



OSLO TINGRETT

DOM

Avsagt: 13.02.2017

Saksnr.: 16-038564TVI-OTIR/03

Dommer: Tingrettsdommer Hilde Foyn Bruun

Meddommere: Dr. med. Henrik Lund
Dr. scient., patentrådgiver Arne Lund Kvernheim

Saken gjelder: Patentrett. Oppfinneshøyde.

Genentech Inc. Prosessfullmektig: Advokat Are Stenvik

Rettslig medhjelper:
Advokatfullmektig Agnete Klevstrand

mot

Staten v/Klagenemnda for industrielle rettigheter Advokat Anders Flaatin Wilhelmsen

DOM

Saken gjelder gyldigheten av vedtak fra Klagenemnda for industrielle rettigheter om avslag på søknad om patent på fremstilling av et medikament til behandling av brystkreft.

Det er enighet om at oppfinnelsen har nyhet. Spørsmålet er om det foreligger oppfinneshøyde.

Innholdsfortegnelse:

1. Sakens bakgrunn.....	3
1.1. Oppfinnelsen i søknaden.....	3
1.2. Den tekniske bakgrunn for oppfinnelsen.....	4
1.3. Utviklingen etter prioritetsdagen.....	5
1.4. Søknadshistorien.....	5
1.5. Parallele patentsøknader.....	7
1.6. Prosessen for tingretten.....	7
2. Saksøkerens påstandsgrunnlag.....	8
3. Saksøktes påstandsgrunnlag.....	10
4. Rettens merknader.....	13
4.1. Domstolens prøvningsadgang.....	13
4.2. Patent. Rettslige utgangspunkter.....	14
4.3. Teknikkens stand. Mothold.....	15
4.4. Forskjellsvurderingen.....	21
4.4.1. Innledning.....	21
4.4.2. Den konkrete forskjellsvurderingen.....	23
4.4.3. Den tekniske effekt av oppfinnelsen.....	26
4.5. Det objektive tekniske problem.....	27
4.6. Fagpersonen. Fagets alminnelige kunnskap.....	28
4.7. Var oppfinnelsen nærliggende. Rettslige utgangspunkter.....	29
4.8. Var oppfinnelsen nærliggende. Konkret vurdering.....	31
4.8.1. Innledning.....	31
4.8.2. Kombinasjonsoppfinnelse.....	32
4.8.3. Betydningen av xenograft-studiene.....	38
4.8.4. Trekk f), "og ikke i kombinasjon med et antracyklin-derivat".....	48
4.8.5. Redusert myokard dysfunksjon.....	51
4.8.6. Objektive skjønnsmomenter.....	54
4.8.7. Oppsummering. Konklusjon.....	54
5. Sakskostnader.....	55

1. Sakens bakgrunn.

1.1. Oppfinnelsen i søknaden.

Saken gjelder patentsøknad NO 20091147, ("patentsøknaden"). Saksøker, Genentech Inc., ("Genentech"), er innehaver av søknaden

Patentsøknaden har prioritet fra 12. desember 1997, da Genentech innleverte prioritetssøknaden.

Patentsøknaden gjelder anvendelse av et anti-ErbB2 antistoff til fremstilling av et legemiddel for behandling av brystkreft, hvor legemiddelet er for kombinasjon med paclitaxel.

Det selvstendige krav 1 i patentsøknaden inntas her:

Anvendelse av et humanisert 4D5 anti-ErbB2 antistoff ved fremstilling av et medikament for behandling som gir klinisk nytte som målt med økt tid til sykdomsprogresjon av malign brystkreft
k a r a k t e r i s e r t v e d overekspressjon av ErbB2 i en human pasient, hvor antistoffet binder seg til epitopen 4D5 innenfor ErbB2 ekstracellulære domenesekvens som bestemmes ved en kryssblokkeringsanalyse ved anvendelse av antistoffet og antistoff 4D5 tilgjengelig fra deponering ATCC CRL 10463, og hvor medikamentet er for administrasjon av antistoffet i kombinasjon med paclitaxel , og ikke i kombinasjon med et antracyklin-derivat, hvor den kombinerte administrasjon har klinisk effekt som måles ved å bestemme tid til sykdomsprogresjon og redusert myokard dysfunksjon sammenlignet med kombinert administrering av antistoffet og antracyklin-derivater,

Krav 1 er i formatet "Swiss-type", jf. patentloven § 2 fjerde ledd.

Patentsøknaden inneholder et ytterligere selvstendig krav i krav 7 som i prinsippet har tilsvarende innhold som krav 1. Krav 7 er et anvendelseskrav i EPC 2000 format.

Til krav 1 og 7 er det knyttet uselvstendige krav som ikke har betydning i saken her. Det er ikke knyttet noen anførsler til de uselvstendige kravene. Retten vil i det følgende henviser bare til krav 1.

Alle forbindelsene som er omtalt i krav 1, "et humanisert 4D5 anti-ErbB2 antistoff", paclitaxel og antracykliner tilhører kjent teknikk. Paclitaxel og antracykliner var godkjent som legemiddel på prioritetsdagen. Virkestoffet anti-ErbB2 antistoff tilhørte kjent teknikk, og var under utvikling som legemiddel på prioritetsdagen. Retten kommer tilbake til teknikkens stilling.

1.2. Den tekniske bakgrunn for oppfinnelsen.

Retten vil i det følgende gi en kort oversikt over den tekniske bakgrunn for oppfinnelsen. Retten kommer nærmere tilbake til teknikkens stilling i punkt 4 nedenfor.

Brystkreft forårsakes i mange tilfeller av bestemte genetiske mutasjoner, herunder mutasjoner i HER2-genet, som i krav 1 er kalt ErbB2.

Mutasjon av HER2-genet kan føre til overproduksjon av HER2-protein, som forekommer i omkring 25-30 % av brystkrefttilfellene. Disse HER2-positive tilfellene er mer aggressive enn andre brystkrefttilfeller, ettersom overproduksjon av HER2-proteinet medfører aggressiv cellevekst og celledeling. Celleveksten og celledelingen kan resultere i ondartede kreftsvulster, som kan spres til andre vev og lokalisasjoner utover brystvevet. Slik spredning kalles metastatisk brystkreft.

Anti-ErbB2 antistoff som anvendes i oppfinnelsen, har ulike benevnelser, blant annet "rhuMAb HER2" på engelsk, hvor "rhu" er en forkortelse for re-humanized/re-humanisert. Genentech har utviklet et anti-ErbB2 antistoff, som senere ble kalt "trastuzumab", som er antistoffet som er deponert som ATCC CRL 10463 i henhold til krav 1. Felles for generiske betegnelser er at de ender med "mab", som er en forkortelse for "monoclonal antibodies".

Retten vil i det følgende bruke benevnelsen trastuzumab på anti-ErbB2 antistoffet som anvendes i oppfinnelsen, med mindre det ut fra sammenheng blir mer presist å bruke en annen betegnelse.

Utviklingen av trastuzumab har sin bakgrunn i at det i 1985 for første gang ble foretatt kloning av HER2-genet fra menneske. I 1987 ble det kjent at overekspresjon av HER2 var knyttet til en aggressiv form for brystkreft med dårlige prognoser.

Trastuzumab ble produsert fra eggstokkceller i hamster som er eksponert for det humaniserte trastuzumab genet. Det humaniserte genet er produsert ved kloningsteknologi i hybridomceller, som er en blanding av immunceller og kreftceller. Trastuzumab, er definert i krav 1 ved henvisning til en deponering i American Type Culture Collection, ("ATCC"), med ATCC-benevnelsen CRL 10463. Deponeringen ble gjort i 1990. HER2 reseptoren er en del av minst tre cellevekstregulerende reseptorer for enkelthet skyldt kalt EGFR, HER2 og HER3. Disse reseptorene er lokalisert på overflaten av cellen, men går tvers igjennom cellemembranen, som er overflaten på cellen. Binding av trastuzumab til HER2 på kreftcellens overflate kan fremkalle vekstendring ved å påvirke prosesser inne i cellen. For mye av både EGFR og HER2, det vil si "overekspresjon" som er omtalt i krav 1, er kjent ved ulike typer kreft. Mens EGFR reseptoren binder en naturlig

vekstregulerende substans, som kalles ligand, har HER2 ingen naturlig ligand. Den ytre delen av HER2 har en region, en epitop, som kalles 4D5 hvor bindingen med trastuzumab skjer. Bindingen skjer på overflaten, men virkningen overføres til cellens indre. Ved behandling med trastuzumab vil binding til HER2 utløse en påvirkning av kreftcellenes vekst. Dermed reduseres veksten av ondartede svulster.

Oppfinnelsen gjelder anvendelse av trastuzumab for kombinasjon med paclitaxel, som er en cellegift som opprinnelig ble utvunnet fra nålene til barlindtreet. Paclitaxel tilhører den gruppen cellegifter som betegnes som taxaner. Paclitaxel virker hemmende på celledeling og cellevekst hos brystkreftpasienter, herunder på de cellene som har overproduksjon av HER2-proteinet. Til taxan gruppen hører også docetaxel.

Oppfinnelsen i patentsøknaden har et negativt element, en "disclaimer". Det vises til krav 1 hvor det står at trastuzumab ikke må kombineres med et antracyklin-derivat.

Antracykliner er en fellesbetegnelse for en gruppe av ulike cellegifter, hvorav doxorubicin var best kjent på prioritetsdagen, men det er også andre nyere forbindelser, herunder epirubicin. Antracykliner er en form for cellegift som det var vanlig å bruke på prioritetsdagen, selv om det er en grense for hvor mye en pasient totalt kan motta av antracykliner. Bruk av antracykliner i store doser innebærer bivirkninger i form av skader på hjertemuskulaturen og beinmargen.

1.3. Utviklingen etter prioritetsdagen.

Trastuzumab benyttes i dag i behandling av brystkreft under varemerket Herceptin®, hvor trastuzumab er virkestoffet.

Herceptin ble godkjent av de amerikanske legemiddelmyndighetene, (FDA), i september 1998 for behandling av metastatisk brystkreft, som førstelinjebehandling i kombinasjon med paclitaxel og alene for pasienter som har gjennomgått én eller flere kjemoterapeutiske behandlinger.

En vesentlig forbedring og forenkling av behandlingen med økt tid til sykdomsprogresjon som tilleggsbehandling med trastuzumab medførte, har blitt sett på som et gjennombrudd i behandlingen av brystkreft.

1.4.Søknadshistorien.

Patentsøknad NO 20091147 ble inngitt til Patentstyret 17. mars 2009. Søknaden er avdelt fra patentsøknad NO 20002957 ("stamsøknaden"), med prioritet fra 12. desember 1997. NO 20002957 var en videreføring av internasjonal søknad fra PCT/US1998/26266 fra prioritetssøknad US 60/069 346 fra 12. desember 1997.

Stamsøknaden ble avslått av Patentstyrets første avdeling 2. desember 2008. Avslaget ble påklaget til Patentstyrets annen avdeling som fattet vedtak 27. mai 2010 hvor avslaget fra Første avdeling ble opprettholdt.

Kravsettet i patentsøknaden var opprinnelig identisk med kravsettet i stamsøknaden, hvor krav 1 hadde følgende ordlyd:

1. Fremgangsmåte for å behandle en human pasient følsom for eller diagnostisert med en forstyrrelse kjennetegnet ved overekspressjon av ErbB2-reseptoren, **k a r a k t e r i s e r t v e d** at den omfatter administrering av en effektiv mengde av en kombinasjon av et anti-ErbB2-antistoff og et kjemoterapeutisk middel forskjellig fra et antrasyklinderivat, i fravær av et antrasyklinderivat, til den humane pasienten.

Den avdelte søknaden ble avslått av Patentstyret som følge av at krav 1 var identisk med stamsøknadens krav. Den avdelte søknad ble endret ved brev 14. juni 2010, hvor krav 1 lød som følger:

1. Anvendelse av et antistoff som binder epitop 4D5 innen den ekstracellulære ErbB2-omenesekvens ved fremstilling av et medikament for behandling av en human pasient med brystkreft som uttrykker ErbB2-reseptoren i overskudd, hvori medikamentet administreres i kombinasjon med et taksoid *og et ytterligere terapeutisk middel* til en human pasient. [Rettens kursiv.]

Kravsettet har senere blitt endret to ganger til ved brev 22. februar 2013 og senere i brev av 9. juni 2015. Da saken ble avgjort i Patentstyret 22. oktober 2014, var det endringen ved brev 22. februar 2013 som var gjeldende.

Ved endring 9. juni 2015 ble innskuddet "og et ytterligere terapeutisk middel" tatt ut igjen.

Patentstyret avslo patentsøknaden 22. oktober 2014. Patentstyret kom til at det selvstendige krav 1 hadde nyhet, men at det manglet oppfinnelseshøyde. Genentech klaget til KFIR som fattet vedtak 5. januar 2016 hvor avslaget fra Patentstyret ble opprettholdt.

Siste endring av kravsettet i patentsøknaden ved brev av 9. juni 2015, ble gjort etter Patentstyrets vedtak, mens saken var til behandling i KFIR.

KFIR kom til at oppfinnelsen har nyhet, men at den manglet oppfinnelseshøyde.

Følgende mothold var fremme under behandlingen i Patentstyret og i KFIR:

D1: BASELGA, J et al., "HER2 overexpression and Paclitaxel sensitivity in breast cancer: therapeutic implications" *Oncology*, mars 1997, vol.11, nr. 3, suppl. 2, side

43-48, (heretter "Baselga (1997)")

D2: MENDELSON, J. et al., "Receptor blockade and chemotherapy: a new approach to combination cancer therapy", *Annals of oncology*, 1996, vol. 7, suppl. 1, sammendrag 040, (heretter "Mendelson et al (1996)")

D3: BASELGA, J. et al., "Monoclonal antibodies directed against growth factor receptors enhance efficiency of chemotherapeutic agents", *Annals of oncology*, 1994, vol. 5, suppl.5, sammendrag 010, (heretter "Baselga (1994)").

Form

KFIR tok utgangspunkt i Baselga (1997) som nærmeste mothold.

KFIR kom til at det ikke forelå oppfinnelseshøyde. Det vises vedtaket avsnitt 38:

Ved å starte fra D1, [Baselga (1997)], ville fagpersonen hatt motivasjon til å kombinere trastuzumab med en taksoid for å behandle humane pasienter med malign brystkreft, og komme frem til den tekniske effekten av krav 1 og 7. Fagpersonen ville ha gått frem med forventningen om å lykkes. Dermed mangler krav 1 og 7 oppfinnelseshøyde.

1.5.Parallellle patentsøknader.

Genentech videreførte europeisk patentsøknad med samme prioritet som den norske søknaden, med den forskjell at kravsettet i den europeiske søknaden er for kombinasjon med "taxoid", som betyr det samme som taxaner, jf. punkt 1.2 ovenfor. Mens den norske søknaden er for "paclitaxel". Den norske søknaden er dermed begrenset når det gjelder valg av taxoid, sammenlignet med den europeiske søknaden.

Den europeiske søknaden ble meddelt av European Patent Office, ("EPO"), 15. januar 2014, patent EP 1 037 926 B1. Det ble reist innsigelse, og det europeiske patentet ble opphevet ved avgjørelse fra Opposition Division 13. juni 2016. Genentech har anket avgjørelsen inn for EPO Board of Appeal.

Det europeiske patentet ble validert i Storbritannia. Legemiddelfirmaet Hospira UK Limited gikk til søksmål med krav om at det europeiske patentet kjennes ugyldig i Storbritannia. "Patents Court" avsa dom 24. juni 2015 hvor patentet ble kjent ugyldig. Patents Court kom til at oppfinnelsen hadde nyhet over Baselga 1997, men at den manglet oppfinnelseshøyde. Dommen fra Patents Court ble anket til Court of Appeal, som forkastet anken ved dom 30. november 2016.

1.6.Prosessen for tingretten.

Stevning innkom tingretten 3. mars 2016 med krav om at vedtaket fra KFIR ble kjent ugyldig. I tilsvar la staten ned påstand om frifinnelse. Hovedforhandling ble holdt 14. til

18. november 2016. Retten ble satt med fagkyndige meddommere. Det ble avhørt to sakkyndige vitner. Det vises til rettsboken.

Under hovedforhandlingen ble det avtalt at dersom dommen fra den engelske ankeinstansen ville foreligge før avgjørelse av dom i saken her, skulle dommen fra England oversendes tingretten. Ankeinstansen har i mellomtiden avsagt dom, jf. punkt 1.5 ovenfor. Dommen fra Court of Appeal er oversendt tingretten. Det har deretter vært utveksling av prosesskrifter, sist prosesskrift 20. desember 2016 fra statens prosessfullmektig.

Dommen er ikke avsagt innen lovens frist. Det skyldes andre gjøremål og sakens kompleksitet.

2. Saksøkerens påstandsgrunnlag.

Saksøker, Genentech, har anført:

- Vedtaket til KFIR er ugyldig fordi det feilaktig bygger på at patentsøknaden ikke har oppfinneshøyde. Patentsøknaden NO 20091147 oppfyller vilkårene om både nyhet og oppfinneshøyde. Det var ikke nærliggende for fagpersonen å komme frem til oppfinnelsen.
- Domstolene har full prøvningsadgang og skal prøve alle sider ved vedtaket. Det prinsipielle utgangspunkt om at domstolene skal vise tilbakeholdenhet med å overprøve patentmyndighetens skjønn, får anvendelse. Retten skal blant annet utøve et medisinsk skjønn, men ettersom dette fagområdet ikke var representert i KFIR, har ikke KFIR utøvet noe medisinsk skjønn som det er aktuelt å fravike.
- Det objektive tekniske problem som skal løses ved oppfinnelsen er å frembringe en mer effektiv behandling for HER2-positive brystkreftpasienter med:
 - forlenget tid til sykdomsprogresjon sammenlignet med eksisterende behandlinger
 - redusert myokard dysfunksjon sammenlignet med trastuzumab pluss antracykliner.
- Fagpersonen er en klinisk/medisinsk onkolog med spesialisering innen brystkreft. Genentech er enig i at fagpersonen er et team når man ser hele utviklingsforløpet i sammenheng. Men fagpersonen som skal løse det tekniske problem med utgangspunkt i Baselga (1997), består kun av en onkolog med spesialisering innen brystkreft.

- Spørsmålet er om fagpersonen ville prøvd oppfinnelsen med en rimelig forventning om å lykkes. En forventning om å lykkes må bygge på et eksisterende vitenskapelig grunnlag. Det er ikke nok at fagpersonen har et håp om å lykkes.
- Ambisiøse problemstillinger vil lettere være forbundet med problemer med å lykkes, sammenlignet med mindre ambisiøse problemer.
- Paclitaxel hørte med til fagets alminnelige kunnskap på prioritetsdagen, men det var et forholdsvis nytt kjemoterapeutisk stoff, som kun i begrenset utstrekning var utprøvd klinisk med andre kreftlegemidler. Paclitaxel var ikke utprøvd sammen med noe antistoff.
- Monoklonale antistoff var et forskningsområde i startgropen. Det var lite kunnskap om trastuzumab.
- Antracykliner var "gullstandard" førstelinjebehandling på prioritetsdagen. Det var en av de mest brukte og mest effektive cellegifter, som måtte inkluderes i kliniske studier. Læren var at antracykliner skulle brukes, dosert innenfor grensene for kardiotoksisitet.
- Genentech er enig i at Baselga (1997) er det nærmeste motholdet. Men Baselga (1997) gjør ikke oppfinnelsen nærliggende for fagpersonen. Resultatene som er rapportert i Baselga (1997), ga ikke fagpersonen motivasjon til å forsøke, og heller ikke en rimelig forventning om å lykkes med, oppfinnelsen.
- Baselga (1997) er en review-artikkel som gjengir resultater fra en rekke studier på ulike virkestoffer alene og i kombinasjon. KFIR har ikke vurdert publikasjonen som helhet. KFIR har feilaktig sett bort fra at fagpersonen sto overfor mange valgmuligheter med utgangspunkt i Baselga (1997). Vedtaket er preget av etterpåkløskskap.
- KFIR har lagt for stor vekt på dataene i Baselga (1997) fra den retrospektive undersøkelsen om taxan-sensitivitet for HER2-positive pasienter.
- Trastuzumab var ikke testet i fase III kliniske forsøk, og det gjensto betydelig usikkerhet etter fase II-studiene.
- Baselga (1997) gjengir ingen resultater fra kliniske studier av kombinasjonen paclitaxel og trastuzumab, og med fravær av antracykliner, slik som i oppfinnelsen. Trastuzumab var kun testet klinisk med ett annet virkestoff, cisplatin.

- KFIR har lagt for stor vekt på resultatene fra xenograft-studiene. Betydningen av biologiske, prekliniske data, må vurderes konkret.
- Dyremodeller på kreftområdet har generelt lav prediksjonsverdi. Det vises til artikkel av Voskoglou-Nomikos fra 2003 som bekrefter dette. Artikkelen kaster lys over betydningen av dyreforsøk på prioritetsdagen, selv om den er publisert i 2003.
- Prediksjonsverdien av xenograft-dataene i Baselga (1997) er ikke dokumentert. Avvikene mellom dataene fra xenograft-studiene og dataene fra fase III-forsøkene, publisert etter prioritetsdagen, viser at det er usikkerhet knyttet til dyremodeller.
- Objektive skjønnsmomenter trekker i retning av oppfinneshøyde. Det tok 10 år fra man oppdaget at overekspresjon av HER2 var knyttet til en aggressiv form for brystkreft i 1987, til problemet ble løst i 1997. Oppfinnelsen innfrir et lenge følt behov. Brystkreftpasienter med de dårligste prognosene sto uten behandlingstilbud, samtidig som det pågikk omfattende forskning i flere fagmiljøer, men det var Genentech som fant løsningen.
- Oppfinnelsen medførte et vesentlig fremskritt sammenlignet med "gullstandarden" i brystkreftbehandling på prioritetsdagen. Resultatene fra fase III-studiene vakte betydelig oppmerksomhet og anerkjennelse da de ble offentliggjort i mai 1998.
- Xenograft-studiene i seg selv vakte ingen interesse for eksterne forskere. Det var ingen andre som forsøkte oppfinnelsen i løpet av den tiden som gikk fra resultatene fra xenograft-studiene ble publisert i 1994 frem til Genentech innleverte sin søknad 12. desember 1997.

Saksøkerens påstand:

1. Klagenemnda for industrielle rettigheters avgjørelse av 5. januar 2016 i klagesak PAT 15/001 kjennes ugyldig.
2. Staten ved Klagenemnda for industrielle rettigheter betaler til Genentech Inc. sakens omkostninger.
3. Saksøktes påstandsgrunnlag.

Saksøkte, staten ved Klagenemnda for industrielle rettigheter har anført:

- Spørsmålet om det foreligger oppfinneshøyde beror på et rettsanvendelsesskjønn som domstolene kan prøve fullt ut. Det er likevel sikker rett at domstolene skal utvise tilbakeholdenhet med å fravike patentmyndighetenes faglige skjønn. Det er

ikke grunnlag for å gjøre unntak fra dette prinsippet.

- At retten skal være tilbakeholden innebærer at det skal være rom for en viss faglig uenighet mellom retten og patentmyndighetene. Denne saken handler nærmest utelukkende om en overprøving av det faglige skjønnet til KFIR.
- Fagpersonen er den som er nærmest til å gjøre oppfinnelsen. I denne saken er det et team satt sammen av personer med kompetanse innen farmasi, kjemi og medisin, slik som lagt til grunn i vedtaket fra KFIR.
- Fagpersonen vil blant annet ha kunnskap om sammensetning og virkninger av legemidler, (farmakologi), slik KFIR har lagt til grunn.
- En onkolog som deltar i fase III-studier med sine pasienter, inngår ikke i teamet av fagpersoner som gjør oppfinnelsen. Etter at fase III-studier er satt i gang, er oppfinnelsen allerede gjort.
- Staten er ikke enig i at det er onkologen som er adressaten i Baselga (1997). Men det er uansett uten betydning for vurdering av fagpersonen.
- Det objektive tekniske problem som skal løses ved oppfinnelsen, er hvordan tilveiebringe en forbedret fremgangsmåte for behandling av brystkreft hos pasienter som overuttrykker HER2.
- Staten er ikke enig i at det objektive tekniske problem omfatter økt tid til sykdomsprogresjon, slik Genentech har anført. Økt tid til sykdomsprogresjon er den tekniske effekten av oppfinnelsen, ikke en del av problemet. Det anføres videre at redusert myokard dysfunksjon sammenlignet med trastuzumab + antracyclin er en del av løsningen, og ikke en del av problemet.
- Fagpersonen ville forsøkt å løse problemet slik som i oppfinnelsen med en rimelig forventning om å lykkes. Det kreves ikke at fagpersonen skal være sikker, heller ikke i nærheten av å være sikker, på å lykkes.
- Med utgangspunkt i Baselga (1997) og teknikkens stand for øvrig, ville fagpersonen bli direkte ledet til å forsøke den løsningen som oppfinnelsen går ut på. Det prekliniske xenograft museforsøket med trastuzumab kombinert med et taxoid som beskrives i Baselga (1997), sammen med det som ellers kan utledes av Baselga (1997), ville gitt fagpersonen en rimelig forventning om å lykkes.

- Begge legemidlene tilhører kjent teknikk. Paclitaxel var godt kjent og mye brukt. Fagpersonen hadde kunnskap om monoklonale antistoffer generelt, også trastuzumab.
- Fagpersonen hadde kunnskap om kombinasjonsterapi i behandlingen av kreft, noe som var vanlig. I særdeleshet var kombinasjonsterapi aktuelt for legemidler som virker på forskjellig måte, slik som trastuzumab og paclitaxel.
- Oppfinnelsen går ut på å kombinere ett legemiddel som er godkjent, og ett som var utprøvd på mennesker. Det bør i alminnelighet utvises forsiktighet med å tildele patent på kombinasjonsoppfinnelser.
- Vurdering av oppfinnelseshøyde kan stille seg annerledes hvis det dreier seg om kombinasjon av to legemidler som ikke tidligere har vært prøvd på mennesker.
- Dyreforsøk er normalt ansett tilstrekkelig for å gi en rimelig forventning om å lykkes. For øvrig kan prediksjonsverdien av dyreforsøkene i Baselga (1997) settes lavere enn staten anfører, uten at patentsøknaden får oppfinnelseshøyde.
- Elementet som går ut på fravær av antracykliner har ikke oppfinnelseshøyde. Saksøker har ikke påvist noen fordom om at antracykliner i utgangspunktet skulle inkluderes i en kombinasjon med et monoklonalt antistoff. Det gir ingen mening å hevde at det ikke var nærliggende for fagpersonen å fjerne de negative virkningene av antracykliner ved å fjerne antracykliner.
- Tvert i mot gir Baselga (1997) en klar oppfordring til å forsøke kombinasjonen trastuzumab og en taxoid, (paclitaxel). Det er intet i Baselga (1997) som peker i retning av at man må ha med antracyklin. Fagpersonens kunnskap om kardiotoxicitet forbundet med antracykliner tilsier at man utelater antracykliner.
- De objektive skjønnsmomenter gir ikke støtte for oppfinnelseshøyde. Det tekniske fremskrittet var trastuzumab, som gjør oppfinnelsen mulig. Etter at dette fremskrittet var gjort, var oppfinnelsen i søknaden nærliggende. Det er da uten betydning at oppfinnelsen også ble et betydelig teknisk fremskritt.

Saksøktes påstand:

1. Staten v/Klagenemnda for industrielle rettigheter frifinnes.
2. Staten v/Klagenemnda for industrielle rettigheter tilkjennes sakskostnadene.

4. Rettens merknader.

4.1. Domstolens prøvningsadgang.

Saken gjelder rettslig overprøving av et forvaltningsvedtak. Retten kan prøve alle sider av vedtaket. Tvisten gjelder bevisvurderingen og rettsanvendelsen. Det er ikke aktuelt med rettslig overprøving av noe hensiktsmessighetsskjønn. Dersom vilkårene for patent er oppfylt, har Genentech krav på patent. Tilsvarende skal søknaden avslås hvis vilkårene for patent ikke er oppfylt.

Retten skal imidlertid utvise tilbakeholdenhet med å fravike det faglige skjønnet som vedtaket bygger på. Det vises til Rt-2008-1555, (Biomar) avsnitt 38 til 40.

Genentech har anført at prinsippet om tilbakeholdenhet bør tillegges mindre vekt i saken her ettersom den kliniske onkolog ikke var representert i KFIR. Retten kan ikke se at det er grunnlag for noen slik relativisering av prinsippet om tilbakeholdenhet. Retten viser til at Høyesteretts uttalelser i Rt-2008-1555, (Biomar), er generelt utformet. Det vises til avsnitt 39 og 40:

(39) Ankemotparten har vist til at det har vært fremmet en viss kritikk mot at domstolene skal være spesielt tilbakeholdne ved prøvingen av patentsaker. Det er pekt på at avslag på patenter har tvungent verneing ved Oslo tingrett, jf. patentloven § 63, og at tingretten og lagmannsretten vil være satt med fagkyndige meddommere. Synspunktet er videre at disse vil ofte ha en sakkyndighet som er enda bedre tilpasset sakens særlige behov, sammenliknet med Patentstyrets medarbeidere.

(40) Uansett om dette i seg selv skulle være korrekt, peker jeg på at grunnen for domstolenes tilbakeholdenhet ikke minst ligger i at Patentstyret vil ha et bredt erfaringsgrunnlag knyttet til hvor grensene går for de ulike patentvilkår, jf. det jeg har sitert fra Swingball. Jeg finner ikke grunnlag for å fravike den forutsetningen om domstolenes tilbakeholdenhet ved overprøving av Patentstyrets vedtak, som kom til uttrykk i Swingball-saken.

Når det gjelder rettsanvendelsen, vil retten legge vekt på praksis fra EPO og andre land som, i likhet med Norge, er tilsluttet den europeiske patentkonvensjon, EPC, jf. Rt-2008-1555, (Biomar), avsnitt 51.

I saken her har det vært fremme avgjørelser om parallelle søknader i henholdsvis EPO og i England, jf. punkt 1.4 ovenfor. Disse avgjørelsene har ingen rettskraft for den norske patentsøknaden. Retten skal foreta en selvstendig prøvning av vedtaket til KFIR. Noe annet er det at disse avgjørelsene kan være av interesse som kilde til argumenter fordi de

behandler de samme faktiske spørsmål som i saken her. Det vises til Stenvik, Patentrett, 3. utgave, side 272-274.

4.2. Patent. Rettslige utgangspunkter.

De grunnleggende vilkår for patent er at oppfinnelsen både har nyhet og oppfinneshøyde, jf. patentloven § 2 første ledd:

§ 2. Patent meddeles bare på oppfinnelser som er nye i forhold til hva som var kjent før patentsøknadens inngivelsesdag, og som dessuten skiller seg vesentlig fra dette.

Patentloven § 2 første ledd hvor det står at oppfinnelsen må skille seg vesentlig fra det som var kjent fra før, skal tolkes i samsvar med EPC artikkel 56 som bruker uttrykket "not obvious", og som er oversatt til "ikke fremstår som nærliggende" i den norske oversettelsen av EPC:

Artikkel 56

Oppfinneshøyde

En oppfinnelse anses å ha oppfinneshøyde når den for en fagmann ikke fremstår som nærliggende i forhold til teknikkens stand.

Kravet til oppfinneshøyde er omtalt i Rt-2008-1555, (Biomar) avsnitt 32 og 33, hvor det står:

Hva som nærmere ligger i kravet om å skille seg vesentlig fra teknikkens stand, kan være vanskelig å konkretisere. I den felles nordiske patentutredningen fra 1964 som lå til grunn for stort sett likelydende patentlover i de nordiske land, sies om dette på side 127:

«Om den fornødne oppfinneshøyde i de enkelte tilfælde foreligger, må til en vis grad bero på patentmyndighedens og domstolenes skøn. Man har overvejet, om det vil være muligt at angive objektive kriterier til bedømmelse af spørgsmålet. Mange forsøg har været gjort på at opstille sådanne objektive kriterier, men komitéerne har ikke fundet, at det vil være muligt at angive sådanne kriterier i lovtæst.»

I NOU 1976:49 heter det i merknadene til § 2 på side 102:

«Kravet på oppfinneshøyde innebærer at oppfinnelsen ikke bare må være ny, men også må medføre en slik utvikling av teknikken at den ikke kan anses å være nærliggende i forhold til det som allerede er kjent.»

Ved vurderingen av oppfinneshøyde vil retten ta utgangspunkt i problem løsningsmodellen i patentretningslinjene Kapittel IV Del C, punkt 5.5:

5.5 "Problem og løsning"

Ved vurdering av oppfinnelseshøyde skal "problem og løsning"-tilnærmingen benyttes.

I nevnte tilnærming er det tre hovedtrinn:

- a) Fastslå den nærmeste teknikkens stilling, se punkt 5.5.1.
- b) Fastslå det tekniske problem som må løses, se punkt 5.5.2.
- c) Vurdere hvorvidt oppfinnelsen, ved å starte fra den nærmeste teknikkens stilling og det objektive tekniske problem, ville ha vært nærliggende for fagmannen på området, se punkt 5.5.3.

Retten vurderer av de enkelte trinnene i problem løsning-modellen er inntatt nedenfor.

4.3. Teknikkens stand. Mothold.

Retten går over til å vurdere nærmeste teknikkens stilling.

Til teknikkens stilling hører det som var kjent på prioritetsdagen, jf. patentloven § 2 første ledd. Som kjent anses alt som er blitt allment tilgjengelig, enten dette er skjedd ved skrift, foredrag, utnyttelse eller på annen måte, jf. patentloven § 2 annet ledd annet punktum. Alle informasjonskilder som dokumenterer teknikkens stilling kalles mothold. Informasjonen som fagpersonen kan få fra et mothold, omfatter også dokumenter som det uttrykkelig er henvist til i motholdet.

Partene er enige om hvilke mothold som var allment kjent på prioritetsdagen.

Retten vil starte gjennomgangen av teknikkens stilling med Baselga (1997). Partene er enige om, og retten legger til grunn, at Baselga (1997) er nærmeste mothold, som også ble lagt til grunn i KFIR.

Baselga (1997) er en oversiktsartikkel som ble publisert i mars 1997. Baselga (1997) har til sammen 47 notehenvvisninger til andre artikler i fagtidsskrifter og lignende. Retten vil komme inn på notehenvvisningene i den utstrekning disse har vært fremme i saken.

Baselga (1997) har tittel "HER2 overexpression and Paclitaxel sensitivity in breast cancer: therapeutic implications", som indikerer at behandling med Paclitaxel av brystkreft med overekspressjon av HER2 er artikkelens hovedtema. Men mye av artikkelen handler om det monoklonale antistoffet ("rhu-MoAb HER2"), (trastuzumab), som anvendes i oppfinnelsen.

Baselga (1997) tar for seg blant annet utviklingen av antistoffer generelt og utviklingen av trastuzumab, som bygger på oppdagelsen av HER2 genet i brystkreft i 1985. Baselga

(1997) omtaler videre in vitro forsøk med antistoffer og trastuzumab i særdeleshet. In vitro forsøk startet i 1980-årene. Baselga (1997) omtaler den videre utviklingen av antistoffet som senere ble kalt trastuzumab. Baselga (1997) omtaler videre dyreforsøk med ulike kombinasjoner med trastuzumab og kjemoterapi. Resultatene av disse dyreforsøkene ble publisert første gang i 1994. Det fremgår at resultatene av kliniske forsøk med trastuzumab i fase II forelå i 1996. Baselga (1997) omtaler deretter pågående kliniske forsøk i fase III med kombinasjon av trastuzumab og paclitaxel og kombinasjon av trastuzumab og antracykliner. Baselga (1997) omtaler dessuten xenograftstudier på mus med bruk av trastuzumab og taxaner i kombinasjon.

