



PATENTBESVÄRSRÄTTENS DOM

meddelad i Stockholm den 29 maj 2015

Klagande

Abraxis BioScience LLC

11755 Wilshire Boulevard, Suite 2100

Los Angeles, California 90025, USA

Ombud: Daniela Balan och Peter Kylin

Hynell Patenttjänst AB, Box 138, 683 23 Hagfors

SAKEN

Tilläggsskydd för läkemedel

ÖVERKLAGAT AVGÖRANDE

Patent- och registreringsverkets (PRV) beslut den 21 februari 2012
angående tilläggsskyddsansökan nr 0990031-7, se bilaga 1

DOMSLUT

1. Patentbesvärsrätten beslutar att inte inhämta förhandsavgörande från EU-domstolen.
2. Patentbesvärsrätten avslår överklagandet i själva saken.

EE

Postadress	Besöksadress	Telefon	Fax	Org.nr
Box 24160	Karlavägen 108	08-450 39 00	08-783 76 37	202100-3971
104 51 Stockholm				

REDOGÖRELSE FÖR SAKEN OCH FRAMSTÄLLDA YRKANDEN

Abraxis BioScience LLC (Abraxis) ingav till PRV den 5 oktober 2009 en ansökan om tilläggsskydd för läkemedel avseende produkten ”paklitaxel albumin”. Som grundpatent angavs det europeiska patentet med publiceringsnummer EP 0 961 612.

Bolaget åberopade att läkemedlet Abraxane har erhållit godkännande att saluföras som läkemedel (försäljningsgodkännande) i Sverige sedan den 11 januari 2008, vilket framgår av kommissionens beslut (EU/1/07/428/001) och att detta är det första godkännandet att saluföra produkten ”paklitaxel albumin” som läkemedel i Sverige och i EES-området.

PRV avslag genom det överklagade beslutet, den 21 februari 2012, Abraxis ansökan om tilläggsskydd för ”paklitaxel albumin”. Verket anförde att försäljningsgodkännandet EU/1/07/428/001 inte är det första godkännandet att saluföra produkten paklitaxel, som är den aktiva ingrediensen, som läkemedel och att en förlängd skyddstid därför inte kunde meddelas med hänsyn till villkoret i artikel 3 d) i Rådets förordning (EEG) nr 469/2009 (tilläggsskyddsförordningen).

PRV grundade sitt beslut på att det inte finns så tydliga strukturella skillnader mellan paklitaxel och ”paklitaxel albumin” att det kunde anses att kombinationen utgjorde en ny förening och därmed en ny produkt. Paklitaxel albumin betraktades av PRV därför som en blandning av paklitaxel och albumin.

Vidare grundade PRV beslutet på att albumin inte är en aktiv ingrediens enligt vad som avses i artikel 1 b) i samma förordning eftersom albumin inte visats ha någon egen medicinsk verkan utan främst initialt fungerar som ett stabiliserande hjälpämne och att det sedan underlättar och förbättrar transporten av paklitaxel till dess verkningsområde.

Yrkanden m.m.

Abraxis har i Patentbesvärsträtten yrkat

- i första hand att tilläggsskydd medges för ”albumin-paklitaxel-nanopartiklar” (nab-paklitaxel)
- i andra hand att tilläggsskydd medges för kombinationen albumin och paklitaxel och
- i sista hand att Patentbesvärsträtten ställer en fråga till EU-domstolen för tolkning av tilläggsskyddsförordningen med hänsyn till artikel 1 b), 3 d) och den fjärde ingressen

Till grund för sin talan har Abraxis hållit fast vid att förutsättningarna för att få tilläggsskydd enligt tilläggsskyddsförordningen är uppfyllda. Till grund för sistahandsyrkandet har Abraxis anfört att det är nödvändigt för att ”tillåta en riktig tolkning av tilläggsskyddsförordningen” att ställa en fråga till EU-domstolen.

Abraxis har till utveckling av sin talan i huvudsak anfört följande.

Försäljningsgodkännandet EU/1/07/428/001 från Europakommissionen för Abraxane, är det första godkännandet för att introducera produkten ”albumin-paklitaxel-nanopartiklar” (nab-paklitaxel) på marknaden som medicinsk produkt.

Produkten skiljer sig markant från ingrediensen paklitaxel vilken tidigare godkänts i olika medicinska produkter såsom Taxol. Den är annorlunda inte enbart i kemisk mening utan också i juridisk mening enligt tilläggsskyddsförordningen.

Albumin är närvarande i Abraxane inte enbart i lösningen utan också bundet med hög affinitet till paklitaxel som aktiv ingrediens.

