er korrekt, at Thomson hævder dette i artiklen, men det er jo helt åbenbart forkert – i hvert fald når den relevante parameter er reduktion af lymfocytter.

Nyretransplanterede patienter er allerede i en medicinsk behandling, der skal reducere deres lymfocytter meget væsentligt (som påvist ovenfor). Nyretransplanterede patienter er dermed på ingen måde sammen-

lignelige med MS-patienter for så vidt angår deres respektive lymfocyt-tals startværdier (som alt andet lige vil være forholdsmæssigt langt højere i MS-patienter).

Og som professor Muraro forklarede for Sø- og Handelsretten, er der også andre meget væsentlige forskelle på MS-patienter og nyretransplanterede patienter. Det fremgår også af dokumenterne i sagen.

- iv) Novartis konstruerede "*teach away*" gælder ikke for MS-patienter, som er i livslang behandling

Det fremgår af abstraktet hos Park, at fingolimod-koncentrationen hos de nyretransplanterede patienter i 1mg/dag gruppen er på **3,26** ng/ml ved forsøgets afslutning (formodet *steady state*):

"Mean FTY720 [i.e. fingolimod] concentrations were [...] 3,26 [...] ng/ml [...]"

Det fremgår derimod af Kovarik som udelukkende angik MS-patienter, at fingolimodkoncentrationen i 1,25 mg/dag gruppen er mere end dobbelt så høj, nemlig **7,3** ng/ml ved *steady state*:

"FTY720 C_{ss} averaged 7,3 [...] ng/ml [...]."

MS-patienterne hos Kovarik havde altså en næsten dobbelt så høj koncentration af fingolimod i blodet ved *steady state* sammenlignet med de nyretransplanterede patienter i Park-undersøgelsen - til trods for, at de indgivne fingolimod-doser var næsten identiske (1,0mg/1,25mg).

Dette er et særdeles væsentligt forhold i denne sag, for det fortæller fagpersonen, at der skal dobbelt så stor en dosis fingolimod til at reducere lymfocyt-tallet i nyretransplanterede patienter som i MS-patienter.

Som Muraro forklarede for Sø- og Handelsretten er Kovarik-studiet selvfølgelig langt mere relevant for fagpersonen, der vil behandle MS-patienter med fingolimod end Park og Kahan. Dels er der langt flere patienter i Kovarik, dels er undersøgelsen i Kovarik fortaget over længere tid – men allermest afgørende: Kovarik viser som det eneste studie *steady state* koncentrationen for fingolimod i MS-patienter.

Der er altså ikke ført bevis for, at Novartis konstruerede "*teach away*" gælder for MS-patienter, som er i livslang behandling – tværtimod.

- v) Sø- og Handelsrettens præmisser i forhold til påstået "*teach away*"

Sø- og Handelsrettens kendelse var en flertalsafgørelse, hvor den ene fagdommer afgav dissens.

...

Zentiva gør gældende, at mindretallets præmisser afspejler bevisførelsen.

vi) Udenlandske afgørelser om "*teach away*"

Langt størstedelen af de domstole, der udtrykkeligt har forholdt sig til Novartis' konstruerede "*teach away*" efter TBA's afgørelse, har forkastet konstruktionen og konkluderet, at Stridspatentet er ugyldigt på grund af manglende opfindeshøjde:

...

vii) Konklusion – Novartis har ikke løftet sin bevisbyrde for "*teach away*"

Det må under alle omstændigheder have formodningen imod sig, at der skulle eksistere en valid "*teach away*" allerede fordi de to førende autoriteter på dette område – Novartis og FDA – var enige om (jf. ordet "*concur*"), at der forud for prioritetsdagen var en saglig grund til at teste 0,5mg daglig - og endda drøftede, om man skulle afprøve endnu lavere doser.

Novartis har således ikke løftet sin bevisbyrde for en påstået "*teach away*".

Tværtimod fremgår det af bevisførelsen, at fagpersonen havde to, undbyrdes uafhængige, positive *pointers* – Kovarik og Præsentationens omtale af enigheden mellem eksperter hos FDA og Novartis om at afprøve 0,5mg og endnu lavere doser.

Bevisbyrden for, at fagpersonen skulle have opfattet, at der forelå en "*teach away*" hviler tungt på Novartis, og den bevisbyrde har Novartis ikke løftet.

8. SAGSOMKOSTNINGER

...

Zentiva har den 4. maj 2023 betalt sagsomkostninger til Novartis på i alt DKK 2.377.071,30 i henhold til Sø- og Handelsrettens kendelse. Zentiva påstår disse sagsomkostninger tilbagebetalt med tillæg af procesrente (DKK 792.357,1 for hver af de tre Novartis-selskaber), principalt fra betalingsdatoen, subsidiært fra den 1. juni 2023 og indtil betaling sker."

Af en af Zentiva indleveret omkostningsopgørelse fremgår, at selskabet har afholdt/forventer at afholde udgifter ekskl. moms til advokat for Sø- og Handelsretten henholdsvis landsretten på 2.060.605 kr. og 1.561.021 kr. og til patentagent for Sø- og Handelsretten henholdsvis landsretten på 1.200.000 kr. og 667.000 kr. samt udgift til ekspertvidnet professor Paolo Murraro for Sø- og

Handelsretten henholdsvis landsretten på 80.305 kr. og 78.200 kr. Der er endvidere oplyst udgift til advokat på 299.688 kr. vedrørende det ved Sø- og Handelsrettens kendelse af 17. juni 2022, som stadfæstet af landsretten ved kendelse af 6. oktober 2022, afgjorte spørgsmål om afvisning af Novartis daværende påstand 1.

Novartis har yderligere gjort følgende anbringender, som fremgår af selskabernes sammenfattende processkrift af 1. juni 2023, gældende (henvisninger til bilag, ekstrakt og materialesamling samt fodnoter er udeladt):

"5 **BEVISBYRDEKRAV I SAGER OM MIDLERTIDIGE FORBUD OG PÅBUD**

5.1 **Novartis skal sandsynliggøre, at EP 894 er gyldigt og krænk**

...

Dette er også fastslået af EU-Domstolen i nylig principiel afgørelse i sag C-44/21 (Phoenix Contact) vedrørende fortolkningen af Retshåndhævelsesdirektivet (direktiv 2004/48/EF), hvor EU-Domstolen har fastslået, er der gælder en formodning for gyldigheden af et udstedt europæisk patent, og patentet derfor er omfattet af Retshåndhævelsesdirektivets beskyttelse fra dette tidspunkt, jf. præmis 41:

"Det skal i denne forbindelse bemærkes, at der gælder en formodning for, at et indgivet europæisk patent er gyldigt fra datoen for udstedelsens offentliggørelse. Fra denne dato er patenterne omfattet af hele omfanget af den beskyttelse, der er sikret, navnlig ved direktiv 2004/48 (jf. analogt dom af 30.1.2020, *Genreics (UK) m.fl.*, C-307/18, EU:C:2020:52, præmis 48)."

I de efterfølgende præmisser har EU-Domstolen ligeledes redegjort for, hvordan der i Retshåndhævelsesdirektivet er fastsat en række foranstaltninger, der sikrer sagsøgte/rekvisitus mod at lide skade som følge af vedtagelsen af foreløbige retsmidler, se præmis 42-48. Anvendelsen af de danske regler om nedlæggelse af midlertidige forbud skal ske i overensstemmelse med Retshåndhævelsesdirektivet og EU-Domstolens praksis om fortolkningen heraf.

5.2 **Zentiva skal godtgøre, at EP 894 er ugyldigt**

...

Det bemærkes, at formodningen for gyldighed relaterer sig til alle dele af den fagkompetente myndigheds afgørelse. Såfremt en fagkompetent myndighed har inddraget og vurderet en række beviser i forhold til et specifikt forhold, gælder der altså en formodning for, at disse beviser er vurderet korrekt af myndigheden. Dette er relevant i nærværende i sag

i forhold til det "teach-away", som TBA har vurderet er til stede i forhold til EP 894.

Zentiva skal således godtgøre, at det "teach-away", som TBA har lagt til grund for sin afgørelse, **ikke** eksisterer.

...

5.3 **EPO har vurderet samtlige patenterbarhedsbetingelser i forbindelse med udstedelsen af EP 894**

EP 894 er udstedt på grundlag af særdeles grundig vurdering af, om patentet opfylder betingelserne for udstedelse af patent, jf. nærmere nedenfor. EPO's vurdering af EP 894 har således været væsentligt grundigere end sædvanligt ved udstedelse af patenter, hvilket styrker gyldighedsformodningen.

...

Det følger af fast praksis fra EPO, at i ex parte-sager har EPO en strengere forpligtelse til selv at opsøge faktum og sikre, at der ikke udstedes ugyldige patenter.

Dette er bl.a. beskrevet i Enlarged Board of Appeal's afgørelse G 10/93, der omhandlede TBA's muligheder for under en appelsag at vurdere patenterbarhedsbetingelser, som Examining Division allerede har vurderet som værende opfyldt:

"3. These principles cannot be applied to ex parte proceedings. The grounds for opposition defined in Article 100(a) to (c) EPC are not comparable in function with the comprehensively described grounds for refusal in Article 97(1) EPC. In contrast to opposition appeal proceedings, the judicial examination in ex parte proceedings concerns the stage prior to grant and lacks a contentious nature. It relates to the examination of the requirements for the grant of a patent in proceedings in which only one party - the applicant - is involved. The instances responsible must ensure that the conditions for patentability exist. In ex parte proceedings, therefore, the boards of appeal are restricted neither to examination of the grounds for the contested decision nor to the facts and evidence on which the decision is based, and can include new grounds in the proceedings. This applies to both the patentability requirements which the examining division did not take into consideration in the examination proceedings and those which it indicated in a communication or in a decision to refuse the application as having been met." (vores understregning)

Afgørelsen understreger EPO's forpligtelser i ex parte-sager, hvor EPO således har en strengere forpligtelse til at forholde sig kritisk til patenthavers synspunkter for at sikre, at der alene udstedes gyldige patenter.

Tilsvarende fremgår af EPO's Case Law of the Boards of Appeal, afsnit V.A.3.2.4:

"In **G 10/93 (OJ 1995, 172)** the Enlarged Board ruled that, where the examining division had refused an application, the board had the power to examine whether the application or the invention to which it related met the requirements of the EPC 1973. This also held good for requirements the division had not considered in the examination proceedings or had regarded as fulfilled. The board should then, where appropriate, decide either to rule on the case itself or send it back to the examining division.