Retten går over til en mer detaljert beskrivelse av Baselga (1997).

Baselga (1997) starter med en innledning med omtale av utviklingen av og anvendelse av Paclitaxel for behandling av brystkreft. Baselga (1997) uttaler at det er en økende interesse for HER2 i klinisk respons til paclitaxel. Det vises til studier som har vurdert strategier for å bedre effekt eller overkomme mulig resistens mot effekt i HER2 overuttrykkende brystkreft.

I hovedavsnittet med overskrift "HER2/c-erbB-2/neu in Breast Cancer" er det først en omtale av oppdagelsen av HER2 genet og om forekomsten av HER2 overekspressjon ved brystkreft.

I avsnittet med overskrift "Role of Monoclonal Antibodies" står det om prekliniske studier i HER2 overuttrykkende dyremodeller. Det står blant annet at antistoffer rettet mot p185^{HER2} kan hemme veksten av kreftsvulster, ("tumors"), og endrede celler som har et høyt nivå av HER2. Begrepet "tumors" i dette avsnittet skal forstås som xenograft. Det vises til at avsnittet handler om dyreforsøk.

Det står videre i dette avsnittet at antistoff mot p185^{HER2} ble humanisert på grunn av allergiproblemer med murine monoklonale antistoffer. Det står videre at det humaniserte anti-p185^{HER2} er funnet trygt og å inneha dose-avhengig farmakokinetikk i to tidligere fase I studier. Farmakokinetikk er den delen av farmakologien som omhandler tidsforløpet av en forbindelse i et system. I praksis dreier det seg som regel om legemidler i hele eller deler av organismen, men farmakokinetiske prinsipper gjelder alle slags forbindelser i en organisme, som for eksempel næringsstoffer, metabolitter, endogene hormoner og toksiner.

Deretter følger noen avsnitt i Baselga (1997) hvor man diskuterer i hvilken utstrekning HER2 overekspressjon forutsier en forsterket eller redusert følsomhet overfor ulike legemidler/kandidater.

På side 44 høyre spalte under overskriften "HER2 Overexpression and Taxane Sensitivity" er det en omtale av et retrospektivt studie som ble foretatt med sikte på å undersøke om

brystkreft med HER2 overekspressjon er særlig følsom overfor paclitaxel.

På side 45 høyre spalte i Baselga (1997) er det et nytt hovedavsnitt med overskriften "Combined Therapy With Anti-HER2 Agents and Chemotherapy". I det første avsnittet er det først en henvisning til "a novel approach that is currently being explored".

I resten av innledningen til hovedavsnittet "Combined Therapy With Anti-HER2 Agents and Chemotherapy" står det at flere grupper har produsert antistoffer rettet mot "p185^{HER2} receptor protein on human cells". Det vises til flere prekliniske studier. På side 46 uttales det det mest potente antistoffet var 4D5, og at en humanisert versjon av dette antistoffet hadde blitt vurdert anvendt på xenografter. Avslutningsvis i innledningen til dette hovedavsnittet står det:

"- - - . Inhibition of tumor growth has been observed [- - -] with eradication of well-established tumors. [- - -] Thus, MoAb 4D5 appears to have potential therapeutic application for tumors overexpressing p185^{HER2}."

Deretter er det et nytt avsnitt med overskrift "A "Humanized" Antibody", hvor Baselga (1997) omtaler klinisk utprøving av trastuzumab i fase I og II. Baselga (1997) har her en note 39, som er en referanse til en artikkel av Baselga med flere med tittel "Phase II Study of Weekly Intravenous Recombinant Humanized Anti-p185^{HER2} Monoclonal Antibody in Patients With Her 2/*neu*-Overexpressing Metastatic Breast Cancer", Journal of Clinical Oncology, (heretter "Baselga (1996)"). Dette motholdet ble benevnt D13 i KFIR og under behandlingen av den parallelle patentsøknaden i EPO.

Baselga (1996) beskriver kliniske forsøk i fase II med anvendelse av trastuzumab alene. Det fremgår at fase II omfattet 46 pasienter med metastatisk brystkreft med HER2 overekspressjon, og de fleste hadde mottatt omfattende kreftbehandling før behandling med trastuzumab i fase II studiene. I slutten av avsnittet "A "Humanized Antibody" står det:

Toxicity was minimal, and no antibodies against rhuMoAb HER2 were detected in any patient. Objective responses were seen in 5 of the 43 evaluable patients: 1 complete remission and 4 partial remissions (overall response rate, 11.6 %; 95 % CI to 25.9 %) Responses were observed in liver, mediastinum, lymph nodes, and chest wall lesions. Minor responses, seen in 2 patients, and stable disease, occurring in 14 patients, lasted for a median of 5.1 months. One patient is still in pathologically confirmed complete remission 72 months after starting therapy.

Thus, rhuMoAb HER2 is clinically active in patients who have metastatic breast cancer that overexpress HER2 and have received extensive prior therapy. A confirmatory study that will include 200 patients with less heavily pretreated metastatic disease is currently underway."

Baselga (1997) inneholder intet om resultatet av det bekreftende studie som er varslet i avsnittet i sitatet ovenfor.

Fase II studiene med trastuzumab er også omtalt i Mendelsohn med flere, "Receptor blockade and chemotherapy: a new approach to combination cancer therapy", *Annals of oncology*, 1996, vol. 7, suppl. 1, sammendrag 040, (Mendelsohn et al (1996)), som ble benevnt mothold D2 i KFIR, jf. søknadshistorien i punkt 1.4 ovenfor.

Retten går tilbake til Baselga (1997). Etter avsnittet "A "Humanized Antibody" følger et avsnitt om anvendelse av et antistoff i kombinasjon med kjemoterapi, ("Anti-HER MoAb Combined with Chemotherapy"). Baselga (1997) beskriver *prekliniske* forsøk med cisplatin i kombinasjon med et MoAb 250, som er et tilsvarende murint monoklonalt antistoff rettet mot den ekstracellulære delen av HER2. Det står at kombinasjon ble brukt mot "human breast carcinoma SKBR-3 cell" og mot "ovarian carcinoma SKOV-3 cells", og at forskerne ("the investigators") viste at MoAbTAB 250 i betydelig grad, ("markedly"), forsterket antitumor effektene av cisplatin både in vitro og in vivo. Det står videre at det samme antistoffet, MoAbTAB 250, ledet til forsterket antitumor effekt i kombinasjon med etoposide. Baselga (1997) viser deretter til at Slamon, i forsøk med bruk av det murine 4D5 antistoffet, har vist at antistoffet har forsterket sensitiviteten til cisplatin i cisplatin-restistente eggstokk kreft cellekulturer.

Baselga (1997) inneholder deretter et avsnitt om dyreforsøk med kombinasjon av trastuzumab med henholdsvis paclitaxel og doxorubicin, "Paclitaxel/Doxorubicin/rhu Moab HER2 Regimen", på side 46 høyre spalte. Doxorubicin er et antracyclin-derivat. Paclitaxel og doxorubicin, som betegnes som de to mest aktive i brystkreftbehandling, omtales som testet sammen med 4D5 i enlags cellekulturer og xenograft studier i mus.

Baselga (1997) inneholder ingen opplysninger om resultatene for cellekulturer. Resultatene for xenograftforsøkene er omtalt som følger:

- - -

Therapy with MoAb 4D5 alone produced a 35 % growth inhibition, and paclitaxel alone resulted in a 35 % growth inhibition when compared with animals treated with a control MoAb. The treatment with paclitaxel plus 4D5 resulted in major antitumor activity, with 93 % inhibition of growth. This result was markedly better than an equipoent dose of doxorubicin (10 mg/kgIP) and 4D5 (70 % inhibition). In addition, paclitaxel combined with 4D5 resulted in the disappearance of well-established xenografts. [37].

Note 37 i sitatet ovenfor er en henvisning til Baselga med flere, "Antitumor activity of paclitaxel in combination with anti-growth factor receptor monoclonal antibodies in breast cancer xenografts", *Proceedings American Association for Cancer Research*, mars 1994, volume 35, sammendrag 2262, (heretter "Baselga og Mendelsohn (1994)").

Baselga og Mendelsohn (1994) omhandler to forskjellige prekliniske studier med to forskjellige murine antistoffer mot to reseptorer, henholdsvis EGFR og HER2. De to antistoffene var ARMA anti EGFR og ARMA anti-HER2 4D5. ARMA er en forkortelse for Anti Receptor Monoclonal Antibody. Det er dyreforsøket med anti-HER2 4D5 mot HER2 reseptorer som er av interesse i saken her.

Resultatene av dyreforsøkene ble offentliggjort i 1994. Det er opplyst at den første publikasjonen var Baselga (1994) som ble benevnt D3 i KFIR, jf. søknadshistorien i punkt 1.4 ovenfor.

Baselga (1997) går deretter over til å beskrive kliniske fase II forsøk med trastuzumab i kombinasjon med cisplatin, "Cisplatin/rhuMoAb HER2 Therapy", side 46 tredje spalte nederst. Cisplatin er et platinum, et kjemoterapeutikum som ikke brukes i oppfinnelsen. Fase II studie gjelder en klinisk prospektiv studie med trastuzumab i kombinasjon med cisplatin på brystkreft med HER2 overekspresjon der pasientene har en sykehistorie med kjemoterapi resistens. 36 pasienter behandles med 250 mg intravenøs trastuzumab i kombinasjon med 75 mg/m² cisplatin dag 1 og hver 3 uke deretter. En respons rate på 25 % rapporteres. Det står at resultatene kan tyde på at synergi som observert i laboratorieforsøk, er reproducerbar i klinikken, ("suggesting that the synergy - - -"). Det står videre at kombinasjonen ikke var mer toksisk enn cisplatin alene.

Baselga (1997) går deretter over til en omtale av pågående kliniske fase III studier med anvendelse av trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi, ("Phase III Study of rhuMoAB HER2 Combined With Chemo"). Baselga (1997) beskriver hvordan studiene er organisert og formål med disse.

Fase III studien er illustrert i Figur 2 og beskrevet i teksten på side 47. Forsøkene er utført på pasienter med metastatisk brystkreft som overuttrykker HER2. Det står at pasientene er plukket ut tilfeldig, ("randomized"), og fordelt i to hovedgrupper, én gruppe som får en kombinasjon av trastuzumab og kjemoterapi og én kontrollgruppe som bare får kjemoterapi:

"

In this ongoing study, patients are randomized to one of two treatment arms: the active arm, which consists of rhuMoAb HER2 in combination with cytotoxic chemotherapy; or the control arm, which consists of cytotoxic chemotherapy alone. - - - "[Side 47 venstre spalte.]

De kjemoterapeutiske midlene er Adriamycin®, (salgsnavnet til doxorubicin), og cyclofosfamid eller paclitaxel. Det står at pasientene i kombinasjonsregime mottar en ukentlig dose med trastuzumab tilsvarende som i fase II studien. Etter fullført behandling

med kjemoterapi skal pasientene i kombinasjonsregime fortsette med ukentlig trastuzumab inntil sykdomsprogresjon. Pasienten i kontrollgruppen, skal få tilbud om trastuzumab på tidspunktet for sykdomsprogresjon.

Det fremgår av Figur 2 at formålet med fase III studien er å måle tid til sykdomsprogresjon. Det vises til Figur 2 under illustrasjonen hvor det står "Endpoint. Time to Disease Progression".

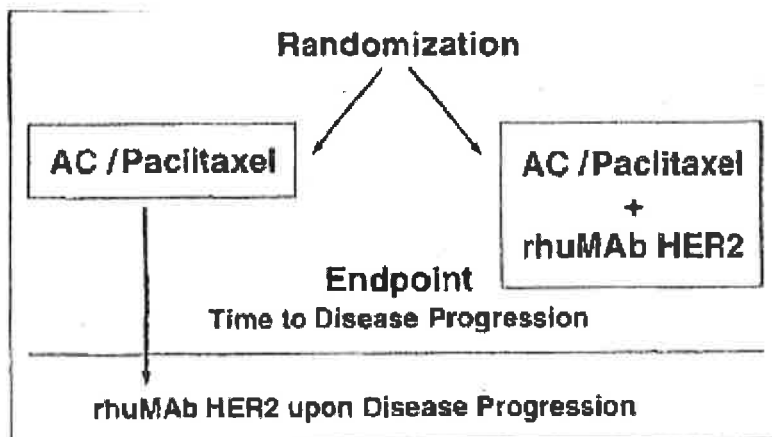


Figure 2: Treatment Schema of the Phase III Randomized Multicenter Study— Treatment consists of chemotherapy \pm rHuMAb HER2 in patients with metastatic breast tumors that overexpress HER2. Patients are randomized to the active arm, which consists of rHuMAb HER2 in combination with cytotoxic chemotherapy (either Adriamycin and cyclophosphamide [AC] or paclitaxel), or the control arm, which consists of cytotoxic chemotherapy alone (either AC or paclitaxel). rHuMAb HER2 is given weekly until disease progression occurs. Patients in the control arm are given the option of receiving rHuMAb HER2 when disease progression occurs. The study endpoint is time to disease progression.

AC i figur 2 ovenfor står for Adriamycin+cyclophosphamide. "AC/Paclitaxel" betyr enten AC eller paclitaxel.

Baselga (1997) har ingen informasjon om resultatene fra fase III studiene.

Etter omtalen av fase III studien er det et avsnitt med overskriften "Future Directions". Her diskuteres flere strategier for å interagere med den intracellulære funksjonen av vekstkontrollerende reseptorer, hvorav både EGF reseptorer og HER2 inngår. Flere substanser og deres virkningsmåte diskuteres.

Under overskriften "Conclusions" står det at den prediktive verdi av HER2 overekspressjon for paclitaxel respons, krever uavhengig bekreftelse både ved avansert brystkreft og brystkreft på et tidlig stadium, og at dette spørsmålet kunne bli behandlet, ("could be adressed"), i pågående studier av paclitaxel-basert adjuvant terapi for brystkreft. Det står avslutningsvis:

" - - . In preclinical model, the combined therapy of breast cancer cells that overexpress HER2 with agents that interfere with HER2 function and paclitaxel results in a marked antitumor effect. One such strategy, the combination of anti-HER2 MoAb with paclitaxel, is currently being evaluated. If the results of these studies are positive, we might be faced with a novel paradox, in which expression of a receptor that confers worse prognosis provides us with an opportunity for increased response to taxanes." [Baselga (1997), side 48, venstre spalte.]

4.4. Forskjellsvurderingen.

4.4.1. Innledning

Partene er enige om, og den samlede rett er enig i, at oppfinnelsen har nyhet.

Retten vil i det følgende se nærmere på hvilke trekk i oppfinnelsen som tilhører kjent teknikk og hvilke som er nye. Ved vurderingen av oppfinneshøyde, herunder hva som skiller oppfinnelsen fra kjent teknikk, er det mulig å trekke inn flere mothold, dog slik at fagpersonens kombinasjonsevne er begrenset. Ved den konkrete forskjellsvurderingen vil retten i første rekke se hen til Baselga (1997), men også andre mothold vil bli trukket inn i den grad det er anført av partene.

Forskjellen mellom kjent teknikk og det som er nytt i oppfinnelsen, kan få betydning for vurdering av oppfinneshøyde. Forskjellen har også betydning for å beskrive det objektive tekniske problem som skal løses ved oppfinnelsen.

Retten vil først komme med noen innledende merknader til spørsmålet om krav 1 kan tolkes slik at oppfinnelsen kan omfatte en kombinasjon av flere enn to forbindelser, og videre om krav 1 kan tolkes slik at trastuzumab kan kombineres med noe annet enn paclitaxel.

På dette punkt har retten delt seg i et flertall og et mindretall.

Flertallet, rettens leder og fagkyndig meddommer Arne Lund Kvernheim legger til grunn at krav 1 skal tolkes slik at oppfinnelsen gjelder en kombinasjon av kun to aktive forbindelser. Det vil si at krav 1 ikke åpner for å kombinere trastuzumab og paclitaxel med en tredje aktiv forbindelse. Flertallet viser til kravets ordlyd, beskrivelsen og søknadskorrespondansen. Flertallet viser til at trekket "og et ytterligere terapeutisk middel" ble tatt ut av kravsettet ved endring av 9. juni 2015, jf. søknadshistorikken i punkt 1.4 ovenfor. Partene er enige om at kravsettet i patentsøknaden i hovedsak har samme innhold som EP-kravsettet. EPO Opposition Division i avgjørelse av 13. juni 2016 har lagt til grunn at den europeiske patentsøknaden kun omfatter en kombinasjon av trastuzumab og et taxoid, jf. avsnitt 31. Flertallet kan for øvrig ikke se at noen av partene i sin prosedyre for

tingretten la til grunn at krav 1 skal tolkes slik at krav 1 åpner for en kombinasjon av mer enn to aktive forbindelser.

Flertallet legger videre til grunn at det heller ikke søkes vern for å kombinere trastuzumab med noe annet enn paclitaxel. Det fremgår klart i krav 1 at trastuzumab ikke skal kombineres med et antracyklin-derivat, men flertallet kan ikke se at krav 1 kan tolkes slik at det søkes vern for noen annen kombinasjon enn trastuzumab og paclitaxel. Krav skal uttrykkes i positive termer, og det kan ikke sees at utelatelsen av antracykliner i dette kravet forandrer verneomfanget, se Patentretningslinjene Del C, Kap III 4.13. Det vises også til ordlyden og til beskrivelsen på side 50 i søknaden hvor det står at man har kommet til å anbefale denne kombinasjon. Beskrivelsen er nærmere omtalt i punkt 4.4.3 nedenfor.

Mindretallet, fagkyndig meddommer Henrik Lund er uenig i flertallets fortolkning. Mindretallet tolker Krav 1 til å verne trastuzumab for "fremstilling av et medikament...." "medikament" som inkluderer som minimum trastuzumab, men trekket utelukker ikke andre forbindelser, dvs. annen kjemoterapi. Eks. cyclofosamid som benyttet i fase III designet i kombinasjon med antracyklin.

Slike kombinasjoner må vise minst en teknisk effekt, tid til sykdomsprogresjon. At mer enn 2 forbindelser er tillatt i kombinasjon med antistoffet vises direkte av designet av fase III studien der trastuzumab kombineres med antracyklin og cyclofosamid (3 forbindelser)

Krav 1 avgrenser deretter kombinasjoner hvori inngår paclitaxel og disse kan ikke inneholde antracyklin derivater.

Mindretallet bemerker at trekket om fravær av antracykliner er å betrakte som en "disclaimer" i patentsrettslig forstand. Formålet med en disclaimer vil normalt være å tilføre søknaden nyhet for å komme klar av mothold som kan tenkes å sperre for nyhet. Det vises til Stenvik side 211.

Mindretallet bemerker at disclaimer i trekket "og ikke i kombinasjon med et antracyklin-derivat", i punkt 4.4.2 nedenfor kalt trekk f), vil avskjære antracyklin derivater kun for de (av flere) legemiddel kombinasjoner hvori paclitaxel og trastuzumab inngår. Oppfinnelsen er ikke begrenset til kun to forbindelser trastuzumab og paclitaxel.

Mindretallet bemerker at KFIR har lagt en annen tolkning til grunn. KFIRs tolkning (avsnitt 39) angir anledning til å legge til flere forbindelser, men avslår oppfinnelseshøyde for trekk f) ved at det ikke gir mening å legge til et antracyklin sammen med trastuzumab og paclitaxel. Det vises til vedtaket avsnitt 39:

Det har siden 1960-tallet vært kjent at antracyklinderivater er kardioksiske, noe som ikke ville motivere fagpersonen til å kombinere trastuzumab og et taksoid med et

antracyklinderivat. I tillegg viser D1 at kombinasjonen anti-HER2-antistoff/paclitaxel hadde signifikant sterkere hemmende effekt på vekst av kreftcellene over 60 dager enn kombinasjonen anti-HER2-antistoff/doxorubicin. Klagenemnda finner derfor ikke at trekket "og ikke i kombinasjon med et antracyklin-derivat" i krav 1 og 7 bidrar til oppfinneshøyde. [Mindretallets kursiv.]

KFIRS fortolkning deles ikke av mindretallet som riktignok tillater flere forbindelser, men tolkningen er i strid med anvisningen i trekk f) ved å kombinere trastuzumab og paclitaxel med antracyklin.

Mindretallet legger etter dette til grunn at en eller flere kombinasjoner der trastuzumab inngår sammen med paclitaxel i verneområdet. Alle slike kombinasjoner skal ha minst to tekniske effekter. Både tid til sykdomsprogresjon og redusert myokard dysfunksjon. Begge tekniske effekter oppnås og trekket bidrar til oppfinneshøyde når mindretallets tolkning legges til grunn.

4.4.2. Den konkrete forskjellsvurderingen.

Retten finner det hensiktsmessig å dele inn krav 1 i følgende trekk ved vurderingen av hva som skiller oppfinnelsen fra kjent teknikk:

- a) Anvendelse av et humanisert 4D5 anti-ErbB2 antistoff ved fremstilling av et medikament for behandling
- b) som gir klinisk nytte som målt med økt tid til sykdomsprogresjon
- c) av malign brystkreft
- d) k a r a k t e r i s e r t v e d overekspresjon av ErbB2 i en human pasient hvor antistoffet binder seg til epitopen 4D5 innenfor ErbB2 ekstracellulære domenesekvens som bestemmes ved en kryssblokkeringsanalyse ved anvendelse av antistoffet og antistoff 4D5 tilgjengelig fra deponering ATCC CRL 10463
- e) og hvor medikamentet er for administrasjon av antistoffet i kombinasjon med paclitaxel
- f) og ikke i kombinasjon med et antracyklin-derivat
- g) hvor den kombinerte administrasjon har klinisk effekt som måles ved å bestemme tid til sykdomsprogresjon
- h) og redusert myokard dysfunksjon sammenlignet med kombinert administrering av antistoffet og antracyklin-derivater,

Retten går over til å vurdere forskjellen mellom oppfinnelsen og kjent teknikk med utgangspunkt i nærmeste mothold, Baselga (1997).

Når det gjelder hvilke trekk i oppfinnelsen som har nyhet, har retten delt seg i et flertall og et mindretall.

Retten flertall, rettens leder og fagkyndig meddommer Arne Lund Kvernheim finner at trekk a) er foregrepet av Baselga (1997).

Staten har anført at trekk b), "klinisk nytte som målt med økt tid til sykdomsprogresjon", er foregrepet av Baselga m.fl. "Phase II study of recombinant human anti-HER 2 monoclonal antibody (rhuMAb HER-2) in stage IV breast cancer (BC): HER2-shedding dependent pharmacokinetics and antitumor activity", (Proceedings of ASCO Vol 14 1995). Staten har videre anført at trekk b) er foregrepet i Baselga 1996.

Flertallet legger til grunn at trekk b) "økt tid - - -" må tolkes slik at det tar lenger tid til sykdomsprogresjon med trastuzumab, enn uten. Baselga (1997) og de to andre motholdene som staten har vist til, inneholder informasjon om antitumor effekt, men retten kan ikke se at trekk b) kan utledes klart og utvetydig av Baselga (1997) eller noen av de to andre motholdene staten har vist til.

Flertallets konklusjon er etter dette at trekk b) har nyhet.

Trekk c) er foregrepet av Baselga (1997), som omtaler fase II studier med behandling av trastuzumab alene på pasienter med metastatisk brystkreft.

Trekk d) er foregrepet ved Baselga (1997), sett i sammenheng med fagets alminnelige kunnskap.

Trekk e) er foregrepet av Baselga (1997) som uttrykkelig omtaler kombinasjon av trastuzumab med paclitaxel.

Trekk f) er foregrepet av Baselga (1997) hvor det står at noen pasienter i fase III studiene mottok trastuzumab i kombinasjon med paclitaxel, og ikke med antracykliner.

Trekk g) og h) har nyhet. Det vises til at resultatene fra fase III studiene ikke er omtalt i Baselga (1997). Dette er også lagt til grunn KFIR. Det vises til vedtaket avsnitt 21:

Krav 1 i D1, [Baselga (1997)], skiller seg fra foreliggende patentsøknad ved at D1 ikke er rettet mot en human pasient. Videre uttales på side 45, kolonne 3, l. 3-12 at en kombinasjonsterapi basert på anti-ErbB2 antistoff og taksoidet paclitaxel er under utforskning. Det forhold at en kombinasjonsterapi utforskes kan likevel ikke ødelegge for nyheten i krav 1 fordi det er snakk om et "medical use claim". Dette kravet har inkludert oppnåelsen av en klinisk fordel hos brystkreftpasienter som et teknisk trekk, målt ved økt tid til sykdomsprogresjon. Klagenemnda viser til avgjørelser T 158/96 og T 715/03 hvor det uttales at det forhold at dokumentet ikke viser det endelige resultatet av studiene medfører at dokumentet ikke kan være nyhetshindrende.

Innskuddet i starten av avsnitt 21, ["Krav 1 i"], gir ikke mening. Retten antar at avsnittet bare skulle innledes med "D1 - - -".

Retten mindretall, meddommer Henrik Lund deler flertallets vurdering om at trekk a) , c), d) og e) er foregrepet av Baselga (1997) . Mindretallet er videre enig med flertallet i at trekk b), h) og g) ikke er foregrepet av Baselga (1997).

Mindretallet legger imidlertid til grunn at trekk f) "ikke i kombinasjon med antracycliner" ikke er foregrepet i Baselga (1997).

Mindretallet legger imidlertid til grunn, at trekk h), redusert myokard dysfunksjon, også har betydning ved vurdering av oppfinneshøyde. Det vises til mindretallets merknader i punkt 4.8 nedenfor.

Mindretallet finner, i motsetning til flertallet, at trekk f) om fravær av antracycliner, er et nødvendig element i oppfinnelsen i krav 1, jf. punkt 4.4.1 ovenfor. Trekket faller innenfor verneområdet, da det er direkte knyttet til det positive trekk e) og de to tekniske trekk g) og h).

Mindretallet legger til grunn at kombinasjonen trastuzumab og antracycliner som sådan har ikke vern , men patentkrav 1 krever, etter mindretallets oppfatning, både økt tid til sykdomsprogresjon og redusert myokard dysfunksjon for det positive trekk e). En ny legemiddelkombinasjon med lav forekomst av bivirkninger, enten det er bivirkninger fra eks. benmarg eller i dette tilfellet fra hjertet, er nytt og innovativt om det ikke kan utledes fra nærmeste mothold.

Mindretallet viser her til at trastuzumab (T) + anthracyclin (A) kombinasjonen er testet i xenografter med tilsvarende virkninger som patentets positive trekk paclitaxel i kombinasjon med trastuzumab (P + T). Xenografstudiene har ingen prediksjon for kliniske hjertebivirkninger, trekk h).

Mindretallet mener ordlyden i patentets krav 1, kan tillate flere aktive forbindelser. Kjemoterapi forbindelser er ikke ekskludert i kombinasjoner med trastuzumab alene eller i kombinasjoner hvor paclitaxel inngår. Disclaimer trekket f) er tillatt. i hht. Patentreglene 4.13. Det negative trekket foregripes ikke av Baselga (1997) ved at en av flere mulige forbindelser i Krav 1 som kan ha vern, paclitaxel i monoterapi med trastuzumab i monoterapi , (P + T), som derved ikke inneholder antracyclin, er angitt i motholdet. Kun deler av verneområde i Krav 1 er da eventuelt foregrepet. Fagpersonens rimelige forventning om å lykkes med innføring av en disclaimer kunne ikke nås fra kjent teknikk eller nærmeste mothold. Dette vil bli nærmere omtalt i punkt 4.8 nedenfor

4.4.3. Den tekniske effekt av oppfinnelsen.

Den samlede rett legger etter dette til grunn at oppfinnelsen skiller seg fra kjent teknikk ved at den tekniske effekt av oppfinnelsen i trekk g) og h) ikke var kjent, dog slik at mindretallet finner at også trekk f) har nyhet, se punkt 4.4.2 ovenfor.

Den tekniske effekt av oppfinnelsen er dokumentert i beskrivelsen på side 50 hvor resultatene fra fase III studiene er inntatt i tabell, som inntas her:

Resultater

Med en median oppfølgingsperiode på 10,5 måneder viste vurderinger av tid før sykdomsprogresjon (TTP i måneder) og response rate (RR) en betydelig økning av den kjemoterapeutiske effekt av "HERCEPTIN", uten økning i samlede alvorlige, skadelige reaksjoner (AE):

	<u>Innregistrert</u>	<u>TTP (måneder)</u>	<u>RR (%)</u>	<u>AE (%)</u>
CRX	234	5,5	36,2	66
CRX + H	235	8,6*	62,00*	69
AC	145	6,5	42,1	71
AC + H	146	9,0	64,9	68
T	89	4,2	25,0	59
T + H	89	7,1	57,3	70

* p < 0,001 ved log-rankeringstest

** p < 0,01 ved X²-test

CRX: kjemoterapi

AC: antrasyklin-/syklofosfamidbehandling

H: "HERCEPTIN"

T: "TAXOL"

I tillegg til målt økt tid til sykdomsprogresjon, inneholder patentsøknaden opplysninger om negative hjertebivirkninger fra behandlingene i fase III studiene. Det var en hyppigere forekomst av hjertebivirkninger ved kombinasjon av trastuzumab og antracykliner, enn ved henholdsvis antracykliner og paclitaxel alene. Det var også mindre forekomst av negative bivirkninger for hjertet med kombinasjonen av trastuzumab og paclitaxel.

Det vises til beskrivelsen på side 50 rett under tabellen hvor det står:

Et syndrom av myokardial dysfunksjon tilsvarende det observert med antrasykliner ble rapportert oftere med en kombinert behandling av AC + H (18 % grad 3/4) enn med AC alene (3 %), T (0 %) eller T + H (2 %).

Det står videre at forekomsten av hjertebivirkninger av kombinasjonen trastuzumab og antracykliner gjør at kombinasjonen trastuzumab og paclitaxel var å foretrekke:

Disse data antyder at kombinasjonen av anti-ErbB2-antistoffbehandling med kjemoterapi øker betydelig den kliniske fordel, vurdert ved responsrater og evaluering av sykdomsprogresjon. På grunn av de økte hjertebivirkninger av doxorubicin eller epirubicin kontraindikeres imidlertid anvendelse av antrasykliner med anti-ErbB2-antistoffterapi. Tatt i betraktning risiko og fordel, favoriserer resultatene kombinert behandling med "HERCEPTIN" og paclitaxel ("TAXOL").

4.5. Det objektive tekniske problem.

Retten går over til fagpersonens problem.

Fastsettelsen av problemet skjer ved en differansebetraktning: Hvilke tekniske resultater som oppnås ved utøvelse av oppfinnelsen som ikke ble oppnådd av utøvelse av løsningen i det nærmeste motholdet. Det å oppnå denne differansebetraktningen er det relevante problemet. Problemet kan ha vært å oppnå større effektivitet, ytterligere virkninger, bedre sikkerhet etc., jf. Stenvik side 225. Løsningen i oppfinnelsen er ikke en del av fagpersonens problem. Det vises videre til patentretningslinjene Kapittel IV del C, punkt 5.5.2 hvor det står:

5.5.2 Det tekniske problem

- - - Det objektive tekniske problem må ikke formuleres slik at det inkluderer løsningen, eller deler av løsningen, ifølge oppfinnelsen på selve problemet (se T 229/85, OJ 6/1987, 237), - - -.

KFIR la til grunn at fagpersonens problem var som følger:

Det objektive tekniske problem som foreliggende oppfinnelse søker å løse er hvordan tilveiebringe en forbedret fremgangsmåte for behandling av ErbB2-overekspresjon brystkreft hos mennesker, f.eks. en fremgangsmåte som gir økt tid til sykdomsprogresjon. Selve den tekniske effekten er økt tid til sykdomsprogresjon. [Vedtaket avsnitt 31.]

Genentech har anført at fagpersonens problem dels er å oppnå forlenget tid til sykdomsprogresjon sammenlignet med eksisterende behandlinger, og dels redusert myokard dysfunksjon sammenlignet med trastuzumab pluss antracykliner.

Ved den konkrete vurderingen av fagpersonens problem har retten delt seg i et flertall og et mindretall.

Flertallet, rettens leder og fagkyndig meddommer Lund Kvernheim kan ikke se at problemet inkluderer redusert myokard dysfunksjon. Fagpersonens problem er å finne en bedre behandlingsmåte. I dette ligger at de positive virkninger av behandlingen må veie tyngre enn de negative bivirkninger. Det forhold at forekomsten av hjertebivirkninger for kombinasjonen i oppfinnelsen lå innenfor det som ble ansett akseptabelt, er en del av løsningen, ikke en del av fagpersonens problem.

Flertallet legger etter dette til grunn at det objektive tekniske problem er å tilveiebringe en forbedret fremgangsmåte for oppnå økt tid til sykdomsprogresjon behandling av ErbB2-overekspresjon brystkreft hos mennesker, f.eks. en fremgangsmåte som gir økt tid til sykdomsprogresjon., slik KFIR la til grunn. Det vil si å tilveiebringe en forbedret fremgangsmåte sammenlignet med fremgangsmåter som tilhører kjent teknikk.

Rettens mindretall, fagkyndig meddommer Henrik Lund er uenig i denne generelle betraktning til flertallet. Kombinasjonsoppfinnelser på legemiddelområdet må tilfredsstillende krav til både forbedret effekt og bivirkning. At problemet som skal løses ved å kombinere paclitaxel med trastuzumab ikke behøver å hensyn ta bivirkninger som del av fagmannens problem er ikke fagets alminnelige kunnskap. A priori vektning av disse to forhold i denne saken i favør av en av størrelsene virker etterpåkløkt. Bivirkningsutfordringer vil ikke være utenfor fagmannens problem ved å kombinere to toksiske legemidler med ulike virkningsmekanismer. Alle forbindelser som testes i mothold og som inngår i krav 1 har bivirkninger fra hjertet. At løsningen var akseptabel i etterkant gjør ikke at det ikke var del av fagmannens problem før prioritet

4.6. Fagpersonen. Fagets alminnelige kunnskap.

Kravet til oppfinnelseshøyde skal avpasses til det fagområde oppfinnelsen angår. Dette innebærer at vurdering av fagpersonen, og dermed innholdet i fagets alminnelige kunnskap, kan få betydning for om oppfinnelsen er nærliggende. Det vises Stenvik side 223.

Fagpersonen er den som er nærmest til å gjøre oppfinnelser av den typen søknaden gjelder. Gjelder det en type oppfinnelse som vanligvis gjøres i samarbeid mellom flere profesjoner, må en se for seg et team som representerer de aktuelle formene for kompetanse. Det vises til Are Stenvik, Norsk Lovkommentar – Patentloven, note 36 (revidert desember 2015).

Staten har anført at fagpersonen er team, slik KFIR har lagt til grunn. Det vises til vedtaket avsnitt 15:

Den relevante fagpersonen i vår sak er en person som ut fra det objektive tekniske problem som skal løses i følge oppfinnelsen, et team av personer med kunnskap innen farmasi, kjemi og medisin og/eller som har erfaring med eller fra legemiddelindustrien, herunder har kunnskap om sammensetning og virkninger av

legemidler. Denne personen har likevel ikke særlig evne til innovasjon.

Staten har presisert under prosedyren for tingretten at fagteamet vil omfatte en onkolog med klinisk erfaring.

Genentech har anført at fagpersonen kun er en klinisk onkolog. Genentech har anført at Baselga (1997) er skrevet for onkologer, og at fagpersonen derfor (kun) er en onkolog. Retten bemerker at det er uten betydning hvem som er adressaten for Baselga (1997). Spørsmålet er hvem som er nærmest til å gjøre oppfinnelsen.

