



SVEA HOVRÄTT
Patent- och
marknadsöverdomstolen
Rotel 020116

DOM
2025-12-18
Stockholm

Mål nr
PMT 2840-24

Sid 1 (16)

ÖVERKLAGAT AVGÖRANDE

Patent- och marknadsdomstolens dom 2024-02-01 i mål PMT 16592-22, se bilaga A

PARTER

Klagande

Sandoz A/S, 27744532
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

Ombud: Advokaterna M.L., E.S. samt jur.kand. A.F. och F.J.

Motpart

Bayer Intellectual Property GmbH
Alfred-Nobel-Strasse 10
407 89 Monheim
Tyskland

Ombud: Advokaten O.B.P. samt biträdande juristerna A.J., M.A., R.O. och B.A.

Ombud: Advokaten E.B.

SAKEN

Ogiltigförklaring av patent

Patent- och marknadsöverdomstolen domslut, se nästa sida.

Dok.Id 2254909

Postadress
Box 2290
103 17 Stockholm

Besöksadress
Birger Jarls Torg 16

Telefon
08-561 670 00
08-561 675 00

E-post: svea.avd2@dom.se
www.svea.se

Telefax

Expeditionstid
måndag – fredag
08:00–16:30

DOMSLUT

1. Patent- och marknadsöverdomstolen ändrar Patent- och marknadsdomstolens dom på följande sätt.

- a) Patent- och marknadsöverdomstolen förklarar det europeiska patentet EP 1 845 961 ogiltigt såvitt avser Sverige.
- b) Patent- och marknadsöverdomstolen befriar Sandoz A/S från skyldigheten att ersätta Bayer Intellectual Property GmbH:s rättegångskostnader vid Patent- och marknadsdomstolen.
- c) Bayer Intellectual Property GmbH ska ersätta Sandoz A/S för rättegångskostnader i Patent- och marknadsdomstolen med 10 929 754 kr, 40 887 DKK, 89 920 EUR och 76 300 NOK samt ränta på beloppen enligt 6 § räntelagen (1975:635) från den 1 februari 2024. Av ersättningen utgör 8 595 321 kr ombudsarvode.

2. Bayer Intellectual Property GmbH ska ersätta Sandoz A/S för rättegångskostnader i Patent- och marknadsöverdomstolen med 9 366 154 kr, 940 579 DKK och 23 155 EUR samt ränta på beloppen enligt 6 § räntelagen från dagen för denna dom. Av ersättningen utgör 9 000 000 kr ombudsarvode.

3. Patent- och marknadsöverdomstolen upphäver Patent- och marknadsdomstolens sekretessförordnande.

YRKANDEN I PATENT- OCH MARKNADSÖVERDOMSTOLEN

Sandoz A/S (Sandoz) har yrkat att Patent- och marknadsöverdomstolen ska

- förklara det europeiska patentet EP 1 845 961 (EP 961) ogiltigt såvitt avser Sverige,
- befria Sandoz från skyldigheten att betala ersättning för Bayer Intellectual Property GmbH:s (Bayer) rättegångskostnader vid Patent- och marknadsdomstolen, och
- förplikta Bayer att betala ersättning för Sandoz rättegångskostnader vid Patent- och marknadsdomstolen med där yrkat belopp.

Bayer har motsatt sig att Patent- och marknadsdomstolens dom ändras.

Parterna har yrkat ersättning för sina rättegångskostnader i Patent- och marknadsöverdomstolen.

PARTERNAS TALAN I PATENT- OCH MARKNADSÖVERDOMSTOLEN

Parterna har vidhållit de yrkanden och grunder som framfördes i Patent- och marknadsdomstolen. I Patent- och marknadsöverdomstolen har det därutöver åberopats nya grunder enligt följande.

Sandoz nya grunder

Den påstådda uppfinningen var inte ny i förhållande till vad som var känt på prioritetsdagen. Uppfinningen saknar nyhet i jämförelse med ett samtyckesformulär respektive ett etikprövningsbeslut som offentliggjordes i samband med genomförandet av Bayers fas II-studie benämnd "Einstein-DVT study". Både samtyckesformuläret och etikprövningsbeslutet anger samtliga särdrag i patentets krav 1.

Under alla omständigheter skiljde sig den påstådda uppfinningen inte väsentligen från teknikens ståndpunkt på prioritetsdagen. Uppfinningen var närliggande för en fackman på prioritetsdagen med utgångspunkt i samtyckesformuläret respektive etikprövningsbeslutet som närmast känd teknik.

Bayers bemötande av de nya grunderna

Varken samtyckesformuläret eller etikprövningsbeslutet var allmänt tillgängliga före prioritetsdagen. De patienter som dessförinnan tog del av samtyckesformuläret omfattades av implicit sekretess och stod i ett särskilt förhållande till Bayer. Därmed utgjorde de inte del av allmänheten. Etikprövningsbeslutet omfattades av sekretess. Handlingarna var därför inte del av känd teknik.

Om samtyckesformuläret eller etikprövningsbeslutet skulle anses vara allmänt tillgängliga, var uppfinningen ändå ny på prioritetsdagen. Den kan nämligen inte utläsas direkt och otvetydigt ur något av dokumenten.

Om samtyckesformuläret eller etikprövningsbeslutet skulle anses vara allmänt tillgängliga, hade fackmannen på prioritetsdagen inte kommit fram till uppfinningen som skyddas av patentet med utgångspunkt i något av dokumenten i kombination med känd teknik. Uppfinningen låg därför inte nära till hands för fackmannen på prioritetsdagen och har således uppfinningshöjd.

UTREDNINGEN I PATENT- OCH MARKNADSÖVERDOMSTOLEN

Patent- och marknadsöverdomstolen har tagit del av den muntliga och skriftliga bevisning som åberopades i Patent- och marknadsdomstolen. Tilläggsförhör har hållits med dr J.D.N. och professor G.M., vilka också har avgett kompletterande sakkunnigutlåtanden.

Parterna har därutöver åberopat ytterligare bevisning i Patent- och marknadsöverdomstolen.

Sandoz har åberopat sakkunnigutlåtanden och förhör med professor M.K. och professor H.B.. Bayer har åberopat sakkunnigutlåtanden och förhör med dr A.L., dr F.P. och professor D.A.. Båda parterna har dessutom åberopat ny skriftlig bevisning.

DOMSKÄL

Tillämplig lag

Patent- och marknadsöverdomstolen konstaterar inledningsvis att en ny patentlag (SFS 2024:945) trädde i kraft den 1 januari 2025 och ersatte 1967 års patentlag, som gällde när den överklagade domen meddelades. Av punkten 3 i övergångsbestämmelserna framgår att den nya patentlagen ska tillämpas även på patent som har meddelats före ikraftträdandet. Från denna huvudregel finns i punkten 4 i övergångsbestämmelserna vissa undantag som dock inte är aktuella i detta fall. Det är således den nya patentlagen som ska tillämpas i målet.

Regleringen av de patenterbarhetskrav som främst aktualiseras i detta mål – dvs. att en uppfinning måste vara ny och att den måste ha uppfinningshöjd – finns i lagens andra kapitel. Lagtexten har fått en annan utformning jämfört med 1967 års patentlag för att uppnå större överensstämmelse med motsvarande bestämmelser i den europeiska patentkonventionen. Det har också införts definitioner av bl.a. begreppen nyhet, uppfinningshöjd och känd teknik. (Se prop. 2023/24:150 s. 83 f.) Den nya lagen innebär dock inte några sakliga förändringar som har betydelse för prövningen av detta mål.

Prövningsordning

Den talan som Sandoz förde i Patent- och marknadsdomstolen och som prövades där innebar i korthet att patentet var ogiltigt eftersom uppfinningen inte väsentligen skilde sig från teknikens ståndpunkt på prioritetsdagen utifrån vissa närmare angivna dokument eller kombinationer av dessa dokument. Sandoz har vidhållit sin talan i denna del (här benämnd ”den ursprungliga ogiltighetsattacken”) och har även åberopat ytterligare skriftlig bevisning till stöd för den.

Sandoz har därutöver åberopat nya grunder till stöd för yrkandet om ogiltigförklaring av patentet (här gemensamt benämnda ”den nya ogiltighetsattacken”), vilka har redovisats ovan. Båda parterna har presenterat sin talan och materialet i övrigt utifrån den uppdelning av grunderna som Sandoz gjort.

Målet i Patent- och marknadsöverdomstolen skiljer sig således från målet i Patent- och marknadsdomstolen vad avser såväl de omständigheter som åberopas till stöd för talan som bevisningen. Enligt Patent- och marknadsöverdomstolen är det mest lämpligt att först pröva frågan om patentet är ogiltigt på grund av att uppfinningen inte var ny på prioritetsdagen och att, om så inte är fallet, därefter pröva om patentet är ogiltigt på grund av bristande uppfinningshöjd.

Fackmannen

Patent- och marknadsöverdomstolen gör inte någon annan bedömning än den som Patent- och marknadsdomstolen har gjort i fråga om hur fackmannen ska definieras i detta mål.

Frågan om uppfinningen inte var ny på grund av Einsteindokumentet

Frågan om Einsteindokumentet var allmänt tillgängligt

Sandoz har till stöd för att uppfinningen saknar såväl nyhet som uppfinningshöjd i Patent- och marknadsöverdomstolen åberopat dokument rörande Einstein-studien, en fas II-studie som Bayer genomfört. De påstått nyhetsförstörande dokumenten utgörs av dels ett samtyckesformulär som innehåller patientinformation till dem som deltar i studien eller som tillfrågats om att delta i den, dels ett beslut från den regionala etikprövningsnämnden i Göteborg varigenom nämnden beviljade ansökan om att genomföra studien.

Av utredningen framgår att de första deltagarna i studien skrevs in i slutet av år 2004. Av A.L. utlåtande framgår att tio patienter hade skrivits in som deltagare i studien före prioritetsdagen den 31 januari 2005. Av H.B. och M.K. uppgifter har framgått att ett antal patienter vid universitetssjukhuset i Groningen tagit emot det åberopade samtyckesformuläret och att fem av dessa före prioritetsdagen valde att delta i studien där. Etikprövningsbeslutet fattades vid ett sammanträde den 10 januari 2005 och expedierades den 18 januari 2005, dvs. före prioritetsdagen.

När det gäller samtyckesformuläret konstaterar Patent- och marknadsöverdomstolen, vilket parterna också är ense om, att de deltagande eller tillfrågade patienterna inte ålades något uttryckligt sekretessförbehåll. Ett sådant förbehåll hade inte varit förenligt med de etiska riktlinjer som gällde vid genomförandet av läkemedelsstudier. Inte heller är förhållandena sådana att det kan anses ha gällt ett implicit sekretesskrav för patienterna. Tvärtom har samtliga som hörts i denna del uppgett att det stått studiedeltagarna, liksom de övriga patienter som tillfrågats om att delta, fritt att diskutera studien med andra.

Enligt Bayer har samtyckesformuläret dock inte blivit allmänt tillgängligt eftersom patienterna stått i ett särskilt förhållande till studiesponsorn, dvs. Bayer, och därmed

inte ska anses tillhöra allmänheten. Bayer har i detta sammanhang pekat bl.a. på ett avgörande från Europeiska patentverkets besvärskammare (beslut den 2 december 2022 i mål nr T 670/20). I beslutet ansågs patienter som deltog i en studie och som ålagts att lämna tillbaka oanvända tabletter inte utgöra en del av allmänheten med avseende på tabletterna. Av beslutet framgår dock att detta inte gällde beträffande information om studien som deltagarna hade fått (se p. 4.4).

Enligt Patent- och marknadsöverdomstolen finns det ingen generell princip att personer som deltar i en studie som utgångspunkt ska anses stå i ett sådant särskilt förhållande till studiesponsorn att de inte ska anses utgöra del av allmänheten avseende erhållen information om studien. Inte heller ger omständigheterna i detta fall stöd för att patienterna stod i ett sådant särskilt förhållande till Bayer som innebär att de inte ska betraktas som del av allmänheten med avseende på samtyckesformuläret.

När det gäller etikprövningsnämndens beslut om att ansökan godkänts konstaterar Patent- och marknadsöverdomstolen att detta blivit en allmän handling när beslutet expedierades. Som angetts tidigare skedde detta före prioritetsdagen. Uppgifterna i projekttiteln för Bayers ansökan hos etikprövningsnämnden omfattades inte av sekretess. En annan sak är att sekretess kan ha gällt för det material som Bayer gav in till nämnden i samband med ansökan.

Sammantaget anser Patent- och marknadsöverdomstolen att Bayers invändning att samtyckesformuläret och etikprövningsbeslutet inte var allmänt tillgängliga saknar fog. Dokumenten har därmed utgjort känd teknik på prioritetsdagen.

Frågan om uppfinningen enligt patentet framgår av Einstein-dokumentet

Av utredningen framgår att det på prioritetsdagen fanns allmänt tillgänglig information om att BAY 59-7939, som anges i samtyckesformuläret, motsvarade substansbeteckningen för rivaroxaban. Vid en jämförelse mellan innehållet i samtyckesformuläret och patentkrav 1 står det därmed klart att formuläret uttryckligen anger de relevanta särdragen, förutom uppgiften om snabb frisättning.

Det särdrag som inte direkt framgår av formuläret är kravet på att den tablett som används ska ha snabb frisättning, dvs. att den snabbt frisätter rivaroxaban i kroppen. I samtyckesformuläret anges att läkemedlet ”works quickly”. Sandoz har gjort gällande att denna uppgift medför att särdraget om att rivaroxaban ska administreras genom en tablett med snabb frisättning också kan utläsas av samtyckesformuläret. Bayer har däremot ansett att uttrycket ”works quickly” tar sikte på att läkemedlet som sådant har snabb effekt och inte säger något om vilken frisättningsprofil tabletten har.

Genom utredningen i målet har framkommit att på prioritetsdagen kunde olika typer av tabletter användas vid administration av läkemedel i tablettform. Det som oftast användes var en tablett som snabbt löses upp, dvs. har snabb frisättningsprofil, och där läkemedlet därmed snabbt kommer ut i kroppen. En annan typ som användes var en tablett med fördröjd frisättning. Vid användning av en sådan tablett gick det en viss tid efter det att tabletten intagits i kroppen till dess att den löstes upp och frisatte läkemedlet. Det har också framkommit att det fanns tabletter med förlängd frisättning. Frisättningen av läkemedlet börjar då direkt när tabletten intas i kroppen, men allt läkemedel frisätts inte genast utan i långsammare takt under längre tid.