This followed from the fact that ex parte review was not of a contentious nature. It involved examination of the patentability requirements in proceedings in which only one party (patent applicant) was involved. The departments involved at every instance had to ensure that these requirements were fulfilled. In ex parte proceedings, therefore, the boards of appeal were not restricted either to examination of the grounds for the contested decision or to the facts and evidence on which that decision was based, and could include new grounds even though in ex parte cases too the main aim of appeal proceedings was to review the contested decision."
(vores understregning)

Dette understreges endvidere af EPO's Case Law of the Boards of Appeal, afsnit V.A.3.3.1:

"In **T 862/16** the board raised, ex officio, a further objection under **Art. 76(1) EPC**. The appellant objected to the board's raising new issues in the appeal proceedings, arguing that new **Art. 12(2) RPBA 2020** establishes the character of the appeal proceedings as a judicial review in which the parties have only very limited room for amending their case with respect to the first-instance proceedings. The board therefore should be similarly constrained from introducing new objections of its own motion. The board stated that **Art. 12(2) RPBA 2020** framed the "primary object of the appeal proceedings [as being] to review the decision under appeal in a judicial manner", but mainly concerned, if at all, obligations on the parties and not the board. The board saw here no provision, or any other provision of the **RPBA 2020**, which could and would restrict its power conferred by **Art. 111(1)** and **114(1) EPC** to raise new objections of its own motion. This would, moreover, be incompatible with the spirit and purpose of the Convention (**Art. 23 RPBA 2020**).

Thus, provisions of the RPBA as secondary legislation according to **Art. 23(4) EPC** and **R. 12c EPC** could never take precedence over the provisions of the EPC itself. The board noted in passing that in ex parte appeal proceedings any new ground, i.e. one not examined by the first-instance department, could be invoked by a board of appeal under **Art. 114(1) EPC** during the appeal proceedings (cf. **G 10/93, OJ 1995, 172**). That the board might raise new objections, such as even a new inventive-step objection, had furthermore been confirmed by the Enlarged Board of Appeal (see e.g. **R 16/13**)."

Der er således en formodning for, at TBA inddrager alt relevant faktum, der er stillet dem til rådighed.

Derudover er der en formodning for, at TBA kritisk har taget stilling til patentansøgers argumenter på baggrund af en kritisk gennemgang af faktum.

...

7 FAGMANDEN

I sagen for Sø- og Handelsretten var der enighed om, at fagmanden i denne sag bestod af et team bestående af en kliniker med speciale i neurologi og behandling af multipel sklerose, der har erfaring med udførelse af kliniske forsøg, samt en farmakolog specialiseret indenfor farmakokinetik ("PK") og farmakodynamik ("PD").

Professor Piet van der Graaf forklarede også for Sø- og Handelsretten, at viden om translationel farmakologi er relevant for fagmanden. Translationel farmakologi vedrører omregning af doser fra dyr til mennesker. Novartis er enig heri.

8 BEHANDLINGEN AF EP 894 VED EPO

8.2 Sagsbehandlingen ved TBA

...

Derudover blev indvendingens materie, herunder i forhold til basis og T 2842/18, indgående behandlet i Novartis' brev af 7. januar 2022, som TBA tillod inddraget. Hvis TBA havde haft indvendinger i forhold til basis for Main Request ville dette have fremgået af afgørelsen. Det er utænkeligt, at TBA ville have hjemsendt ansøgningen til Examining Division med påbud om udstedelse af patentet uden en forudgående prøvelse af spørgsmålet om basis for Main Request.

...

9 STRIDSPATENTET HAR BASIS

Novartis gør gældende, at EP 894 har basis. Der henvises til Dr. Ursula Kinkeldeys erklæring.

Zentiva rejste i processkrift af 10. maj 2023 som en ny indsigelse, der hverken var med for Sø- og Handelsretten eller i Zentivas kæreskrift, at Stridspatentet skulle mangle basis efter EPC artikel 76, stk. 1, og 123, stk. 2. Zentivas argumentation var meget kortfattet, hvilket har vanske-

liggjort Novartis' stillingtagen til dem. Dette bør tillægges processuel skadesvirkning over for Zentiva.

9.1 **Der er basis i afsnit [0033] kombineret med afsnit [0016]**

Det udstedte krav kan opdeles i følgende tekniske træk:

Aktivstof:	"A S1P receptor modulator [...], wherein said S1P receptor modulator is 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl)ethyl]propane-1, 3-diol in free form or in a pharmaceutically acceptable salt form." (dvs. fingolimod i fri form eller som et farmaceutisk acceptabelt salt)
Dosisinterval:	"[...] at a daily [...]"
Dosisstørrelse:	"[...] dosage of 0.5 mg [...]"
Administration:	"[...] p.o. [...]"
Terapeutisk indikation:	"[...] for use in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis, [...]"

Disse tekniske træk genfindes i patentansøgningens afsnit [0016] og [0033], idet der for afsnit [0033] foretages et valg fra en af de foretrukne tre dosisstørrelser. Der er tale om et anvendelsesbegrænset produktkrav efter EPC artikel 54(5), altså et såkaldt EPC 2000 krav, der afløste et Swiss-type krav.

I kravets træk om behandling (engelsk: "treatment") ligger, at der skal være tale om en effektiv behandling af den angivne indikation, altså en behandling, der kan anvendes til den angivne sygdom.

At kravet skal fortolkes på denne måde, fremgår af TBA's kendelse, pkt. 5.2:

"In accordance with the settled case law of the boards, attaining the claimed therapeutic effect is a functional technical feature of claims directed to medical uses (see for example T 609/02 of 17 October 2005, Reasons: 9)."

Det skal afgøres efter den såkaldte "gold standard", om dette træk kan udledes. Gold standard har følgende betydning, jf. Case Law of the Boards of Appeal, afsnit II.E.1.1:

"The "gold standard" (G 2/10, OJ 2012, 376) for assessing compliance with Art. 123(2) EPC is the following: any amendment to the parts of a European patent application or of a European patent relating to the disclosure (the description, claims and drawings) is

subject to the mandatory prohibition on extension laid down in **Art. 123(2) EPC** and can therefore, irrespective of the context of the amendment made, only be made within the limits of what a skilled person would derive directly and unambiguously, using common general knowledge, and seen objectively and relative to the date of filing, from the whole of these documents as filed (**G 3/89, OJ 1993, 117; G 11/91, OJ 1993, 125**). After the amendment the skilled person may not be presented with new technical information (**G 2/10**; see however **G 1/16** for undisclosed disclaimers)."

Der gælder ikke et krav om ordmæssig basis, ligesom trækket kan være beskrevet eksplicit eller implicit af ansøgningen som indleveret, jf. Case Law of the Boards of Appeal, afsnit II.E.1.3.2 og II.E.1.3.3. Det er fagmanden med sin fagmandsviden, der skal bedømme spørgsmålet. Spørgsmålet skal afgøres på baggrund af ansøgningen som indleveret som helhed.

Fagmanden vil have kendskab til, at der var offentliggjort lovende fase II-forsøg med 1,25 mg og 5 mg dagligt og betydningen af dyreforsøg i EAE-modeller, jf. Thomson, og den mindste kendte daglige dosis i rotteforsøg på 0,1 mg/kg fra Chiba.

Novartis gør gældende, at fagmanden på baggrund af ansøgningen som helhed direkte og utvetydigt kan udlede samtlige tekniske træk indeholdt i patentkravet, og herunder vil forstå, at fingolimod i en daglig, oral dosis på 0,5 mg er en effektiv behandling af RRMS. Der henvises særligt til patentansøgningens afsnit [0001], [0007], [0016], [0023], [0025], [0027], [0028], [0030]-[0034] og de oprindelige krav 1 og 7.

Det gøres gældende, at der ikke i kravet om basis ligger et krav om, at der skal føres bevis for, at behandlingen virker. Det fremgår ikke af T 2842/18, at der i vurderingen af basis kræves en "enabling disclosure", jf. Dr. Ursula Kinkeldey's erklæring. Zentiva synes her at blande kravet efter EPC artikel 83 sammen med EPC artikel 76(1) og 123(2). Det bestrides, at dette er muligt, jf. også Case Law of the Boards of Appeal, afsnit II.E.1.3.6, b), der omhandler "Criteria not relevant for assessing compliance with Article 123(2)":

"b) Enabling disclosure

In T 1724/08 the board held that the criterion of "direct and unambiguous disclosure" was quite different from the criterion submitted by the appellant, namely whether a person skilled in the art in view of the disclosure was enabled to achieve the envisaged result, i.e. the claimed functionality, without undue difficulty. This latter criterion would allow many different new definitions of subject-matter, none of which would need to be derivable "directly" and "unambiguously" from the earlier application as filed. (vores understregning)

Der er tale om to forskellige betingelser, der varetager forskellige hensyn.

9.2 Neo-angiogenese er ikke et essentielt træk

Som nævnt ovenfor er basis for det udstedte krav bl.a. i afsnit [0016] og [0033]. I ingen af disse to afsnit nævnes neo-angiogenese eller på anden måde behandlingen af neo-angiogenese. Der er altså ikke tale om en udeladelse af et essentielt træk eller en mellemliggende generalisering.

I afsnit [0001], [0025], [0030] og de oprindelige krav 1 og 7 er behandling af sygdomsassocieret neo-angiogenese angivet som S1P receptormodulatorers virkningsmekanisme. Det er ikke den indikation, der behandles. Indikationen er demyelinating diseases, herunder multipel sklerose og atakvis multipel sklerose (RRMS).

I afsnit [0007] er der også angivet en anden virkningsmekanisme, nemlig lymphocyte homing properties. Denne virkningsmekanisme var kendt for fagmanden fra bl.a. nyretransplanterede patienter.

Det forhold, at neo-angiogenese ikke indgår i kravet, er fuldt ud i overensstemmelse med ED's meddelelse af 28. november 2014 vedrørende stamansøgningssagen.

Det har altid været formålet med medical use claims at give beskyttelse for en teknisk lære om, hvordan den patentbeskyttede terapeutiske effekt opnås og ikke virkningsmekanismen (der alene er en opdagelse, jf. EPC artikel 52(2)). Der henvises til Case Law of the Boards of Appeal, afsnit I.C.7.2.4, i), og T 0486/01, præmis 12. Der er derfor ingen grund til at medtage virkningsmekanismen i kravet, idet kravet uden angivelse af en virkningsmekanisme indeholder de nødvendige træk for at kunne udøves af fagmanden.

9.3 EPO's behandling af artikel 76, stk. 1, og artikel 123, stk. 2

Derudover bemærkes det, at Examining Division har taget stilling til indsigelsen om manglende basis dels i meddelelsen af 27. januar 2020, pkt. 4, og dels i mødereferatet i relation til blandt andet tredje Auxiliary Request, jf. pkt. 12, og endelig i selve ED's afgørelse, pkt. 16. TBA har således også forholdt sig hertil i meddelelse af 8. oktober 2021, pkt. IV a). Endelig tog ED i forbindelse med udstedelsen stilling til tredjepart-sindvendinger af 23. december 2021, der henviste til T 2842/18, jf. ED's to meddelelser af 18. august 2022 og 1. september 2022.