Den som er nærmest til å gjøre den type oppfinnelse som i patentsøknaden, kan være de profesjoner som vanligvis er representert når det gjøres denne type oppfinnelser. Oppfinnelsen gjelder fremstilling av legemidler for behandling av brystkreft, slik at fagpersonen må ha kunnskap om brystkreftmedisin. Retten legger videre til grunn at fagpersonen for må ha kunnskap om de fagområdene som er representert i legemiddelindustrien, herunder har kunnskap om sammensetning og virkninger av legemidler.

Når det nærmere gjelder hvem som er fagpersonen, har retten delt seg i et flertall og i et mindretall.

Flertallet, rettens leder og fagkyndig meddommer Arne Lund Kvernheim, legger til grunn at fagpersonen vil være et team som i det minste vil inkludere en klinisk onkolog og en farmakolog.

Mindretallet, fagkyndig meddommer Henrik Lund er enig med Genentech i at fagpersonen kun er en klinisk onkolog.

4.7. Var oppfinnelsen nærliggende. Rettslige utgangspunkter.

Retten går over til å vurdere det siste trinnet i problem løsning-modellen i patentretningslinjene Del C, kapittel IV, punkt 5.5 bokstav c), som gjelder vurderingen av om oppfinnelsen var nærliggende for fagpersonen, jf. punkt 4.2 ovenfor.

Vurderingen av oppfinnelseshøyde vil bero på et konkret skjønn. Kriterier for skjønn er nærmere utviklet i praksis. Det vises til Stenvik, Norsk Lovkommentar – Patentloven, note 36 første og fjerde avsnitt, (revidert desember 2015):

Kravet om *oppfinnelseshøyde* er uttrykt ved at oppfinnelsen må skille seg «vesentlig» fra det som var kjent fra før. Kravet innebærer at en løsning av et teknisk problem som forut for søknadsdagen var nærliggende for en fagkyndig på vedkommende område, ikke kan patenteres. Det må foreligge et visst sprang i den tekniske utvikling – oppfinnelsen må skille seg fra det som var nærliggende for en

gjennomsnittsfagmann. I praksis anses en oppfinnelse for å ha vært nærliggende dersom gjennomsnittsfagmannen *ville* valgt den patentsøkte løsning med en *rimelig forventning* om å lykkes, jf. Rt. 2008 s. 1555 (Biomar), se også 2. avd. kj. 6847, NIR 2000 s. 287 og 2. avd. kj. 7047, NIR 2003 s. 173. Den innsats av økonomiske ressurser som ligger bak oppfinnelsen, i form av arbeid og annen ressursbruk, er i prinsippet uten betydning. Oppfinneshøyde kan godt foreligge selv om oppfinnelsen har skjedd ved en ren tilfeldighet, jf. Rt. 1935 s. 1033, og oppfinnelsen kan være nærliggende selv om den er resultat av et omfattende og kvalifisert arbeid, jf. Borgarting lagmannsretts dom av 24. april 2015 (LB-2014-066504).

- - -

Hvis teknikkens stand ga fagmannen opplysninger som «pekte i retning av» oppfinnelsen – dvs. som ga ham et *incitament* til å forsøke den patentsøkte løsningen – vil oppfinnelsen ofte bli ansett som nærliggende, jf. Borgarting lagmannsretts dom 3. juli 2009 (LB-2008-066692), med mindre det forelå så store usikkerhetsfaktorer at fagmannen ikke ville hatt en rimelig forventning om suksess, jf. 2. avd. kj. 7047, NIR 2003 s. 173 (vellykkede dyreforsøk ga fagmannen incitament til å forsøke samme løsning for humanmedisinsk bruk, men usikkerhetene knyttet til utviklingen av et legemiddel – i dette tilfellet mot Alzheimers sykdom – var så store at fagmannen ikke ville hatt rimelig forventning om å lykkes).

For det skal foreligge en "rimelig forventning" om å lykkes, må forventningen være basert på rasjonelle overveielser for at oppfinnelsen skal anses som nærliggende. Det er ikke tilstrekkelig med et håp om å lykkes. På den annen side er det ikke et vilkår at fagpersonen skal være sikker på suksess for at oppfinnelsen kan anses som nærliggende. Det vises til EPO, Case Law of the Boards of Appeal, juli 2016, ("EPO, BoA, (2016)"), side 185.

Genetech anført at forventningen om å lykkes er mindre når fagpersonen står overfor en ambisiøs problemstilling og har i den forbindelse vist til EPO BoA (2016) hvor det står:

- - -

- - - . It had also been decided that the expectation of success depended on the complexity of the technical problem to be solved. While for very ambitious problems requiring the consideration of all the features relied on by the respondents but not contained in claim 1, important difficulties might be expected a priori, less ambitious problems might normally be associated with higher expectation of success (see, among others, T 192/06, point 11 of the Reasons and T 782/07 point 35 of the Reasons). The board decided that the main request did not fulfil the requirements of Art. 56 EPC. [EPO BoA (2016), side 185.]

Retten bemerker at spørsmålet om det dreier seg om et komplekst problem, vil bero på avstanden mellom kjent teknikk og det som er nytt i oppfinnelsen. For øvrig må spørsmålet om oppfinnelsen er nærliggende baseres på faktum i den enkelte sak. Dette fremgår også av sitatet fra EPO BoA (2016) ovenfor, hvor det står: "important difficulties *might be expected a priori*" og less ambitious problems *might normally* be associated with higher expectation of success".

Genentech har anført at forventningene om suksess må bygge på et vitenskapelig grunnlag, (" - - - scientific appraisal of available facts"), og har i den forbindelse vist til EPO BoA (2016), side 186 til omtalen av sak nummer T 207/94. Omtalen av sak T 207/94 står i EPO BoA (2016) punkt 7 som omhandler kriteriet "rimelig forventning om suksess" på området molekylærbiologi og bioteknologi, ("Expectation of success, especially in the field of and biotechnology"). Retten er enig i at fagpersonen ville ha en "vitenskapelig" tilnærming til å løse problemet på dette området. Det sammen kan også sies å være tilfelle i saken her som gjelder fremstilling av en brystkreftmedisin. Men alene det forhold at man befinner seg på et område som kan kalles "vitenskapelig", medfører ikke at det stilles større eller mindre krav for at en oppfinnelse skal anses nærliggende. Avstanden mellom kjent teknikk og det nye i oppfinnelsen kan likevel være kort, slik at det i praksis kan være vanskelig å anse løsningen som oppfinnerisk.

4.8. Var oppfinnelsen nærliggende. Konkret vurdering.

4.8.1. Innledning.

Retten går over til den konkrete vurderingen av om oppfinnelsen var nærliggende. Retten vil ta utgangspunkt i Baselga (1997) som nærmeste teknikkens stilling. Fagpersonen vil forstå Baselga (1997) i lys av fagets alminnelige kunnskap, jf. punkt 4.6 ovenfor.

Spørsmålet er om fagpersonen med utgangspunkt i Baselga (1997) ville valgt løsningen i oppfinnelsen for å tilveiebringe en bedre behandlingsmåte for brystkreft med HER2 overekspresjon med en rimelig forventning om å lykkes.

Kombinasjonen trastuzumab og paclitaxel fremgår uttrykkelig av ett og samme mothold, Baselga (1997), jf. trekk e) i forskjellsvurderingen i punkt 4.4.3 ovenfor. Det er således ikke nødvendig for fagpersonen å kombinere flere mothold. Dette innebærer at kombinasjonen som sådan ikke kan sies å inneha nyhet og dermed heller ikke kan sies å være oppfinnerisk.

Spørsmålet er om fagpersonen ville valgt kombinasjonen i oppfinnelsen med rimelig forventning om at kombinasjonen ville gi økt tid til sykdomsprogresjon. I så fall vil det ikke være oppfinneshøyde. Motsatt vil det være oppfinneshøyde dersom fagpersonen ikke ville hatt en rimelig forventning om å oppnå økt tid til sykdomsprogresjon.

Genentech har anført at Baselga (1997) omtaler flere kombinasjoner enn kombinasjonsregime i oppfinnelsen. Det er korrekt at Baselga (1997) omhandler flere andre kombinasjoner i prekliniske forsøk, i tillegg til et klinisk fase II studie med trastuzumab i kombinasjon med cisplatin. Men oppfinnelsen blir ikke mindre nærliggende selv om det nærmeste mothold også inneholder informasjon som peker i retning av andre kombinasjoner enn den som anvendt i oppfinnelsen.

Genentech har videre anført at det foreligger andre mothold som gir informasjon om ytterligere kombinasjoner enn de som er beskrevet i Baselga (1997). Dette er også uten betydning ved anvendelse av problem løsnings-modellen, som innebærer at man skal ta vurdere hva fagpersonen ville gjort med utgangspunkt i nærmeste teknikkens stilling, som fagpersonen finner i Baselga (1997).

Genentech har videre vist til at det var andre behandlingsregimer innen brystkreftmedisin som hadde størst oppmerksomhet på prioritetsdagen. Retten viser igjen til at oppfinnelseshøyden skal vurderes med utgangspunkt i nærmeste teknikkens stilling. Det forhold at teknikkens stilling omfatter flere alternative behandlingsregimer er uten betydning når man kommer til det tredje trinnet i problem løsnings-modellen hvor man skal ta utgangspunkt i nærmeste teknikkens stilling.

Ved den konkrete vurderingen av oppfinnelseshøyde har retten delt seg i et flertall og et mindretall.

Flertallet, rettens leder og fagkyndig meddommer Arne Lund Kvernheim har kommet til at oppfinnelsen ikke har oppfinnelseshøyde. *Mindretallet, fagkyndig meddommer Henrik Lund* har kommet til at oppfinnelsen har oppfinnelseshøyde.

4.8.2. Kombinasjonsoppfinnelse.

4.8.2.1. Utgangspunkter.

Retten vil først vurdere betydningen av at oppfinnelsen gjelder kombinasjon av to legemidler som begge, anvendt hver for seg, som tilhørte kjent teknikk. Trastuzumab ble imidlertid ikke godkjent som legemiddel før etter prioritetsdagen.

Det kan være større grunn til å vise forsiktighet med å meddele patenter på kombinasjonsoppfinnelser. Det skal imidlertid foretas en konkret vurdering på basis av de generelle kriterier for oppfinnelseshøyde. For kombinasjonsoppfinnelser kan det få betydning om elementene fra to områder som ligger fjernt fra hverandre, eller fra flere mothold. Det vises til Stenvik side 217.

Det hører med til fagets alminnelige kunnskap at det var vanlig med kombinasjonsregimer i kreftbehandling på prioritetsdagen. Det vises til sakkyndig erklæring 20. april 2015 fra professor Barrett-Lee til den Patents Court i anledning rettssaken om det parallelle engelske patentet, (heretter "Barrett-Lee"), avsnitt 48 og 49 hvor det står:

48. In 1997 it was common for chemotherapeutic drugs to be given in combination. Standard combinations were either CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) or CAF (cyclophosphamide, Adriamycin (doxorubicin) and 5-

fluorouracil) or a variation of these. In the UK, CMF was often preferred over CAF at the time due to concerns about the cardiotoxicity associated with anthracyclines, and in particular doxorubicin.

49. Although they are believed to generally originate from alterations in a single cell, tumours generally develop into heterogeneous groups of cells which may exhibit a mixture of resistances to different drugs. The rationale behind the use of combinations of chemotherapeutic drugs was that by administering a combination of a number of agents that act via different pathways, one could attempt to maximise tumour cell killing by eliminating cells that were resistant to one or other agent and also to maximise the cell kill before any such resistance could develop. - - - .

Det står også i Barrett-Lee avsnitt 50 at klinisk praksis på prioritetsdagen var å anvende taxaner alene, ("as single agents").

Det vises videre til Goldspiel, "Clinical Overview of the Taxanes", Pharmacotherapy, Supplement to Volume 17, Number 5, (1997), (heretter "Goldspiel") hvor det står:

"The significant activity of the taxanes as single agents prompted their evaluation in combination with other active single drugs with the hope that efficacy can be improved. It is also challenging the long-held belief that combination therapy is more effective than single-agent therapy. Drugs that are considered for combination regimens should have different mechanisms of action, nonoverlapping toxicity, and synergistic or at least additive antitumor activity.

- - - . "

Retten legger etter dette til grunn at fagpersonen vil vurdere å kombinere to virkestoffer som virker på ulike måter og som ikke har de samme negative bivirkninger.

Spørsmålet er hvilken konkret kunnskap fagpersonen kunne hente i teknikkens stilling om henholdsvis paclitaxel og trastuzumab, og om denne kunnskapen ville gi fagpersonen en rimelig forventning om å lykkes. Det vil si en rimelig grunn til å forvente at kombinasjonen ville tilveiebringe en fremgangsmåte for en bedre behandling, for eksempel ved økt tid til sykdomsprogresjon, jf. fagpersonens problem i punkt 4.5 ovenfor.

4.8.2.2 Fagpersonens kunnskap om trastuzumab.

Genentech har anført at trastuzumab ikke hører med til fagets alminnelige kunnskap. Retten har kommet til at fagteamet inkluderer en onkolog og i det minste en farmakolog. Retten legger til grunn at fagteamet hadde alminnelig kunnskap om utviklingen av terapeutiske monoklonale antistoffer på prioritetsdagen. Det er ikke nødvendig for retten å ta stilling til om trastuzumab, i særdeleshet, hørte til fagets alminnelige kunnskap på prioritetsdagen. Fagpersonen/teamet forutsettes å sammenholde informasjonen i Baselga (1997) med fagets alminnelige kunnskap for farmakologer. Retten legger til grunn at

fagpersonen da vil få informasjon om de opplysninger om trastuzumab som hørte med til kjent teknikk på prioritetsdagen.

Når det nærmere gjelder fagpersonens kunnskap om trastuzumab har retten delt seg i et flertall og mindretall.

Flertallet, rettens leder og fagkyndig meddommer Lund Kvernheim legger vekt på at fagpersonen lærer fra Baselga (1997) at trastuzumab er kombinert med cisplatin i kliniske fase II studier, og at resultatene tyder på trastuzumab forsterket effekten av cisplatin, og videre at kombinasjonen ikke var mer toksisk enn cisplatin alene. Dette bidrar til en forventning om at trastuzumab også ville ha en forsterkende effekt for paclitaxel i kombinasjon med trastuzumab.

Mindretallet, fagkyndig meddommer Henrik Lund mener det ikke er overførbart å anta synergier, potensering i toksisitet mellom cisplatin og trastuzumab fra nærmeste mothold. Cisplatin har annen virkning.

Flertallet viser videre til at Baselga (1997) også gir fagpersonen informasjon om at man har sluttført klinisk fase II med trastuzumab, at resultatet fra fase II studiene var lovende både med hensyn til antitumor-effekt og lav toksisitet.

Mindretallet mener resultatet fra fase II studiene med trastuzumab i monoterapi med en effekt på 11.5 % er dårlig. Monoterapi med trastuzumab fortsetter etter dette ikke for behandling av metastatisk brystkreft. Svak effekt og lav toksisitet viser at cytotoxisk effekt er insuffisient.

Den samlede rett vil bemerke:

Genentech har anført at det forelå betydelig usikkerhet etter fase II studiene. Genentech har anført at KFIR la for liten vekt på usikkerheten knyttet til legemiddelutvikling, særlig på kreftområdet.

Til støtte for sin anførsel om at fase II studiene etterlater stor usikkerhet, har Genentech har vist til artikler om forskning og utvikling av legemidler. Genentech har blant annet vist til Kola og Landis, "Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?", Nature Reviews, volume 3, (2004), som er utgitt etter prioritetsdagen. Artikkelen handler om overskriften "Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?", (heretter "Kola og Landis"). Bakgrunnen for artikkelen er at forskningsprosjekter mislykkes eller faller bort samtidig som de pådrar store kostnader. Det står at den største andelen av prosjektene faller bort i fase IIb og fase III, etter at det er pådratt store kostnader. Artikkelen gjelder forskningsprosjekter i sin alminnelighet, men den skiller mellom ulike fagområder, hvorav et fagområde er kreft. Det fremgår av et søylediagram at suksessraten på kreftområdet ligger på gjennomsnittlig noe over 5 % for årene 1991-2000 for ti store legemiddelfirmaer.

Kola og Landis viser at det er usikkert om resultatene fra fase II studier vil gjentas i fase III studier. Men det er ikke et vilkår om at fagpersonen skal være sikker for at oppfinnelsen skal anses som nærliggende. Det er tilstrekkelig at fase II studiene bidrar til en rimelig forventning om å lykkes, selv om opplysningene om fase II studiene ikke alene er nok til å gjøre oppfinnelsen nærliggende.

Det er ikke nødvendig for retten å gå videre inn på forutsigbarheten av kliniske fase II studier i sin alminnelighet. Det avgjørende er en konkret vurdering av om fagpersonens kunnskap om fase II studiene ville gi fagpersonen en rimelig forventning om å lykkes, sammen med de øvrige opplysninger som var tilgjengelig for fagpersonen.

Baselga (1997) viser at fase II studiene viser at trastuzumab hadde antitumor effekt, men fase II studiens relativt lave pasientantall (n=46) gir ikke et særlig godt grunnlag for å vurdere bivirkninger.

Trastuzumab påvirker overflaten av cellen ved å binde HER2, mens paclitaxel virker hemmende på celledeling og cellevekst hos brystkreftpasienter, herunder på de cellene som har overproduksjon av HER2-proteinet. Det vises til punkt 1.2 ovenfor. Trastuzumab virker på HER2 utenfor cellen, mens paclitaxel virker inni cellen.

Når det gjelder betydningen av virkningsmekanismene til henholdsvis trastuzumab og paclitaxel opp mot oppfinnelseshøyde, har retten delt seg i et flertall og i et mindretall:

Flertallet legger til grunn at trastuzumab virker på en annen måte enn paclitaxel, noe som kan bidra til fagpersonens forventning om å lykkes med kombinasjonen.

Mindretallet mener at det ikke a priori kan antas at ulike virkningsmekanisme fører til at kombinasjonen av to midler som ikke er utprøvet i klinisk kombinasjon, ikke gir bivirkninger eller dårlig effekt.

4.8.2.3 Fagpersonens kunnskap om paclitaxel.

Retten går over til å vurdere fagpersonens kunnskap om paclitaxel.

Genentech har vist til at paclitaxel var et forholdsvis nytt kjemoterapeutisk stoff som i begrenset utstrekning var utprøvd sammen med andre kreftlegemidler. Retten legger til grunn at fagpersonen hadde kunnskap om paclitaxel gjennom fagets alminnelige kunnskap. Dette innebærer at fagpersonen vet at paclitaxel kunne brukes i kombinasjon med annen kreftmedisin. Det vises til Norsk legemiddelhandbok for 1998. Utgaven er trykket i 1997, og partene er enige om at innholdet skal anses som kjent på prioritetsdagen. Under overskriften "Plantealkaloider" står det:

Generelle egenskaper:

- - -. De nye *taxanene* (paclitaxel og docetaxol) virker ved å binde seg til og overstabilisere mikrotubuli så deres struktur og funksjon endres. - - -.

[Legemiddelhåndboken 1998, side 162.]

Under overskriften "Taxaner" står det:

- - -

[Om paclitaxel]

Mitosehemnende cystostatikum med bredt virkningsspekter. Kan brukes både alene og kombinasjonsterapi. Har ved flere tilstander vist effekt mot svulster som har vært resistente mot annen terapi.

- - -

Indikasjoner: Overialcancer. Antracyklinresistent mammacancer. Paklitaxel er i tillegg under utprøving ved flere andre tumorformer, og det endelige indikasjonsområde er ikke fastlagt.

Bivirkninger: - - -

- - -

Andre vanlige bivirkninger er stomatitt, diaré, alopeci, og et myalgi/artralgisyndrom sjeldnere kutane ulcerasjoner, myopatii. Kardiale bivirkninger forekommer, men viser seg oftest som asymptomatisk bradykardi (som regel uten klinisk betydning), og det ses sjelden alvorligere hjertekomplikasjoner (arytmier, hjerteblokk)

- - -. [Legemiddelhåndboken 1998-99, side 164.]

Fagpersonen vet at det er en økende interesse i klinisk forskning for en mulig rolle for HER2 i klinisk respons til paclitaxel. Det vises til at Baselga (1997) omtaler et retrospektivt pasientmateriale over 5 år, der det kun ble brukt taxaner, både paclitaxel og docetaxel, for metastatisk brystkreft. I det retrospektive studie skilte man ut tilfeller med HER2 overekspressjon "immunohistochemical analysis". I avsnittet "HER2 Overexpression and Taxane Sensitivity" hvor står det avslutningsvis:

"- - -. Thus, despite a positive correlation of HER2 expression and poor prognostic features, the odds of HER2-positive patients responding clinically to taxanes were greater than three times those of HER2-negative patients."

Staten har anført at det retrospektive studie omtalt i Baselga (1997) gir grunn til å tro at paclitaxel har større effekt hos pasienter som overuttrykker HER2 enn hos andre pasienter med brystkreft.

Retten er enig i at det retrospektive studie kan trekke i retning av at pasienter som overuttrykker HER2 har større respons på paclitaxel, men retten kan ikke se at det retrospektive studie bidrar til å gi fagpersonen forventning om å lykkes med oppfinnelsen som går ut på å kombinere paclitaxel med trastuzumab.

4.8.2.4 Fagpersonens kunnskap om antracykliner.

Når det gjelder relevansen av fagpersonens kunnskap om antracykliner, har retten delt seg i et flertall og et mindretall.

Flertall, rettens leder og fagkyndig meddommer Arne Lund Kvernheim legger til grunn at fagpersonens kunnskap om antracykliner ikke har betydning for vurdering av oppfinneshøyde ved anvendelse av problem løsning-modellen, ettersom antracykliner ikke inngår i kombinasjonen i oppfinnelsen. Flertallet finner derfor ikke grunn til å gå nærmere inn på fagpersonens kunnskap om antracykliner.

Mindretallet, fagkyndig meddommer Henrik Lund finner at fagpersonens kunnskap om antracykliner har betydning ved anvendelse av problem løsning-modellen, for fortolkningen av krav 1 og trekk f).

Mindretallets syn på fagpersonens kunnskap om antracykliner inntas nedenfor.

Genentech har vist til at antracykliner var "gullstandard" førstelinjebehandling på prioritetsdagen. Det var en av de mest brukte og mest effektive cellegifter, som måtte inkluderes i kliniske studier. Læren var at antracykliner skulle brukes, dosert innenfor grensene for kardiotoksisitet. Antracykliner hadde vært på markedet i flere år

Genentech har videre vist til at det ikke fantes studier på kombinasjonen paclitaxel og trastuzumab, og med fravær av antracykliner, slik som i oppfinnelsen. Mindretallet legger til grunn at fagpersonen hadde mest kunnskap om antracykliner gjennom fagets alminnelige kunnskap. Dette innebærer at fagpersonen vet at antracykliner kunne brukes i kombinasjon med annen kreftmedisin. Det vises til Norsk legemiddelhåndbok for 1998. Utgaven er trykket i 1997, og partene er enige om at innholdet skal anses som kjent på prioritetsdagen. Under overskriften "Cytotoksiske antibiotika" står det:

“Antracycliner”

(Doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin)

Egenskaper: Dette er nær beslektede antibiotika som har klinisk effekt ved et stort antall maligne sykdommer, men har også betydelig toksisitet. *Doxorubicin* har bredest anvendelse og er et av våre viktigste cytostatika i dag. - - - .”

[Legemiddelhåndboken 1998-99, side 166.]

Det heter videre:

”Antracyclinene har mange cellulære virkninger, men viktigst for den cytostatiske effekten er interferens med DNA og DNA-topoisomerase og derav hemmet replikasjon og transkripsjon samt kjedebrudd. Kardiotoksisiteten (se nedenfor) skyldes muligens skade av cellemembranen”.-----

---- ”Den bivirkning som er dosebegrensende for alle midlene og som også kan oppstå lenge etter at behandlingen er avsluttet, er kardiotoxiske (karakteristisk for antracyklinene)”----- [Legemiddelhåndboken 1998-99, side 166.]

Mindretallet vil bemerke at det forelå retrospektive data som omtales i Baselga (1997) som viser at antracykliner hadde sterkere dokumentert sensitivitet ved HER2 overekspresjons brystkreft enn paclitaxel ved prioritetsidspunktet. Nærmeste mothold angir derfor relevant informasjon som kan svekke fagpersonens forventning med å lykkes med oppfinnelsen ved å forutse fjernelse av antracykliner.

Mindretallet vil bemerke at det var kjent teknikk at alle legemidlene som kunne være aktuelle for kombinasjon med antistoffet trastuzumab, jf. 4.4.1. hadde kjente kliniske bivirkninger fra hjerte (reduert myokard funksjon). For antracykliner var hjertebivirkningen mest alvorlig og hyppigere forekommende.

Mindretallet anser at det ikke er nødvendig å dokumentere kjent teknikk for cyclofosamid utover at myokard dysfunksjon er kjent. Det vises til Legemiddelhåndboka 1998 side 154 venstre spalte nederst og høyre spalte øverst hvor det står:

“ - - -. Endre bivirkninger er - - - kardiotoxisitet (ved svært høye doser) og lungefibrose.
- - -. ”

4.8.2.5. Kombinasjonsoppfinnelse. Oppsummering.

Ved den endelige vurdering av betydningen av at oppfinnelsen gjelder en kombinasjonsoppfinnelse, har retten delt seg i et flertall og et mindretall. Det vises til rettens oppsummering og konklusjon i punkt 4.8.7 nedenfor.

4.8.3. Betydningen av xenograft-studiene.

Retten går over til å vurdere om resultatene fra xenograft studiene i Baselga (1997) gir grunnlag for å forutsi resultatene når tilsvarende regime overføres på mennesker.

Dyreforsøk er vanlig i den prekliniske fasen i utvikling av legemiddelforskning og -utvikling. Dyremodeller brukes til å utelukke at en løsning eller et stoff har noen virkning på dyremodeller. Hvis dyreforsøkene viser resultater, kan det bli spørsmål om å fortsette utviklingen for å undersøke om man vil få tilsvarende resultater ved overføring på mennesker.

Det følger av praksis fra EPO og Patentstyret at spørsmålet om hvilken betydning dyreforsøk skal tillegges, skal avgjøres på grunnlag av en konkret vurdering.

Genentech har anført at dyremodeller på kreftområdet hadde generelt lav predikativ verdi for virkning i humane pasienter. Genentech har vist til Voskoglou med flere, "Clinical Predictive Value of the *in Vitro* Cell Line, Human Xenograft, and Mouse Allograft Preclinical Cancer Models", *Clinical Cancer Research*, volume 9, 4227-4239, (2003), (heretter "Voskoglou"). I artikkelen er det vist til en undersøkelse om korrelasjonen mellom dyreforsøk og kliniske fase II forsøk. Det fremgår at dyreforsøkene for brystkreft ikke ga "rimelig forutsigbarhet" for kliniske forsøk, ("failed adequately to predict"). Det er videre opplyst at resultatene fra undersøkelsen i Voskoglou var motsatt tre andre undersøkelser. Det vises til Voskoglou side 4236.

Voskoglou er utgitt etter prioritetsdagen og hører derfor ikke med til teknikkens stand.

Staten har anført at fagpersonen hadde større tro på forutsigbarheten til dyreforsøk på prioritetsdagen enn det som fremgår av artikler som er publisert etter prioritetsdagen. Fra tiden før prioritetsdagen vises til Kraemer og Sedlacek: "Human Tumor Testsystems: A new Screening Approach", 1986, (heretter "Kraemer og Sedlacek"), hvor det står om metoder for prekliniske studier, og at disse metodene "indicated by a reasonable correlation between test results and clinical has been shown in retrospective and even prospective clinical trials". Det står at man i denne metoden bruker "human tumor based test system uses a broad panel of slow proliferating human tumors".

Det vises videre til Unger, "Current concepts of treatment in medical oncology", *Cancer Res Clin Oncology*, 1995, (heretter "(Unger)"), hvor det står innledningsvis:

Abstract: General principles for anticancer drug development include traditional drug-screening methods in biological test systems. Today, testing of a drug in a panel of selected human tumor xenografts in mice is assumed to have the predictive value for clinical efficacy. - - - .

De tre artiklene som er gjennomgått ovenfor, viser at det er vanlig å bruke dyremodeller i forskning og utvikling av legemidler. Dette gjaldt på prioritetsdagen og er fremdeles tilfelle. Ingen av artiklene gir grunnlag for å trekke slutninger fra generelle utgangspunkter til prediksjonsverdien av det enkelte dyreforsøket. Det skal foretas en konkret vurdering av dyremodellene i den enkelte sak.

Retten går over til den konkrete vurderingen av forutsigbarheten knyttet til dyreforsøkene i Baselga (1997) i avsnittet "Paclitaxel/Doxorubicin/rhuMoab HER2 Regimen", jf. punkt 4.3 ovenfor. Spørsmålet er om fagpersonen ville hatt en rimelig grunn til å forvente at resultatet fra dyreforsøkene med trastuzumab og paclitaxel ville gjentas når brystkreftpasienter ville bli behandlet med den samme kombinasjonen.

Ved den konkrete vurderingen av prediksjonsverdien til dyreforsøkene har retten delt seg i et flertall og et mindretall.

Retten flertall, rettens leder og fagkyndig meddommer Arne Lund Kvernheim har kommet til at fagpersonen ville hatt en rimelig forventning om suksess om de vellykkede dyreforsøkene ble gjentatt med samme kombinasjon på mennesker.

Flertallet vurderer forutsigbarheten opp mot fagpersonens problem som er å tilveiebringe en bedre behandling for brystkreft. Slik flertallet ser det, er det ikke aktuelt å vurdere om dyreforsøkene har noen prediksjonsverdi opp mot redusert myokard dysfunksjon. Flertallet viser til at redusert myokard dysfunksjon er en del av løsningen, og ikke en del av fagpersonens problem, jf. fagpersonens problem i punkt 4.5 ovenfor.

Flertallet viser til positive uttalelser før prioritetsdagen i Baselga og Mendelsohn, "Receptor blockade with monoclonal antibodies as anti-cancer therapy", *Pharmacology and Therapeutics*, 1994, (heretter Baselga og Mendelsohn, (1994)), hvor det står at murine HER2 antistoffer "have shown promising preclinical activity".

Genentech har anført at det var beheftet med stor usikkerhet om behandlingen med trastuzumab i kombinasjon med paclitaxel ville ha tilsvarende gode resultater hvis det samme regime ble anvendt på mennesker.

Genentech har pekt på at resultatene av dyreforsøkene viser antitumor aktivitet, mens resultatet ved behandling av mennesker måles i økt tid til sykdomsprogresjon, slik som effekten som er dokumentert for oppfinnelsen. Det vises til resultatene av fase III studiene som ikke var kjent før prioritetsdagen. *Flertallet* legger til grunn at det er usikkert om effekten av paclitaxel ville bli forsterket i kombinasjon med trastuzumab, slik den ble i dyreforsøkene. *Flertallet* kan imidlertid ikke se at det er noen særskilte forhold som medfører en stor usikkerhet på dette punkt. Det vises til at det ikke er uvanlig å gå videre i utviklingen av et legemiddel hvis ikke de prekliniske forsøk er negative. Det vises videre til Baselga (1997) hvor det står at resultatene fra fase II studiene (med trastuzumab alene) og effekten av trastuzumab på xenograftene har vært oppmuntrende, og at de positive resultatene har ført til fase III studiene som er omtalt i Baselga (1997), jf. punkt 4.3 ovenfor.

Genentech har anført at avvikene mellom resultatene fra dyreforsøkene og resultatene fra fase III er et eksempel på at dyreforsøkene ikke kan forutsi noe om virkningen på mennesker. Det er korrekt at resultatene fra dyreforsøkene har "byttet plass" med resultatene fra fase III studiene, dersom man ser bort fra de dreier seg om inkommensurable størrelser, henholdsvis prosentvis veksthemning og tid til sykdomsprogresjon. Som eksempel vises til at kombinasjonen antracyclin og trastuzumab i fase III ga den høyeste gjennomsnittlige tid til sykdomsprogresjon med 9 måneder, mens

denne kombinasjonen medførte en prosentvis lavere veksthemning av xenograftene enn kombinasjonen trastuzumab og paclitaxel. Sistnevnte kombinasjon hadde en kortere tid til sykdomsprogresjon i fase III enn kombinasjonen trastuzumab og antracykliner. Det vises til beskrivelsen side 50 som er inntatt i punkt 4.4 ovenfor.

Flertallet bemerker at det forhold at resultatene fra dyreforsøkene og fase III har "byttet plass" ikke hører til teknikkens stilling på prioritetsdagen. Oppfinnelseshøyden skal vurderes under forutsetning av at fagpersonen ikke har kunnskap om resultatene fra fase III studiene.

Genentech har videre anført at det var for få "paneler" representert i museestudiene.

Flertallet legger, i likhet med *mindretallet*, til grunn at dyremodellene i Baselga (1997) neppe hadde hatt noe større prediksjonsverdi dersom det hadde vært brukt et panel. Det vises til at panelene som er omtalt i Unger gjelder kreftceller fra National Cancer Institute. Resultatene fra dyreforsøkene ble første gang publisert i 1994. På det tidspunktet inneholdt ikke panelene fra National Cancer Institute brystkreft eller xenograft. Heller ikke i begynnelsen av 1995 inneholdt panelene HER2 overuttrykkende celler til xenograft.

Flertallet, i likhet med *mindretallet* legger til grunn at det i ett av flere xenograft forsøk omtalt i Baselga (1997), ble benyttet relevante HER 2 overuttrykkende celler.

Flertallet går ikke nærmere inn på Genentechs anførsel om at det var for få paneler. Denne anførselen ble fremsatt i replikken.

Flertallet bemerker for ordens skyld at EPO Technical Board of Appeal i avgjørelse av 5. juni 2012, sak nr. T 1859/08, som *mindretallet* viser til i sine merknader nedenfor, ikke vurderte oppfinnelseshøyde, kun om oppfinnelsen har nyhet. Flertallet kan derfor ikke se at noen av uttalelsene i den avgjørelsen kan tas til inntekt for oppfinnelseshøyde.

Flertallet legger etter dette til grunn at det ikke var noen store usikkerhetsmomenter knyttet til dyreforsøkene, som inngår som et av flere momenter ved vurderingen av om oppfinnelsen, som helhet, har oppfinnelseshøyde. Retten kommer tilbake til den endelige vurderingen i punkt 4.8.7 nedenfor.

Mindretallet, fagkyndig meddommer Henrik Lund har kommet til at det var betydelig usikkerhet knyttet til xenograft forsøkene i Baselga (1997). Fagpersonen har ikke tilstrekkelig forventning om å lykkes med forbedret klinisk effekt gjennom økt tid til sykdomsprogresjon, trekk g).

Mindretallet viser til at det er usikkert om effekten av paclitaxel ville bli forsterket i kombinasjon med trastuzumab, slik den ble i dyreforsøkene, jf. flertallets anførsel over.

Mindretallet minner om at spørsmålet er om det er stor usikkerhet. Størrelsen på usikkerheten skal vurderes konkret. Om usikkerheten er så stor at terskelen for om fagmannen med rimelig forventning om å lykkes ikke nås, har trekk g) oppfinnelseshøyde og patentet er gyldig.

