



KFIR

Klagenemnda for industrielle rettigheter

AVGJØRELSE

Sak: 18/00019
Dato: 20. mars 2018

Klager: Novartis AG
Representert ved: Advokatfirmaet BA-HR DA

Klagenemnda for industrielle rettigheter sammensatt av følgende utvalg:

Elisabeth Ohm, Tove Aas Helge og Pål Rongved

har kommet fram til følgende

AVGJØRELSE

1 Kort fremstilling av saken:

- 2 Saken gjelder klage over Patentstyrets avgjørelse av 27. oktober 2017, hvor søknad om SPC nr. 2016009 etter patentloven § 62a, jf. EØS-avtalen vedlegg XVII punkt 6 (europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 469/2009 om det supplerende beskyttelsessertifikatet for legemidler, heretter SPC-forordningen), ble avslått.
- 3 Søknaden er rettet mot virkestoffkombinasjonen sakubitril og valsartan, inkludert farmasøytisk akseptable salter derav. Det vises til legemiddelet Entresto, og første markedsføringstillatelse for dette preparatet innen EØS (EU/1/15/1058), som ble meddelt 19. november 2015. Søknad om SPC ble innlevert rettidig, 18. mai 2016, jf. artikkel 7(1) i SPC-forordningen.
- 4 Som basispatent er det vist til norsk patent nr. NO 333191 B1. Basispatentet angår en farmasøytisk sammensetning og kit som omfatter valsartan og spesifikke NEP-inhibitorer.
- 5 Følgende dokumenter er presentert for Klagenemnda:

Vedlegg 1: Ekspert rapport av Carla Schoonderbeek, datert 19. desember 2017

Vedlegg 2: EMA CHMP, "Reflection Paper on considerations given to designation of a single stereo isomeric form (enantiomer), a complex, a derivative, or a different salt or ester as new active substance in relation to the relevant reference active substance" (18. oktober 2012)

Vedlegg 3: EMA CHMP, "Reflection paper on the chemical structure and properties criteria to be considered for the evaluation of new active substance (NAS) status of chemical substances" (desember 2015)

Vedlegg 4: EMA Public Assessment Report av 24. september 2015

Vedlegg 5: Preparatomtale for Entresto

6 Grunnene for Patentstyrets vedtak er oppsummert som følger:

- Det er søkt om SPC for produktet sakubitril/valsartan, inkludert farmasøytisk akseptable salter derav. Basispatentet, NO 333191 B1, angår en farmasøytisk sammensetning og kit som omfatter valsartan og spesifikke NEP-inhibitorer. En farmasøytisk sammensetning som omfatter valsartan og sakubitril, eller farmasøytiske salter derav, kan utledes av krav 1. Vilkåret i SPC-forordningens artikkel 3 bokstav a er dermed oppfylt.
- I søknadsskjemaet viser søker til en sentralisert markedsføringstillatelse, EU/1/15/1058 med avgjørelsesdato 19. november 2015. Markedsføringstillatelsen gjelder preparatet Entresto, som i henhold til den innsendte preparatomtalen omfatter de aktive forbindelsene sakubitril og valsartan i form av et sakubitril-valsartan natriumkompleks. Dette komplekset av sakubitril/valsartan kan mer spesifikt angis som et trinatrium hemipentahydrat

kokrystallkompleks. Dette fremgår av tilleggsinformasjonen som ble vedlagt søknaden, samt de innsendte bilagene til søknaden.