Novartis gør endvidere opmærksom på, at TBA i nærværende sagskompleks utvivlsomt har været opmærksom på T2842/18, da et af de medlemmer, der deltog i behandlingen af denne sag, også deltog i sagsbehandlingen for EP 894, nemlig M. Blasi. For så vidt angår T 2842/18's (manglende) relevans for nærværende sag henvises særligt til

Dr. Ursula Kinkeldeys erklæring, svar på spørgsmål 2, pkt. 4, og spørgsmål 3.

Det bemærkes videre, at selvom kendelsen i T 2842/18 for så vidt er endelig, er den indbragt for Enlarged Board of Appeal, der foreløbigt har videresendt sagen til en 5-dommer behandling. Zentiva henviste til denne kendelse i processkriftet af 10. maj 2023 uden at gøre opmærksom på denne fortsatte sagsbehandling. Novartis henviser i den forbindelse til bilag 70-75. Bilag 70 er en anmodning fra patenthaver om, at afgørelsen T 2842/18 undergår et "review" ved Enlarged Board of Appeal. ... er en meddelelse fra EPO, om at sagen er overgået til Enlarged Board of Appeal. ... er Enlarged Board of Review's foreløbige vurdering ved tre-dommerpanelet, hvor det først vurderes, om sagen er åbenbart grundløs, førend sagen sendes videre til reelt "review" ved et fem-dommerpanel. ... er referat af mundtlig forhandling ved tre-dommerpanelet, hvor det besluttes, at sagen skal overgå til fem-dommerpanelet. ... er en meddelelse fra EPO om, at sagen nu overgår til fem-dommerpanelet ved Enlarged Board of Appeal. ... er meddelelse fra EPO om dato for mundtlig høring ved fem-dommerpanelet.

...

Det bemærkes, at den patentudstedende myndighed EPO har særlig sagkundskab til at bedømme spørgsmålet om basis, som EPO skal se på hver gang et krav ændres fra det oprindeligt ansøgte. Særligt for så vidt angår TBA's stillingtagen til spørgsmålet henvises til Dr. Ursula Kinkeldey's erklæring, pkt. 6. Den rejste indsigelse er således vurderet af EPO og blevet afvist.

...

11 STRIDSPATENTET HAR TILSTRÆKKELIG BESKRIVELSE

11.1 Kendelsen

Sø- og Handelsretten har enstemmigt slået fast, at Stridspatentet har tilstrækkelig beskrivelse. Sø- og Handelsretten er altså enig i, at spørgsmålet er blevet behandlet af TBA, der også tog stilling til tredjepart-sindvending af 22. april 2021, jf. TBA's foreløbige vurdering.

...

11.6 Sø- og Handelsrettens yderligere begrundelse for tilstrækkelig beskrivelse

Sø- og Handelsretten har i sin begrundelse for tilstrækkelig beskrivelse tilføjet et yderligere argument, der ikke er gjort gældende af sagens parter eller er blevet drøftet under hovedforhandlingen.

Novartis bemærker, at den pågældende konverteringsfaktor, som der henvises til, er en konverteringsfaktor, der gælder for omregning af doser fra rotter til mennesker i såkaldte "First-in-Man" studier. Konverteringsfaktoren er således beregnet til at estimere den højeste sikre dosis i mennesker før det potentielle lægemiddel er blevet testet i mennesker. På prioritetsdagspunktet vidste fagmanden, hvilke doser, der var sikre i mennesker, bl.a. fra forsøg med nyretransplantationspatienter, og fagmanden ville derfor ikke på prioritetsdagspunktet anvende "First-in-Man" konverteringsfaktoren til at vurdere, om en dosis i rotter ville være effektiv i mennesker.

...

12 OPFINDELSESHØJDE

...

12.3 Det tekniske problem løst i patentansøgningen

...

Selvom denne udtalelse [TBA's afgørelse pkt. 5.5 og 5.6] er fremkommet i relation til spørgsmålet om tilstrækkelig beskrivelse, er udtalelsen i den konkrete kontekst også relevant for opfindeshøjde, jf. TBA's afgørelse, afsnit 7.4:

"7.4 For the reasons given above regarding sufficiency of disclosure, the board is satisfied that the claimed fingolimod dosage regimen provides an effective therapeutic treatment of RRMS."

I denne sammenhæng bemærkes det, at Enlarged Board of Appeals afgørelse i sagen G 2/21 slår fast, at efterindleverede data kan bruges til at understøtte det tekniske problem:

"A patent applicant or proprietor may rely upon a technical effect for inventive step if the skilled person, having the common general knowledge in mind, and based on the application as originally filed, would derive said effect as being encompassed by the technical teaching and embodied by the same originally disclosed invention."

...

12.7 Karin Verlands dissens

En af de sagkyndige dommer, Karin Verland ("**Verland**"), dissenterede med flertallet og fandt, at EP 894 manglede opfindeshøjde.

Novartis er uenig i den dissenterende dommers begrundelse af følgende grunde:

Verland har ikke begrundet sit valg af Præsentationen som værende nærmest kendte teknik. Verland anfører alene, at det fremgår af Præsentationen, at Novartis har haft et møde med FDA, hvor en potentiel fremtidig udformning af et eventuelt klinisk fase III forsøg er blevet drøftet.

Dette giver imidlertid ikke nogen information relevant for patentkravet, som ikke allerede fremgår af Pressemeddelelsen, og som dermed allerede er vurderet af TBA. Tværtimod indeholder Pressemeddelelsen flere relevante informationer om det kliniske fase III forsøg, idet Pressemeddelelsen omtaler et klinisk forsøg, hvor Novartis er påbegyndt at indrullere patienter. Verland begrundet hele sin afgørelse med det faktum, at 0,5 mg fingolimod er nævnt som en potentiel dosis i et "End of phase II FDA meeting", men der er ikke nogen information i dette udsagn, der ikke allerede fremgår af Pressemeddelelsen, hvor dosen på 0,5 mg fingolimod er nævnt som en oral, daglig dosis, og hvor dosen allerede er godkendt til afprøvning i et klinisk fase III forsøg i EU.

Verland ser altså bort fra, at det ikke fremgår af Præsentationen, hvor ofte dosen på 0,5 mg skal administreres. Verland anfører blot, at fagmanden ville udlede, at der var tale om en daglig dosis. Dette er ikke en direkte og utvetydig beskrivelse og dermed heller ikke en beskrivelse på objektiv basis i overensstemmelse med praksis fra EPO om opfindelseshøjde.

Derudover synes Verland at overfortolke indholdet af Præsentationens slide 26. Indholdet af Præsentationen kan ikke fortolkes på en sådan måde, at fagmanden "måtte fortolke indholdet i slide 26 sådan, at 0,5 mg måtte forventes at have en terapeutisk effekt med færre bivirkninger". Der er heller ingen støtte for dette udsagn i de fremlagte eksperterklæringer og vidneafhøringerne.

Ved overvejelser omkring indholdet af slide 26 gøres der opmærksom på, at Præsentationen er udarbejdet et år før Pressemeddelelsen. Præsentationen omtaler et "End of phase II FDA meeting", hvor parterne har drøftet inklusionen af en 0,5 mg dose i et potentielt fremtidigt klinisk fase III forsøg. Fagmanden ville ikke fortolke denne information således, at FDA og Novartis havde en fælles forståelse omkring dosen på 0,5 mg fingolimod som værende en effektiv dosis med lavere bivirkninger. Fagmanden kan alene fortolke informationen således, at en dosis på 0,5 mg er blevet drøftet ved et møde mellem FDA og Novartis.

Dette understreges af det forhold, at på tidspunktet for Pressemeddelelsen - altså næsten et år senere - har FDA ikke engang godkendt det kliniske fase III forsøg. Derudover kan informationen i Præsentationen aldrig være mere værdifuld for fagmanden end informationen i Pressemeddelelsen, hvor indrullering af patienter i det kliniske fase III forsøg er påbegyndt, og det kliniske fase III forsøg er godkendt i EU (men ikke i USA).

Verland synes ligeledes at lægge stor vægt på det forhold, at det angiveligt ville være uetisk at inkludere en ikke-effektiv dosis i et klinisk fase III forsøg. I den forbindelse bemærkes det, at FDA ikke vurderer eti-

ske forhold. FDA vurderer alene regulatoriske forhold. Den etiske godkendelse af kliniske forsøg i USA er decentralt placeret, idet såkaldte Institutional Review Boards (IRB) vurderer om et klinisk forsøg er etisk forsvarligt, som dermed har ansvaret for at beskytte patienters rettigheder og velfærd. FDA vurderer alene, om et forsøg er opstillet i overensstemmelse med gældende ret og lever op til Good Clinical Practice.

Dette ses også af professor Fred D. Lublins erklæring, s. 14-15, hvor han anfører, at hospitalet Mount Sinai's IRB afslog at deltage i det kliniske fase III forsøg, netop fordi man mente, at det var uetisk at deltage grundet den lave dosis på 0,5 mg fingolimod, som man antog ikke var effektiv.

Som nævnt anfører Verland også, at FDA ikke ville have inkluderet en ikke-effektiv dosis for at undersøge dosis-respons kurven for fingolimod. Det bemærkes dog, at det direkte fremgår af FDA's meddelelse af 17. december 1997 (underbilag D24b til professor Lublins erklæring), at kliniske fase III forsøg kan undersøge dosis-respons kurven:

"3.1.3.3 Phase III (most typical kind of study: Therapeutic confirmatory). Phase III usually is considered to begin with the initiation of studies in which the primary objective is to demonstrate, or confirm the therapeutic benefit.

Studies in Phase III are designed to confirm the preliminary evidence accumulated in Phase II that a drug is safe and effective for use in the intended indication and recipient population. These studies are intended to provide an adequate basis for marketing approval. Studies in Phase III may also further explore the dose-response relationship, or explore the drug's use in wider populations, in different stages of disease, or in combination with another drug." (vores understregning)

Professor Giovannoni henviser i sin erklæring D30, pkt. 42, til, at man i et fase III-forsøg med interferon beta-16 testede en lav dosis, der ikke var testet i fase II-forsøget, og som måtte opgives.

Verlands dissens er således baseret på forkerte faktuelle antagelser.

Verland udtaler herefter, at hun ikke mener, at der er ført tilstrækkeligt bevis for, at der eksisterer et teach away, der peger fagmanden væk fra 0,5 mg fingolimod som en effektiv dosis til behandling af RRMS. I den forbindelse bemærkes det, at det pågældende teach away er vurderet og anerkendt af TBA. En fagkompetent myndighed med teknisk viden og omfattende erfaring har således vurderet, at der **er** et teach away. Dette medfører, at der er en **formodning for**, at der **er et teach away**.