Mindretallet bemerker at verken Voskoglou, Kraemer og Sedlacek, eller Unger, viste at det forelå prediksjon fra xenograft studier i sin alminnelighet. Xenografter kunne ikke forutse relasjon mellom tumorvekst i musene og klinisk tumor effekt hos pasienter. Mindretallet bemerker at oversiktsartiklene vurderer xenograft, mot fase II respons, ikke fase III. Tid til sykdomsprogresjon hos pasienter er en størrelse reservert for fase III. Fra fase II til fase III er det betydelig gjenværende usikkerhet, jf. Kola og Landis, side 712-713 hvor det står:

”The lack of efficacy might be contributing more significantly to therapeutic areas in which animal models are notoriously unpredictable such as CNS and oncology, both of which have relative higher failure rates of phase II and phase III.”

Kola og Landis, figur 2 på side 713 viser den betydelig gjenværende usikkerhet fra fase II til fase III.

Betegnelsen “notoriously unpredictable” mener mindretallet anviser stor usikkerhet. Kola og Landis, 2004, er som Voskoglou 2003 riktignok utgitt etter prioritetsdagen, men mindretallet legger i denne sammenheng ikke vesentlig vekt på dette. Om kjent teknikk om xenografters prediksjon til fase II var “notorisk upålitelig” i 2004, og bevist ikke prediktiv verken i 1986 eller i 2003, kan en neppe slutte at usikkerheten temporært var mindre, midt i 17 års perioden ved prioritet i 1997. Fra fase II til fase III er det i tillegg ytterligere gjenværende usikkerhet som eventuelt drar usikkerheten under “notorisk upålitelig”.

Kola og Landis, 2004, og Voskoglou 2003 ble fremlagt for retten uten at noen part anførte at de skulle unndras bedømmingen fordi de forelå etter prioritet.

Mindretallet bemerker også at fagpersonen, som bedømmer de foreløpige xenograft eksperimenter i Baselga (1997), vil være kjent med at funnene ikke har noe støtte som prediktive hos andre forskere (Voskoglou, Kraemer og Sedlacek, Unger). Disse oversiktene vurderer teknologien xenograft og prediksjon til klinisk effekt. Ingen støtte hos fagfeller gir vanligvis stor usikkerhet når det gjelder forventning. At oppfinneren tar en stor risiko i vår sak ved å gå direkte til fase III fra dyreforsøk, kan etter mindretallets oppfatning ikke baseres på at de xenografe studiene var “ikke usikre” eller “oppmuntrende”. Den konkrete vurderingen må sees fra gjennomsnittsfagpersonens perspektiv som er at xenograft studier var enten ikke prediktive eller notorisk upålitelige ved prioritet. Usikkerheten var uvanlig stor.

Flertallet henviser til en tidligere oversiktsartikkel fra Baselga og Mendelsohn, "Receptor blockade with monoclonal antibodies as anti-cancer therapy", *Pharmacology and Therapeutics*, 1994, (heretter Baselga og Mendelsohn, (1994), som viser til muse HER2

antistoffer "have shown promising preclinical activity" . *Mindretallet* vil anføre at HER2 antistoffer fra andre dyr har begrenset eller liten betydning. Baselga (1997) kan ikke reprodusere xenograft funn ved bruk av kaninantistoff mot en alternativ epitop av HER2. Bruk av alternative HER2 antistoff som til dels er omtalt i Baselga (1997), bidrar heller til usikkerhet for fagpersonen.

Mindretallet vil være uenig i flertallets anførsel om at resultatene fra fase II studiene (med trastuzumab alene) var "oppmuntrende", og at de positive resultatene "har ført til" fase III studiene som er omtalt i Baselga (1997), jf. punkt 4.3 ovenfor.

Mindretallet bemerker at "oppmuntrende" og "positive" er helt vanlig sjargong og brukes nesten uten unntak når fagpersoner skriver om egne resultater. Det hører til fagets alminnelige kunnskap at negative resultater og mindre oppløftende beskrivelser av forskning, er langt sjeldnere, spesielt i oversiktsartikler som nærmeste mothold er. *Mindretallet* vil legge mindre vekt på Baselga (1997)s bruk av adjektiv, som ledesnor for konkret tolkning av det objektive funn eller resultat, som omtales. Noe skepsis for positivisme, særlig i forskningsresultater som adresserer fagområder som ligger nære i tid til sensasjonelle gjennombrudd, skal utøves. Nærmeste mothold bruker nesten utelukkende positive adjektiv om egne og andres funn (ca. 20-25 ulike positive adjektiv) , men bare 3-4 negative, de fleste knyttet til dårlig prognose ved HER2 brystkreft.

Den konkrete vurdering av nærmeste motholds omtale av trastuzumab i fase II monoterapi, som "oppmuntrende" og "positive" som flertallet angir, er ikke presis. Baselga (1997) sier om trastuzumab i klinisk monoterapi, at forbindelsen "is clinically active", se Baselga (1997) side 46. "Klinisk aktiv" vil nesten være synonymt med skuffende i denne sammenheng.

Mindretallet viser konkret til resultatet fra fase II studien med trastuzumab i monoterapi som viste en effekt på ca. 11.5 % og var etter mindretallets syn skuffende. Monoterapi med trastuzumab fortsetter etter dette ikke for behandling av metastatisk brystkreft. Svak effekt og lav toksisitet viser at cytotoxisk effekt er utilstrekkelig.

Mindretallet synspunkt her støttes også av vitnet Barret Lee, som refererte til Genentechs egne vurderinger av fase II dataene av trastuzumab i monoterapi som skuffende.

Mindretallet bemerker at det ikke er grunn til å dele flertallets oppfatning om at xenograft resultatene "har ledet til" fase III studien. Det er uklart hva som menes i Baselga (1997) med "har ledet til", ("have led to"). Det kan fremstå som en påstand for Baselgas regning, og som ikke kan etterprøves. Det er ukjent hvilke hensyn Genentech la til grunn for videre forskning og design av fase III studien og Baselgas spekulasjon er etter mindretallets vurdering uten betydning.

Mindretallet viser til en fase II studie med trastuzumab i kombinasjonen med cisplatin, som er et annet legemiddel med en annen virkningsmåte. Cisplatin kombinasjon med trastuzumab gir ikke xenograft studiene mindre usikkerhet og kan ikke ha bidratt vesentlig til en fase III studie med paclitaxel, antracykliner, cyclofosfamid og trastuzumab. Spranget for sammenheng er for stort og legemidlene ulike.

Mindretallet går over til å vurdere Genentechs anførsel knyttet til avvikene mellom resultatene fra dyreforsøkene og resultatene fra fase III studiene. Det vil si at resultatet fra fase III studiene var det motsatte resultat av xenograft studier. *Mindretallet* vil peke på at forskjellene i tabellen i beskrivelsen på side 50 er svært store. Flere måneder forskjell i tid til sykdomsprogresjon i brystkreft med spredning er en betydelig forskjell for teknisk trekk g).

Mindretallet er ikke enig med flertallet i at dette inverse forhold ikke kan tillegges vekt fordi fagperson ikke kjenner resultatet av studien. Genentechs anførsel var at *resultatene* fra dyreforsøkene og fase III har "byttet plass".

Mindretallet bemerker at det er korrekt at resultatene har byttet plass og at dette er en "post facto" anførsel, men det viser med tydelighet at xenograftene ikke har prediksjon for endepunktene tid til sykdomsprogresjon i en fase III studie.

Mindretallet bemerker også at Baselga (1997) selv ikke kan reprodusere egne xenografe resultater når de publiseres med bedre metoder, bl.a. med flere mus noen få måneder etter prioritet. Her var ikke forskjell mellom kombinasjoner med trastuzumab. Forskjellene mellom antistoff kombinert kjemoterapi og kjemoterapi alene, beholdes. Det vises til Baselga mfl.[. : *Recombinant Humanized Anti-HER2 Antibody (Herceptin) Enhances the Antitumor Activity of Paclitaxel and Doxorubicin against HER2/neu Overexpressing Human Breast Cancer Xenografts", Cancer Research 58. 2825-2831. July 1, 1998, (heretter Baselga (1998)).

Mindretallet legger til grunn at fagpersonens problem omfatter både forbedret effekt og bivirkning, jf. punkt 4.5 ovenfor om fagpersonens problem. Om Baselgas xenograft studier hadde noen relasjon til designet, skulle dette eventuelt lede til at flere pasienter testes ut med fra xenograft studiene antatt beste terapi paclitaxel og trastuzumab. Det motsatte er tilfellet.

Mindretallet mener det kan utledes av nærmeste mothold Baselga (1997) at Genentech designet fase III studien uavhengig av xenograft studiene, der Baselga angir at paclitaxel har sterkest virkning. Fagpersonen er klinisk onkolog og vil observere at fase III designet primært tester om trastuzumab kan forbedre responsen av kjemoterapi med antracykliner og cyclofosfamid. Ny terapi testes mot kontroll (Baselga (1997), side 47:

” In this ongoing study, patients are randomized to one of two treatment arms: the active arm, which consists of rhuMoAb HER2 in combination with cytotoxic chemotherapy: or the control arm, which consists of cytotoxic chemotherapy alone. ”

Antracykliner og cyclofosfamid er angitt som AC i Tabell 2, paclitaxel er angitt som PACLITAXEL i Baselga (1997).

Fagpersonen vil vite at førstevalget ved metastatisk brystkreft var såkalt AC som er anthracyclin - enten doxorubicin eller epirubicin - og cyclofosfamid. Fordelingen av pasienter til behandlingsgruppene styres ikke av pekere fra xenograft studiene men primært, men ikke alene, av tidligere antracyclin eksponering av i såkalt ”adjuvant setting”, Baselga (1997) angir dette (side 47):

”Patients receive one of two chemotherapy regimens for a minimum of six cycles: cyclophosphamide and doxorubicin or epirubicin if patients have not received anthracycline therapy in the adjuvant setting or paclitaxel, if patients have received anthracycline therapy in the adjuvant setting. Because anthracyclines are widely used in the adjuvant setting, it is likely that a significant number of patients will be treated with paclitaxel ± rhuMoAb HER2”

Mindretallet tolker designet slik at oppfinnelsen primært tok sikte på å vise at trastuzumab forbedret AC (antracyclin + cyklofosfamid). Fagmannen som er klinisk onkolog vil kjenne hva slags terapi som er førstevalg både i adjuvant og ved metastatisk brystkreft terapi og vil tolke ”it is likely that a significant number of patients will be treated with paclitaxel ± rhuMoAb HER2” til å bety at det antas at et tilstrekkelig antall pasienter tildeles til paclitaxel ± rhuMoAb HER2 gruppen for at studien kan få statistisk styrke til å vise forskjell også i denne gruppen. Det skal ikke forstås slik at pasientantallet reduseres i paclitaxel ± rhuMoAb HER2 gruppen fordi foreløpige xenograft studier viser høyere xenograft virkning for paclitaxel over antracyclin. Antracyclin brukes ikke i monoterapi i fase III som i xenograftene.

Xenograft studiene er irrelevante for pasientfordelingen i studien, faktisk blir flere pasienter allokert til standard regimet AC enn til Paclitaxel i kombinasjon med trastuzumab. At det blir slik, kan ”post facto” sees fra resultatene, men kan også delvis utledes fra fagpersonens generelle kjennskap om beste terapi AC før prioritet og standard brystkreft behandling. En farmakolog vil ikke på en god måte kunne designe oppfinnelsens fase III studie.

Mindretallet er enig med flertallet i at en av xenograft modellene brukt i Baselga (1997) er relevant, biologisk modell fordi den har HER2 overekspressjon. Men *mindretallet* anfører at trekk g) "tid til sykdomsprogresjon" ikke er en funksjon av dyremodell/celletype, men at ”økt tid” i trekket g) ikke kan utledes fra forsøket. *Mindretallet* bemerker at alle xenograft vil bruke relevant tumor modell.

Mindretallet viser til at mens xenograft, slik anført i Voskoglou, Kraemer og Sedlacek, Unger, refererer til validerte tester med xenograft i regi av NIH, er Baselgas bruk av BT-474 xenograft ikke validert og representerer av den grunn usikkerhet i relasjon til reproduserbarhet. Flertallets vurdering av at paneler ikke gir mer nytte kan ikke klart utledes av Voskoglou, Kraemer og Sedlacek, Unger.

Mindretallet vil avslutningsvis i den konkrete vurderingen bemerke at motholdet Baselga (1997) også har tekniske utfordringer som kan være krevende for fagpersonen om gjennomsnittskompetanse tillegges teamet. Fagpersonen kan ikke antas å være ekspert på xenografe studier, deres betydning, styrker og svakheter, spesielt fordi det ikke brukes xenograft paneler, men ikke-validerte xenograft med HER2 overekspressjon.

Mindretallet bemerker at i den grad fagpersonen benytter helt ordinær vitenskapelig metode, som å vurdere utvalg og antall dyr benyttet, doser og administrasjonsformer, vil resultatene fremstå som foreløpige og usikre. Opplysninger om antall dyr er ikke opplyst utover det at "dyr" brukes i flertall ("animals").

Det er observert tumor vekst hemming kun rundt ett tidspunkt (35-39 dager) etter etablert xenograft. Xenograft svulster vokser hele tiden over 30-60 dager uansett behandling, men tid til sykdomsprogresjon hos pasienter ved metastatisk HER2 kreft tar måneder til år. jf.

4.4.3. Spontane endringer i humane HER2 svulster som kan lede til tilbakefall og sykdomsprogresjon, kan ikke vurderes i hurtigvoksende xenograft tumorer. Det er ikke tolkbare kvantitative angivelser av grad av forsvinning av xenograft utover at flere xenograft forsvinner. Det oppgis heller ikke angivelse av tidspunkt for xenograft eradikasjon (forsvinning). For nye kombinasjoner i ny xenograft model, gir dette usikkerhet.

Doseringen av paclitaxel er ulik (intravenøst og intraperitonealt) i forhold til den kliniske fase III studien som kan tenkes å gi ulik biotilgjengelighet. Paclitaxel sammenlignes med antracyclin i den grad det er relevant for å vurdere hvilken forbindelse som gir hemming i xenograft, men fase III designet bruker en annen sammenligningskombinasjon og en annen dose, (antracyclin kombinert med cyclofosamid). Det angis ikke bivirkninger i dyrene for noen av substansene i xenograft studier, utover at overlevelse og vekt er uforandret, det observeres ikke mer bivirkninger i dyrene ved å legge til trastuzumab til de andre to substansene. Det kan derfor ikke sluttet noe om kliniske bivirkninger hos mennesket eller hvordan dette vil bli i fase III.

Mindretallet mener de metodologiske svakhetene med eksperimentene i Baselga (1997) vil gi usikkerhet for fagpersonen, selv med farmakologisk og klinisk onkologisk kompetanse.

Mindretallet vil anføre noen ytterligere vurderingsmomenter som er behandlet i EPO Technical Board of Appeal i avgjørelse av 5. juni 2012, sak nr. T 1859/08, under vurdering av om trekket ”økt tid til sykdomsprogresjon” har nyhet. I den avgjørelsen fra Technical Board of Appeal er det i punkt 21 antatt at en ikke kan slutte fra angivelse av designet i nærmeste mothold til klinisk nytte i form av ”økt tid til sykdomsprogresjon”.

”As for the planned or ongoing phase III clinical trial, it cannot be directly or unambiguously derived from these trials (see Fig 2 of D1 (Baselga (1997))) that a therapeutic effect is obtained, let alone one translating into increased time to disease progression”.

EPO Technical Board of Appeal avviser at designet uten videre anviser trekk g) løsningen og antar at en heller ikke kan utlede noen slik sammenheng "let alone one translating into increased time to progression”.

EPO Technical Board of Appeal vurderte heller ikke xenograft data til å kunne predikere økt tid til sykdomsprogresjon. *Mindretallet* viser til punkt 23.:

” Turning to the remaining documents before the board, both documents D2 and D3* deal with a rodent xenograft model wherein the antibody MoAb 4D5 (against the HER2 receptor) is used in combination with paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. There is no description in these documents of the treatment of a human patient nor any disclosure of a biological effect translating into an increased time to disease progression.”

* D2 omtaler xenograft HER2 + og D3 er Baselga og Mendelsohn, (1994) omtalt i 1.4. søknadshistorikken.

Mindretallet viser samlet til at oppfinnelsens tekniske effekt, trekk g), tid til sykdomsprogresjon (TTP), ikke kan utledes av tumor inhibisjon eller tumor eradikasjon i xenograft studier. Det er ikke tilstrekkelig kjent direkte relasjon mellom tumor volum/areal i xenografter og tid til sykdomsprogresjon hos menneske, og terskelen for å gi fagpersonen rimelig forventning i å lykkes med oppfinnelsens trekk g) nåes ikke.

Mindretallet bemerker at terskelen heller ikke nåes med kombinasjon av mothold, eller med henvisning til andre legemidler, andre forbindelser. Tolkningen av disse skal ikke baseres på bruk av beskrivende adjektiv, der resultatene er usikre eller sågar negative. En invers relasjon mellom tumor volum i dyr og tid til progresjon hos menneske var ikke kjent teknikk før prioritet. Fagpersonen kunne ikke fra xenograft studier, ha en rimelig forventning om å lykkes med patentets løsning, klinisk forlenget tid til sykdomsprogresjon.

Mindretallet syn støttes av vitneforklaringer og andre fremlagte kilder. *Mindretallet* viser i denne forbindelse til Barret Lee som vitnet for retten at TPP er en terminologi og et mål som utelukkende tilhører klinisk behandling og er i bruk nærmest utelukkende i randomiserte fase III, studier. Tid til progresjon er tid til tumor progresjon hos pasient: fra

randomisering i en klinisk prospektiv studie til sykdoms progresjon. Det vises til Barrett Lee, side 29, avsnitt 107 og til side 31, avsnitt 113 og 114. Det gjenstår ytterligere usikkerhet fra et resultat i fase III og klinisk nytte i bruk for pasienter, slik trekk b) anviser.

Mindretallet er samlet kommet frem til at det var betydelige usikkerhetsmomenter i tolkningen av Baselgas (1997) xenograft studier for fagpersonen, uavhengig av de relative effektene i xenograftene. På prioritetsstidspunktet i 1997 var det ikke kjent teknikk at økt tid til progresjon av kreftsykdom hos menneske kunne utledes fra hastighet eller grad av tumor vekst, eller tumoreradikasjon i mus. Prediksjonen var heller ikke gyldig for fase II effekter. Mer usikkerhet gjenstår og vurderinger skal gjøres minst mot fase III. Kjent teknikk var at xenograft studier før og etter prioritet ikke hadde prediksjon for senere antitumor effekt hos menneske. Usikkerheten er dokumentert ved forskere i 1986 og vedvarer til det retten har får dokumentert til 2004, hvor den anses notorisk usikker. Det er vanskelig å fortolke sikkerheten slik at i 1997 ble usikkerheten temporært redusert for deretter å gjenoppstå, basert på et xenograft forsøk.

Mindretallet viser avslutningsvis til trekk h) om redusert myokard dysfunksjon viser til at det er ikke er noen sammenheng mellom toksisitet xenografts til kliniske bivirkninger. Fagpersonen skal, etter mindretallets syn, vurderer toksisitet som en del av fagpersonens problem, jf. mindretallets merknader i punkt 4.5 ovenfor. Toksisitet i xenografts har enda lavere prediksjon, for kliniske bivirkninger hos mennesket, selv der substansene som testes, ikke har samme virkningsmekanisme. Det kan heller ikke slutes a priori at to forbindelser som virker på ulik sted i kreftcellen, nødvendigvis har en økt effekt og mindre bivirkning. Et slikt forhold må testes ved eksperimentering.

Mindretallet kommer tilbake til den endelige vurderingen i punkt 4.8.7 nedenfor.

4.8.4. Trekk f), "og ikke i kombinasjon med et antracyklin-derivat".

Genentech har anført at det negative trekket i krav 1, ovenfor kalt trekk f), "og ikke i kombinasjon med et antracyklin-derivat", bidrar til oppfinnelseshøyde.

Ved denne vurderingen har retten delt seg i et flertall og et mindretall.

Flertallet, rettens leder og fagkyndig meddommer Arne Lund Kvernheim kan ikke se at det negative trekket, "og ikke i kombinasjon med et antracyklin-derivat", bidrar til oppfinnelseshøyde. Det vises til at trekket er foregrepet i Baselga (1997). Det vises til flertallets merknader i forskjellsvurderingen i punkt 4.4.2 ovenfor.

Spørsmålet om det forelå teknisk fordom mot å ta bort antracykliner har vært fremme under prosedyren for tingretten. Spørsmålet om fordom er et objektivt skjønnsmoment som det bare er aktuelt å vurdere hvis retten er i tvil om oppfinnelseshøyde. *Flertallet* er ikke i

tvil om at det ikke foreligger oppfinneshøyde, se nærmere punkt 4.8.6 nedenfor. Det er derfor ikke nødvendig for flertallet å vurdere om det forelå en fordom mot ikke å kombinere trastuzumab med antracykliner.

Mindretallet, fagkyndig meddommer Henrik Lund bemerker at patentets trekk f) i liten grad ble berørt av partene i retten.

Mindretallet mener ordlyden i patentets krav 1, kan tillate flere aktive forbindelser. Basisdokumentet nevner cyclofosamid og en slik forbindelse er ikke ekskludert i kombinasjoner med trastuzumab alene eller i kombinasjoner hvor paclitaxel inngår. Disclaimer trekket f) er tillatt i hht. Patentretningslinjene 4.13.

Det negative trekket foregripes ikke av Baselga (1997) ved at en av flere mulige forbindelser i Krav 1 som kan ha vern, paclitaxel i monoterapi med trastuzumab i monoterapi, (P + T), som derved ikke inneholder anthracyclin, er angitt i motholdet. Kun deler av Krav 1s verneområde er da foregrepet.

Spørsmålet for *mindretallet* blir videre om trekk f) kan ha nyhet ved at gjenværende gjenstand ikke kan beskrives tydeligere eller mer konsist ved hjelp av ytterligere positive trekk. *Mindretallet* finner at krav 1 gir beskyttelse for de ovenfor angitt mulige kombinasjoner med trastuzumab og paclitaxel uten at ytterligere spesifisering av positive trekk er påkrevet.

Mindretallet finner etter dette at disclaimer trekk f) har nyhet.

Mindretallet støtter sitt syn på at patentet ikke kun omhandler 2 forbindelser eller at det skal forstås slik. Ordlyden og beskrivelse på side 50 i søknaden angir ikke at flere forbindelser er utelukket:

”Disse data antyder at kombinasjonen av anti-ErbB2-antistoffbehandling med kjemoterapi øker betydelig den kliniske fordel, vurdert ved responsrater og evaluering av sykdomsprogresjon. På grunn av de økte hjerte bivirkninger av doxorubicin eller epirubicin kontraindikerer imidlertid anvendelse av antrasykliner med anti-ErbB2-antistoffterapi, tatt i betraktning risiko og fordel, favoriserer resultatene kombinert behandling med "HERCEPTIN" og paclitaxel ("TAXOL")".

Mindretallet tolker ordlyden at Krav 1 på side 50 omhandler kjemoterapi uten nærmere angivelse at dette er en (1) forbindelse. Vurderingen ”anti-ErbB2-antistoffbehandling med kjemoterapi øker betydelig den kliniske fordel, vurdert ved responsrater og evaluering av sykdomsprogresjon”, utelukker ikke at ulike forbindelser som er kjemoterapi, kan legges til antistoffet, eksempelvis cyclofosamid, el. lign.

Mindretallet viser også til Patentstyrets avgjørelse 22. oktober 2014 der Patentstyret uttalte at "et ytterligere terapeutisk middel" var upresist og anførte under vurdering av nyhet at trekket "ytterligere terapeutisk middel":

" - - - som i seg selv også kan være et middel kjent anvendt til den samme sykdommen." [Patentstyrets vedtak 22. oktober 2014, side 5 nederste avsnitt første punktum.

Patentstyret uttalte under vurdering av oppfinnelseshøyde:

"- - -. Vi mener at det vil være nærliggende for fagmannen å kombinere kombinasjonen i D1, [Baselga (1997)], med et hvilket som helst ytterligere terapeutisk middel, da det er velkjent for fagmannen å teste ut ulike kombinasjoner - - - ." [Patentstyrets vedtak 22. oktober 2014, side 6 fjerde siste avsnitt siste punktum.]

Mindretallet har notert at innskuddet "et ytterligere terapeutisk middel" ble fjernet fra krav 1 etter Patentstyrets avgjørelse, ved brev 9. juni 2015, jf. søknadshistorikken i punkt 1.4 ovenfor. Men *mindretallet*, i motsetning til flertallet, vurderer at dette ikke har betydning for tolkning av krav 1.

Slike kombinasjoner, der flere forbindelser er lagt til paclitaxel og trastuzumab, hadde imidlertid ved prioritet ikke vist teknisk effekt. Slike kombinasjoner der paclitaxel og trastuzumab kombineres med ytterligere midler ble tatt i bruk etter prioritet, der tilleggsforbindelsen eks. er cyclofosfamid.

Kombinasjoner i krav 1 skal oppfylle minst ett (1) teknisk trekk, økt tid til sykdomsprogresjon. En avgrenset gruppe av kombinasjoner av antistoff med paclitaxel, hvorav en er foretrukket og beskrevet i det positive trekk e), kan ikke tillegges antracykliner (trekk f). Slike kombinasjoner, med eller uten andre forbindelser, men med antistoff og uten antracykliner skal oppfylle to (2) tekniske trekk, økt tid til sykdomsprogresjon og redusert myokard dysfunksjon. Kombinasjonen i trekk e) skal vise både økt tid til sykdomsprogresjon og redusert myokard dysfunksjon. Andre kombinasjoner der paclitaxel inngår likeså. Tilknytningen endres ikke om det negative trekket f) som utelater antracykliner vurderes nytt, oppfinnerisk eller ikke, eller sågar fjernes fra patentet.

De tekniske trekk til e) er etter *mindretallets* oppfatning heller ikke knyttet til fravær av ikke vernede kombinasjoner inneholdende antracykliner, som flertallet angir. Disclaimer kan gi bedre relativisering av teknisk trekk h) redusert myokard dysfunksjon,

Mindretallet anser at dersom trekket er nytt har trekket f) også oppfinnelseshøyde.

Trekket gir forbedring av kjent teknikk i klinisk kreftbehandling ved å representere en klinisk kontraindikasjon, noe som skal vurderes ikke å brukes i behandlingen av pasienter. En kontraindikasjon mot bruk av antracyklin i kombinasjon med trastuzumab finnes ikke i Baselga (1997), hverken i xenograftstudier, fase III designet eller øvrige mothold. Fase III designet angir ikke som trekk e) og f) sett samlet, at P+T og ikke A + T testes hos de HER2 positive pasientene. P + T og A + C + T testes (C er cyclofosfamid).

Mindretallets syn på det objektive skjønnsmomentet fordom er at retten ikke kan tilfredsstillende vurdere fordoms elementets betydning fra prosedyrene. Partenes anførsler er ufullstendige.

Mindretallet bemerker at Baselga (1997) omtaler og refererer til at antracykliner klinisk, har økt sensitivitet i HER2 overekspressiv brystkreft, Det retrospektive datagrunnlaget for HER2 sensitivitet som angitt i Baselga (1997) var samlet sterkere for antracykliner enn for paclitaxel før og ved prioritet, dvs. før substansene var testet prospektivt. Baselga (1997) foreslår ikke hypoteser som endrer en eventuell fordom om at antracyklin kombinasjoner med antistoff er inferiorer til kombinasjoner med paclitaxel. Forskjell i tumor inhibisjon, tumoreradikasjon og toksisitet er ikke vist hverken før Baselga (1997), eller etter prioritet (Baselga 1998).

Baselga (1997) opprettholder snarere en fordom mot å utelate antracykliner i klinikken. Avslutningsvis kan man si at det gir oppfinneren bedre vern for eneretten om patentet harmoniserer med de regulatoriske krav på legemiddelområdet hva gjelder mulighet for å legemiddelterapien realisert i markedet og derigjennom bli tilgjengelig for kreftpasienter. De regulatoriske krav anbefaler at ny terapi vurderes mot antatt beste tilgjengelige terapi. Patentet, inklusive antracyklin negasjonen, speiler de spesifikasjoner en kombinasjonsterapi måtte ha for å kunne bli vurdert som godkjennbar av legemiddelmyndighetene. Ny terapi skal sammenlignes med beste terapi, som ville være en kombinasjon med antracykliner. Terapien må være minst like god eller bedre enn eksisterende terapi.

Om det foreligger en fordom, ville det derfor etter *mindretallets* syn foreligge en teknisk fordom mot å ta bort antracykliner.

4.8.5. Redusert myokard dysfunksjon.

Genentech har anført at det siste trekket i krav 1, trekk h), "reduert myokard dysfunksjon sammenlignet med kombinert administrering av antistoffet og antracyklin-derivater," er sentralt for vurdering av oppfinneshøyde.

Genentech har anført at myokard dysfunksjon var en uventet effekt som ikke kunne forutsies på prioritetsdagen.

Ved vurderingen av om trekk h), redusert myokard dysfunksjon, bidrar til oppfinnelseshøyde, har retten delt seg i et flertall og et mindretall.

Flertallet, rettens leder og fagkyndig meddommer Arne Lund Kvernheim legger til grunn at den tekniske effekt som gir nyhet til en oppfinnelse, er en teknisk effekt som er ny i forhold til kjent teknikk. Trekk h) om redusert myokard dysfunksjon henviser imidlertid til den tekniske effekt av kombinasjonen trastuzumab og antracykliner som ikke tilhører kjent teknikk. Resultatet av fase III studiene ble først kjent etter prioritetsdagen.

Flertallet viser videre til at trekk h), "redusert myokard dysfunksjon for kombinasjonen av trastuzumab og antracykliner", heller ikke er en effekt av oppfinnelsen som søkes vernet. Flertallet viser til at den tekniske effekt som søkes vernet gjennom oppfinnelsen er økt tid til sykdomsprogresjon. Det vil si økt tid til sykdomsprogresjon sammenlignet med behandling av paclitaxel alene. Flertallet antar at det ikke er nødvendig å søke vern for det negative, nemlig at kombinasjonen trastuzumab og paclitaxel ikke hadde større negative bivirkninger enn det som kunne aksepteres, jf. beskrivelsen side 50, jf. punkt 4.4.4 ovenfor.

Flertallet viser i denne forbindelse til Baselga (1997) som omtaler formålet med fase III studiene hvor det står:

" - - . The main goal of this study is to determine whether the addition of this anti-HER2 increases the time to disease progression compared with the group of patients treated with antibody alone." [Baselga (1997) side 47, venstre spalte nederst. Rettens kursiv.]

Retten legger til grunn at "antibody" i Baselga (1997) på side 47 venstre spalte nederst er feilskrift for "chemotherapy". Det gir ikke mening å vise til behandling med trastuzumab alene siden det ikke er omfattet av fase III studiene.

Flertallet legger til grunn at den tekniske effekt som gir oppfinnelsen nyhet, er økt tid til sykdomsprogresjon sammenlignet med paclitaxel alene, sammenholdt med det forhold at kombinasjonen samlet sett gir en bedre behandlingsmåte uten uakseptabel hyppighet av myokard dysfunksjon. Det vises til den tekniske effekt av oppfinnelsen omtalt i punkt 4.4.3 ovenfor.

Flertallet viser i denne forbindelse til at Patentstyret, da den tok stilling til stamsøknaden i avgjørelse 2. desember 2008, la til grunn at den tekniske effekt knyttet til fravær av antracykliner i krav 1 ikke kunne bidra til nyhet:

--

En innføring av en disclaimer i kravet om at det kjemoterapeutiske midlet ikke skal være et antrasyklinderivat og at anti-ErbB2 antistoff -medikamentet ikke skal tas i kombinasjon med et antracyklinderivat for dermed å redusere myokard dysfunksjon som er en negativ bivirkning av antrasyklinderivatet, gjør ikke søknadsgjenstanden ny, da redusert myokard dysfunksjon er knyttet til fravær av antrasyklinderivater og ikke til den terapeutiske behandlingen som søkes vernet i foreliggende patentkrav.

--

Annen avdeling tok ikke stilling til om virkningen som oppnås ved oppfinnelsen, i stamsøknaden, hadde oppfinneshøyde idet Annen avdeling fant at oppfinnelsen ikke hadde nyhet. Det vises Annen avdelings avgjørelse av stamsøknaden 27. mai 2010.

Flertallets konklusjon er etter dette at trekk h), redusert myokard dysfunksjon, ikke bidrar til oppfinneshøyde.

Mindretallet, fagkyndig meddommer Henrik Lund har kommet til trekk h), redusert myokard dysfunksjon, har oppfinneshøyde.

Mindretallet legger til grunn at det følger av tolkningen av krav 1 at det positive trekk e) hvori inngår kombinasjoner med paclitaxel og trastuzumab, skal ha to tekniske trekk, hvorav ett er redusert myokard dysfunksjon. Trekk h) skal oppfylles for trekk e).

Redusert myokard dysfunksjon henviser ikke til trekk f), fravær av antracykliner. *Mindretallet* viser til punkt 4.4.3 ovenfor hvor det fremgår at en positiv teknisk effekt uten uakseptable bivirkninger er påvist for kombinasjonen trastuzumab og paclitaxel.

Å anta at teknisk trekk er alene knyttet til fravær av antracykliner og derved åpenbar fordi antracykliner har kjent og kraftig myokard dysfunksjon, er etter *mindretallets* syn en feil tolkning av trekket h).

Mindretallet er derfor uenig med flertallet i at trekk h) ikke kan bidra til høyde fordi trekket ikke er en effekt av oppfinnelsen som søkes vernet. Påvisning av klinisk *redusert* myokard dysfunksjon av vernet kombinasjon trastuzumab og paclitaxel, har selvstendig oppfinneshøyde. At begge tekniske trekk har nyhet har ikke betydning for vurderingen. Begge tekniske effekter oppnås for trekk e). Om det er kjent teknikk at paclitaxel kombinasjoner har redusert myokard dysfunksjon relativt til antracyclin kombinasjoner, eller om sistnevnte kombinasjoner er utenfor verneområdet, er uten betydning.

Kombinasjoner av trastuzumab med antracykliner og cyclofosfamid oppnår for øvrig lengst tid til sykdomsprogresjon.

Mindretallet deler ikke flertallets anførsel om at det ikke tilhører fagpersonens objektive problem å vurdere bivirkninger ved fremstilling av ny toksisk kombinasjonsterapi for metastatisk brystkreft behandling. Mindretallets vurdering av det objektive problem er inntatt i 4.5 Det objektive tekniske problem. Hva gjelder myokard dysfunksjon spesielt, hørte det i særlig grad til fagpersonens problem da alle legemidler kombinasjoner i motholdet, paclitaxel, antracycliner, cyclofosfamid hadde kjente bivirkninger fra hjertet (jf.4.8.2 Kombinasjonsoppfinnelser og beskrivelser fra Norsk Legemiddelhåndbok). Økt frekvens av hjertebivirkninger av trastuzumab var ikke kjent teknikk, men var ikke usannsynlig, spesielt i kombinasjon med legemidler med kjent myokard dysfunksjon.

4.8.6. Objektive skjønnsmomenter.

Genentech har anført objektive skjønnsmomenter til støtte for oppfinnelseshøyde. Det vises til gjengivelse av Genentechs anførsler i punkt 2 ovenfor.

De objektive skjønnsmomenter får betydning hvis det er tvil om det foreligger oppfinnelseshøyde eller ikke.

Flertallet, rettens leder og fagkyndig meddommer Arne Lund Kvernheim er ikke i tvil om at det ikke foreligger oppfinnelseshøyde. Det er derfor ikke nødvendig for flertallet å vurdere de objektive skjønnsmomenter.

Mindretallet, fagkyndig meddommer Henrik Lund er ikke i tvil om det foreligger oppfinnelseshøyde. Det er derfor ikke nødvendig for mindretallet å vurdere de objektive skjønnsmomenter.

