



Borgarting lagmannsrett - Dom - LB-2023-153462

Instans	Borgarting lagmannsrett – Dom
Dato	2025-07-29
Publisert	LB-2023-153462
Stikkord	Patentrett. Gyldighet patent. Patentloven § 52 første ledd nr. 1 jf. nr. 2.
Sammendrag	Saken gjelder gyldigheten av norsk patent, som ga patentinnehaver enerett i Norge til en fremgangsmåte for behandling av tromboemboliske lidelser ved én gang daglig dosering av virkestoffet rivaroksaban. Lagmannsretten kom til at patentet manglet oppfinnelsehøyde, og at det derfor var ugyldig.
Saksgang	Oslo tingrett TOSL-2022-159799 – Borgarting lagmannsrett LB-2023-153462 (23-153462ASD-BORG/03).Anke til Høyesterett ikke tillatt fremmet, HR-2025-2428-U.
Parter	Sandoz A/S (advokat Håkon Austdal og advokat Vebjørn Krag Iversen), partshjelper (§ 15-7) Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB (advokat Anne Marie Sejersted) mot Bayer Intellectual Property GmbH (advokat Anja Sofie Stensrud Elverum og advokat Eirik Johan Basmo Ellingsen).
Forfatter	Lagdommer Jane Wesenberg, konstituert lagdommer Are Lysnes Brautaset og ekstraordinær lagdommer Per Racin Fosmark.Meddommere: professor Gunnar Olsson og professor Hans Lennernäs.
Sist oppdatert	2025-12-09

Saken gjelder gyldigheten av patent NO 344 278. Spørsmålet i saken er om patentet er ugyldig som følge av manglende nyhet og/eller manglende oppfinnelseshøyde, jf. [patentloven § 52 første ledd nr. 1](#), jf. [§ 2](#).

1 Innledning

Bayer Intellectual Property GmbH («Bayer») er innehaver av patent NO 344 278 («NO'278», eller «patentet»). Patentet gir Bayer enerett i Norge til en fremgangsmåte for behandling av tromboemboliske lidelser ved én gang daglig («OD») dosering av virkestoffet rivaroksaban, også stavet rivaroxaban og betegnet med kodenavnet BAY 59-7939. Bayer har et tilsvarende europeiske patent, EP 1 845 961 (EP'961). Både det norske og det europeiske patentet har søknadsdato 19. januar 2006 og utløper 19. januar 2026.

Bayer har også hatt patent på virkestoffet rivaroksaban gjennom patentet NO 323 699 («NO'699») og det tilsvarende europeiske patentet EP 1 261 606 (EP '606) med supplerende beskyttelsessertifikat (SPC). Bayer har siden 2008 markedsført rivaroksaban globalt under navnet Xarelto®. SPC for virkestoffet rivaroksaban utløp 2. april 2024, slik at selve virkestoffet er i det fri, det vil si at hvem som helst kan fremstille virkestoffet.

Sandoz A/S («Sandoz») og Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB («Glenmark») er legemiddelselskap som produserer og markedsfører generiske legemidler. Både Sandoz og Glenmark har siden 2024 hatt markedsføringstillatelse i Norge for generiske versjoner av Bayers legemiddel Xarelto® med dosering én gang daglig. De er imidlertid forhindret i å markedsføre sine generiske produkter i henhold til Oslo tingretts kjennelse om midlertidig forføyning 10. mai 2024, som gjelder frem til lagmannsrettens dom er avsagt.

Det europeiske patentet for doseringsregimet med rivaroksaban – EP'961 – har vært gjenstand for både innsigelsesbehandling og ankebehandling i Det europeiske patentverket (EPO). I april 2018 konkluderte innsigelsesavdelingen (Opposition Division) i EPO med at EP'961 var ugyldig fordi det manglet oppfinnelseshøyde. Bayer anket avgjørelsen og fikk medhold i EPOs Technical Board of Appeal 27. oktober 2021. Denne avgjørelsen ble anket videre til Enlarged Board of Appeal på grunnlag av påstått saksbehandlingsfeil, men anken ble trukket. Status i EPO er følgelig at EP'961 er gyldig. Det pågår og har imidlertid pågått tvister om gyldigheten av Bayers patent for doseringsregimet i flere jurisdiksjoner.

Sandoz tok ut søksmål for Oslo tingrett 4. november 2024 med krav om at NO'278 kjennes ugyldig. Oslo tingrett avsa 9. juni 2023 dom med slik slutning:

1. Bayer Intellectual Property GmbH frifinnes.
2. Sandoz A/S betaler kroner 3 158 170,– i sakskostnader til Bayer Intellectual Property GmbH innen to uker etter at dommen er forkynt.

Sandoz A/S har anket dommen til Borgarting lagmannsrett, og Bayer innga anketilsvar. Den 6. september 2024 erklærte Glenmark partshjelp til fordel for Sandoz. Erklæringen om partshjelp ble ikke bestridt, og lagmannsretten tok begjæringen til følge, jf. [tvisteloven § 15-7 første ledd bokstav a](#). Glenmark trådte inn i saken med virkning 6. september 2024.

Ankeforhandling ble utsatt to ganger på grunn av utfordringer med å få oppnevnt habile fagkyndige meddommere. I mars 2025 ble Hans Lennernäs, professor i biofarmasi ved Universitet i Uppsala, og dr. Gunnar Olsson, styremedlem i Cereno Scientific AB og CEO/styremedlem i IRLAB Therapeutics AB, oppnevnt som fagkyndige meddommere.

Ankeforhandlingen ble avholdt over fem og en halv rettsdager i perioden 20. til 28. mai 2025 i Borgarting lagmannsretts hus. Partene møtte sammen med sine prosessfullmektiger og rettslige medhjelpere. Det ble avhørt tolv vitner, hvorav åtte partsengasjerte sakkyndige vitner. Flere av vitnene var til stede under deler av ankeforhandlingen, jf. [tvisteloven § 24-6](#). Om bevisføringen for øvrig og saksbehandlingen vises til rettsboken. Dommen er ikke avsagt innen lovens frist på fire uker på grunn av sakens kompleksitet, andre dommeroppgaver og ferieavvikling.

2 Teknisk bakgrunn

Patentet beskytter som nevnt en fremgangsmåte for behandling av tromboemboliske lidelser ved én gang daglig (OD) dosering av virkestoffet rivaroksaban, som er et antikoagulerende legemiddel som virker på koagulasjonsprosessen i blodet.

Kroppens naturlige koagulasjonsprosess – hemostase – er livsviktig for å stanse blødning ved skade på blodårer. Hos friske individer opprettholder hemostase en finstemt balanse mellom koagulerende og antikoagulerende mekanismer, som sikrer at blodet flyter fritt inne i blodårene og ikke koagulerer uten grunn. Ved skade aktiveres koagulasjonssystemet raskt og lokalt på skadestedet, og det dannes et koagel – blodpropp – som forsegler skaden.

En blodpropp består av to hoveddeler: blodplater og fibrin. Blodplater reagerer på skade på en blodåre ved å klumpe seg sammen ved skadestedet og danner en blodplateplugg som midlertidig stanser blødningen. Denne prosessen forsterkes av et nettverk av fibrin, som dannes når koagulasjonsfaktorer i blodet aktiveres i en kjedereaksjon kjent som koagulasjonskaskaden. Det finnes 13 koagulasjonsfaktorer, hvorav de fleste er enzymer. Disse er navngitt ved romertall, der bokstaven «a» angir at faktoren er i aktivert form. Flere av disse faktorene er et mål for antikoagulerende legemidler.

Når blodpropper dannes uten at dette er knyttet til reparasjon av skader på blodårer, kalles de tromber. Tromber kan blokkere blodårer eller løsne og forårsake embolier. Denne type koagulering kalles trombose/ tromboemboliske lidelser, og kan føre til alvorlig funksjonshemming og død hvis ikke de behandles. Pasienter som gjennomgår større kirurgiske inngrep har særlig høy risiko for venøs tromboembolisme (VTE), der det dannes blodpropp i venene. En form er dyp venetrombose (DVT), som dannes i bena og kan føre til lungeemboli (PE). Lungeemboli er en betydelig dødsårsak hos både kirurgiske og medisinske pasienter. Antikoagulerende legemidler som rivaroksaban hemmer den biologiske prosessen som resulterer i trombedannelse og brukes derfor for å forebygge og/eller behandle slike uønskede blodpropper.

Samtidig som antikoagulerende legemidler bidrar til å forebygge/behandle trombose, fører de til økt risiko for blødning, spesielt hos eldre mennesker og mennesker med sammensatte sykdommer. Antikoagulerende legemidler tilhører den gruppen legemiddel som, ifølge statistikk fra Direktorat for medisinske produkter om bivirkninger av legemidler, hvert år mistenkes for å bidra til flest dødsfall i Norge. Det samme gjelder i andre industrialiserte land. Antikoagulerende legemidler har følgelig høy helserisiko knyttet til både underdosering (trombose/blodpropp) og overdosering (blødning).

