



SVEA HOVRÄTT
Patent- och
marknadsöverdomstolen
Rotel 0218

BESLUT
2024-05-30
Stockholm

Mål nr
PMÖÄ 3592-23

ÖVERKLAGAT AVGÖRANDE

Patent- och marknadsdomstolens beslut 2023-02-21 i mål nr PMÄ 6417-21, se bilaga A

PARTER

Klagande

1. Dana-Farber Cancer Institute, Inc.
450 Brookline Avenue
Boston, MA 02215
USA

2. Genetics Institute, LLC
87 Cambridge Park Drive
Cambridge, MA 02140
USA

Ombud för 1 och 2:

Jur.kand. L.J. och europapatentombudet F.B.
AWA Sweden AB Box 5117
200 71 Malmö

Motpart

Patent- och registreringsverket
Box 5055
102 42 Stockholm

SAKEN

Tilläggskydd för läkemedel

PATENT- OCH MARKNADSÖVERDOMSTOLENS AVGÖRANDE

Patent- och marknadsöverdomstolen avslår överklagandet.

Dok.Id 2078600

Postadress
Box 2290
103 17 Stockholm

Besöksadress
Birger Jarls Torg 16

Telefon
08-561 670 00
08-561 675 00

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

Telefax

Expeditionstid
måndag – fredag
08:00–16:30

YRKANDEN OCH INSTÄLLNING

Dana-Farber Cancer Institute, Inc. och Genetics Institute, LLC (Dana-Farber) har yrkat att Patent- och marknadsöverdomstolen ska ändra det överklagade beslutet och fastställa att villkoret i artikel 3 a i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 om tilläggskydd för läkemedel (tilläggskyddsförordningen) är uppfyllt för ansökan om tilläggskydd för produkten durvalumab samt återförvisa ärendet till PRV för fortsatt handläggning.

För det fall Patent- och marknadsöverdomstolen skulle finna att produkten är specifikt identifierbar av en fackman som tar del av patentskriften, men att det finns ytterligare frågor att pröva avseende tillämpningen av artikel 3 a i tilläggskyddsförordningen har Dana-Farber yrkat att ärendet ska återförvisas till Patent- och marknadsdomstolen.

Patent- och registreringsverket (PRV) har motsatt sig att Patent- och marknadsdomstolens beslut ändras.

PARTERNAS TALAN

Dana-Farber har i Patent- och marknadsöverdomstolen åberopat samma grunder och utvecklat sin talan på i huvudsak samma sätt som i Patent- och marknadsdomstolen samt framhållit följande.

Med hänsyn till hur EU-domstolen i sina domar den 25 juli 2018, C-121/17, EU:C:2018:585, Teva och den 30 april 2020, C-650/17, EU:C:2020:327, Royalty Pharma tolkat villkoret i tilläggskyddsförordningens artikel 3 a, ska begreppet ”specifikt” tolkas så att ”produkten kan specifikt identifieras” – medan tolkningen att ”den specifika produkten kan identifieras” är felaktig.

Fackmannen kunde identifiera durvalumab utifrån informationen i patentet och den kunskap som var tillgänglig vid tiden för ingivandet av patentansökan. När målantigenet har identifierats förstår fackmannen hur denne ska göra olika antikroppar som binder till det antigenet. Vedertagen teknik används för att identifiera enskilda

antikroppar och de identifieras specifikt eftersom de binder till målet. Det är välkänt att valet av en viss antikroppstruktur, efter att målet har identifierats, involverar vedertaget rutinarbete. Det kan ta tid, men dessa steg är vedertagna.

Att den exakta strukturen hos en "effektiv" antikropp varierar i de antikroppar som framställs enligt den uppfinning som beskrivs i patentet, följer av hur antikroppar beviljades skydd vid patentets prioritetsdatum, nämligen genom dess funktion. Ett patentkrav som beviljats med en generell funktionell definition kommer nödvändigtvis att skydda ett antal molekyler som inte i övrigt individualiseras som konkret utförandeform för patentet.

Patent- och marknadsdomstolens beslut kan uppfattas så att det krävs att sökanden visar att fackmannen genom att studera patentet och genom att använda sin allmänkunskap vid den relevanta tidpunkten, inte bara skulle ha kunnat göra en antikropp som binder till PD-L1, utan även faktiskt skulle ha gjort en antikropp med samma specifika och strukturella egenskaper som durvalumab. Det finns inget stöd för ett sådant krav enligt EU-domstolens slutsatser i dess dom den 12 december 2013, C-493/12, EU:C:2013:835, Eli Lilly, eftersom det medför att patent med funktionellt bestämda patentkrav blir praktiskt oanvändbara som grundpatent för en tilläggs-skyddsansökan.

Tidpunkten för när durvalumab utvecklades i förhållande till patentets prioritetsdag kan inte anges. Durvalumab har inte framställts genom självständig innovativ verksamhet.

PRV, som vidhållit att villkoret i artikel 3 a i tilläggs-skydds-förordningen inte är uppfyllt, har framhållit följande.

Av Royalty Pharma framgår att bedömningen av huruvida det andra villkoret i Teva är uppfyllt ska utgå ifrån vad fackmannen direkt och otvetydigt kan härleda från patentet vid dess prioritets- eller ingivningsdag baserat på sina allmänna kunskaper inom teknikområdet samt mot bakgrund av teknikens ståndpunkt vid detta datum. Uttrycket

"direkt och otvetydigt" ger inte utrymme för att beakta resultat av senare gjord forskning, oavsett om denna forskning har varit rutinmässig eller inte. En produkt uppfyller inte artikel 3 a om den forskning som legat till grund för det aktuella grundpatentet inte varit tillräcklig för att specifikt identifiera produkten på prioritetsdagen/ingivningsdagen. Begreppet forskning avser en process som genom systematiskt arbete kan frambringa nya kunskaper och ökat vetande, dvs. även rutinarbete omfattas av detta begrepp.

EU-domstolens avgöranden ska inte uppfattas så att domstolen menat att det europeiska patentverkets principer för att bedöma uppfinningshöjd i patentansökningar ska tillämpas vid prövningen av artikel 3 a i tilläggsskyddsförordningen, dvs. "Teva-testet". Artikel 3 a ska inte bedömas utifrån om fackmannen kan utöva uppfinningen enligt grundpatentet eller inte.

En specifik antikropp kan inte definieras enbart genom sin funktion. En antikropps funktion är helt beroende av dess struktur, där aminosyra-sekvenserna i CDR-regionerna (eng. complementary determining regions) är avgörande för en antikropps förmåga att binda ett visst antigen. Funktionen bestäms alltså av strukturen. En enbart funktionellt definierad antikropp definierar inte en specifik antikropp utan samtliga antikroppar med den funktionen. De specifika antikroppar som omfattas av den funktionella definitionen skiljer sig åt strukturellt. I terapeutiska sammanhang är en antikropps funktion central, men avgörs av dess struktur, vilket även gäller för så kallade små molekyler.

Variationer i antikroppar som produceras av levande organismer involverar även variationer i de variabla regionerna, dvs. de regioner som påverkar antikropps bindning till antigenet (specificitet, affinitet, selektivitet etc.). Det är inte korrekt att de variationer som fackmannen eventuellt kan komma fram till i framställningen av en antikropp enligt patentet inte skulle påverka antikropps specifika bindning till B7-4 (PD-L1).

UTREDNINGEN

Samma utredning som åberopades i Patent- och marknadsdomstolen har åberopats i Patent- och marknadsöverdomstolen. Dana-Farber har i Patent- och marknadsöverdomstolen därutöver hänvisat till ett avgörande den 31 januari 2024 från Cour de Cassation (Högsta domstolen i Frankrike) i mål nr B 22-18.374.

Sammanträde har hållits i Patent- och marknadsöverdomstolen. Inspelningen av det förhör som hölls med professor R.N, i Patent- och marknadsdomstolen har spelats upp.

SKÄLEN FÖR BESLUTET

Förhandsavgörande från EU-domstolen

Patent- och marknadsöverdomstolen konstaterar att inte någon av parterna har begärt att domstolen ska inhämta förhandsavgörande från EU-domstolen. Som framgår av det följande bedömer Patent- och marknadsöverdomstolen att rättsläget och omständigheterna är sådana att det för att avgöra ärendet saknas behov att ställa frågor till EU-domstolen.

Utgångspunkter för prövningen

Som Patent- och marknadsdomstolen har angett i det överklagade beslutet är ett av villkoren för erhållande av tillägsskydd att produkten, dvs. den aktiva ingrediensen eller kombinationen av aktiva ingredienser, skyddas av ett gällande grundpatent (artikel 3 a i tillägsskyddsförordningen).

Patent- och marknadsöverdomstolen ansluter sig till det som Patent- och marknadsdomstolen har angett om tillägsskyddsförordningens syften (s. 15) och de sammanfattningar som Patent- och marknadsdomstolen har gjort av EU-domstolens avgöranden gällande artikel 3 a i Eli Lilly, Teva respektive Royalty Pharma (s. 16–18).

Frågan om villkoret i tilläggskyddsförordningens artikel 3 a är uppfyllt för durvalumab

Patent- och marknadsöverdomstolen gör i likhet med Patent- och marknadsdomstolen bedömningen att de principer som EU-domstolen uttalat i rättsfallen Eli Lilly, Teva och Royalty Pharma är tillämpliga i föreliggande ärende. Enligt Patent- och marknadsöverdomstolen kan uttalandena i de två senare avgörandena inte anses vara begränsade till att gälla t.ex. endast produkter av visst slag (små molekyler eller – med avseende på Teva – en kombinationsprodukt). Att EU-domstolens uttalanden i Teva avser både kombinationsprodukter och monoprodukter framgår redan av punkten 53, där det anges att EU-domstolens tolkning av artikel 3 a gör sig ”också” gällande i en situation där de produkter som omfattas av ett tilläggskydd består av flera aktiva ingredienser med en kombinerad effekt.

För att villkoret i artikel 3 a ska vara uppfyllt i föreliggande fall krävs, enligt EU-domstolens praxis, att en fackman, mot bakgrund av den senaste tekniken på ansökningsdagen eller prioritetsdagen för grundpatentet, skulle anse att durvalumab specifikt kan identifieras mot bakgrund av samtliga omständigheter som redovisas i grundpatentet. EU-domstolen har i Royalty Pharma härvid gjort följande förtydliganden.

För att avgöra huruvida fackmannen specifikt kan identifiera en produkt mot bakgrund av samtliga uppgifter som offentliggjorts i grundpatentet och den senaste tekniken på ansökningsdagen eller prioritetsdagen behöver det kontrolleras huruvida det aktuella tilläggskyddets föremål ryms inom gränserna för de slutsatser som en fackman objektivt sett, vid ansökningsdagen eller prioritetsdagen för grundpatentet, direkt och otvetydigt kan dra (”infer” enligt domens engelska version) av patentskriften, såsom den lämnats in, på grundval av dennes allmänna kunskaper inom det berörda området på ansökningsdagen eller prioritetsdagen och mot bakgrund av den senaste tekniken på ansökningsdagen eller prioritetsdagen (punkterna 37 och 40). När produkten inte uttryckligen har offentliggjorts genom patentkraven i grundpatentet, utan omfattas av en allmän funktionell definition, måste fackmannen direkt och otvetydigt av patentskriften kunna sluta sig till (”infer” enligt domens engelska version) att den produkt

som är föremål för tilläggsskyddet omfattas av patentets skyddsområde (punkt 42). Om resultaten av forskning som skett efter ansökningsdagen eller prioritetdagen för grundpatentet kunde beaktas, skulle ett tilläggsskydd kunna göra det möjligt för innehavaren att otillbörligen åtnjuta skydd för dessa resultat, även om dessa inte var kända vid något av dessa datum (punkt 45; se även Teva, punkt 50 och Eli Lilly, punkt 43.)