4.8.7. Oppsummering. Konklusjon.

Som nevnt har retten delt seg i et flertall og et mindretall når det gjelder den endelige vurdering av oppfinnelseshøyde.

Rettens flertall, rettens leder og meddommer Arne Lund Kvernheim, tar utgangspunkt i at oppfinnelseshøyden skal vurderes for oppfinnelsen som helhet hvor alle trekk skal vurderes i sammenheng. *Flertallet* legger vekt på at de fleste trekk i krav 1 er foregrepet i nærmeste mothold, Baselga (1997). Det vises til at selve fremgangsmåten fremgår uttrykkelig av Baselga (1997). Det dreier seg om en kombinasjonsoppfinnelse med to forbindelser som tilhører kjent teknikk, og som har to ulike virkningsmekanismer.

Flertallet legger til grunn at når Baselga (1997) klart peker i retning av oppfinnelsen, er spørsmålet om det forelå store usikkerhetsmomenter knyttet til om fagpersonen ville valgt kombinasjonen i oppfinnelsen med rimelig forventning om suksess. Det vil si en rimelig forventning om å tilveiebringe en bedre behandling for brystkreft. Flertallet kan ikke se at

det forelå store usikkerhetsmomenter. Paclitaxel var godkjent som legemiddel for kreftbehandling. Trastuzumab var ikke godkjent som legemiddel på prioritetsdagen, men resultatene fra kliniske fase II studier er omtalt i Baselga (1997), som også gir fagpersonen informasjon om at man var gått videre til fase III studier hvor trastuzumab ble testet i samme kombinasjon som i oppfinnelsen. Det vises videre til at det forelå vellykkede dyreforsøk før man gikk videre med kliniske forsøk i fase II med trastuzumab alene. Dyreforsøkene viste at trastuzumab forsterket effekten av paclitaxel. Flertallet viser videre til kliniske forsøk i fase II med trastuzumab i kombinasjon med cisplatin, hvor trastuzumab forsterket effekten av cisplatin.

Flertallet konklusjon er etter dette at krav 1 ikke har oppfinnelseshøyde, og at vedtaket til KFIR er gyldig.

Mindretallet har kommet til at det foreligger oppfinnelseshøyde. En rekke trekk har nyhet og oppfinnelseshøyde. Mindretallet viser til at fagpersonen ikke hadde grunnlag for en rimelig forventning om å lykkes med å tilveiebringe en bedre behandling med brystkreft med de tekniske effekter som er dokumentert ved oppfinnelsen. Mindretallet viser til at dyreforsøkene har stor usikkerhet og ikke har tilstrekkelig prediksjonsverdi for med rimelig forventning å tilveiebringe en behandling med økt tid til sykdomsprogresjon og redusert myokardfunksjon ved metastatisk brystkreft.

Det avsies dom i tråd med flertallets konklusjon, og staten blir å frifinne.

5. Sakskostnader.

Staten har fått fullt medhold og har etter hovedregelen krav på å få erstattet sine sakskostnader fra motparten, jf. tvisteloven § 20-2 første ledd, jf. annet ledd. Retten finner ikke grunn til å gjøre unntak fra hovedregelen.

Statens prosessfullmektig har innlevert omkostningsoppgave med et salær på 161 675 kroner. Genentech har ikke hatt innvendinger mot salærets størrelse, som retten finner rimelig og nødvendig.

Begge parter har begjært meddommere, og er således solidarisk ansvarlig for rettens utlegg til meddommere, jf. rettsgebyrloven § 2 annet ledd. Men Genentech skal erstatte statens andel av utgifter til meddommerne. Salær til meddommere fastsettes senere i egen beslutning av retten. Det avsies derfor bare fastsettelsesdom om fordeling av utgiftene mellom partene.

Dommen er avsagt under dissens som det er redegjort for foran.

DOMSSLUTNING

1. Staten v/Klagenemnda for Industrielle rettigheter frifinnes.
2. Genentech Inc. dømmes til å betale staten v/Klagenemnda for Industrielle rettigheter sakskostnader med 161 675-
etthundreogsekstientusensekshundreogsyttifem-kroner innen 2-to-uker fra
forkynnelsen av denne dom.
3. Genentech Inc. plikter å erstatte statens utgifter til de fagkyndige meddommere.
Kostnadene til de fagkyndige meddommere fastsettes av retten i en særskilt
beslutning.

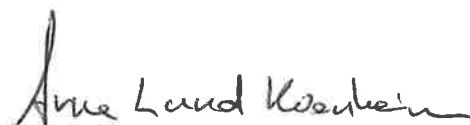
Retten hevet



Hilde Foyen Bruun



Henrik Lund



Arne Lund Kvernheim

Rettledning om ankeadgangen i sivile saker vedlegges.

DOMSSLUTNING

1. Staten v/Klagenemnda for Industrielle rettigheter frifinnes.
2. Genentech Inc. dømmes til å betale staten v/Klagenemnda for Industrielle rettigheter sakskostnader med 161 675-
etthundreogsekstientusensekshundreogsyttifem-kroner innen 2-to-uker fra
forkynnelsen av denne dom.
3. Genentech Inc. plikter å erstatte statens utgifter til de fagkyndige meddommere.
Kostnadene til de fagkyndige meddommere fastsettes av retten i en særskilt
beslutning.

Retten hevet



Hilde Foyen Bruun



Henrik Lund



Arne Lund Kvernheim

Rettledning om ankeadgangen i sivile saker vedlegges.

Rettledning om ankeadgangen i sivile saker

Reglene i tvisteloven kapitler 29 og 30 om anke til lagmannsretten og Høyesterett regulerer den adgangen partene har til å få avgjørelser overprøvd av høyere domstol. Tvisteloven har noe ulike regler for anke over dommer, anke over kjennelser og anke over beslutninger.

Ankefristen er én måned fra den dagen avgjørelsen ble forkynt eller meddelt, hvis ikke noe annet er uttrykkelig bestemt av retten. Ankefristen avbrytes av rettsferien. Rettsferie er følgende: Rettsferiene varer fra og med siste lørdag før palmesøndag til og med annen påskedag, fra og med 1. juli til og med 15. august og fra og med 24. desember til og med 3. januar, jf. domstoloven § 140.

Den som anker må betale behandlingsgebyr. Den domstolen som har avsagt avgjørelsen kan gi nærmere opplysning om størrelsen på gebyret og hvordan det skal betales.

Anke til lagmannsretten over dom i tingretten

Lagmannsretten er ankeinstans for tingrettens avgjørelser. En dom fra tingretten kan ankes på grunn av feil i bedømmelsen av faktiske forhold, rettsanvendelsen, eller den saksbehandlingen som ligger til grunn for avgjørelsen.

Tvisteloven oppstiller visse begrensninger i ankeadgangen. Anke over dom i sak om formuesverdi tas ikke under behandling uten samtykke fra lagmannsretten hvis verdien av ankegjensstanden er under 125 000 kroner. Ved vurderingen av om samtykke skal gis skal det blant annet tas hensyn til sakens karakter, partenes behov for overprøving, og om det synes å være svakheter ved den avgjørelsen som er anket eller ved behandlingen av saken.

I tillegg kan anke – uavhengig av verdien av ankegjensstanden – nektes fremmet når lagmannsretten finner det klart at anken ikke vil føre fram. Slik nekting kan begrenses til enkelte krav eller enkelte ankegrunner.

Anke framsettes ved skriftlig ankeerklæring til den tingretten som har avsagt avgjørelsen. Selvprosederende parter kan inngi anke muntlig ved personlig oppmøte i tingretten. Retten kan tillate at også prosessfullmektiger som ikke er advokater inngir muntlig anke.

I ankeerklæringen skal det særlig påpekes hva som bestrides i den avgjørelsen som ankes, og hva som i tilfelle er ny faktisk eller rettslig begrunnelse eller nye bevis.

Ankeerklæringen skal angi:

- ankeinstansen
 - navn og adresse på parter, stedfortredere og prosessfullmektiger
 - hvilken avgjørelse som ankes
 - om anken gjelder hele avgjørelsen eller bare deler av den
 - det krav ankesaken gjelder, og en påstand som angir det resultatet den ankende parten krever
 - de feilene som gjøres gjeldende ved den avgjørelsen som ankes
 - den faktiske og rettslige begrunnelse for at det foreligger feil
 - de bevisene som vil bli ført
 - grunnlaget for at retten kan behandle anken dersom det har vært tvil om det
 - den ankende parts syn på den videre behandlingen av anken
-

Anke over dom avgjøres normalt ved dom etter muntlig forhandling i lagmannsretten. Ankebehandlingen skal konsentreres om de delene av tingrettens avgjørelse som er omtvistet og tvilsomme når saken står for lagmannsretten.

Anke til lagmannsretten over kjennelser og beslutninger i tingretten

Som hovedregel kan en *kjennelse* ankes på grunn av feil i bevisbedømmelsen, rettsanvendelsen eller saksbehandlingen. Men dersom kjennelsen gjelder en saksbehandlingsavgjørelse som etter loven skal treffes etter et skjønn over hensiktsmessig og forsvarlig behandling, kan avgjørelsen for den skjønsmessige avveiningen bare angripes på det grunnlaget at avgjørelsen er uforsvarlig eller klart urimelig.

En *beslutning* kan bare ankes på det grunnlaget at retten har bygd på en uriktig generell lovforståelse av hvilke avgjørelser retten kan treffe etter den anvendte bestemmelsen, eller på at avgjørelsen er åpenbart uforsvarlig eller urimelig.

Kravene til innholdet i ankeerklæringen er som hovedregel som for anke over dommer.

Etter at tingretten har avgjort saken ved dom, kan tingrettens avgjørelser over saksbehandlingen ikke ankes særskilt. I et slikt tilfelle kan dommen isteden ankes på grunnlag av feil i saksbehandlingen.

Anke over kjennelser og beslutninger settes fram for den tingretten som har avsagt avgjørelsen. Anke over kjennelser og beslutninger avgjøres normalt ved kjennelse etter ren skriftlig behandling i lagmannsretten.

Anke til Høyesterett

Høyesterett er ankeinstans for lagmannsrettens avgjørelser.

Anke til Høyesterett over *dommer* krever alltid samtykke fra Høyesteretts ankeutvalg. Slikt samtykke skal bare gis når anken gjelder spørsmål som har betydning utenfor den foreliggende saken, eller det av andre grunner er særlig viktig å få saken behandlet av Høyesterett. – Anke over dommer avgjøres normalt etter muntlig forhandling.

Høyesteretts ankeutvalg kan nekte å ta til behandling anker over *kjennelser og beslutninger* dersom de ikke reiser spørsmål av betydning utenfor den foreliggende saken, og heller ikke andre hensyn taler for at anken bør prøves, eller den i det vesentlige reiser omfattende bevisspørsmål.

Når en anke over kjennelser og beslutninger i tingretten er avgjort ved kjennelse i lagmannsretten, kan avgjørelsen som hovedregel ikke ankes videre til Høyesterett.

Anke over lagmannsrettens kjennelse og beslutninger avgjøres normalt etter skriftlig behandling i Høyesteretts ankeutvalg.



OSLO TINGRETT

DOM

Avsagt: 08.09.2017 i Oslo tingrett,

Saksnr.: 16-135025TVI-OTIR/01 og 16-141308TVI-OTIR/01

Dommer: Tingrettsdommer Inger Kjersti Dørstad

Meddommere: Professor Sverre Arne Sande
Professor Johan Kristofer Engblom

Saken gjelder: Krav om at patent NO 334290, 332248 og 333139 kjennes ugyldig

Orifarm Generics AS
Orifarm AS

Prosessfullmektig advokat Håkon
Bleken,
Rettslig medhjelper advokat Vebjørn
Krag Iversen

Orifarm Generics A/S

mot

Mundipharma AS

Prosessfullmektig advokat Ida
Elisabeth Gjessing,
Rettslig medhjelper advokat Amund
Brede Svendsen

DOM

Saken gjelder gyldigheten av de norske patentene NO 334 290 (NO 290), NO 332 248 (NO 248) herunder også fremsatte alternative kravsett A og B, og NO 333 139 (NO 139). Samlet omtales disse som stridspatentene. Patentene gjelder alle transdermale plaster for administrering av det smertestillende legemidlet buprenorfin.

Dersom retten kommer til at patentene er gyldige, er det spørsmål om inngrep i patentene.

Det er også fremmet et erstatningskrav i saken med bakgrunn i at det er nedlagt en midlertidig forføyning. Det er besluttet å dele behandlingen og pådømmelsen, slik at erstatningskravet ikke behandles nå. Kravet blir bare aktuelt dersom retten finner patentene ugyldige.

Spørsmålet om opphevelse av Oslo byfogdembetes kjennelse om midlertidig forføyning av 20. juni 2016 behandles imidlertid her.

Saksøkte, Mundipharma AS (Mundipharma), er del av de uavhengige assosierte selskapene Purdue/Mundipharma/Napp, et internasjonalt nettverk av selskaper innen legemidler og legemiddelforskning. Et av Mundipharmas produkter er et transdermalt plaster for administrasjon av buprenorfin over et tidsrom på syv dager. Det transdermale plasteret som markedsføres av de nevnte selskapene, har det kommersielle navnet *Norspan* i Norge, mens det i enkelte andre land markedsføres under det kommersielle navnet *BuTrans*. Mundipharma er innehaver av stridspatentene i saken.

Saksøkerne, Orifarm Generics A/S, Orifarm Generics AS og Orifarm AS (heretter samlet benevnt Orifarm), er selskaper i det danske konsernet Orifarm Group som selger ulike typer av legemidler til blant annet det nordiske markedet. Orifarm er innehaver av tre markedsføringstillatelser for et transdermalt plaster som inneholder buprenorfin under handelsnavnet *Buprefarm*. Markedsføringstillatelsene omfatter tre produkter med ulike styrker, hhv 5 mikrogram/time, 10 mikrogram/time og 20 mikrogram/time.

Orifarm planla på bakgrunn av markedsføringstillatelsene å gå på markedet i Norge med *Buprefarm*. Som følge av at Orifarm tok kontakt med enkelte grossister, begjærte Mundipharma midlertidig forføyning for å stanse import av produktene. Oslo Byfogdembete avsa 8. februar 2016 kjennelse der Tollvesenet ble pålagt å avdekke og holde tilbake medisinske produkter som omfattes av patentene. Orifarm var ikke gjort til part og var ikke gitt anledning til å uttale seg i saken.

Mundipharma begjærte deretter den 17. juni 2016 midlertidig forføyning for å stanse Orifarms salg av *Buprefarm*. Oslo byfogdembete avsa 20. juni 2016 kjennelse der kravet ble tatt til følge. Kjennelsen ble avsagt uten at Orifarm fikk anledning til å uttale seg.

Orifarm begjærte heller ikke etterfølgende muntlige forhandlinger. Mundipharma ble gitt frist til 1. september 2016 for å reise søksmål om kravet som var bakgrunnen for den midlertidige forføyningen.

Den 19. august 2016 tok Orifarm ut stevning for Oslo tingrett med påstand om at alle de tre patentene skulle kjennes ugyldige og at Mundipharma skulle tilpliktes å betale erstatning for det tap Orifarm ble påført som følge av den midlertidige forføyningen.

Med bakgrunn i den frist som var satt i den midlertidige forføyningen, tok Mundipharma ut stevning for Oslo tingrett 31. august 2016 med påstand om forbud tilsvarende det som var gitt i den midlertidige avgjørelsen.

Partene var enige om at sakene burde forenes til felles behandling, og Oslo tingrett besluttet som følge av det å forene søksmålene til felles behandling.

Etter enighet mellom partene er det også besluttet deling av behandling og pådømmelse for tingretten, slik at erstatningskravet utstår.

Hovedforhandling i saken ble holdt 19. til 28. april 2017. Retten ble satt med to fagkyndige meddommere. Det ble avhørt 5 vitner, herunder tre sakkyndige vitner, og det ble foretatt slik dokumentasjon som fremgår av rettsboken.

Saken har vært så arbeidskrevende at det ikke har vært mulig å avsi dommen innen fire uker etter avslutningen av hovedforhandlingen, jf. tvisteloven § 19-4 (5). Dette har også sammenheng med at oppsatt hovedforhandling ble utsatt, med den følge at saken for retten kolliderte med andre berammelser. Avvikling av sommerferie har også gjort det vanskelig å samle retten.

Sakens bakgrunn

Transdermal administrering av legemidler betegner at et aktivt virkestoff tilføres kroppen ved passasje gjennom huden til en pasient. Området er beskrevet av Mundipharma som et nisjeområde på prioritetsdatoen for patentene (24. februar og 29. september 1997). I følge Felleskatalogen er det i dag 18 preparater inneholdende 13 ulike virkestoff som administreres transdermalt i form av depotplaster kommersielt tilgjengelige på det norske markedet. I tillegg kommer noen plastre som benyttes til lokal behandling – lokalanestesi og betennelsesdempende.

Legemidlets gjennomtrenging gjennom huden er avhengig av en rekke faktorer, herunder molekylvekten til stoffet som skal overføres, dets smeltepunkt, dets lipofile eller polare egenskaper, eliminasjonen av legemidlet i selve huden m.m. Kun en liten andel av aktive virkestoffer har den egnede kombinasjon av disse egenskaper.

Transdermal administrering av buprenorfin var kjent på prioritetsdatoen, men det fantes ikke kommersielt tilgjengelige preparater. Buprenorfin var ansett som et legemiddel som var vanskelig å administrere transdermalt som følge av høy molekylvekt. Dette er også bakgrunnen for flere innvilgede patenter som benytter ulike penetreringsfremmende hjelpestoffer (Hille, Chang, Drust).

Løsningene i stridspatentene er angitt å ha fremkommet under utvikling og uttesting av transdermale plastre i et prosjekt der selskaper i Mundipharms nettverk av uavhengige tilknyttede selskaper, samarbeidet med LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co KG (LTS). LTS var, og er fortsatt, en sentral aktør innenfor området transdermal administrering av legemidler.

Stridspatentene

Samtlige tre stridspatenter gjelder en transdermal avleveringsinnretning som omfatter buprenorfin til behandling av smerte. Felles for patentene er at de i følge patentbeskrivelsen gjør det mulig å fremstille et *medikament som muliggjør reduserte plasmakonsentrasjoner av buprenorfin over en lengre tidsperiode enn mulig ifølge teknikkens stand, samtidig som effektiv smerteregulering tilveiebringes.*

NO 332 248 (NO 248)

NO 248 gjelder en transdermal avleveringsinnretning for bruk med et doseringsintervall på minst 7 dager.

Patentkravene lyder som følger:

1.
Transdermal avleveringsinnretning, som omfatter buprenorfin for anvendelse ved behandling av smerte i en pasient i et doseringsintervall på minst 7 dager.
2.
Anvendelse av buprenorfin i fremstillingen av et medikament for behandling av smerte i en pasient i et doseringsintervall på minst 7 dager, hvor nevnte medikament er en transdermal avleveringsinnretning inneholdende nevnte buprenorfin.
3.
Innretning ifølge krav 1 eller anvendelse ifølge krav 2, hvor buprenorfinet er buprenorfinbasen.
4.
Innretning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav eller anvendelse ifølge

hvilket som helst av de foregående krav, hvor den transdermale avleveringsinnretningen omfatter et polymermatrikslag som innbefatter buprenorfinet.

5.

Innretning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav eller anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det nevnte polymermatrikslaget er et trykkfølsomt adhesivreservoarlag.

6.

Innretning eller anvendelse ifølge krav 5, hvor laget omfatter 10 til 95 vekt-% polymermateriale, 0,1 til 40 vekt-% mykner og 0,1 til 30 vekt-% buprenorfin.

7.

Innretning eller anvendelse ifølge krav 5, hvor polymermatrikslaget omfatter 10 vekt-% buprenorfinbase, 10 til 15 vekt-% levulinsyre, omkring 10 vekt-% oleyloleat, 55 til 70 vekt-% polyakrylat og 0 til 10 vekt-% polyvinylpyrrolidon.

8.

Innretning eller anvendelse ifølge krav 3, hvor laget fremstilles ved tørking av en blanding inneholdende 1139 g av en 47,83 vekt-% polyakrylatoppløsning, 100 g levulinsyre, 150 g oleyloleat, 100 g polyvinylpyrrolidon, 150 g etanol, 200 g etylacetat og 100 g buprenorfinbase.

9.

Innretning eller anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori behandlingen av smerte i en pasient omfatter: påføring på pasientens hud av en transdermal avleveringsinnretning innbefattende buprenorfin, og opprettholdelse av den transdermale buprenorfinavleveringsinnretningen i kontakt med huden av en human pasient i minst 7 dager, slik at pasienten fortsetter å motta effektiv analgesi fra den transdermale buprenorfinavleveringsinnretningen.

10.

Innretning ifølge hvilket som helst av de foregående krav eller anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor den transdermale avleveringsinnretningen er valgt fra transdermale lapper, transdermale plastere, transdermale skiver eller iontoforetiske transdermale innretninger.

11.

Innretning ifølge hvilket som helst av de foregående krav eller anvendelse ifølge

hvilket som helst av de foregående krav, hvor Tmax finner sted fra ca. 3 til ca. 5 dager etter påføring av nevnte transdermale innretning.

12.

Innretning ifølge hvilket som helst av de foregående krav eller anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori ved avslutningen av doseringsintervallet fra 68 % til 95 % av buprenorfinet er etterlatt i den transdermale avleveringsinnretningen.

Mundipharma har under saken fremsatt følgende to alternative kravsett:

SUBSIDIÆRT KRAVSETT A

1.

Transdermal avleveringsinnretning, som omfatter buprenorfin for anvendelse ved behandling av smerte i en menneskelig pasient i et doseringsintervall på 7 dager, hvor den transdermale avleveringsinnretningen omfatter buprenorfinbase, levulinsyre, oleyloleat, polyakrylat og polyvinylpyrrolidon.

2.

Innretning ifølge krav 1, hvor Tmax finner sted fra ca. 3 til ca. 5 dager etter påføring av nevnte transdermale innretning.

3.

Innretning ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori ved avslutningen av doseringsintervallet fra 68 % til 95 % av buprenorfinet er etterlatt i den transdermale avleveringsinnretningen.

SUBSIDIÆRT KRAVSETT B

1.

Transdermal avleveringsinnretning for anvendelse ved behandling av smerte i en pasient i et doseringsintervall på 7 dager inneholdende et polymermatrikslag som kan oppnås ved

(i) å fremstille en blanding bestående av:

a) forbindelser, hvor forbindelsene omfatter

- 55 vekt % polyakrylat

- 10 vekt % levulinsyre

- 15 vekt % oleyloleat

- 10 vekt % polyvinylpyrrolidon

- 10 vekt % buprenorfinbase

og b) et eller flere løsningsmidler, og

(ii) å tørke blandingen for å fjerne løsningsmiddelet eller løsningsmidlene.

2.

Innretning ifølge krav 1 hvor Tmax finner sted fra ca. 3 til ca. 5 dager etter påføring av nevnte transdermale innretning.

3.

Innretning ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori ved avslutningen av doseringsintervallet fra 68 % til 95 % av buprenorfinet er etterlatt i den transdermale avleveringsinnretningen.

NO 248, som ble meddelt 6. august 2012, er avledet av en søknad innlevert 23. august 2010. Prioritetsdato er 24. februar 1997, (US 60/038,919) og 29. september 1997 (US 08/939,068). Stamsøknad er NO 20064395 (meddelt som patent NO 333 374). Stamsøknaden var igjen avdelt fra søknad NO 1994 4087, meddelt som patent NO 322 515. Stamsøknadens prioritetsdato er vesentlig da det er teknikkens stand per prioritetsdatoen som er utgangspunktet for å vurdere om patentet er ugyldig.

De subsidiære kravsettene ble fremsatt i prosesskrift av 18. januar 2017.

NO 333 139 (NO 139)

Også NO 139 er rettet mot en transdermal avleveringsinnretning for buprenorfin, men slik at doseringsintervallet er på minst 5 dager.

Patentkravene lyder som følger:

1.

Transdermal avleveringsinnretning, som omfatter buprenorfin for anvendelse ved behandling av smerte i en pasient i et doseringsintervall på minst 5 dager.

2.

Anvendelse av buprenorfin i fremstillingen av et medikament for behandling av smerte i en pasient i et doseringsintervall på minst 5 dager, hvor nevnte medikament er en transdermal avleveringsinnretning inneholdende nevnte buprenorfin.

3.

Innretning ifølge krav 1 eller anvendelse ifølge krav 2, hvor buprenorfinet er buprenorfinbasen..

4.

Innretning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav eller anvendelse ifølge

hvilket som helst av de foregående krav, hvor den transdermale avleveringsinnretningen omfatter et polymermatrikslag som innbefatter buprenorfinet.

5.

Innretning ifølge et hvilket som helst av de foregående krav eller anvendelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor det nevnte polymermatrikslaget er et trykkfølsomt adhesivreservoarlag.

6.

Innretning eller anvendelse ifølge krav 5, hvor laget omfatter 10 til 95 vekt-% polymermateriale, 0,1 til 40 vekt-% mykner og 0,1 til 30 vekt-% buprenorfin.

7.

Innretning eller anvendelse ifølge krav 5, hvor polymermatrikslaget omfatter 10 vekt-% buprenorfinbase, 10 til 15 vekt-% levulinsyre, omkring 10 vekt-% oleyloleat, 55 til 70 vekt-% polyakrylat og 0 til 10 vekt-% polyvinylpyrrolidon.

8.

Innretning eller anvendelse ifølge krav 3, hvor laget fremstilles ved tørking av en blanding inneholdende 1139 g av en 47,83 vekt-% polyakrylatoppløsning, 100 g levulinsyre, 150 g oleyloleat, 100 g polyvinylpyrrolidon, 150 g etanol, 200 g etylacetat og 100 g buprenorfinbase.

9.

Innretning eller anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori behandlingen av smerte i en pasient omfatter: påføring på pasientens hud av en transdermal avleveringsinnretning innbefattende buprenorfin, og opprettholdelse av den transdermale buprenorfinavleveringsinnretningen i kontakt med huden av en human pasient i minst 7 dager, slik at pasienten fortsetter å motta effektiv analgesi fra den transdermale buprenorfinavleveringsinnretningen.

10.

Innretning ifølge hvilket som helst av de foregående krav eller anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor den transdermale avleveringsinnretningen er valgt fra transdermale lapper, transdermale plastere, transdermale skiver eller iontoforetiske transdermale innretninger.

11.

Innretning ifølge hvilket som helst av de foregående krav eller anvendelse ifølge

hvilket som helst av de foregående krav, hvor T_{max} finner sted fra ca. 3 til ca. 5 dager etter påføring av nevnte transdermale innretning.

12.

Innretning ifølge hvilket som helst av de foregående krav eller anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori ved avslutningen av doseringsintervallet fra 68 % til 95% av buprenorfinet er etterlatt i den transdermale avleveringsinnretningen.

Transdermal avleveringsinnretning som omfatter buprenorfin for anvendelse ved behandling av smerte i en pasient i et doseringsintervall på minst 5 dager.

NO 139 ble meddelt 11. mars 2013 og har samme prioritetsdatoer som NO 248. NO 2011 1441 er stamsøknad (meddelt patent er NO 333 374), som er avdelt av NO 2010 1190 (meddelt patent NO 332 248), som igjen er avdelt av søknad NO 2006 4395 (meddelt patent NO 329 734). NO 2006 4395 er avdelt av søknad NO 1999 4087 (meddelt patent NO 322 515).

NO 290

NO 290 gjelder en transdermal avleveringsanretning med buprenorfin som virkestoff med en spesifikk sammensetning. Doseringsintervallet er på 7 dager.

Patentkravene lyder som følger:

1.

Transdermal avleveringsinnretning inneholdende buprenorfin for anvendelse ved behandling av smerte i et doseringsintervall på 7 dager, i det den transdermale avleveringsinnretningen omfatter et lag innbefattende 10 vekt-% buprenorfinbase, 10 vekt-% levulinsyre, 15 vekt-% oleyoleat, 55 vekt-% polyakrylat og 10 vekt-% polyvinylpyrrolidon..

2.

Fremgangsmåte for fremstilling av den transdermale avleveringsinnretningen for anvendelse ved behandling av smerte ifølge krav 1, hvor laget kan oppnås ved å blande 1139 g av en 47,83 vekt-% polyakrylatløsning, 100 g levulinsyre, 150 g oleyoleat, 100 g polyvinylpyrrolidon, 150 g etanol, 200g etylacetat og 100 g buprenorfinbase inntil alle faste stoffer er oppløst,, anbringelse av blandingen på en folie slik at overflatevekten av det tørkede laget av pasta vil være 80 g pr. m², og fjernelse av løsningsmidlene og smelting av levulinsyren ved tørking av blandingen for å oppnå laget.

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor polyakrylatløsningen er en løsning av selvnnettverksdannende akrylatkopolymer av 2-etylheksylakrylat, vinylacetat og akrylsyre i etylacetat: heptan : isopropanol: toulen : acetylacetonat i forholdet på 37 : 26 : 26 : 4 : 1 som oppløsende middel.

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 2 eller 3, hvor komponentene homogeniseres, blandingen omrøres i omkring 2 timer, undersøkes deretter visuelt for å bestemme om alle faste stoffer er oppløst før blandingen anbringes på foilen.

5.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av krav 2 til 4, hvor foilen er en 420 mm bred, transparent polyesterfoile, som kan oppløses igjen ved behandling med silikon og tjener som et beskyttende lag.

6.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 5, hvor tørkingen utføres med oppvarmet luft som føres over det fuktige laget.

7.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 6, hvor den samlede mengden buprenorfin innbefattet i den transdermale avleveringsinnretningen er 10 mg, og det aktive overflatearealet er 12,5 cm².

NO 290 ble meddelt den 27. januar 2014 på bakgrunn av en avdelt søknad fra 26. februar 2013 og krever prioritet fra 24. februar 1997 (US60/038,919) og 29. september 1997 (US 08/939,068). Stamsøknad er NO 2011 1441 (meddelt patent NO 333 374), igjen avdelt fra NO 1994 4087 (meddelt patent NO 322 515).

Saksøker, Orifarm AS, har i det vesentligste anført:

Orifarm anfører at samtlige av stridspatentene er ugyldige. Ingen av stridspatentene oppfyller kravet til oppfinneshøyde og oppfyller således ikke kravene i patentloven § 2. Det patentbegrunnende for samtlige av patentkravene er den tidsperiode for dosering som beskrives i patentenes krav 1. Det var på prioritetstidspunktet nærliggende for fagpersonen å benytte transdermale leveringsinnretninger for buprenorfin som beskrevet i patentene i både 5 og 7 dager og fagpersonen ville hatt en rimelig forventning om å lykkes.

På prioritetstidspunktet for stridspatentene forelå det flere mothold som beskriver transdermale leveringsanretninger for buprenorfin for å behandle smerte hos pasienter. Av patentbeskrivelsen fremgår det at plaster fremstilt i henhold til krav 1 i

W096/19975 (WO 975 eller Hille) var kjent og foretrukket, noe som kan tale for at WO 975 anses som nærmest kjente teknikk. Imidlertid kan også US 5,240,711 (US 711 eller Hille 1) og US 4,956,171 (US 171 eller Chang) anses som nærmeste kjente teknikk, uten at dette kan sees å ha betydning for vurderingen.

Det som skiller stridspatentene fra disse motholdene er stridspatentenes angivelse av doseringsintervallene på hhv 5 og 7 dager. På denne bakgrunn kan det tekniske problem som løses ved patentene angis som en hensiktsmessig og effektiv videre smertebehandling ved bruk av transdermale leveringsanordninger for buprenorfin.

Spørsmålet blir om det for fagpersonen var nærliggende i lys av kjent teknikk å komme frem til et doseringsintervall på hhv 5 og 7 dager for å løse dette tekniske problemet. For fagpersonen ville det åpenbart være fordelaktig å skifte plaster så sjeldent som mulig. Fagpersonen ville således ha forstått at et forlenget doseringsintervall vil utgjøre en mer hensiktsmessig behandlingsform.

På prioritetsdagspunktet fantes det en rekke andre mothold som beskrev doseringsintervaller på opp mot 7 dager ved bruk av transdermale administreringsordninger for administrasjon av andre virkestoffer enn buprenorfin, også for opiat. Fagpersonen ville også være kjent med at mengden av virkestoff som er igjen i et plaster vil være vesentlig for plasterets varighet. Videre fremgikk det av faglitteraturen at en effektiv behandling med buprenorfin oppnås med en overføring av virkestoff fra plaster til hud med en hastighet på 38 til 54 mikrogram per time.

Sett på denne bakgrunn ville det være åpenbart for fagpersonen at de plaster som eksempel 1 i WO 975 beskriver til å inneholde ca. 10 mg virkestoff, ville ha tilstrekkelig virkestoff til å kunne ha effekt opp mot 7 dager.

US 171 beskriver videre i sitt eksempel 1 fremstilling av et buprenorfinplaster testet in vitro ved bruk av donorhud fra menneske. Det fremgår her at overføring til hud ble opprettholdt i 72 timer, og at om lag 20 % av den totale mengden virkestoff da var administrert. Dette tilsier at store mengder virkestoff (ca. 80 %) var igjen i plasteret etter 72 timer, og plasteret vil ha tilstrekkelig med virkestoff for administrasjon utover 72 timer. US 171 støtter således også opp om at transdermale anordninger med buprenorfin er egnet for bruk i lengre perioder, også perioder opp mot 7 dager. Således ville fagpersonen hatt en rimelig forventning om at transdermale avleveringsinnretninger kan ha smertestillende effekt opp til i alle fall 7 dager. Patentene mangler derfor oppfinnelseshøyde og må kjennes ugyldige jf. patentloven § 52 (1).

I de alternative kravsett A og B som Mundipharma har fremlagt, er krav 1 i NO 332 248 begrenset til en avleveringsinnretning som omfatter enkelte nærmere angitte hjelpestoffer. Utvalget av hjelpestoffer fremstår som vilkårlig og det er ikke noe i NO 332 248 som

underbygger at det oppnås noe særskilt ved valg av de angitte hjelpestoffene. Dersom NO 332 248 er ugyldig grunnet manglende oppfinneshøyde, vil således også de alternative kravsett A og B være ugyldige, da kravet om oppfinneshøyde ikke vil være oppfylt. Videre anføres det subsidiært at de alternative kravsett A og B ikke har tilstrekkelig støtte i Patentsøknaden, jf. patentloven § 13.

Mundipharma har nedlagt fire subsidiære påstander knyttet til opprettholdelse av de subsidiære kravsett A og B, og enkelte av de avhengige krav i NO 332 248. Disse subsidiære påstandene fremstår som ubegrunnet og er heller ikke saksforberedt.

Heller ikke de andre stridspatentene inneholder patentbegrunnende elementer. Ingen av stridspatentene oppfyller kravet til oppfinneshøyde og må derfor kjennes ugyldige i sin helhet jf. patentloven § 52 første ledd (1) jf. § 2.

Når det gjelder inngrepssaken, følger frifinnelsespåstanden av at patentene er ugyldige. For så vidt gjelder NO 139, NO 290 og NO 248 krav 2, 7, 9 og 10, følger frifinnelsespåstanden også av at Mundipharma har frafalt at det foreligger inngrep.

Orifarm anfører subsidiært at Orifarms produkt ikke gjør inngrep i krav 8 i NO 248 ettersom Orifarms produkt ikke fremstilles ved bruk av etanol som beskrevet i krav 8.