Det terapeutiske vinduet beskriver området mellom den laveste dosen av et legemiddel som gir ønsket effekt, og den høyeste dosen som kan gis uten å forårsake uakseptable bivirkninger. For antikoagulerende legemidler er dette spesielt viktig, da for lav dose kan gjøre behandlingen ineffektiv, mens for høy dose kan føre til livstruende blødninger. Målet er å opprettholde en stabil konsentrasjon av legemiddelet innenfor dette vinduet. Det terapeutiske vinduet er svært relevant ved valg av dosering. Jo bredere det vinduet er, desto mer fleksibilitet har man i doseringen, og desto tryggere er legemidlet i bruk. Legemidler med smalt terapeutisk vindu krever ofte nøye overvåking og individuell dosejustering, ettersom faktorer som opptak fra mage-tarmkanalen, transport over cellemembraner, metabolisme og interaksjoner med andre legemidler kan påvirke hvordan legemidlet tas opp i kroppen brytes ned og skilles ut.

Et legemiddels halveringstid er også viktig for å bestemme dosering og doseringsintervall. Halveringstid ($t_{1/2}$) er den tiden det tar for konsentrasjonen av et legemiddel i blodet å reduseres til det halve. Den sier altså noe om hvor raskt kroppen eliminerer legemidlet. Legemidler med kort halveringstid må ofte gis hyppigere – opptil flere ganger daglig – for å opprettholde stabil effekt. Legemidler med lengre halveringstid kan ofte gis sjeldnere, for eksempel én gang daglig eller sjeldnere. Det tar vanligvis 4-5 halveringstider før et legemiddel når en stabil konsentrasjon i blodet ved gjentatt dosering, såkalt *steady state* eller likevektstilstand.

Det finnes flere typer antikoagulerende legemidler. På prioritettidspunktet for patentet (31. januar 2005), var vitamin K-antagonister og hepariner de mest brukte. Begge hadde flere ulemper.

Vitamin K-antagonister, som warfarin (markedsført i Norge som Marevan®), har vært benyttet siden 1950-tallet. De har en *indirekte* effekt på koagulasjonskaskaden ved at de påvirker vitamin K metabolismen i leveren og hemmer dannelsen av noen funksjonelle koagulasjonsfaktorer. Vitamin K-antagonister administreres oralt og har lang halveringstid (mindre enn 24 timer). God klinisk antikoagulerende effekt av vitamin K-antagonister inntreffer imidlertid sakte, og det tar vanligvis tre til fem dager før man oppnår full klinisk effekt. De må av den grunn ofte brukes i kombinasjon med et hurtigvirkende, injiserbar antikoagulerende middel. Effekten av

vitamin K-antagonister påvirkes også av ulike typer mat, og doseringen varierer mye mellom pasienter. De har et smalt terapeutisk vindu og krever derfor hyppig monitorering for å finne og opprettholde tilfredsstillende antikoagulerende og klinisk effekt.

Hepariner har en langt mer umiddelbar effekt på koagulasjonsprosessen enn vitamin K-antagonister. På prioritetstidspunktet ble hepariner – særlig lavmolekylære hepariner som enoksaparin – ofte brukt i kombinasjon med vitamin K-antagonister for å oppnå rask klinisk effekt. Hepariner virker ved å forsterke effekten av kroppens naturlige koagulasjonshemmere, særlig antitrombin og *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI). Antitrombin og TFPA hemmer flere koagulasjonsfaktorer i blodet, særlig trombin (faktor IIa) og faktor Xa, som begge er sentrale i dannelsen av blodpropp. Hepariner administreres parenteralt (utenom fordøyelseskanalen), enten intravenøst (i blodet) eller subkutan (under huden), én eller to ganger daglig. Ufraksjonert heparin har kort halveringstid og brukes ofte ved akutte tilstander, mens lavmolekylære hepariner er mer praktiske for langtidsbehandling og profylakse (forebygging).

På grunn av bivirkninger og andre ulemper ved eksisterende antikoagulasjonsmidler, begynte legemiddelselskaper på 1980-tallet utvikling av antikoagulanter med forbedret sikkerhetsprofil og enklere administrasjon. Det ble ansett som ønskelig å utvikle midler som effektivt kunne forebygge og begrense trombose, med lav risiko for alvorlige bivirkninger – særlig blødning – og som kunne inntas *oralt* én til to ganger daglig, med forutsigbar effekt uten behov for hyppig monitorering. Legemiddelutviklingen ble rettet mot selektive hemmere av sentrale enzymer i koagulasjonskaskaden, spesielt enzymene trombin og faktor Xa. Ved inngangen til 2000-tallet hadde flere legemiddelselskaper igangsatt målrettet utvikling av slike *direktevirkende* antikoagulasjonsmidler.

Rivaroksaban tilhører en ny klasse antikoagulerende legemidler kjent nettopp som *direktevirkende orale antikoagulasjonsmidler* (DOAK), og virker ved å hemme koagulasjonsfaktor Xa. Faktor Xa, som dannes i koagulasjonskaskaden, katalyserer omdannelsen av protrombin til trombin, som igjen er nødvendig for dannelsen av fibrin og blodpropp. Ved å hemme faktor Xa, forhindrer rivaroksaban dannelsen av trombin og videre koagulasjon. Rivaroksaban er en direkte og *reversibel* faktor Xa-hemmer, det vil si at virkestoffet bare forhindrer aktivering av faktor X så lenge det er til stede i blodet. Rivaroksaban tas oralt i tablett form, som hovedregel én gang daglig.

Rivaroksaban var den første direkte faktor Xa-hemmeren som ble godkjent for klinisk bruk og ble introdusert på markedet i 2008.

3 Om utprøving av legemidler generelt og antikoagulerende legemidler spesielt

All legemiddelutprøving starter med en preklinisk fase, hvor legemidlet testes i laboratorier og på forsøksdyr. Dersom resultatene tilsier at det er forsvarlig, går utviklingen videre til klinisk utprøving på mennesker, som skjer i flere faser. Denne inndelingen er standardisert og gjelder for alle typer legemidler.

Fase I består av såkalte humanfarmakologiske studier, som normalt gjennomføres på friske frivillige. Hovedformålet er å undersøke legemidlets sikkerhet, herunder om legemidlet har uønskede bivirkninger. Dette skjer ofte gjennom dose-eskalerende studier, og i noen tilfeller også placebo-kontrollerte studier. Fase I-studier inkluderer også farmakokinetiske studier, som kartlegger hva kroppen gjør med og hvilken effekt kroppen har på et legemiddel, dvs. hvordan legemidlet tas opp i kroppen, fordeles, metaboliseres og elimineres fra kroppen. Dette gjøres blant annet ved å måle halveringstiden.

Fase I-studier gjennomføres på friske personer og vil derfor normalt ikke kunne avdekke et legemiddels kliniske effekt eller sikkerhet. Farmakodynamiske studier, som kartlegger hvordan et legemiddel påvirker kroppen, kan i fase I bare gi *indikasjoner* på legemidlets virkningsmekanisme. De gir ikke nødvendigvis et sikkert eller entydig grunnlag for å forutsi den faktiske effekten hos pasienter. Kubitza- og Harder-studiene, som er sentrale i saken, er fase I-studier med enkelte farmakodynamiske laboratorietester.

Fase II består av såkalt terapeutisk eksplorative studier, og utføres på pasienter med den aktuelle sykdommen som legemidlet tar sikte på å behandle. Formålet er å undersøke klinisk effekt og sikkerhet. I denne fasen sammenlignes det nye legemidlet som regel med eksisterende behandling, snarere enn placebo, ettersom pasientene har behov for aktiv behandling. For rivaroksaban ble fase II-studier gjennomført på pasienter som hadde gjennomgått hofte- og kneprotesekirurgi, hvor risikoen for blodpropp er særlig høy.

Sammenligningsgrunnlaget var lavmolekylært heparin (enoksaparin), som på det tidspunktet var anbefalt behandling. Pasientinformasjonsskrivene som er fremlagt i saken, knytter seg til Bayers fase II-studier.

Fase III består i større, kontrollerte studier på pasienter for å bekrefte legemidlets effekt og sikkerhet sammenlignet med standardbehandling. Resultatene fra fase III danner grunnlaget for eventuell markedsføringstillatelse. Fase IV gjennomføres etter at legemidlet er godkjent og tatt i bruk, og har som formål å overvåke langtidsvirkninger, sjeldne bivirkninger og effekt i bredere pasientgrupper.

Klinisk utprøving reiser betydelige etiske og sikkerhetsmessige problemstillinger. Alle studier må godkjennes av uavhengige etiske komiteer og myndigheter. I Norge må slike studier godkjennes av både Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), som vurderer de etiske aspektene, og Direktoratet for medisinske produkter (tidligere Statens legemiddelverk), som vurderer den vitenskapelige og medisinske kvaliteten av studien. I tillegg er kliniske studier svært kostnadskrevenne. Dette, sammen med hensynet til pasientsikkerhet, innebærer at klinisk legemiddelutvikling i liten grad preges av tilfeldigheter eller «prøving og feiling».

Som nevnt er fase II den første fasen hvor et legemiddel prøves ut på behandlingstrengende pasienter. Det er derfor begrenset rom for å teste ut effekten av svært lave doser eller fravær av behandling (placebo) i tilfeller hvor alternativ behandling er tilgjengelig. Dette gjelder særlig for antikoagulerende legemidler, hvor det er tilgang til annen behandling (for eksempel lavmolekylært heparin og warfarin), selv om den tilgjengelige terapien ikke er optimal, samt hvor både over- og underdosering av en ny legemiddelkandidat kan få svært alvorlige konsekvenser.

