



OSLO TINGRETT

DOM

Avsagt: 13.02.2017

Saksnr.: 16-038564TVI-OTIR/03

Dommer: Tingrettsdommer Hilde Foyn Bruun

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

Saken gjelder: Patentrett. Oppfinnelseshøyde.

Genentech Inc. Prosessfullmektig: Advokat Are Stenvik

Rettslig medhjelper:
Advokatfullmektig Agnete Klevstrand

mot

Staten v/Klagenemnda for industrielle rettigheter Advokat Anders Flaatin Wilhelmsen

DOM

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

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

Innholdsfortegnelse:

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

1. Sakens bakgrunn.

1.1. Oppfinnelsen i søknaden.

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

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

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

Det selvstendige krav 1 i patentsøknaden inntas her:

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

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

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

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

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

1.2. Den tekniske bakgrunn for oppfinnelsen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.3. Utviklingen etter prioritetsdagen.

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

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

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

1.4.Søknadshistorien.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Form

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

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

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

1.5.Parallelle patentsøknader.

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

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

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

1.6.Prosessen for tingretten.

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

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

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

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

2. Saksøkerens påstandsgrunnlag.

Saksøker, Genentech, har anført:

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

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

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

Saksøkerens påstand:

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

Saksøkte, staten ved Klagenemnda for industrielle rettigheter har anført:

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

ikke grunnlag for å gjøre unntak fra dette prinsippet.

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

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

Saksøktes påstand:

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

4. Rettens merknader.

4.1. Domstolens prøvningsadgang.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2. Patent. Rettslige utgangspunkter.

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

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

- - -

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

Artikkel 56

Oppfinnelseshøyde

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

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

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

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

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

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

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

5.5 "Problem og løsning"

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

I nevnte tilnærming er det tre hovedtrinn:

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

Rettens vurdering av de enkelte trinnene i problem løsning-modellen er inntatt nedenfor.

4.3. Teknikkens stand. Mothold.

Retten går over til å vurdere nærmeste teknikkens stilling.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

brystkreft med HER2 overekspresjon er særlig følsom overfor paclitaxel.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- - -

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

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

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

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

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

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

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

"

- - -

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

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

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

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

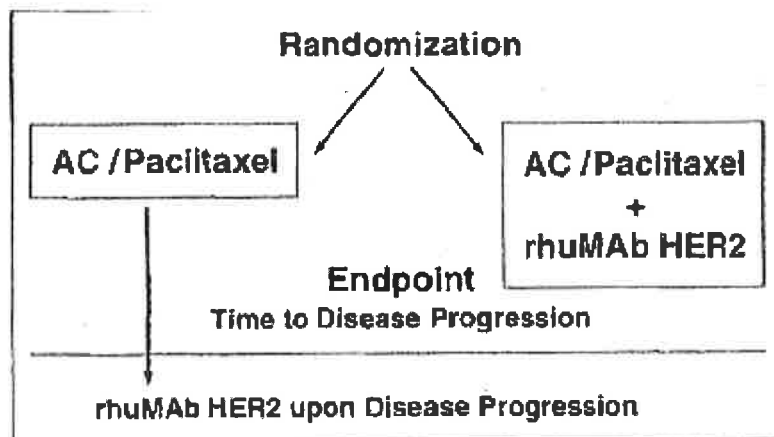


Figure 2: Treatment Schema of the Phase III Randomized Multicenter Study— Treatment consists of chemotherapy $\pm$ rhuMAb HER2 in patients with metastatic breast tumors that overexpress HER2. Patients are randomized to the active arm, which consists of rhuMAb HER2 in combination with cytotoxic chemotherapy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

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

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

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

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

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

4.4. Forskjellsvurderingen.

4.4.1. Innledning

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4.2. Den konkrete forskjellsvurderingen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4.3. Den tekniske effekt av oppfinnelsen.