Det er derfor ikke Novartis, der skal sandsynliggøre, at der er et teach away. Det er Zentiva, der har bevisbyrden for, at der **ikke** er et teach away. Hele TBA's vurdering af opfindelseshøjde er baseret på, at der eksisterer et teach away. Verland burde ikke blot have set bort fra denne del af TBA's vurdering.

I forhold til Verlands kommentarer omkring Park, Figur 7A, og den store variabilitet for dosen på 0,5 mg fingolimod bemærkes følgende:

Verland anfører, at en stor del af de patienter, som modtog dosen 0,5 mg fingolimod, havde en reduktion i lymfocytter på omkring 60%. Det er korrekt, at der er to datapunkter ved omkring 60% reduktion i lymfocytter. Der er imidlertid også to datapunkter, der viser en reduktion på omkring 20%. Gennemsnittet er ved omkring 45% (se bilag J, Figur 7A). Af samme årsag har forfatterne til Park foretaget en statistisk beregning og fundet, at ca. 45% er det mest korrekte udgangspunkt ved vurdering af 0,5 mg fingolimod påvirkning i reduktion i lymfocytter.

Det fremgår af Webb, at en reduktion på 70% i perifere lymfocytter er nødvendig for at opnå en effektiv behandling af EAE-modeller. Det fremgår af Park Abstract og Dumont, at en reduktion i perifere lymfocytter på omkring 80% er nødvendig for at opnå en klinisk effekt i behandlingen af mennesker. Verland tager udgangspunkt i, at en 70% reduktion er nødvendig, men er af den opfattelse, en reduktion på 60% "ikke er væsentligt lavere end 70%". Verland undlader imidlertid at inddrage den store variabilitet, der er ved doser på 0,5 mg i Park og Kahan, der i sig selv ville medføre, at fagmanden ville se bort fra denne dosis som værende klinisk effektiv.

Det omtalte Kovarik Abstract giver ligeledes ikke fagmanden mere viden end Pressemeddelelsen eller Præsentationen.

13 UDENLANDSKE AFGØRELSER

...

Zentiva har i sit kæreskrift gjort gældende, at Sø- og Handelsretten har undladt at tage stilling til, hvilken bevismæssig vægt de udenlandske afgørelser i parallelle sager skal tillægges. Dette bestrides af Novartis.

I det omfang de fremlagte udenlandske afgørelser har en bevismæssig værdi, må det forventes, at Sø- og Handelsretten har inddraget disse i det omfang, dette har været relevant.

I forhold til Zentiva's specifikke indsigelser vedrørende EP 894 bemærkes følgende:

Der er flere udenlandske afgørelser, f.eks. Tyskland, Sverige, Italien, hvor der nedlægges midlertidigt forbud og påbud på baggrund af EP 894. Patentet opretholdes således som gyldigt i en række lande.

I Holland er midlertidigt forbud og påbud nægtet, da EP 894 ifølge den hollandske appeldomstol mangler basis. Afgørelsen er appelleret. Holland er det eneste land, hvor et midlertidigt forbud og påbud er nægtet på grund af manglende basis.

Der er **ingen** lande, hvor midlertidigt forbud og påbud er nægtet grundet utilstrækkelig beskrivelse.

I flere lande er midlertidige forbud og påbud nægtet som følge af manglende opfindeshøjde. Der er dog også flere domstole, der specifikt anerkender opfindeshøjde. Der er således ikke et entydigt billede af europæisk praksis i forhold til EP 894 og opfindeshøjde.

På nuværende tidspunktet er gyldigheden af EP 894 ikke vurderet i udenlandske hovedsager.

...

16 MOMSFORHOLD

Novartis AG og Novartis Pharma AG er ikke momsregistreret i Danmark, men opfylder betingelserne for at få momsrefusion af moms betalt af danske advokatydelse. Novartis Healthcare A/S er momsregistreret i Danmark.”

Af en af Novartis indleveret omkostningsopgørelse fremgår, at selskaberne har afholdt/forventer at afholde udgifter ekskl. moms for landsretten til advokat på 1.500.000 kr., til patentagent på 435.475 kr. og til ekspertvidner på i alt 112.972,52 kr., fordelt med 65.887,26 kr. til professor Gavin Giaovanoni, 15.672,11 kr. til professor Per Soelberg Sørensen og 31.413,15 kr. til professor Pieter van der Graaf.

Landsrettens begrundelse og resultat

Denne kæresag angår, om der kan nedlægges midlertidigt forbud som påstået af Novartis mod Zentivas udbud, markedsføring, anvendelse, import mv. af lægemidlet Fingolimod "Zentiva" (dansk specialitetsnummer 31752) og meddeles påbud til Zentiva om at tilbagekalde lægemidlet, at give meddelelse til Amgros I/S og alle hospitaler, hvortil lægemidlet er leveret, om forbuddet og at afregistrere lægemidlet i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Tvistepunktet i sagen er, om Novartis' danske patent nr. DK/EP 2 959 894 ("EP 894") er gyldigt. Zentiva har således ikke bestridt, at Zentivas markedsføring mv. af Fingolimod "Zentiva", for så vidt som patentet anses for gyldigt, krænker Novartis' ret efter patentet, at Zentivas adfærd nødvendiggør, at der meddeles forbud og påbud, og at Novartis mulighed for at opnå sin ret forspildes, hvis Novartis henvises til at afvente tvistens retlige afgørelse, jf. retsplejelovens § 413, nr. 1-3. *) **Zentiva** har heller ikke bestridt, at retsplejelovens § 414 ikke er til hinder for at meddele forbud og påbud som påstået af Novartis mod en sikkerhedsstillelse som fastsat af Sø- og Handelsretten.

Zentiva har for landsretten gentaget sine ugyldighedsindsigelser om utilstrækkelig beskrivelse og manglende opfindeshøjde og har herudover som et nyt anbringende gjort gældende, at patentet savner basis i stamansøgningen (utiladelig udvidelse).

Prøvelsen

Patentlovens § 2, stk. 1, in fine, jf. stk. 2, om opfindeshøjde, § 8, stk. 2, 3. pkt., om tilstrækkelig beskrivelse og § 13 om fornøden basis skal fortolkes i overensstemmelse med praksis fra EPO's Boards of Appeal om de tilsvarende bestemmelser i Den Europæiske Patentkonventions artikel 56 om opfindeshøjde, artikel 83 om tilstrækkelig beskrivelse samt artikel 76, stk. 1, og artikel 123, stk. 2, om basis.

Det danske patent EP 894 er udstedt den 12. oktober 2022 og er afdelt af Novartis' internationale ansøgning WO 2008/000419 med prioritetsdato den 27. juni 2006. Det europæiske patent, som ligger til grund for det danske patent, er udstedt på grundlag af europæisk patentansøgning nr. EP 2 959 894 A1 af 25. juni 2007. Parterne er enige om, at denne ansøgning svarer til den internationale ansøgning, og at der ved vurderingen af Zentivas ugyldighedsindsigelse kan tages udgangspunkt i den europæiske ansøgning, som indeholder nummererede afsnit.

Patentet er udstedt af EPO efter prøvelse i to instanser ved Examining Division og Technical Board of Appeal og er valideret her i landet af Patent- og Varemærkestyrelsen.

Der består herefter en formodning for, at patentet er gyldigt, jf. i så henseende også EU-Domstolens dom i sag C-44/21, Generics, præmis 41. Det påhviler således Zentiva som den, der gør indsigelse mod patentets gyldighed, at godtgøre, at det grundlag, på hvilket EPO har besluttet at udstede patentet, er så klart mangelfuldt eller fejlagtigt, eller at den vurdering, som EPO har foretaget af gyldighedsbetingelserne, er så klart fejlagtig, at den nævnte formodning for patentets gyldighed ikke kan opretholdes. Formodningen for patentets gyldighed kan afsvækkes, hvis det f.eks. godtgøres, at oplysninger om kendt teknik ikke forelå for EPO. Den blotte omstændighed, at oplysninger om kendt teknik ikke har foreligget for EPO, betyder imidlertid ikke, at Zentiva ikke fortsat skal føre det anførte bevis.

Behandlingen ved EPO

Parterne er uenige om, i hvilket omfang Examining Division og Technical Board of Appeal har inddraget de tredjepartsindvendinger, der er indleveret til EPO.

Det fremgår herom af pkt. 14 i den skriftlige begrundelse af 19. november 2020 for Examining Divisions afgørelse af 12. november 2020, at Examining Division

forud for afgørelsen havde modtaget tredjepartsindvendinger af 6. november 2017, 8. maj 2018, 29. november 2018, 31. juli 2019, 14. august 2019, 5. september 2019, 29. november 2019, 14. januar 2020, 12. august 2020 og 28. oktober 2020 og yderligere tredjepartsindlæg af 3. november 2020 forud for den skriftlige afgørelse, men efter den mundtlige høring, og at disse indlæg navnlig angik kravet om tilstrækkelig beskrivelse i konventionens artikel 83. Af pkt. 3.4 i Technical Board of Appeals skriftlige begrundelse offentliggjort den 3. juni 2022 for afgørelsen af 8. februar 2022 fremgår videre, at Technical Board of Appeal havde besluttet ikke at tage de efterfølgende modtagne tredjepartsindvendinger af 27. april 2021 (den anonyme tredjepartsindvending, som i Sø- og Handelsrettens dom og af Technical Board of Appeal også omtales som dateret den 22. april 2021), af 2. og 17. november 2021, af 9. og 23. december 2021 og af 18. januar 2022 i betragtning. I overensstemmelse hermed lægger landsretten til grund, at Technical Board of Appeal ikke har taget de tredjepartsindvendinger, der er modtaget efter Examining Divisions skriftlige afgørelse, i betragtning.

Ved Technical Board of Appeals afgørelse blev sagen hjemvist til Examining Division med pålæg om at udstede patentet på grundlag af det i Novartis' anmodning af 18. november 2019 anførte krav med en fornøden tilpasning af beskrivelsen. Det følger heraf, at Examining Division ikke på ny har skullet prøve, om patentet kunne udstedes. Det, som fremgår af Examining Divisions meddelelse af 1. september 2022 om "Relevance of third-party observations after that of the 22nd June 2022", hvorefter tredjepartsindvendingerne var blevet "considered carefully, and are not found to raise further objections which could be considered to alter the facts of the case, and are thus not considered to hinder the processing of a communication under Rule 71 (3) EPC", kan følgelig ikke forstås således, at der er foretaget en fornyet prøvelse af, om der er tilstrækkelig beskrivelse, fornøden basis, opfindeshøjde mv. i lyset af tredjepartsindvendingerne. Det anførte må således forstås sådan, at de efterfølgende indvendinger alene er gennemgået med henblik på at undersøge, om der i dem var anført noget, som angik den tilpasning af beskrivelsen, som Examining Division skulle foretage, jf. herved også det i meddelelsen anførte om, at tredjepartsindvendingerne "do not address the adaptation of the decision".