4 Patentet

4.1 Innledning – patentering av dosering av allerede kjente legemidler

Patent NO'278 gjelder som nevnt et doseringsregime av virkestoffet rivaroksaban, som frem til 2. april 2024 var beskyttet av patent NO'699. Lagmannsretten nevner innledningsvis – og det er heller ikke bestridt – at oppfinnelser knyttet til dosering av allerede kjente legemidler – også til behandling av samme sykdom – kan være patentbare. Dette er anerkjent både i EPOs rettspraksis og i norsk rett, jf. storkammeravgjørelsen i EPO Board of Appeal 19. februar 2010 i sak G 002/08 og [LB-2018-139410-1](#). Slike oppfinnelser vurderes etter de alminnelige kravene til nyhet og oppfinneshøyde, jf. punkt 8 nedenfor.

Et doseringsregime som kun innebærer en optimalisering av en allerede kjent eller åpenbar farmakologisk effekt, oppfyller ikke kravet til oppfinneshøyde, jf. [T 1409/06](#). Derimot kan en dosering som gir en uventet eller overraskende effekt tale for at oppfinnelsen har oppfinneshøyde, jf. [T 181/82](#), forutsatt at denne effekten ikke kunne forutses ut fra tidligere kjent teknikk. En oppfinnelse vil altså ikke anses for å ha oppfinneshøyde hvis en fagperson, basert på kjent teknikk, med rimelighet ville forvente en fordel ved å kombinere tidligere kjent informasjon, selv om løsningen i ettertid viser å gi en ekstra (uventet) effekt, jf. T/21/81 og T365/86.

4.2 Patentkravene

Om kravene til nyhet og oppfinneshøyde er oppfylt, som er tvistetemaet i saken her, må vurderes ut fra patentkravet, slik det ble innvilget.

Patent NO'278 består av to patentkrav. Patentkrav 1 er et selvstendig krav. Patentkrav 2 er et uselvstendig krav som er avhengig av krav 1. Det betyr at hvis krav 1 er ugyldig, vil hele patentet være ugyldig. Lagmannsretten behøver derfor bare vurdere krav 1.

Krav 1 lyder slik:

Anvendelse av en tablett med rask frigivelse av forbindelsen 5-klor-N-((5S)-2-okso-3-[4-(3-okso-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oksazolidin-5-yl)metyl)-2-tiofenekarboksamid for fremstilling av et medikament for behandling av en tromboembolisk lidelse administrert ikke mer enn en gang daglig i minst fem etter

hverandre følgende dager, hvor nevnte forbindelse har en plasmakonsentrasjonshalveringstid på 10 timer eller mindre når den administreres oralt til en human pasient.

Patentkrav 1 kan deles inn i fem trekk:

- a. anvendelse av en tablett med rask frigivelse,
- b. av forbindelsen 5-klor-N-((5S)-2-okso-3-[4-(3-okso-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oksazolidin-5-yl)metyl)-2-tiofenekarboksamid,
- c. for fremstilling av et medikament for behandling av en tromboembolisk lidelse,
- d. administrert ikke mer enn en gang daglig i minst fem etter hverandre følgende dager,
- e. hvor nevnte forbindelse har en plasmakonsentrasjonshalveringstid på 10 timer eller mindre når den administreres oralt til en human pasient.

Forbindelsen som er angitt i trekk b), er rivaroksaban, som på tidspunktet for patentsøknaden ble omtalt med kodenavnet BAY 59-7939. Lagmannsretten oppfatter at partene er enige om at trekk e) om halveringstiden ikke har selvstendig betydning ettersom dette er et trekk ved selve virkestoffet rivaroksaban. Virkestoffets halveringstid er imidlertid et sentralt tema i saken. Det synes heller ikke å være reell uenighet mellom partene om tolkingen av patentkrav 1 for øvrig. På bakgrunn av bevisførselen legger lagmannsretten til grunn at begrepet «tablett med rask frigivelse» (rapid-release) i trekk a) innebærer at virkestoffet oppløses i kroppen umiddelbart etter oral administrasjon i tablettform. Dette i motsetning til langsom frigivelse (sustained release), hvor virkestoffet frigjøres sakte i kroppen over en lengre tidsperiode. Behandling av tromboemboliske lidelse i trekk c) omfatter både terapeutisk og profylaktisk (forebyggende) behandling av alle typer tromboemboliske lidelser. Begrepet «en gang daglig», jf. trekk d), betyr administrering en gang i løpet av døgnet, uavhengig av doseringen (2,5 mg, 5 mg, 10 mg osv.).

Om fordelene ved et én gang daglig oral doseringsregime heter det i patentbeskrivelsen:

Generelt er oral tilførsel den foretrukne administrasjonsmåten av et legemiddel, og et mindre hyppig doseregime er ønskelig. Spesielt er oralt tilførsel en gang daglig foretrukket på grunn av hensiktsmessigheten for pasienten og for pasienttilfredshet. Imidlertid er dette målet i noen tilfeller vanskelig å oppnå avhengig av de spesifikke oppførselene og egenskapene for legemiddelstoffet, spesielt dets plasmakonsentrasjonshalveringstid.

Det oppfinneriske anføres å ligge i doseringsregimet. Om dette heter det i patentbeskrivelsen:

Det er nå overraskende funnet i pasienter ved hyppig medisineringsregime at bare administrering en gang daglig av en direkte faktor Xa inhibitor med en plasmakonsentrasjon halveringstid på 10 timer eller mindre viser virkningsfullhet sammenlignet med standard terapi og var samtidig effektiv som en administrering to ganger daglig (bid).

Til støtte for doseringsregimet er det i patentet vist til et klinisk forsøk fra en fase II «proof-of principle doseveiledningsundersøkelse» med 642 pasienter som undertar frivillig hofteerstatning. Dette er ODIXa-HIP-studien som ble gjennomført mellom desember 2002 og 2003. Hensikten med undersøkelsen var å vurdere sikkerhet, tolererbarhet og virkningsmuligheten (effektiviteten) av rivaroksaban ved forskjellige orale doser, administrert én og to ganger daglig, sammenlignet med 40 mg enoksaparin administrert subkutant ved forebyggelse av venøs tromboemboli.

Pasienter ble behandlet over en periode på 7 til 9 dager, og mottok enten 40 mg enoksaparin, eller rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig, 5 mg to ganger daglig, 10 mg to ganger daglig, 20 mg to ganger daglig, 30 mg to ganger daglig, eller 30 mg én gang daglig.

Resultatene for effektivitet og sikkerhet fra undersøkelsen er i patentet beskrevet og illustrert i to tabeller. Resultatene viste at én gang daglig dosering (od) av rivaroksaban ga god effekt ved å redusere forekomsten av dyp venetrombose, lungeemboli og dødsfall, på nivå med eller bedre enn behandling med enoksaparin og to ganger daglig dosering (bid). Når det gjelder sikkerhet, viste dataene lav forekomst av alvorlige blødningshendelser ved én gang daglig dosering, tilsvarende nivået for både standard behandling og bid-dosering.

5 Partenes anførsler

Den ankende part, **Sandoz A/S** og partshjelperen, **Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB**, har i hovedsak opptrådt i fellesskap og deres anførsler er sammenfallende. De har i hovedtrekk anført:

Patent NO'278 er ugyldig fordi det mangler nyhet og/eller oppfinneshøyde, jf. [patentloven § 2](#) og [§ 52 første ledd](#).

Tingrettens dom bygger på feil faktum og feil rettsanvendelse. Saken er bedre opplyst for lagmannsretten enn for tingretten. Flere av sakens sentrale beviser var ikke tilgjengelige for tingretten, og lagmannsretten må prøve spørsmålet om patentets gyldighet i sin fulle bredde. Domstolen har full prøvingsrett. Saken dreier seg om gyldigheten av et meddelt patent, og det er ingen grunn til å utvise særlig tilbakeholdenhet ved den rettslige prøvingen.

Det foreligger flere alternative mothold:

Det første motholdsalternativet er pasientinformasjonen gitt i forbindelse med tre av Bayers fase II-studier: Einstein DVT-studien (desember 2004-desember 2005), ODIxa-OD-HIP-studien (november 2004-juli 2005) og ODIxa-HIP-studien (desember 2002-desember 2003). Samtlige studier var multisenter-studier og innrullerte pasienter mottok pasientinformasjonsskriv med samtykkeskjema (pasientinformasjon) som inneholdt en beskrivelse av studiedesignet og angir et én gang daglig doseringsregime tilsvarende patentet. Pasientinformasjonen var allment tilgjengelig på prioritetsdagen 31. januar 2005 og utgjør en del av teknikkens stand. Pasientene som deltok i studiene, var ikke underlagt en eksplisitt eller implisitt konfidensialitetsplikt. Pasientene sto ikke i et særlig forhold til Bayer som sponsor av studien.

Prinsipalt anføres at pasientinformasjonen fra Einstein DVT-studien utgjør det nærmeste motholdet. NO'278 mangler både nyhet og oppfinneshøyde overfor denne pasientinformasjonen og er derfor ugyldig.

NO'278 mangler nyhet overfor pasientinformasjonen fra Einstein DVT-studien fordi den angivelige oppfinnelsen – én gang daglig dosering til tross for kort halveringstid – kunne utledes direkte og utvetydig av pasientinformasjonen, sett i lys av fagets alminnelige kunnskap.