Patent- och marknadsöverdomstolen konstaterar att patentkrav 2 innehåller den funktionella definitionen "anti-B7-4-antikroppar", dvs. en funktionell definition som omfattar ett okänt antal antikroppar vilka inte specificerats på annat sätt. Det är ostridigt att antikroppen durvalumab inte uttryckligen framgår av grundpatentet, vare sig i patentkraven eller i beskrivningen. Patent- och marknadsöverdomstolen gör inte någon annan bedömning. Durvalumab är således inte individualiserad som en konkret utförandeform av patentet, vilket inte heller krävs (Royalty Pharma, punkt 43).

Frågan är då om fackmannen ändå skulle anse att durvalumab är specifikt identifierbar utifrån de slutsatser som en fackman, vid ansöknings- eller prioritetdagen för grundpatentet, direkt och otvetydigt kan dra av patentskriften.

Patent- och marknadsöverdomstolen kan av utredningen i ärendet inte finna stöd för att antikroppen durvalumab var utvecklad före ansöknings- eller prioritetdagen, vilket innebär att fackmannen inte kände till durvalumab vid denna tidpunkt.

Patent- och marknadsöverdomstolen finner i likhet med Patent- och marknadsdomstolen inte någon anledning att i sig ifrågasätta den utredning som Dana-Farber åberopat – bl.a. sakkunnigutlåtandena från professorerna N och O – om att de åtgärder och förfaranden för att tillhandahålla antikroppar enligt patentbeskrivningen skulle varit fackmannamässiga och rutinmässiga på patentets prioritetdag.

Av professor N.s sakkunnigutlåtande framgår att en fackman som använde sig av de fackmannamässiga metoderna skulle ha gjort kombinationer av antikroppar som kunde ("could") ha inkluderat avelumab. I förhöret uppgav han – på fråga från Patent-

och marknadsdomstolen om antikropparna avelumab, atezolizumab och durvalumab var förutsebara – i huvudsak följande. När man gör en immunisering så får man en population av antikroppar och från den populationen väljer man individuella antikroppar som har en särskild funktion, i detta fall en viss blockeringsfunktion. Det är då förutsägbart att vissa av dessa antikroppar kommer att blockera bindningen hos målantigenet och de är i den meningen förutsägbara.

Av professor N.s sakkunnigutlåtande framgår att även om fackmannen tillämpade de i patentskriften angivna rutinmässiga metoderna skulle detta inte med säkerhet ha lett till utvecklingen av avelumab. Som domstolen uppfattar honom gäller detsamma för durvalumab. Patent- och marknadsöverdomstolen bedömer därför att en fackman som tog del av patentskriften inte, vid grundpatentets ansöknings- eller prioritetsdag, skulle ha kunnat specifikt identifiera durvalumab, även om det gick att förutse att ett okänt antal antikroppar med önskade bindningsegenskaper skulle finnas i en population framtagen med de rutinmässiga metoderna.

Med hänsyn till vad som anförts ovan bedömer Patent- och marknadsöverdomstolen att en fackman som tog del av patentskriften, mot bakgrund av den senaste tekniken och sina allmänna kunskaper på ansökningsdagen eller prioritetsdagen, inte direkt och otvetydigt av patentskriften skulle ha kunnat specifikt identifiera durvalumab. Villkoret i förordningens artikel 3 a är redan på grund härav inte uppfyllt och utgör därmed hinder för att bevilja tilläggsskydd för durvalumab.

Vad Dana-Farber har anfört om grundpatentets tillräckliga utövningsanvisningar (beskrivningens tydlighet) och att tilläggsskydd har beviljats i andra länder ändrar inte denna slutsats.

Vid denna bedömning faller Dana-Farbers yrkande om återförvisning till Patent- och marknadsdomstolen.

Överklagandet ska således avslås.

ÖVERKLAGANDE

Patent- och marknadsöverdomstolen gör bedömningen att beslutet kan innehålla frågor där det är av vikt för ledning av rättstillämpningen att ett överklagande prövas av Högsta domstolen (jfr NJA 2022 s. 1051). Beslutet får därför överklagas. (Se 1 kap. 3 § tredje stycket lagen, 2016:188, om patent- och marknadsdomstolar.)

HUR MAN ÖVERKLAGAR, se bilaga B

Överklagande senast 2024-06-20

I avgörandet har deltagit hovrättsrådet Ulrika Ihrfelt, patentrådet Anders Brinkman, referent, hovrättsrådet Sara Ulfsson och f.d. patentrådet Rune Näsman



STOCKHOLMS TINGSRÄTT
Patent- och marknadsdomstolen

PROTOKOLL
2023-02-21
Handläggning i
Stockholm

Aktbilaga 46
Mål nr
PMÄ 6417-21

Handläggning i parternas utevaro

RÄTTEN

Rådsmannen Josefin Park och patentrådet Anna Hedberg, referent, samt
f.d. patentrådet Yvonne Siösteen

PROTOKOLLFÖRARE

Anna Hedberg

PARTER

Klagande

1. Dana-Farber Cancer Institute Inc.
450 Brookline Avenue
Boston, MA 02215
USA

2. Genetics Institute, LLC
87 Cambridge Park Drive
Cambridge, MA 02140
USA

Ombud för 1–2: L.J. och F.B.
AWA Sweden AB
Box 5117
200 71 Malmö

Motpart

Patent- och registreringsverket
Box 5055
102 42 Stockholm

SAKEN

Tilläggsskydd för läkemedel

ÖVERKLAGAT AVGÖRANDE

Patent- och registreringsverkets beslut den 11 februari 2021 angående
tilläggsskyddsansökan 1990015-8, se [bilaga 1](#).

Dok.Id 2608246

Postadress
Box 8307
104 20 Stockholm

Besöksadress
Rådhuset,
Scheelegatan 7

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

Telefax

Expeditionstid
måndag – fredag
08:00–16:00

BAKGRUND

Dana-Farber Cancer Institute Inc. och Genetics Institute, LLC (i fortsättningen gemensamt Dana-Farber) ingav till Patent- och registreringsverket (PRV) den 18 mars 2019 en ansökan om tilläggsskydd för läkemedel avseende produkten ”durvalumab”.

Som grundpatent angavs det europeiska patentet EP 00959394.8, med publiceringsnummer EP 1 210 428 B1, för en uppfinning avseende ”PD-1, a receptor for B7-4, and uses therefor”. I ansökan angavs att patentkraven 2, 7, 8, 10 och 16 skyddar produkten.

I grundpatentet anges att uppfinningen är baserad på upptäckten att PD-1 (*programmed cell death protein 1*) är en receptor för B7-4 molekyler vilka uttrycks på antigenpresenterande celler. Modulering av PD-1, B7-4 och/eller interaktion mellan B7-4 och PD-1 resulterar i modulering av ett immunsvär.

Grundpatentets patentkrav 2 lyder i svensk översättning:

2. Användning av en terapeutiskt effektiv mängd av ett medel utvalt från gruppen som består av: B7-4, vilket är en proteinligand för PD-1 som innefattar aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 eller ett protein som uppvisar åtminstone 50 % aminosyraidentitet med B7-4-aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 i sin fulla längd, PD-1, vilket är receptorn för B7-4, ett protein som innefattar en extracellulär domän av B7-4, och anti-B7-4-antikroppar, för att tillreda en farmaceutisk sammansättning för att modulera ett immunsvär, varvid medlet modulerar interaktionen av B7-4 med PD-1 för att därigenom modulera immunsväret då det bringas i kontakt med en cell som uttrycker B7-4 eller en immuncell som uttrycker PD-1.

För övriga patentkrav, se [bilaga 2](#).

Vid PRV återopade sökanden försäljningsgodkännandet EU/1/18/1322 av den 21 september 2018 för läkemedlet Imfinzi som det första godkännandet att

saluföra produkten i Sverige enligt artikel 3 d i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 469/2009 av den 6 maj 2009 om tilläggsskydd för läkemedel (tilläggsskyddsförordningen). I produktresumén (annex I i försäljningsgodkännandet) anges under avsnitt 5.1, Pharmacodynamic properties, på s. 13: *“Durvalumab is a fully human, immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoclonal antibody that selectively blocks the interaction of PD-L1 with PD-1 and CD80 (B7.1)”*. B7-4 kom senare att benämnas PD-L1.

Genom det överklagade beslutet avslog PRV ansökan om tilläggsskydd. Som skäl angav PRV att ansökan inte uppfyllde villkoret i artikel 3 a i tilläggsskyddsförordningen. För tolkningen av artikel 3 a hänvisade PRV till EU-domstolens domar i målen av den 12 december 2013, C-493/12, EU:C:2013:835 (Eli Lilly), den 25 juli 2018, C-121/17, EU:C:2018:585 (Teva) och den 30 april 2020, C-650/17, EU:C:2020:327 (Royalty Pharma).

PRV uttalade härutöver följande.

Det som EU-domstolen uttalat i Teva kan tillämpas generellt för tolkningen av artikel 3 a, dvs oavsett om produkten är en liten molekyl eller en större biologisk molekyl, eller om produkten utgörs av en aktiv ingrediens eller en kombination av aktiva ingredienser. Vidare bekräftade EU-domstolen i Royalty Pharma att vad domstolen uttalat i Teva inte är begränsat till produkter som utgörs av en kombination av aktiva ingredienser eftersom omständigheterna i det nationella målet i Royalty Pharma avsåg en aktiv ingrediens. Vidare tolkas inte Teva eller Royalty Pharma som att vara begränsade till småmolekyler utan de två kumulativa villkoren i Teva ska tolkas som att vara generellt tillämpbara.

Det står klart utifrån Teva att EU-domstolen menar att det skulle strida mot syftet med tilläggsskyddsförordningen att ta hänsyn till forskning som har ägt rum efter ansöknings- eller prioritetdagen för grundpatentet vid bedömning av om en ansökan uppfyller villkoret i artikel 3 a. Detta har också bekräftats i Royalty Pharma. I det fall

en produkt inte uttryckligen nämns i patentkraven men omfattas av en generell funktionell definition, måste en fackman dock, såsom det uttrycks i Royalty Pharma, direkt och otvetydigt av patentskriften kunna sluta sig till att den produkt som är föremål för tilläggsskyddet omfattas av patentets skyddsomfång.

Det är ostridigt att durvalumab togs fram efter det effektiva datumet för grundpatentet.