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

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

Resultater

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

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

* $p < 0,001$ ved log-rankeringstest

** $p < 0,01$ ved χ^2 -test

CRx: kjemoterapi

AC: antrasyklin-/syklofosfamidbehandling

H: "HERCEPTIN"

T: "TAXOL"

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

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

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

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

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

4.5. Det objektive tekniske problem.

Retten går over til fagpersonens problem.

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

5.5.2 Det tekniske problem

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

KFIR la til grunn at fagpersonens problem var som følger:

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

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

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

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

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

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

4.6. Fagpersonen. Fagets alminnelige kunnskap.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.7. Var oppfinnelsen nærliggende. Rettslige utgangspunkter.

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

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

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

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

- - -

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

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

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

- - -

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

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

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

4.8. Var oppfinnelsen nærliggende. Konkret vurdering.

4.8.1. Innledning.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8.2. Kombinasjonsoppfinnelse.

4.8.2.1. Utgangspunkter.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8.2.2 Fagpersonens kunnskap om trastuzumab.

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

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

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

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

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

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

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

Den samlede rett vil bemerke:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8.2.3 Fagpersonens kunnskap om paclitaxel.

Retten går over til å vurdere fagpersonens kunnskap om paclitaxel.

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

Generelle egenskaper:

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

[Legemiddelhåndboken 1998, side 162.]

Under overskriften "Taxaner" står det:

- - -

[Om paclitaxel]

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

- - -

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

Bivirkninger: - - -

- - -

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

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

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

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

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

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

4.8.2.4 Fagpersonens kunnskap om antracykliner.

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

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

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

Mindretallets syn på fagpersonens kunnskap om antracykliner inntas nedenfor.

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

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

“Antracycliner”

(Doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin)

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

[Legemiddelhåndboken 1998-99, side 166.]

Det heter videre:

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

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

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

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

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

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

4.8.2.5. Kombinasjonsoppfinnelse. Oppsummering.

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

4.8.3. Betydningen av xenograft-studiene.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Det er observert tumor vekst hemming kun rundt ett tidspunkt (35-39 dager) etter etablert xenograft. Xenograft svulster vokser hele tiden over 30-60 dager uansett behandling, men tid til sykdomsprogresjon hos pasienter ved metastatisk HER2 kreft tar måneder til år. jf. 4.4.3. Spontane endringer i humane HER2 svulster som kan lede til tilbakefall og sykdomsprogresjon, kan ikke vurderes i hurtigvoksende xenograft tumorer. Det er ikke tolkbare kvantitative angivelser av grad av forsvinning av xenograft utover at flere xenograft forsvinner. Det oppgis heller ikke angivelse av tidspunkt for xenograft eradikasjon (forsvinning). For nye kombinasjoner i ny xenograft model, gir dette usikkerhet.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patentstyret uttalte under vurdering av oppfinnelseshøyde:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8.5. Redusert myokard dysfunksjon.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

--

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

--

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.8.6. Objektive skjønnsmomenter.

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

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

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

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

4.8.7. Oppsummering. Konklusjon.

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

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

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

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

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

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

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

5. Sakskostnader.

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

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

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

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

DOMSSLUTNING

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

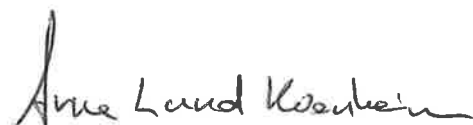
Retten hevet



Hilde Foyen Bruun



Henrik Lund



Arne Lund Kvernheim

Rettledning om ankeadgangen i sivile saker vedlegges.

DOMSSLUTNING

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

Retten hevet



Hilde Foyen Bruun



Henrik Lund



Arne Lund Kvernheim

Rettledning om ankeadgangen i sivile saker vedlegges.

Rettledning om ankeadgangen i sivile saker

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

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

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

Anke til lagmannsretten over dom i tingretten

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

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

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

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

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

Ankeerklæringen skal angi:

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

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

Anke til lagmannsretten over kjennelser og beslutninger i tingretten

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

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

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

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

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

Anke til Høyesterett

Høyesterett er ankeinstans for lagmannsrettens avgjørelser.

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

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

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

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