G.M. har uppgett att samtyckesformuläret skulle kunna förstås på så sätt att studien avsåg användning av en tablett med fördröjd eller förlängd frisättning. Han har förklarat att uttrycket ”works quickly” kan vara förenligt med olika frisättningsprofiler, särskilt i ljuset av den beskrivning som i formuläret lämnas av standardbehandlingen, där det anges att vissa läkemedel gav effekt först efter en vecka.

Att använda uttrycket ”works quickly” beträffande en tablett med fördröjd frisättning framstår enligt Patent- och marknadsöverdomstolen som långsökt. Mycket talar för att uttrycket ”works quickly” bör förstås på så sätt att en tablett med snabb frisättning används för att administrera läkemedlet. Det finns dock ett visst utrymme för olika tolkningar. Det förhållande att det i samtyckesformuläret inte lämnats information om huruvida tabletten måste sväljas hel ger inte entydigt stöd för någon viss tolkning. Samtyckesformuläret kan därför inte anses avslöja uppfinningen på ett sådant otvetydigt sätt att patentet brister i nyhet.

Etikprövningsbeslutet innehåller ingen nyhetsförstörande information utöver den som anges i samtyckesformuläret.

Patentet ska därmed inte förklaras ogiltigt på denna grund.

Frågan om uppfinningen brister i uppfinningshöjd

Närmast kända teknik och det objektiva tekniska problemet

Enligt Patent- och marknadsöverdomstolen utgör flerdosstudien som genomfördes av D.K. m.fl. närmast känd teknik (D11, i fortsättningen benämnd Kubitza).

Patent- och marknadsöverdomstolen ansluter sig till Patent- och marknadsdomstolens formulering av det objektiva tekniska problemet. Fackmannen strävar alltså efter en säker och effektiv behandlingsform. En faktor för ökad säkerhet och effektivitet kan vara att doseringsregimen är lätt att följa för patienten.

Av utredningen i målet framgår att fackmannen, dvs. gruppen av specialister inom klinisk utveckling av antikoagulantia, på prioritetsdagen hade kunskaper om bl.a. betydelsen av substansers halveringstid och det terapeutiska fönstret för faktor Xa-hämmare, koagulationskaskaden samt hur det fibrinolytiska systemet i kroppen fungerar. Vidare hade fackmannen kunskap om att doseringsfrekvensen har betydelse för patienters följsamhet av en doseringsregim.

Frågan om uppfinningen enligt patentet var närliggande för fackmannen

Enligt Patent- och marknadsöverdomstolen bör prövningen av om uppfinningen har uppfinningshöjd ske med utgångspunkt från Kubitza i kombination med Harder-postern. Prövningen måste vidare göras med beaktande av den ytterligare bevisning som Sandoz har lagt fram här, framför allt Einstein-dokumentet.

Rivaroxaban är en antikoagulant, inte ett trombolytiskt läkemedel. Liksom andra faktor Xa-hämmare fungerar rivaroxaban på så sätt att den motverkar bildandet och tillväxten av tromboser i kroppen. Den bryter däremot inte ner redan befintliga tromboser, utan det görs av det fibrinolytiska systemet i kroppen. Mekanismen hos en faktor Xa-hämmare är således densamma oavsett om den används för profylaktisk eller terapeutisk behandling, även om doseringen kan skilja sig åt.

När det gäller vilka slutsatser som kan dras av Kubitza sedd för sig kan Patent- och marknadsöverdomstolen i stort sett ansluta sig till det som Patent- och marknadsdomstolen redovisat i denna del. Det kan dock tilläggas att rivaroxaban i Kubitza testades i flera olika doser både med en och två gånger om dagen som doseringsintervall. Den minsta dosen var 5 mg en gång om dagen och den högsta 30 mg två gånger om dagen. Effekt uppnåddes även vid lägre doser och det uppkom ingen negativ effekt i form av blödningar vid de högre doserna. Halveringstiden angavs till 4–6 timmar. För de lägre doserna kvarstod effekt under 8–12 timmar och för de högre cirka 12 timmar. Resultaten från Kubitza tyder på att det terapeutiska fönstret för rivaroxaban var förhållandevis brett samt att effekten kvarstod under tämligen lång tid trots att läkemedlet då bedömdes ha en relativt kort halveringstid.

Resultaten från Kubitza var en utgångspunkt för fackmannen vid övervägandet av en effektiv och säker doseringsregim med beaktande av övrig känd teknik.

I Harder-postern redovisades resultatet av en studie som syftade till att mäta trombin-generering. Studien hade således inte samma syfte som Kubitza och utfördes med mätmetoder av vilka åtminstone någon inte var standardiserad eller etablerad på prioritetssdagen. Utredningen ger visst stöd för att fackmannen inte själv hade kunnat dra säkra slutsatser av den begränsade data som redovisades i postern. Detta utgjorde emellertid inte skäl för fackmannen att ifrågasätta slutsatserna i postern, särskilt med beaktande av att studien hade genomförts av ledande forskare inom området, bl.a. D.K..

Patent- och marknadsöverdomstolen konstaterar att det i Harder-postern anges en halveringstid för rivaroxaban om 9–12 timmar, dvs. dubbelt så lång som den halveringstid som angavs i Kubitza. Vidare anges i slutsatserna i Harder-postern att vissa av parametrarna indikerade att rivaroxaban hade en långvarig farmakodynamisk effekt, vilket talade för att rivaroxaban kunde vara lämplig för dosering en gång om dagen. Dessa uppgifter och slutsatser måste enligt Patent- och marknadsöverdomstolen ha varit väsentliga för fackmannen vid bedömningen av om rivaroxaban kunde doseras en gång om dagen, även om det inte gick att verifiera all bakomliggande data utifrån de diagram som fanns i Harder-postern.

Till detta kommer att även samtyckesformuläret och etikprövningsbeslutet, som angetts tidigare, utgjorde känd teknik på prioritetsdagen. Genom etikprövningsbeslutet hade fackmannen kännedom om att Bayer hade gått vidare med en fas II-studie avseende dosering av rivaroxaban en gång om dagen. Vidare angavs det i samtyckesformuläret att avsikten med studien var att hitta den optimala dosen för rivaroxaban vid dosering en gång om dagen. Det angavs också att en annan studie hade visat den optimala dosen för att förhindra trombos hos patienter som genomgått en höftledsoperation. För en fackman måste det utifrån dessa uppgifter ha framgått att dosering med rivaroxaban en gång om dagen var en framkomlig väg för att lösa det objektiva tekniska problemet. Som Patent- och marknadsöverdomstolen redovisat tidigare låg det även nära till hands att uppfatta uppgiften ”works quickly” i formuläret på så sätt att läkemedlet administrerades med en tablett med snabb frisättning.

I det objektiva tekniska problemet ligger som ovan nämnts att en faktor för ökad säkerhet och effektivitet kan vara att doseringsregimen är lätt att följa för patienten. Om känd teknik ger stöd för att dosering en gång om dagen kan vara säkert och effektivt har fackmannen således ett starkt incitament att utforska den möjligheten. Med utgångspunkt i teknikens ståndpunkt såsom den redovisats i det föregående skulle ett sådant försök få karaktären av en för fackmannen rutinmässig fas II-studie.

Patent- och marknadsöverdomstolen bedömer sammantaget att en fackman, som ställdes inför det objektiva tekniska problemet, med utgångspunkt i Kubitza i kombination med Harder-postern, sedda i ljuset av samtyckesformuläret och

etikprövningsbeslutet, skulle ha haft en rimlig förväntan på att dosering av rivaroxaban i snabb frisättning en gång om dagen var en säker och effektiv metod för att behandla tromboemboliska störningar. Fackmannen hade också incitament att inkludera en sådan dosering i en fas II-studie. Uppfinningen enligt patentet låg alltså nära till hands för fackmannen och saknar därmed uppfinningshöjd.

Patent- och marknadsdomstolens dom ska således ändras och patentet förklaras ogiltigt såvitt avser Sverige.

Rättegångskostnader

Utgången i målet innebär att Bayer ska ersätta Sandoz för rättegångskostnader i båda instanserna, i den utsträckning kostnaderna varit skäligen påkallade för att ta tillvara Sandoz rätt.

Kostnaderna i Patent- och marknadsdomstolen

I Patent- och marknadsdomstolen yrkade Sandoz ersättning med 11 577 618 kr, 40 887 DKK, 116 952 EUR och 76 300 NOK. Av den begärda ersättningen avsåg 8 595 321 kr ombudsarvode, vilket Bayer överlämnade till domstolen att avgöra skäligheten av. I det yrkade beloppet ingick vidare några poster som Bayer inte kunde vitsorda, nämligen i) arvode och utlägg för det tekniska biträdet om 2 147 864 kr och 82 032 EUR, ii) arvode till koordinerande ombudet om 33 562 EUR och 76 300 NOK, samt iii) utlägg om 42 112 kr avseende tryck av bevispärmar och presentationer samt budkostnader. Bayer har i Patent- och marknadsöverdomstolen vidhållit sin inställning beträffande dessa kostnader.

Patent- och marknadsöverdomstolen bedömer med hänsyn till målets art och omfattning att det yrkade beloppet för ombudsarvode får anses skäligt. När det gäller övriga tvistiga poster anser Patent- och marknadsöverdomstolen att beloppen avseende kostnader för koordinerande ombud och tryck- och budkostnader framstår som rimliga och därför får godtas.

Det yrkade beloppen för det tekniska biträdets arvode och utlägg uppgår till motsvarande nästan 3 miljoner kr (i aktuell valutakurs). Även med beaktande av att Sandoz haft behov av tekniskt biträde i tämligen stor omfattning, kan beloppet i avsaknad av närmare specifikation inte anses skäligt. Reduktion bör ske på så sätt att ersättningen i denna del sätts ner med cirka en tredjedel och bestäms till 1 500 000 kr och 55 000 EUR.

Sammanlagt ska Bayer alltså ersätta Sandoz för rättegångskostnader i Patent- och marknadsdomstolen med 10 929 754 kr, 40 887 DKK, 89 920 EUR och 76 300 NOK.

Kostnaderna i Patent- och marknadsöverdomstolen

Sandoz har i Patent- och marknadsöverdomstolen yrkat ersättning för rättegångskostnader med 12 609 312 kr, 1 189 429 DKK och 23 155 EUR. Av det yrkade beloppet avser 12 188 159 kr arvode till bolagets ombud vid Setterwalls Advokatbyrå och 1 098 850 DKK arvode till det tekniska biträdet. Det yrkade beloppet avsåg i övrigt arvode och utlägg för de partssakkunniga som hörts här, utlägg för tolkar samt utlägg om 79 999 kr för tryck av bevispärmar, bud m.m.

Bayer har överlämnat till Patent- och marknadsöverdomstolen att bedöma skäligheten av det begärda arvodet till Setterwalls Advokatbyrå. Bayer har inte vitsordat de yrkade beloppen avseende arvodet till det tekniska biträdet och utlägg för tryck av bevispärmar m.m. De övriga beloppen har Bayer vitsordat.

Målet i Patent- och marknadsöverdomstolen har rört ett mer omfattande material och flera frågeställningar än i Patent- och marknadsdomstolen. Nya omständigheter och ny bevisning har förts in i målet. Det nya materialet har också medfört att ombuden har behövt lägga ner betydande arbete med anledning av olika preliminärfrågor. Även med beaktande av detta bedömer Patent- och marknadsöverdomstolen dock att den yrkade ersättningen för ombudsarvode, som överstiger den som begärdes i första instans, får anses var alltför hög. Ersättningen för ombudsarvode bör skäligen bestämmas till 9 miljoner kr. Likaså framstår den yrkade ersättningen för tekniskt biträde i avsaknad av specifikation som något hög och bör sättas ned till 850 000 DKK. När det slutligen

gäller den yrkade ersättningen för tryckning av material, bud m.m. noterar Patent- och marknadsöverdomstolen att beloppet är nästan dubbelt så högt jämfört med vad som begärdes i Patent- och marknadsdomstolen. Någon förklaring till detta har inte lämnats och inte heller någon specifikation. Beloppet i denna del bör skäligen bestämmas till 25 000 kr.

Sammantaget ska Bayer ersätta Sandoz för rättegångskostnader i Patent- och marknadsöverdomstolen med 9 366 154 kr, 940 579 DKK och 23 155 EUR.

Sekretess

Ingen av parterna har påkallat fortsatt sekretess för några uppgifter i målet och det har inte heller i övrigt framkommit något skäl för ett fortsatt sekretessförordnande. Patent- och marknadsdomstolens sekretessförordnande ska därför upphävas.

ÖVERKLAGANDE

Bayer har anfört att Patent- och marknadsöverdomstolen bör tillåta att domen får överklagas, eftersom den behandlar frågor där det är av vikt för rättstillämpningen att ett överklagande prövas av Högsta domstolen. Bayer har i denna del gjort gällande att det vid exempelvis kliniska studier under läkemedelsutveckling finns ett intresse av att det klargörs när det finns implicit sekretess eller ett särskilt förhållande som innebär att mottagare av information inte tillhör allmänheten samt vad som krävs för att en allmän handling ska utgöra känd teknik enligt patentlagen.

Enligt Patent- och marknadsöverdomstolen är de frågor som Bayer pekat på inte av det slaget att det finns behov av ett vägledande avgörande från Högsta domstolen. Inte heller i övrigt har det framkommit något skäl för att göra undantag från huvudregeln att Patent- och marknadsöverdomstolens domar inte får överklagas (se 1 kap. 3 § tredje stycket lagen, 2016:188, om patent- och marknadsdomstolar). Denna dom får därför inte överklagas.

I avgörandet har deltagit hovrättsråden Ulrika Ihrfelt och Göran Söderström, referent, tf. hovrättsassessorn Henric Hafdell samt de tekniska experterna professor Jonas Bergquist och dr med.forsk. Ylva Skoglösa.



STOCKHOLMS TINGSRÄTT
Patent- och marknadsdomstolen

DOM
2024-02-01
Meddelad i
Stockholm

Mål nr
PMT 16592-22

PARTER

Kärande

Sandoz A/S, DK27744532
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn
Danmark

Ombud: Advokaten M.L. samt biträdande juristerna A.S. och E.S.

Svarande

Bayer Intellectual Property GmbH
Alfred-Nobel-Strasse 10
407 89 Monheim
Tyskland

Ombud: Advokaterna O.B.P. och E.B. samt biträdande juristen S.E.