- Produktet det søkes beskyttelse for er i søknadsskjemaet angitt som «sakubitril/valsartan, inkludert farmasøytisk akseptable salter derav». I samsvar med basispatentets krav 1 må dette tolkes som en kombinasjon av sakubitril eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav (komponent (ii)) og valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav (komponent (i)). På side 10 i basispatentets beskrivelse fremgår det at sammensetningen av komponentene (i) og (ii) ifølge krav 1 kan administreres i en kombinert enhetsdoseform eller i to separate enhetsdoseformer. Enhetsdoseformen kan også være en fiksert kombinasjon (linje 12-14). Uttrykket «fiksert kombinasjon» må forstås slik at de to virksomme stoffene foreligger i samme farmasøytiske doseform, f.eks. i form av en tablett, kapsel, stikkpiller eller ampuller. Slike enhetsdoseformer fremgår av basispatentets beskrivelse, side 11, linje 28-30. Definisjonen av «fiksert kombinasjon» fremgår av vedlegg 6 til søkers brev av 24. juli 2017: EMA Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2009 «Guideline on the clinical development of fixed combination medicinal products», side 3, kapittel 2 «Definitions», og vedlegg 7 til samme brev; EMA's Guideline on clinical development on fixed combination medicinal products, 23 April 2015, s. 3, kapittel 2 «Scope».
- Den foretrukne doseringsformen ifølge basispatentet er valgt fra former som er kommersielt tilgjengelige (s. 12 andre avsnitt). Basispatentet inneholder ingen utførelseseksempler på doseringsformer i form av en «fiksert kombinasjon» og det er ingen beskrivelse av et kombinasjonsprodukt der sakubitril og valsartan foreligger som et trinatrium hemipentahydrat kokrystallkompleks, tilsvarende preparatet Entresto. Patentstyret anser at kokrystallen slik den foreligger i preparatet Entresto er et annet produkt enn hva som er beskrevet i basispatentet.
- Det vises til vedlegg 4 til søkers brev av 24. juli 2017, «1996 EC/EMA Note for Guidance on Fixed-Combination Medical Products», der det under kapittel 4 pkt. b) fremgår at «when the fixed combination is essentially new (active substances not usually combined, unusual quantitative composition of usually combined substances or one substance entirely new), the data needed are similar to a new chemical entity in the situation where the fixed combination is to be proposed (first line or second line therapy). Existing experience with the substances should be taken into account». I samsvar med denne definisjonen, må den fikserte kombinasjonen, sakubitril og valsartan i form av et trinatrium hemipentahydrat kokrystall, anses som ny («active substances not usually combined») og følgelig kreves det data som for en ny forbindelse («new chemical entity»).
- For ytterligere å begrunne at kokrystallen i henhold til preparatet Entresto utgjør en ny kjemisk forbindelse i forhold til hva som kan utledes av basispatentet viser Patentstyret til at kokrystallkomplekset som utgjør den aktive komponenten i preparatet Entresto, er gjenstand for et annet norsk patent, NO 337288. Dette patentet har gitt opphav til meddelt SPC/NO 2016008, basert på samme markedsføringstillatelse som i foreliggende sak og produktet sakubitril valsartan natriumsaltkompleks (trinatrium [3-((1S,3R)-1-bifenyl-4-ylmetyl-3-etoksykarbonyl-1-butylylkarbamoyl)propionat-(S)-3'-metyl-2'-(pentanoyl){2"-

(tetrazol-5-ylat)bifenyl-4'-ylmetyl}amino)butyrat]hemipentahydrat). Av NO 337288 fremgår det at kokrystallkomplekset danner «en unik molekylær bestanddel for behandling av pasienter med forskjellige kardiovaskulære og/eller renale sykdommer» (s. 4 linje 28-29). Videre angis at komplekset har adskilte egenskaper forskjellige fra den fysiske kombinasjonen (s. 4 linje 33-34).

- Det anses underbygget at kokrystallen i henhold til preparatet Entresto innehar vesentlig forskjellige egenskaper sammenlignet med den fysiske blandingen av valsartan og sakubitril, og må i lys av de krav som regulatoriske myndigheter (EMA) stiller, betraktes som en ny terapeutisk forbindelse sammenlignet med fysiske/fikserte kombinasjoner som beskrevet i basispatentet, og som krever data tilsvarende som for en ny forbindelse.
- Kokrystallen i henhold til Entresto, kan ikke utledes av basispatentet. Det foreligger dermed ingen gyldig markedsføringstillatelse til å markedsføre produktet i henhold til basispatentet, og vilkåret i SPC-forordningens artikkel 3 bokstav b er ikke oppfylt.