Av Oslo byfogdembetes kjennelse av 8. februar 2016 i sak 16-021799TVI-OBYF fremgår det at kontrollen hadde en varighet på 12 måneder. Virkningen av denne kjennelsen er følgelig bortfalt, hvilket også er i tråd med det som opplyses i Mundipharmas sluttinnlegg. Etter det opplyste foreligger det heller ikke andre kjennelser hvor tilsvarende tollkontroll fastsettes, slik at det ikke er nødvendig for Orifarm å fremsette anførsler eller påstand knyttet til dette.

Det anføres imidlertid at Oslo byfogdembetes kjennelse av 20. juni 2016 i sak nummer 16-100798TVI-OBYF må oppheves. Dersom patentene er ugyldige, vil det ikke være grunnlag for å holde Orifarm vekk fra markedet.

Orifarm har nedlagt slik *påstand*:

I ugyldighetssaken

Patentene NO 334 290, NO 332 248 (inkludert de alternative kravsett A og B) og NO 333 139, kjennes ugyldige.

I inngrepssaken

Orifarm Generics A/S, Orifarm Generics AS og Orifarm AS frifinnes.

I begge saker:

Oslo byfogdembetes kjennelse av 20. juni 2016 i sak nummer 16-100798TVI-OBYF oppheves.

Mundipharma AS dømmes til å erstatte Orifarm Generics A/S, Orifarm Generics AS og Orifarm AS saksomkostninger med tillegg av forsinkelsesrente fra forfall og til betaling skjer.

Saksøkte, Mundipharma AS, har i det vesentligste anført:

Patentene NO 334 290, NO 333 139 og NO 332 248 oppfyller kravene til nyhet og oppfinneshøyde, jf. patentloven § 52 første ledd 1), jf. § 2.

Subsidiært anføres det at NO 248 oppfyller kravene til nyhet og oppfinneshøyde dersom det begrenses, jf. patentloven § 52 første ledd siste setning, i samsvar med subsidiært kravsett A, eller en kombinasjon av disse krav, en begrensning til krav 3, 4, 5, 6, 11 og 12 som innvilget, eller en kombinasjon av disse, subsidiært kravsett B eller en kombinasjon av disse krav, eller dersom patentet begrenses til krav 8, 11 og 12 som innvilget, alternativt en kombinasjon av disse.

Orifarm har anført at WO 975 (Hille) er nærmeste mothold. Med det utgangspunktet kan det objektive tekniske problem etter Mundipharmas syn oppstilles slik; frembringe en hensiktsmessig og effektiv lindrende smertebehandling med transdermale avleveringssystemer for buprenorfin.

Det ville ikke med utgangspunkt i det nærmeste mothold være nærliggende for fagpersonen å komme frem til et transdermalt buprenorfinplaster med et 7 dagers doseringsintervall. Gjennomsnittsfagpersonen ville ikke hatt noen rimelig forventning om å lykkes med en hensiktsmessig behandling over et 7 dagers doseringsintervall, heller ikke dersom flere mothold kombineres.

Ingen av de nevnte mothold som gjelder transdermal avlevering av buprenorfin, beskriver forsøk med buprenorfinplaster for et tidsrom lenger enn 72 timer. Videre gir de siterte mothold ingen kliniske data om in vivo-virkningen av transdermal administrering av buprenorfin. Studier der det benyttes kadaverhud, i noen tilfeller til og med fra dyr, har ikke overføringsverdi når man ønsker å finne ut hvordan en levende humanpasient vil respondere på legemidlet. Opposition Division i EPO anså helt korrekt at in vitro permeasjonsstudier som benyttet i nærmeste teknikk, ikke forutsier in vivo-virkningen hos mennesker. Spesielt skyldes dette at det ikke er noe levende hud som kan påvirke avleveringen av legemidlet.

Videre var det en del av fagets alminnelige kunnskap på prioritetsdatoen at en hver transdermal administrering av et legemiddel krever et stort overskudd av aktivt stoff i avleveringsinnretningen. Den omstendighet at *ca. 20 % av den totale mengde av legemidlet*

var administrert etter 72 timer i eksempel 1 i US 171, ville derfor ikke, i motsetning til hva som hevdes av saksøkerne, lede fagpersonen til å tro at plasteret kunne brukes for et lenger tidsrom. Tvert i mot gir varigheten av forsøkene i den kjente teknikk som gjaldt buprenorfin en indikasjon om at en slik formulering ikke ville være effektiv for mer enn 72 timer.

Under søknadsbehandlingen anså Patentstyret i første omgang NO 248 som nærliggende i lys av US 177 og US 556, basert på en betraktning om at det var tilstrekkelig aktivt virkestoff igjen i plastrene for administrering over flere ytterligere dager. Etter ytterligere korrespondanse med søkeren, aksepterte Patentstyret søkerens argumenter fremsatt i brev av 19. oktober 2011. I dette brevet forklares det hvorfor fagpersonen ikke ville vite om det var en tilstrekkelig drivkraft i de transdermale avleveringsinnretningene i de siterte mothold, og at fagpersonen derfor ikke ville ha noen rimelig forventning om suksess ved bruk over 5 eller 7 dager.

Videre bemerkes det at oppfinnelseshøyden til de tilsvarende europeiske patenter (EP 1 731 152 og EP 2 305 194), er opprettholdt i Opposition Division i EPO. De motholdene som var påberopt av innsigere under innsigelsesbehandlingen i EPO er de samme som Orifarm påberoper seg i nærværende sak. Opposition Division anså, basert på disse mothold, at fagpersonen ikke ville ha noen rimelig forventning om suksess ved bruk av en transdermal avleveringsinnretning for buprenorfin brukt for behandling av smerte med et doseringsintervall på minst 5 dager eller minst 7 dager. Det vesentligste argument i stevningen er dermed blitt vurdert av Patentstyret og EPOs Opposition Division ved søknadsbehandlingen og det er ikke noe vesentlig nytt i Orifarms argumenter som kan lede til at retten bør se annerledes på spørsmålet.

Orifarm forsøker å bruke henvisninger til doseringsintervaller for andre aktive virkestoffer som bevis til støtte for sitt angrep på oppfinnelseshøyden i Mundipharms patent. Som fastslått av EPOs Opposition Division i avsnitt 5.4.1 i avgjørelsen vedrørende EP 194 og i avsnitt 4.7.4 i avgjørelsen vedrørende EP 152, kan en slik tilnærming ikke føre frem. Som uttalt av Opposition Division i avsnitt 3 under 4.7.4 i avgjørelsen vedrørende EP 152: *an expectation of success cannot be derived from reports of prolonged dosing intervals for other transdermal delivery systems*. Fagpersonen ville ikke, basert på data vedrørende et annet aktivt virkestoff, forsøke å bruke buprenorfin plasteret for 5 eller 7 dager med en rimelig forventning om suksess. For det første innebærer de ulike egenskapene ved ulike virkestoffer at det ikke kan slutes fra det faktum at et virkestoff kan administreres over 7 dager at et annet, forskjellig virkestoff kan administreres over samme tidsrom. Dette er beskrevet blant annet i Australian Journal of Hospital Pharmacy volume 27, no. 6, Optimisation of drug delivery - Transdermal drug delivery (Benson and Pranker), 1997. Fagpersonen ville derfor ikke se hen til dokumenter vedrørende andre virkestoffer for å avklare om en 7-dagers anvendelse ville være mulig.

Dersom fagpersonen hadde sett hen til dokumenter som beskriver administrering av fentanyl, så lærer US 580 at administrering over 1 til 3 dager er å foretrekke, og fagpersonen ville vite at selv mange år etter at US 580 ble allment tilgjengelig, så hadde ikke noe 7-dagers fentanylplaster kommet på markedet. Fagpersonen ville derfor ikke forsøke med en rimelig forventning om suksess å administrere buprenorfin for 5 eller 7 dager basert på opplysninger om fentanyl.

Når det gjelder de subsidiære kravsettene, anføres det at det subsidiære kravsett A har dekning i søknadens eksempel 1, se s. 47, linje 10 – s. 48, linje 5, samt i beskrivelsens generelle del på s. 35, linje 13-19. Tilsvarende informasjon gjenfinnes i stamsøknaden på s. 33, linje 16-22. Eksempel 1 er i stamsøknaden gjengitt på s. 44, linje 14 til s. 45, linje 8. Gjennomsnittsfagpersonen vil ut fra dette forstå at mengdeangivelser ikke er kritisk for oppfinnelsens utførelse. Kravsett B har tilsvarende dekning i søknadens eksempel 1, se s. 47 linje 10 til s. 48, linje 5.

Når det gjelder inngrepssaken, anfører Mundipharma at Orifarms produkt omfattet av markedsføringstillatelsene nr. 15/10645, 15/10646 og 15/10647 gjør inngrep i patent NO 248 krav 1, 3, 4, 5, 6, 11 og 12, samt i de subsidiære kravsett A og B. Orifarm har erkjent slikt inngrep, såfremt patentet opprettholdes med slike krav. Mundipharma anfører at Orifarms produkt også vil gjøre inngrep i krav 8 i NO 248 med bakgrunn i ekvivalenslæren.

Det kreves forbud mot utbud, omsetning og anvendelse av produkter omfattet av nevnte markedsføringstillatelse, jf. patentloven §§ 56 a og 3, samt import og besittelse i slik hensikt.

Oslo byfogdembetes kjennelse av 8. februar 2016 i sak 16-021799TVI-OBYF er bortfalt, og Orifarms påstand om at denne oppheves er blitt gjenstandsløs.

Mundipharma har nedlagt slik *påstand*:

I ugyldighetssaken:

Prinsipalt:

Mundipharma AS frifinnes

Subsidiært:

Patent NO 332 248 opprettholdes med krav 3, 4, 5, 6, 11 og 12 som innvilget, alternativt en kombinasjon av disse.

Atter subsidiært:

Patent NO 332 248 opprettholdes med krav 1 i subsidiært kravsett A, alternativt en kombinasjon av kravene i kravsett A

Igjen atter subsidiært:

Patent NO 332 248 opprettholdes med krav 1 i subsidiært kravsett B, alternativt en kombinasjon av kravene i kravsett B

Igjen atter subsidiært:

Patent NO 332 248 opprettholdes med avhengige krav 8, 11 og 12 som innvilget, alternativt en kombinasjon av disse.

I inngrepssaken:

Orifarm AS, Orifarm Generics AS og Orifarm Generics A/S forbys å utby, bringe i omsetning og anvende transdermale plastre inneholdende buprenorfin, som er omfattet av markedsføringstillatelsene nr. 15/10645, 15/10646 og 15/10647, og å importere eller besitte slike produkter i slik hensikt.

I begge saker:

Mundipharma frifinnes for kravet om opphevelse av Oslo byfogdembetes kjennelse av 20. juni 2016 i sak nummer 16-100798TVI-OBYF.

Orifarm, Orifarm Generics AS og Orifarm Generics A/S dømmes en for alle og alle for en til å betale Mundipharma AS' sakskostnader.

Rettens bemerkninger

Mundipharmas søksmål med påstand om at Orifarm forbys å omsette eller anvende m.m. transdermale plastre inneholdende buprenorfin som er omfattet av selskapets markedsføringstillatelser, forutsetter at det foreligger ett eller flere gyldige patent. Retten vil derfor først behandle patentenes gyldighet.

Ugyldighetssaken omhandler tre stridspatenter. Disse henger nært sammen, og begge parter har i sine presentasjoner konsentrert seg om NO 248. Retten behandler følgelig dette patentet først. Patentkravene er gjengitt i sin helhet innledningsvis.

Rettslige utgangspunkt

Patentloven § 52 første ledd fastsetter at et patent kan kjennes ugyldig ved dom blant annet dersom det er meddelt til tross for at vilkårene i § 1 til § 2 ikke er oppfylt (nr. 1), dersom det gjelder en oppfinnelse som ikke er så tydelig beskrevet at en fagkyndig på grunnlag av beskrivelsen kan utøve den (nr. 2), eller dersom patentet er endret etter begjæring om patentbegrensning på en slik måte at patentvernets omfang er blitt utvidet (nr. 5).

Etter loven har oppfinneren krav på å bli tilkjent patent når vilkårene for patent foreligger. Det dreier seg derfor om et lovbundet skjønn, der domstolene har full prøvingsadgang.

Avgjørelsen av et patentkrav vil imidlertid bero på et faglig skjønn fra Patentstyrets side, som tilsier at domstolene viser tilbakeholdenhet ved den rettslige prøvingen, jf. Rt-1975-603 (Swingball). Terskelen for å overprøve Patentstyrets vurderinger vil senkes dersom det i ettertid viser seg at Patentstyret ikke har tatt hensyn til all relevant informasjon på søknadstidspunktet. Omfanget av Patentstyrets begrunnelse vil også ha betydning. Det vises til Stenvik, Tidsskrift for forretningsjus 04/1996, der følgende uttales:

Det kan stilles spørsmålsteget ved om det er grunn til å legge en slik vekt på den avgjørelse som er gjenstand for overprøving. Forutsetningen må under enhver omstendighet være at det er gitt en begrunnelse som er tilstrekkelig til å prøve om det faktiske grunnlag for avgjørelsen og rettsanvendelsen er riktig.

Høyesterett har i Rt-2008-1555 (Biomar) avsnitt 38-40 gjentatt prinsippet fra Swingballdommen. Forutsetningen som fremgår av sitatet over, må imidlertid fremdeles gjelde.

Retten kommer nærmere tilbake til Patentstyrets avgjørelse i saken.

Patentlovens bestemmelser antas å være fullt ut i samsvar med reglene i Den europeiske patentkonvensjonen (EPC). Etter artikkel 3 nr. 4 i protokoll 28 til EØS-avtalen har Norge plikt til å følge de materielle bestemmelsene i EPC. Norge ratifiserte EPC i 2007. Patentlovens bestemmelser må følgelig tolkes i lys av tilsvarende bestemmelser i EPC, jf. Rt-2009-1055 (Donepezil) avsnitt 26. EPCs bestemmelser tolkes og anvendes av Det europeiske patentverkets organer (EPO). Avgjørelser fra EPO bør derfor tillegges vekt ved tolkningen av EPC, og dermed også av tilsvarende bestemmelser i patentloven. Likevel må det bero på en selvstendig vurdering, og ikke minst på hvilken instans i EPO som har truffet avgjørelsen, hvilken vekt denne skal tillegges, se Rt-2008-1555 (Biomar) avsnitt 51. Særlig vil det være grunn til å legge vekt på avgjørelser fra Enlarged Board of Appeal, men også avgjørelser fra de ordinære Boards of Appeal vil ha betydning. Administrativ praksis fra prøvings- og innsigelsesavdelingen (Examination and Opposition Divisions) vil bare i begrenset grad komme i betraktning. Det vises til Stenvik, Patenters beskyttelsesbehov (2001), side 213.

Ønsket om en ensartet tolkning i hele konvensjonsområdet tilsier at man også bør se hen til relevante avgjørelser fra nasjonale domstoler i andre konvensjonsstater. Det vises til Rt-2007-1759 avsnitt 45-50, som gjelder betydning av praksis fra nasjonale domstoler i andre jurisdiksjoner vedrørende tolkningen av Brusselkonvensjonen/Luganokonvensjonen.

Delvis indispositiv

Innledningsvis nevnes også at en sak om gyldigheten av et patent er indispositiv i retning av å kjenne patentet ugyldig, men dispositiv i retning av å anerkjenne patentet som gyldig. I retning av frifinnelse, dvs. å anerkjenne patentet som gyldig, vil partene følgelig ha fri

rådighet og retten må forholde seg til partenes anførsler. I retning av å kjenne patentet ugyldig, vil domstolene derimot ikke være bundet av partenes anførsler og påstander, og vil ha et selvstendig ansvar for klarlegging av faktum.

Det vises til Skoghøy, *Tvisteløsning*, 2. utg. (2014), side 574, der følgende angis:

Som et annet eksempel på at det for begge parter gjelder begrensninger i adgangen til å disponere i en bestemt retning, kan nevnes saker om gyldigheten av en privatrettslig rettighet som er oppnådd ved bevilling eller registrering i et offentlig rettighetsregister. Dette gjelder for eksempel saker med krav om dom for at en navnebevilling eller en registrert patent-, varemerke-, design- eller planteforedlerrett skal kjennes ugyldig (.....) I retning av frifinnelse – dvs. i retning av å anerkjenne bevillingen eller registreringen som gyldig - må partene i slike saker ha fri rådighet. I retning av å kjenne bevillingen eller registreringen ugyldig må slike saker derimot anses som indispositive.

Schei m.fl., *Tvisteloven Kommentartutgave* 2. utg. side 403, inntar samme standpunkt som Skoghøy:

*Tilsvarende har partene ikke fri rådighet over et krav om ugyldighet av blant annet bevilling eller rettighetsregistrering for visse immaterialrettigheter mv., jr. Skoghøy, *Tvisteløsning* side 530-531. Øvrige sider ved saken som ikke gjelder gyldighetsspørsmålet, for eksempel om retten har falt bort, om det er gitt avkall på den mv., har partene fri rådighet over.*

Mundipharms prosessfullmektig har anført at "*Saker om patenters gyldighet er indispositive i retning av gyldighet men dispositive i retning av ugyldighet*, jf. Advokatfirma Grettes disposisjon for prosedyre fremlagt under hovedforhandlingen, side 15. Det er ikke gitt noen nærmere begrunnelse for dette standpunkt eller vist til noen kildemessig dekning, og standpunktet er det motsatte av hva som anføres i juridisk litteratur.

Oppfinneshøyde - utgangspunkt

I henhold til patentloven § 2 meddeles patent bare på oppfinnelser som er nye i forhold til hva som var kjent før patentsøknadens inngivelsesdag og som dessuten skiller seg vesentlig fra dette. Nyhetskravet i patentloven § 2 er ikke bestridt. Orifarm har primært anført at stridspatentene må anses ugyldig på grunn av manglende oppfinneshøyde.

Kravet om oppfinneshøyde er uttrykt i patentloven § 2 ved at oppfinnelsen må "skille seg vesentlig" fra det som var kjent før patentsøknadens inngivelsesdag. Retten tar utgangspunkt i førstvoterendes uttalelse i dommen gjengitt i Rt. 2008 side 1555 (Biomar) pkt. 32-34:

(32) *Hva som nærmere ligger i kravet om å skille seg vesentlig fra teknikkens stand, kan være vanskelig å konkretisere. I den felles nordiske patentutredningen fra 1964 som lå til grunn for stort sett likelydende patentlover i de nordiske land, sies om dette på side 127:*

«Om den fornødne oppfindeshøjde i de enkelte tilfælde foreligger, må til en vis grad bero på patentmyndighedens og domstolenes skøn. Man har overvejet, om det vil være muligt at angive objektive kriterier til bedømmelse af spørgsmålet. Mange forsøg har været gjort på at opstille sådanne objektive kriterier, men komitéerne har ikke fundet, at det vil være muligt at angive sådanne kriterier i lovtekst.»

(33) *INOUE 1976:49 heter det i merknadene til § 2 på side 102:*

«Kravet på oppfinnelseshøyde innebærer at oppfinnelsen ikke bare må være ny, men også må medføre en slik utvikling av teknikken at den ikke kan anses å være nærliggende i forhold til det som allerede er kjent.»

(34) *Denne uttrykksmåten er meget parallell med den som finnes i den europeiske patentkonvensjonen (EPC) artikkel 56 første punktum:*

«En oppfinnelse anses å ha oppfinnelseshøyde når den for en fagmann ikke fremstår som nærliggende i forhold til teknikkens stand.

Med dette som utgangspunkt vil retten først ta stilling til denne "fagmannens" eller fagpersonens kvalifikasjoner, og deretter foreta en gjennomgang av "teknikkens stand" på prioritetstidspunktet. Basert på dette foretas nærliggendevurderingen.

Beskrivelse av fagpersonen

I lovens forarbeider, NU 1963:6 s 127, uttales følgende om fagpersonen:

En oppfindelse må således adskille sig væsentlig fra, hva der må betragtes som nærliggende for en fagmand indenfor det pågældende område. Man sigter herved til, hva der kan sanses for en gennemsnitsfagmand i betydningen af en fagmand, som ikke er i besiddelse af særlige inventive evner, men som på den anden side er fuldt ut kendt med teknikkens standpunkt på det pågældende tidspunkt – ansøgningstidspunktet – og har evne til at udnytte alt det kendte materiale på god fagmæssig måde, herunder også til at foretage nærliggende nye konstruktioner.»

Patentstyrets retningslinjer, et regelverk som i stor grad er harmonisert med det europeiske regelverket for saksbehandlingen, beskriver «fagmannen» slik i kapittel 4 avsnitt 5.6:

Fagmannen' skal antas å være en gjennomsnittspraktiker som kjenner til hva som var alminnelig kunnskap på området på den aktuelle dato. Vedkommende skal også antas å ha hatt adgang til hele teknikkens stand, særlig dokumentene nevnt i granskningsrapporten, og ha hatt til rådighet de vanlige midler og ha hatt evner til å utføre rutinearbeid og eksperimentering. Hvis problemet tilskynder fagmannen på området til å søke dets løsning innenfor et annet teknisk område, er det fagmannen på sistnevnte område som er kvalifisert til å løse problemet.

Fagpersonen kan være et team, og det er i denne sak ikke vesentlig uenighet om hvilke egenskaper dette teamet skal ha. Det er således enighet om at fagpersonen her vil være som et forsknings-/utviklingsteam i farmasøytisk industri. Orifarm har beskrevet at fagpersonen har bakgrunn i farmasi/kjemi og har erfaring fra produktutvikling innen transdermale systemer. Mundipharma har beskrevet gjennomsnittsfagpersonen som et team bestående av personer som arbeider med transdermal administrering av buprenorfin for smertebehandling og at teamet sannsynligvis vil minst omfatte en klinisk farmakolog og noen med spesifikk kjennskap til transdermal administrering av legemidler. Retten tiltrer partenes beskrivelse av teamet som utgjør fagpersonen i saken og er enig i Mundipharmas anførsel om at klinisk farmakolog også bør inkluderes uten at det antas å ha avgjørende betydning for resultatet her.

Det vil følgelig være dette teamet, omtalt som fagperson, som er utgangspunktet når problem- og løsningsmetoden anvendes. Det vil også være dette teamet som legges til grunn ved tolkningen av motholdene.

Teknikkens stand/ fagets alminnelige kunnskap på prioritetsdato

Neste spørsmål blir hva som skal anses kjent for fagpersonen i forbindelse med den vurderingen som skal gjøres her.

Det er enighet om at 24. februar 1997 skal legges til grunn som prioritetsdato. Oppfinnelseshøyden skal følgelig vurderes ut fra teknikkens stand på dette tidspunkt.

I Borgarting lagmannsretts dom LB-2010 – 3684 side 14 uttales følgende som utgangspunkt:

Etter at fagmannens faglige bakgrunn er vurdert, må det vurderes hva som kan anses kjent for denne fagmannen. Juridisk teori gir ikke helt entydige retningslinjer om hva som hører til fagmannens kunnskap. På den ene side er det i Stenvik side 206, med henvisning til NU 1963: 6 side 126 og Rt-1964-1090 (1094) presisert at fagmannen forutsettes «å ha kunnskap om alt som var kjent på prioritetsdato». I samme retning går uttalelsene i Rt-2008-1555 avsnitt 35-36, der det blant annet er vist til samme utredning side 127, hvor det framgår at det

er tale om en fagmann som «er fuldt ud kendt med teknikens standpunkt», selv om det er tale om en «gennemsnitsfagmand [...] som ikke er i besiddelse av særlige inventive evner». På den annen side er det i samme bok side 210 under drøftelsen av hva som utgjør fagets alminnelige kunnskap, presisert at «alle former for spesialkunnskap, typisk kunnskap som finnes i artikler og patentskrifter» faller utenfor. Men samme sted er det uttalt at «innholdet i databaser som er lett tilgjengelige og vanlig brukt på vedkommende område, kan sies å tilhøre fagets alminnelige kunnskap».

På denne bakgrunn antar lagmannsretten at fagmannen ville hatt kunnskap om den nevnte finske artikkelen fra 1990. Den var publisert i et vanlig lest tidsskrift for dem som beskjeftiget seg med farmakokinetiske problemstillinger, som var en av de profesjons- eller fagkunnskaper som fagmannen her måtte forutsettes å beherske. Selv om det i 1991 ikke var så enkelt å bruke Internett til å finne fram til nevnte artikkel som i dag, må det legges til grunn at det for fagmannen ville ha vært enkelt å finne fram til artikkelen ved å gi en fagbibliotekar noen enkle stikkord, slik som smertelindring og/eller kreftbehandling og/eller opioider og/eller oksykodon og navnet på andre opioider.

Retten legger til grunn at fagpersonen i henhold til Patentloven § 8 ikke vil ha samme kunnskap som ved vurdering av oppfinneshøyde etter § 2. Dette fremgår av praksis fra EPO og følger også av bestemmelsenes formål. Patentbeskrivelsen skal offentliggjøre oppfinnelsen slik at en vanlig fagperson kan forstå den. Informasjon som følger av lærebøker og sentrale artikler som fagfolk på området normalt leser, vil antas å høre til fagets alminnelige kunnskap i begge tilfeller. Patentskrift og andre mer spesielle kilder vil imidlertid falle utenfor fagpersonens kunnskap i henhold til § 8, selv om slik informasjon tas med i vurderingen når det gjelder vurderingen av oppfinneshøyde.

Transdermal administrasjon av legemiddel vil si tilførsel av et legemiddel fra en anvendt formulering gjennom huden for å oppnå en systemisk terapeutisk effekt i en pasient.

Det var kjent for fagpersonen at huden består av tre lag; epidermis, dermis og det subkutane vev. Epidermis er det øverste laget. Dette kan igjen inndeles i stratum corneum, som er den ikke-levedyktige epidermis, og den levedyktige epidermis, som er et mer vandig miljø. Dermis utgjør størstedelen av huden og er vaskularisert. Under dermis er det subkutane vev som i det vesentligste består av fettceller.

Legemidler som skal administreres transdermalt, tilføres ved å trenge gjennom huden via epidermis og videre inn i dermis. I dermis kan legemiddelet oppnå adgang til blodbanene og komme i systemisk sirkulasjon, for derigjennom å oppnå en terapeutisk effekt, i dette tilfelle smertelindring.

Den største utfordringen ved transdermal administrasjon er å få legemiddelet til å trenge gjennom det første hudlaget, stratum corneum. Til dette kreves en drivkraft for å oppnå en tilstrekkelig transporthastighet, også benevnt fluks. Drivkraften er forskjellen i konsentrasjonen av virkestoff mellom utsiden og innsiden av huden.

Virkestoffets fysikalsk-kjemiske egenskaper vil være avgjørende for fluksen. Det gjelder særlig stoffets molekylvekt og fordelingskoeffisienten oktanol/vann. Det ansees som alminnelig kjent at den uioniserte formen av et legemiddel vanligvis oppviser høyere penetrasjonshastigheter enn saltformen. Til en viss grad vil fluksen også avhenge av legemiddelformuleringen. Andre forhold som spiller inn er bl.a. temperatur, pH-verdien i huden, samt hudens tykkelse, som kan variere fra person til person og avhengig av hvor på kroppen huden befinner seg. Fagpersonen ville være kjent med de forskjellige faktorer som påvirker flukshastigheten for et legemiddel. Det vises i denne sammenheng blant annet til rapporten og forklaringen fra det sakkyndige vitne dr. Jens Hansen.

Fagpersonen ville være kjent med at drivkraften vil bli brukt opp over tid ettersom det aktive stoffet beveger seg fra legemiddelformuleringen og gjennom stratum corneum. Fagpersonen ville videre være kjent med at det for å opprettholde en tilstrekkelig drivkraft vil være nødvendig med en langt større mengde aktivt stoff til stede i det transdermale systemet, enn det som rent faktisk ville trenge gjennom huden. En stor del av det aktive virkestoffet vil altså være igjen etter at plasteret ikke lenger er i stand til å tilføre legemiddelet i den nødvendige hastighet for å oppnå den ønskede terapeutiske virkningen. Hvilken mengde av overskytende virkestoff som er nødvendig for å oppnå den ønskede fluksen, vil variere avhengig av bl.a. virkestoff og formulering. Dette ville fagpersonen også være kjent med.

De fleste av de studier og patenter som er omtalt i saken, benytter ulike typer in vitro testsystemer. Mundipharma har stilt spørsmål om i hvilken grad in vitro studier på musehud kan gi fagpersonen kunnskap om fluks gjennom menneskehud i levende pasienter. Retten bemerker at det på denne tiden ikke var uvanlig å anvende musehud i forsøk. Etter rettens syn ville fagpersonen ha en forventning om at det var en sammenheng, selv om fagpersonen også var kjent med at det var forskjeller og at det derfor ville være nødvendig å undersøke videre. Fagpersonen ville vite at det ikke er en fast og nøyaktig korrelasjon, men et godt resultat på musehud, ville gi fagpersonen en rimelig forventning om at det også kunne oppnås et godt resultat på levende mennesker. Det var nettopp derfor musehud ble anvendt i forskningen. Fagpersonen ville også legge til grunn at hud fra mus er betraktelig mer gjennomtrengelig enn human hud.

Et annet modellsystem benytter human kadaverhud. Også i dette tilfellet ville fagpersonen legge til grunn at selv om disse forsøkene ikke kan gi eksakt kunnskap, ville de gi god informasjon også om fluksen i levende mennesker.

Retten legger videre til grunn at fagpersonen var kjent med at legemidler som ble administrert transdermalt, kunne danne et depot eller reservoar i huden, jf. bl.a. Bartek et. al. 1972.

Orifarm har vist til at fagpersonen ville forvente at lang terminal halveringstid gir et signal om lengre varighet. Retten legger til grunn at det på prioritetsstidspunktet var kjent at det ble observert forskjellige halveringstider for ulike administrasjonsveier. Retten kan imidlertid ikke se at verken den absolutte verdien eller variasjonen i angivelsene, ville lede fagpersonen vekk fra eller anspore fagpersonen til å prøve ut transdermal administrasjon av buprenorfin over lengre tid.

Betydningen av at det kan dannes et depot av legemiddelet i huden som dermed kan bidra til forlenget varighet av plasteret, har også vært et tema i saken. En slik mulighet ansees som kjent (jf. publikasjonene til Pfister og Schefer sitert nedenfor). Retten anser ikke en slik mulighet som avgjørende for å prøve formuleringen i WO 975 over en 7-dager periode med et håp om å lykkes, men konstaterer at det heller ikke vil lede fagpersonen vekk.

Fra dr. Jens Hansens betenkning fremgår det også at adskillige utforminger av transdermale systemer var kjent i 1997. Fagpersonen var således kjent med at de grunnleggende elementer i ethvert transdermalt system baserer seg på at legemiddelet blir oppløst eller dispergert i et flytende reservoar eller i en polymermatrix som fungerer som plattform for frigivelsen av legemiddelet. Det var to hovedformer for plaster, reservoar eller membranstyrt plaster, og matrixplaster. Et reservoarplaster inneholder legemiddelet i en gele eller en oppløsning, og tilførselen av legemiddelet bestemmes av en hastighetsstyrende membran mellom legemiddelet og huden. Matrixplasteret inkorporerer legemiddelet i en polymermatrix, hvorfra legemiddelet frigis kontinuerlig inn i huden. I matrixsystemet er det legemiddel/polymermatrixen som styrer frigivelsen av legemiddel til huden, jf. dr. Jens Hansens rapport. Dosen av tilførte legemiddel avhenger av mengden av legemiddel i matrixen, arealet av plasteret og hvor lang tid plasteret er påført huden.

I 1997 var det en rekke transdermale systemer på markedet, herunder et smertestillende middel, Durogesic. Dette produktet anvendte virkestoffet fentanyl. Fentanyl er i likhet med buprenorfin et opioid, men med en annen molekylær struktur, herunder lavere molekylvekt, og andre fysikalsk-kjemiske og farmakologiske egenskaper.

Fagpersonen ville videre være kjent med at det i 1997 var flere plastrer på markedet som hadde et doseringsintervall, altså en virketid, på 7 dager. Eksempler på dette er Clondin og Estradiol. Det vises til Benson og Prankered, *Optimisation og Drug Delivery*, 1997, side 444-445. I Tabell 1; *Examples of transdermal delivery products registered in Australia*, fremkommer tre plastre med doseringsintervall på 7 dager. Av denne tabellen fremgår det også at det var flere plastre med doseringsintervall på 3-4 dager (2 ganger pr. uke). Fentanyl-plasteret (Durogesic) er oppgitt med et doseringsintervall på 3 dager, men det

fremkommer i Gale-patentet som gjelder fentanyl, at det er beskrevet å kunne ha virkning i 7 dager. Retten kommer tilbake til Gale-patentet.

Buprenorfin ble anvendt som et smertestillende farmasøytisk produkt parenteralt og sublinguallt på prioritetsdatoen, men det var ikke noe buprenorfinplaster på markedet i 1997. Flere systemer for transdermal administrering av buprenorfin var imidlertid kjent på prioritetsdatoen. Dette gjelder også den spesifikke formuleringen som fremkommer i noen av patentkravene i stridspatentet. Dette er det redegjort for i patentbeskrivelsen og det er heller ikke bestridt i saken.

Patenter vedrørende transdermal bruk av buprenorfin (mothold)

WO 975 (Hille)

W096/19975 (WO 975) / D3 i søknadsbehandlingen i Patentstyret

WO 975, Hille, er inngitt 18. desember 1995. Patentet angir å omhandle følgende:

Transdermal resorption of active substances from supercooled masses.

Patentet beskriver en transdermal avleveringsinnretning for buprenorfin og beskriver et system som forbedrer legemiddelets evne til å trenge gjennom huden. Patentet retter seg særlig mot mekanismer for å forbedre frisetningen av ulike penetreringsfremmende midler (Penetrationsförderer), det vil si forbindelser som hjelper det aktive virkestoffets passasje gjennom huden.

Løsningen i følge Hilles patent er å benytte hjelpestoffer som danner underkjølte smelter, slik at de forblir flytende ved romtemperatur. Derved forbedres frigivelsen av de penetrasjonsforbedrende stoffene fra et matriksplaster.

I patentet beskrives fremstillingen av 5 ulike buprenorfinformuleringer og de karakteriseres ved mengden virkestoff som diffunderer gjennom musehud i løpet av 24 timer i en såkalt Franz-celle. Formuleringen med levulinsyre viser klart høyest penetrasjonshastighet, og det er denne formuleringen som i følge stridspatentet overraskende kan benyttes til smertelindring over 7 dager.

Alle forsøkene ble avsluttet etter 24 timer og patentet beskriver følgelig ikke virkning utover 24 timer. Retten finner imidlertid ikke at fagpersonen ville oppfatte at dette må tolkes slik at plasteret ikke *kan* anvendes utover 24 timer siden Hille ikke diskuterer varighet eller doseringsintervall.

US 711 (Hille 1)

US 5,240,711 (US 711)

US 711, Hille 1, er innlevert 24. september 1992, altså forut for Hille-patentet nevnt over.

Patentet er rettet mot sammensetningen av en transdermal avleveringsinnretning og beskriver hvorledes gjennomtrengningen av buprenorfin gjennom human hud kan forbedres, særlig ved bruk av en mykgjører i kombinasjon med et oppløsningsmiddel. Mykgjøreren kan enten være høyere alkoholer, estere av carboxylsyrer, diestere av carboxylsyrer og multivalente alkoholer.

Patentet tester 21 forskjellige formuleringer og gjengir forsøksdata for alle formuleringene basert på in vitro forsøk på musehud i 24 timer.

Heller ikke dette patentet gjør tester ut over 24 timer og omtaler ikke problemstillingen om hvor lenge plasterformuleringene kan virke.