DOMSLUT

1. Patent- och marknadsdomstolen ogillar käromålet.
 2. Patent- och marknadsdomstolen förpliktar Sandoz A/S att ersätta Bayer Intellectual Property GmbH för dess rättegångskostnad med 3 243 748 kr och 749 032 euro, varav 3 125 063 kr och 442 459 euro för ombudsarvode, jämte ränta enligt 6 § räntelagen (1975:635) från dagen för denna dom till dess betalning sker.
-

Dok.Id 2787535

Postadress
Box 8307
104 20 Stockholm

Besöksadress
Rådhuset,
Scheelegatan 7

Telefon
08- 561 654 70
E-post: stockholmstingsratt@dom.se
www.stockholmstingsratt.se

Telefax

Expeditionstid
måndag – fredag
08:00–16:00

Innehållsförteckning

FÖRKORTADE BENÄMNINGAR AV RELEVANTA DOKUMENT	4
BAKGRUND	5
Trombos.....	5
Antikoagulanter	5
Warfarin.....	5
Hepariner	6
Direktverkande orala antikoagulantia	6
Patentet	6
YRKANDEN OCH INSTÄLLNING.....	7
GRUNDER.....	8
Sandoz	8
Bayer.....	8
UTVECKLING AV TALAN.....	9
UTREDNINGEN.....	9
DOMSKÄL.....	9
Utgångspunkter för prövningen.....	9
Patent- och marknadsdomstolens bedömning av fackmannen	11
Var uppfinningen närliggande för fackmannen utifrån D11?	12
Allmänt om D11	12
Det objektiva tekniska problemet utifrån D11	13
Utformning av doseringsregimer i fas II-studie.....	14
Fackmannens ytterligare incitament inför bestämmande av dosering.....	15
Patent- och marknadsdomstolens sammanvägda bedömning i fråga om D11	21
Var uppfinningen närliggande för fackmannen utifrån Harder-posten?	22
Allmänt om Harder-postern.....	22
Det objektiva tekniska problemet utifrån Harder-postern.....	23
Uppgiften i Harder-postern om lämplighet för doseringsregim en gång om dagen.....	23

Var uppfinningen närliggande utifrån D11 i kombination med D15/D17 alternativt Harder-postern?.....	27
Var uppfinningen närliggande utifrån Harder-postern i kombination med D11?	29
Sammanfattande slutsats	30
Rättegångskostnader	30
HUR MAN ÖVERKLAGAR.....	32

FÖRKORTADE BENÄMNINGAR AV RELEVANTA DOKUMENT

D2	Kubitza et al., Abstract PO080 <i>Multiple dose escalation study investigating BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor – in healthy male subjects</i> , Blood, vol. 102, nr 11, 2003, Part 1, Abstract nr 3004
D11	Kubitza et al., <i>Multiple dose escalation study investigating BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor – in healthy male subjects</i> , Pathophysiol HaemostThromb, vol 33 (suppl. 2), 2003, s. 98, Abstract nr PO080
D15	Harder et al., <i>Effects of BAY 59-7939, an innovative, oral, direct factor Xa inhibitor, on thrombin generation in healthy volunteers</i> , Pathophysiol Haemost Thromb, vol 33 (suppl. 2), 2003, s. 97, Abstract nr PO078
D17	Harder et al., Abstract 3003, <i>Effects of BAY 59-7939, an innovative, oral, direct factor Xa inhibitor, on thrombin generation in healthy volunteers</i> , Blood, vol. 102, nr 11, 2003, Abstract nr 3003
Harder-postern	En poster som hänvisar till studien Harder et al., Effects of BAY 59-7939, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, on Thrombin Generation in Healthy Volunteers

BAKGRUND

Trombos

Människor har en blodkoaguleringsfunktion som hindrar allvarlig blodförlust vid skador på kärlen. Blod som har koagulerat, eller stelnat kan bilda en s.k. blodpropp. Samtidigt kan bildade blodproppar orsaka blockering i trombotiska kärl och leda till livshotande tillstånd. Trombos innebär en oönskad bildning av en blodpropp i en ven eller artär. I artärer kan en sådan propp orsaka en hjärtattack eller stroke. En venös blodpropp i t.ex. de djupa venerna i benen kan lossna och följa med blodet till lungorna där den kan fastna och hindra blodflödet. Tillståndet kallas lungemboli.

Blodproppar består huvudsakligen av blodplättar och fibrin. Blodplättar cirkulerar i en inaktiv form i blodet och aktiveras när de träffar ett skadat kärl. När de aktiveras klumpar plättarna ihop sig för att åstadkomma en tillfällig propp eller plugg för att förhindra blödning. Vid blodkoagulering omvandlas förstadiet fibrinogen med hjälp av enzymet trombin till ett nätverk av trådar, fibrin. I nätverket kan sedan blodplättar fastna och blodpropp bildas.

Antikoagulanter

Antikoagulanter är läkemedel som hämmar normal blodkoagulation. Några av dessa beskrivs nedan.

Warfarin

Sedan 1950-talet har warfarin använts som blodförtunnande medel. Warfarin är en s.k. vitamin K-antagonist. Vissa koagulationsfaktorer är beroende av vitamin K för att fungera och warfarin hämmar vitamin K. Warfarin har främst använts för långtidsbehandling för trombotiska störningar. Patienter som står under behandling med warfarin behöver övervakas regelbundet, eftersom överdosering kan orsaka blödningar. Warfarin tas oralt.

Hepariner

Hepariner finns i olika former, bl.a. heparin som är en kedja av olika typer av sockermolekyler och lågmolekylärt heparin som framställs genom att de ingående delarna i heparin delas upp. Heparin och lågmolekylärt heparin utövar sin blodförtunnande effekt genom att aktivera antitrombin, som i sin tur bl.a. hämmar ett protein som kallas för faktor X (i aktiverad form faktor Xa). Dessa läkemedel behöver administreras genom subkutan injektion. Enoxaparin är ett lågmolekylärt heparin med en halveringstid om högst fyra timmar och som administrerades en gång per dag. Med halveringstid avses den tid som krävs för att plasmakoncentrationen av läkemedlet i blodet ska minska med 50 procent.

Direktverkande orala antikoagulantia

Direktverkande orala antikoagulantia är en grupp av läkemedel bestående av mindre molekyler som kan tas oralt. De binder selektivt och direkt till ett specifikt enzym i koagulationskaskaden reversibelt. Rivaroxaban (också benämnd BAY 59–7939), razaxaban och ximelagatran var kända substanser på den i målet aktuella prioritetssdagen (se nedan), men det fanns vid den tidpunkten inte något godkänt läkemedel inom gruppen.

Patentet

Bayer Intellectual Property GmbH (Bayer) var innehavare av ett patent avseende föreningen 5-kloro-N –({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}metyl)-2-tiofenkarboxamid, som är en läkemedelssubstans som av Världshälsoorganisationen har erhållit det internationellt vedertagna generiska namnet – även kallat för INN-namnet efter engelskans International Nonproprietary Name (INN) – rivaroxaban.

Nämnda patent löpte ut den 11 december 2020. Det patentet ligger till grund för ett svenskt tilläggsskydd som avser ”Produkten rivaroxaban och dess farmaceutiska godtagbara salter” och som efter förlängd skyddstid löper ut den 1 april 2024.

Bayer innehar också det europeiska patentet EP 1 845 961 med benämningen Behandling av tromboemboliska störningar med rivaroxaban (fortsättningsvis EP 961), domsbilaga 1. Patentkraven i svensk översättning finns i domsbilaga 2. EP 961 åberopar prioritet från en patentansökan med nummer EP 05001893 med ansökningsdag den 31 januari 2005 (prioritetsdagen).

EP 961 består av två patentkrav, varav krav 1 är självständigt. Patentkrav 1, har i svensk översättning och med den särdragsindelning som parterna har använt, följande lydelse.

- (a) Användning av en tablett,
- (b) vilken snabbt frisätter föreningen 5-kloro-N -({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl} metyl)-2-tiofenkarboxamid,
- (c) vid framställning av ett läkemedel för behandling av en tromboembolisk störning,
- (d) vilket administreras maximalt en gång per dygn under åtminstone fem på varandra följande dygn,
- (e) varvid nämnda förening har en halveringstid i plasma som är 10 h eller kortare vid oral administrering till human patient.

YRKANDEN OCH INSTÄLLNING

Sandoz A/S (Sandoz) har yrkat att Patent- och marknadsdomstolen ska förklara EP 961 ogiltigt såvitt avser Sverige.

Bayer har bestritt yrkandet.

Parterna har yrkat ersättning för rättegångskostnader.

GRUNDER

Sandoz

Den påstådda uppfinningen enligt EP 961 skilde sig inte väsentligen från teknikens ståndpunkt på prioritetsdagen.

Den påstådda uppfinningen var närliggande för fackmannen på prioritetsdagen utifrån D11, som närmast kända teknik, ensam eller i kombination med D15/D17 eller Harderpostern.

Alternativt var den påstådda uppfinningen närliggande för fackmannen utifrån Harderpostern som närmast känd teknik, ensam eller i kombination med D11.

Sandoz lider förfång av EP 961 eftersom Sandoz, efter att det tilläggsskydd som baseras på substanspatentet för den aktiva substansen rivaroxaban har löpt ut, planerar att lansera ett läkemedel som enligt Bayers uppfattning omfattas av EP 961:s skyddsomfång.

Bayer

Fackmannen skulle på prioritetsdagen inte ha kommit fram till uppfinningen som skyddas av EP 961 med utgångspunkt i närmaste teknikens ståndpunkt.

Fackmannen skulle inte heller genom att kombinera läran i närmastes teknikens ståndpunkt med andra dokument ha kommit fram till uppfinningen som skyddas av EP 961.

Uppfinningen var därför inte närliggande för fackmannen utan skilde sig väsentligen från teknikens standpunkt på prioritetsdagen. Uppfinningen uppfyller därför kravet på uppfinningshöjd.

UTVECKLING AV TALAN

Parterna har utvecklat sin respektive talan i enlighet med ingivna skriftliga sakframställningar.

UTREDNINGEN

Parterna har åberopat skriftlig bevisning.

På Sandoz begäran har doktorerna S.W. och J.D.N. hörts som partssakkunniga.

På Bayers begäran har doktor F.M. hörts som vittne. På bolagets begäran har också professorerna J.W., C.H. och G.M. samt professor emerita S.H. hörts som partssakkunniga.

DOMSKÄL

Utgångspunkter för prövningen

För att ett patent ska meddelas eller upprätthållas i ett ogiltighetsmål, ska uppfinningen skilja sig väsentligen från vad som blivit känt före prioritetsdagen, dvs. uppfinningen ska ha s.k. uppfinningshöjd (52 § första stycket 1 och 2 § patentlagen [1967:837]).

Vid bedömningen av om uppfinningen brister i uppfinningshöjd används normalt den s.k. problemlösningsmetoden (se Case Law of the Boards of Appeal, tionde upplagan,

2022, [Case Law], s. 187, I.D.2). Metoden består huvudsakligen av tre steg; först bestäms vad som utgör närmast liggande känd teknik, sedan formuleras det objektiva tekniska problemet utifrån den kända tekniken och slutligen bedöms om uppfinningen var närliggande för en fackman som hade att lösa det objektiva tekniska problemet.

Det är således väsentligt att först definiera den närmast kända tekniken på prioritetsdagen. Den teknik som kommer uppfinningen närmast kan i princip väljas bland vilken teknik som helst inom samma eller närliggande tekniska område som uppfinningen. Den närmast kända tekniken ska vara den som utgör den mest lovande utgångspunkten som i en vidareutveckling leder till uppfinningen. De problem eller egenskaper som framgår av denna bör vara samma som eller åtminstone mycket lika de som finns i ansökan (eller patentet).

När närmast liggande kända teknik har definierats, kan det slås fast vad som skiljer uppfinningen från denna och bestämmas vilken teknisk effekt skillnaden ger upphov till. Den tekniska effekt som uppnås med de särdrag som utgör skillnaden mellan uppfinningen och den närmast liggande kända tekniken utgör basen för att formulera det objektiva problemet som uppfinningen syftar till att lösa.

Den patenträttslige fackmannen är en fiktiv person eller en grupp av personer som har praktisk erfarenhet samt en genomsnittlig kunskap och förmåga inom det aktuella teknikområdet. Som utgångspunkt känner fackmannen till allt det som utgör allmänt känd kunskap inom teknikområdet vid prioritetsdagen.

Fackmannen har normal förmåga att utföra rutinartat arbete och experiment av olika slag på det aktuella området och disponerar över sedvanliga hjälpmedel för att göra detta. Fackmannen har dock inte någon uppfinningsförmåga och ifrågasätter inte etablerade uppfattningar. Fackmannen inom bioteknologi anses ha en konservativ attityd och ger sig inte in i oförutsägbara områden. Inte heller tar fackmannen risker som är oöverskådliga (jfr Case Law, avsnitt I.D.8.1.1 och 8.1.3).

Den allmänna kunskap som fackmannen anses ha haft på prioritetsdagen får betydelse bl.a. eftersom anförda dokument ska beaktas i ljuset av denna. Fackmannen anses, förutom en grundläggande allmän kunskap, även ha en förmåga att söka efter kunskap i uppslags- och handböcker. Däremot kan fackmannen inte förväntas utföra någon omfattande sökning på hela det aktuella området. Dessutom måste relevant information vara otvetydig och direkt användbar utan att fackmannen ska behöva göra ytterligare efterforskningar. Fackmannens allmänkunskaper följer av dennes utbildningsbakgrund och yrkeserfarenhet. (Se EPO:s tekniska besvärskammars beslut den 14 oktober 2004 i mål nr T 890/02, s. 6 och 7 [OJ 2005, s. 497]).

Om en fackman på området, utan en insats som går utöver den kunskap och färdighet som fackmannen normalt kan förväntas ha, skulle ha nått fram till ett resultat som faller inom patentets skyddsomfång, saknas uppfinningshöjd. Frågan som ska besvaras är om fackmannen i en förväntan om att lösa det objektiva tekniska problemet *skulle* ha modifierat den närmast kända tekniken för att komma fram till lösningen. Det är inte tillräckligt att fackmannen *kunde* ha gjort det (se Case Law, avsnitt I.D.5).

Patent- och marknadsdomstolens bedömning av fackmannen

Parterna är ense om att det i detta mål är fråga om en grupp av fackmän. Parterna har dock i viss mån olika uppfattning om vilka kunskaper och erfarenheter som finns inom gruppen.

Sandoz har anförts att uppgiften att utveckla en doseringsregim för ett läkemedel vanligtvis utförs av en grupp av fackmän, vilken bl.a. innefattar en läkare och en farmakolog med specialistkunskaper inom farmakodynamik och farmakokinetik samt med erfarenhet av utformning och genomförande av kliniska studier. Fackmannagruppen skulle enligt Sandoz inkludera, eller konsultera, en person med erfarenhet av behandling av patienter med tromboemboliska sjukdomar.