7 Klager har for Klagenemnda i korte trekk gjort gjeldende:

- Vilkårene i SPC-forordningen artikkel 3 er oppfylt. Patentstyrets avgjørelse må derfor oppheves og SPC innvilges.
- Patentstyret har basert sin konklusjon på en feilaktig tolkning og anvendelse av legemiddelregulatoriske regler.
- Ved tolkningen av artikkel 3 bokstav b har Patentstyret lagt til grunn en feilaktig forståelse av begrepet «produkt» i forordningens artikkel 1 bokstav b. Markedsføringstillatelsen innebærer en gyldig tillatelse til å markedsføre produktet som et legemiddel.
- I overensstemmelse med legemiddelregulatoriske regler er produktet dekket av markedsføringstillatelsen, hvilket betyr at kokrystallen av sakubitril og valsartan ikke er forskjellig fra produktet i henhold til SPC-søknaden. Den relevante legemiddelregulatoriske rettskilden er EU-direktiv 2001/83/EF (legemiddeldirektivet), som implementert i norsk rett gjennom EØS-avtalen.
- I henhold til den vedlagte ekspertrapporten av Carla Schoonderbeek, er legemiddelet Entresto, fra et regulatorisk perspektiv, godkjent som en fiksert kombinasjon av sakubitril og valsartan, inkludert farmasøytisk akseptable salter derav.
- Markedsføringstillatelsen er innvilget i tråd med direktiv 2001/83, som implementert i norsk rett. Dermed er det første vilkåret i artikkel 3 bokstav b av SPC-forordningen oppfylt. Dette er heller ikke bestridt av Patentstyret.
- Det andre vilkåret avhenger av tolkningen av uttrykket «produktet». Ifølge artikkel 1 bokstav b i SPC-forordningen skal følgende definisjon anvendes: «'product' means the active ingredient or combination of active ingredients of a medicinal product». Det relevante spørsmålet er hvorvidt markedsføringstillatelsen omfatter produktet.

- Patentstyret konkluderer med at markedsføringstillatelsen gjelder et annet produkt enn det som er dekket av SPC-søknaden fordi markedsføringstillatelsen omfatter natriumsaltkomplekset. Denne konklusjonen står i motsetning til definisjonen i artikkel 1 bokstav b, som bare referer til virksomme stoffer og ikke til den fysikalskjemiske formen som de virksomme stoffene foreligger i. Hvorvidt de virksomme stoffene foreligger i form av et kokrystall, salt, hydrat eller annen fysikalskjemisk form er ikke relevant for vurderingen av hva som omfattes av «produktet».
- Utrykket «det virksomme stoff» er ikke definert i SPC-forordningen, men ifølge C-631/13 (Forsgren), skal uttrykket «active ingredient» i SPC-forordningen tolkes i samsvar med definisjonen av «active substance» i legemiddeldirektivet.
- Gitt at «active ingredient» i SPC-forordningen skal tolkes i samsvar med regelverket for innvilgelse av markedsføringstillatelse, bør identifikasjonen av de godkjente virksomme stoffene i legemiddelet være den samme i begge situasjonene. Det følger av dette at Patentstyret ikke skal gjennomføre en egen, uavhengig vurdering av identiteten til de virksomme stoffene i legemiddelet Entresto, men vurdere de virksomme stoffene i legemiddelet som er identifisert i søknadsprosessen for markedsføringstillatelsen.
- Ved identifikasjon av «produktet» må Patentstyret skille mellom komponentene av et godkjent legemiddel som (i) har en farmakologisk virkning i seg selv og medfører en terapeutisk effekt etter absorpsjon i pasientens kropp, og (ii) andre aspekter av legemiddelet som ikke er aktive i behandlingen av tilstanden som legemiddelet er godkjent for. Kovalente bindinger mellom virkestoffer skal ikke tas i betraktning ved identifikasjon ved produktet (jf. C-631/13 Forsgren).
- I legemiddelet som er dekket av markedsføringstillatelsen er sakubitrils negativt ladede ioner og valsartans negativt ladede ioner bundet sammen med ionebindinger og hydrogenbindinger (sammen med natriumkationer og vann). Konklusjonen i C-631/13 om kovalente bindinger er minst like relevant for ione- og hydrogenbindinger, da ione- og hydrogenbindinger er individuelt mye svakere enn kovalente bindinger. Patentstyret kan derfor ikke ta i betraktning de interne ione- og hydrogenbindingene i kokrystallen ved identifikasjon av hva som omfattes av «produktet» dekket av markedsføringstillatelsen.
- Det finnes ingen støtte for Patentstyrets konklusjon om at kokrystallen i henhold til preparatet dekket av markedsføringstillatelsen må betraktes som en ny aktiv substans sammenlignet med den rene fysiske kombinasjonen av valsartan og sakubitril.
- Kombinasjonen sakubitril/valsartan i form av et natriumsaltkompleks ble ansett å være et nytt virkestoff fordi en av komponentene, sakubitril, ikke tidligere hadde vært godkjent som et legemiddel i EU, ikke fordi en kokrystall var brukt for å levere virkestoffene.
- Det er ikke vist at de kjemiske og farmasøytiske forskjellene som Patentstyret refererer til, er klinisk relevante med hensyn til effekt og/eller sikkerhet av virkestoffene i legemiddelet, og disse forskjellene kan ikke tas i betraktning ved vurderingen av hva som utgjør «produktet».