I förevarande fall motsvaras durvalumab av den generella funktionella definitionen i åtminstone patentkrav 2 i grundpatentet genom att vara en anti-B7-4-antikropp, men durvalumab är inte uttryckligen angiven i patentet.

Även om generella tekniker för att producera antikroppar till ett specificerat antigen (protein), såväl som att göra Fc-modifieringar och mutationer i den konstanta domänen, var kända vid prioritetsdagen för grundpatentet, anses inte att den informationen var tillräcklig för att uppfylla villkoret att en fackman direkt och otvetydigt av patentskriften skulle kunna sluta sig till att durvalumab faller inom patentets skyddsomfång. Det krävdes i stället ytterligare forskning för att konstatera att durvalumab var en antikropp mot B7-4, som kan modulera interaktionen av B7-4 med PD-1 och därigenom modulera immunsvaret vid kontakt med en cell som uttrycker B7-4. Det skulle därför strida mot syftet med tilläggsskyddsförordningen att meddela tilläggsskydd för durvalumab, baserat på grundpatentet.

UTREDNING

Dana-Farber har i Patent- och marknadsdomstolen åberopat den skriftliga bevisning som framgår av bilaga 3.

Sammanträde har hållits i ärendet. På begäran av Dana-Farber har vittnesförhör hållits med professor R.N.

YRKANDE OCH INSTÄLLNING

Dana-Farber har yrkat att Patent- och marknadsdomstolen ska undanröja PRV:s beslut och bevilja bolagens tilläggsskyddsansökan.

PRV har motsatt sig att det överklagade beslutet ändras.

GRUNDER

Dana-Farber har som grund för sin talan vidhållit att bolagens ansökan om tilläggsskydd uppfyller samtliga villkor i artikel 3 i tilläggsskyddsförordningen.

PRV har vidhållit att ansökan inte uppfyller villkoret i artikel 3 a i tilläggsskyddsförordningen.

UTVECKLING AV TALAN

Dana-Farber har i huvudsak anfört följande.

Durvalumab faller inom skyddsomfånget för grundpatentet och kan identifieras av en fackman

Grundpatentet är baserat på upptäckten av nya polypeptider som tillhör B7-4-familjen, vilka inkluderar antigener som finns på ytan av antigenpresenterande celler och som är involverade i moduleringen av immunförsvaret. Dessa nya polypeptider inkluderar polypeptiderna enligt SEQ ID NO:2 eller SEQ ID NO:4, varav SEQ ID NO:4 är den 290 aminosyror långa sekvensen för humant PD-L1 (B7-4) som i beskrivningen hänvisas till som B7-4M och är antecknad i figur 4 i grundpatentet. Beskrivningen visar B7-4-isoformen benämnd B7-4S, vars sekvens visas i SEQ ID NO:2 och är antecknad i fig. 3 i detalj och som saknar de transmembrana och cytoplasmiska domänerna hos fullängdsproteinet PD-L1.

Denna familj av de immunogena polypeptiderna i B7-4-familjen är användbar för framställningen av antikroppar. Uppfinningen beskriver dessutom antikroppar, som kan vara polyklonala eller monoklonala och de monoklonala binder specifikt eller väsentligen specifikt till B7-4-molekylen.

Grundpatentets beskrivning beskriver metoder för produktion av sådana proteiner och antikroppar. Det är tydligt att patentkraven i grundpatentet avser medel som är lämpliga för modulering av interaktionen mellan B7-4 och PD-1, liksom andra B7-4- och PD-1-proteiner.

Föreningen durvalumab är en anti-B7-4-antikropp som riktar sig mot PD-L1-proteinet (eller polypeptiden) som är ett immunomodulerande protein på cellytan. Följaktligen faller föreningen som är föremål för den aktuella tilläggs-skyddsansökan under den funktionella definitionen i patentkraven i grundpatentet och faller inom skyddsomfånget för grundpatentet.

Durvalumab är inte individualiserad genom grundpatentets beskrivning men kan identifieras av fackmannen baserat på informationen i beskrivningen och i ljuset av fackmannens allmänna kunskap vid grundpatentets prioritetsdag. Fackmannen var vid ingivningsdagen för grundpatentet medveten om och visste att monoklonala antikroppar är stora och komplexa molekyler som kan erhållas genom flera biologiska processer. Grundpatentet hänvisar vidare till kända produktionsprocesser och tillhandahåller specifika exempel på beredning av sådana antikroppar som visas i exempel 8 och 9. Exempel 9 avser produktionen av helt humaniserade antikroppar mot B7-4. IgG representerar omkring 75 % av antikropparna i humant serum, av vilka IgG1 är vanligast. I stycke [0179] beskrivs det att äggstocksceller från kinesisk hamster (CHO) kan användas som värdceller för den rekombinanta produktionen. Grundpatentet beskriver att rekombinanta anti-B7-4-antikroppar kan tillverkas genom standardrekombinanta tekniker, se stycke [0159]. Grundpatentet visar alla aspekter av polypeptiden B7-4 och olika möjliga särdrag hos de av patentkraven innefattade antikropparna och deras produktion och ytterligare detaljer om polypeptiden och

möjliga modifieringar såväl som påvisande av möjliga särdrag hos de av patentkraven innefattade antikropparna som specifikt binder till B7-4 och förfaranden för att producera dessa.

Modifieringarna som introducerats i antikroppen durvalumab representerar inte mer än allmänt kända optimeringsfunktioner och metoder som inte går utöver ett rent tekniskt känt tillvägagångssätt och representerar en fackmans tillvägagångssätt utan någon innovativ aktivitet. Med utgångspunkt från kunskapen om en lämplig molekyklass, dvs en monoklonal antikropp, och ett definierat mål, dvs. PD-L1, kan fackmannen baserat på beskrivningen i grundpatentet i kombination med sin allmänna kunskap och kunskapen om den kända tekniken på prioritetsdagen med lätthet producera ett antal modifieringar och optimeringar som inte kan anses vara mer än standardprocedurer och inom de vanliga procedurerna en fackman skulle förväntas kunna tillämpa.

Publikationerna Verhoyen och Riechmann (1988) samt King, D.J. (1998) är representativa dokument över fackmannens allmänna kunskap om antikroppsteknik och modifieringar av, tex Fc-delen av en antikropp på grundpatentets ingivningsdag. Dessa litteraturcitater visar att fackmannen vid den tiden visste och var kapabel att introducera molekyllära modifikationer såsom Fc-modifieringar till antikroppar. Fackmannen som läser grundpatentets beskrivning förstår att det däri ges en direkt och otvetydig beskrivning av den Fc-modifierade PD-L1-antikroppen durvalumab av följande skäl:

- a) Grundpatentet beskriver att anti-PD-L1 antikroppar behandlar cancer genom att uppreglera immunsvaret resulterande från inhibering av en PD-1/PD-L1-medierad inhibitorisk signal som överförs till immunceller, vilket är motsatsen till att aktivera en PD-1/PD-L1 medierad inhiberande signal överförd till immunceller som är användbar för behandling av autoimmuna sjukdomar, stycke [0206] jämfört med stycke [0233].

- b) Grundpatentet beskriver vidare att receptorer som binder Fc-delen av antikroppar var kända vid ingivningsdagen som Fc-receptorer och att aktivering av Fc-gammareceptor-subklassen var dessutom känd vid ingivningsdagen som ”ansvarig för att stimulera frisättningen av mediatorer av inflammation och hydrolytiska enzymer som är involverade i patogenesen vid autoimmun sjukdom”, stycke [0058].
- c) Eftersom grundpatentet avser behandling av cancer genom uppreglering av immunförsvar, vilket är motsatsen till nedreglering av immunsvaret för att behandla autoimmuna sjukdomar, så leder grundpatentet fackmannen till att modifiera anti-PD-L1-antikroppar för att minska bindningen till Fc-gammareceptorer och därigenom förhindra oönskad Fc-effektorfunktion, såsom de som orsakar autoimmun sjukdom.
- d) Den allmänna kunskapen tillgänglig för fackmannen vid grundpatentets gällande ingivningsdag (23 augusti 1999) inkluderade välkända Fc-modifieringar som reducerade bindningen av en antikropp (tex. en anti-PD-L1 - antikropp) till Fc-gammareceptorer.

Durvalumab är en humaniserad monoklonal antikropp modifierad i sin Fc-region för att förhindra Fc-effektorfunktioner, även om de specifika mutationerna är olika.

I EMA Assessment report för Imfinzi anges att durvalumab ”*innehåller 3 punktmutationer i sin konstanta domän som minskar bindningen av C1q liksom affiniteten hos Fc-domänen för de antikroppberoende cellmedierade cytotoxicitets [ADCC]-inducerande Fcγ[gamma] receptorerna*” (Oganesyan et al., (2008)”, avsnitt 2.3.1 på s. 24.

I Oganesyan et al. (2008), bekräftas att de 3 punktmutationerna är L234F, L235E och P331S förekommande i det nedre hinge- och C_H2-domänen i den humana IgG1 Fc-regionen, se sammanfattningen.

Mutationer i nedre hinge-positionerna 234 och 235 i Fc-regionen var kända för att hämma human IgG-bindning till ADCC-inducerande Fc-gammareceptorer såsom human CD64, se Canfield & Morrison (1991) och Chappel et al. (1991).

Mutationer i position 331 i C_H2-domänen Fc-regionen var kända för att hämma human IgG-bindning till 1) C1q, se Tao et al. (1993) och 2) ADCC-inducerande Fc-gammareceptorer som CD64, se Canfield & Morrison (1991), nästan ett decennium före grundpatentets gällande ingivningsdag.

Dessa fakta i kombination med 1) fackmannens allmänna kunskap vid grundpatentets ingivningsdag inkluderade välkända Fc-modifieringar som minskade bindningen av en antikropp (tex en anti-PD-L1-antikropp) till Fc-gammareceptorer och C1q som beskrivits ovan och 2) stöd i grundpatentets beskrivning, stödjer att fackmannen vid gällande ingivningsdag för grundpatentet skulle ha styrts i den riktningen av beskrivningen, i vissa utföringsformer, att mutera en anti-PD-L1-antikropp Fc-region för att hämma bindning till Fc-gammareceptorer och C1q och därigenom förhindra Fc-effektor såsom de som orsakar autoimmun sjukdom.

Omständigheten att durvalumab togs fram senare och inte var angiven i grundpatentet är inte bevis för att denna molekyl inte *direkt och otvetydigt* kunde härledas från informationen i grundpatentet i kombination med fackmannens allmänna kunskap vid grundpatentets ingivningsdag och är inte heller bevis för att som PRV påstår ”ytterligare forskning krävdes för att identifiera durvalumab som en antikropp mot B7-4”.

Grundpatentet innehåller all den information som behövdes för att fackmannen vid den gällande ingivningsdagen specifikt kunde tillverka en förening som faller inom patentkravens funktionella definition, såsom durvalumab, och grundpatentet tillhandahåller tillräcklig och specifik information som är nödvändig för att utöva uppfinningen över hela dess skyddsomfång. Grundpatentet innehåller således beskrivning och information som specifikt leder till durvalumab och dess specifika kännetecken såsom definierade i försäljningsgodkännandet och produktresumén.