Enligt Bayer är det fråga om en grupp specialister inom klinisk utveckling av anti-koagulantia. Bayers uppfattning är att den läkare som ingår i gruppen har flera års yrkeserfarenhet av klinisk utveckling av antikoagulantia och behandling av tromboemboliska sjukdomar. Vidare menar Bayer att den aktuella farmakologen har flera års erfarenhet av arbete med antikoagulantia samt att både läkaren och farmakologen har djup kunskap om antikoagulantia och dess säkerhetsprofil.

Patent- och marknadsdomstolen definierar, utifrån de kunskaper och erfarenheter som kan behövas för att lösa det problem som uppfinningen anger, fackmannen som en grupp specialister inom klinisk utveckling av antikoagulantia (se mer om det objektiva tekniska problemet nedan). Enligt domstolens bedömning ingår i gruppen en kliniker med erfarenhet av behandling av patienter med tromboemboliska störningar samt en farmakolog med erfarenhet av utformning och genomförande av kliniska studier.

Var uppfinningen närliggande för fackmannen utifrån D11?

Sandoz har i första hand gjort gällande att fackmannen med utgångspunkt i D11 alternativt Harder-postern skulle ha nått fram till uppfinningen enligt patentkrav 1.

Patent- och marknadsdomstolen inleder prövningen med utgångspunkt från informationen som framkommer ur D11.

Allmänt om D11

D11 är ett sammandrag från en doseskaleringsstudie i fas I. Syftet med studien var att utvärdera farmakodynamik, säkerhet och farmakokinetik av multipla doser av rivaroxaban. 64 friska manliga försökspersoner gavs multipla orala doser av rivaroxaban: 5 mg en gång dagligen (od), två gånger dagligen (bid) eller tre gånger dagligen (tid), eller 10 mg, 20 mg eller 30 mg bid, i fem dagar tillsammans med föda. Halveringstiden uppges ha varit 4–6 timmar. I D11 anges vidare att effekterna bibehölls under 8–12 timmar för en dos om 5 mg och ca 12 timmar för doserna 10, 20 och 30 mg.

D11 visar således att rivaroxaban administreras od, bid eller tid i fem dagar till friska försökspersoner. Någon doseringsform anges inte.

Det objektiva tekniska problemet utifrån D11

Domstolen konstaterar att det som i allt väsentligt skiljer uppfinningen enligt patentkrav 1 från vad som anges i D11 är särdraget (c); dvs. metoden (användningen) enligt patentkrav 1 skiljer sig från vad som anges i D11 genom att det i särdraget anges ”behandling av en tromboembolisk störning”. Effekten som uppkommer av denna skillnad är en klinisk effekt omfattande en säker och effektiv behandling av tromboemboliska störningar, vilken effekt också kan härledas ur patentskriften (se stycke [0012]).

Sandoz har formulerat det objektiva tekniska problemet som ett ”tillhandahållande av en säker, effektiv och bekväm oral doseringsregim av rivaroxaban för behandling av tromboemboliska sjukdomar”.

Enligt Bayer ska problemet formuleras som ett ”tillhandahållande av en effektiv och säker administrering av den aktiva ingrediensen rivaroxaban för behandling av tromboemboliska sjukdomar”.

Enligt domstolens mening är ”bekväm” inte en effekt som uppnås i och med uppfinningen, utöver vad som redan uppnås i D11. Även od-dosering till de friska försökspersonerna i D11 får anses vara ”bekväm”. Denna effekt ska därmed inte ingå i formuleringen av problemet.

Det objektiva tekniska problemet ska därför enligt domstolen utifrån studien i D11 formuleras som *tillhandahållandet av en effektiv och säker behandling med rivaroxaban för behandling av tromboemboliska störningar*.

Utformning av doseringsregimer i fas II-studie

Sandoz har anfört följande. Det är tillräckligt att fackmannen hade haft rimliga förväntningar om att fas II-studier skulle resultera i en säker och effektiv doseringsregim (vilken som helst) och därmed skulle ha påbörjat fas II-studier. Dessa studier skulle ha lett fram till den doseringsregim som utgör den påstådda uppfinningen. Fackmannen skulle ha inkluderat en od-dosering i en inledande fas II-studie och förväntat sig att den skulle fungera, baserat på D11, sina allmänna kunskaper och resultaten av ytterligare rutinmässiga studier. Fackmannen skulle ha utfört ytterligare beräkningar avseende halveringstiden och dragit slutsatsen att od-dosering kunde förväntas vara lika säker och effektiv som bid-dosering. Dessa rutinmässiga studier skulle ha lett fram till doseringsregimen enligt EP 961, dvs. till en od-dosering.

Bayer har bestritt att fackmannen skulle ha inkluderat od-dosering i fas II-studien och menar att fackmannen, utifrån D11, skulle gått vidare med bid- eller tid-dosering alternativt båda dessa, för att på det sättet kunna tillse att variationen av plasmanivåer inte blev för stor. Fackmannen hade enligt Bayer ansett att rivaroxaban skulle behöva administreras åtminstone två gånger per dag genom administrering med snabb frisättning och hade inte haft någon rimlig förväntan om framgång vad gäller att od-dosering skulle fungera.

Domstolen finner att fackmannen, utifrån de resultat som redovisas i fas I-studien i D11, skulle haft en rimlig förväntan om att rivaroxaban skulle ha en klinisk effekt mot tromboemboliska störningar, och att denne hade gått vidare till fas II-studier. Det kan även konstateras att det redan var känt på prioritetsdagen att fas II-studier med rivaroxaban hade inletts.

Domstolen konstaterar att det primära syftet med fas II-studier är att undersöka läkemedlets effektivitet och dosresponsförhållande, dvs. att kartlägga vilka doser som medför en lämplig balans mellan säkerhet och effekt. Fackmannen som hade att utforma fas II-studier för utveckling av en ny antikoagulantia som rivaroxaban skulle ha haft ett försiktigt tillvägagångssätt där säkerhets- och effektivitetsaspekterna spelat

en central roll. Fackmannen kände till de risker som fanns för blödning vid överdosering och uppkomsten av en blodpropp vid underdosering.

Frågan är då om en fackman som utifrån informationen i D11 och sina allmänna kunskaper skulle ha inkluderat en od-dosering i fas II såsom Sandoz har gjort gällande.

Fackmannens ytterligare incitament inför bestämmande av dosering

Halveringstid

Sandoz har anfört följande.

Fackmannen skulle ha haft starka incitament att inkludera både od-dosering och bid-dosering i en inledande fas II-studie. Fackmannens val av doser att testa i fas II skulle baserats på resultaten från fas I. Huvudsyftet med fas I-studier är att undersöka vilka doser som är säkra och kan administreras till patienter i fas II och fackmannen skulle ha strävat efter de doser som förväntades ge klinisk behandlingseffekt. Den försiktige fackmannen skulle ha genomfört dosresponsstudien i fas II sekventiellt, så att effekterna av en dos utvärderades innan ytterligare doser administrerades. Fackmannen skulle ha börjat med en dos om 5 mg bid.

Enligt bolaget skulle fackmannen inledningsvis ha inkluderat bid-doser i fas II-studien. På prioritetsdagen var det känt att rivaroxaban till stor del utsöndras via njurarna. Fackmannen hade redan, baserat på den höga utsöndringsprocenten i urin om 66 procent, som rapporterats i Weinz et al., *Drug metabolism review*, vol. 36, suppl. 1, s. 1–345, 2004 (Weinz 2004), som sådan antagit att halveringstiden sannolikt blir längre hos äldre patienter. Fackmannen visste också att rivaroxaban troligtvis hade ett relativt brett terapeutiskt fönster, att enoxaparin – som var en standardbehandling – och andra antikoagulantia doserades en eller högst två gånger om dagen samt att anti-trombotisk effekt inte behöver upprätthållas under hela doseringsintervallet.

Fackmannen fick även incitament för od-dosering då det var en ”golden standard” inom läkemedelsindustrin.

Bayer har häremot anfört följande.

Fackmannen hade utgått från att doseringsfrekvensen för rivaroxaban behövde bestämmas utifrån halveringstiden. Med halveringstider om runt 10-12 timmar hade fackmannen övervägt bid-dosering för att undvika för stora variationer av plasmakoncentration. Vid en kortare halveringstid hade fackmannen övervägt mer frekvent dosering. Fackmannen hade inte antagit att rivaroxabans halveringstid var längre än vad som framgick av den aktuella fas I-studien. Det var heller inte acceptabelt att göra ett sådant antagande p.g.a. riskerna för patienterna i en fas II-studie. Fackmannen, som hade utgått från den halveringstid som angetts, hade känt till att doseringsfrekvensen i fas II-studier för de mest relevanta jämförelseobjekten, razaxaban och ximelagatran, fastställdes utifrån den halveringstid som var känd från fas I-studier för dessa substanser. Andra kända antikoagulantia (fondaparinux, idraparinux och ximelagatran) administrerades en till två gånger halveringstiden. Fackmannen hade, utgående från D11 och inför fas II-studien beaktat att rivaroxaban hade en kort halveringstid och kortvarig farmakodynamisk effekt om som längst tolv timmar. Fackmannen hade också beaktat att fas I-studien var utformad för att i en fas II-studie fortsätta med dosering två gånger dagligen. Fackmannen hade utifrån D11 inte haft någon rimlig förväntan om att dosering en gång om dagen med snabb frisättning skulle fungera. Fackmannen hade i stället ansett att rivaroxaban med sådan frisättning skulle behöva administreras åtminstone två gånger per dag. Fackmannen hade därmed gått vidare med bid- och/eller tid-dosering.

Patent- och marknadsdomstolen gör följande bedömning

Enligt domstolens bedömning hade fackmannen inte haft tillräckliga belägg på prioritetsdagen för att ifrågasätta halveringstiden om 4–6 timmar som uppgavs för fas I-studien i D11. G.M. har förklarat att någon slutsats inte kan dras av uppgiften i

Weinz 2004, i vilket det rapporterades om en 66 procentig urinutsöndring av rivaroxaban i människa. Enligt G.M. framgick det nämligen inte hur stor del av det utsöndrade läkemedlet som var oförändrat. Vidare har G.M. uppgett att upp-gifter om halveringstid kan variera mellan olika studier och att halveringstiden är en farmakokinetisk parameter som bestäms i fas I-studier. Enligt G.M. omprövas eller ifrågasattes normalt inte heller halveringstiden som uppmätts i en fas I-studie, varför det inte fanns skäl att utföra studier på halveringstid för särskilda patient-populationer innan fas II-studier inleddes.

Domstolens slutsats i den här delen är att fackmannen därmed skulle ha haft den uppgift om halveringstiden om 4–6 timmar som framgår av D11 att utgå från inför vidare studier i fas II.

Antitrombotisk effekt

Sandoz har anfört följande.

Fackmannen var införstådd med att od-dosering med lågmolekylärt heparin var säkert. Doseringsintervallet för enoxaparin, som har en halveringstid om 2–4 timmar, var en gång om dagen. Enoxaparin användes ofta som jämförelseläkemedel under den kliniska utvecklingen av rivaroxaban och i likhet med rivaroxaban verkar enoxaparin i huvudsak genom hämning av faktor Xa. Det var vidare känt att antitrombotisk effekt inte krävs under hela doseringsintervallet. Som J.D.N. har uttalat var förklaringen till att enoxaparin kunde administreras så sällan att bildandet av blod-proppar tar tid, dvs. den antitrombotiska effekten var tillräcklig för att blodproppar inte skulle hinna bildas före nästa dosering, även om blodkoncentrationen av enoxaparin understeg effektiva nivåer under slutet av doseringsintervallet.

Bayer har anfört följande.

Risk för trombos eller emboli hos patienter i behov av antikoagulantia är hög. Som framgår av EP 961 [0018] fick 54,2 procent av patienter som hade genomgått höft-ledsbyte djup ventrombos vid behandling med placebo. Behovet av konstant anti-koagulation gäller under hela doseringen (dag som natt). Fackmannen hade kunskap om olika typer av blodproppar. Fackmannen kände till att även s.k. asymtomatiska blodproppar, som bildas utan att ge några symtom, medför risker. Dessa blodproppar utgör en stor del av de proppar som upptäcks vid venografi i studier av venös tromboembolism. En liten asymtomatisk blodpropp kan brytas ned av kroppens egna system men det är inte säkert att så sker. De asymtomatiska blodpropparna kan växa och leda till lungemboli innan de upptäcks vid venografi, vilken typiskt sett genomförs dag sju eller tio efter operation. Fackmannen hade därför inte ignorerat risken för asymtomatiska blodproppar, utan hade känt till att sådana kan behöva behandling med antikoagulantia precis som symtomatiska blodproppar.

Patent- och marknadsdomstolen gör följande bedömning.

Utredningen har inte visat att det bland fackmän var en allmänt accepterad uppfattning att en säker och effektiv behandling av antikoagulantia inte krävde antitrombotisk effekt under hela doseringsintervallet. F.M. har i förhör bekräftat att det inför den fas II-studien som gjordes vid framtagande av uppfinningen aldrig över-vägdes att ha perioder utan antitrombotisk effekt p.g.a. risken för blodproppar som kan byggas upp under sekunder eller minuter. Också S.H. har förklarat att anti-koagulation behövs hela dygnet då det inte går att veta vid vilken tidpunkt en blod-propp kan bildas eller lossna. Enligt S.H. kan en förklaring till att effekten av lågmolekylära hepariner som enoxaparin är längre än förväntat vara dess mekanism, vilken skiljer sig från rivaroxabans, och att fackmannen därför inte kunde dra sådana slutsatser från data avseende lågmolekylära hepariner.

Enligt domstolen har utredningen inte visat att det förhållandet, att behandling med en viss typ av antikoagulantia inte krävde effekt under hela doseringsintervallet, hade beaktats av fackmannen vid utformningen av dosering av en annan typ av antikoagulantia.

Det terapeutiska fönstret

Det är ostridigt i målet att det på prioritetsdagen inte fanns någon information om rivaroxabans terapeutiska fönster enbart från de data som presenterades i D11.

