

**PRV**

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET

Beslutsdatum 2012-02-21

Tilläggs-skyddsansökan nr 0990031-7  
Grundpatent nr 97944429.6

HYNELL PATENTTJÄNST AB

PATRON CARLS VÄG 2  
683 40 UDDEHOLM SE

**Sökande:** Abraxis BioScience LLC, 11755 Wilshire  
Boulevard, Suite 2100, Los Angeles,  
California 90025 US.

---

**Beslut**

Patent- och registreringsverket (PRV) avslår er ansökan om tilläggs-skydd för läkemedel enligt artikel 10.2 förordningen (EG) nr 469/2009.

**Skäl till beslutet****Ansökan**

Föreliggande ansökan om tilläggs-skydd 0990031-7 avser produkten paklitaxel albumin.

I ansökan åberopas Kommissionens försäljningsgodkännande EU/1/07/428/001 från 2008-01-11 som det första godkännandet att saluföra produkten som läkemedel i Sverige samt i EES-området.

**Artiklarna 1(b) och 3(d) i Rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009**

I Artikel 1(b) av Rådets förordning (EG) nr 469/2009 definieras vad som avses med begreppet produkt i nämnda förordning. Det framgår att med produkt avses "den aktiva ingrediensen eller kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel".

Artikel 3 Rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 anger de villkor som måste uppfyllas för att tilläggs-skydd ska kunna beviljas. Tilläggs-skydd meddelas därför endast om följande villkor är uppfyllda på ansökningsdagen:

- a. Produkten skyddas av ett gällande patent.
- b. Ett giltigt godkännande att saluföra produkten som läkemedel har lämnats i enlighet med direktiv 2001/83/EG respektive direktiv 2001/82/EG.

Beslutsdatum: 2012-02-21 (ans.nr 0990031-7)

- c. Tilläggsskydd inte redan tidigare har meddelats för läkemedlet.
- d. Det godkännande som avses under punkt b är det första godkännandet att saluföra produkten som läkemedel.

Av ovan nämnda artikel framgår att ett av villkoren för att tilläggsskydd ska kunna meddelas är att ett giltigt godkännande att saluföra produkten som läkemedel har lämnats i enlighet med direktiv 2001/83/EG respektive direktiv 2001/82/EG (se Artikel 3b), och att detta godkännande ska vara det första godkännandet att saluföra produkten som läkemedel (se Artikel 3d).

#### **Paklitaxel albumin**

Som nämnts ovan definieras vad som avses med begreppet produkt i enlighet med Rådets förordning (EG) nr 469/2009 i Artikel 1(b). Av artikeln framgår att det endast är den aktiva ingrediensen eller kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel som avses. Att detta följer att exempelvis hjälpämnen och adjuvans inte är att se som produkter.

I EMEAs "Assessment Report for Abraxane" (Doc.Ref.: EMEA/47053/2008) ges närmare information om Abraxane och paklitaxel albumin. I avsnittet "Scientific Discussion" på sidan 7 framgår att paklitaxels löslighetsproblem i Abraxane lösts genom att storleken på paklitaxel har reducerats till nanonivå. Vidare anges att det humana albuminet som ingår i Abraxane fungerar som en ytaktiv polymer. Genom laddnings- och sterisk stabilisering hindrar det paklitaxelnanopartiklarna från att aggregera. Nämnda stabilisering uppnås genom att albuminet adsorberas på paklitaxelnanopartiklarnas yta. Det framgår att interaktionen mellan albuminet och paklitaxel är svag och att substanserna dissocierar efter spädning (se sida 7, raderna 12-18). Artikeln "Nab Technology: A Drug Delivery Platform Utilising Endothelial gp60 Receptor-based Transport and Tumour-derived SPARC for Targeting" (Desai, Neil. Drug Delivery Report Winter 2007/2008, sid 37-41) indikerar att nanopartiklarna efter injektion snabbt löses upp i mindre albumin-paklitaxel komplex som har stora likheter med de endogena albuminmolekylerna i blodet (se sida 38, första stycket i vänstra kolumnen; figur 4).

#### **Sökandens argument**

Sökanden har i det aktuella fallet inte ifrågasatt att det finns tidigare godkännanden att saluföra produkten paklitaxel i Sverige. Sökanden anser dock att dessa godkännanden inte är relevanta i det aktuella ärendet då det avser produkten paklitaxel albumin och inte paklitaxel. Sökanden har vid två tillfällen beretts möjlighet att utveckla sin syn att paklitaxel albumin är att betrakta som en produkt skild från produkten paklitaxel i enlighet med Rådets förordning (EG) nr 469/2009.