NO'278 mangler oppfinneshøyde fordi pasientinformasjonen fra Einstein DVT-studien foregriper samtlige trekk i patentkravet. Det tekniske problemet som oppfinnelsen skulle løse, var å finne et sikkert og effektivt doseringsregime for en oral administrering av rivaroksaban for behandling av tromboemboliske sykdommer. Med utgangspunkt i pasientinformasjonen fra Einstein DVT-studien, ville det vært nærliggende for fagpersonen å komme frem til oppfinnelsen i patentkrav 1 med en rimelig forventning om å lykkes.

Alternativt utgjør pasientinformasjonen fra Bayers fase II ODIxa-OD-HIP-studie det nærmeste motholdet. NO'278 mangler både nyhet og oppfinneshøyde overfor pasientinformasjonen for ODIxa-OD-HIP studien på samme måte som for pasientinformasjonen fra Einstein DVT-studien.

Atter alternativt utgjør pasientinformasjonen fra Bayers fase II ODIxa-HIP-studie det nærmeste motholdet. NO'278 mangler oppfinneshøyde overfor pasientinformasjonen for ODIxa-HIP studien på samme måte som for pasientinformasjonen fra Einstein DVT og ODIxa-OD-HIP-studiene.

Det andre motholdsalternativet er posterne med tilknyttede abstrakter fra Bayers fase I-studier presentert på ASH-konferansen i desember 2003 – Kubitza single dose studien (Kubitza SD), Kubitza flerdose studien (Kubitza FD) og Harder-studien.

Prinsipalt anføres at de nevnte posterne/abstraktene samlet sett utgjør det nærmeste motholdet. Posterne/abstraktene inneholder klare pekere i retning av én gang daglig dosering. Basert på opplysningene i posterne/abstraktene, ville det ha vært nærliggende for fagpersonen å inkludere én gang daglig dosering i et doseringsregime i den første fase II-studien for rivaroksaban. Patentet mangler derfor oppfinneshøyde og er ugyldig.

Alternativt utgjør Harder-posteren og det tilknyttede abstraktet alene eller i kombinasjon med Kubitza-posterne/abstraktene det nærmeste motholdet. Atter subsidiært utgjør Kubitza-posterne/abstraktene det nærmeste motholdet.

Under enhver omstendighet mangler NO'278 oppfinneshøyde i lys av flere åpenbare trinn («several obvious steps»)-tilnærmingen.

Sandoz A/S har nedlagt slik påstand:

1. Patent NO 344 278 B1 kjennes ugyldig.
2. Bayer Intellectual Property GmbH dømmes til å erstatte Sandoz A/S' sakskostnader for tingretten og lagmannsretten

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB har nedlagt slik påstand:

1. Patent NO 344 278 B1 kjennes ugyldig.
2. Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB tilkjennes sakskostnader.

Ankemotparten, **Bayer Intellectual Property GmbH**, har i hovedtrekk anført:

Tingrettens dom er korrekt, og anken må forkastes. Sandoz og Glenmarks nye anførsler for lagmannsretten rokker ikke ved tingrettens vurderinger. De dokumentene som nå påberopes, var ikke allment kjent før prioritetsdagen, og stammer fra Bayer selv (oppfinneren). Fraværet av informasjon som ikke knytter seg til Bayers egen utvikling, underbygger at oppfinnelsen var ny og har oppfinneshøyde. Oppfinnelsen oppfylder vilkårene for patentering i [patentloven § 2 første ledd](#), og det er ikke grunnlag for å kjenne patentet ugyldig, jf. [patentloven § 52 første ledd](#).

Tingretten vurderte korrekt at fagpersonen er et tverrfaglig team av personer med ulik erfaring og kompetanse innen farmakologi, legemiddelutvikling og klinisk behandling av tromboemboliske lidelser. Tingretten tok også riktig utgangspunkt i problem- og løsningsmetoden ved vurderingen av oppfinneshøyde.

Det nærmeste motholdet er abstraktene og tilhørende postere fra Kubitza FD, slik tingretten også la til grunn. Det objektive tekniske problemet oppfinnelsen løser, er å frembringe et sikkert og effektivt doseringsregime for behandling av tromboemboliske lidelser med virkestoffet rivaroksaban. Løsningen beskrevet i NO'278 var ikke nærliggende for fagpersonen på prioritetsdagen 31. januar 2005, basert på informasjonen som kunne utledes fra Kubitza FD.

Kubitza FD var en obligatorisk fase I-studie på friske frivillige med normalt fungerende koagulasjonssystem. Studien undersøkte kun sikkerhet og tolererbarhet, samt farmakokinetiske og farmakodynamiske parametere. For å kunne vurdere legemidlets terapeutiske effekt ved forebygging og behandling av tromboemboliske lidelser, var det nødvendig med fase II- og III-studier på behandlingstrengende pasienter. Ingen resultater fra slike studier forelå på prioritetsdagen. Fagperson ville derfor ikke hatt grunnlag for å anta at rivaroksaban egnet seg for én gang daglig dosering i form av en tablett med rask frigivelse. Fagpersonen ville heller ikke ha lagt til grunn at et slikt doseringsregime var trygt, eller hatt en rimelig forventning om å lykkes med det.

Tilgjengelig informasjon tydet på at rivaroksaban måtte doseres oftere enn én gang daglig. Det terapeutiske vinduet var ukjent. Legemidlet tilhørte en ny type antikoagulasjonsmiddel (DOAK) med annen virkningsmekanisme enn tidligere antikoagulanter. Det fantes ingen komparenter som kunne indikere det terapeutiske vinduet for rivaroksaban. På grunn av risikoen ved over- og underdosering, ville fagpersonen inntatt en forsiktig holdning. Med en publisert halveringstid på 3-6 timer, jf. Kubitza-studiene, ville fagpersonen ha antatt behov for hyppigere dosering eller en tablett med modifisert frigivelse for å oppnå tilstrekkelig effekt gjennom en periode på 24 timer. At Bayer likevel lyktes med å komme frem til oppfinnelsen, skyldes oppfinnerisk innsats baserte på ikke-publiserte fase II-studier.

NO'278 mangler heller ikke oppfinneshøyde i lys av Harder-studien. Tingretten vurderte med rette at Harder-posteren ikke utgjør et alternativt nærmeste mothold. Den presenterer resultater fra en ikke-obligatorisk fase I-studie som undersøkte farmakodynamiske parametere for rivaroksabans effekt på trombingenerasjon hos friske frivillige ved bruk av eksperimentelle tester. Oppfinnelsen ville ikke vært nærliggende med utgangspunkt i Harder-posteren alene eller i kombinasjon med posterne fra Kubitza-studiene. Det er ikke informasjon eller data i Harder-posteren som ville gitt fagpersonen grunnlag for slutninger om mulig doseringsintervall i fase II-studier. Harder-posteren gir dermed ikke grunnlag for en rimelig forventning om å lykkes.

NO'278 mangler heller ikke nyhet og oppfinneshøyde i lys av pasientinformasjonen fra Bayers fase II-studier. Denne informasjonen var ikke allment tilgjengelige før prioritetsdagen og inngår derfor ikke i teknikkens stand. Etikkomiteer og kliniske utprøvere som deltok i fase II-studiene, var underlagt konfidensialitet. Pasientene som deltok i studiene og mottok informasjonen stod i et særlig forhold til Bayer. Informasjonen nevner ikke virkestoffet rivaroksaban, men kun kodenavnet «BAY 59-7939», og omtaler ikke bruk av tablett med rask frigivelse eller behandlingens sikkerhet og effekt. Det foreligger dermed ikke «enabling disclosure» idet fagpersonen ikke klart og direkte ville kunne utlede samtlige av oppfinnelsens trekk fra pasientinformasjonen fra fase II-studiene. Nyhetskravet er dermed oppfylt.

Oppfinnelsen var uansett ikke nærliggende for fagpersonen med utgangspunkt i pasientinformasjonen fra fase II-studiene, verken alene eller i kombinasjon med abstraktene og/eller posterne fra Harder- og/eller Kubitza-studiene. Pasientinformasjonen ga ikke grunnlag for en rimelig forventning om å lykkes med å administrere rivaroksaban én gang daglig i en tablett med rask frigivelse for å gi sikker og effektiv behandling av tromboemboliske lidelser. Fase II-studiene var ikke gjennomført, og fagpersonen ville antatt at studiene gjaldt tabletter med modifisert frigivelse, gitt den korte halveringstiden.

Oppfinnelsen var ikke nærliggende i lys av flere åpenbare trinn-testen, verken med utgangspunkt i Kubitza-posterne/abstraktene, Kubitza-posterne/abstraktene sammen med Harder-posteren/abstraktet, eller pasientinformasjon fra Bayers fase II-studier.

Bayer Intellectual Property GmbH har nedlagt slik påstand:

1. Anken forkastes.
2. Sandoz A/S dømmes til å erstatte Bayer Intellectual Property GmbHs fulle sakskostnader for tingretten.
3. Sandoz A/S og Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB, én for begge og begge for én, dømmes til å erstatte Bayer Intellectual Property GmbHs sakskostnader for lagmannsretten.

Lagmannsrettens vurdering:

6 Sammenfatning av lagmannsrettens konklusjoner

Tvistetemaet i saken er om patentet NO 344 278 («NO'278») er ugyldig som følge av manglende nyhet og/eller manglende oppfinneshøyde.