Markedsføringstillatelsen for Entresto må derfor anses å omfatte de samme virkestoffene som SPC-søknaden. Denne konklusjonen er bekreftet av EMA og EU-kommisjonen.

- Kokrystallen i Entresto er et eksempel på en spesifikk fysikalsk-kjemisk form som er én spesifikk måte å kombinere sakubitril og valsartan på i en farmasøytisk sammensetning, og samtidig oppnå de terapeutiske effektene av sakubitril og valsartan. Natriumsaltkomplekset er dermed én spesifikk utførelsesmåte som omfattes av oppfinnelsen og krav 1 i basispatentet. Det er ikke noe i basispatentet som medfører at krav 1 er begrenset til fysiske eller kjemiske blandinger av sakubitril og valsartan, eller til kun begrensede fysikalsk-kjemiske former av sakubitril og valsartan.
- Klager understreker at et SPC kan omfatte enhver form av et produkt som er beskyttet av basispatentet (C-392/92 Farmitalia), så lenge produktet er identifisert i patentkravene (C-322/10 Medeva og C-630/10 Queensland).

8 Klagenemnda skal uttale:

9 Klagenemnda er kommet til et annet resultat enn Patentstyret.

- 10 Klagenemnda skal vurdere og ta stilling til hvorvidt utvidet beskyttelsessertifikat (SPC) kan meddeles for kombinasjonen sakubitril/valsartan, inkludert farmasøytisk akseptable salter derav, i henhold til søknad SPC NO 2016009.
- 11 Det følger av forordning nr. 469/2009/EF (SPC-forordningen) artikkel 3, at SPC skal meddeles dersom følgende vilkår er oppfylt:
 - 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.
- 12 I SPC-forordningen artikkel 1 bokstav a er et «medicinal product» definert som «any substance or combination of substances presented for treating or preventing disease in human beings or animals and any substance or combination of substances which may be administered to human beings or animals with a view to making a medical diagnosis or to restoring, correcting or modifying physiological functions in humans or in animals». Begrepet «product» er i bestemmelsens bokstav b definert som «the active ingredient or combination of active ingredients of a medicinal product».
- 13 Søknaden i foreliggende tilfelle gjelder *produktet* sakubitril/valsartan inkludert farmasøytisk akseptable salter derav. Søknaden tar utgangspunkt i basispatentet NO 333191, som ble meddelt 25. mars 2013 og løper til 16. januar 2023.