Abraxane innehåller albuminbundna paklitaxel-nanopartiklar i en albuminlösning utan Cremophor och utgör en fullständigt annorlunda farmaceutisk form av paklitaxel. Partiklarna har en medelstorlek av 130 nm och innehåller ren paklitaxel täckta av tvärbundet albumin. Det är

nanopartikelstrukturen som tillåter bindning med serumalbumin som utgör den huvudsakliga förändringen jämfört med konventionell paklitaxel. Denna struktur förändrar produktens medicinska karakterisering.

Det finns således en strukturell skillnad mellan föreningen enligt känd teknik och den föreliggande nanopartikeln.

Nab-paklitaxel lever kvar i omloppet och transporteras via endotelen in i tumörinterstitiumet som ett komplex och uppför sig mycket likt ett kovalent bundet konjugat. Nab-paklitaxel använder sig av affiniteten hos tumöravsöndrat protein SPARC (överproducerat i många fasta tumörer) för albumin. Specifikt binder SPARC nab-paklitaxel i interstitiumet och koncentrerar den på tumörytan.

Tumörcellerna strävar efter att använda sig av unika egenskaper hos albumin för att erhålla näringsämnen och nab-paklitaxel kan utnyttja detta till sin fördel. Nab-paklitaxel använder den albuminaktiverade gp-60-banan för att transportera nab-paklitaxel tvärs genom endotelväggen in i interstitiumet, i ett förfarande som kallas kaveoltrancystos.

Således använder nab-paklitaxel en receptormedierad endoteltransport-kaveoltrancystos som konventionell paklitaxel inte kan utnyttja. Effekten av en sådan mekanism är en 4,2-faldigt högre transport tvärs endotelceller jämfört med konventionell paklitaxel.

När den administrerats till en patient, distribueras nab-paklitaxel på ett annat sätt i kroppen och visar större selektivitet mot tumörvävnad vid lika paklitaxeldos.

Vissa patienter som inte svarar på behandling med Taxol svarar på behandling med nab-paklitaxel. Dessutom har nab-paklitaxel visat på bättre responsgrad i fas-II studier hos patienter med metastatisk bröstcancer.

Såsom framgår av de speciella varningarna i sektion 4.4 av försäljningsgodkännandet för Abraxane ”Sammanfattningen för produktkarakteristik” bör Abraxane inte sättas in i stället för eller ersättas med andra

paklitaxelformuleringar beroende på de väsentligt avvikande farmakologiska egenskaperna.

Abraxane innehåller en ny aktiv ingrediens eller en ”ny aktiv substans” enligt termen inom området i europeisk lagstiftning (se sektion 3 av del II av bilaga 1 till Direktivet 2001/83/EG).

De godkännande myndigheterna i både Europa och i USA krävde nya prekliniska och kliniska försöksdata i samband med ansökan för försäljningsgodkännande av Abraxane. Då betonades att den nya strukturen inte kunde förlita sig på data för Taxol eftersom Abraxane skiljer sig markant från Taxol.

Avgörande är farmakokinetiken, farmakodynamiken, och toxiciteten och deras respektive inverkan på säkerhets- eller duglighetsprofilen. Om en annorlunda struktur resulterar i en annan medicinsk karaktärisering, måste en sådan struktur klassificeras som en ny aktiv substans.

Beviljande av tillägsskydd för produkten albumin-paklitaxel-nanopartiklar är berättigat eftersom den skiljer sig från Taxol vad gäller farmakodynamik, farmakokinetik, toxikologi och ändrar säkerheten eller duglighetsprofilen. Nab-paklitaxel ska betraktas som en annorlunda medicinsk produkt jämfört med paklitaxel.

Även om Abraxane skulle anses innefatta samma aktiva ingrediens som Taxol, är PRV:s beslut felaktigt med tanke på EU-domstolens dom C-130/11 (Neurim). Detta på grund av att grundpatentet hänför sig till ett ämne som är signifikant förändrat jämfört med Taxol och där omfattningen av grundpatentet och således tillägsskydd inte kan täcka paklitaxel som sådan utan endast den nya produkten (albumin-paklitaxel-nanopartiklar). Grundpatentet täcker i själva verket den ”terapeutiska applikationen” som hänvisas till i punkt 25 i Neurimdomen. Trots att den aktiva ingrediensen i Neurimdomen var exakt densamma som i ett tidigare försäljningsgodkännande bestämde EU-domstolen att baserat på ett patent som täcker en ny användning av nämnda aktiva ingrediens var sökanden berättigad till ett tillägsskydd.

Också med beaktande av EU-domstolens dom C-431/04 (MIT) är PRV:s beslut felaktigt pga att MIT- domen inte är tillämplig eftersom den aktiva ingrediensen inte ändrades och den medicinska produkten i MIT- domen endast tillhandahöll en annorlunda frisättningsteknologi (som endast verkar på farmakokinetik).