Lagmannsretten har kommet til at patent NO'278 mangler oppfinneshøyde overfor abstraktene og posterne fra Kubitza SD, Kubitza FD og Harder-studien, slik disse ble publisert og utstilt i forbindelse med ASH-konferansen i San Diego, USA, 6.-9. desember 2003. Patentet er av den grunn ugyldig. Lagmannsretten har derfor ikke funnet det nødvendig å vurdere Sandoz og Glenmarks anførsler knyttet til andre alternative mothold, eller anførslene om manglende nyhet.

7 Rettslige utgangspunkter for lagmannsrettens prøving

7.1 Innledning – patentloven § 2 og § 52 første ledd nr. 1

Det følger av [patentloven § 52 første ledd nr. 1](#) at et innvilget patent kan kjennes ugyldig ved dom blant annet hvis det er meddelt til tross for at vilkårene i [§ 2](#) ikke er oppfylt.

[Patentloven § 2 første ledd](#) lyder slik:

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.

Bestemmelsen angir to vilkår. Vilkåret «som er ny» gir uttrykk for et krav om *nyhet*. Vilkåret «som dessuten skiller seg vesentlig fra dette» gir uttrykk for et krav om *oppfinneshøyde*. For tingretten var bare kravet til oppfinneshøyde bestridt. Under saksforberedelsen for lagmannsretten har Sandoz og Glenmark gjort gjeldende at også kravet til nyhet ikke er oppfylt.

7.2 Domstolens prøvingsadgang

Lagmannsretten har full prøvelsesrett i saken. I [Rt-1975-603](#) (Swingball) uttalte Høyesterett at domstolen likevel bør vise tilbakeholdenhet med å fravike Patentstyrets avgjørelser i betraktning av den spesielle sakkunnskapen og det brede erfaringsgrunnlaget som Patentstyret sitter inne med. Synspunktet ble opprettholdt

av Høyesterett i [Rt-2008-1555](#) (Biomar) [avsnitt 40](#). Begge avgjørelsene gjaldt imidlertid overprøving av Patentstyrets avslag på søknad om patent. Sandoz og Glenmark har i lys av dette gjort gjeldende at prinsippet om tilbakeholdenhet gjør seg mindre gjeldende i en sak som denne, som gjelder gyldigheten av et innvilget patent. Dette gjelder særlig fordi det i ettertid har kommet frem nye opplysninger som Patentstyret ikke hadde kjennskap til da avgjørelsen ble truffet, slik at saken er langt bedre opplyst for retten enn for Patentstyret. Av samme grunn hevder Sandoz og Glenmark at det ikke er grunn til å legge vekt på avgjørelsen i EPO om det parallelle europeiske patent. Sandoz og Glenmark har vist til avgjørelsene i LB-2010-10376 (Pharmaq) [skal være [LB-2010-103765](#), Lovdatas anm.] og [LB-2014-66504](#) (Genentech) til støtte for sitt syn.

I LB-2010-10376 (Pharmaq) [skal være [LB-2010-103765](#), Lovdatas anm.] uttalte lagmannsretten:

Prinsippet om tilbakeholdenhet har størst gjennomslagskraft i avslagssaker. Avgjørelsesgrunnlaget vil da være det samme som for Patentstyret. Tilsvarende gjelder ikke nødvendigvis i ugyldighetssaker. Saksforholdet vil da som regel være bedre opplyst som følge av muntlig og kontradiktorisk behandling, jf. Stenvik, Norsk lovkommentar til patentloven § 52 første ledd note 257 med videre henvisninger.

Lagmannsretten er enig i dette utgangspunktet, og mener at prinsippet om tilbakeholdenhet får begrenset betydning i denne saken.

7.3 Teknikkens stand – hva som var «kjent»

Både nyhet og oppfinneshøyde vurderes opp mot «hva som var kjent» på patentsøknadens inngivelsesdag. Etter [patentloven § 2 annet ledd første punktum](#) anses som kjent «alt som er blitt alment tilgjengelig, enten dette er skjedd ved skrift, foredrag, utnyttelse eller på annen måte». Dette betegnes som *teknikkens stand*. Det er patentet slik det er definert i patentkravene som skal sammenholdes med teknikkens stand.

Det som dokumenterer teknikkens stand – de enkelte publikasjonene, skrifter, fagartikler, foredrag o.l. – kalles *mothold*. Skjæringstidspunktet for det som anses kjent, er patentsøknadens inngivelsesdag, *prioritetsdagen*. Prioritetsdagen i saken er 31. januar 2005. Vurderingen av hva som var «kjent», praktiseres strengt, og omfatter alt som er gjort tilgjengelig for allmennheten før prioritetsdagen, uansett når, hvor i verden og på hvilken måte det er gjort tilgjengelig. Det er uten betydning om informasjonen var lett eller vanskelig tilgjengelig eller om oppfinneren eller andre faktisk har skaffet seg tilgang til den.

7.4 Nyhetskravet

Nyhetskravet er absolutt i den forstand at oppfinnelsen, slik den er definert i patentkravene, må skille seg fra *alt* som er gjort tilgjengelig for allmennheten før prioritetsdagen. Ved nyhetsvurderingen, til forskjell fra vurderingen av oppfinneshøyde, er det ikke tillatt å kombinere ulike mothold. Det er heller ikke tillatt å kombinere informasjon i ulike dokumenter som et mothold viser til, med mindre en slik kombinasjon uttrykkelig har blitt foreslått, jf. Technical Board of Appeal i sak [T 305/87](#). Imidlertid hvis et mothold (det primære motholdet) refererer uttrykkelig til et annet dokument som inneholder mer detaljert informasjon om bestemte trekk, kan informasjonen om disse bestemte trekkene bli betraktet som en del av det primære motholdet forutsatt at dokumentet som det er referert til var allment tilgjengelig på publiseringsdatoen for det primære motholdet, jf. [T 153/85](#). Et mothold kan også suppleres med fagets alminnelige kunnskap. Mothold skal ved nyhetsvurderingen vurderes fra perspektivet til en fagperson på publiseringsdatoen, jf. [T 305/94](#). Også dette i motsetning til vurderingen av oppfinneshøyde, der et dokument kan tolkes ved hjelp av kunnskap som først ble tilgjengelig i tidsrommet mellom publiseringsdatoen og prioritetsdagen, jf. [T 205/91](#).

For at noe skal anses å tilhøre teknikkens stand, og dermed benyttes som nyhetshindrende mothold, må de opplysningene som derved er frembrakt være beskrevet på en slik måte at fagpersonen i lys av fagets alminnelige kunnskap var i stand til å utøve oppfinnelsen (kravet til «enabling disclosure»). I motsetning til patentlovene av 1885 og 1910, følger ikke dette kravet direkte av gjeldende [patentlov](#), men det er klart at kravet fortsatt gjelder, jf. NU 1963: 6 side 120 og 123. Etter EPOs praksis innebærer kravet til «enabling disclosure» at oppfinnelsen direkte og utvetydig skal kunne utledes av motholdet, jf. for eksempel avgjørelsen i sak [T 870/06](#) (med lagmannsrettens understreking):

According to EPO practice, the claimed subject-matter would lack novelty only if it were derivable as a whole directly and unambiguously from a prior art disclosure and if a «clear and unmistakable teaching» of the combination of all claimed features could be found in said disclosure.

For at et mothold skal være nyhetshindrende, kreves med andre ord at en fagperson på søknadsdagen for patentet som står til prøving, direkte og utvetydig kunne utlede det som det søkes patent på av motholdet. Det er ikke tilstrekkelig at de vesentlige elementene i oppfinnelsen kunne utledes; alle elementene må ha fremgått av motholdet, i det minste implisitt.

7.5 Fagets alminnelige kunnskap

Til fagets alminnelige kunnskap hører typisk kunnskap hentet fra lærebøker, oppslagsverk og håndbøker, samt innsikt som en fagperson innen det aktuelle fagområdet normalt vil ha tilegnet seg gjennom sitt arbeid.

Fagpersonen er en imaginær, konstruert person med en bestemt kunnskap og erfaring og visse nærmere angitte evner, se nærmere punkt 7.7. Fagets alminnelig kunnskap omfatter også evnen til å finne relevant informasjon, blant annet i databaser som er lett tilgjengelig for fagpersonen, jf. Technical Board of Appeal i sak [T 890/02](#).

Fagpersonen forventes imidlertid ikke å gjennomføre et omfattende litteratursøk som dekker hele teknologifeltet, og det skal ikke kreves urimelig innsats for å identifisere alminnelig fagkunnskap. Følgelig anses vitenskapelige publikasjoner og innholdet i patentsøknader og patentspesifikasjoner som hovedregel ikke som en del av fagets alminnelige kunnskap, jf. Stenvik, Patentrett, 4. utgave (2020) side 204. Først når en vitenskapelig eller teknisk lære er tatt inn i lærebøker eller generelle oppslagsverk, anses den som en del av fagets alminnelige kunnskap. Bare unntaksvis kan mer spesialisert kunnskap fra vitenskapelige artikler og patentskrifter inngå, særlig dersom forskningsområdet er så nytt at teknisk kunnskap ennå ikke er tilgjengelig i lærebøker. I alle tilfeller må informasjonen være entydig og direkte anvendbar, uten behov for ytterligere undersøkelser eller tolkning, jf. [T 890/02](#).