Forts.

Sökanden poängterar i sin argumentation att paklitaxel albumin inte enbart är att se som en beredningsform av paklitaxel utan att det utgör en ny produkt. Det pekas på att det faktum att paklitaxel enligt punkt 4.4 i produktresumén inte ska bytas ut mot andra beredningar innehållande paklitaxel, då den har påtagligt annorlunda farmakologiska egenskaper.

Sökanden instämmer i att det inte finns några kovalenta bindningar mellan paklitaxel och albumin, utan att dessa associeras med varandra genom hydrofoba interaktioner. Man motsätter sig dock att dessa interaktioner skulle vara svaga och pekar på en studie som antyder att albumin och paklitaxel bildar ett specifikt komplex trots att inga kovalenta bindningar är involverade (se Paal, K. et al "Paclitaxel binding to human serum albumin- Automated docking studies". Bioorganic & Medicinal Chemistry". 2007, vol. 15, sid 1323 - 1329).

Sökanden poängterar vidare att när nanopartiklarna löses upp sker det i form av läkemedelsbundna albumin-molekyler vilka utgörs av paklitaxel albumin. Det klargörs att paklitaxel albumin ligger bakom den utökade inneboende aktivitet som Abraxane visar. Det lyfts även fram att albumin inte enbart agerar som en läkemedelsbärare som möjliggör formuleringar utan några toxiska organiska lösningsmedel, utan att det också i det ovan nämnda komplexet har en aktiv roll i paklitaxels transporter och att det bidrar avsevärt till anticanceraktiviteten.

Angående EMEA:s officiella dokumentation, som stipulerar att det aktiva ämnet i Abraxane är paklitaxel, pekar sökanden på att den nuvarande dokumentationen identifierar det aktiva ämnet i Abraxane som "paklitaxel (som paklitaxel albumin)".

Slutligen betonas att de förändringar som gjorts vid framställningen av paklitaxel albumin inte kan betraktas som så små att det aktiva ämnet kan ses som identiskt med paklitaxel. Det rör sig inte endast om framställning av ett salt eller en ester, utan i sökandens mening om framställning av en ny produkt. Vidare framhålls att utvecklingen av Abraxane utgör sådan forskning som bör belönas med en lämplig skyddsperiod. Utan ett tilläggs-skydd skulle skyddet från det första godkännandet i Europa vara mindre än 10 år.

#### **PRV:s bedömning**

PRV noterar inledningsvis att PRV och sökanden är överens om att det inte finns några kovalenta bindningar mellan paklitaxel och albumin i paklitaxel albumin, utan att dessa associeras med varandra genom hydrofoba interaktioner.

Forts.

PRV konstaterar vidare att det i EMEAs "Assessment Report for Abraxane" (Doc.Ref.:EMA/47053/2008) framgår att albuminet adsorberas på paklitaxelnanopartiklarnas yta. Albuminet fungerar som ytaktiv polymer, vilken genom laddnings- och sterisk stabilisering hindrar nanopartiklarna från att aggregera. Det klargörs att interaktionen mellan albuminet och paklitaxel i detta skede är svag och att substanserna dissocierar efter spädning (se sida 7, raderna 12-18).

Sökanden argumenterar för, och har lämnat in dokumentation som tyder på, att det snabbt skapas mindre albumin-paklitaxel komplex när nanopartiklarna löses upp (se ovan).

Den avgörande frågan är om paklitaxel albumin är en produkt (såsom produkt definieras i Artikel 1b) som skiljer sig från produkten paklitaxel.

Gränsdragningen mellan vad som enbart är att betrakta som en blandning av två komponenter (mellan vilka det sannolikt i någon utsträckning förekommer interaktioner) och vad som är att betrakta som en ny förening är inte klargjord i praxis. PRV:s bedömning är dock att en ny förening måste uppvisa tydliga strukturella skillnader (exempelvis i form av kovalenta bindningar) gentemot den eller de komponenter som ingår i en blandning. I det här aktuella fallet anser inte PRV att det förekommer sådana tydliga strukturella skillnader mellan paklitaxel och paklitaxel albumin att det kan anses föreligga en ny förening, och därmed inte heller en ny produkt i förordningens mening. Paklitaxel albumin är alltså att betrakta som en blandning mellan paklitaxel och albumin.