US 171 (Chang)

US 4,956,171 (US 171) / D1 i søknadsdokumentene i Patentstyret

US 171, Chang, er inngitt 21. juli 1989, altså forut for Hille-patentene nevnt over. Patentet retter seg også mot forbindelser som skal forbedre penetreringen gjennom huden i et system med en transdermal avleveringsinnretning. For å løse dette problemet, anvender Chang en dobbelt penetrasjonsakselerator (dual enhancer) som omfatter sucrose cocoate og metyllaurat i en transdermal formulering.

De studiene som omtales i Chang, er in vitro studier på human kadaverhud og gjelder forsøk i 72 timer, altså 3 dager. Chang anfører at anvendelsen av de angitte systemene gir gjennomtrengningshastigheter som er terapeutisk effektive *for at least 24 hours and for up to 72 hours*.

I avsnittet om foretrukne utførelser av patentet angis foretrukne flukshastigheter gjennom human kadaverhud for samme periode. Videre angis det at ved å optimalisere systemet kan hydromorfon og buprenorfin *be delivered at a constant rate over extended time periods without uncomfortable skin irritation*, jf. 5 kolonne, linje 17- 20.

I eksemplene benyttes både reservoar- og matrix-formuleringer, og det angis eksempler på sammensetninger for de ulike delene av plastrene. Eksemplene inneholder hydromorfon eller buprenorfin, og måler en konstant fluks gjennom humant kadaverhud over perioder på 72 timer.

I eksempel 1 undersøkes et transdermalt system med et reservoar-plaster som inneholder buprenorfinhydroklorid og de nevnte gjennomtrengningsakseleratorene. Forsøksdataene angir at det oppnås en fluks som er omtrent dobbelt så stor som minimums-fluksen angitt i Roy et al U3-1057 (J. Pharm. Sci. 1994). Andelen av totaldosen med buprenorfin som frisettes over 72 timer, angis til 20 %. Følgelig var 80 % av virkestoffet tilbake i plasteret etter 3 dager.

Det gjøres også et poeng ut av at det er huden, og ikke formuleringen i seg selv, som begrenser absorpsjonshastigheten.

I eksempel 3 undersøkes et transdermalt system med et matrix-plaster av samme type som i stridspatentet. Her beskrives det at likevekts-fluks (steady state flux) i det vesentlige har vært konstant over den 72-timers perioden testingen har foregått. Den observerte fluksen er lavere enn i eksempel 1, men fortsatt vesentlig større enn den nødvendige minimums-fluksen.

US 566 (Drust)

US 5,026,556 (1991) (US 556) / D2 i søknadsdokumentene i Patentstyret

Drust viser også en sammensetning av et transdermalt tilførselssystem for buprenorfin. Eksemplene i Drust gjelder alle reservoar-løsninger. Det er ikke gitt frisettingsdata og patentet sier derfor ikke noe om hvor lenge plasteret kan forventes å virke.

US 909 (Sharma)

US 5,069,909 (US 909)

Sharma beskriver et tradisjonelt utformet transdermalt system til administrasjon av buprenorfin til mennesker. Også her brukes en reservoarløsning.

De forskjellige formuleringer blir testet in vitro i 48 timer. Sharma angir at de viste gjennomtrengningshastigheter er tilstrekkelige til å oppnå analgesi.

I patentet vises også en høyere gjennomtrengningshastighet for buprenorfinsaltet enn for basen. Etter rettens syn vil imidlertid fagpersonen anse at dette resultatet har sammenheng med den formuleringen som er brukt, og vil ikke lese dette som uttrykk for en generell lære.

Andre publikasjoner

Roy et al U3-1057 (J. Pharm. Sci. 1994)

Denne publikasjonen bygger på Sharma-patentet nevnt over. Tittelen er: *Transdermal Delivery of Buprenorphine through Cadaver Skin*. Videre angis at *The main objectives of this paper are (1) to evaluate physicochemical properties and solubilities of buprenorphine free base and HCl salt and (2) to evaluate the skin permeation of buprenorphine base and HCl salt through cadaver skin from various vehicle formulations and adhesive matrix patches.*

Huden som ble benyttet i forsøkene stammet fra frosset human kadaverhud som ble behandlet for å isolere stratum corneum og levende epidermis (dvs. fjerne dypere hudlag).

I tillegg til løselighetene av buprenorfin base og salt, bestemmes smeltepunkt og oktanol/vann fordelingskoeffisienten. Det kommenteres at også saltformen av buprenorfin er forholdsvis lipofil, og dermed ansees gunstig for transdermal administrasjon. Det påvises store variasjoner i løseligheten, og man konkluderer med at det er mulig å oppnå høy løselighet også av basen ved omhyggelig valg av vehikkel. Forfatterne diskuterer videre hvordan basen har høyere permeabilitet, men at saltet på grunn av sin høyere løselighet oppnår en høyere fluks som bør kunne gi grunnlag for transdermal administrasjon.

Videre studeres effekten av diverse tilsetninger til løsninger av basen. Man viser der at det er mulig å øke fluksen med en faktor på 8. Man sammenligner også fluks av salt og base for et par ulike sammensetninger. Igjen er det åpenbart at saltet gir høyere fluks. Man velger derfor saltet i den videre optimaliseringsstudien. Her undersøkes ulike sammensetninger av løsningene, samt tilsetning av penetrasjonsforbedrere.

For å vurdere i hvor stor grad de observerte fluksene ville være tilstrekkelig for et virksomt preparat, gjennomføres avslutningsvis en teoretisk beregning av hvilken fluks som ville være nødvendig. Konklusjonen blir at det bør være enkelt å oppnå tilstrekkelig fluks siden flesteparten av de rapporterte formuleringene viser flukser flere ganger større enn det nødvendige minimum.

Retten bemerker at selv om Roy konkluderer med at saltet gir en høyere fluks enn basen, vil fagpersonen ikke oppfattet at basen ikke kan brukes. Det vises til det som er nevnt over under behandlingen av Sharma om at fagpersonen vil oppfatte at dette har sammenheng med den spesifikke formuleringen som er anvendt her.

Wilding et al U3-1105 (Int.J.Pharm. 1996)

Publikasjonens tittel er: *Pharmacokinetic evaluation of transdermal buprenorphine in man.* Formålet med studien var: *to obtain pharmacokinetic, safety and tolerability data on buprenorphine in healthy subjects following the application of both aqueous- and ethanol-based FTTS and administration of a short intravenous infusion of buprenorphine hydrochloride.*

Dette er en farmakokinetisk studie på mennesker, 12 personer, der sentrale parametere for legemiddelabsorpsjon og -omsetning bestemmes for vann- og etanol-baserte reservoarsystemer (FTTS). I tillegg ble eventuelle bivirkninger observert. Som en referanse benyttes kortvarig (20 min) intravenøs infusjon. Den transdermale administrasjonen varte i 24 timer og det ble benyttet hydroklorid-saltet av buprenorfin.

Wilding viser at buprenorfinformuleringene gir analgetiske plasmanivåer hos friske mennesker. Studien lærer at den terminale halveringstiden er i størrelsesorden 15 timer både etter infusjon og transdermal administrasjon. For de transdermale systemene steg

plasmakonsentrasjonen langsomt og i de fleste tilfellene ble ikke steady state oppnådd innenfor de 72 timene studien varte.

Australian Journal of Hospital Pharmacy volume 27, no. 6 "Optimisation of drug delivery - Transdermal drug delivery" (Benson and Prankerd), 1997

Dette dokument er særlig interessant fordi det tar sikte på å beskrive teknikkens stand på et tidspunkt nær prioritetsdatoen. Vanskelighetene og begrensningene ved transdermal avlevering av legemidler er forklart under overskriften "Limitations of TDD". Det er forklart at transdermal administrasjon av legemidler er begrenset til potente legemidler og at forsøk på å utvide rekken av legemidler som kan leveres transdermalt ved bruk av penetreringsakseleratorer pågår. Legemidler må ha visse fysikalsk-kjemiske egenskaper for å være egnet for transdermal avlevering, og eksempelvis svært lipofile legemidler er vanskelige å administrere fordi de bygger seg opp i stratum corneum. Det er også opplyst at hudirritasjon kan være et problem.

I denne artikkelen påpekes også fordelene med lang doseringstid, herunder en gang pr. uke, og det orienteres om produkter både i Australia og i verden for øvrig med lang virketid, herunder 7 dager. Artikkelen påpeker også at plasteret inneholder større mengde virkestoff enn det som nyttiggjøres.

Utdrag fra Therapeutische Systeme (Heilmann), 1984

Mens Heilmann på den ene side sier at mengden av legemiddel i systemet påvirker plastrets levetid, forklarer han i umiddelbar forlengelse av dette at mange transdermale systemer vil inneholde en større mengde av det aktive virkestoff enn den som faktisk administreres til pasienten, og at dette er nødvendig for å opprettholde avgivelseshastigheten av legemidlet.

Transdermal and Topical Drug Delivery systems, Tapash K. Ghosh, William R. Pfister, Su Il Yum, 1997. Transdermal and dermal therapeutic systems: Current status, William R. Pfister

I denne publikasjonen diskuteres fordelene med lang doseringstid, herunder en gang pr. uke/ 7 dager.

Følgende angis på sidene 52 - 53:

One of the primary advantages of TTS is the reduction in dosing frequency from 2 to 4 times a day, typical for oral dosage forms, to 1, 2, or up to 7 patches per week, which results in improved patient compliance.

.....

Patients can now wear a single TTS for periods of 12-14h (i.e. NTG), 16-24h (i.e. nicotine and testosterone), 3 or 3.5 days (i.e. scopolamine, estradiol, NETA, fentanyl), or 7 days clonidine, estradiol)

Videre diskuteres også dannelsen av et depot ved at lipofile substanser løser seg i den "fett-matrix" som omgir de døde cellene i stratum corneum.

Skin Barrier -Principles of percutaneous penetration, Karger 1996, Schaefer & Redelmeier,

Dette er en annen sentral lærebok fra prioritets-tidspunktet. Her diskuteres bl.a. stratum corneum som et reservoir. På sidene 162 – 163 angis følgende:

The amount of material which is present in the stratum corneum and which is available for absorption is referred to as the stratum corneum reservoir. At the skin surface solvents, vehicles, formulations of any kind or crystalline phases release compounds to the horny layer thus constituting a new stratum corneum-compound phase. This phase, together with residual formulated material which cannot be removed from the surface and its wrinkles by simple wiping or gentle washing, is defined as reservoir from which any further diffusion into the skin takes place. The reservoir is seen to be positioned before the barrier and constitutes its counter piece.

Patent med annet virkestoff, men med samme terapeutisk virkning.

US 4,588,580 (US 580) (Gale) (Fentanyl)

US 580, inngitt 23. juli 1984, beskriver administrering av fentanyl med et transdermalt system. Fentanyl er et opioid med samme terapeutiske virkning som buprenorfin, men med en annen kjemisk struktur.

Dette patentet gjelder altså transdermal smertelindring med opioidanaloger over en 7-dagersperiode. Gale beskriver forskjellige typer transdermal tilførsel av fentanyl. Gale beskriver også muligheten for å konstruere et depot av opioidet fentanyl i human hud. Ut fra sikkerhetssynpunkt anses det imidlertid ikke ønskelig.

Administrering av fentanyl over 7 dager er nevnt i beskrivelsen og i ett av kravene. I eksemplene diskuteres administrering i et tidsrom opp til 80 timer. Administrering i over en til tre dager anses fortrukket i US 580. I innledningen anføres følgende:

Administration is maintained for at least 12 hours and for up to 7 days with a 1 – 3 day regimen being considered preferable.

På prioritetsdatoen var en kommersielt tilgjengelig utførelse av oppfinnelsen som er beskrevet i US 580 på markedet. Durogesic fentanyl-plastret var ment for bruk i 72 timer. Dette produktet er fremdeles på markedet.

Nærmere om gyldigheten av patent NO 332 248

Partene har konsentrert sine fremstillinger om dette patentet og retten tar derfor også utgangspunkt i det. Prioritetstidspunktet som vurderingen skal gjøres ut fra er 24. februar 1997.

Patentet gjelder en transdermal avleveringsinnretning som omfatter buprenorfin for anvendelse ved behandling av smerte i en pasient i et doseringsintervall på minst 7 dager (krav 1), og anvendelse av buprenorfin i fremstillingen av et medikament for behandling av smerte i en pasient i et doseringsintervall på minst 7 dager, hvor nevnte medikament er en transdermal avleveringsinnretning inneholdende nevnte buprenofin (krav 2). I tillegg er det en rekke underkrav som spesifiserer innretningen eller anvendelsen i følge krav 1 og 2.

Mundipharma har fremsatt en rekke subsidiære påstander som kombinerer de forskjellige underkravene for det tilfelle at retten skulle finne kravene 1 og 2 ugyldige. Det er også fremsatt to subsidiære kravsett benevnt A og B.

Ved vurderingen av om patentet er gyldig, må det tas utgangspunkt i patentkravene og hvordan disse er å forstå for en fagperson. Veiledning kan hentes fra beskrivelsen. Det er ikke hevdet hele eller deler av plasterets formulering er oppfinnerisk. Det er kun doseringsintervallet på minst 7 dager som er anført å være oppfinnerisk. Retten er enig i dette utgangspunkt. Det nye er *et doseringsintervall på minst 7 dager*. Partene er enige om at dette oppfyller nyhetskravet i patentloven § 2 og at spørsmålet er om det også oppfyller bestemmelsens krav om oppfinneshøyde.

Problem-løsning-metoden (problem – solution-analyse)

Ved bedømmelsen av oppfinneshøyde benyttes i praksis ofte den såkalte problem-løsning-metoden (problem and solution approach). *Problem and solution approach* brukes i EPO. Patentstyret anbefaler at den normalt benyttes, men fremgangsmåten er ikke obligatorisk. Det vises til Patentstyrets retningslinjer C, IV, 5.5. Patentstyret har ikke anvendt denne metoden ved behandlingen av patent NO 248. Når det gjelder de andre to stridspatentene, er korrespondansen med patentstyret ikke fremlagt, og retten har derfor ikke kjenskap til denne.

Begge parter har imidlertid i sin argumentasjon tatt utgangspunkt i den såkalte *problem solution-analyse*, og retten gjør det samme.

Metoden strukturerer vurderingen i tre trinn, med sikte på å gjøre bedømmelsen mest mulig objektiv og realistisk og å unngå etterpåklokskap. Det første trinnet består i å *identifisere det nærmest liggende mothold*, det som i praksis ville utgjort det mest lovende utgangspunktet for oppfinnelsen. Nærmeste mothold må hentes fra samme tekniske område og befatte seg med samme tekniske problem som oppfinnelsen. Blant flere

mothold på samme område som gjelder samme problem, velges det som har flest tekniske trekk til felles med oppfinnelsen.

I trinn to skal oppfinnelsen sammenholdes med det nærmeste motholdet, for å *identifisere* det *problemet* som oppfinnelsen objektivt sett har løst. Problemet kan ha vært å oppnå større effektivitet, ytterligere virkninger, bedre sikkerhet osv. Hvis ingen nye eller forbedrede virkninger er oppnådd, anses problemet utelukkende å ha bestått i å frembringe en alternativ konstruktiv løsning for oppnåelse av de samme virkninger som i motholdet. Det å frembringe en tilfeldig alternativ løsning, av mange mulige, anses ofte ikke å medføre oppfinnelseshøyde. Hvis oppfinnelsen overhodet ikke løser noe problem av teknisk karakter, vil oppfinnelseshøyde ikke foreligge.

Det tredje trinnet går ut på å vurdere om det for en fagperson, med utgangspunkt i det nærmeste motholdet, var nærliggende å løse problemet på den måten som er definert i patentkravene. Dette kan også formuleres som et spørsmål om fagpersonen *ville* valgt patentets løsning med en *rimelig forventning* om suksess.

Nærmeste mothold

Ved denne analysen tas det utgangspunkt i det nærmeste mothold. Patentretningslinjene peker på at "den nærmeste teknikk" er den kombinasjon av trekk som kan utledes av det ene dokumentet som gir den beste basis for vurderingen av om oppfinnelsen var nærliggende.

Det vises også til EPOs Guidelines for Examination, pkt 5.1 annet ledd der det fremgår at dersom det er flere mulige mothold som kan betegnes som nærmest, må vurderingen gjøres basert på alle alternativer. Hva som er nærmeste mothold må vurderes i forhold til hvert enkelt patentkrav.

I forhold til alle patentkravene og sammenstilling av disse, også de subsidiære, er det doseringsintervallet på 7 dager som vil kunne være det patentbegrunnende. Det er dette doseringsintervallet, subsidiært i kombinasjon med tidligere kjente formuleringer, som eventuelt vil være oppfinnerisk.

Krav 1 og 2

Vurderingen for krav 1 og 2 vil være sammenfallende og retten tar utgangspunkt i krav 1. Krav 1 omhandler et legemiddel. Produktet er en "transdermal avleveringsinnretning", dvs en innretning for administrering av legemiddel gjennom huden til en pasient. Forenklet kan dette betegnes som et transdermalt plaster, eller bare plaster. Et slikt produkt er kjent fra tidligere både gjennom Chang og Hille m.fl. Videre skal innretningen omfatte buprenorfin for anvendelse mot smerte i en pasient. Dette gjelder også for både Chang og Hille. Krav 1 og 2 inneholder ingen formuleringskrav.

Det siste kravet er et doseringsintervall på 7 dager. Dette gjenfinnes ikke verken hos Chang eller Hille eksplisitt. Hille gjør forsøk over 24 timer og angir ikke doseringsintervall. Chang gjør forsøk i 72 timer og angir at formålet knytter seg til levering "for extended periods of time". Chang er opptatt av at plasteret skal virke stabilt over lengre tid.

Retten finner på denne bakgrunn at Chang har flest likhetstrekk med krav 1 og 2, og at Chang derfor er nærmeste mothold. Retten finner imidlertid at fagpersonen også ville se hen til Hille og det vil være nærliggende å kombinere disse motholdene.

Krav 3

Krav 3 omhandler innretning eller anvendelse som følger av kravene 1 og 2, men begrenser buprenorfinet til basen. Hille anvender basen. Chang anvender i utgangspunktet saltet, men i eksempel 3 tilsettes kaliumhydroksyd. Uavhengig av om man benytter basen eller saltet av basen til fremstilling av en oppløsning, vil det alltid innstille seg en likevekt mellom salt- og baseformen. Andelen av de respektive formene vil bare avhenge av pH, ved at en lav pH fører til en overvekt av saltformen, mens en høyere pH gir overvekt av baseformen. Kaliumhydroksyd er en basisk forbindelse som øker pH, noe som fører til at plasteret i stor utstrekning også vil inneholde baseformen av buprenorfin til tross for at det i utgangspunktet benyttes buprenorfin hydroklorid.

Sett i sammenheng med vurderingen under krav 1 og 2, finner retten at Chang også er nærmeste mothold i forhold til krav 3. På samme måte som for krav 1 og 2 vil fagpersonen se hen også til Hille.

Krav 4

Krav 4 baserer seg også på krav 1 og 2, men begrenser avleveringsinnretningen til bare å omfatte et polymermatrikslag. Chang anvender i eksempel 3 et matrix-plaster.

Basert på det som fremkommer vedrørende krav 1 og 2, finner retten følgelig at Chang er nærmeste mothold også hva gjelder krav 4.

Krav 5

Krav 5 baserer seg også på de foregående kravene, men begrenser polymermatrikslaget til et trykkfølsomt adhesivreservoarlag. Chang viser i eksempel 3 en variant der polymermatrikslaget er et trykkfølsomt adhesivreservoarlag.

Under henvisning til det som er nevnt over, finner retten følgelig at Chang er nærmeste mothold også hva gjelder krav 5.

Krav 6

Krav 6 baserer seg også på de foregående kravene. I tillegg settes det inn noen formuleringskrav, særlig ved at det angis en mykgjører.

Retten finner at både Hille og Chang kan anvendes som nærmeste mothold i forhold til dette kravet. Fagpersonen vil under enhver omstendighet kunne kombinere disse to patentene.

Kravene 7 og 8

Disse kravene inneholder formuleringskrav og er bygget på formuleringene som fremgår av Hille.

Retten finner på denne bakgrunn at Hille er nærmeste mothold hva gjelder disse kravene, men også Chang kan utgjøre nærmeste mothold. Under enhver omstendighet vil det være nærliggende for fagpersonen å kombinere disse, slik at det ikke vil være avgjørende hvilket av disse patentene som velges som nærmeste mothold.

Krav 9 og 10

Disse kravene vil være avhengig av de andre kravene. Partene har ikke behandlet disse kravene, og retten finner heller ikke grunn til å gjøre det.

Krav 11

Her angis det at Tmax finner sted ca. 3 til 5 dager etter påføring. Dette er en konsekvens av plasteret som brukes i Hille. Etter rettens syn vil det være normalt at Tmax inntre i midten av doseringsintervallet. Etter rettens syn vil derfor både Chang og Hille kunne utgjøre nærmeste mothold i forhold til dette kravet.

Krav 12

Angivelsen i dette kravet er i overensstemmelse med Changs eksempel 1.

På bakgrunn av det som er nevnt over hva gjelder krav 1 og 2, finner retten derfor at Chang er nærmeste mothold i forhold til dette kravet.

De subsidiære krav A og B

Disse kravene bygger på formuleringene som er angitt i Hille. På denne bakgrunn finner retten at Hille er nærmest mothold i forhold til disse kravene. Som for de andre kravene, vil det være nærliggende for fagpersonen å kombinere Chang og Hille.

Det objektive tekniske problem

Neste trinn i den såkalte problem-solution analysen er, basert på nærmeste mothold, å fastslå hvilket problem patentet løser og hvilke elementer i patentkravene som relaterer seg til denne løsningen. Dersom det ikke er vist at problemet som beskrives er løst, vil et snevrere problem måtte defineres og det vil da være dette som danner grunnlaget for den videre analysen.

Patentretningslinjene pkt. 5.5.2 beskriver det tekniske problem som *formålet og oppgaven med å modifisere eller tilpasse den nærmeste teknikkens stilling for å oppnå de tekniske effekter som oppfinnelsen frembringer i forhold til nærmeste teknikkens stilling.*

I NO 248 angis et aspekt ifølge oppfinnelsen å være å frembringe en transdermal avleveringsinnretning og en anvendelse av buprenorfin i fremstillingen av et medikament som muliggjør reduserte plasmakonsentrasjoner av buprenorfin over en lengre tidsperiode enn mulig ifølge teknikkens stand, samtidig som effektiv smerteregulering kan frembringes.

EPO Opposition Division definerer problemet på følgende måter:

I avgjørelsen av 24. juli 2009 uttaler Opposition Division følgende:

The problem to be solved may be seen in the provision of convenient and further analgesic pain treatment with transdermal delivery systems for buprenorphine.

I avgjørelsen av 22. desember 2014 uttaler Opposition Division følgende i punkt 5.3:

The problem to be solved in the light of the closest prior art, whether document D1 or document D11 (D1=Hille og D11=Chang), may be seen in the provision of convenient and effective pain treatment with buprenorphine from a transdermal delivery device.

I avgjørelsen av 3. mars 2016 uttaler Opposition Division følgende:

The problem solved by the patent-in-suit can therefore be seen as the provision of transdermal delivery devices for the convenient and effective treatment of pain for a period of at least 5 days.

Det må legges en differansebetraktning til grunn. Spørsmålet er hvilke tekniske resultater som oppnås ved utøvelse av oppfinnelsen som ikke ble oppnådd ved utøvelse av løsningen i det nærmeste motholdet. Forskjellen må vurderes for hvert enkelt trekk. Trekket som utgjør forskjellen mellom krav og mothold er 7 dagers varighet. Dette gjelder i forhold til alle kravene.

Mundipharma har hevdet at problemet som patentet løser er *å oppnå en hensiktsmessig og effektiv smertelindring/smertebehandling ved transdermal administrering av buprenorfin.* Mundipharma har videre anført at doseringsintervallet på 7 dager ikke kan tas inn i problemdefinisjonen da dette utgjør løsningen på problemet.

Etter rettens syn er Mundipharmas angivelse av problemet for vidt. Det fremkommer ikke der hvilke tekniske resultater som oppnås ved utøvelsen av oppfinnelsen og som ikke oppnås ved utøvelsen av det nærmeste mothold. Det gjelder enten Chang eller Hille velges

som nærmeste mothold. Det er ikke vist at Chang og Hille ikke angir *en hensiktsmessig og effektiv smertelindring/smertebehandling ved transdermal administrering av buprenorfin*.

Retten finner derfor at det objektive tekniske problem må defineres som å oppnå en *mer* hensiktsmessig og effektiv smertelindring/smertebehandling ved transdermal administrering av buprenorfin.

Nærliggendevurderingen

Den tredje og siste delen av problem- og løsningsstiltæringen går ut på å vurdere om det, med utgangspunkt i det nærmeste motholdet, var nærliggende for en fagperson å løse problemet på den måten som er definert i patentkravene.

Ved denne vurderingen skal det ikke bare tas hensyn til det som fulgte av det nærmeste motholdet, men alt som tilhørte fagets alminnelige kunnskap. Gjennomsnittsfagpersonen forutsettes å ha tilgang til teknikkens stand i sin helhet, men forventes bare å ta i bruk den kunnskap som har en viss tilknytning til det problem oppfinnelsen tar sikte på å løse, og som det var rimelig å ta i betraktning uten kunnskap om oppfinnelsen. Det er ingen fast regel for hvor mange mothold fagpersonen skal forutsettes å kombinere, men jo flere mothold det har vært nødvendig å kombinere for å nå frem til oppfinnelsen, desto sterkere blir argumentet for at det foreligger oppfinneshøyde. Oppfinneshøyden skal vurderes for oppfinnelsen som helhet, og vil nødvendigvis måtte bero på et skjønn.

Kravet om oppfinneshøyde er uttrykt ved at oppfinnelsen må skille seg "vesentlig" fra det som var kjent fra før. Kravet innebærer at en løsning av et teknisk problem som forut for søknadsdagen var nærliggende for en fagkyndig på vedkommende område, ikke kan patenteres. Det må foreligge et visst sprang i den tekniske utvikling - oppfinnelsen må skille seg fra det som var nærliggende for en gjennomsnittsfagperson. I praksis anses en oppfinnelse for å ha vært nærliggende dersom gjennomsnittsfagpersonen ville valgt den patentsøkte løsning med en rimelig forventning om å lykkes, jf. Rt. 2008 s. 1555 (Biomar). Den innsats av økonomiske ressurser som ligger bak oppfinnelsen, i form av arbeid og annen ressursbruk, er i prinsippet uten betydning. Oppfinneshøyde kan godt foreligge selv om oppfinnelsen har skjedd ved en ren tilfeldighet og oppfinnelsen kan være nærliggende selv om den er resultat av et omfattende og kvalifisert arbeid.

Patentstyrets Annen avdeling har formulert skjønnstemaet slik:

En oppfinnelse anses i henhold til fast praksis for å ha vært nærliggende, dersom det må legges til grunn at en fagmann som var kjent med teknikkens stand forut for søknadsdagen, ville ha forsøkt å løse problemet på den i patentkravene angitte måte med en rimelig forventning om å lykkes. Ved vurderingen av om kravet til oppfinneshøyde er oppfylt, skal teknikkens stand i sin helhet tas i betraktning, og flere mothold kan kombineres.

Stenvik, Patentrete side 230, viser til at denne formuleringen er tydelig påvirket av europeisk praksis, der den såkalte "could-would-approach" har vært lagt til grunn i en årrekke.

Han bemerker vedrørende dette:

Tanken bak denne måten å formulere skjønnsstemaet på, er at en ikke kan forvente at oppfinnelser gjøres som følge av vilkårlige handlinger eller ren nysgjerrighet, men at teknisk utvikling skjer på grunnlag av bevisste vurderinger av utsiktene til å lykkes med bestemte modifikasjoner av kjent teknikk. For at en oppfinnelse skal bli regnet som nærliggende, må man derfor normalt kunne påvise en konkret grunn til at fagmannen ville valgt nettopp den patentsøkte løsningen. Det kan f. eks. ha foreligget en såkalt "pointer towards the technical solution in the prior art", eller det kan være at den løsningen som er valgt i alminnelighet er kjent for å gi fordeler av den art som er oppnådd ved oppfinnelsen.

Denne rettsoppfatningen innebærer at det ikke alltid vil være til hinder for patentering at den patentsøkte løsningen var "obvious to try". Det kan nemlig hende at tekniske løsninger som fremstår som åpenbare muligheter, anses beheftet med så store usikkerhetsmomenter at en ikke kan regne med at en fagmann på grunnlag av rasjonelle overveielser ville gitt seg inn på det nødvendige forsknings- og utviklingsprosjekt. Også i slike tilfeller er det patentrettens oppgave å virke som en stimulans til realiseringen av nye produkter og fremgangsmåter som ikke ville blitt realisert uten muligheten for patent, eller som ville blitt realisert betydelig senere.

Spørsmålet er altså om det var nærliggende for en fagperson, med utgangspunkt i Hille eller Chang og med oppgave å finne en mer hensiktsmessig og effektiv smertelindring ved transdermal administrering av buprenorfin, å velge patentets løsning, altså å gi et plaster som fremkommer av det enkelte patentkrav et doseringsintervall på minst 7 dager. Vurderingen må gjøres i forhold til de enkelte patentkrav.

Retten vurderer først krav 1 og 2. Kravene henger sammen slik at det er tilstrekkelig å behandle krav 1.

Dette kravet omfatter etter sin ordlyd en hver transdermal avleveringsinnretning som omfatter buprenorfin for anvendelse av smertebehandling i en pasient. Som nevnt er det ikke omtvistet at transdermalt plaster som omfatter buprenorfin for anvendelse ved behandling av smerte var kjent forut for patentets prioritetsdag. Det er enighet om at det eneste som er nytt er at avleveringsinnretningen gis en varighet på 7 dager og at det bare er dette forhold som kan begrunne at oppfinnelsen er oppfinnerisk.

Patentkrav 1 og 2 er så vidt formulert at de vil båndlegge mange av de mulige løsninger. Det tilsier at kravet til oppfinnelseshøyde, eller trinnhøyden, skjerpes. En nærliggende utvikling av kjent teknikk vil ikke være oppfinnerisk. Det vises til friholdelsesbehovet. Dette må vurderes objektivt. Oppfinnerens innsats er i utgangspunktet irrelevant.

Kravet til oppfinnelseshøyde skal søke å forhindre at patenter hemmer snarere enn fremmer den tekniske utvikling, jf. Ot.prp. nr. 36 (1965-1966) side 22.

Det vises i denne sammenhengen også til avsnitt 37 i Rt. 2008 side 1555:

Kravene til et patent er uttrykk for en avveining av de grunnleggende hensyn bak patentinstituttet - ønsket om å fremme den tekniske utvikling ved å beskytte oppfinnerens innsats, samtidig som den allmenne tekniske utviklingen, som stadig finner sted i et samfunn, på sin side beskyttes. Dette er eksempelvis kommet til uttrykk i den nordiske betenkningen fra 1964 side 121 og side 127:

De hensyn, der ligger til grund for patentretten - såvel det synspunkt, at patentet er et slags vederlag, som samfundet yder den, der tilfører den tekniske udvikling noget nyt, som det synspunkt, at samfundet er interesseret i at fremme åndelige nyskabelser ved at beskytte ophavsmanden i besiddelsen af sin nyskabelse, således at han kan nyde frugterne af sin virksomhed uden frygt for indgreb fra anden side - taler for at gå vidt i kravene til nyhed, idet man ikke kan have nogen samfundsmæssig interesse i at tilgodese den, som blot har bragt noget frem, som sagkyndige allerede kender eller har kunnet skaffe sig kendskab til.

Idet der er tale om en jævn, gradvis overgang fra den ubetydelige fagmæssige (håndværksmæssige) ændring eller forbedring af konstruktionsmæssig karakter til den betydningsfulde pioneropfindelse, opstår der spørgsmål om, hvor indenfor denne skala grænsen for den patenterbare opfindelse bør lægges. Der vil her blive tale om en afvejelse af hensynet til ansøgeren, der må ønske beskyttelse for sine idéer, og hensynet til almenheden, hvis adgang til at gøre brug af de tekniske hjælpemidler kun bør begrænses ved enerettigheder gennem patentering i tilfælde, hvor der foreligger en beskyttelsesværdig interesse.

Det er eksempler på at selve oppgavestillingen har vært betraktet som en vesentlig del av oppfinnelsen. Det er ikke tilfelle her. Det fremgår av den refererte litteratur at patentet gjelder et problem av en art som fagfolk generelt var opptatt av å løse. Et doseringsintervall på én uke var sett på som en fordel, både for å gjøre legemiddelet brukervennlig og økonomisk i bruk. Det er også beskrevet andre fordeler som konstante plasmaverdier over lengre tid, hvilket vil gi mindre bivirkninger.

Fagpersonen vil være kjent med at det i litteraturen som partene har betegnet som "læreboken" på område, Transdermal and Topical Drug Delivery systems, Tapash K. Ghosh, William R. Pfister, Su Il Yum, 1997, Transdermal and dermal therapeutic systems: Current status, William R. Pfister, diskuteres fordelene med et plaster som ikke behøves å skiftes mer enn en eller to ganger i uken. Det vises her til at "multiday patches are being developed" med en henvisning til tidligere litteratur (Frost and Sullivan 1994). Artikkelen gir en detaljert oversikt over produkter på markedet, herunder Fentanyl. Videre gir artikkelen på sidene 38 og 39 en utførlig gjennomgang av fordelene med transdermal administrering av legemidler og fremhever særlig lang varighet, herunder plasterets mulighet til å feste seg på huden i 7 dager hvilket kan gi reduksjon i doseringsfrekvensen. Det fremheves at pasientene kan feste plasteret på huden under klærne og kan skifte det enten daglig, to ganger i uken, eller en gang i uken. Dette fremheves som kanskje den største fordelene med transdermal administrering av legemiddel.

Informasjon om dette fantes også i artikkelen Australian Journal of Hospital Pharmacy volume 27, no. 6, Optimisation of drug delivery - Transdermal drug delivery, Benzoni and Prankerd, 1997.

Fagpersonen vil følgelig se det som et mål å utvikle et plaster som kunne holde i 7 dager.

Fagpersonen ville videre være kjent med Fentanyl, både gjennom produktet Durogesic og gjennom patentet knyttet til dette (Gale). I dette patentet beskrives doseringsperiode på 7 dager. Fentanyl anvendes i likhet med det som angis for herværende patent for smertebehandling hos blant annet kreftpasienter. Det vises til gjennomgangen av dette over.

Med utgangspunkt i Hille, Chang, Drust, Sharma m.fl. vil fagpersonen ha kunnskap om et transdermalt plaster med virkestoffet buprenorfin til behandling av smerte i pasienter.

Med utgangspunkt i Chang, vil fagpersonen være kjent med at et slikt plaster kan ha et doseringsintervall på i alle fall 3 dager.

Som nevnt innledningsvis er utgangspunktet at domstolene skal utvise tilbakeholdenhet med å fravike Patentstyrets skjønn med bakgrunn i den spesielle sakkunnskap og det brede erfaringsgrunnlag Patentstyret sitter inne med, jf. Rt. 1975 side 603 og Rt. 2008 side 1555. Som også påpekt innledningsvis må det være en forutsetning at Patentstyret har gitt en begrunnelse som er tilstrekkelig til å prøve om det faktiske og grunnlag for avgjørelsen, samt rettsanvendelsen, er riktig.