Sandoz har anfört följande. Fackmannen visste att faktor Xa-hämmare generellt förväntades ha relativt breda terapeutiska fönster och att detta sannolikt också gällde för rivaroxaban. Vidare visste fackmannen att sådana läkemedel i regel administrerades med doseringsintervall på upp till tre gånger halveringstiden eller längre. Baserat på halveringstiden i D11 hade fackmannen gjort beräkningar av plasmakoncentrationskurvor som hade gett information om rivaroxabans terapeutiska fönster. Sandoz har hänvisat till översiktsartikeln av Leadley Jr, *Coagulation factor Xa inhibition: Biological background and rationale*, Current Topics in Medicinal Chemistry, vol. 1, nr 2, 2001, s. 151–159 (Leadley 2001) och att författaren uttalat att faktor Xa-hämmare har relativt breda terapeutiska fönster, vilket även enligt Sandoz bekräftades senare i en artikel av Perzborn (Perzborn et. al, *In vitro and in vivo studies of the novel anti-thrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor*, Journal of Thrombosis and Haemostasis, vol. 3, 2005, s. 514–521 (Perzborn 2005).

Enligt Patent- och marknadsdomstolen skulle inte uppgifterna i artiklarna Leadley 2001 och Perzborn 2005 ha gett fackmannen tillräcklig information om det terapeutiska fönstret för rivaroxaban. I Leadley 2001 behandlar författaren koagulering och faktor Xa-hämmare. I tabell I på s. 155 jämförs faktor Xa-hämmare med då tillgängliga antikoagulantia. Rivaroxaban är inte nämnd i Leadley 2001. I Perzborn 2005 benämns visserligen rivaroxaban som en faktor Xa-hämmare och som utifrån djurförsök kan vara ett lovande antitrombotiskt medel, samt att kliniska data behöver undersökas, men det finns inte några uppgifter om det terapeutiska fönstret.

Eftersom det är samma mekanism som leder till den önskade terapeutiska effekten (motverkan av blodpropp) som till biverkan i form av blödning, skulle fackmannen enligt domstolens bedömning snarare ha antagit att det terapeutiska fönstret var smalt. Detta har bekräftats av S.H. och J.W.. Enligt J.W. skulle uppgiften i Leadley 2001, om faktor Xa-hämmares relativt breda terapeutiska fönster, för en fackman ha betraktats i sammanhanget av då kända antikoagulantia som warfarin och heparin, vilka hade smala terapeutiska fönster.

Domstolen konstaterar att det på prioritetsdagen inte heller fanns någon (strukturellt och genom sin verkningsmekanism) likvärdig faktor Xa-hämmare som hade testats på patienter och som kunde ha gett fackmannen ledning kring rivaroxabans kliniska egenskaper. I avsaknad av information om det terapeutiska fönstret var fackmannen därmed hänvisad till att i hög grad förlita sig på uppgiften om rivaroxabans halveringstid.

The golden standard

Sandoz har även pekat på att fackmannen fick incitament för od-dosering, då det var en s.k. ”golden standard” – dvs. att dosering en gång om dagen är ett mål för läkemedelsadministrering generellt.

Enligt domstolen kan det dock inte anses klarlagt att det rådde konsensus kring denna standard inom det aktuella teknikområdet. Inte heller är det klarlagt vilken allmän uppfattning som rådde för doseringsregimer av antikoagulantia av typen faktor Xa-hämmare. Att det allmänt finns en preferens för od-dosering inom läkemedel kan enligt domstolen inte överföras på antikoagulantia generellt och inte på faktor Xa-hämmare i synnerhet. Snarare har utredningen visat att det var ovanligt med en od-dosering av antikoagulantia. Det enda läkemedel i Europa som var godkänt på prioritetsdagen för od-dosering var enoxaparin. Som domstolen konstaterat ovan, skiljde sig dock det läkemedlet från rivaroxaban i ett flertal avseenden, bl.a. genom sin kemiska struktur, verkningsmekanism och administreringssätt.

Patent- och marknadsdomstolens sammanvägda bedömning i fråga om D11

Enligt Patent- och marknadsdomstolen hade fackmannen utifrån D11 och sina allmänna kunskaper, med en rimlig förväntan om framgång, inlett en fas II-studie och inriktat försöken på bid- eller tid-dosering. Fackmannen hade dock inte övervägt en od-dosering. På prioritetsdagen fanns flera omständigheter som gjorde att fackmannen hade skäl att tvivla på att od-dosering av rivaroxaban skulle vara säker och effektiv för behandling av tromboemboliska störningar.

I publikationen Rowland, M och Tozer, TN, *Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications*, Williams & Wilkins, 1995, s. 89, anges att de relevanta parametrarna för att bestämma en doseringsregim är halveringstiden och det terapeutiska fönstret. Fackmannen hade dock inte tillgång till uppgifter om det terapeutiska fönstret för rivaroxaban och hade som mest förutspått att det, i likhet med andra kända antikoagulantia, var smalt. Uppgifterna i D11 om att effekten av rivaroxaban på faktor Xa-aktivitet varade 8–12 timmar för 5 mg od/bid/tid och omkring 12 timmar för 10, 20 respektive 30 mg bid kunde inte fackmannen omräkna eller härleda till någon tillräcklig effekt för patienter. De farmakokinetiska och farmakodynamiska resultat som rapporterats talar inte för od-dosering.

Det krävs särskild försiktighet vid utveckling av läkemedel vars effekt och säkerhet är så nära förknippade att både under- och överdosering kan få allvarliga konsekvenser. En doseringsregims påverkan på balansen mellan säkerhet och effektivitet är särskilt svår att estimeras. Mot den bakgrunden kan sådana beräkningar och analyser, som Sandoz menar att fackmannen skulle ha företagit baserat på fas I-studien, inte anses ha varit rutinmässiga.

Det är inte visat att fackmannen skulle ha haft tillräckliga förhoppningar om att en fas II-studie med en bid- eller tid-dosering skulle ha gett ett sådant utfall att fackmannen redan på prioritetsdagen hade en rimlig förväntan om framgång med en od-dosering och att en sådan dosering av den anledningen hade inkluderats i ett senare skede av fas II-studien.

Slutsatsen är således att fackmannen, ställd inför det objektiva problemet och utifrån D11, varken i ett inledande eller i ett senare skede av en fas II-studie skulle ha övervägt en od-dosering. Fackmannen skulle därmed inte ha kommit fram till en lösning som faller inom patentkrav 1.

Domstolen övergår härfter till att pröva om uppfinningen var närliggande för fackmannen utifrån Harder-postern.

Var uppfinningen närliggande för fackmannen utifrån Harder-posten?

Allmänt om Harder-postern

Harder-postern är en poster som offentliggjordes under en konferens som hölls av American Society of Hematology (ASH) i december 2003. Postern visar information och resultat från en studie där trombingenerering undersöktes i blodprover från tolv friska försökspersoner i åldrarna 27–37 år.

Syftet med studien anges ha varit att undersöka effekten på trombingenerering av oralt administrerad rivaroxaban. En oral dos om 5 mg eller 30 mg (eller placebo) gavs dag 1 och dag 14. Mätning av trombingenerering och "platelet-induced clotting" på blodprover gjordes över 24 timmar. I inledningen i postern anges att rivaroxaban i doser upp till 30 mg var väl tolererat och att halveringstiden för rivaroxaban var 9–12 timmar. I postern illustreras resultaten i figurerna 3, 4 och 5. I studien användes tester för att mäta trombocytinducerad trombingenereringstid (s.k. PITT, efter engelskans platelet-induced thrombin-generation time), endogen trombinpotential (s.k. ETP, efter engelskans endogenous thrombin potential) och protrombinasinducerad koagulations-tid (s.k. PICT, efter engelskans platelet-induced clotting time).

Det objektiva tekniska problemet utifrån Harder-postern

Patent- och marknadsdomstolen konstaterar att patentkrav 1 i EP 961 skiljer sig från vad som var känt genom Harder-postern på samma sätt som kravet skiljer sig från D11. Det objektiva tekniska problemet kan således formuleras på samma sätt som i förhållande till D11.

Uppgiften i Harder-postern om lämplighet för doseringsregim en gång om dagen

Av Harder-postern framgår att författarna dragit slutsatsen att vissa parametrar, t.ex. maxvärdet för trombingenereringen – ETP-peak – indikerar en långvarig farmakodynamisk effekt av rivaroxaban och det sägs tyda på lämplighet för en doseringsregim en gång om dagen (se under ”Conclusions”). Den fråga som domstolen har att besvara är om denna information skulle ha gett fackmannen en rimlig förväntan om framgång i fråga om od-dosering skulle vara säker och effektiv för patienter.

Sandoz har gjort gällande att fackmannen, baserat på uppgiften i Harder-postern om en halveringstid om 9–12 timmar och att författarna i sin slutsats angett att rivoraxaban tycktes lämpa sig för od-dosering, hade velat inkludera od-dosering i en första fas II-studie. Enligt Sandoz hade fackmannen genom att beräkna plasmakoncentrationskurvor för olika od- och bid-doser (baserat på halveringstiden i Harder-postern) kunnat verifiera att od-dosering var lika säker och effektiv som bid-dosering. Fackmannen, som skulle ha varit mer bekymrad över överdosering än underdosering, och som fått explicita anvisningar om att undersöka od-dosering, skulle haft goda förväntningar om att fas II-studien skulle visa att od-dosering av rivaroxaban var säker och effektiv.

Bayer har anfört följande. Harder-studien var inte en farmakokinetisk studie utan syftet med studien var att få en bättre förståelse för rivaroxabans verkningsmekanism. Analysmetoderna för trombinbindning var experimentella. De var inte allmänt tillgängliga på prioritetdagen och de hade inte heller relevans för förståelsen av hur

direktverkande orala antikoagulantia fungerade. Därtill kände fackmannen inte till om, eller i vilken utsträckning, uppgifter om hämmande av trombingenerering i dessa analysmetoder skulle innebära, förväntas ge eller ha ett samband med klinisk effekt eller risk för blödning hos patienter.

Patent- och marknadsdomstolen gör följande bedömning.

Att fackmannen inte hade erfarenhet av de analysmetoder som nämns i Harder-postern på prioritetsdagen har bekräftats både av J.D.N. och av C.H..

S.H. har angett följande avseende testmetoden ETP i sitt utlåtande. ETP var på prioritetsdagen inte en standardiserad, kliniskt validerad eller etablerad metod och saknade klinisk korrelation. Eftersom ETP inte var en standardiserad testmetod berodde resultaten av mätningar på hur och var dessa var utförda. Testerna utfördes således på olika sätt och användningen av olika koaguleringsaktivatorer, såsom vävnadsfaktorn, och kollagen kom att få betydelse för resultatet. Olika i kvalitet och kvantitet av aktivatorn ledde till olika mängd av trombin, vilket i sin tur ledde till olika ETP-resultat.

S.H. har vidare angett att fackmannen inte kände till hur mycket faktor Xa-hämning eller hur mycket minskning av trombingenerering som skulle kunna leda till en klinisk effekt. Enligt S.H. kunde fackmannen, utan någon information om hur testmetoderna i Harder-postern skulle kunna användas eller analyseras, varken dra några slutsatser från resultaten eller jämföra med andra resultat från liknande studier. Detta har även bekräftats av C.H..

S.H. har i sitt utlåtande den 24 april 2023 med egen redigering beskrivit de övre och undre punkterna för standardavvikelse vid 24 timmar i figur 3 (a) enligt följande bild:

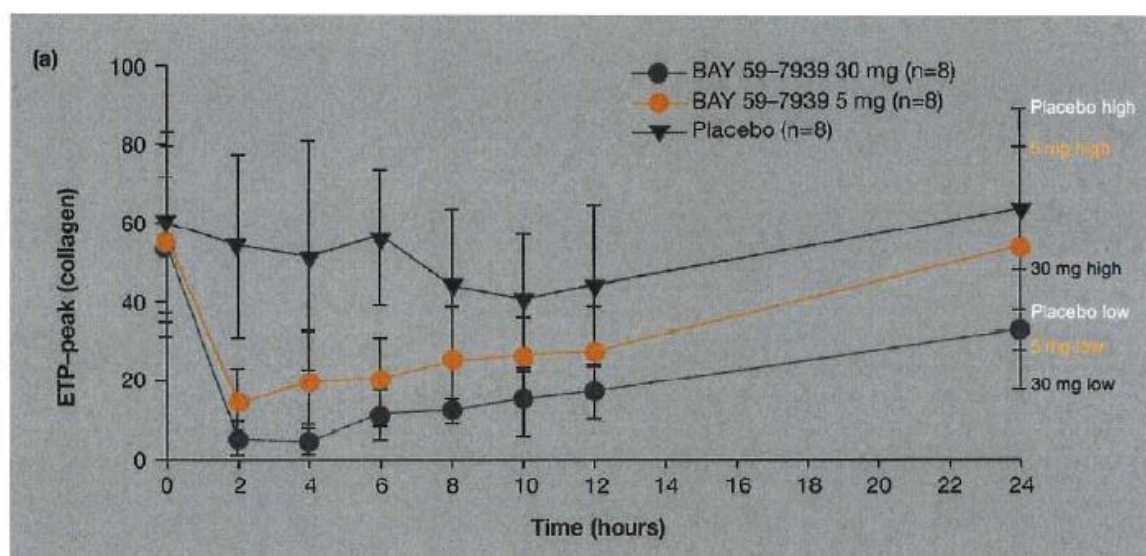


Fig. 2: Annotated version of Fig. 3 (a) of the Harder ASH poster, in which the error bars for the 24h time period were assigned so that one sees how large the error bars are for the placebo as well as the 5 mg and 30 mg treatment group. As is immediately evident, the error bar of the 24h placebo datapoint (marked in white text next to the upper and lower boundary) is very large and clearly overlaps with the error bars of not only the 5 mg, but also the 30 mg 24h datapoint.

Patent- och marknadsdomstolen konstaterar följande i fråga om datan i Harder-postern. Författarna har exemplifierat parametern ETP-peak i punkten under "Conclusions" där od-dosering nämns. Författarna har vidare angett under "Results" att inhibering av ETP-peak och ETP-AUC (på engelska "Area Under Curve", dvs. den totala mängd trombin som genererats) upprätthölls av rivaroxaban under tolv timmar och hänvisat till figur 3.

Domstolen konstaterar vidare att det i figur 3 (a) saknas mätpunkter mellan 12 och 24 timmar och att placebokurvan har flera mätpunkter som varierar samt att värdena för standardavvikelse överlappar vid den sista mätpunkten (24 timmar), se även ovan bild där S.H. har markerat intervallen för standardavvikelse. I figur 3 (b) visas vidare att mätvärdena vid 24 timmar är tillbaka på ungefär samma nivå som för utgångsvärdena (baslinjen) och det förhållandet kan utläsas även i figurerna 3 (c) och 3 (d).

Domstolen konstaterar också att det i postern även visas korrelationen mellan ETP-peak (kollagen) i figur 5 (a) respektive ETP-peak (vävnadsfaktor) i figur 5 (b) och

faktor Xa-hämning. Av bilderna framgår en relativt stor spridning av de ingående uppmätta värdena och någon klar bild eller tendens kan inte anses utläsas från den data som visas.