Enbart rutinarbete i laboratoriet krävdes för att åstadkomma en sådan molekyl. Följaktligen är durvalumab specifikt och nödvändigtvis identifierbar för fackmannen.

Ansökan i förhållande till Eli Lilly, Teva och Royalty Pharma

Alla antikroppar som specifikt kan binda till polypeptiden enligt SEQ ID NO:2 (figur 3 i grundpatentet) eller SEQ ID NO:4 (figur 4 i grundpatentet) befinner sig inom grundpatentets skyddsomfång. Skyddet för anti-B7-4 antikropparna enligt uppfinningen kunde endast uppnås genom funktionellt patentkravspråk. I enlighet med domen i Eli Lilly innefattar därför grundpatentet all information för att utöva den godkända produkten durvalumab. Patentkravet, som hänför sig till en anti-B7-4 antikropp, avser underförstått men nödvändigtvis och specifikt, en antikropp mot det immunomodulerande cellyteligandproteinet PD-L1, såsom durvalumab. Kraven i Eli Lilly är följaktligen uppfyllda.

Teva kan inte tillämpas i detta ärende då det avgörandet vilar på fundamentalt olika fakta. I Teva avses en kombination av aktiva ingredienser medan patentkraven i Teva skyddar A + B och det inte finns vägledning om vad B står för. EU-domstolen upprepar i Teva att det är tillräckligt att definiera den aktiva substansen endast genom funktionella särdrag, så länge som patentkravet – tolkat baserat på uppfinningens beskrivning – underförstått men nödvändigtvis och specifikt avser den aktiva ingrediensen.

I föreliggande ärende skyddar inte patentkravet en kombination men trots detta kan det fastställas att grundpatentet ger tillräcklig vägledning om hur man producerar antikroppar som binder specifikt till målet B7-4. Därför uppfyller grundpatentet i detta ärende villkoren i enlighet med Teva, eftersom det ger tillräckligt med information för att specifikt identifiera produkten durvalumab och således är durvalumab specifikt och nödvändigtvis identifierbar för fackmannen utifrån den funktionella definitionen som finns i patentkravet.

Royalty Pharma är inte tillämplig i detta ärende, eller har åtminstone inte tillämpats på rätt sätt av PRV, då domen avser ett ärende rörande en småmolekyl, sitagliptin, och föreliggande ärende avser en antikropp, som är en biologisk molekyl. Sitagliptin är en definierad småmolekyl som inte uppvisar någon variation som kemisk förening. I kontrast till detta är föreningen som omfattas av patentkraven i grundpatentet en biologisk molekyl, i synnerhet en antikropp, vilken inte kan definieras på samma precisa sätt som en småmolekyl och antikroppen kommer att uppvisa en viss grad av variation. Vad som ”specifikt kan identifieras” kommer att ha en annan innebörd i sammanhanget kemiska föreningar jämfört med i sammanhanget biologiska molekyler. Därför kan inte omständigheterna i Royalty Pharma jämföras med grundpatentet i fråga redan på grund av ämnets tekniska natur.

Det bör tydliggöras att Eli Lilly, Teva och Royalty Pharma inte utesluter att en produkt kan vara specifikt identifierbar om den enbart definieras funktionellt, jfr Teva, punkten 38 och Eli Lilly, punkterna 38 och 39. I enlighet med Royalty Pharma kan detta krav även anses vara uppfyllt om produkten togs fram efter den gällande ingivningsdagen.

Kriteriet ”självständig innovativ verksamhet” är varken ett legalt begrepp som framgår av patentlagstiftning eller som är vidare definierat i Royalty Pharma. EU-domstolen verkar ha introducerat begreppet som ett sätt att förebygga godkännande av otillbörligt skydd för en produkt till innehavaren av ett grundpatent.

För att tillhandahålla en sådan molekyl som durvalumab var inte en ”självständig innovativ verksamhet” involverad även om det kan ha investerats mycket arbete både i kvantitet och tid. I ljuset av informationen i grundpatentet kan detta inte ha krävts och fackmannen kunde ha kommit fram till durvalumab baserat på informationen i grundpatentet. Durvalumab kan följaktligen direkt och otvetydigt härledas från grundpatentet i kombination med den kända tekniken som fanns tillgänglig för fackmannen.

All vidareutveckling av anti-B7-4-antikroppar börjar med att identifiera sådana antikroppars användbarhet för att uppreglera ett immunsvaret vid behandling av cancer. För att kunna göra detta är tillgång till innehållet i föreliggande grundpatent nödvändig, och vilken som helst sådan utveckling och ytterligare identifiering av specifika utföringsformer av sådana anti-B7-4-antikroppar kan inte anses vara separata eller oberoende av det banbrytande innehållet i föreliggande grundpatent.

En antikropp, som i föreliggande ärende, representerar en biologisk molekylklass vilken delar samma grundkoncept och strukturella och funktionella särdrag mellan antikropparna i grundpatentet och den specifika antikroppen i försäljningsgodkännandet, och delar därför i huvudsakligen samma tekniska särdrag. Följaktligen hör molekylerna till samma klass av anti-B7-4-antikroppar och det finns tekniskt ingen ”skillnad” mellan föreningarna som beskrivs i grundpatentet i fråga och durvalumab. Detta är ytterligare ett bevis på att det inte existerar någon ”självständig innovativ verksamhet” mellan grundpatentet och antikroppen durvalumab såsom framförs i Royalty Pharma.

Ingen information ges i grundpatentet i Royalty Pharma som kan hänföras till syntesen av sitagliptin. Följaktligen var fackmannen ensam att besluta vilken typ av förening han ville ta fram, tex en inhibitor, substrat eller inhibitor av DP-IV-uttryck och han behövde själv ta fram ett syntetiseringsstillvägagångssätt för att komma fram till den specifika småmolekylen sitagliptin.

I kontrast till detta, vad avser grundpatentet i aktuellt ärende: i) molekylerna som sådan är definierade genom grundpatentet och ingen självständig innovativ verksamhet var nödvändig för att komma fram till durvalumab och ii) grundpatentet i fråga tillhandahåller specifik och omfattande teknisk vägledning för hur man kan tillverka den slutliga molekylerna durvalumab.

Således behövde fackmannen inte utöva ”självständig innovativ verksamhet” i ljuset av innehållet i grundpatentet för att komma fram till den biologiska molekylen durvalumab.

PRV:s tolkning av artikel 3 a, att utvecklingsprocessen inte skulle behöva innefatta en ”självständig innovativ verksamhet” för att strida mot artikel 3 a, saknar stöd från EU-domstolens praxis, som den utformats i Royalty Pharma.

Tillägsskyddsförordningens syfte och enhetliga tillämpning

Patenthavaren har gjort avsevärda investeringar för att landa i uppfinningen att använda anti B7-4-antikroppar för att behandla cancer. Ansökan om ett tillägsskydd för durvalumab är i linje med och uppfyller tillägsskyddsförordningens syfte att kompensera för bidraget till medicinsk utveckling och att medge ekonomisk avkastning som gjorts.

Tillägsskydd för durvalumab har beviljats i många europeiska och utomeuropeiska länder inklusive Storbritannien, Österrike, Cypern, Italien, Luxemburg, Schweiz, Tyskland, Ungern, Danmark och Japan.

Den franska appellationsdomstolen har avgjort ett ärende som i sak väsentligen motsvarar föreliggande ärende. Den franska domstolens slutsats är att fackmannens arbete med att identifiera antikroppen avelumab alltså inte är ett autonomt uppfinningssteg utan omfattar att utöva kända och bemästrade rutintester, dock att dessa kan vara långa och tråkiga.

När motsvarande resonemang appliceras på förevarande ärende följer att även durvalumab skyddas av grundpatentet.

Expertutlåtanden

Professor D.O. har hänvisat till det franska patentverkets (INPI) avslagsmotivering i sina respektive utlåtanden. INPI hade avslagit Dana-Farbers ansökan om tilläggskydd för avelumab baserat på patentet EP 1 210 424 av skäl som huvudsakligen motsvarar de skäl PRV anfört i sitt avslagsbeslut. Referenserna till INPI:s avslagsmotivering anförs bara som bakgrund till frågan i aktuellt ärende.

Professor N har i sitt utlåtande uttalat sig om nämnda patent EP 1 210 424, dvs. det grundpatent som det franska domstolsavgörandet, inlämnat i aktuellt ärende, avser, och tekniken om att ta fram antikroppen avelumab. Den teknik som professor N beskriver, och som var fackmannamässig vid prioritetdagen, är även relevant för bedömningen i aktuellt ärende.

PRV har vidhållit sin ståndpunkt som finns utvecklad i det överklagade beslutet och har därutöver anfört följande.

Ingen ställning har tagits till om det har krävts självständig innovativ verksamhet för att identifiera durvalumab som en produkt som skyddas av patentet, jfr Royalty Pharma, punkten 44. Däremot har det bedömts att det krävts *ytterligare forskning* för att specifikt kunna identifiera durvalumab som en antikropp mot B7-4, vilken antikropp har förmåga att modulera interaktionen mellan B7-4 och PD-1 för att modulera immunsvaret vid kontakt med en cell som uttrycker B7-4.

EU-domstolen har varit tydlig med att det skulle strida mot tilläggskydds-förordningens syfte av att ta hänsyn till resultat av forskning som utförts efter grundpatentets prioritets- eller ansökningsdag, jfr Teva, punkterna 49 och 50. EU-domstolen har också varit tydlig med att produkten med nödvändighet måste omfattas av uppfinningen (utifrån fackmannens synvinkel och teknikens ståndpunkt) som täcks av patentet och vara specifikt identifierbar i ljuset av informationen som framgår av patentet, jfr Teva, punkten 57 och Royalty Pharma, punkten 48. Att EU-domstolen

därutöver har svarat jakande på den tredje hänskjutna frågan i Royalty Pharma, punkterna 44 och 50, har inte legat till grund för PRV:s bedömning och slutsats.

Utifrån informationen som framgår av det aktuella grundpatentet, teknikens ståndpunkt och fackmannens allmänna kunskaper på patentets prioritetsdag är bedömningen att det har krävts ytterligare, sannolikt både omfattande och tidskrävande, forskning för att identifiera durvalumab specifikt, låt vara att denna forskning kan ha varit rutinmässig.

Villkoret att produkten ska vara specifikt identifierbar på patentets prioritetsdag enligt Teva och Royalty Pharma kan inte anses vara uppfyllt när den forskning som legat till grund för det aktuella grundpatentet inte har varit tillräcklig för att specifikt identifiera durvalumab på patentets prioritetsdag.

DOMSTOLENS BEDÖMNING

Rättsliga utgångspunkter

Ett grundläggande syfte med tillägsskydd för läkemedel är att det ska vara en förlängning av patenttiden för den patenterade uppfinningen, dvs. att tillägsskyddet liksom patentet ska skydda det tillskott till tekniken som uppfinningen bidragit med.

Enligt skäl (2) i tillägsskyddsförordningen spelar farmaceutisk forskning en avgörande roll för den fortgående förbättringen av folkhälsan. Institutet tillägsskydd har sålunda tillkommit av omsorg om sådan forskning i det att man har avsett se till att inte skyddstiden för läkemedelsuppfinningar blir otillräcklig.