Tilstrækkelig beskrivelse

Ifølge patentlovens § 8, stk. 2, 3. pkt., som indholdsmæssigt svarer til Den Europæiske Patentkonventions artikel 83, skal en opfindelse beskrives på en måde, som er så tydelig, at en fagmand på grundlag deraf kan udøve opfindelsen. Efter praksis fra EPO's Boards of Appeal er det nødvendigt, men også tilstrækkeligt, at fagmanden – som i denne sag efter det, som parterne har anført, og det i øvrigt fremkomne må anses for at være et team bestående af en neurolog, der har erfaring med udførelse af kliniske forsøg, og en farmakolog specialiseret inden for farmakokinetik og farmakodynamik – i praksis vil kunne udøve opfindelsen på grundlag af beskrivelsen af, hvorledes opfindelsen udføres, sam-

menholdt med eksemplerne i patentansøgningen og fagmandens almene viden inden for det pågældende fagområde, jf. blandt andet Technical Board of Appeals afgørelse i sag T 16/87.

En terapeutisk anvendelse vil være tilstrækkeligt beskrevet, hvis fagmanden på baggrund af oplysningerne i ansøgningen anser det for plausibelt, at det aktive stof kan anvendes til det angivne terapeutiske formål, jf. blandt andet Technical Board of Appeals afgørelse i sag T 1599/06. Der stilles ikke krav om at gengive resultater af kliniske forsøg eller dyreforsøg i patentansøgningen, men rene erklæringer om, at et givent stof kan anvendes til behandling af en sygdom, er ikke nok til at opfylde kravet om tilstrækkelig beskrivelse. Ansøgningen skal således indeholde et vist mål af oplysninger, f.eks. om udførte forsøg, som understøtter den påståede effekt. Oplysninger om udførte in vitro-forsøg kan efter omstændighederne være tilstrækkeligt, jf. blandt andet Technical Board of Appeals afgørelse i sag T 609/02.

For landsretten har Zentiva frafaldet anbringenderne om, at det i patentansøgningen omtalte rotteforsøg er hypotetisk, og at rotteforsøget ikke svarer til Novartis' interne rapport af 12. maj 2009 vedrørende EAE-rotteforsøg (D31). Zentiva har derimod fastholdt anbringenderne om, at patentansøgningen ikke indeholder forsøgsdata, og at omregningen af en rottedosis til en humandosis på 0,5 mg/dag ikke er beskrevet i ansøgningen og ikke er en del af fagmandens almene viden.

Det er ved både Examining Division og Technical Board of Appeals prøvelse vurderet, hvorvidt EP 894 opfylder kravet i Den Europæiske Patentkonventions artikel 83, jf. herved afsnit 12 i referatet af den mundtlige forhandling den 2. november 2020 for Examining Division og afsnit 5 i den skriftlige begrundelse for Technical Board of Appeals afgørelse af 8. februar 2022, offentliggjort den 3. juni 2022.

Såvel Examining Division som Technical Board of Appeal har fundet, at Novartis' patentansøgning indeholder fornøden beskrivelse.

Technical Board of Appeal har herved, jf. afsnit 5 i den skriftlige begrundelse, foretaget en indgående vurdering af navnlig egnetheden af det i ansøgningens afsnit [0031] og [0032] beskrevne EAE-rotteforsøg som model i relation til behandling af RRMS i humane patienter og af fagmandens vurdering af sandsynligheden for at opnå en terapeutisk effekt hos RRMS-patienter med den angivne dosis fingolimod på grundlag af de virkninger, der er observeret i EAE-rotteforsøget med en ugentlig oral dosis på 0,3 mg/kg fingolimod. På grundlag af professor Pieter van der Graafs erklæring, som Novartis havde indleveret til Technical Board of Appeals (D43), og som også er blandt eksperterklæringerne i denne sag, har Technical Board of Appeal i den forbindelse antaget, at fagman-

den vil anse det for plausibelt, at de virkninger, som ifølge ansøgningen var observeret i rotteforsøget ved en daglig henholdsvis ugentlig oral dosis på 0,3 mg/kg fingolimod, understøttede en reduktion af den daglige dosis til ca. 0,042 mg/kg fingolimod (0,3 mg/kg : 7). Endvidere har Technical Board of Appeal anset det for plausibelt, at denne forholdsmæssige reduktion af dosis og de virkninger, herunder hindringen af tilbagefaldsfaserne, der var observeret i rotteforsøget, kunne "oversættes" til en 0,5 mg oral daglig dosis fingolimod administreret til humane patienter med RRMS. I pkt. 5.27 har Technical Board of Appeal herefter konkluderet, at de eksperimentelle data, der forelå i ansøgningen om rotteforsøget, var tilstrækkelige til at etablere den fornødne sandsynliggørelse af en terapeutisk effekt ved den anførte dosis hos humane RRMS-patienter.

Det følger således af Technical Board of Appeals afgørelse, at den beskrivelse af forsøgsdata fra rotteforsøget, som er indeholdt i afsnit [0031] og [0032] i stamansøgningen, er anset for tilstrækkelig til at beskrive opfindelsen. Technical Board of Appeal har endvidere i sin afgørelse nøje forholdt sig til, hvorvidt det for fagmanden i kraft af dennes almene viden var nærliggende at foretage en "oversættelse" af en rottedosis til en humandosis på 0,5 mg/dag.

Landsretten finder, at der ikke ved de af Zentiva indhentede eksperterklæringer og de forklaringer, som professor Muraro, der er kliniker med speciale i neurologi og behandling af multipel sklerose, men ikke farmakolog, har afgivet, er tilvejebragt bevis, som gør det antageligt, at Examining Division og Technical Board of Appeals vurdering af de ovennævnte forhold, hvorefter fagmanden på baggrund af beskrivelsen havde mulighed for at udøve opfindelsen, er klart fejlagtig. Der er følgelig ikke en sådan alvorlig tvivl om, at det udstedte patent EP 894 opfylder kravet om tilstrækkelig beskrivelse i patentlovens § 8, stk. 2, 3. pkt., og Den Europæiske Patentkonventions artikel 83, jf. i så henseende også EPO's Guidelines for Examination, afsnit F, kapitel III.1, at formodningen for, at Novartis har den patentret, som påberåbes, ikke kan opretholdes.

Basis i stamansøgningen

Zentiva har som et nyt anbringende for landsretten gjort gældende, at EP 894 er ugyldigt som følge af manglende basis i stamansøgningen, jf. patentlovens § 13 som fortolket i lyset af EPO's praksis om artikel 76, stk. 1, og artikel 123, stk. 2, i Den Europæiske Patentkonvention.

Som anført i Østre Landsrets kendelse gengivet i U.2021.2189 følger det af fast praksis fra Boards of Appeal, jf. blandt andet Enlarged Board of Appeals afgørelse i sag G 0002/10, pkt. 4.3, at der ved vurderingen af, om der foreligger utiladelig udvidelse (manglende basis) efter Den Europæiske Patentkonventions artikel 76, stk. 1, og artikel 123, stk. 2, anvendes den såkaldte "disclosure test" også kaldet "the golden standard", hvorefter det vurderes, om fagmanden di-

rekte og utvetydigt, implicit eller eksplicit, ved brug af almindeligt kendt viden på prioritetsdagen ud fra en vurdering af hele den indleverede ansøgning kunne udlede det, som fremgår af det endeligt ansøgte og udstedte patent.

Ifølge en nyere afgørelse fra Technical Board of Appeal af 20. oktober 2022 i sag T 2842/18, pkt. 39, jf. pkt. 48, skal det, hvis et patent angår et medicinsk anvendelseskrav, hvor den terapeutiske effekt er et funktionelt træk, af ansøgningen direkte og utvetydigt kunne udledes, at den hævdede effekt opnås, når den angivne behandling udføres. Patentansøgeren har i sagen anmodet om tilladelse til at få afgørelsen prøvet ved Enlarged Board of Appeals under henvisning til blandt andet manglende kontradiktion om den nyudvikling i praksis, som afgørelsen efter ansøgerens opfattelse er udtryk for. Anmodningen er ifølge en meddelelse af 14. april 2023 blevet imødekommet af Enlarged Board of Appeal.

Af praksis for Boards of Appeal følger endvidere, at hvis et træk i et selvstændigt krav generelt i ansøgningen er omtalt som et essentielt træk ved opfindelsen, vil det være i strid med artikel 76, stk. 1, og artikel 123, stk. 2, at slette dette træk, jf. herved blandt andet sag T 260/85 og sag T 331/87. Af sidstnævnte afgørelse følger videre, at sletning af et træk kan være tilladelig, hvis fagmanden direkte og utvetydigt ville udlede, (1) at trækket ikke var forklaret som essentielt i beskrivelsen, (2) at trækket ikke i sig selv er nødvendigt for at udøve opfindelsen henset til det tekniske problem, opfindelsen skal løse, og (3) at sletningen eller flytningen af trækket ikke kræver nogen egentlig ændring af andre træk for at kompensere for ændringen.

Zentiva har gjort gældende, at krav 1 i det udstedte patent udgør en utilladelig udvidelse, idet der (i) ikke er basis i stamansøgningen for en daglig dosis på 0,5 mg, idet eksempel C i afsnit [0033] kun er profetisk, jf. tilsvarende sag T 2842/18, og idet der (ii) ikke er basis for at slette "treatment or prevention of neo-angiogenesis" (behandling eller forebyggelse af neo-angiogenese), som er et essentielt træk.

I stamansøgningen lød krav 1 og 7:

"1. Use of an S1P receptor modulator, e.g. a compound of formulae I to IXb as defined herein above, in the preparation of a medicament for preventing, inhibiting or treating neo-angiogenesis associated with a demyelinating disease, e.g. multiple sclerosis.

...

7. A method for preventing, inhibiting or treating neo-angiogenesis associated with a demyelinating disease, e.g. multiple sclerosis, in a subject in need thereof, comprising administering to said subject a therapeutically effective amount of an S1P receptor modulator, e.g. a compound of formulae I to IXb as defined hereinabove."

Under sagens behandling ved EPO blev krav 1 ændret til at være det ene krav, som det udstedte patent indeholder, som lyder:

”1. S1P-receptmodulator til anvendelse til behandling af relapserende-remitterende multipel sklerose ved en daglig dosis på 0,5 mg p.o., hvor S1Preceptmodulatoren er 2-amino-2-[2-(4-octylphenyl) ethyl]propan-1, 3-diol i fri form eller i en farmaceutisk acceptabel saltform.”

I den foreliggende sag har Examining Division antaget, at der er fornøden basis i ansøgningen for det reviderede krav 1, som svarer til det endelige krav, jf. herved afsnit 12 i referatet af den mundtlige forhandling den 2. november 2020 for Examining Division med afgørelse og pkt. 16.1.1 i Examining Divisions efterfølgende skriftlige begrundelse, hvor der antages at være basis i beskrivelsens afsnit [0016] (ansøgningen som indleveret side 9 nederst) og afsnit [0033] (ansøgningen som indleveret side 13 under ”C. Clinical Trial”).