Enligt Patent- och marknadsdomstolen pekar inte resultaten som redovisas i postern i någon tydlig riktning utifrån den data som presenteras där. Bilderna ger inte någon klar bild av rivaroxabans hämmande effekt på trombingenereringen över 24 timmar och fackmannen skulle inte kunnat förutspå någon klinisk effekt av rivaroxaban på patienter i behov av antikoagulantia. Enligt domstolens bedömning fick fackmannen därför inte tillräcklig ledning av Harder-postern för att med en rimlig förväntan om framgång i en fas II-studie inkludera en od-dosering.

Enligt domstolens bedömning bidrar således Harder-postern för fackmannen som mest med en möjlighet som måste undersökas vidare. Det anges visserligen i postern att vissa resultat indikerar att administrering en gång om dagen kunde vara en möjlighet. De resultat som presenteras i Harder-postern ger dock inte fackmannen tillräckligt vetenskapligt stöd i den mening att de överbryggat de tvivel som fackmannen hade avseende od-dosering. Fackmannen var, som domstolen konstaterat ovan, medveten om riskerna för över- och underdosering. Mot bakgrund av uppgiften i Harder-postern skulle fackmannen således inte ha haft en rimlig förväntan om framgång att en od-dosering skulle vara säker och effektiv för patienter. Uppgiften om en halveringstid om 9–12 timmar ändrar inte denna bedömning.

Patent- och marknadsdomstolen har ovan hänfört sig till problemlösningsmetoden vid bedömningen av om en uppfinning uppfyller kravet på uppfinningshöjd. Frågan som ska besvaras i en sådan bedömning är således om fackmannen i en förväntan om att lösa det objektiva tekniska problemet *skulle* ha modifierat den närmast kända tekniken för att komma fram till lösningen. Det är inte tillräckligt att fackmannen *kunde* ha gjort det.

Om fackmannen skulle ha en förväntan om att uppnå någon förbättring eller fördel med sitt tillvägagångssätt kan det få till följd att uppfinningshöjd saknas. Det är således inte nödvändigt att fastställa att en lösning av det tekniska problemet med säkerhet var förutsebar för fackmannen. Det är i stället tillräckligt att komma fram till att fackmannen, som utgick från närmast liggande känd teknik och var ställd inför det objektiva tekniska problemet, skulle ha fått sådan ledning att denne med en rimlig förväntan om framgång skulle ha modifierat närmast liggande känd teknik till något som överensstämmer med vad som anges i patentkravet (se Case Law, avsnitt I.D.7.1).

Enligt domstolens mening gav Harder-postern snarare uttryck för en förhoppning om att od-dosering kunde vara säker och effektiv. Enligt domstolen krävdes dock ytterligare studier och resultat för att fackmannen skulle ha fått sådan ledning att det förelåg en rimlig förväntan om framgång att od-dosering skulle vara säker och effektiv. Fackmannen hade dock inte på prioritetsdagen kunnat förutse vad sådana undersökningar skulle leda fram till. Uppfinningen var därför inte närliggande utifrån Harder-postern.

Var uppfinningen närliggande utifrån D11 i kombination med D15/D17 alternativt Harder-postern?

Sandoz har gjort gällande följande. Fackmannens incitament att utföra en rutinmässig klinisk fas II-studie som inkluderade od-dosering skulle ha stärkts ytterligare av rapporterna i D15/D17 och inte minst av uppgifterna om effekterna på trombingenerering i Harder-postern. Då fackmannen fick divergerande information (från olika källor som t.ex. Harder-postern) om halveringstiden, skulle fackmannen ha utfört ytterligare undersökningar och beräkningar hos friska personer i samma åldersgrupp som de förväntade patienterna i fas II. Mot bakgrund av att andra antikoagulantia, med kortare halveringstid än rivaroxaban, doserades en gång om dagen och att fackmannen visste att antitrombotisk effekt inte behövde upprätthållas under hela doseringsintervallet, hade fackmannen haft starka incitament att inkludera både od- och bid-dosering i en inledande fas II-studie. Även om fackmannen hade valt att gå vidare med enbart bid-doser i en första fas II-studie, så hade fackmannen i vart fall inkluderat en od-

dosering i en andra fas II-studie. Studien hade visat att samtliga doser var effektiva och de studieresultaten hade bekräftat fackmannens förväntningar om att od-dosering av en säker och effektiv doseringsregim.

Bayer har häremot anfört att inget av dokumenten hade varit tillräckliga för att fackmannen skulle ha en rimlig förväntan om framgång att uppfinningen skulle lösa det objektiva tekniska problemet. Enligt Bayer ledde känd teknik fackmannen bort från od-dosering och mot åtminstone bid-dosering.

Patent- och marknadsdomstolen gör följande bedömning.

D15/D17 är sammandrag från samma studie som visades i Harder-postern. I sammandragen redovisas resultaten från analyserna. I slutsatsen anges att rivaroxaban skulle kunna effektivt inhibera trombingenerering.

Domstolen har ovan kommit fram till att fackmannen utifrån D11 och sin allmänna kunskap inte skulle ha inkluderat od-dosering i en fas II-studie. Domstolen har också slagit fast att de undersökningar och analyser, som Sandoz menar att fackmannen skulle gjort utifrån fas I-studien i D11, inte var rutinmässiga och att det inte var förutsägbart för fackmannen på prioritetsdagen hur en doseringsregim för rivaroxaban skulle ha utformats.

Fackmannen som sökte en lösning på det ovan angivna objektiva tekniska problemet fick inte någon anvisning i D15/D17 och inte heller i Harder-postern som skulle ha lett till användningen enligt patentkrav 1. De ytterligare uppgifterna i Harder-postern om halveringstid och od-dosering förändrar inte detta. Fackmannen skulle därför inte ha kommit fram till en lösning som faller inom patentkrav 1.

Var uppfinningen närliggande utifrån Harder-postern i kombination med D11?

Sandoz har anfört följande. Om fackmannen hade ansett sig behöva mer information om den eventuella blödningsrisken inför fas II-studien, hade fackmannen sökt efter och konsulterat andra rapporter om studier med rivaroxaban. Fackmannen skulle ha beaktat uppgifterna i D11 som lämnar kompletterande uppgifter om rivaroxabans säkerhetsprofil. Fackmannen hade då kunnat konstatera att rivaroxaban hade en god säkerhetsprofil och inte uppvisade tecken på blödningar vid någon av de testade doserna. Fackmannen skulle även, med beaktande av att Harder-postern och D11 rapporterade olika halveringstider, ha utfört egna mätningar av halveringstid i friska personer som tillhörde samma åldersgrupp som patienterna i fas II-studien. Fackmannen skulle också ha beräknat plasmakoncentrationskurvor för olika tänkbara od-doser och bid-doser. Fackmannen skulle på detta rutinmässiga sätt oundvikligen ha konstaterat att od-dosering var säker och effektiv och hade inkluderat denna doseringsregim i fas II.

Enligt Bayer hade inget av dokumenten varit tillräckliga för att fackmannen skulle haft en rimlig förväntan om framgång att uppfinningen skulle lösa det objektiva tekniska problemet.

Patent- och marknadsdomstolen gör följande bedömning. Domstolen har ovan kommit fram till att fackmannen utifrån Harder-postern och sin allmänna kunskap inte med en rimlig förväntan om framgång skulle ha inkluderat od-dosering i en fas II-studie. Fackmannen som på prioritetsdagen skulle påbörja fas II-studier hade inte kunnat förutspå hur studierna av rivaroxaban skulle komma att fortlöpa. Fackmannen, som utifrån Harder-postern och D11 ställdes inför två olika uppgifter om halveringstid, skulle inte ha företagit ytterligare undersökningar på det sätt som Sandoz har gjort gällande. Än mindre hade fackmannen kunnat förutse vad sådana undersökningar skulle ha lett fram till. G.M. har bekräftat att fackmannen, som möttes av olika uppgifter om halveringstider, inte skulle ha utfört ytterligare fas I-studier i syfte att på nytt bestämma halveringstiden.

Av samma skäl som domstolen kommit fram till att fackmannen inte hade letts fram till uppfinningen utgående från Harder-postern, kan med hänsyn till det ovan sagda, inte heller Harder-postern i kombination med D11 ha gett fackmannen sådan ledning till att lösa problemet genom att inkludera en od-dosering i fas II att denne hade kommit fram till en lösning som faller inom patentkrav 1.

Sammanfattande slutsats

Patent- och marknadsdomstolen har funnit att uppfinningen enligt EP 961 inte var närliggande för fackmannen på prioritetsdagen utifrån D11 som närmast kända teknik ensam eller i kombination med D15/D17 eller Harder-postern. Domstolen har vidare kommit fram till att uppfinningen inte heller var närliggande för fackmannen utifrån Harder-postern som närmast kända teknik ensam eller i kombination med D11. Domstolens bedömning är således att Sandoz talan ska ogillas.

Rättegångskostnader

Patent- och marknadsdomstolens bedömning innebär att Sandoz har tappat målet. Sandoz ska därmed enligt huvudregeln ersätta Bayer för dess rättegångskostnad i den mån den varit skäligen påkallad för tillvaratagande av Bayers rätt (18 kap. 1 och 8 §§ rättegångsbalken).

Bayer har yrkat ersättning med totalt 3 243 748 kr och 792 717 euro. Av den yrkade ersättningen avser 3 125 063 kr och 442 459 euro ombudsarvode samt 118 685 kr och 350 258 euro utlägg. De utlägg som har redovisats i svenska kronor avser kostnader om 30 786 kr för resa och boende för vittnen, 14 827 kr för resa och boende för tekniskt biträde, 53 072 kr för översättning och bud samt 20 000 kr för tolkar. De utlägg som har redovisats i euro avser kostnader om 136 994 euro för tekniska biträden, 54 000 euro för ombud vid en utländsk advokatbyrå som samordnat och koordinerat nationella mål vid flera nationella domstolar, 10 000 euro för internt arbete

hos Bayer, 93 685 euro för J.W., 10 175 euro för S.H., 13 300 euro för C.H., 13 686 euro för G.M., 3 375 euro för F.M. samt 15 043 euro för resa och boende för vittnen, partsföreträdare och tekniskt biträde.

Sandoz har överlämnat till rätten att bedöma skäligheten av Bayers kostnadsyrkande, men har anmärkt följande. Arvodet för J.W. är betydligt högre än för övriga expertvittnen, trots att han i jämförelse med övriga endast har upprättat ett enda expertutlåtande, att han borde vara välbekant med frågorna i målet eftersom han även varit engagerad i parallella mål i Sydafrika och USA samt att förhöret med honom inte pågått under längre tid än förhören med övriga vittnen.

Patent- och marknadsdomstolen gör följande bedömning.

Förberedelsen i målet har pågått under drygt ett år. Frågan i målet är jämförelsevis begränsad på så sätt att den enda grund för talan som Sandoz har anfört är bristande uppfinningshöjd. Parterna har dock åberopat omfattande skriftlig bevisning och sammantaget har sju personer hörts i målet. Fem av dessa har hörts på Bayers begäran och de har alla lämnat skriftliga utlåtanden. Mot bakgrund av detta får den ersättning för rättegångskostnader som Sandoz har begärt när det gäller ombudsarvode anses skälig.

Vad avser arvodet för J.W. kan noteras att det är betydligt högre än övriga arvoden till Bayers partssakkunniga och vittnen i målet. J.W. har upprättat ett relativt omfattande yttrande i målet. Inför detta har han tagit del av skriftlig bevisning och expertutlåtanden från S.H., G.M., C.H., J.D.N. och S.W.. Med hänsyn till att J.W., inför upprättande av utlåtanden i processer i USA och Sydafrika, redan tagit del av skriftlig bevisning som i stora delar varit densamma som i detta mål, anser domstolen att det inte är motiverat med ett jämförelsevis så högt arvode. Ersättningen för arvodet till J.W. sätts därför ned till skäliga 50 000 euro. Övriga utlägg får anses skäliga. Sandoz ska därför tillerkännas ersättning för rättegångskostnader med de belopp som

framgår av domslutet. På beloppen ska ränta utgå från dagen för denna dom.

HUR MAN ÖVERKLAGAR, se domsbilaga 3 (PMD-02)

Ett överklagande, ställt till Patent- och marknadsöverdomstolen, ska ha kommit in till Patent- och marknadsdomstolen senast den 22 februari 2024. Prövningstillstånd krävs.

Ulrika Persson

Tove Bodegård

Anna Hedberg

I avgörandet har också civilingenjören Carolina Palmcrantz deltagit som teknisk ledamot.



(11)

EP 1 845 961 B1

STOCKHOLMS TINGSRÄTT

5M01

INKOM: 2022-11-09

MÅLNR: PMT 16592-22

AKTBIL: 2

(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
22.04.2015 Bulletin 2015/17

(51) Int Cl.:
A61K 31/00 ^(2006.01) **A61K 31/5377** ^(2006.01)
A61P 7/02 ^(2006.01) **A61P 9/10** ^(2006.01)

(21) Application number: **06706291.9**

(86) International application number:
PCT/EP2006/000431

(22) Date of filing: **19.01.2006**

(87) International publication number:
WO 2006/079474 (03.08.2006 Gazette 2006/31)

(54) **TREATMENT OF THROMBOEMBOLIC DISORDERS WITH RIVAROXABAN**

THERAPIE VON THROMBOEMBOLISCHEN STÖRUNGEN MIT RIVAROXABAN

TRAITEMENT DE TROUBLES THROMBOEMBOLIQUES AVEC DU RIVAROXABAN

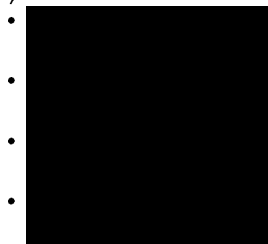
(84) Designated Contracting States:
**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR**
Designated Extension States:
HR

(30) Priority: **31.01.2005 EP 05001893**

(43) Date of publication of application:
24.10.2007 Bulletin 2007/43

(73) Proprietor: **Bayer Intellectual Property GmbH
40789 Monheim (DE)**

(72) Inventors:



(74) Representative: **BIP Patents
c/o Bayer Intellectual Property GmbH
Creative Campus Monheim
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim (DE)**

(56) References cited:
US-A1- 2003 153 610

- **KUBITZA DAGMAR ET AL: "Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 an oral, direct Factor Xa inhibitor in healthy male subjects." BLOOD, vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), page 811a, XP009050847 & 45TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 06-09, 2003 ISSN: 0006-4971 cited in the application**
- **KUBITZA DAGMAR ET AL: "Single dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 an oral, direct factor Xa inhibitor in healthy male subjects." BLOOD, vol. 102, no. 11, 16 November 2003 (2003-11-16), page 813a, XP009050848 & 45TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY; SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 06-09, 2003 ISSN: 0006-4971**

Note: Within nine months of the publication of the mention of the grant of the European patent in the European Patent Bulletin, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to that patent, in accordance with the Implementing Regulations. Notice of opposition shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

EP 1 845 961 B1

EP 1 845 961 B1

Description

[0001] The present invention relates to the field of blood coagulation, more specifically it relates to a method of treating a thromboembolic disorder by administering a direct factor Xa inhibitor once daily in oral dosage form to a patient in need thereof, wherein the factor Xa inhibitor has a plasma concentration half life indicative of a bid or tid administration interval, e.g. of 10 hours or less.