Tillägsskyddsförordningen syftar enligt skäl (3) till att skydda läkemedelsuppfinningar som är resultat av lång och kostnadskrävande forskning. Skyddet ska vara både tillräckligt för att ge läkemedelsindustrin möjlighet att få igen sina investeringar och motsvara det skydd som finns för andra tekniksektorer.

För att tilläggsskydd ska kunna meddelas krävs, bl.a. enligt artikel 3 a i tilläggsskydds-förordningen att produkten skyddas av ett gällande grundpatent. Med produkt avses den aktiva ingrediensen eller kombinationen av aktiva ingredienser i ett läkemedel (se artikel 1 b i förordningen). Ett grundpatent är ett patent som skyddar en produkt som sådan, en metod att framställa en produkt eller en användning av en produkt och som av innehavaren åberopas som grund för meddelande av tilläggsskydd (se artikel 1 c i förordningen).

I artikel 4 i tilläggsskyddförordningen anges att:

Inom ramen för det skydd som grundpatentet ger, ska ett tilläggsskydd ge ett skydd som sträcker sig endast så långt att det avser den produkt som omfattas av godkännandet att saluföra produkten som läkemedel och någon användning av produkten som läkemedel vilken godkänts före utgången av tilläggsskyddets giltighetstid.

Detta kommer även till uttryck i förordningens skäl (10) där det anges att skyddet bör begränsas till att avse just den produkt som godkänts. Det förlängda skyddet är dock begränsat till att avse just den produkt som godkänts att saluföras som läkemedel.

Några relevanta avgöranden från EU-domstolen

EU-domstolen har tolkat artikel 3 a i tilläggsskyddförordningen bl.a. i Eli Lilly, Teva och Royalty Pharma. EU-domstolens resonemang i dessa avgöranden kan enligt Patent- och marknadsdomstolen sammanfattas enligt följande.

Eli Lilly

Patentkraven i ett patent måste inte innehålla en beskrivning av strukturen av den aktiva ingrediensen för att en aktiv ingrediens ska kunna anses vara skyddad av ett gällande grundpatent. När patentkraven i ett europeiskt patent innehåller en beskrivning av den aktiva ingrediensens funktion utgör artikel 3 a i princip inte hinder

för att ett tilläggskydd meddelas för den aktiva ingrediensen, under förutsättning att det på grundval av sådana patentkrav, bl.a. tolkade mot bakgrund av beskrivningen i uppfinningen såsom föreskrivs i artikel 69 i den europeiska patentkonventionen (EPC) och tillhörande tolkningsprotokoll, är möjligt att dra slutsatsen att patentkraven, underförstått men nödvändigtvis, specifikt (i den engelska språkversionen *implicitly but necessarily and specifically*) avser den aktuella ingrediensen. (Se punkten 44 i domen.)

T e v a

En produkt, som består av flera aktiva ingredienser med en kombinerad effekt, skyddas av ett gällande grundpatent i enlighet med artikel 3 a när kombinationen av aktiva ingredienser som denna produkt består av med nödvändighet och specifikt avses i grundpatentets patentkrav. Detta gäller även om kombinationen inte uttryckligen nämns i dessa patentkrav. Vid denna bedömning ska hänsyn tas till om en fackman, mot bakgrund av den senaste tekniken på ansökningsdagen eller prioritetdagen för grundpatentet, skulle anse att

- en kombination av dessa aktiva ingredienser med nödvändighet, mot bakgrund av beskrivningen och ritningarna i detta patent, omfattas av den uppfinning som patentet skyddar, och att
- var och en av dessa aktiva ingredienser specifikt kan identifieras, mot bakgrund av samtliga omständigheter som redovisas i detta patent. (Se punkten 57 i domen.)

Vid bedömningen av villkoret ”skyddas av ett gällande grundpatent” i artikel 3 a ska inte utgångspunkt tas i ett intrångsperspektiv (jfr punkten 33 i domen).

R o y a l t y P h a r m a

EU-domstolen svarade på den första och den andra frågan (som ställts av den hänskjutande domstolen) tillsammans och slog därefter fast att en produkt skyddas av ett gällande grundpatent i enlighet med artikel 3 a, när produkten motsvarar en allmän funktionell definition som används i ett av patentkraven i grundpatentet och med nödvändighet omfattas av den uppfinning som patentet skyddar, utan att för den skull vara individualiserad som en konkret utförandeform av patentet. Detta under förutsättning att produkten specifikt kan identifieras av en fackman, mot bakgrund av samtliga uppgifter som offentliggjorts genom patentet, på grundval av dennes allmänna kunskaper inom det berörda området på ansökningsdagen eller prioritetdagen och mot bakgrund av den senaste tekniken vid detta datum. (Se punkten 43 i domen.)

Den hänskjutande domstolen hade i Royalty Pharma ställt en tredje fråga:

Skyddas en produkt därför inte enligt artikel 3 a i förordning (EG) nr 469/2009 av ett gällande grundpatent när den, trots att den förvisso omfattas av den funktionella definitionen i patentkraven i detta patent, har utvecklats efter dagen för ansökan om grundpatentet, genom självständig innovativ verksamhet?

På den frågan svarade EU-domstolen nekande (se punkten 50 i domen).

Bedömningen i detta fall

Dana-Farber har yrkat att tilläggsskydd ska beviljas för produkten durvalumab. Frågan som domstolen har att ta ställning till är därför om villkoret i artikel 3 a i tilläggsskyddsförordningen är uppfyllt, dvs. om produkten durvalumab skyddas av ett gällande grundpatent.

Inledningsvis konstaterar Patent- och marknadsdomstolen att antikroppen durvalumab inte uttryckligen framgår av grundpatentet, varken i patentkraven eller i beskrivningen. Durvalumab är således inte individualiserad som en konkret utförandeform av patentet.

I patentkraven anges den funktionella bestämningen ”anti-B7-4 antikroppar”, dvs. en funktionell definition som omfattar ett okänt antal antikroppar som inte specificerats på annat sätt. Som framgår av produktresumén på sidan 13 motsvarar durvalumab denna funktionella definition (B7-4 har senare kommit att benämnas PD-L1).

Enligt Patent- och marknadsdomstolen har EU-domstolen i de ovan redovisade avgörandena gett uttryck för en likartad syn på hur en bedömning ska göras om villkoret i artikel 3 a är uppfyllt. EU-domstolen har härvid konstaterat att när en produkt inte uttryckligen nämns i patentkraven för grundpatentet, utan svarar mot en funktionell definition i patentkraven, så krävs det, i enlighet med villkoret i artikel 3 a, att produkten med nödvändighet och specifikt avses i ett av patentkraven i detta patent. För detta ändamål måste en fackman bl.a. specifikt kunna identifiera denna produkt, mot bakgrund av samtliga uppgifter i grundpatentet och den senaste tekniken på prioritetdagen för grundpatentet (se Teva, punkten 52, Eli Lilly, punkten 39 och Royalty Pharma, punkterna 37 och 43).

I motsats till Dana-Farber anser Patent- och marknadsdomstolen att vad EU-domstolen uttalat i såväl Teva som Royalty Pharma kan tillämpas för bedömningen i aktuellt ärende.

Mot denna bakgrund inleder Patent- och marknadsdomstolen med att pröva frågan om fackmannen specifikt kunde identifiera antikroppen durvalumab, mot bakgrund av samtliga uppgifter i grundpatentet och den senaste tekniken på prioritetdagen för grundpatentet.

Enligt Dana-Farber kunde fackmannen specifikt identifiera durvalumab baserat på informationen i grundpatentet i enlighet med artikel 3 a i tilläggsskyddsförordningen. Ingen ytterligare forskning krävdes enligt klagandebolagen för att tillhandahålla en molekyl som durvalumab eller många andra möjliga antikroppar som faller inom skyddsomfånget för grundpatentet, utan tvärtom var det enbart rutinarbete i laboratoriet som krävdes för att åstadkomma en sådan molekyl. Enligt Dana-Farber

innehåller grundpatentet beskrivning och information som specifikt leder till durvalumab och dess specifika kännetecken såsom definierade i försäljningsgodkännandet och bilagan som utgör produktresumén.

Dana-Farber har även anfört att tekniken kring att ta fram nya antikroppar för ett känt protein var fackmannamässig vid tiden för grundpatentets prioritetsdag och att även om antikropparna i sig var okända så kunde de tillhandahållas enligt för fackmannen kända och rutinmässiga metoder. Professorerna N och O har också bekräftat att metoderna var fackmannamässiga. Följaktligen gör grundpatentet, enligt Dana-Farber, produkten durvalumab – även om den inte är individualiserad i grundpatentets beskrivning – specifikt identifierbar för fackmannen baserad på informationen i grundpatentets beskrivning och i ljuset av den kända tekniken på prioritetsdagen.

Dana-Farber har i den delen även anfört att de modifieringar som gjorts i Fc-regionen på durvalumab var i sig välkända och att fackmannen skulle ha styrts i den riktningen utifrån patentbeskrivningen, i vissa utföringsformer, att mutera en anti-PD-L1-antikroppas Fc-region för att hämma bindning till Fc-gammareceptorer och C1q och därigenom förhindra Fc-effektorfunktioner såsom de som orsakar autoimmun sjukdom. Publikationerna Verhoyen och Riechmann (1988) samt King, D.J. (1998) har åberopats som stöd för att den anförda tekniken tillhörde fackmannens allmänna kunskap vid prioritetsdagen.

Patent- och marknadsdomstolen konstaterar att det i grundpatentets beskrivning redogörs för försök i exempel 8 och 9, som beskriver hur antikroppar mot B7-4 framställs. För att åstadkomma en antikropp som durvalumab med dess specifika egenskaper krävdes ett flertal steg och överväganden vid rening, selektion, mognad, modifieringar av Fc-delen av en antikropp, utvärdering av terapeutisk effekt m.m. Patent- och marknadsdomstolen finner inte någon anledning att i sig ifrågasätta den utredning som Dana-Farber åberopat om att de åtgärder och förfaranden för att tillhandahålla antikroppar enligt patentbeskrivningen skulle varit fackmannamässiga vid patentets prioritetsdag. Enligt Patent- och marknadsdomstolen fick dock inte

fackmannen sådan vägledning från informationen i grundpatentet, oaktat att metoderna var fackmannamässiga, om hur dessa åtgärder och förfaranden skulle inriktas mot ett resultat som specifikt skulle bli en antikropp som durvalumab med dess specifika och strukturella egenskaper.

Denna bedömning får även stöd av de uppgifter som framförts av professor N. I sitt vittnesförhör förklarade professor N att en immunisering resulterar i en population av antikroppar och att det därefter görs val av individuella antikroppar med B7-4 bindningsegenskaper. Vidare framhöll han att det var förutsägbart att några av dessa antikroppar skulle komma att ha den funktionen. Professor N har vidare uttalat sig om fackmannens kunnande på prioritetsdagen: *”The disclosure meets the standard of “indirectly but necessarily described” because the identity of PD-L1 meant that people of skill in the art could have made antibodies using well known, conventional techniques, as described in the literature cited above. A person of skill in the art would have created a number of combinations in creating a phage library, combinations that could have included avelumab (Bavencio)”* (se expertutlåtandet, punkten 26).