I saken her legger lagmannsretten til grunn som ubestridt at det som er redegjort for i punkt 2 om hemostase, koagulasjonsprosessen og trombose, bruk av og risikoen ved antikoagulanter, terapeutisk vindu, halveringstid, steady state og konvensjonelle antikoagulanter mv., hører til fagets alminnelige kunnskap. Også det som fremgår av punkt 3 om utvikling av legemidler og kliniske prøver hører til fagets alminnelige kunnskap.

7.6 Kravet om oppfinnelseshøyde

Kravet om oppfinnelseshøyde innebærer som nevnt at oppfinnelsen, slik den er definert i patentkravene, må «skille seg vesentlig» fra det som var kjent før prioritetsdagen, jf. [patentloven § 2 første ledd](#). Oppfinnelsen skal altså skille seg vesentlig fra teknikkens stand. Kravet må forstås i betydningen «ikke nærliggende for en gjennomsnittsfagperson» innenfor vedkommende område, jf. Stenvik, op. cit. side 215 og NU 1963:6 side 127. Det samme følger av den tilsvarende bestemmelsen i Den europeiske patentkonvensjonen ([EPC](#)) artikkel 56 første punktum, som i norsk oversettelse lyder slik:

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

Ved vurderingen av om kravet til oppfinnelseshøyde er oppfylt, skal teknikkens stand i sin helhet tas i betraktning, og flere mothold kan kombineres, jf. patentretningslinjene Del C, kapittel IV punkt 5.6. Lagmannsretten forstår patentretningslinjene slik at det er en forutsetning for slik kombinasjon av mothold, at det ville være nærliggende for fagpersonen å kombinere dem.

For å oppnå kravet til oppfinnelseshøyde, kreves det en kvalitativt større forskjell enn for å oppfylle nyhetskravet.

Det er ikke mulig å oppstille et presist kriterium for vurderingen av oppfinnelseshøyde, og vurderingen av om det foreligger oppfinnelseshøyde i det enkelte tilfellet, må baseres på et konkret skjønn. En viss presisering av kriteriet har imidlertid utviklet seg i praksis. I praksis anses en oppfinnelse for å ha vært nærliggende dersom fagpersonen ville valgt den patentsøkte løsningen med en rimelig forventning om å lykkes basert på en vitenskapelig vurdering av tilgjengelig fakta, jf. Stenvik, op. cit. side 230 og [T 207/94](#). Det må normalt kunne påvises en «konkret grunn» til at fagpersonen ville valgt den patenterte løsningen, se for eksempel [KFIR-2018-66 avsnitt 42](#) og [LB-2008-066692](#). Det er ikke tilstrekkelig at fagpersonen kunne valgt denne løsningen. En slik

konkret grunn kan foreligge dersom det er konkrete pekere eller indikasjoner («pointers») som leder fagpersonen til å forsøke patentets løsning. Det gjelder særlig hvis slike pekere fantes i det næreste motholdet eller i fagets alminnelige kunnskap.

I EPOs rettspraksis er det understreket at det ikke er nødvendig med sikkerhet for at en løsning vil lykkes, jf. blant annet [T 249/88](#), og T 1053/93. På den andre siden må en rimelig forventning om å lykkes ikke forveksles med «et håp om å lykkes». Det siste gir kun uttrykk for et ønske, mens en «rimelig forventning om suksess» forutsetter en vitenskapelig vurdering av tilgjengelige fakta, jf. [T-296/3](#) og [T 207/94](#).

Ved utøvelse av skjønnet anvendes etter fast praksis den såkalte «problem- og løsningsmetoden». Lagmannsretten kommer tilbake til dette i punkt 8 nedenfor.

7.7 Fagpersonen – fagteamet

Både ved vurderingen av nyhet og oppfinneshøyde skal en imaginær, gjennomsnittlig fagperson brukes som målestokk, jf. Stenvik, op. cit. side 198. I NU 1963:6 side 127 er fagpersonen angitt som

en gennemsnitsfagmand (...) som ikke er i besiddelse af særlige inventive evner, men som på den anden side er fuldt ud kendt med teknikken standpunkt på det pågældende tidspunkt – ansøgningstidspunktet – og har evne til at udnytte alt det kendte materiale på god fagmæssig måde, herunder også til at foretage nærliggende nye konstruktioner.

En tilsvarende beskrivelse av fagpersonen fremgår av patentretningslinjene punkt 5.3 og EPO Examination Guidelines kapittel VII punkt 3. I patentretningslinjene punkt 5.3 heter det:

Fagpersonen» skal antas å være en utøvende faglært innen det relevante fagområdet, som har gjennomsnittlig kunnskap og evner og som kjenner til hva som var alminnelig kunnskap på området på den aktuelle dato. Vedkommende skal også antas å ha hatt adgang til hele teknikken stilling, særlig dokumentene nevnt i granskningsrapporten, og ha hatt til rådighet de midler og kapasitet til å utføre rutinearbeid og eksperimentering som er normalt innenfor fagfeltet.

Fagpersonen skal altså anses som normalt utrustet når det gjelder evner, utdanning og erfaring. Når det gjelder den kunnskapen fagpersonen har *tilgang* til, skal imidlertid han/hun forutsettes å kjenne til alt som var alminnelig tilgjengelig forut for prioritetsdagen, og være i stand til «ved sin kombinasjonsevne (...) at foretage også visse, nye nærliggende konstruksjoner», jf. NU 1963: 6 side 126.

Stenvik, op.cit. side 199 skriver om dette:

Dette betyr ikke at man skal se for seg en fagperson som sitter med alle de relevante motholdene foran seg. En slik betraktningssmåte ville vært helt urealistisk, og den ville ført til at svært mange oppfinnelser måtte anses som nærliggende. I stedet skal man legge til grunn den mer realistiske betraktning at fagpersonen er i besittelse av fagets alminnelige kunnskap og har tilgang til teknikken stand i sin helhet, jf. patentretningslinjene C, IV, 5.3. Med «fagets alminnelige kunnskap» menes kunnskap som fagpersoner på vedkommende område i alminnelighet besitter (paratkunnskap), (...).

Prinsippet om at fagpersonen har tilgang til teknikken stand i sin helhet, er nødvendig å sikre at enhver løsning som har vært kjent, forblir fri for allmenn utnyttelse. Fagpersonens ubegrensede tilgang til teknikken stand innebærer ikke at han skal anses i stand til å nyttiggjøre seg ethvert mothold. Et mothold fra et fjernt teknisk område vil han som regel ikke kunne forutsettes å dra nytte av (...). Han kan heller ikke forutsettes å ha en ubegrenset kombinasjonsevne, det vil si evne til å kombinere kjente elementer til nye løsninger. Det må i denne sammenheng understrekes at spørsmålet om kombinasjonsevne bare oppstår ved vurderingen av oppfinneshøyde. Ved vurderingen av nyhet skal hvert mothold ses for seg (...).

Utenfor fagpersonens kunnskap faller naturligvis en senere teknisk utvikling. Dessuten må oppfinnelsen selv holdes utenfor. Man skal ikke ta i betraktning den tekniske kunnskapen som oppfinnelsen bidrar med. En sier gjerne at oppfinneshøyden ikke skal vurderes i etterpåkløskapens lys.

Fagpersonen behøver ikke å være en enkelt person, men kan etter praksis være et team hvor hvert medlem forutsettes å bidra med løsninger innenfor eget fagområde, jf. Stenvik, op. cit. side 199.

Partene har vært enige om at fagpersonen i saken her består av et team av personer med ulik erfaring og kompetanse innen farmakologi, legemiddelutvikling og klinisk behandling av tromboemboliske lidelser. Under prosedyren anførte prosessfullmektigen for Sandoz at teamet skal inneha særskilt kompetanse innenfor farmakokinetikk (hvordan kroppen tar hånd om legemidler), og at kompetansen innen kliniske behandling av tromboemboliske lidelser skal være særlig fokusert på forebyggende behandling.

Lagmannsretten kan ikke se at det er grunnlag for å «spisse» definisjonen av fagpersonen, slik Sandoz har gjort gjeldende. Vurderingen av hvem som skal anses som fagpersonen på et område, må bero på en vurdering av hvilken type fagfolk som er nærmest til å gjøre oppfinnelser av den aktuelle typen. Patentet beskriver både farmakodynamiske og farmakokinetiske forhold ved doseringsregimet, og retter seg mot både terapeutisk og profylaktisk (forebyggende) behandling av alle typer tromboemboliske lidelser. Både farmakodynamiske og farmakokinetiske parametere er relevante ved valg av doseringsstrategi.

Lagmannsretten deler heller ikke Sandoz og Glenmarks syn på at de partsengasjerte sakkyndige vitnene er representative for fagpersonen. Disse er eksperter på sine områder og har en kompetanse som går langt utover kompetansen til en normalt utrustet fagperson uten særlige innovative evner. Heller ikke de fagkyndige meddommerne er representative for fagpersonen, noe lagmannsretten har hensyntatt ved sin vurdering av saken.

Lagmannsretten legger således til grunn at fagpersonen i saken består av et team av personer med ulik erfaring og kompetanse innen farmakologi, legemiddelutvikling og klinisk behandling av tromboemboliske lidelser. Fagteamet ville samlet ha de faglige forutsetningene for å forstå og anvende innholdet av motholdene som drøftes nedenfor i punkt 8.2. Det relevante er det objektive tekniske fremskritt som oppfinnelsen utgjør. Hva som var nærliggende for oppfinneren, er uten betydning.