[0002] Blood coagulation is a protective mechanism of the organism which helps to "seal" defects in the wall of the blood vessels quickly and reliably. Thus, loss of blood can be avoided or kept to a minimum. Haemostasis after injury of the blood vessels is effected mainly by the coagulation system in which an enzymatic cascade of complex reactions of plasma proteins is triggered. Numerous blood coagulation factors are involved in this process, each of which factors converts, on activation, the respectively next inactive precursor into its active form. At the end of the cascade comes the conversion of soluble fibrinogen into insoluble fibrin, resulting in the formation of a blood clot. In blood coagulation, traditionally the intrinsic and the extrinsic pathways, which end in a joint reaction path, are distinguished. Here factor Xa, which is formed from the proenzyme factor X, plays a key role, since it connects the two coagulation paths. The activated serine protease Xa cleaves prothrombin to thrombin. The resulting thrombin, in turn, cleaves fibrinogen to fibrin, a fibrous/gelatinous coagulant. In addition, thrombin is a potent effector of platelet aggregation which likewise contributes significantly to haemostasis.

[0003] Maintenance of normal haemostasis - the balance between bleeding and thrombosis - is subject to a complex regulatory mechanism. Uncontrolled activation of the coagulant system or defective inhibition of the activation processes may cause formation of local thrombi or embolisms in vessels (arteries, veins) or in heart cavities. This may lead to serious disorders, such as myocardial infarction, angina pectoris (including unstable angina), vascular re-occlusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transitory ischaemic attacks, peripheral arterial occlusive disorders, pulmonary embolisms or deep vein thromboses; herein below, these disorders are collectively also referred to as thromboembolic disorders. In addition, in the case of consumption coagulopathy, hypercoagulability may - systemically - result in disseminated intravascular coagulation.

[0004] These thromboembolic disorders are the most frequent cause of morbidity and mortality in most industrialised countries. Estimates place the annual incidence of VTE in excess of 1 case per 1,000 persons [White, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 107 (Suppl.1), 14-18 (2003)]. About 1.3 - 4.1 persons in 1,000 experience a first stroke [Feigin, V.L., Lawes, C.M., Bennett, D.A., Anderson, C.S. *Lancet Neurol.* 2, 43-53 (2003)], and about 5 in 1,000 persons a myocardial infarction annually [Fang, J, Alderman, M.H. *Am. J. Med* 113, 208-214 (2002)].

[0005] The anticoagulants, i.e. substances for inhibiting or preventing blood coagulation, which are known from the prior art have various, often severe disadvantages. Accordingly, in practice, an efficient treatment method or prophylaxis of thromboembolic disorders is very difficult and unsatisfactory.

[0006] In the therapy and prophylaxis of thromboembolic disorders, use is firstly made of heparin, which is administered parenterally (intravenously or subcutaneously). Owing to more favourable pharmacokinetic properties, preference is nowadays more and more given to low-molecular-weight heparin. Since heparin inhibits a plurality of factors of the blood coagulation cascade at the same time, the action is non-selective. Moreover, there is a high risk of bleeding.

[0007] A second class of anticoagulants are the vitamin K antagonists. These include, for example, 1,3-indanediones, and especially compounds such as warfarin, phenprocoumon, dicumarol and other coumarin derivatives which inhibit the synthesis of various products of certain vitamin K-dependent coagulation factors in the liver in a non-selective manner. Owing to the mechanism of action, however, the onset of the action is very slow (latency to the onset of action 36 to 48 hours). It is possible to administer the compounds orally; however, owing to the high risk of bleeding and the narrow therapeutic index, a time-consuming individual adjustment and monitoring of the patient are required.

[0008] Recently, a novel therapeutic approach for the treatment and prophylaxis of thromboembolic disorders has been described. This novel therapeutic approach aims to inhibit factor Xa [cf. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, "Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents" *Drugs Fut.* 2002, 27, 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, "Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning" *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wienen, "Serine proteases as targets for antithrombotic therapy" *Drugs Fut.* 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, "New anticoagulant therapy" *Annu. Rev. Med.* 2005, 56, 63-77]. It has been shown that, in animal models, various both peptidic and nonpeptidic compounds are effective as factor Xa inhibitors.

[0009] In general, oral application is the preferable route of administration of a drug, and a less frequent dose regimen is desirable. In particular, once daily oral application is preferred due to favourable convenience for the patient and for compliance reasons. However, this goal is sometimes difficult to achieve depending on the specific behaviour and properties of the drug substance, especially its plasma concentration half life. "Half life" is the time it takes for the plasma concentration or the amount of drug in the body to be reduced by 50 % (Goodman and Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7th Edition, Macmillan Publishing Company, New York, 1985, p 27).

[0010] When the drug substance is applied in no more than a therapeutically effective amount, which is usually preferred

EP 1 845 961 B1

in order to minimize the exposure of the patient with that drug substance in order to avoid potential side effects, the drug must be given approximately every half live (see for example: Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, in "Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications", 3rd edition, Lea and Febiger, Philadelphia 1995, pp 83).

[0011] In the case of multiple dose application the target plasma concentration (approximate steady state) can be reached after 3 to 5 half lives (Donald J. Birkett, in "Pharmacokinetics Made Easy", McGraw-Hill Education: 2000; p 20). At steady state the concentrations of drugs which rise and fall during each interdose interval are repeated identically in each interdose interval (Goodman and Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7th Edition, Macmillan Publishing Company, New York, 1985, p 28).

[0012] Surprisingly, it has now been found in patients at frequent medication that once daily oral administration of a direct factor Xa inhibitor with a plasma concentration half life time of 10 hours or less demonstrated efficacy when compared to standard therapy and at the same time was as effective as after twice daily (bid) administration.

[0013] The present invention relates to the use of an oral dosage form of a direct factor Xa inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of a thromboembolic disorder administered once daily for at least five consecutive days, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.

[0014] In a preferred embodiment, the present invention relates to 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophenecarboxamide (I), a low molecular weight, orally administrable direct inhibitor of blood clotting factor Xa (see WO-A 01/47919) as the active ingredient.

[0015] Compound (I) is an active site directed, competitive, direct factor Xa inhibitor [E. Perzborn, J. Strassburger, A. Wilmen, J. Pohlmann, S. Roehrig, K.-H. Schlemmer, A. Straub; J Thromb Haemost 2005; DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x]. (I) acts directly on factor Xa, that means independently from a cofactor (such as Antithrombin III, the cofactor of heparins). The antithrombotic effect is attributed to the inhibition of factor Xa.

[0016] Furthermore, (I) binds to the active site of factor Xa in the S1- and S4 pockets [S. Roehrig et al. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, 2004, MEDI-156].

[0017] For (I) a plasma concentration half life of 4-6 hours has been demonstrated at steady state in humans in a multiple dose escalation study (D. Kubitz et al, Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of Bay 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy male subjects. Blood 2003, 102: Abstract 3004)

[0018] In a clinical study in patients undergoing total hip replacement (THR), the efficacy of (I) is measured by the occurrence of deep vein thrombosis (DVT) after THR surgery. According to the Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (Chest 2001; 119: 132S-175S) the DVT rate (prevalence) after THR surgery is as follows:

	Prevalence (%)	(95 % Confidence interval)
Placebo	54.2	(50-58)
Low dose heparin	30.1	(27- 33)
LMWH *	16.1	(15-17)

* LMWH = Low Molecular Weight Heparin

[0019] After 7 to 9 days of once daily administration of 30 mg (I) to 73 patients undergoing THR surgery, a DVT rate of 12.3 % has been observed (LMWH comparator was 16.8 %). Administration of (I) was also safe and well tolerated.

[0020] The once daily dose of (I) was also compared to different doses of (I) which have been administered twice daily (bid). By comparing the total daily doses administered it could also be demonstrated that after once daily administration efficacy on one hand and major bleeding, an expected side effect on the other hand, match well the expected effects after twice daily administration (for a discussion of further details see the experimental part).

[0021] For the purpose of the present invention as disclosed and described herein, the following terms and abbreviations are defined as follows.

[0022] The term "treatment" includes the therapeutic and/or prophylactic treatment of thromboembolic disorders.

[0023] The term "direct factor Xa inhibitor" means an inhibitor that acts directly on factor Xa, independently of a cofactor (such as Antithrombin III, the cofactor of heparins). The antithrombotic effect is hereby attributed to the inhibition of factor Xa.

[0024] The term "thromboembolic disorders" includes in particular disorders as the acute coronary syndrome spectrum as ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) (also known as Q-wave MI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) (also known as Non Q-wave MI) and unstable angina (UA), as well as stable angina pectoris, vascular re-occlusions and restenoses after angioplasty or aorto-coronary bypass, peripheral arterial occlusion disorders, pulmonary embolisms, or deep vein thromboses, renal thrombosis, transitory ischaemic attacks and stroke, inhibition

EP 1 845 961 B1

of tumor growth and development of metastasis, treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) and the so-called "economy class syndrome", especially in patients with risk of venous thrombosis, atherosclerotic diseases, inflammatory diseases, as rheumatic diseases of the musculoskeletal system, Alzheimer's disease, inhibition of old-age macula-degeneration, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy and other microvascular diseases.

[0025] Included are also disorders derived from cardiogenic thromboembolism, for instance cerebral ischemic diseases, stroke, systemic embolism and ischemic attacks, especially in patients with acute, intermittent or persistent arrhythmia of the heart such as atrial fibrillation or alongside cardioversion, or in patients with valvular heart disease or artificial heart valves.

[0026] Moreover, included are also disorders derived from thromboembolic complications which can arise within patients with microangiopathic hemolytic anaemia, extracorporeal circulation such as hemodialysis, or prosthetic heart valves as well as from thromboembolic complication, e.g. venous thromboembolism in tumor patients, in particular in patients undergoing surgical interventions, chemotherapy or radiotherapy.

[0027] Preferred is the treatment of acute coronary syndrome spectrum as ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) and unstable angina, reocclusions after angioplasty or aortocoronary bypass, peripheral arterial occlusion disorders, pulmonary embolisms or deep vein thromboses, transitory ischaemic attacks and stroke.

[0028] Particularly preferred is the treatment of acute coronary syndrome spectrum as ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) and unstable angina, reocclusions after angioplasty or aortocoronary bypass, pulmonary embolisms or deep vein thromboses and stroke.

[0029] The term "oral dosage forms" is used in a general sense to reference pharmaceutical products administered orally. Oral dosage forms are recognized by those skilled in the art to include such forms as liquid formulations, granules, gelcaps, hard gelatine capsules or sachets filled with granules, and tablets releasing the active compound rapidly or in a modified manner.

[0030] Tablets are preferred, in particular tablets rapidly releasing the active compound. In the context of the present invention, rapid-release tablets are in particular those which, according to the USP release method using apparatus 2 (paddle), have a Q value (30 minutes) of 75 %.

[0031] Very particularly preferred are rapid-release tablets containing 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophenecarboxamide as active ingredient. Preparation of such tablets is for example described in PCT/04/01289.

[0032] The amount of active ingredient in the formulation will depend on the severity of the condition, and on the patient to be treated, as well as the compound employed. In the case of (I) as active ingredient, a dose of 1 to 100 mg, preferentially 2 to 50 mg, particularly preferred 5 to 30 mg can be applied.

[0033] The term "once daily" is well known by those skilled in the art and means administration of the drug once a day and includes the administration of one dosage form as well as administration of two or more dosage forms simultaneously or consecutively within a short time period.

[0034] The invention is illustrated, but in no way limited, by the following example:

Experimental part (clinical trial)

Example 1

[0035] This was a dose guiding study for the direct factor Xa inhibitor (I). Objective of the study was the assessment of safety, tolerability, and efficacy of (I) at different oral doses (bid and od) compared with subcutaneously administered enoxaparin 40 mg in the prevention of venous thromboembolism.

[0036] 642 patients were enrolled in this study and the treatment duration was 7 to 9 days.

[0037] The main inclusion criteria for the study were: men ≥ 18 years of age and postmenopausal women undergoing elective primary total hip replacement.

[0038] This was a prospective, randomized, open-label, active comparator controlled, multi-center and multi-national trial designed as a proof-of-principle dose-escalating study in patients undergoing elective primary total hip replacement.

[0039] Patients were consecutively to receive within each dose step either (I) or the active comparator drug, enoxaparin:

- one group receiving 2.5 mg (I) bid,
- one receiving 5 mg (I) bid,
- one receiving 10 mg (I) bid,
- one receiving 20 mg (I) bid,

EP 1 845 961 B1

- one receiving 30 mg (I) bid,
- and one receiving 30 mg (I) od.

(I) was administered orally as rapid release tablets.

[0040] The criteria for evaluation were:

a) The primary efficacy endpoint was a composite endpoint of

- Any deep vein thrombosis (DVT) (proximal and/or distal).
- Non-fatal pulmonary embolism (PE).
- Death from all causes.

The primary endpoint was evaluated 5 - 9 days after surgery. The analysis of the primary efficacy endpoint was solely based on the assessments made by the central adjudication committee which was blinded to the treatment allocation.

b) The main safety endpoint was the incidence of major bleeding events observed after the first intake of study drug and not later than 2 days after last intake of study drug. Major bleeding observed after this period was assessed separately.

The analysis of the primary safety endpoint was solely based on the classification made by the Safety Committee and Bleeding Committee which were both blinded to the treatment allocation.

Results:

[0041] The analysis of demographic data can be summarized as follows:

For subjects in the "valid for safety analysis" age ranged from 30 - 92 years, weight from 45 - 150 kg, height from 145 - 195 cm, and BMI from 17.3 - 52.7 kg/m².