Detta innebär enligt Patent- och marknadsdomstolen att de fackmannamässiga metoderna inte nödvändigtvis skulle lett till fram en molekyl som durvalumab, även om de alltså kunde ha lett till durvalumab.

Professor O har i sitt expertutlåtande uttalat att på grund av den inneboende komplexiteten i antikroppars struktur, och eftersom deras beredning involverar levande organismer, innebär den mycket exakta strukturen av en ”effektiv” antikropp (dvs. en antikropp som kan binda en specifik polypeptid) variationer i antikropparna som produceras enligt uppfinningen och beskrivs i grundpatentet. Även detta uttalande stöder domstolens bedömning ovan.

Dessa omständigheter talar för slutsatsen att en fackman inte kunde identifiera durvalumab i de relevanta patentkraven mot bakgrund av samtliga uppgifter som

redovisas i grundpatentet. Utifrån informationen i grundpatentet och den senaste tekniken på prioritetsdagen för grundpatentet vad det således inte möjligt för fackmannen att dra slutsatsen att patentkraven, underförstått men nödvändigtvis och specifikt avsåg durvalumab.

Det krav som uppställts i Eli Lilly är alltså inte uppfyllt (se punkten 52). I Teva ställde EU-domstolen upp ytterligare en förutsättning som ska vara uppfylld vid prövningen av om kravet på att en produkt med nödvändighet och specifikt avses i patentkraven, nämligen om produkten (som i Teva utgjordes av kombination av aktiva ingredienser) omfattas av den uppfinningen som patentet skyddar (se första strecksatsen ovan i Teva under Rättsliga utgångspunkter). Patent- och marknadsdomstolen har kommit fram till att en fackman inte kunde identifiera durvalumab i patentkraven. Kravet i Teva, som senare bekräftats i Royalty Pharma, är därmed inte uppfyllt. Det saknas därmed anledning att bedöma om den aktiva ingrediensen durvalumab omfattas av uppfinningen som patentet skyddar.

Dana-Farber har även anfört att grundpatentet innehåller all information som är nödvändig för att utöva uppfinningen över hela dess skyddsomfång så att fackmannen därmed kunde producera och identifiera durvalumab. Vad Dana-Farber anfört i den delen ändrar inte domstolens bedömning ovan. Inte heller vad Dana-Farber anfört angående att tillägsskydd för durvalumab beviljats i andra länder påverkar domstolens bedömning.

Dana-Farber har vidare anfört att PRV:s tolkning av artikel 3 a, att utvecklingsprocessen inte skulle behöva innefatta en självständig innovativ verksamhet för att strida mot artikel 3 a, saknar stöd i EU-domstolens praxis, som den utformats i Royalty Pharma.

Patent- och marknadsdomstolen har enligt ovan kommit fram till att ansökan om tillägsskydd inte uppfyller villkoret i artikel 3 a i tillägsskyddsförordningen redan på den grunden att fackmannen på prioritetsdagen inte specifikt kunde identifiera

durvalumab i grundpatentets patentkrav. Det saknas därför anledning för domstolen att ta ställning till vad EU-domstolen i Royalty Pharma uttalat om självständig innovativ verksamhet.

Förutsättningar föreligger därmed inte för beviljande av det sökta tilläggsskyddet.

Sammanfattande bedömning

Patent- och marknadsdomstolen finner, i likhet med PRV, att produkten durvalumab inte skyddas av ett gällande grundpatent i enlighet med artikel 3 a i tilläggsskydds-förordningen.

Överklagandet ska därför avslås.

BESLUT

Patent- och marknadsdomstolen avslår överklagandet varvid PRV:s beslut står fast.

HUR MAN ÖVERKLAGAR, se bilaga 4 (PMD-13)

Skriftligt överklagande, ställt till Patent- och marknadsöverdomstolen, ska ha kommit in till Patent- och marknadsdomstolen senast den 14 mars 2023. Prövningstillstånd krävs.

Anna Hedberg

Protokollet uppvisat

DECISION TO REJECT

Date 2021-02-11

STOCKHOLMS TINGSRÄTT
PMD:NINKOM: 2021-04-20
MÅLNR: PMÄ 6417-21
AKTBIL: 3**SPC application No.** 1990015-8
Basic Patent No. 00959394.8 (1 210 428)Bjerkéns Patentbyrå KB
Box 1274
801 37 Gävle**Your reference:** 25318SPC3 OFhj
Applicant: Dana-Farber Cancer Institute, Inc., 450 Brookline Avenue, Boston, MA 02215,
USA
Genetics Institute, LLC, 87 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140,
USA

Decision

The Swedish Patent and Registration Office (PRV) rejects your application for a Supplementary Protection Certificate (SPC) for a medicinal product, with reference to Article 10.2 of Regulation (EC) No 469/2009.

Reason for the decision***The application***

The present application for an SPC for a medicinal product concerns the product “durvalumab”.

As basic patent for the present application, the applicant relies on 00959394.8 (1 210 428) concerning “PD-1, a receptor for B7-4, and uses therefor”. The applicant considers durvalumab to be protected by claims 2, 7, 8, 10 and 16.

The applicant refers to the marketing authorisation EU/1/18/1322 of 21 September 2018 (date of grant) as the first authorisation to place the product on the Swedish market as a medicinal product. This authorisation relates to the medicinal product Imfinzi.

Imfinzi contains the active ingredient durvalumab (see Annex I, Summary of Product Characteristics, section 2). Imfinzi is indicated for the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults (see section 4.1). Durvalumab is a fully human, IgG1 κ monoclonal antibody that selectively blocks the interaction of PD-L1 with PD-1 and CD80 (B7.1) (see section 5.1).

Article 3 of the Regulation (EC) No 469/2009 of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 concerning the supplementary protection certificate for medicinal products (hereinafter referred to as “the SPC Regulation”)

Article 3 of the SPC Regulation specifies the conditions that must be met in order for a certificate to be issued. A certificate shall, therefore, only be granted if the following conditions are met in the Member State in which the application is submitted and at the date of said application:

- (a) the product is protected by a basic patent in force;
- (b) a valid authorisation to place the product on the market as a medicinal product has been granted in accordance with Directive 2001/83/EC or Directive 2001/82/EC, as appropriate;
- (c) the product has not already been the subject of a certificate;
- (d) the authorisation referred to in point (b) is the first authorisation to place the product on the market as a medicinal product.

Summary of the applicant's arguments

The applicant acknowledges that neither the specification nor the claims of the basic patent recite durvalumab. However, durvalumab falls within the functional definition of the claims.

The applicant points out that the product does not need to be explicitly cited in the claims or the specification and that functional claim language is allowable in agreement with CJEU case law, in particular C-493/12 (Eli Lilly). The claims as well as the description of the basic patent relate implicitly but necessarily and specifically, to human monoclonal IgG1 antibody capable to modulate the interaction of B7-4 with PD-1, such as durvalumab, and the present SPC application is in conformity with the ruling in Eli Lilly.

The applicant argues that case C-121/17 (Teva) is not applicable to the current SPC request because it relates to small molecules and to a mixture of compounds in contrast to the present product (durvalumab) being a single biological molecule, i.e. the ruling is restricted to the interpretation of Article 3(a) for products “composed of several active ingredients with a combined effect”. Thus, because the current SPC request relates to a single active ingredient, the assessment of Article 3(a) for the present application is not affected by the Teva ruling.

The applicant argues that the current SPC request is consistent with the decisions Eli Lilly, Teva and Royalty Pharma for i.a. the following reasons:

The basic patent discloses all aspects of the polypeptide B7-4 (PD-L1) and various possible features of the claimed antibodies and their production. Moreover, the skilled person at the effective date of the basic patent had all information to produce an antibody falling within

the functional definition of the claims. The basic patent also contains disclosure relating to performing additional modifications in the monoclonal antibody as claimed (common general knowledge at the time), e.g. Fc modifications, and the molecular modifications as introduced in durvalumab upon which the SPC request is based. The applicant refers to two publications, Verhoeyen and Riechmann (1988) and King D.G. (1998), that are representative documents providing general teachings of antibody engineering and modifications of, e.g. the Fc part of an antibody, at the effective date of the basic patent. It was well-known a decade before the filing date of the basic patent that binding of Fc gamma receptors to antibody Fc regions requires glycosylation in asparagine residues within the CH2 domain of the Fc region. It was similarly known that binding of antibody Fc regions to Fc gamma receptors was prevented by mutating such asparagine residues with substitution mutations (Tao and Morrison (1989)). References are also made to Oganessian (2008), Canfield & Morrison (1991), Chappel (1991) and Tao (1993) to illustrate that specific mutations in the constant domain that reduce binding of C1q as well as the affinity of the Fc domain for the ADCC-inducing Fc gamma receptors were common general knowledge at the effective date of the basic patent. Further, due to the inherent complexity of the structure of antibodies and because their preparation involves living organelles, the very precise structure of an efficient antibody is unpredictable. This is the reason why the basic patent relates to antibodies described by a functional feature, there was no other way to claim said antibodies without unfairly restricting the scope of the basic patent.

The skilled person will understand durvalumab to be within the disclosure of the description of the basic patent. The basic patent contains all information necessary to produce durvalumab. Thus, durvalumab by way of its functional definition in the claims is specifically and necessarily identifiable by the skilled person.

The recent CJEU decision, C-650/17 (Royalty Pharma), is not applicable in the current case due to the technical differences of the two cases. The decision deals with a small molecule case (sitagliptin) – i.e. a chemical context and case – and legally incorrectly applies to the current case which is directed to the protection of an antibody (durvalumab) which is a biological molecule. A biological molecule, in particular an antibody, cannot be defined in the same precise manner as a small molecule. Furthermore, the basic patent in the present application gives the skilled person guidance as to which molecule class, i.e. antibodies, he shall use for the medical use claimed. In contrast, the patent in the Royalty Pharma decision contains a list of compound classes which can be applied without providing special guidance to its production. Hence, the Royalty Pharma case is inapplicable in the present case.

Even if the Royalty Pharma decision should apply, the prerequisites necessary for a compound to fall under a basic patent laid out by the Royalty Pharma decision are fulfilled by durvalumab and the basic patent EP 1 210 428 B1. The compound durvalumab is an anti-PD-L1 (B7-4) antibody that specifically binds said molecule and is useful for inter alia the modulation of an immune response. Hence, the first prerequisite of the Royalty Pharma decision is fulfilled by the basic patent in question. Furthermore, the basic patent discloses all aspects of the polypeptide B7-4 (PD-L1) and various possible features of the claimed antibodies and their production. Hence, the basic patent makes the product durvalumab of the SPC request – even though not individualised by the specification of the basic patent in question – specifically identifiable for the skilled person based on information given in the specification of the basic patent and in view of the prior art at the priority date of the basic patent. Hence, also the second prerequisite of the Royalty Pharma case is fulfilled by the compound durvalumab and the basic patent in question.

In this context, the applicant points out that Royalty Pharma, Teva and Eli Lilly do not exclude that a product can be specifically identifiable if it is only defined by a functional definition. According to Royalty Pharma, this requirement can also be met if the product was developed only after the effective date.