Technical Board of Appeal har i sin foreløbige udtalelse af 8. oktober 2021, pkt. IV, a), bemærket, at Examining Division havde antaget, at der var fornøden basis for det reviderede krav 1. Det nævnes hverken i referatet fra den mundtlige høring ved Technical Board of Appeal den 8. februar 2022 med afgørelse af samme dato eller i den efterfølgende skriftlige begrundelse af 3. juni 2022, at der er sket en prøvelse af basis. Der er desuden ikke henvist til artikel 76, stk. 1, og artikel 123, stk. 2, i Technical Board of Appeals angivelse af ”relevant legal provisions” i ”data sheet” til afgørelsen af 8. februar 2022. Landsretten lægger på den baggrund til grund, at Technical Board of Appeal ikke har prøvet spørgsmålet om basis.

Efter landsrettens opfattelse må stamansøgningens afsnit [0033] i lyset af det, som fremgår af afsnit [0030], forstås således, at det beskrevne (profetiske) forsøg udføres ikke kun med henblik på at undersøge en mulig effekt, men med henblik på at *påvise* en sådan effekt, jf. herved det i afsnit [0030] anførte om ”preventing or treating ... may be demonstrated ... as well as in clinic for example in accordance with the methods described hereinafter”. I modsætning til, hvad der var tilfældet i sag T 2842/18, er der således ikke tale om, at den mulige effekt af forsøget er uafklaret på ansøgningstidspunktet. Der anvises derimod en metode til at bevise den terapeutiske effekt af opfindelsen. Stamansøgningen i denne sag adskiller sig herved fra ansøgningen i sag T 2842/18. Landsretten finder på den baggrund, at der er basis i stamansøgningen for en daglig dosis på 0,5 mg.

Endvidere er neo-angiogenese ifølge det af både professor Gavin Giovannoni og professor Paolo Muraro forklarede ikke en sygdom, men en proces eller virkningsmekanisme. Det fremgår tilsvarende af professor Paolo Muraros erklæring af 17. august 2022, pkt. 6.4, at en hypotese i begyndelsen af 2000-årene

om, at neo-angiogenese spillede en rolle i sygdomsbilledet for multipel sklerose, ikke havde vundet frem, heller ikke i terapeutisk sammenhæng, og at en fagmand i relation til patentansøgningen ville være interesseret i udviklingen af fingolimod som behandling for multipel sklerose, fordi stoffet havde vist en evne til at hindre angreb hos patienter, samt at fagmanden ikke ville anvende fingolimod til at behandle eller reducere neo-angiogenese. I modsætning til neo-angiogenese er "demyelinating disease, e.g. multiple sclerosis", som neo-angiogenese i stamansøgningens krav 1 forbindes med, utvivlsomt en sygdom. Multipel sklerose omfatter "relapserende-remitterende multipel sklerose" ("RRMS"), som den i det endelige krav 1 anviste behandling angives at virke på. Landsretten finder, at der på den nævnte baggrund og henset til, at neo-angiogenese og behandling heraf ikke er nævnt i patentansøgningens afsnit [0016] og [0033], ikke er grundlag for at betvivle, at fagmanden ville forstå det anførte således, at det, der skulle behandles, var "demyelinating disease, e.g. multiple sclerosis", herunder RRMS, som specifikt nævnes i afsnit [0033], og ikke neo-angiogenese. Dette gælder uanset omtalen af behandling af neo-angiogenese i de oprindelige krav 1 og 7 samt afsnit [001], [0024], [0025] og [0030]. Henset hertil kan "treatment or prevention of neo-angiogenesis" ikke anses for et sådant essentielt træk ved opfindelsen, som det vil være i strid med patentlovens § 13 som fortolket i lyset af EPO-praksis om artikel 76, stk. 1, og artikel 123, stk. 2, i Den Europæiske Patentkonvention at slette. Examining division har i overensstemmelse hermed ved meddelelse af 28. november 2014 afvist, at fingolimods virkning på angionese udgjorde et særskilt funktionelt træk ved opfindelsen, og på den baggrund fastslået, at den i krav 1 angivne anvendelse "prevention, inhibition or treatment of neoangiogenesis associated with a demyelinating disease" i realiteten ikke adskiller sig fra den kendte anvendelse "treatment of autoimmune diseases".

Der er herefter ikke af Zentiva påvist sådanne klare fejl eller mangler ved den vurdering som Examining Division har foretaget af spørgsmålet om basis, at formodningen for patentets gyldighed af denne grund ikke kan opretholdes.

Opfindelseshøjde

Det følger af patentlovens § 2, stk. 1, in fine, jf. stk. 2, som indholdsmæssigt svarer til artikel 56 Den Europæiske Patentkonvention, at en opfindelse for at være patenterbar ikke må være nærliggende for en fagmand, når henses til den kendte teknik. Ved såvel EPO som for danske domstole anvendes den såkaldte "Problem and Solution Approach" ved bedømmelsen af opfindelseshøjde, jf. EPO's Guidelines for Examination, afsnit G-VII.5, og blandt andet Højesterets dom gengivet i U.2010.727.

Examining Division anså i den foreliggende sag ikke kravet om opfindelseshøjde for opfyldt. Efter en indgående prøvelse anså Technical Board of Appeal der-

imod kravet for opfyldt, jf. afsnit 7 i den skriftlige begrundelse for Technical Board of Appeals afgørelse af 8. februar 2022, offentliggjort den 3. juni 2022.

Technical Board of Appeal anså Novartis' pressemeddelelse af 6. april 2005 (D10) for nærmeste kendte teknik. Technical Board of Appeal anså herudfra og ud fra det reviderede krav 1 det objektive tekniske problem for at være frembringelsen af yderligere metoder til effektivt at behandle RRMS, hvilket foreslås løst ved den behandling, som fremgår af krav 1. Den omstændighed, at det umiddelbart efter oplysningen i pressemeddelelsen om et vellykket fase II-forsøg med fingolimod i en daglig dosis på 5 mg og 1,25 mg blev oplyst, at der ville blive iværksat fase III-forsøg med en daglig dosis på 1,25 mg og 0,5 mg, betød ifølge Technical Board of Appeal, at det var nærliggende for fagmanden at løse det tekniske problem med en daglig dosering på 0,5 mg, medmindre kendt teknik pegede fagmanden væk fra denne løsning, dvs. medmindre der forelå et såkaldt "teach away". Technical Board of Appeal lagde til grund, at der forelå et sådant "teach away". I overensstemmelse med, hvad der var antaget i relation til spørgsmålet om tilstrækkelig beskrivelse, fandt Technical Board of Appeal herved, at det måtte antages, at fagmanden af artiklen af Webb m.fl. fra 2004 (D28) ville udlede, at der krævedes en lymfocytreduktion på mindst 70 % for at opnå terapeutisk effekt ved behandling af RRMS. Endvidere tiltrådte Technical Board of Appeal Novartis' argumentation om, at artiklen af Park m.fl. fra 2005 (D26) og artiklen af Kahan m.fl. fra 2003 (D27) i sammenhæng med Thomsons oversigtsartikel fra 2006 (D23) ville lede fagmanden til den konklusion, at en daglig dosis på 0,5 mg fingolimod ville være utilstrækkelig til at opnå den påkrævede 70 % lymfocytreduktion. Fagmanden ville følgelig nok have kunnet håbe, at en daglig dosis på 0,5 mg ville være effektiv til behandling af RRMS, men ville ikke kunne have en rimelig forventning herom.

Under denne sag har Zentiva gjort gældende, at præsentationen af 21. juni 2005 og ikke pressemeddelelsen er nærmeste kendte teknik, mens Novartis har fastholdt, at pressemeddelelsen er nærmeste kendte teknik. Zentiva har erklæret sig enig i den af Technical Board of Appeal foretagne definition af det objektive tekniske problem, mens Novartis – ligesom for Technical Board of Appeal – finder, at problemet bør defineres snævrere, nemlig som tilvejebringelsen af en oral behandling af RRMS, som er mindst lige så effektiv som den kendte teknik, dvs. 1,25 mg fingolimod i en daglig oral dosis. Zentiva har videre gjort gældende, at der, uanset om pressemeddelelsen eller præsentationen anses for nærmeste kendte teknik, ikke er opfindeshøjde. Der kan således ikke ud fra den kendte teknik drages den slutning om et "teach away", som Technical Board of Appeal har foretaget. Novartis har heroverfor fastholdt, at der, uanset om der tages udgangspunkt i pressemeddelelsen eller præsentationen, foreligger et "teach away", men har ikke bestridt, at oplysningen i både pressemeddelelse og præsentation om fase III-forsøg med en daglig dosis på 0,5 mg medfører, at det

for fagmanden er nærliggende at løse det tekniske problem med denne dosis, medmindre der foreligger et "teach away".

Nærmest kendte teknik

Landsretten bemærker om spørgsmålet om, hvorvidt pressemeddelelsen eller præsentation er nærmest kendte teknik, at begge dokumenter hidrører fra Novartis og begge omtaler fase II-forsøget med at give humane RRMS-patienter fingolimod i orale daglige doser på 1,25 mg og 5 mg eller placebo. Det fremgår endvidere af begge dokumenter, at der ved begge doser er opnået mere end 50 % reduktion i attacker, og at doserne generelt blev tålt godt af patienterne, idet der dog observeredes flere bivirkninger ved den højere dosis. Begge dokumenter nævner også fase III-forsøg med 0,5 mg fingolimod i, hvad der må forstås som, daglige orale doser. De nævnte oplysninger må henset til den i øvrigt kendte teknik og det i denne sag fremkomne efter landsrettens opfattelse anses for de for fagmanden mest centrale oplysninger i dokumenterne. Samme oplysninger fremgår tillige af Kovaric-abstractet fra 2005, som Zentiva ligeledes har påberåbt sig, uden dog at gøre gældende, at dokumentet er nærmest kendte teknik.

Forskellene mellem pressemeddelelsen og præsentationen består navnlig i følgende:

Det fremgår af præsentationens side 12, at der på det pågældende tidspunkt (kun) forelå resultater efter 6 måneders fase II-forsøg. Endvidere fremgår det af side 26, at der i juni 2005 havde været afholdt et møde mellem Novartis og FDA, og at der ville blive iværksat et toårigt fase III-forsøg. Det fremgår videre, at FDA var enig i ("concur with") at inkludere en dosis på 0,5 mg i fase III-forsøget, hvilket i sammenhæng med omtalen side 23 af daglige doser på 1,25 mg og 5 mg må opfattes som en daglig dosis, og at FDA foreslog at teste endnu lavere doser.