Retten har ikke fått fremlagt fullstendig korrespondanse mellom søker og Patentstyret når gjelder alle patentene. Retten må imidlertid legge til grunn at Mundipharma har fremlagt de viktigste dokumentene i saken og at disse gir et riktig bilde av de vurderinger som er

gjort av Patentstyret. Det bemerkes også at patentet ikke har vært behandlet av Annen avdeling eller Klagenemnda for industrielle rettigheter (KFIR).

I Patentstyrets første uttalelse til patentsøknaden, konkluderte styret med at oppfinnelsen manglet nyhet med bakgrunn i Chang (D1), Hille (D3) og Drust (D2). Disse patentene er gjennomgått under teknikkens stand. Patentstyret viste til at Chang og Drust begge beskrev transdermale avleveringssystemer for administrering av buprenorfin der det oppnås en kontrollert frigivelse av buprenorfin over et større tidsrom. Med bakgrunn i at Patentstyret fant at det ikke forelå nyhet, ble oppfinnelseshøyden ikke vurdert.

Zacco Norway AS som svarte på vegne av søker, viste til at det ikke fremgikk direkte og utvetydig av motholdene at buprenorfin ble anvendt i et tidsrom på 7 dager og at nyhetskravet derfor var oppfylt.

I sitt neste brev uttaler Patentstyret at de har vurdert saken på nytt, men fastholder at kravene mangler nyhet og/eller oppfinnelseshøyde.

Patentstyret uttaler følgende i brevet som er datert 30. mars 2011:

D1 beskriver i eksempel 1 en transdermal avleveringsinnretning for administrasjon av buprenorfin. Innretningen inneholder 1,8 mg/cm² buprenorfin (60 mg/cm² gel innholdende 3vekt % buprenorfin). Avleveringsraten er angitt å være 5 µg/cm²/hr og er konstant over 72timer. Da er 20 vekt % av buprenorfinet avgitt. Dette skulle tilsi et transdermalt avleveringssystem hvor doseringen forventes å opprettholdes i langt mer enn 72 timer (3døgn), for eksempel mer enn 7 dager. Forutsatt samme avleveringsrate vil innretningen gi et doseringsintervall på 15 dager. D1, spalte 5, linje 18-20, angir også at avleveringssystemet i henhold til patentet kan avgir buprenorfin med en konstant hastighet over lange tidsperioder uten ubekvemme hudirritasjoner.

D2 beskriver transdermale innretninger der de angitte parameterne i spalte 4 gir en avlevering av buprenorfin som kan være 7 dager eller mer (f. eks. gir 10 mg buprenorfin (innenfor mest foretrukket område) og en frigivelseshastighet på 60 µg/hr (innenfor foretrukket område) en varighet på ca. 7 døgn. Regneeksemplet som er oppført i deres brev, tar kun for seg minimumsmengden av buprenorfin og den høyeste frigivelseshastigheten. Vi finner at transdermale avleveringsinnretninger som avgir buprenorfin i minst 7 dager, kan utledes fra både D1 og D2. Det er intet innen den kjente teknikk som leder vekk fra et doseringsintervall på 7 dager. Oppfinnelsen mangler nyhet eller subsidiært oppfinnelseshøyde som påpekt i vårt forrige brev.

Zacco svarer på dette i brev av 29. juni 2011 og anfører at søknaden beskriver en patenterbar oppfinnelse og at Patentstyrets vurderinger er gale. Følgende anføres bl.a.:

Eksemplene i D1 beskriver bare anvendelsesavvik på høyst 72 timer. D1 angir ikke at de beskrevne plastrer kan anvendes lengre enn 72 timer. Derimot ville D1 lede fagpersonen bort fra å konkludere med at det beskrevne transdermale avleveringssystemet kan anvendes i mer enn 72 timer, og langt mindre 7 dager som i henhold til foreliggende oppfinnelse. I avsnittet som forbinder kolonne 4 og 5 i D1 angis det uttrykkelig at plasteret:

"provides in vitro human cadaver skin flux rates for (...) buprenorphine which are therapeutically effective for at least 24 hours and for up to 72 hours" (fremheving tillagt)

D1 lærer dermed fagpersonen eksplisitt at de transdermale systemene som er beskrevet deri vil tilveiebringe terapeutisk effektive doser i maksimalt 72 timer og ikke i et lengre tidsrom.

Med hensyn til Behandlende medlems oppfatning av at mengden buprenorfin inneholdt i plastrer ifølge D1 og D2, eller frigivelsesratene som der er beskrevet, vil gjøre det mulig å trekke noen konklusjoner vedrørende den funksjonelle varigheten av plasteret, skal det bemerkes at resultatene oppnådd etter testing over et tidsrom i f.eks. 3 dager (som i D1) ikke nøyaktig kan forutsi resultatene ved anvendelse i for eksempel 7 dager. En fagperson ville ikke vite om det fantes tilstrekkelig drivende kraft i plasteret til å avlevere legemidlet aktivt over en så forlenget periode. Ved prioritetsstidspunktet ville derimot en fagperson ha antatt at et langt større overskudd av buprenorfin i plasteret hadde vært nødvendig for å opprettholde en tilstrekkelig konsentrasjonsgradient som drivende kraft over et tidsrom på 7 dager.

Behandlende medlem resonnerer med at eksempel 1 i D1 lærer at bare 20 % av buprenorfinmengden tilstede er avlevert etter 72 timer og at dette indikerer for fagpersonen at disse plastrer vil fortsette å tilveiebringe en effektiv smertelindrende behandling over lengre doseringsintervaller, innbefattende intervaller på 7 dager eller mer.

Det skal her bemerkes at enhver konklusjon som går utover det en fagperson objektivt ville utledet fra den tidligere kjente teknikken, men som i stedet bygger på etterpåkløskap, bør unngås. Antagelsen om hva en fagperson ville ha forutsett på basis av den tidligere kjente teknikken, spesielt D1, gjenspeiler ikke korrekt forståelsen til en fagperson innen for teknologien med transdermale avleveringssystemer.

Patentstyrets neste brev er av 27. juli 2011. Patentstyret synes her å akseptere kravet om nyhet med bakgrunn i et doseringsintervall på "minst 7 dager".

Patentstyret fastholder imidlertid at kravene ikke er oppfinneriske. Følgende uttales:

Det karakteristiske trekk ved foreliggende oppfinnelse og som skiller oppfinnelsen fra kjent teknikk, er følgelig angivelsen av doseringsintervallet på "minst 7 dager". Kravene 1 og 2 inneholder ingen ytterligere trekk eller parametere som angir hvordan dette forlengede doseringsintervallet skal oppnås. Slike trekk som bare beskriver et ønsket resultat, faller under betegnelsen oppgavemessige, og skal generelt ikke godtas da de gjør kravene uklare Jf. PR, C, III, pkt. 4.6. I foreliggende sak hvor foreliggende oppfinnelse ligger så nær opptil kjent teknikk (jf. D1 og D2) må oppfinnelsen som søkes vernet defineres på en klarere og mer bestemt måte og ved trekk som er egnet til å skille oppfinnelsen fra kjent teknikk.

Vi fastholder også at oppfinnelsen, slik den er definert i kravene, utgjør en nærliggende utprøving i forhold til hva som mer beskrevet i D1 og D2. Vi viser til våre argumenter i tidligere brev.

For at søknaden skal kunne godkjennes må det oppstilles krav som er klare og bestemte, og som ikke inneholder oppgavemessige trekk. Videre må det vises ved praktiske sammenligningsforsøk at gjenstanden ifølge foreliggende oppfinnelse oppviser uventede og fordelaktige egenskaper sammenlignet med innretninger beskrevet i D1 og/eller D2.

Zacco svarer på dette i brev av 19. oktober 2011. Det sendes inn nye kravsett, men det fremgår av brevet at kravene 1 til 4 er identiske. Det er også kun gjort mindre endringer i de andre kravene. Det er ikke anført i saken at dette skal være endringer av betydning. Det argumenteres deretter mot Patentstyrets standpunkt om at søknaden mangler oppfinneshøyde. Zacco viser til sitt tidligere brev. I tillegg gis en kommentar som synes først og fremst å gå på den lovmessige forståelsen. Følgende uttales:

Det er klare lovmessige prinsipper om når en rimelig forventning er rettferdiggjort på bakgrunn av tidligere kjent teknikk. En rimelig forventning om vellykkethet bør ikke forveksles med det mer forståelige "håp om å lykkes". Det impliserer fagpersonens evne til rasjonelt å forutsi, på basis av den kunnskap som eksisterer for starten av et forskningsprosjekt, den vellykkede avslutningen av dette prosjektet. Jo vanskeligere det er å forutsi et slikt vellykket utfall, jo lavere er forventningene om suksess.

Enhver konklusjon som går utover det en fagperson objektivt ville ha avledet fra teknikkens stand, uten fordelen av etterpåkløkskap, bør unngås.

Dersom disse prinsippene anvendes i foreliggende tilfelle må de føre til den konklusjon at det ikke var noen rimelig forventning om suksess og at gjenstanden for foreliggende oppfinnelse derfor innehar oppfinneshøyde.

D2 forsøker ikke en gang å etablere noen funksjonell varighet av plasterne som beskrives. Følgelig er enhver konklusjon vedrørende en funksjonell varighet av et slikt plaster forbudt, ettersom det ikke finnes noen reell eksperimentell basis som utgangspunkt.

D1 beskriver en tilføringstid på opp til (men ikke utover) 72 timer. Selv resultater oppnådd fra testing over en periode på 3 dager (som i D1) kan ikke med nøyaktighet forutsi frigivelsesratene over en periode på 7 dager, og på ingen måte en analgetisk effekt over minst 7 dager. En fagperson ville ikke vite om det vil være tilstrekkelig drivende kraft i plasteret til å avlevere legemiddel over en så forlenget tidsperiode.

Patentstyrets neste uttalelse er av 16. februar 2012. Her gir Patentstyret følgende vurdering av patentbarheten:

Vi har gjennomgått søkers underbygging av patenterbarheten i den tidligere korrespondansen i saken, og vi har vurdert nyhet og oppfinnelseshøyde (PL § 2, 1. ledd) på nytt. Vi har kommet til at det som søkes beskyttet oppfyller vilkårene til patentering. Vi slutter oss i det vesentlige til de argumentene som fremkommer av korrespondansen, jf. blant annet i deres brev av 2011.10.19. Verken D1 og/eller D2 leder en fagmann frem til foreliggende oppfinnelse.

Som det her fremgår, endrer Patentstyret standpunkt i forhold til det Styret har argumentert for og begrunnet, i sine tre tidligere uttalelser. Det er bemerkelsesverdig at det skjer uten noen begrunnelse utover at det vises til søkerens brev. Retten kan heller ikke se at det fremkommer noe nytt i patentsøkers siste brev. Det er altså ikke mulig å se hvorfor Patentstyret skifter mening. Patentstyret foretar heller ingen vurdering basert på "problem-løsning-modellen" som Patentstyret vanligvis legger til grunn for å sikre en mest mulig objektiv vurdering av om det foreligger oppfinnelseshøyde, en modell som både saksøker og saksøkte har argumentert for at retten bør benytte i denne sak. Patentstyret viser også her kun til to mothold, D1 som er Chang og D2 som er Drust. Hille-patentet, som begge parter her mener er det nærmeste mothold, nevnes ikke. Det er på det rene at Patentstyret var kjent med Hille-patentet, da det er nevnt i søknaden og nevnes i Patentstyrets første uttalelse i saken. Avgjørelsen tyder imidlertid ikke på at Patentstyret har vurdert oppfinnelseshøyden opp mot dette patentet, heller ikke i kombinasjon med Chang. I Zaccos brev av 19. oktober 2011 som det særlig vises til, gjøres vurderingen også kun i forhold til D1 og D2, altså Chang og Drust..

Videre bemerkes at Patentstyret ikke har gitt uttrykk for hvordan den alminnelige fagkunnskap på prioritetstidspunktet er vurdert, og det er ikke gitt noen vurdering av fagpersonens kvalifikasjoner. De enkelte patentkravene er heller ikke vurdert.

Slik retten ser det, står saken følgelig i en annen stilling for retten enn den gjorde for Patentstyret. Det gjør det også vanskelig å vektlegge Patentstyrets avgjørelse da det ikke er redegjort verken for begrunnelsen for standpunktskiftet eller for hva som er vurdert og hva som er vektlagt. Patentstyret ga en langt grundigere begrunnelse i sine første uttalelser der det ble konkludert med at det ikke forelå oppfinnelseshøyde.

Patentstyret viser som nevnt utelukkende til søkers innlegg, og da særlig Zaccos brev av 19. oktober 2011. Det er her særlig D1 (Chang) som trekkes frem og i den utstrekning søker velger et nærmeste mothold, må det følgelig være Chang. Slik retten ser det, er det imidlertid ikke gitt en korrekt gjengivelse av læren fra dette patentet. Søker fastslår, sågar med understrekninger, at patentet lærer fagpersonen "eksplisitt" at de transdermale systemene beskrevet vil tilveiebringe terapeutiske effektive doser i "maksimalt 72 timer og ikke i lengre tidsrom".

Etter rettens syn vil fagpersonen ikke oppfatte Chang slik. Changs beskjeftiget seg særlig med gjennomtrengning gjennom huden, og testet penetrasjonsforbedrende stoffer. Chang gjør tester i 72 timer. I eksempel 1 oppnås en fluks som er omtrent dobbelt så stor som minimums-fluksen angitt i Roy, og andelen av totaldosen med buprenorfin som frisettes over 72 timer angis til 20 %. Det gjøres også et poeng ut av at det er huden og ikke formuleringen i seg selv som begrenser frisettingshastigheten. Fagpersonen vil oppfatte at plasteret har en virkning i tre dager og at det er 80 % virkestoff igjen. Fagpersonen vil ikke oppfatte at tre dager er maksimum slik søker anfører.

I nevnte brev fra søker, angis det også at Patentstyret har feil i sine tidligere vurderinger av at mengden buprenorfin i plastrene i D1 og D2, eller frigivelsesratene beskrevet der, vil gjøre det mulig å trekke en konklusjon vedrørende plasterets funksjonelle varighet. Det vises til at testing etter tre dager "ikke nøyaktig" kan forutsi resultatene ved anvendelse i 7 dager. Det sies videre at en fagperson ikke "ville vite" om det fantes tilstrekkelig drivende kraft i plasteret til å avlevere legemidlet i 7 dager. Etter rettens syn er dette ikke uttrykk for en korrekt standard. Det er ikke et spørsmål om fagpersonen "nøyaktig kan forutsi" eller "kan vite". Spørsmålet er om fagpersonen "ville forsøke med en rimelig forventning om å lykkes". Da Patentstyret viser til dette brevet som begrunnelse for å skifte standpunkt, kan det tyde på at Patentstyret kan ha hatt et galt utgangspunkt for sin vurdering i den siste uttalelsen.

Det pågår flere prosesser for European Patent Office (EPO) vedrørende de korresponderende europeiske patenters gyldighet. Det foreligger tre avgjørelser fra Opposition Division. Den første fant patentet ugyldig med bakgrunn i manglende oppfinnelseshøyde. De andre to avgjørelsene kom til motsatt resultat. Avgjørelsene fra Opposition Division er anket til EPOs ankeinstans Board of Appeal, men er ikke avgjort

hva gjelder det materielle spørsmål. De avgjørelsene som foreligger fra BoA og fra Enlarged BoA gjelder prosessuelle spørsmål og får ingen betydning i herværende sak.

Retten finner at disse avgjørelsene vil ha begrenset betydning for denne sak, jf. det som er sagt innledningsvis om betydningen av slike avgjørelser.

Retten har heller ikke funnet dekning i den fremlagte litteratur for at det forelå en generell fordom som ville leder fagpersonen bort fra en forventning om at et buprenorfinplaster skal kunne ha en virkning på en uke. Det er heller ikke noe som leder fagpersonen bort fra at Hilles formulering skulle kunne ha en varighet på en uke. Fagpersonen ville ikke anse at plasterets formulering var avgjørende for virketiden når virkestoffet først hadde kommet gjennom huden.

Fagpersonen kan selvfølgelig ikke være sikker, men det er da heller ikke lovens krav. Spørsmålet er om fagpersonen ville ha prøvd med "en rimelig forventning" om å lykkes.

Det er ingen indikasjoner som tilsier at det ikke vil virke. I litteraturen er det også forslag om at man bare ville kunnet øke mengden av virkestoff, eventuelt også tilsetningsstoffer i samme forhold, for å få en lengre virketid. Det vil bare være ved å prøve at fagpersonen vil kunne finne frem til eventuelle justeringer som må gjøres i formuleringen for å få en lengre varighet, men retten finner det klart at fagpersonen ville gjort dette med en rimelig forventning om å lykkes.

Oppsummering i forhold til de enkelte krav:

Krav 1 og 2

Disse kravene inneholder ingen formuleringskrav. Fagpersonen vil være kjent med flere forskjellige transdermale systemer, også for buprenorfin. Fagpersonen vil ha et sterkt insitament til å gi plasteret en lengre virkningstid. Særlig Pfister og Chang vil stimulere fagpersonen til det. Chang vil også gi fagpersonen en rimelig forventning om å lykkes. Det vises til forsøk 1 og 3 som viser at plasteret er stabilt i 3 dager. Eksempel 1 viser også at 80 % av virkestoffet er tilbake etter 3 dager.

Krav 3

Det samme vil gjelde i forhold til dette kravet. Kravet er likt i forhold til kravene 1 og 2, men er begrenset til buprenorfinbasen. Chang anvender i utgangspunktet saltet, men i eksempel 3 tilsettes kaliumhydroksyd, noe som fører til at plasteret i stor utstrekning også vil inneholde baseformen av buprenorfin. Roy anbefaler også saltet, men fagpersonen vil først og fremst oppfatte at dette har sammenheng med den formuleringen som brukes og vil ikke avholde fagpersonen fra å ville forsøke basen med en rimelig forventning om å lykkes.

Krav 4 og 5

Chang har en formulering som gjør det nærliggende for fagpersonen at plasteret kan vare i 7 dager. Det vises til eksempel 1 der 80 % av virkestoffet er tilbake etter 3 dager. I eksempel 3 fremgår det ikke hvor mye virkestoff som er tilbake. Chang gir imidlertid uttrykk for at fluksen er konstant; *substantially constant over 72 hours period*. Fagpersonen ville derfor forvente at en betydelig mengde virkestoff er tilbake i plastret. Under en hver omstendighet ville fagpersonen legge til grunn at plasterets levetid kan dobles ved å doble plasterets tykkelse og derved tilføre mer virkestoff. Fagpersonen ville følgelig forsøke et matrixplaster som angitt i kravene 4 og 5, med en rimelig forventning om å lykkes.

Krav 6

Krav 6 spesifiserer nivåene på to sentrale hjelpestoffer i forhold til virkemiddelet. Dette er standard hjelpestoffer for fremstilling av matrixplastre som vil være kjent for fagpersonen. Mengdene som angis er så generelle at dette også vil falle innenfor fagpersonens generelle kunnskap. Retten finner at dette kravet ikke er oppfinnerisk. Det gjelder enten det tas utgangspunkt i Hille eller i Chang.

Krav 7 og 8

Krav 8 er en presisering og uttrykk for en praktisk anvendelse av angivelsene i krav 7. Formuleringen som disse kravene gir uttrykk for, gjenfinnes i Hille og de vil følgelig være kjente for fagpersonen. Spørsmålet er om fagpersonen med en rimelig forventning om å lykkes, ville forsøke å bruke denne formuleringen med et doseringsintervall på 7 dager.

Hille angir ikke doseringsintervall, men gjør forsøk i 24 timer. Det fremgår at 38,6 % er frigitt etter 24 timer. Fagpersonen vil ha kjennskap om huddepoter og at det kan øke virketiden. Fagpersonen vil også vite at menneskehud er tettere enn musehud som er anvendt i forsøkene. Fagpersonen vil derfor forvente en lengre varighet på mennesker enn de 24 timene som er vist i Hille. Det bemerkes også at det vil være nærliggende for en fagperson uten innovativ evner å ta utgangspunkt i en eksisterende plasterformulering. Litteraturen tilsier at virkestoffets sammensetning har stor betydning for hvilken formulering som bør brukes. Det ville derfor være naturlig for en fagperson uten kreative evner å ta utgangspunkt i Hilles formulering som er angitt å virke for buprenorfin.

Det er angitt at et vesentlig problem ved å ha et plaster festet på samme sted over lengre tidsperioder, er immunologiske reaksjoner. Dette er noe som i følge Chang kan avhjelpes med en optimalisering av formuleringen. En slik optimalisering er imidlertid del av et normalt utviklingsarbeid og kan ikke anses som oppfinnerisk.

Retten finner derfor at fagpersonen ville prøve denne formuleringen med en rimelig forventning om at plastret vil virke i flere dager. Fagpersonen vil samtidig vite at om det ikke skulle vare i 7 dager, kan varigheten forlenges ved å gjøre plastret tykkere.

Krav 9 og 10

Disse kravene vil være avhengig av de andre kravene og er ikke oppfinneriske.

Krav 11

Her angis det at T_{max} finner sted ca. 3 til 5 dager etter påføring. Hvis man skal lage et 7 dagers plaster, vil det være logisk at T_{max} kommer etter 3 – 5 dager. Det er ikke oppfinnerisk i seg selv. Dette vil gjelde enten man tar utgangspunkt i Chang eller Hille som nærmeste mothold.

Krav 12

Angivelsen i dette kravet er i overensstemmelse med Changs eksempel 1. På bakgrunn av det som er nevnt over hva gjelder krav 1 og 2, finner retten derfor at kravet ikke er oppfinnerisk. Retten har tatt utgangspunkt i Chang som nærmeste mothold, men det samme vil gjelde dersom det tas utgangspunkt i Hille.

De subsidiære krav A og B

Disse kravene bygger på formuleringene som er angitt i Hille. Retten har derfor tatt utgangspunkt i Hille som nærmest mothold, men slik at det vil være nærliggende for fagpersonen å kombinere Chang og Hille. Kravene inneholder ingen elementer som er oppfinneriske i seg selv. Retten finner heller ikke at disse kravene vil være oppfinneriske anvendt på et 7-dagers plaster. Det vises i denne sammenheng til vurderingene som er gjort generelt i forhold til et 7-dagers plaster og til vurderingene i forhold til krav 7 og 8.

Kombinasjon av kravene

Ingen av kravene inneholder elementer som innebærer en formulering som har oppfinnerhøyde i seg selv. Alle elementer gjenfinnes i Hille-patentet og Hille-plasteret. For alle krav og kombinasjoner av krav, er det nye et doseringsintervall på minst 7 dager. Dette er ikke oppfinnerisk, heller ikke i kombinasjon med noen av de andre kravene.

Konklusjon

Ut fra en samlet vurdering er retten kommet til at det for fagpersonen var nærliggende å løse problemet med å finne en mer effektiv og hensiktsmessig transdermal administrering av buprenorfin, ved å velge løsningene som fremgår av patentet.

Det er ved denne vurderingen tatt i betraktning at fagpersonen bare har en alminnelig evne blant teknikerne eller fagpersonellet innen de aktuelle fagområder til å kombinere og utnytte tilgjengelig informasjon (teknikkens stand), og ikke framstår som en framstående ekspert. Det er imidlertid også lagt til grunn at fagpersonen ikke består av én person, men av et team med slik faglig bakgrunn som beskrevet foran.

Videre er det lagt til grunn at det for denne fagpersonen normalt må ha foreligget konkrete grunner til å velge løsningen det er søkt patent for, og at det under enhver omstendighet må

ha framstått som rasjonelt å begi seg inn på det aktuelle forsknings- og utviklingsarbeid, jr. Stenvik side 230-231.

Patentet blir etter dette ugyldig i sin helhet. Heller ikke alternative subsidiære kravene vil kunne gjøre at patentet kan opprettholdes.

Nærmere om gyldigheten av patent NO 333 139

Eneste forskjellen på dette patentet og NO 248, er at doseringsintervallet her er satt til minst 5 dager. Også beskrivelsen er i det vesentligste sammenfallende med NO 248. Det følger dermed av drøftelsen over at også dette patentet er ugyldig i sin helhet.

Nærmere om gyldigheten av patent NO 334 290

Også dette patentet er i stor grad sammenfallende med NO 248. Doseringsintervallet er også her angitt til minst 7 dager. Patentet skiller seg fra NO 248 ved noen spesifikke krav til sammensetningen. Det vises til patentkravene som er gjengitt i sin helhet innledningsvis. Det vises også til at det i beskrivelsen er det angitt at sammensetningen av de transdermale avleveringsanordninger og typen system (anordning) som anvendes, ikke er ansett som kritisk ved oppfinnelsen, forutsatt at anordningen avleverer det aktive stoff i den ønskede tidsperiode og ved den ønskede flukshastighet og/eller den ønskede avleveringshastighet for den transdermale doseringsform. Som eksempler på transdermale avleveringsanordninger vises til Hille-plasteret

Også når det gjelder dette patentet er det tidsperioden på minst 7 dager for administrasjon av buprenorfin som eventuelt patentbegrunnende. Det vises derfor til drøftelsen hva gjelder NO 248. Kravene til sammensetning som angis her er ikke oppfinneriske i seg selv, og heller ikke i kombinasjon med et doseringsintervall på 7 dager. Også dette patentet mangler dermed oppfinneshøyde og blir å kjenne ugyldig.

Inngrep

Med rettens ugyldighetskjenning av stridspatentene, er det ikke nødvendig for retten å behandle inngrepsspørsmålene. Da patentene er funnet å være ugyldige, må Orifarm bli å frifinne i inngrepssaken.

Opphevelse av midlertidig avgjørelse.

Med bakgrunn i at patentene er funnet ugyldige, finner retten at det ikke foreligger grunnlag for den midlertidige avgjørelsen. Oslo byfogdembetes kjennelse av 20. juni 2016 i sak nummer 16-100798TVI-OBYF blir følgelig å oppheve.

Sakskostnader

Mundipharma har tapt både ugyldighetsaken og inngrepssaken. Begge sakene er tapt fullstendig, og saksomkostningsspørsmålet blir å avgjøre etter tvistemålsloven § 172.

Hovedregelen er at den tapende part skal pålegges å erstatte motpartens saksomkostninger. Retten har vurdert unntakene i annet ledd, men finner ikke at de kan komme til anvendelse.

I følge saksomkostningsoppgave fra Orifarms prosessfullmektig utgjør samlet omkostningskrav kr 5 399 865. Dette fordeler seg med kr 1 078 303 på inngrepssaken og kr 2 411 759 på ugyldighetssaken. Av totalbeløpet er kr 3 490 062 advokatsalær. Kr 978 341 er salær til Onsagers AS Patentkontor. Det øvrige beløp omfatter salær til to sakkyndige, samt omkostninger, herunder utgifter til tolking under hovedforhandlingen. Omkostningsoppgaven omfatter ikke merverdiavgift da det foreligger fradragsrett.

Oppgaven er forelagt Mundipharma som har hatt merknader, men disse har ikke betydning med bakgrunn i rettens resultat. Mundipharma har til sammenligning selv fremmet et salærkrav på til sammen kr 7 333 967 eks mva. der fordelingen er kr 5 704 202 for ugyldighetssaken og kr 1 629 765 for inngrepssaken. Dette er altså betydelig høyere både hva gjelder ugyldighetssaken og inngrepssaken.

Det er høye kostnader på begge sider i saken, og retten har vurdert om saksomkostningskravene fra de vinnende parter overstiger det som har vært nødvendig for å få sakene betryggende utført. Retten bemerker at saksforberedelsen har vært omfattende. Det har vært fire saksforberedende møter. Hovedforhandlingen har gått over 7 dager med til dels lange og intense rettsdager. Saken har vært komplisert, og flere sakkyndige har vært trukket inn i saken fra begge sider. Disse har til dels gitt uttrykk for forskjellig oppfatninger. Selv om retten ikke har vært i tvil om resultatet, vises det til at resultatet avviker fra avgjørelsen til Patentstyret. Alle partene har anvendt rettslige medhjelpere. På bakgrunn av sakens omfang og kompleksitet finner retten at dette har vært nødvendig.

Etter en samlet vurdering finnes de krevde omkostningene rimelige og nødvendige. Orifarm blir følgelig å tilkjenne saksomkostnader i henhold til kostnadsoppgaven.

Rettens gebyrer betales etter faktura fra retten av Mundipharma AS.

I begge sakene betaler den tapende part omkostningene til de fagkyndige meddommerne i sin helhet. Retten finner ikke å kunne splitte disse utgiftene på de enkelte sakene. Begge parter har begjært fagkyndige meddommere og partene holdes solidarisk ansvarlig for betalingen av disse utgiftene i forhold til retten. Størrelsen fastsettes i særskilt beslutning.

Det er nedlagt påstand om forsinkelsesrente etter forfall på saksomkostningene. I henhold til tvangsfullbyrdsloven § 4-1 tredje ledd følger tvangsgrunnlaget for dette nå direkte av loven. Bestemmelsen ble tilføyd ved tvisteloven og endret tidligere rettstilstand.

Dommen er enstemmig.

DOMSSLUTNING

I ugyldighetssaken

Patentene NO 334 290, NO 332 248, inkludert de alternative kravsett A og B, og NO 333 139, kjennes ugyldige.

I inngrepssaken

Orifarm Generics A/S, Orifarm Generics AS og Orifarm AS frifinnes.

I begge saker:

Oslo byfogdembetes kjennelse av 20. juni 2016 i sak nummer 16-100798TVI-OBYF oppheves.

I sakskostnader betaler Mundipharma AS tilsammen 5 399 865 – femmillionertrehundredeognittitusenåttehundredeogsekstifem - kroner til Orifarm Generics A/S, Orifarm Generics AS og Orifarm AS i fellesskap innen 2 – to – uker fra forkynnelse av dommen.

Mundipharma AS betaler omkostningene til retten, herunder rettsgebyret og kostnadene med fagkyndige meddommere. Størrelsen blir å fastsette i særskilt beslutning.

Retten hevet

Inger Kjersti Dørstad

Sverre Arne Sande

Johan Kristofer Engblom

Dokument i samsvar med undertegnet original

Oslo tingrett 08.09.2017

Maren Sletten-Rambøl

Rettledning om ankeadgangen i sivile saker vedlegges.

Rettledning om ankeadgangen i sivile saker

Reglene i tvisteloven kapitler 29 og 30 om anke til lagmannsretten og Høyesterett regulerer den adgangen partene har til å få avgjørelser overprøvd av høyere domstol. Tvisteloven har noe ulike regler for anke over dommer, anke over kjennelser og anke over beslutninger.

Ankefristen er én måned fra den dagen avgjørelsen ble forkynt eller meddelt, hvis ikke noe annet er uttrykkelig bestemt av retten. Ankefristen avbrytes av rettsferien. Rettsferie er følgende: Rettsferiene varer fra og med siste lørdag før palmesøndag til og med annen påskedag, fra og med 1. juli til og med 15. august og fra og med 24. desember til og med 3. januar, jf. domstoloven § 140.

Den som anker må betale behandlingsgebyr. Den domstolen som har avsagt avgjørelsen kan gi nærmere opplysning om størrelsen på gebyret og hvordan det skal betales.

Anke til lagmannsretten over dom i tingretten

Lagmannsretten er ankeinstans for tingrettens avgjørelser. En dom fra tingretten kan ankes på grunn av feil i bedømmelsen av faktiske forhold, rettsanvendelsen, eller den saksbehandlingen som ligger til grunn for avgjørelsen.

Tvisteloven oppstiller visse begrensninger i ankeadgangen. Anke over dom i sak om formuesverdi tas ikke under behandling uten samtykke fra lagmannsretten hvis verdien av ankegenstanden er under 125 000 kroner. Ved vurderingen av om samtykke skal gis skal det blant annet tas hensyn til sakens karakter, partenes behov for overprøving, og om det synes å være svakheter ved den avgjørelsen som er anket eller ved behandlingen av saken.

I tillegg kan anke – uavhengig av verdien av ankegenstanden – nektes fremmet når lagmannsretten finner det klart at anken ikke vil føre fram. Slik nekting kan begrenses til enkelte krav eller enkelte ankegrunner.

Anke framsettes ved skriftlig ankeerklæring til den tingretten som har avsagt avgjørelsen. Selvprosederende parter kan inngi anke muntlig ved personlig oppmøte i tingretten. Retten kan tillate at også prosessfullmektiger som ikke er advokater inngir muntlig anke.

I ankeerklæringen skal det særlig påpekes hva som bestrides i den avgjørelsen som ankes, og hva som i tilfelle er ny faktisk eller rettslig begrunnelse eller nye bevis.

Ankeerklæringen skal angi:

- ankeinstansen
 - navn og adresse på parter, stedfortredere og prosessfullmektiger
 - hvilken avgjørelse som ankes
 - om anken gjelder hele avgjørelsen eller bare deler av den
 - det krav ankesaken gjelder, og en påstand som angir det resultatet den ankende parten krever
 - de feilene som gjøres gjeldende ved den avgjørelsen som ankes
 - den faktiske og rettslige begrunnelse for at det foreligger feil
 - de bevisene som vil bli ført
 - grunnlaget for at retten kan behandle anken dersom det har vært tvil om det
 - den ankende parts syn på den videre behandlingen av anken
-

Anke over dom avgjøres normalt ved dom etter muntlig forhandling i lagmannsretten. Ankebehandlingen skal konsentreres om de delene av tingrettens avgjørelse som er omtvistet og tvilsomme når saken står for lagmannsretten.

Anke til lagmannsretten over kjennelser og beslutninger i tingretten

Som hovedregel kan en *kjennelse* ankes på grunn av feil i bevisbedømmelsen, rettsanvendelsen eller saksbehandlingen. Men dersom kjennelsen gjelder en saksbehandlingsavgjørelse som etter loven skal treffes etter et skjønn over hensiktsmessig og forsvarlig behandling, kan avgjørelsen for den skjønnsmessige avveiningen bare angripes på det grunnlaget at avgjørelsen er uforsvarlig eller klart urimelig.

En *beslutning* kan bare ankes på det grunnlaget at retten har bygd på en uriktig generell lovforståelse av hvilke avgjørelser retten kan treffe etter den anvendte bestemmelsen, eller på at avgjørelsen er åpenbart uforsvarlig eller urimelig.

Kravene til innholdet i ankeerklæringen er som hovedregel som for anke over dommer.

Etter at tingretten har avgjort saken ved dom, kan tingrettens avgjørelser over saksbehandlingen ikke ankes særskilt. I et slikt tilfelle kan dommen isteden ankes på grunnlag av feil i saksbehandlingen.

Anke over kjennelser og beslutninger settes fram for den tingretten som har avsagt avgjørelsen. Anke over kjennelser og beslutninger avgjøres normalt ved kjennelse etter ren skriftlig behandling i lagmannsretten.

Anke til Høyesterett

Høyesterett er ankeinstans for lagmannsrettens avgjørelser.

Anke til Høyesterett over *dommer* krever alltid samtykke fra Høyesteretts ankeutvalg. Slikt samtykke skal bare gis når anken gjelder spørsmål som har betydning utenfor den foreliggende saken, eller det av andre grunner er særlig viktig å få saken behandlet av Høyesterett. – Anke over dommer avgjøres normalt etter muntlig forhandling.

Høyesteretts ankeutvalg kan nekte å ta til behandling anker over *kjennelser og beslutninger* dersom de ikke reiser spørsmål av betydning utenfor den foreliggende saken, og heller ikke andre hensyn taler for at anken bør prøves, eller den i det vesentlige reiser omfattende bevisspørsmål.

Når en anke over kjennelser og beslutninger i tingretten er avgjort ved kjennelse i lagmannsretten, kan avgjørelsen som hovedregel ikke ankes videre til Høyesterett.

Anke over lagmannsrettens kjennelse og beslutninger avgjøres normalt etter skriftlig behandling i Høyesteretts ankeutvalg.