8 Vurderingen av kravet til oppfinnelseshøyde

8.1 Innledning – problem- og løsningsmetoden ved vurdering av kravet om oppfinnelseshøyde

På samme måte som tingretten, tar lagmannsretten utgangspunkt i den såkalte «problem- og løsningsmetoden» (problem and solution approach) ved vurderingen av om patentet har oppfinnelseshøyde. Metoden er beskrevet i patenttretningslinjene til Patentstyret del C, kapittel IV, punkt 5.5, hvor det heter:

For å kunne vurdere oppfinnelseshøyde på en objektiv og forutsigbar måte, skal den såkalte «problem- og-løsning»-tilnærmingen benyttes. Bare unntaksvis skal denne tilnærmingen fravikes.

Denne tilnærmingen omfatter tre hovedtrinn:

1. bestemme den nærmeste tidligere kjente teknikk, (...)
2. formulere det objektive tekniske problem som skal løses, (...)
3. vurdere hvorvidt oppfinnelsen, ved å starte fra den nærmeste tidligere kjente teknikk og det objektive tekniske problem, ville ha vært nærliggende for fagpersonen på området, (...).

Metoden er i samsvar med praksis i EPO, jf. Guidelines for Examination in the European Patent Office, Part G, Chapter VII-5.

Uenigheten mellom partene knytter seg i hovedsak til det første og det tredje trinnet i problem- og løsningsmetoden. Partene er langt på vei enige om det objektive problemet som oppfinnelsen løser.

8.2 Den nærmeste tidligere kjente teknikk (det nærmeste motholdet)

8.2.1 Lagmannsrettens vurdering av det nærmeste motholdet

Det første steget i problem- og løsningsmetoden er å bestemme den nærmeste tidligere kjente teknikken (det nærmeste motholdet). I patenttretningslinjene punkt 5.5.1 er dette uttrykt som det motholdet som «beskriver den kombinasjonen av trekk som utgjør det mest lovende utgangspunktet for en utvikling som leder til

oppfinnelsen». Flere mothold kan kombineres ved vurderingen av oppfinnelseshøyde, forutsatt at det ville ha vært nærliggende for fagpersonen å kombinere dem jf. punkt 7.5 foran og patentretningslinjene Del C, kapittel IV punkt 5.6. Det nærmeste motholdet må vurderes med utgangspunkt i fagpersonens synspunkt på prioritetsdagen.

Sandoz og Glenmark har anført flere mothold som, hver for seg eller i kombinasjon, hevdes å ville lede frem til patentet.

Som første motholdsalternativet er det anført informasjon gitt til pasienter som deltok i tre fase II-studier som Bayer iverksatte eller gjennomførte før prioritetsdagen: Einstein DVT-studien (desember 2004-desember 2005), ODIxa-OD-HIP-studien (november 2004-juli 2005) og ODIxa-HIP-studien (desember 2002-desember 2003). Bayer bestrider at pasientinformasjonen fra studiene var allment tilgjengelig før prioritetsdagen og hevder følgelig at innholdet ikke var kjent i [patentlovens](#) forstand. Pasientinformasjonen kan derfor, etter Bayers syn, ikke utgjøre mothold i saken.

Som andre motholdsalternativet har Sandoz og Glenmark anført tre plakater (omtalt som «postere») med tilknyttede abstrakter fra Bayers fase I-studier, som ble presentert på en konferanse organisert av American Society of Hematology («ASH-konferansen») i San Diego, USA 6.-9. desember 2003. Det er ubestridt at abstraktene ble publisert i ASH-publikasjonen «Blood», Vol 102 no. 11, 16. november 2003, som inneholdt programmet for ASH-konferansen og som var tilgjengelig både for deltakerne på konferansen og andre som abonnerte på publikasjonen. Det er også ubestridt at posterne ble utstilt i nærheten av hverandre på én og samme «poster session» på én av dagene i løpet av ASH-konferansen, og at én av forfatterne presenterte innholdet på ettermiddagen.

Den første posteren har overskriften «Single Dose Escalation Study Investigating the Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939 an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor in Healthy Male Subject». Til posteren er det tilknyttet et abstrakt («Abstrakt 3010») med samme tittel. Forfatterne bak både posteren og abstraktet er blant annet Dagmar Kubitzka, og studien har av den grunn blitt omtalt som «Kubitzka single dose studien» eller «Kubitzka SD». Ifølge posteren ble den presentert på ASH-konferansen av dr. Frank Misselwitz, oppfinneren bak NO'278.

Den andre posteren har overskriften «Multiple Dose Escalation Study Investigating the Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939 an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor in Healthy Male Subject». Til denne posteren er det tilknyttet et abstrakt («Abstrakt 3004») med samme tittel. Forfatterne er igjen blant annet Dagmar Kubitzka, og studien har av den grunn blitt omtalt som «Kubitzka flerdose studien» eller «Kubitzka FD». Også denne posteren ble presentert på ASH-konferansen av dr. Frank Misselwitz.

Den tredje posteren har overskriften «Effects of BAY 59-7939, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, on Thrombin Generation in Healthy Volunteers». Til denne posteren er det tilknyttet et abstrakt («Abstrakt 3003») med samme tittel. Forfatterne er blant annet Sebastian Harder, og studien har av den grunn blitt omtalt som «Harder-studien». Dr. Harder forklarte for lagmannsretten at han presenterte innholdet i posteren/abstraktet på ASH-konferansen.

Postere fra Kubitzka SD, Kubitzka FD og Harder-studien ble også utstilt på International Congress of Thrombosis (ICT-konferansen) i Ljubljana, Slovenia 20.-24. juni 2004. Tilknyttede abstrakter, henholdsvis PO081, PO080 og PO078, ble publisert i journalen Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis 2003, Vol. 33, Suppl. 2 i juni 2004. Innholdet i disse avviker noe fra abstraktene og posterne som ble publisert/utstilt i forbindelse med ASH-konferansen, men lagmannsretten kan ikke se at forskjellene har bevismessig betydning.

Bayer har anført at abstraktene med tilhørende postere fra Kubitzka FD, slik disse ble publisert og fremstilt i forbindelse med ASH-konferansen og ICT-konferansen, utgjør det nærmeste motholdet. Bayer bestrider at Harder-studien er egnet som nærmeste mothold, blant annet fordi den omhandler en ikke-obligatorisk fase-I studie, og fordi formålet med studien utelukkende var å undersøke legemidlets virkningsmekanisme. Den inneholder ingen farmakokinetiske data, og det var stor usikkerhet knyttet til de farmakodynamiske dataene. Den er derfor, ifølge Bayer, utilstrekkelig som grunnlag for å fastsette et sikkert og effektivt doseringsregime.

Lagmannsretten tar ikke stilling til om pasientinformasjonen fra Bayers fase II-studier var allment tilgjengelig før prioritetsdagen og dermed om den kan utgjøre mothold. Lagmannsretten mener at posterne som beskriver Kubitzka SD, Kubitzka FD og Harder-studien, sett i sammenheng med abstraktene fra de samme studiene slik de ble publisert og utstilt i forbindelse med ASH-konferansen, utgjør det nærmeste motholdet. Disse dokumentene

sett i sammenheng beskriver den kombinasjonen av trekk som representerer det mest lovende utgangspunktet for en utvikling som leder til oppfinnelsen.

Kubitza-studiene var obligatorisk fase I-studier gjennomført i regi av Bayer på henholdsvis 103 og 64 friske menn og utgjør sammen et naturlig utgangspunkt for fagteamet. Posterne fra begge studiene innleder med å vise til at rivaroksaban – omtalt ved kodenavnet BAY 59-7939 – var en «ny, oral, direkte faktor Xa-hemmer» som for tiden var under utvikling, og fremhever legemidlets positive egenskaper overfor eksisterende antikoagulanter som var i bruk på det tidspunktet. Begge studiene hadde som formål å undersøke både sikkerheten, tolererbarheten og de farmakodynamiske og farmakokinetiske effektene av rivaroksaban i friske menn, den ene studien for enkeltdoser og den andre for multiple doser. Begge studiene ble utført som «parallel group, single-blinded, placebo-controlled, dose-escalation» studier. Det vil si at deltakerne ble delt inn i separate grupper som fikk ulike behandlinger samtidig (parallellgruppe). Deltakerne visste ikke hvilken behandling de fikk, men forskerne gjorde det (enkelblind). En gruppe fikk rivaroksaban, mens den andre fikk placebo for å sammenligne effekten (placebokontrollert). Doser ble økt gradvis (doseeskalerende).

Lagmannsretten mener videre at abstraktene og posterne fra Harder-studien er egnet som mothold. Studien var en ikke-obligatorisk fase-I studie, men ble bestilt av Bayer og gjennomført ved Institute for Clinical Pharmacology på Universitetssykehuset på Wolfgang Goethe University i Frankfurt under ledelsen av dr. Harder. Posterer innleder med å vise til at BAY 59-7939 var en «selektiv, høypotent, direkte faktor Xa-hemmer» som var under utvikling. Formålet med studien var å evaluere virkningen av rivaroksaban på trombindannelsen i friske frivillige menn. Studien ble gjennomført som et «single-blinded, placebo-controlled, crossover» studie. At studien var en overkrysningsstudie innebærer at deltakerne fikk flere behandlinger i en bestemt rekkefølge, og dermed fungerte som sin egen kontroll.