The term “independent inventive step” is neither a legal term of patent law nor does the Royalty Pharma decision define said term. The compound durvalumab is not the result of an “independent inventive step” when applying a technical as well as a legal assessment of the term “independent inventive step”. The specific molecule durvalumab is part of the teaching of the basic patent and could never have been developed without first establishing the usefulness of antibodies against B7-4 (PD-L1) in the first place, as described in the basic patent. Any further development on anti-B7-4 (PD-L1) antibodies starts with recognising their usefulness for upregulating an immune response in the treatment of cancer. Even though the specific marketing authorisation (MA) product was developed after the effective date of the basic patent in question it has not been developed following an independent inventive step. In the Royalty Pharma case the basic patent refers to different approaches like inhibitors or substrates and makes reference to not only a single type of molecule but suggests a list of compound classes. Accordingly, for the skilled person to arrive to the specific compound of the MA which is the subject of a later patent one can state that an “independent inventive step” was necessary to arrive at said MA compound. In contrast, the basic patent in question provides a single class of compounds, i.e. anti B7-4 (PD-L1) antibodies. The particular molecule (durvalumab) disclosed in a subsequent patent application and the subsequently filed/granted patent is legally “dependent” from the

basic patent in question and cannot be exercised without the permission (i.e. a license) from the basic patent holder.

The basic patent in question was the subject of an examination procedure wherein all the EPC requirements were assessed and it was confirmed that all these requirements were fulfilled by the granted patent claims. The EPC requirements imply that the invention as claimed can be worked over the whole scope claimed with regards to inventive step (Art. 56 EPC) and enablement (Art. 83 EPC). Consequently, also the antibody durvalumab does not only fall within the scope of protection of the basic patent in question but was also enabled and sufficiently described by the disclosure of said patent according to the EPO.

The CJEU seems in the Royalty Pharma decision to have introduced the concept of an “independent inventive step” as a way of preventing the grant of undue protection for a product to the holder of a basic patent. In this context, it is important to note that the Boards of Appeal of the EPO and national courts of the EPC Contracting States long ago developed a concept, namely technical contribution to the art, that they use to help determine whether affording protection to an embodiment of a claim would be “undue” in the circumstances. The basic patent in question is a groundbreaking development in the field, the claims of which were acknowledged by the EPO as fulfilling all the EPC requirements across the full scope of the claims. In these circumstances, the technical contribution to the art fully justifies affording protection for antibodies that represent embodiments of the invention defined in the claims of the basic patent in question (i.e. which, amongst other things, provide the same effect).

The SPC request for durvalumab is in line with and satisfies the motivation of the EU regulation on SPC to compensate for a contribution to the medical development and provide a financial return on investment. Moreover, the SPC request for durvalumab was granted in many European and overseas countries, i.e. including countries which are equally subject to the same legal requirements. The applicant stresses that the SPC was granted in Germany in September 2020, hence taking fully into account the Teva and Royalty Pharma case law of the CJEU.

Assessment

According to Article 3(a) of the SPC Regulation, the product must be protected by a basic patent in force in order for an SPC to be granted.

The Court of Justice of the European Union (CJEU) provides guidance on the interpretation of Article 3(a) in the rulings in C-493/12 (Eli Lilly), C-121/17 (Teva) and C-650/17 (Royalty Pharma).

In the most recent ruling, Royalty Pharma, the CJEU has confirmed that the two cumulative conditions (first and second conditions) set out in Teva for assessing Article 3(a) are valid (paragraph 37 in Royalty Pharma). This means that, from the point of view of a person skilled in the art and on the basis of the prior art at the filing date or priority date of the basic patent;

- the product must necessarily, in the light of the description and drawings of that patent, fall under the invention covered by that patent (first condition), and

- the product must be specifically identifiable, in the light of all the information disclosed by that patent (second condition). Further, the CJEU clarifies that even where the product which is the subject of the SPC is not in individualised form, as a specific embodiment of the patent, the grant of an SPC is not, in principle, excluded (p. 41 in Royalty Pharma).

For the second condition to be satisfied, the product must be within the limits of what a person skilled in the art is objectively able, at the filing date or priority date of the basic patent, to infer directly and unequivocally from the specification of that patent as filed, based on that person's general knowledge in the relevant field at the filing date or priority date, and in the light of the prior art at the filing date or priority date (p. 40 in Royalty Pharma). However, a product that was developed after the filing date or priority date of the basic patent, following an independent inventive step, cannot be regarded as coming within the scope of the subject matter of the protection conferred by that patent (p. 47). The CJEU also clarifies that the concept "core inventive advance" is not relevant for the interpretation of Article 3(a) (p. 32).

The applicant argues that Teva is only applicable when the product consists of several active ingredients. PRV does not agree with the applicant's conclusion. PRV considers that the ruling in Teva is generally applicable for the interpretation of Article 3(a), i.e. irrespective of whether the product is a small molecule or a larger biological molecule, or whether the product consists of a single active ingredient or a combination of active ingredients (p. 52-53 in Teva). Further, PRV is of the opinion that Royalty Pharma confirms that the ruling in Teva is not limited to products consisting of a combination of active ingredients since the case underlying the referral concerns a single active ingredient. The applicant further argues that Royalty Pharma is not applicable to biological molecules but only to small molecules. PRV does not agree. PRV does not comprehend the Teva decision or the Royalty Pharma decision and their conclusions to be limited to small molecules. PRV rather comprehends the two cumulative conditions to be generally applicable.

The CJEU emphasises the key role played by the claims for the purpose of determining whether a product is protected by the basic patent within the meaning of Article 3(a) (p. 34 in Teva). In this respect, the CJEU

holds that Article 3(a) does not, in principle, preclude an active ingredient which is given a functional definition in the claims from being regarded as protected by the patent, on condition, however, that it is possible to conclude that the claims relate implicitly but necessarily and specifically to the active ingredient in question (p. 36 in Teva and p. 36 in Royalty Pharma).

However, it is clear from Teva that the CJEU considers that it would contravene the purpose of the SPC Regulation to take into account research which has taken place after the filing date or priority date of the basic patent when assessing Article 3(a) (p. 40 and 50 in Teva). This view is also confirmed in Royalty Pharma (p. 46).

Therefore, as expressed in Royalty Pharma, where the product is not explicitly disclosed by the claims but is covered by a general functional definition, a person skilled in the art must be able to infer directly and unambiguously from the specification of the patent as filed that the product which is the subject of the SPC comes within the scope of the protection afforded by that patent (p. 42 in Royalty Pharma).

It is undisputed that durvalumab was developed after the effective date of the basic patent.

In the present case, durvalumab corresponds to the general functional definition of at least claim 2 of the basic patent by being an anti-B7-4 antibody, but it is not explicitly disclosed in the patent.

The applicant argues that the skilled person received all information, at the effective date of the basic patent, to produce such an antibody falling within the scope of the claims. Further, since the EPO considered all the requirements in the EPC to be fulfilled, the antibody durvalumab does not only fall within the scope of protection of the basic patent in question but was also enabled and sufficiently described by the disclosure of said patent according to the EPO.

However, PRV considers that the key question to be answered is whether the skilled person was able to infer directly and unambiguously from the patent as filed that durvalumab comes within the scope of the protection afforded by that patent.

Although the general techniques of producing antibodies to a specified antigen (protein), as well as making Fc modifications and mutations in the constant domain, were known at the priority date of the basic patent, PRV does not consider this information sufficient to fulfil the condition that the skilled person would be able to infer directly and unambiguously from the patent as filed that durvalumab comes within the scope of the protection afforded by that patent. On the contrary, PRV considers that further research was required to recognise durvalumab as an antibody against B7-4 which antibody is capable of

modulating the interaction of B7-4 with PD-1 to thereby modulate the immune response when contacting a cell expressing B7-4. Thus, it would contravene the purpose of the SPC regulation to issue a certificate for durvalumab based on the basic patent in question.

Therefore, the conditions set out in Teva and Royalty Pharma are not considered to be fulfilled in the present case. Consequently, durvalumab is not protected by the basic patent in the meaning of Article 3(a) of the SPC Regulation.

PRV has noticed the applicant's references to the purpose of the SPC Regulation and to outcome in other countries. However, this does not change the assessment above.

Conclusion

The present application does not meet the condition laid down in Article 3(a) of Regulation (EC) No 469/2009 of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009. Accordingly, no Supplementary Protection Certificate can be issued based on the present application. The application is therefore rejected.



Andreas Gustafsson
Executive Officer



Terese Sandström
Submitting Officer

How to appeal

This decision can be appealed to the national Patent and Market Court. If you wish to appeal against the decision, you must do it in writing. Address the appeal to the Patent and Market Court, but send it to the Patent and Registration Office, i.e. to PRV, Box 5055, SE-102 42 Stockholm, SWEDEN.

Please state the following in the appeal:

- Name and personal identity or company registration number
- Address and other pertinent contact information
- Which decision you appeal against and the application number
- Why the decision is incorrect in your opinion
- In what way you want the decision to be altered

The appeal must be submitted to PRV within **two (2) months** from the date of the decision. Irrespective of PRV altering the decision or not we will forward the appeal to the Patent and Market Court, provided the appeal has been submitted in time. Please note that the language of the proceedings before the Patent and Market Court is Swedish.

Sverige
(19) SE

Översättning av europeisk patentskrift (T3)



(97) Europeiskt publ nr: 1210428 2015:27

(96) Europeiskt ansökningsnr: 00959394.8

(51) Internationell klass:

C12N 15/12 (2006.01) **C07K 14/705** (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01) **A61K 39/395** (2006.01)

G01N 33/50 (2006.01) **C07K 16/28** (2006.01)

(66) Ingivningsdag för ansökan
om europeiskt patent:
2000-08-23

(45) Meddelandedatum för
det europeiska patentet:
2015-03-18

(62) Stamansökans nummer:

(24) Löpdag:

(30) Prioritetsuppgifter:

1999-08-23 US 150390 P 1999-11-10 US 164897 P

(54) Benämning:

PD-1, en receptor för B7-4, och dess användningar

(73) Patenthavare:

Dana-Farber Cancer Institute, Inc., 450 Brookline Avenue Boston, MA 02215 US
Genetics Institute, LLC, 87 Cambridge Park Drive Cambridge, MA 02140 US