I föreliggande fall har albumin egen effekt på människokroppen och är således en aktiv ingrediens, vilket också bekräftas av listningen av ”paklitaxel albumin” som aktiva ingredienser i sammanfattningen av produkttegenskaper för Abraxane (sektion 2 i försäljningsgodkännandet).

Tilläggskydd har beviljats av patentverken i Österrike, Danmark, Grekland, Italien, Luxemburg, Spanien och Frankrike.

Om remittering till EU-domstolen sker föreslås att följande fråga ställs: ”För att fastställa det första godkännandet för att introducera produkten på marknaden som en medicinsk produkt i andemeningen av Art. 3(3) av tilläggskyddsförordningen måste en distinktion göras i ansökan av definitionen ”produkt” i art 1 b) mellan en produkt (aktiv ingrediens) A och en produkt (aktiv ingrediens) B, där B utgör en huvudsaklig förändring jämfört med A med ändringar i farmakodynamiken, farmakokinetiken och toxikologi och således ändrar säkerheten och verkansprofilen, vilket resulterar i att B är en ”ny aktiv substans” enligt Gemensamhetskoden och kräver preklinisk och klinisk utveckling?”.

Abraxis har i Patentbesvärsträtten åberopat skriftlig bevisning.

I målet har hållits muntlig förhandling.

DOMSKÄL

Enligt skäl (2) och (3) i tilläggskyddsförordningen spelar farmaceutisk forskning en avgörande roll för den fortgående förbättringen av folkhälsan. Institutet tilläggskydd har sålunda tillkommit av omsorg om sådan forskning i det att man har avsett se till att inte skyddstiden för en läkemedelsuppsyn blir otillräcklig. Tilläggskyddsförordningen syftar till att skydda läkemedel som är resultat av lång och kostnadskrävande

forskning. Skyddet ska både vara tillräckligt för att ge läkemedelsindustrin möjlighet att få igen sina investeringar och motsvara det skydd som finns för andra tekniksektorer.

Av ingressen följer också i skäl (10) att detta rättsskydd dock måste vara proportionerligt för att inte äventyra genomförandet av vissa konkurrerande politiska, ekonomiska och sociala intressen, såsom saluförandet av generiska läkemedel. Skyddet bör därför begränsas till att avse just den produkt som godkänts att saluföras som läkemedel.

För att tillägsskydd ska kunna beviljas fordras att de fyra villkor som anges i artikel 3 i tillägsskyddsförordningen är uppfyllda. I den bestämmelsen anges i huvudsak att tillägsskydd meddelas endast om vid den tidpunkt då ansökan görs, produkten skyddas av ett gällande grundpatent och ett tillägsskydd inte redan har beviljats. Dessutom ska ett giltigt godkännande ha lämnats i enlighet med direktiv 2001/83/EG respektive 2001/82/EG. Detta godkännande ska enligt artikel 3 d) vara det första godkännandet att saluföra produkten som läkemedel.

Med produkt avses enligt artikel 1 b) i tillägsskyddsförordningen den aktiva ingrediensen eller kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel. Tillägsskyddet är således begränsat genom tillägsskyddsförordningen till enbart den aktiva ingrediensen eller kombinationen av aktiva ingredienser. Begreppet ”aktiv ingrediens” definieras dock inte i förordningen.

Av punkt 11 i motiveringen till förslaget till tillägsskyddsförordningen (KOM (90) 101 final-SYN 255) framgår att ”produkt” ska förstås i den strikta bemärkelsen ”aktiv substans” och att mindre förändringar av ett läkemedel, såsom en ny dos eller användning av ett annat salt eller ester eller en annan farmaceutisk form inte kan ge rätt till tillägsskydd.

I EU-domstolens dom C-431/04 (MIT) fastslogs att begreppet ”aktiv ingrediens”, enligt dess allmänna betydelse inom farmakologin, inte innefattar substanser som ingår i sammansättningen av ett läkemedel utan att ha någon egen fysiologisk (dvs. farmakologisk, immunologisk eller metabolisk) inverkan på människor eller djur (p 18). Vidare slog EU-domstolen fast att begreppet ”kombination av aktiva ingredienser i ett läkemedel”

inte innefattar en kombination av två ämnen, varav endast det ena har någon egen medicinsk verkan och det andra möjliggör en läkemedelsform som krävs för att det förstnämnda ämnet ska vara medicinskt verksamt avseende samma indikation (p 31).