Som nämnt ovan klargör Artikel 1(b) i Rådets förordning (EG) nr 469/2009 att med produkt avses endast den aktiva ingrediensen eller kombinationen av aktiva ingredienser. I det aktuella fallet kan PRV inte se att albumin är en aktiv ingrediens. Den dokumentation som finns anförd i ärendet och sökandens argumentation visar inte på någon egen medicinsk verkan, utan istället främst på att albumin initialt fungerar som ett stabiliserande hjälpämne och att det sedan underlättar och förbättrar transporten av paklitaxel till dess verkningsområde. Denna ståndpunkt stöds även av det faktum att punkt 6.1 i produktresumén tar upp albumin som ett hjälpämne.

PBR har i sin dom i mål nr 05-470, avseende ansökan om tilläggsskydd för läkemedel för "histidin i kombination med somatropin" hänvisat till målet C 431/04 (MIT-fallet) vid EG-domstolen. I detta beslut har EG-domstolen kommit till slutsatsen att förordningen ska tolkas så att "kombinationen 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 skall vara medicinskt verksamt avseende samma indikation". Se även punkt 25 i domen i mål C 431/04 där det anges att ett

Beslutsdatum: 2012-02-21 (ans.nr 0990031-7)

ämne som saknar egen medicinsk verkan och bidrar till att ge ett läkemedel en viss form inte omfattas av begreppet aktiv ingrediens, vilket i sin tur ligger till grund för definitionen av begreppet produkt.

Som konstaterats ovan är PRV:s bedömning att paklitaxel albumin varken kan ses som en ny aktiv ingrediens eller en kombination av två aktiva ingredienser. Paklitaxel albumin, som sökanden riktat ansökan mot, kan därmed i sig inte accepteras som en produkt enligt Artikel 1(b) i Rådets förordning (EG) nr 469/2009. Den produkt som i det aktuella fallet skulle kunna utgöra grund för ett tilläggskydd är produkten paklitaxel.

Paklitaxel är en gammal substans som upptäcktes och isolerades i slutet på 1960-talet och början på 1970-talet. Av Läkemedelsverkets webbsida ([www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)) framgår att det sedan åtminstone 1993-06-18 funnits godkända läkemedel innehållande paklitaxel i Sverige. Taxol utgör endast en av de cirka tio produkter som idag är avregistrerade. Det finns dock fortfarande cirka tio till försäljning däribland Paclitaxel Teva. Av detta följer att det försäljningsgodkännande EU/1/07/428/001 som den aktuella ansökan stödjer sig på inte är det första godkännandet att saluföra produkten paklitaxel i Sverige samt EES-området. Ansökan uppfyller därmed inte fordringarna i Artikel 3(d). Mot denna bakgrund avslås ansökan.

#### Sammanfattning

Enligt Rådets förordning (EG) nr 469/2009 Artikel 1(b) definieras en produkt som den aktiva ingrediensen eller kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel. Då paklitaxel albumin inte kan godtas som en ny förening och albumin i sig inte är en aktiv ingrediens finner dock PRV att den i föreliggande ansökan angivna produkten inte faller under denna definition. Eftersom det finns flera tidigare godkännanden att saluföra produkten paklitaxel än det som åberopas i ansökningsen är villkoret i förordningens Artikel 3(d) inte uppfyllt. Tilläggskydd kan därför inte meddelas, varför ansökan avslås.

  
Carolina Palmcrantz

  
Andreas Gustafsson

ELY

Forts.

**Hur man överklagar PRV:s beslut**

Detta beslut kan överklagas till Patentbesvärsrätten. Om ni vill överklaga beslutet ska ni göra det skriftligen. Tala om i brevet vilket beslut ni överklagar och vilken ändring i beslutet ni vill ha. Överklagandet ska ha kommit in till PRV inom två månader från beslutsdagen, annars kan överklagandet inte prövas. PRV skickar överklagandet vidare till Patentbesvärsrätten för prövning, om PRV inte ändrar beslutet på det sätt ni har begärt. Överklagandet ges in till:

Patentbesvärsrätten  
Patent- och registreringsverket  
Box 5055  
102 42 Stockholm