I pressemeddelelsen oplyses det – i tillæg til, hvad der fremgår af præsentationen, jf. ovenfor – at den positive effekt af behandlingen (50 % reduktion af attacker) fortsat var observeret i den efterfølgende 12-måneders forlængelsesperiode, og at bivirkningerne ikke så ud til at være blevet værre i forlængelsesperioden. Det oplyses videre, at Novartis havde indledt et fase III-forsøg benævnt "FREEDOMS", som var et 24-måneders randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret forsøg, der ville omfatte mere end 1.000 RRMS-patienter i alderen 18-55 år, som tilfældigt udtrukket ville modtage enten 1,25 mg eller 0,5 mg fingolimod eller placebo en gang dagligt i op til 24 måneder. Det fremgår tillige, at Novartis var begyndt at indskrive patienter i en række europæiske lande, og at selskabet havde påbegyndt drøftelser med FDA om at indlede fase III-forsøg i USA.

Eftersom der i pressemeddelelsen oplyses om et allerede igangsat fase III-forsøg i flere europæiske lande med blandt andet en daglig dosis på 0,5 mg fingolimod, måtte fagmanden efter landsrettens opfattelse på baggrund af pressemeddelelsen indse, at en (europæisk) sundhedsmyndighed havde godkendt det pågældende fase III-forsøg og herunder fundet et sådant forsøg etisk forsvarligt. Den omstændighed, at det i præsentationen oplyses, at FDA havde erklæret sig enig i, at der kunne udføres fase III-forsøg med en dosis på 0,5 mg, kan ikke antages at bibringe fagmanden en yderligere viden om den forventelige effekt af denne dosis, som ligger udover, hvad der fremgår af pressemeddelelsen. Efter landsrettens opfattelse er den eneste yderligere oplysning i præsentationen, som kan være af væsentlig betydning for fagmanden, herefter, at FDA havde foreslået at teste endnu lavere doser.

Novartis har ikke bestridt, at oplysningen i pressemeddelelsen (og den tilsvarende oplysning i præsentationen) om fase III-forsøg med en daglig dosis på 0,5 mg fingolimod gør det nærliggende for fagmanden, at denne dosis vil løse det tekniske problem, som er defineret af Technical Board of Appeal. At pressemeddelelsen skaber en sådan formodning, hænger efter praksis fra Boards of Appeal sammen med, at kliniske forsøg normalt er baseret på data fra in vitro-forsøg og dyreforsøg og skal godkendes af myndighederne, herunder under hensyn til etiske aspekter. Fagmanden vil derfor forvente, at humane forsøg med en given behandling vil vise terapeutisk effekt, medmindre fagmanden ledes væk fra denne antagelse på baggrund af den kendte teknik, jf. blandt andet Technical Boards of Appeals afgørelse i sag T 239/16, pkt. 6.5, og afgørelse i sag T 96/20, pkt. 8 og 9.

Det må antages, at oplysningen om, at FDA havde foreslået at teste endnu lavere doser end 0,5 mg dagligt, yderligere kunne bestyrke den formodning for terapeutisk effekt af en behandling med 0,5 mg-dosen, som oplysningen om at medtage denne dosis i fase III-forsøget i sig selv gav fagmanden. De oplysninger, som fremgår af pressemeddelelsen, men ikke af præsentationen, om et igangsat (og dermed af sundhedsmyndighederne godkendt) fase III-forsøg med en 0,5 mg dosis og om resultaterne i den forlængede forsøgsperiode ville imidlertid på samme måde kunne bestyrke fagmandens formodning om en terapeutisk effekt af behandling med 0,5 mg fingolimod.

Oplysningen i præsentationen om, at FDA havde foreslået forsøg med lavere doser end 0,5 mg kan ikke anses for mere afgørende for fagmanden end de oplysninger, som fremgår af pressemeddelelsen om et igangsat (og godkendt) fase III-forsøg og om resultaterne i den forlængede forsøgsperiode. Begge sæt af oplysninger bestyrker således på hver sin måde den antagelse, fagmanden ubestridt ville nå til allerede på baggrund af oplysningen i begge dokumenter om fase III-forsøg med en daglig dosis på 0,5 mg, om terapeutisk effekt af en sådan behandling (medmindre der er et "teach away").

Samlet set finder landsretten på den nævnte baggrund, at pressemeddelelsen må anses for nærmest kendte teknik, idet det samtidig bemærkes, at både pressemeddelelsen og præsentation indeholder de oplysninger, som må anses for afgørende ved vurderingen af, om fagmanden vil anse en daglig dosis på 0,5 mg fingolimod for en nærliggende løsning på det tekniske problem. Det er derfor uden reel betydning, om det ene eller det andet dokument anses for nærmest kendte teknik.

Det objektive tekniske problem

Uanset om pressemeddelelsen eller præsentationen anses for nærmest kendte teknik, jf. ovenfor, er der herefter og efter det i øvrigt i sagen fremkomne ikke anledning til i denne sag at definere det objektive tekniske problem på en anden måde, end Technical Board of Appeal har gjort det.

"Teach away" fra de 0,5 mg, som ellers er en nærliggende løsning

Ved den herefter udestående vurdering af, om der forelå et "teach away", er det i første række afgørende, om fagmanden på baggrund af kendt teknik i Webb m.fl. fra 2004 (D28) ville udlede, at der krævedes mindst 70 % lymfocytreduktion for at opnå en terapeutisk virkningsfuld behandling af RRMS. Det fremgår i den forbindelse af den fremlagte øvrige kendte teknik, jf. herved Pender mfl. fra 1990, Gijbels m.fl. fra 2000 og Thomson fra 2006 (D23), og af en række af de i sagen afgivne eksperterklæringer og forklaringer, at EAE-dyreforsøg på prioritetstidspunktet var kendt og bredt anvendt som model for multipel sklerose. Technical Board of Appeal har antaget det samme ved vurderingen af spørgsmålet om tilstrækkelig beskrivelse og har endvidere antaget, at fagmanden ville anse en sådan model for egnet til at undersøge den terapeutiske effekt af behandling af humane patienter med fingolimod, jf. herved den skriftlige begrundelse af 3. juni 2022 for afgørelsen af 8. februar 2022, pkt. 5.14-5.18. Landsretten finder, som det fremgår ovenfor i relation til spørgsmålet om tilstrækkelig beskrivelse, at der ikke er grundlag for at anse Technical Board of Appeals vurdering med hensyn til anvendeligheden af EAE-dyremodeller, der stemmer overens med, hvad der fremgår af den fremlagte kendte teknik og den altovervejende del af bevisførelsen i øvrigt, for fejlagtig. Landsretten finder endvidere, at der heller ikke er grundlag for at anse Technical Board of Appeals vurdering, hvorefter fagmanden af Webb-artiklen ville udlede, at der som udgangspunkt krævedes mindst 70 % lymfocytreduktion for at opnå en terapeutisk virkningsfuld behandling af RRMS, for klart fejlagtig. Landsretten har herved lagt vægt på, at det i artiklen konkluderende anføres:

"In dose response experiments, we found that a threshold of about 70% depletion of peripheral lymphocytes was required to see any efficacy, and thereafter, the dose response relationship between clinical benefit and lymphopenia was very steep"

Landsretten er i den forbindelse opmærksom på, at det umiddelbart herefter anføres:

“In spite of these observations, we did observe disconnection between lymphopenia and clinical scores. This was particularly seen at the initiation and termination of dosing. At initiation of dosing in sick animals, we saw a rapid onset of clinical improvement which was evident prior to the establishment of substantial levels of lymphopenia. On withdrawal of compound, there was a delay of 1 -2 days before the clinical signs began to increase. Nevertheless, animals were seen to have relapsed to clinical scores of 2 or above while levels of lymphopenia remained the same as they were when the animals had scores little above baseline (0.5). The correlation between lymphopenia and clinical efficacy is thus imperfect, and although the lymphopenia is a biomarker correlated with clinical efficacy and may be a contributory mechanism to this efficacy, additional mechanisms may also be involved in producing the overall therapeutic benefit seen in models of transplant and autoimmune disease.”

Landsretten bemærker hertil, at det ovennævnte forbehold efter sit indhold væsentligst synes at angå til den indledende og afsluttende fase af forsøget. Der er endvidere ikke grundlag for at antage, at konklusionen i Webb m.fl. ikke er i overensstemmelse med, hvad det foretagne forsøg, har vist.

For så vidt angår Technical Board of Appeals forståelse af den kendte teknik i Park m.fl. fra 2005 (D26), Kahan m.fl. fra 2002 (D27) og Thomson fra 2006 (D23) vedrørende behandling af nyretransplanterede patienter med fingolimod og muligheden for at overføre disse resultater til patienter med multipel sklerose bemærker landsretten følgende:

I det indledende “Abstract” i Park m.fl. fra 2005 (D26) konkluderes det:

“Using lymphopenia as an FTY720 PD surrogate marker, high % reductions (-80%) in peripheral lymphocytes are required to achieve best efficacy to prevent acute allograft rejection.”

I det afsluttende konkluderende afsnit i artiklen anføres det endvidere:

“ ...

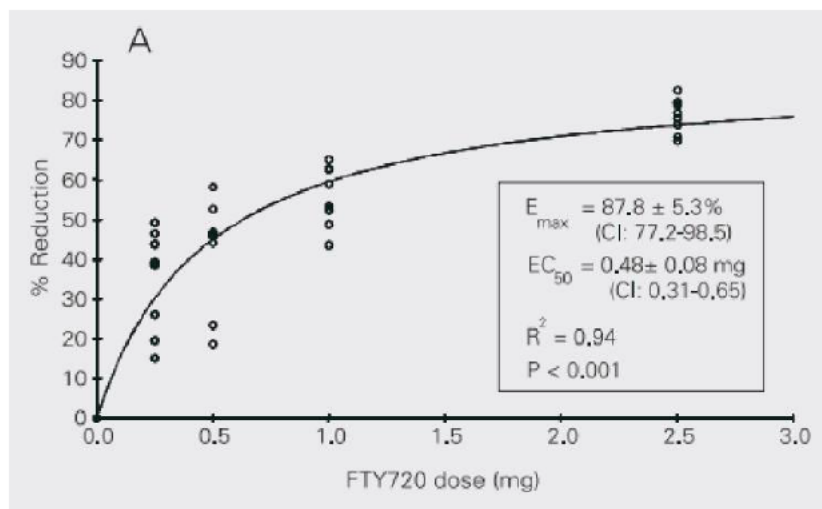
Finally, relationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics are useful to find ideal doses to produce the desired effect. However, it is still important to determine the relationship between the pharmacodynamic effect and efficacy and safety, which is the ultimate goal of pharmacology. In a phase clinical trial, the 2.5-mg dose of FTY720 showed good efficacy for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. This dose produced a reduction of about 80% lymphocyte close to the maximum effect (E_{max}).

...