(72) Uppfinnare

██████████, Boston, MA 02114 US

██████████, Brookline, MA 02146 US

(74) Ombud

Bjerkéns Patentbyrå KB, Box 1274, 801 37 Gävle SE

(84) Designerade stater:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

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

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

Patentkrav

1. Förfarande för att modulera ett immunsvaret, vilket innefattar att in vitro bringa en cell som uttrycker B7-4, vilket är en proteinligand för PD-1 som innefattar aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 eller ett protein som uppvisar åtminstone 50% aminosyraidentitet med B7-4-aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 i sin fulla längd, eller en immuncell som uttrycker PD-1, vilket är receptorn för B7-4, i kontakt med ett medel utvalt från gruppen som består av B7-4, ett protein som innefattar en extracellulär domän av B7-4, PD-1, och anti-B7-4-antikroppar, som modulerar interaktionen av B7-4 med PD-1 för att därigenom modulera immunsvaret.
5
10
15
2. Användning av en terapeutiskt effektiv mängd av ett medel utvalt från gruppen som består av: B7-4, vilket är en proteinligand för PD-1 som innefattar aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 eller ett protein som uppvisar åtminstone 50% aminosyraidentitet med B7-4-aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 i sin fulla längd, PD-1, vilket är receptorn för B7-4, ett protein som innefattar en extracellulär domän av B7-4, och anti-B7-4-antikroppar, för att tillreda en farmaceutisk sammansättning för att modulera ett immunsvaret, varvid medlet modulerar interaktionen av B7-4 med PD-1 för att därigenom modulera immunsvaret då det bringas i kontakt med en cell som uttrycker B7-4 eller en immuncell som uttrycker PD-1.
20
25
3. Förfarande enligt krav 1 eller användning enligt krav 2, varvid immunsvaret nedregleras.
30
4. Förfarande enligt krav 1 eller användning enligt krav 2, varvid signalering via PD-1 stimuleras genom användning av B7-4.
35

5. Förfarande enligt krav 1 eller användning enligt krav 2, varvid immuncellen är utvald från gruppen som består av: en T-cell, en B-cell, och en myeloidcell.
- 5 6. Förfarande enligt krav 3, varvid anergi induceras i immuncellen.
7. Förfarande enligt krav 1 eller användning enligt krav 2, varvid immunsvaret uppregleras.
- 10 8. Förfarande enligt krav 1 eller användning enligt krav 2, varvid signalering via PD-1 inhiberas genom användning av ett medel utvalt från gruppen som består av: en löslig form av B7-4, en antikropp som känner igen B7-4, och en löslig form av PD-1.
- 15 9. Vaccin som innefattar en patogenisk antigen och ett medel utvalt från gruppen som består av B7-4, vilket är en proteinligand för PD-1 som innefattar aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 eller ett protein som uppvisar åtminstone 50% aminosyraidentitet med B7-4-aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 i sin fulla längd, ett protein som innefattar en extracellulär domän av B7-4, PD-1, vilket är receptorn för B7-4-molekyl, och anti-B7-4-antikroppar, som inhiberar interaktionen av B7-4 och PD-1.
- 20 10. Användning av ett medel utvalt från gruppen som består av B7-4, vilket är en proteinligand för PD-1 som innefattar aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 eller ett protein som uppvisar åtminstone 50% aminosyraidentitet med B7-4-aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 i sin fulla längd, ett protein som innefattar en extracellulär domän av B7-4, PD-1, vilket är receptorn för B7-4-molekyl, och anti-B7-4-antikroppar, som inhiberar interaktionen av PD-1 och B7-4 för att tillreda en farmaceutisk sammansättning för att behandla en patient som uppvisar ett tillstånd vilket skulle
- 25
- 30
- 35

gynnas av uppregulering av ett immunsvär, varvid nämnda tillstånd är utvalt från gruppen som består av en tumör, en neurologisk störning eller en immunsuppressiv sjukdom.

- 5 11. Användning enligt krav 10, varvid nämnda medel innefattar en löslig form av PD-1 eller B7-4.
12. Användning av ett medel utvalt från gruppen som består av:
10 lösliga former av B7-4, vilket är en proteinligand för PD-1 som innefattar aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 eller ett protein som uppvisar åtminstone 50% aminosyra-identitet med B7-4-aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 i sin fulla längd, PD-1, vilket är receptorn för B7-4-
15 medierad signalering via PD-1 i en immuncell hos en patient, för att tillreda en farmaceutisk sammansättning för att behandla nämnda patient vilken uppvisar ett tillstånd vilket skulle gynnas av nedreglering av ett immunsvär, varvid till-
20 ståndet är utvalt från gruppen som består av en transplantation, en allergi och en autoimmun sjukdom.
13. Förfarande för att identifiera en förening vilken uppvisar förmåga att modulera aktivitet hos B7-4, vilket är en protein-
25 ligand för PD-1 som innefattar aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 eller ett protein som uppvisar åtminstone 50% aminosyraidentitet med B7-4-aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 i sin fulla längd, eller PD-1-aktivitet genom att modulera interaktionen mellan B7-4 och PD-1, vilket innefattar att i en cellbaserad assay
30
- bringa en cell som uttrycker B7-4 i kontakt med testföreningen och bestämma förmågan hos PD-1 att binda med cellen som uttrycker B7-4,
 - eller bringa en cell som uttrycker PD-1 i kontakt med
35 testföreningen och bestämma förmågan hos B7-4 att binda med cellen som uttrycker PD-1.

14. Förfarande för att identifiera en förening vilken uppvisar förmåga att modulera aktivitet hos B7-4, vilket är en proteinligand för PD-1 som innefattar aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 eller ett protein som uppvisar åtminstone 50% aminosyraidentitet med B7-4-aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 i sin fulla längd, eller PD-1-aktivitet genom att modulera interaktionen mellan B7-4 och PD-1, vilket innefattar att i en cellfri assay
- bringa B7-4 i kontakt med testföreningen och bestämma förmågan hos PD-1 att binda med B7-4,
 - eller bringa PD-1 i kontakt med testföreningen och bestämma förmågan hos B7-4 att binda med PD-1.
15. Förfarande eller användning enligt krav 8 eller 11, varvid den lösliga formen av B7-4 är en polypeptid vilken innefattar en extracellulär domän av ett protein som innefattar aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 eller ett protein som uppvisar åtminstone 50% aminosyraidentitet med B7-4-aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 i sin fulla längd.
16. Förfarande, användning eller vaccin enligt något av kraven 1-15, varvid B7-4 är ett protein som uppvisar åtminstone 60%, åtminstone 70%, åtminstone 80%, åtminstone 90%, åtminstone 95%, eller 100% aminosyraidentitet med B7-4-aminosyrasekvensen som visas i figur 3 eller 4 i sin fulla längd.

30

PMÅ 6417-21

- Engelsk översättning av dom från Ungern avseende meddelat tilläggsskydd för durvalumab.
- Engelsk översättning av dom från Ungern avseende meddelat tilläggsskydd för avelumab.
- Kommunikation avseende bifall av tilläggsskyddsansökan för durvalumab från tyska patentverket, utfärdat efter EU-domstolens praxisbeslut i Teva och Royalty Pharma.
- Kommunikation avseende bifall av tilläggsskyddsansökan för atezolizumab från tyska patentverket, utfärdad efter EU-domstolens praxisbeslut i Teva och Royalty Pharma.
- Verhoeyen och Riechmann, "Engineering of antibodies", BioEssays, 1988, (8), nr 2, s. 74-78.
- King D.J. "Applications and engineering of monoclonal antibodies", Philadelphia, PA, Taylor & Francis Inc., 1998, s. 57.
- EMA Assessment Report, Imfinzi.
- Oganesyanyan V. et al., "Structural characterization of a human Fc fragment engineered for lack of effector functions", Acta. Cryst. (2008), D64, s. 700-704.
- Canfield och Morrisson, "The Binding Affinity of human IgG for its High Affinity Fc receptor is Determined by Multiple Amino Acids in the C_{H2} Domain and Is Modulated by the Hinge Region", J. Exp. Med. Juni 1991, (173), s. 1483-1491.
- Chappel M.S. et al., "Identification of the Fc_γ receptor class I binding site in human IgG through the use of recombinant IgG1/IgG2 hybrid and point-mutated antibodies", Proc. Natl. Acad. Sci., 1991, (88), s. 9036-9040.
- Tao Mi-Hua et al., "Structural Features of Human Immunoglobulin G that Determine Isotype-specific Differences in Complement Activation", J.Exp. Med., Augusti 1993, (178), s. 661-667.
- Beslut från COUR D'APPEL DE PARIS den 25 maj 2022, 21/08514 - N° Portalis 35L7-V-B7F-CDTHU, i fransk originalversion samt engelsk översättning.
- Expertutlåtanden från professorerna R.N, och D.O.



Hur man överklagar

Beslut i ärenden, Patent- och marknadsdomstolen

PMD-13

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

Överklaga skriftligt inom 3 veckor

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

Så här gör du

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

Om du tar upp nya omständigheter ska du förklara varför du inte fört fram detta tidigare.
3. Tala om vilka bevis du vill hänvisa till. Förklara vad du vill visa med varje bevis. Skicka med skriftliga bevis som inte redan finns i målet.

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

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

Tala också om ifall du vill att motparten ska komma personligen vid ett sammanträde.

4. Lämna namn och personnummer eller organisationsnummer.

Lämna aktuella och fullständiga uppgifter om var domstolen kan nå dig: postadresser, e-postadresser och telefonnummer.

Om du har ett ombud, lämna också ombudets kontaktuppgifter.

5. Skriv under överklagandet själv eller låt ditt ombud göra det.
6. Skicka eller lämna in överklagandet till Patent- och marknadsdomstolen. Du hittar adressen i beslutet.

Vad händer sedan?

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

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

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

Prövningstillstånd i Patent- och marknadsöverdomstolen

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

Patent- och marknadsöverdomstolen ger prövningstillstånd i fyra olika fall.

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

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

Vill du veta mer?

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

Mer information finns på www.domstol.se.



Hur man överklagar Patent- och marknadsöverdomstolens avgörande

Den som vill överklaga Patent- och marknadsöverdomstolens avgörande ska göra det genom att skriva till Högsta domstolen. Överklagandet ska dock skickas eller lämnas till Patent- och marknadsöverdomstolen.

Senaste tid för att överklaga

Överklagandet ska ha kommit in till Patent- och marknadsöverdomstolen senast den dag som anges i slutet av Patent- och marknadsöverdomstolens avgörande.

Beslut om häktning, restriktioner enligt 24 kap. 5 a § rättegångsbalken eller reseförbud får överklagas utan tidsbegränsning.

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

Prövningstillstånd i Högsta domstolen

Det krävs prövningstillstånd för att Högsta domstolen ska pröva ett överklagande. Högsta domstolen får meddela prövningstillstånd endast om

1. det är av vikt för ledning av rättstillämpningen att överklagandet prövas av Högsta domstolen eller om
2. det finns synnerliga skäl till sådan prövning, så som att det finns grund för resning, att domvillan förekommit eller att målets utgång i hovrätten uppenbarligen

beror på grovt förbiseende eller grovt misstag.

Överklagandets innehåll

Överklagandet ska innehålla uppgifter om

1. klagandens namn, adress och telefonnummer,
2. det avgörande som överklagas (domstolens namn och avdelning samt dag för avgörandet och målnummer),
3. den ändring i avgörandet som klaganden begär,
4. de skäl som klaganden vill ange för att avgörandet ska ändras,
5. de skäl som klaganden vill ange för att prövningstillstånd ska meddelas, samt
6. de bevis som klaganden åberopar och vad som ska bevisas med varje bevis.

Förenklad delgivning

Om målet överklagas kan Högsta domstolen använda förenklad delgivning vid utskick av handlingar i målet, under förutsättning att mottagaren där eller i någon tidigare instans har fått information om sådan delgivning.

Mer information

För information om rättegången i Högsta domstolen, se www.hogstodomstolen.se