For subjects in the "valid for PP (per protocol) analysis" age ranged from 30 - 92 years, weight from 45 - 150 kg, height from 146 - 195 cm, and BMI from 17.3 - 37.7 kg/m².

a) Efficacy results:

[0042] An 7 - 9 -day treatment with (I) using a wide, 12-fold dose range [2.5 to 30 mg bid corresponding to total daily doses of 5 to 60 mg (I)] prevented venous thromboembolism (VTE) in adult subjects undergoing elective hip replacement compared with enoxaparin, thus confirming the proof-of-principle of (I) in this indication.

[0043] The reduction of the VTE incidence rates (primary composite endpoint comprising DVT, PE and death) by (I) was dose-dependent in the range from 2.5 to 20 mg bid with incidence rates declining from 22.2 % to 10.2 % compared with 16.8 % in the enoxaparin group. The incidence rate in the 30 mg od dose group was 15.1 % (Table 1-1).

[0044] On the basis of total daily doses the 30 mg once daily dose fits well into the dose dependence observed in the range of 2.5 to 20 mg bid, which corresponds to total daily doses of 5 to 40 mg.

Table 1-1: Incidence rate of primary efficacy endpoint and its individual components (PP population)

	Dose (I) 2.5 mg bid (N = 63)	Dose (I) 5 mg bid (N = 63)	Dose (I) 10 mg bid (N = 55)	Dose (I) 30 mg od (N = 73)
Primary efficacy, composite endpoint [n(%)]	14 (22.2%)	15(23.8%)	11(20.0%)	11(15.1%)
	Dose (I) 20 mg bid (N = 59)	Dose (I) 30 mg bid (N = 46)	Enoxaparin 40 mg od (N = 107)	

EP 1 845 961 B1

(continued)

Table 1-1: Incidence rate of primary efficacy endpoint and its individual components (PP population)

Primary efficacy, composite endpoint [n(%)]	6 (10.2 %)	8 (17.4 %)	18 (16.8%)
---	------------	------------	------------

Summary: The above data clearly demonstrate the efficacy of od administration of (I), namely fewer occurrence of composite endpoint events, i.e. fewer cases of DVT, PE or death compared to untreated conditions, and in the range of standard therapy. Furthermore, the od administration is surprisingly perfect in line with bid administration.

b) Safety results:

[0045] The number of post-operative major bleeding events increased with increasing (I) doses indicating a monotonous dose-response (table 1-2). However, it is important to note that there were neither fatal bleeds or bleeds in critical organs, nor clinically significant bleeds that could not be treated. Most bleeds adjudicated as major were related to the surgical site and no wound healing complications were reported in these subjects.

[0046] On the basis of total daily doses the 30 mg once daily dose fits very well into the dose dependence observed in the range of 2.5 to 30 mg bid which corresponds to total daily doses of 5 to 60 mg.

Table 1 - 2: Incidence rates of post-operative bleeding events (safety population)

	Dose (I) 2.5 mg bid (N = 76)	Dose (I) 5 mg bid (N = 80)	Dose (I) 10 mg bid (N = 68)	Dose (I) 30 mg od (N = 88)
Any major bleeding event [n(%)]	0 (0.0 %)	2 (2.5 %)	2 (2.9 %)	4 (4.5 %)
	Dose (I) 20 mg bid (N = 77)	Dose (I) 30 mg bid (N = 74)		Enoxaparin 40 mg od (N = 162)
Any major bleeding event [n(%)]	5 (6.5 %)	8 (10.8 %)		0 (0.0 %) *
* For LMWH in similar studies major bleeding rates of 1.5 - 5.3 % have been observed (Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy, Chest 2001; 119: 1325-175S).				

Summary: The above data clearly demonstrate the safety of od administration of (I). The occurrence of any major bleeding events is low, approximately in the range of standard therapy and again perfectly in line with results from bid administration.

Claims

- The use of a rapid-release tablet of the compound 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide for the manufacture of a medicament for the treatment of a thromboembolic disorder administered no more than once daily for at least five consecutive days, wherein said compound has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.
- The use as claimed in Claim 1, wherein the thromboembolic disorder is ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI), unstable angina, reocclusion after angioplasty or aortocoronary bypass, pulmonary embolisms, deep vein thromboses or stroke.

Patentansprüche

- Verwendung einer die Verbindung 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarbonsäureamid umfassenden Tablette mit schneller Freisetzung zur Herstellung eines Medi-

EP 1 845 961 B1

kaments zur Behandlung einer thromboembolischen Erkrankung, welches nicht mehr als einmal täglich über mindestens fünf aufeinanderfolgende Tage verabreicht wird, wobei die Verbindung bei oraler Verabreichung an einen menschlichen Patienten eine Plasmakonzentrationshalbwertszeit von 10 Stunden oder weniger hat.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich bei der thromboembolischen Erkrankung um ST-Hebungsinfarkt (ST Segment Elevation Myocardial Infarction, STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction, NSTEMI), instabile Angina, Reokklusion nach Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Lungenembolismen, Tiefvenenthrombosen oder Schlaganfall handelt.

Revendications

1. Utilisation d'un comprimé à libération rapide du composé de 5-chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phényl]-1,3-oxazolidin-5-yl)méthyl}-2-thiophénecarboxamide pour l'élaboration d'un médicament destiné au traitement d'un trouble thromboembolique administré pas plus d'une fois par jour pendant au moins cinq jours consécutifs, dans laquelle ledit composé possède une demi-vie de concentration plasmatique de 10 heures ou moins lors d'une administration par voie orale à un patient humain.
2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le trouble thromboembolique est l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI), l'infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (NSTEMI), l'angine instable, la réocclusion après angioplastie ou pontage aorto-coronarien, les embolismes pulmonaires, les thromboses veineuses profondes ou les accidents vasculaires cérébraux.

EP 1 845 961 B1

REFERENCES CITED IN THE DESCRIPTION

This list of references cited by the applicant is for the reader's convenience only. It does not form part of the European patent document. Even though great care has been taken in compiling the references, errors or omissions cannot be excluded and the EPO disclaims all liability in this regard.

Patent documents cited in the description

- WO 9937304 A [0008]
- WO 9906371 A [0008]
- WO 0147919 A [0014]

Non-patent literature cited in the description

- **WHITE, RH.** The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, vol. 107 (1), 14-18 [0004]
- **FEIGIN, V.L. ; LAWES, C.M. ; BENNETT, D.A. ; ANDERSON, C.S.** *Lancet Neurol.*, 2003, vol. 2, 43-53 [0004]
- **FANG, J ; ALDERMAN, M.H.** *Am. J. Med*, 2002, vol. 113, 208-214 [0004]
- **J. HAUPTMANN ; J. STÜRZEBECKER.** *Thrombosis Research*, 1999, vol. 93, 203 [0008]
- **S.A.V. RAGHAVAN ; M. DIKSHIT.** Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents. *Drugs Fut.*, 2002, vol. 27, 669-683 [0008]
- **H.A. WIELAND ; V. LAUX ; D. KOZIAN ; M. LORENZ.** Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2003, vol. 4, 264-271 [0008]
- **U.J. RIES ; W. WIENEN.** Serine proteases as targets for antithrombotic therapy. *Drugs Fut.*, 2003, vol. 28, 355-370 [0008]
- **L.-A. LINKINS ; J.I. WEITZ.** New anticoagulant therapy. *Annu. Rev. Med.*, 2005, vol. 56, 63-77 [0008]
- **GOODMAN ; GILLMANS.** The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan Publishing Company, 1985, 27 [0009]
- **MALCOLM ROWLAND ; THOMAS N. TOZER.** Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications. Lea and Febiger, 1995, 83 [0010]
- **DONALD J. BIRKETT.** Pharmacokinetics Made Easy. McGraw-Hill, 2000, 20 [0011]
- **GOODMAN ; GILLMANS.** The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan Publishing Company, 1985, 28 [0011]
- **E. PERZBORN ; J. STRASSBURGER ; A. WILMEN ; J. POHLMANN ; S. ROEHRIG ; K.-H. SCHLEMMER ; A. STRAUB.** *J Thromb Haemost*, 2005 [0015]
- **S. ROEHRIG et al.** 228th ACS National Meeting, Philadelphia, 22 August 2004 [0016]
- **D. KUBITZA et al.** Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of Bay 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy male subjects. *Blood*, 2003, vol. 102 [0017]
- *Chest*, 2001, vol. 119, 132S-175S [0018]
- Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest*, 2001, vol. 119, 132S-175S [0046]

Sverige
(19) SE



Översättning av europeisk patentskrift (T3)

(97) Europeiskt publ nr: 1845961
(96) Europeiskt ansökningsnr: 06706291.9

STOCKHOLMS TINGSRÄTT	
PMD-D	
INKOM:	2022-11-09
MÅLNR:	PMT 16592-22
AKTBIL:	10

2015:32

(51) Internationell klass:
A61K 31/00 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) **A61P 9/10** (2006.01)

(66) Ingivningsdag för ansökan
om europeiskt patent:
2006-01-19

(45) Meddelandedatum för
det europeiska patentet:
2015-04-22

(62) Stamansökans nummer:

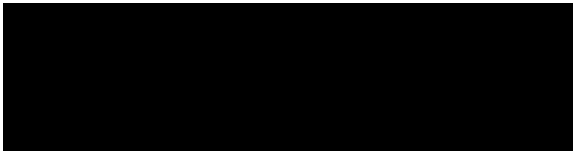
(24) Löpdag:

(30) Prioritetsuppgifter:
2005-01-31 EP 05001893.6

(54) Benämning:
Behandling av tromboemboliska störningar med rivaroxaban

(73) Patenthavare:
Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Strasse 10 40789 Monheim DE

(72) Uppfinnare



(74) Ombud
RWS Translations, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, Chalfont St Peter, Bucks SL9 9FG

(84) Designerade stater:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU
LV MC NL PL PT RO SE SI SK TR

I följande bilaga finns en översättning av patentkraven till svenska. Observera att det är patentkravens lydelse på EPO:s handläggningsspråk som gäller. Dessa återfinns i motsvarande patentdokument publicerat av EPO och finns att tillgå via exempelvis Svensk Patentdatabas.

Enclosed is a translation of the patent claims into Swedish. Please note that for validity purposes, only the claims in the language of the application at the EPO are relevant. These claims can be studied in the corresponding Patent Document published by the EPO, available via e.g. Swedish Patent Database.

Patentkrav

1. Användning av en tablett, vilken snabbt frisätter föreningen 5-kloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)metyl)-2-tiofenkarboxamid, vid framställning av ett läkemedel för behandling av en tromboembolisk störning, vilket administreras maximalt en gång per dygn under åtminstone fem på varandra följande dygn, varvid nämnda förening har en halveringstid i plasma som är 10 h eller kortare vid oral administrering till en human patient.
- 10 2. Användning enligt krav 1, varvid den tromboemboliska störningen är myokardinfarkt med förhöjt ST-segment (STEMI), myokardinfarkt utan förhöjt ST-segment (NSTEMI), instabil angina, reokklusion efter angioplastik eller aortokoronar bypass, lungembolier, djupa ventromboser eller stroke.



Hur man överklagar

Dom i tvistemål, Patent- och marknadsdomstolen

PMD-02

Vill du att domen ska ändras i någon del kan du överklaga. Här får du veta hur det går till.

Överklaga skriftligt inom 3 veckor

Ditt överklagande ska ha kommit in till domstolen inom 3 veckor från domens datum. Sista datum för överklagande finns på sista sidan i domen.

Överklaga efter att motparten överklagat

Om ena parten har överklagat i rätt tid, har den andra parten också rätt att överklaga även om tiden har gått ut. Det kallas att anslutningsöverklaga.

En part kan anslutningsöverklaga inom en extra vecka från det att överklagandetiden har gått ut. Ett anslutningsöverklagande måste alltså komma in inom 4 veckor från domens datum.

Ett anslutningsöverklagande upphör att gälla om det första överklagandet dras tillbaka eller av något annat skäl inte går vidare.

Så här gör du

1. Skriv Patent- och marknadsdomstolens namn och målnummer.
2. Förklara varför du tycker att domen ska ändras. Tala om vilken ändring du vill ha och varför du tycker att Patent- och marknadsöverdomstolen ska ta upp ditt överklagande (läs mer om prövnings-tillstånd längre ner).

3. Tala om vilka bevis du vill hänvisa till. Förklara vad du vill visa med varje bevis. Skicka med skriftliga bevis som inte redan finns i målet.

Det är inte säkert att du kan lägga fram nya bevis. Vill du göra det ska du förklara varför du inte lagt fram bevisen tidigare.

Vill du ha nya förhör med någon som redan förhörts eller en ny syn (till exempel besök på en plats), ska du berätta det och förklara varför.

Tala också om ifall du vill att motparten ska komma personligen vid en huvudförhandling.

4. Lämna namn och personnummer eller organisationsnummer.
Lämna aktuella och fullständiga uppgifter om var domstolen kan nå dig: postadresser, e-postadresser och telefonnummer.
Om du har ett ombud, lämna också ombudets kontaktuppgifter.
5. Skriv under överklagandet själv eller låt ditt ombud göra det.
6. Skicka eller lämna in överklagandet till Patent- och marknadsdomstolen. Du hittar adressen i domen.

Vad händer sedan?

Patent- och marknadsdomstolen kontrollerar att överklagandet kommit in i rätt tid. Har det kommit in för sent avvisar domstolen överklagandet. Det innebär att domen gäller.

Om överklagandet kommit in i tid, skickar domstolen överklagandet och alla handlingar i målet vidare till Patent- och marknadsöverdomstolen.

Har du tidigare fått brev genom förenklad delgivning, kan även Patent- och marknadsöverdomstolen skicka brev på detta sätt.

Prövningstillstånd i Patent- och marknadsöverdomstolen

När överklagandet kommer in till Patent- och marknadsöverdomstolen tar domstolen först ställning till om målet ska tas upp till prövning.

Patent- och marknadsöverdomstolen ger prövningstillstånd i fyra olika fall.

- Domstolen bedömer att det finns anledning att tvivla på att Patent- och marknadsdomstolen dömt rätt.
- Domstolen anser att det inte går att bedöma om Patent- och marknadsdomstolen har dömt rätt utan att ta upp målet.
- Domstolen behöver ta upp målet för att ge andra domstolar vägledning i rätts-tillämpningen.
- Domstolen bedömer att det finns synnerliga skäl att ta upp målet av någon annan anledning.

Om du *inte* får prövningstillstånd gäller den överklagade domen. Därför är det viktigt att i överklagandet ta med allt du vill föra fram.

Vill du veta mer?

Ta kontakt med Patent- och marknadsdomstolen om du har frågor. Adress och telefonnummer finns på första sidan i domen.

Mer information finns på www.domstol.se.