Moreover, data from the same phase II clinical trial demonstrated that FTY720 at doses of 5 mg/day, which probably produce maximum percent reduction of lymphocyte is still effective and safe."

Som påpeget af mindretallet i Sø- og Handelsretten kan det af artiklens figur 7A, der ser ud som følger:

"



"

udledes, at der hos en gruppe patienter, som modtog en daglig dosis fingolimod på 0,5 mg, sås en reduktion i lymfocytallet på op til 60 %. Figuren viser imidlertid også en meget stor spredning med hensyn til reduktion af lymfocytal blandt disse patienter, fra ca. 15 % til ca. 60 %. Af figur 7A fremgår desuden, at spredningen ved en dosis på 2,5 mg dagligt, som i artiklens konklusion nævnes som den dosis, der viste god terapeutisk effekt, er helt anderledes begrænset, og at lymfocytreduktionen, som også nævnt i konklusionen i det indledende "Abstract" og i det afsluttende afsnit, for denne dosis var omkring 80 %. Landsretten finder på den baggrund, at indholdet af artiklen, herunder figur 7A, ikke giver grundlag for at antage, at fagmanden ville anse kravet om et lymfocytreduktion på 70 %, som følger af Webb m.fl., for ikke længere at være gældende.

I artiklen af Kahan m.fl. fra 2003 (D27) anføres det i det indledende resumé blandt andet:

"Results. FTY720 doses greater than or equal to 1.0 mg/day produced a significant reduction in peripheral blood lymphocyte count by up to 85 %, which reversed within 3 days after discontinuation of study medication.

...

Conclusions. At doses up to 5.0 mg/day for 28 days, stable renal transplant patients treated with FTY720 in combination with CsA and prednisone displayed a dose-dependent, reversible decline in peripheral blood lymphocytes without an enhanced incidence of collateral toxicities, except possibly bradycardia.”

I det afsluttende “Discussion” afsnit anføres det videre:

“ ...

Multiple oral doses of FTY720 ranging from 0.125 to 5.0 mg produced a dose-dependent decrease in peripheral blood lymphocyte count during and delay in recovery over 3 days after discontinuation of FTY720 therapy despite its long $t_{1/2}$. At daily doses of 1.0 mg or higher, FTY720 produced approximately an 85% reduction in peripheral blood lymphocytes...”

Af figur 1 i artiklen, der ser ud som følger:

”

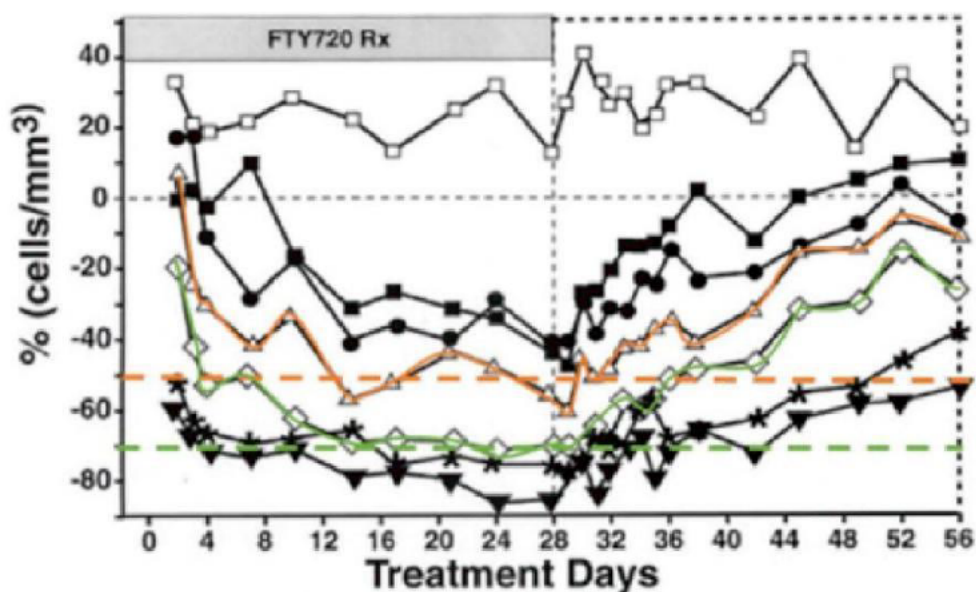


FIGURE 1. Impact of dose on the kinetics of percent change from baseline of the absolute lymphocyte count by study day during FTY720 treatment (28 days) and posttreatment (days 29–56) periods. (open squares) Placebo; (filled squares) 0.125 mg; (filled circles) 0.25 mg; (open triangles) 0.5 mg; (open diamonds) 1.0 mg; (asterisks) 2.5 mg; (filled triangles) 5.0 mg.

”

kunne fagmanden udlede, at en daglig dosis på 1 mg (åbne ruder) og 2,5 mg (stjerner) fingolimod nåede tærsklen på 70 % fra Webb mfl., men også at dette

ikke var tilfældet ved en daglig dosis på 0,5 mg (de åbne trekanten), når der tages udgangspunkt i den enkelte patients baseline (dvs. det målte lymfocytaltal hos patienten ved forsøgets indledning). Af figur 1 og de ovenfor gengivne konklusioner i artiklen følger endvidere, at lymfocytreduktionen korrelerede med størrelsen af dosis. Kahan-artiklen ses dermed ikke at give grundlag for en antagelse om effekt ved en lavere daglig dosis end mindst 1 mg fingolimod og viser efter landsrettens opfattelse, at en daglig dosis på 0,5 mg ikke nåede 70 %-tærsklen.

Af Thomsons oversigtsartikel fra 2006 (D23) fremgår, at de farmakokinetiske og farmakodynamiske resultater af forsøg med fingolimodbehandling af nyretransplanterede patienter i blandt andet Park m.fl. kunne overføres til multipel sklerose-patienter. Landsretten finder, at der ikke af Zentiva er tilvejebragt fornødent grundlag for at betvivle, at fagmanden ville lægge denne lære til grund.

Kovaric-abstractet (D16), som Zentiva har henvist til, kan endvidere ikke anses for at bibringe fagmanden yderligere oplysninger ud over det, som allerede kan udledes af pressemeddelelsen (og præsentationen), nemlig at der ud fra de fundne data var anledning til at undersøge effekten af lavere doser end 1,25 mg og 5 mg dagligt.

Selvom fagmanden på baggrund af pressemeddelelsen (og det, som tilsvarende fremgår af præsentationen og Kovaric-abstractet) muligt måtte anse det for nærliggende, at en dosis på mindre end de 1,25 mg dagligt, der havde vist god terapeutisk effekt i fase II-forsøget, ville være terapeutisk effektiv, herunder eventuelt, jf. Kahan m.fl., en dosis på 1 mg dagligt, er der ikke grundlag for at antage, at fagmanden ville have en rimelig forventning om, at en dosis på 0,5 mg – dvs. under det halve af den afprøvede dosis på 1,25 mg – ville være terapeutisk effektiv.

På den nævnte baggrund er der herefter ikke tilvejebragt en sådan tvivl om rigtigheden af Technical Board of Appeals vurdering, hvorefter den kendte teknik ville lede fagmanden væk fra at antage, at en daglig dosis på 0,5 mg fingolimod ville være effektiv til behandling af RRMS, at formodningen for, at EP 894 er gyldigt, ikke kan opretholdes.

Udenlandske afgørelser

Parterne har henvist til en række afgørelser truffet af domstole i andre europæiske lande. Det fremgår heraf, at en række domstole har fundet, at der er en sådan tvivl om patentets gyldighed, at forbud ikke kan nedlægges, mens andre har fundet, at betingelserne for at meddele forbud er opfyldt. Landsretten finder, at de modstridende afgørelser ikke svækker den bestående formodning for patentets gyldighed på en måde, som medfører, at forbud og påbud ikke kan meddeles.

Konklusion

Af ovenstående følger, at den formodning, der består for patentets gyldighed, ikke er afsvækket på en sådan måde, at betingelsen i retsplejelovens § 413, nr. 1, ikke kan anses for opfyldt. Herefter, og da det ikke er bestridt, at de øvrige betingelser i retsplejelovens § 413 for at udstede forbud og påbud som bestemt af Sø- og Handelsretten er opfyldt, og at retsplejelovens § 414 ikke er til hinder herfor, stadfæster landsretten den påkærede kendelse.

Endvidere frifindes Novartis for Zentivas påstand 2 om tilbagebetaling af de af Sø- og Handelsretten fastsatte sagsomkostninger.

Sagsomkostninger

Efter kæresagens udfald skal Zentiva betale kæremålsomkostninger til de indkærede Novartis-selskaber med i alt 1.562.972,52 kr., der fordeles med 520.990,84 kr. til Novartis AG, 520.990,84 kr. til Novartis Pharma AG og 520.990,84 kr. til Novartis Healthcare A/S.

Af det samlede beløb er 1.125.000 kr. til dækning af udgifter til advokatbistand ekskl. moms, og 325.000 kr. er til dækning af udgifter til patentagent ekskl. moms, mens det resterende beløb på 112.972,52 kr. er til dækning af udgifter til ekspertvidner. Der er ved omkostningsfastsættelsen taget hensyn til at sikre, at en væsentlig og passende del af de rimelige udgifter, som den part, der har vundet sagen, har afholdt, bæres af den tabende part, jf. artikel 14 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/48 som fortolket af EU-Domstolen i navnlig dom af 28. juli 2016 i sag C 57/15 (United Video Properties). Der er ved fastsættelsen af beløbet til advokat endvidere taget hensyn til sagens ikke nærmere oplyste, men givetvis betragtelige værdi, og til sagens omfang og forløb. Det er endvidere indgået, at de tre Novartis-selskaber har været repræsenteret af samme advokat og har gjort samme synspunkter gældende.

THI BESTEMMES:

Sø- og Handelsrettens kendelse stadfæstes.

Novartis AG, Novartis Pharma AG og Novartis Healthcare A/S frifindes for Zentiva Denmark ApS' påstand 2.

I kæremålsomkostninger skal Zentiva Denmark ApS inden 14 dage betale 520.990,84 kr. til Novartis AG, 520.990,84 kr. til Novartis Pharma AG og 520.990,84 kr. til Novartis Healthcare A/S. Beløbene forrentes efter rentelovens § 8 a.

*) Berigtiget i medfør af retsplejelovens § 221, stk. 1, således at side 60, 3. sidste linje, udgår ordet "Novatis" og erstattes med "Zentiva".

Østre Landsrets 10. afdeling, den 24. juli 2023.

Publiceret til portalen d. 24-07-2023 kl. 14:26

Modtagere: Kærende Zentiva Denmark ApS, Indkærede Novartis
Healthcare A/S , Advokat (H) Mikkel Vittrup, Advokat (H) Anders Valentin,
Advokat (H) Peter-Ulrik Plesner, Indkærede Novartis Pharma AG,
Indkærede Novartis AG