I en senare dom (C-130/11, Neurim) har EU-domstolen uttalat att tilläggs-skydd är möjligt att få trots att ett tidigare försäljningsgodkännande beviljats för samma aktiva ingrediens. Där klargjordes dock att ett tidigare försäljningsgodkännande för en tidigare användning inte hindrar tilläggs-skydd för en annan medicinsk användning av samma produkt. Definitionen av vad som är en aktiv ingrediens som tidigare fastlagts i det nyss-nämnda MIT-avgörandet ändrades dock inte.

Att begreppet ”aktiv ingrediens” fortfarande ska tolkas strikt har även fastslagits i senare rättspraxis. I målet C-210/13, Glaxosmithkline Biologicals och annan, anges att en substans som saknar egen medicinsk verkan men är nödvändig för att säkerställa den eftersträvade medicinska verkan av en aktiv ingrediens inte kan betraktas som en aktiv ingrediens i tilläggs-skyddsförordningens mening.

Av beslutet C-631/13, Arne Forsgren, framgår att ett bärarprotein som förekommer bundet (oavsett typ av bindning) till en aktiv ingrediens kan betraktas som en aktiv ingrediens i tilläggs-skyddsförordningens mening men endast om det är fastslaget att bärarproteinet har egen farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan som omfattas av de terapeutiska indikationerna i godkännandet att saluföra produkten.

Paklitaxel i nanopartikelform innebär ingen förändring av den kemiska strukturen jämfört med paklitaxel. Enligt vad utredningen i målet visat medför nanopartikelformen av paklitaxel inte att paklitaxels grundläggande cancer-celldödande egenskaper förändras. Den aktiva ingrediensen är således densamma. Paklitaxel i nanopartikelform får vidare anses utgöra en sådan förändring av den farmaceutiska formen av paklitaxel som enligt ovan inte berättigar till tilläggs-skydd (punkt 11 i KOM(90) 101 final-SYN 255).

Av utredningen i målet framgår vidare att albuminet i läkemedlet Abraxane är bundet med hög affinitet till paklitaxel och att det fungerar

som hjälpämne genom att bidra till att transporten av paklitaxel över endotelceller förbättras så att det sker en ackumulering av paklitaxel i tumörområdet. Således fungerar albuminet i nab-paklitaxel som ett bärarprotein. Det bundna albuminet tillför inte paklitaxel i nanopartikel-form någon annan anticancerverkan än den som paklitaxel redan har.

Nab-paklitaxel kan med anledning av vad som ovan anförts inte betraktas vara en, i tilläggskyddsförordningens mening, produkt (aktiv ingrediens) som skiljer sig från paklitaxel.

Även om albuminet har effekt på människokroppen har albuminet dock inte, vilket heller inte gjorts gällande i målet, någon egen farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan mot metastaserande bröstcancer vilken är den i försäljningsgodkännandet angivna medicinska indikationen.

Patentbesvärslätten gör därför den bedömningen att nab-paklitaxel inte heller kan betraktas som en annan produkt genom att nab-paklitaxel skulle betraktas vara en kombination av två aktiva ingredienser.

Det faktum att de godkännande myndigheterna i såväl Europa som i USA har krävt att fullständiga utredningar med kliniska prövningar skulle utföras vid ansökan om godkännande för försäljning enligt direktiv 2001/83/EG medför inte att nab-paklitaxel kan betraktas som en ny aktiv ingrediens i tilläggskyddsförordningens mening, jfr Neurim-domen (p 33 och 35).

Med beaktande av vad som ovan anförts kan det försäljningsgodkännande för Abraxane som lämnats för albumin-paklitaxel-nanopartiklar (nab-paklitaxel) EU/1/07/428/001 inte anses vara det första godkännandet att introducera produkten paklitaxel på marknaden enligt artikel 3 d), i tilläggskyddsförordningen.

En nationell domstol får inhämta förhandsavgörande från EU-domstolen angående tolkningen av tilläggskyddsförordningen, om den nationella domstolen anser att ett sådant avgörande är nödvändigt för att döma i saken.

Den aktuella frågan om nab-paklitaxel ska anses utgöra en annan produkt (aktiv ingrediens) än paklitaxel kan inte anses vara en oklarhet i hur tilläggsskyddsföreningen ska tolkas utan är en sådan fråga som det måste vara den nationella domstolens uppgift att i det enskilda fallet bedöma.

Med hänsyn till att det inte råder någon tvekan om hur tilläggsskyddsförordningen ska tolkas i nu aktuella avseenden finns inte skäl att begära något förhandsavgörande från EU-domstolen.

Mot denna bakgrund ska överklagandet lämnas utan bifall.

ANVISNING FÖR ÖVERKLAGANDE, se bilaga 2 (Formulär B)

I avgörandet har deltagit patenträttsråden Peter Strömberg, ordförande, Yvonne Siösteen, referent och Marianne Bratsberg. Enhälligt.