- 14 Kombinasjonen sakubitril/valsartan kan utledes av basispatentets krav 1, som dekker en farmasøytisk sammensetning omfattende «(i) AT 1-antagonisten valsartan eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og (ii) N-(3-karboksy-1-oksopropyl)-(4S)-p-fenylfenylmetyl)-4-amino-2R-metylsmørsyreetyler eller N-(3-karboksy-1-oksopropyl)-(4S)-p-fenylfenylmetyl)-4-amino-2R-metylsmørsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer». Produktet sakubitril/valsartan, inkludert farmasøytisk akseptable salter derav, er følgelig beskyttet av et gyldig basispatent, og SPC-forskriften artikkel 3 bokstav a er oppfylt.
- 15 Videre krever artikkel 3 bokstav b at det foreligger en gyldig tillatelse til å markedsføre produktet som et *medisinsk produkt*. I EU-domstolens avgjørelse C-631/13 (Forsgren) står følgende: «The Commission adds that the system established under Regulation No 469/2009 is intended to establish some simplicity and some transparency. That objective would not be achieved if the competent authority were required to verify by reference to sources other than the marketing authorisation whether the substance at issue is an active ingredient». I lys av dette finner Klagenemnda at ved fastsettelse av *produktet* i henhold til artikkel 3 bokstav b, skal den definisjonen av det medisinske produktets aktive ingredienser som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen benyttes. En teknisk vurdering av hvorvidt den konkrete sammensetningen må anses for å være en «ny aktiv substans» skal ikke foretas.
- 16 Markedsføringstillatelsen det vises til i foreliggende sak er EU/1/15/1058, som gjelder legemiddelet Entresto – det *medisinske produktet* i forordningens forstand. I henhold til preparatomtalen markedsføringstillatelsen er basert på (vedlegg 5), er de aktive stoffene i Entresto sakubitril og valsartan, formulert som en trinatrium-hemipentahydrat-kokrySTALL. Det omsøkte produktet, kombinasjonen sakubitril/valsartan, er følgelig dekket av markedsføringstillatelsen, jf. artikkel 3 bokstav b. Det er også på det rene at den overnevnte markedsføringstillatelsen er den første tillatelsen til å plassere produktet sakubitril/valsartan på markedet, slik at også kravet i bokstav d er tilfredsstillt.
- 17 Artikkel 3 bokstav c krever at produktet ikke allerede er gjenstand for et sertifikat. Markedsføringstillatelsen for Entresto har vært grunnlag for det meddelte sertifikatet SPC NO 2016008. Det følger imidlertid av praksis fra EU-domstolen at det kan meddeles flere SPC for samme produkt, så lenge de meddeles ulike innehavere av ulike basispatenter som også dekker det aktuelle produktet (jf. 482/07 AHP Manufacturing BV). Dette følger av en tolkning i lys av artikkel 3 (2) i forordning nr. 1610/96/EF (forordning om innføring av et supplerende beskyttelsessertifikat for plantefarmasøytiske produkter), som sier at «where two or more applications concerning the same product and emanating from two or more holders of different patents are pending, one certificate for this product may be issued to each of these holders».
- 18 Det tidligere sertifikatet, SPC NO 2016008, tar utgangspunkt i patent nr. NO 337288 som basispatent. Innehaveren av dette patentet er Novartis Pharma AG, et selskap som tilsynelatende er heleid av Novartis AG. I henhold til gjeldende praksis er det tilstrekkelig at ulike juridiske personer står oppført som innehavere av de ulike patentene, uavhengig av

eventuelle forretningsmessige forhold og eierskap. Det tidligere sertifikatet er følgelig tildelt for et annet basispatent tilhørende en annen patenthaver, og det vil være anledning til å utstede et nytt sertifikat for produktet, med NO 333191 som basispatent. Etter dette er også artikkel 3 bokstav c i SPC-forordningen oppfylt.

- 19 I lys av det ovenstående finner Klagenemnda at alle kravene i SPC-forskriften artikkel 3 er oppfylt, og utvidet beskyttelsessertifikat skal dermed meddeles etter patentloven § 62 a.

Det avses slik

Slutning

- 1 Klagen tas til følge.
- 2 Utvidet beskyttelsessertifikat meddeles for søknad nr. 2016009.

Elisabeth Ohm
(sign.)

Tove Aas Helge
(sign.)

Pål Rongved
(sign.)