Lagmannsretten mener at det av flere grunner ville vært nærliggende for fagteamet å vurdere Harder-posteren og Kubitza-posterne samlet. Harder-posteren viser direkte til posterne fra Kubitza SD og Kubitza FD, og til at det er samsvar mellom funnene i studiene når det gjelder rivaroksabans doseavhengige FXa-hemmende effekt. Fagteamet ville også ha sett at flere av forfatterne bak Harder-posteren/abstraktet også var forfatterne bak Kubitza-posterne/abstraktene, og at dr. Frank Misselwitz, som presenterte Kubitza-posterne på ASH-konferansen, var en av forfatterne av Harder-posteren. Posterne ble utstilt i nærheten av hverandre på konferansen og ble presentert på samme dag. Det er tydelig at alle tre postere omhandler samme virkestoff. Fagteamet ville da ha antatt at det var en sammenheng mellom studiene og ha vært motivert til å lese ikke bare Kubitza-posterne/abstraktene, men også Harder-posteren/abstraktet og å se disse i sammenheng. Det var også kjent at Bayer omtalte alle tre studiene i en melding til sine investorer med overskriften «Factor Xa-Inhibitor: Promising results in three phase I studies» i anledning at disse ble presentert på ASH-konferansen. At Harder-studien ikke var en obligatorisk fase I studie og ikke målte farmakokinetiske parametre, får i denne sammenheng mindre betydning. Fagteamet ville ha sett dette, og tatt høyde for dette i sine vurderinger, jf. nærmere nedenfor om dette.

8.2.2 Kubitza SD Abstrakt og Poster

Kubitza SD ble gjennomført på 103 friske menn. Som tittelen indikerer, fikk deltakerne rivaroksaban eller placebo i stigende enkeltdoser gjennom hele studieperioden. Av deltakerne som fikk rivaroksaban, fikk noen tabletter i ni trinn med stadig stigende enkeltdoser fra 1.25 mg til 80 mg, mens andre fikk rivaroksaban i en oral oppløsning i to trinn, med 5 mg og 10 mg doser. Sikkerheten, tolererbarheten, de farmakodynamiske og farmakokinetiske testene som ble gjennomført, og resultatene av disse er beskrevet som følge i Abstrakt 3010:

Full pharmacodynamics (PD) profiles (Factor Xa inhibition, PT, PTT, HepTest) were determined for 24 hours after drug administration. In addition to standard safety assessments, bleeding time and the Rumpel-Leede test were performed. Pharmacokinetics were assessed using standard parameters. All PD profiles were dose-dependent; BAY 59-7939 showed a rapid onset of action with maximal effects being observed after 2 hours. At the highest dose (80 mg), maximal Factor Xa inhibition was 60%, accompanied by maximal changes of PT up to twice the individual baseline values. Similarly, individual maximal changes from baseline peaked at 2.3 for HepTest and 1.5 for aPTT. Standard safety parameters were unaffected, and there were no signs or symptoms of bleeding. Bleeding time was not prolonged at any dose. After administration of the oral solution, maximal plasma concentrations were observed after about 0.5 hours, followed by a fairly rapid decline leading to a terminal half-life of 3-4 hours. Lower peak concentrations of approximately 50% were observed 2 hours after administration of

the tablet. However, the two formulations were comparable in terms of AUC. Increases in AUC and C_{max} were less than dose-proportionate at higher tablet doses, which is probably due to incomplete absorption as a consequence of low solubility of the drug. Pharmacodynamic and pharmacokinetic time profiles showed a close relationship with a correlation coefficient between 0.6 and 0.9, depending on the parameters used. In this study, BAY 59-7939 was safe and well tolerated across a wide range of oral doses (1.25-80 mg) with predictable dose-dependent pharmacodynamics and pharmacokinetics. These data suggest that BAY 59-7939 offers predictable anticoagulation with an excellent safety profile.

I Kubitz-SD posteren, er konklusjonene fra studien oppsummert slik:

- BAY 59-7939 was safe and well tolerated at all doses (1.25 mg-80 mg) and formulations (oral tablet or solution) in this study of healthy male volunteers. No clinically relevant signs or symptoms of bleeding were observed.
- BAY 59-7939 was shown to selectively inhibit bleed FXa without affecting FIIa or antithrombin III. Dose dependent and predictable effect-time profiles were observed for the pharmacodynamic parameters FXa inhibition, PT, aPTT, and HepTest. A close correlation was observed between the pharmacodynamics effects and plasma concentrations of BAY59-7939.
- The good safety profile, selective inhibition of FXa, and promising pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles indicate that further investigation of BAY-7939 is warranted.

Lagmannsretten kommer tilbake til relevansen av resultatene fra Kubitz SD nedenfor.

8.2.3 Kubitz FD Abstrakt og Poster

Kubitz FD ble gjennomført på 64 friske menn. Deltakerne fikk rivaroksaban eller placebo i multiple doser i seks trinn: 5 mg én gang daglig, 5 mg to ganger daglig, 5 mg tre ganger daglig og 10 mg, 20 mg og 30 mg to ganger daglig. Sikkerheten, tolererbarheten, de farmakodynamiske og farmakokinetiske testene som ble gjennomført, og resultatene av disse er beskrevet som følge i Abstrakt 3004:

Full profiles of all pharmacodynamics (PD) parameters (Factor Xa inhibition, PT, PTT, HepTest) were performed on days 1 and 7. In addition to standard safety assessments, bleeding time was also measured. Pharmacokinetics were assessed using standard parameters. At steady state of the highest dose, maximum Factor Xa inhibition was 70%, with maximal changes of PT up to 2.6 times the individual baseline value. Similarly, maximal changes from baseline peaked at 2.7 for HepTest and 1.7 for aPTT. There were no differences between the PD effects on day 1 versus day 7 at any dose step. Comparable profiles were observed for all PD parameters. Relevant changes in the PD parameters were still present after 12 hours. Standard safety parameters were unaffected and no signs or symptoms of bleeding were observed across the dose range. In addition, BAY 59-7939 did not affect bleeding time at any dose. A dose-proportional increase in AUC was seen after the first dose and at steady state. C_{max} was reached after 2.5-4 hours: the terminal half-life was 4-6 hours. There was no indication of undue accumulation of drug beyond steady state for all six dose regimens. This study demonstrated that BAY 59-7939 has predictable dose-dependent pharmacodynamics and pharmacokinetics without signs or symptoms of bleeding. In conclusion, oral administration of BAY 59-7939 was safe and well tolerated in doses up to 30 mg bid.

Konklusjonene i Kubitz FD-posteren likner på konklusjonene i Kubitz SD-posteren, men antyder rivaroksabans egnethet for to-ganger daglig dosering:

- BAY 59-7939 was safe and well tolerated after multiple dose administration at all doses tested without signs or symptoms of bleeding. BAY 59-7939 inhibited FXa activity and dose-dependently affected the pharmacodynamic parameters PT, aPTT, and HepTest.
- Predictable dose-dependent pharmacodynamics and pharmacokinetics were demonstrated, and indicated that BAY 59-7939 is suitable for twice-daily administration up to 30 mg.
- Close correlation existed between the prolongation of the PT and plasma concentrations.
- The good safety profile, selective inhibition of FXa, and promising pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles indicate that further investigation of BAY-7939 is warranted.

Lagmannsretten kommer tilbake til relevansen av resultatene fra Kubitz FD nedenfor.

8.2.4 Harder Abstrakt og Poster

Innledningsvis i Harder-posteren står det at BAY 59-7939 (rivaroksaban) er en

selective, highly potent, direct Factor Xa (FXa) inhibitor that is being developed for the prevention and treatment of thromboembolic disease. It has been shown to be well tolerated at single and multiple doses up to 30 mg, and is rapidly absorbed after oral administration, with a terminal half-life of 9-12 hours.

Lagmannsretten finner det klart at single-dose og multiple-dose studiene som det vises til, er Kubitza SD og Kubitza FD, og dette er heller ikke bestridt.

Verken Kubitza SD eller Kubitza FD – eller andre studier på rivaroksaban – hadde undersøkt virkningen av rivaroksaban på kroppens dannelse av trombin. Formålet med Harder-studien var å gjøre nettopp det. Studien ble gjennomført på 12 friske menn, som fikk rivaroksaban i 5 mg eller 30 mg doser dag 1 og dag 14. Tre analyser ble brukt for å måle trombindannelse: «endogenous thrombin potential» (endogent trombinpotensial – ETP), «platelet-induced thrombin-generation time» (blodplateindusert trombingenereringstid – PITT), og «platelet-induced clotting-time» (blodplateindusert doseringstidspunktet) koagulasjonstid – PICT). ETP-, PITT- og PICT-verdiene ble målt ved baseline (i og henholdsvis to, fire, seks, åtte, 10, 12 og 24 timer etter dosering. Resultatene er presentert i abstraktet og posteren i ulike format. Resultatene er beskrevet som følger i Abstrakt 3003:

BAY 59-7939 exhibited dose-dependent inhibition of thrombin generation both in platelets and plasma, using either extrinsic (TF) or intrinsic (collagen) stimuli for platelet activation. A single 30 mg dose exerted a sustained effect in some assays of thrombin generation for up to 24 hours. Factor Xa was inhibited dose dependently after administration of BAY 59-7939. Maximum inhibition, observed 2 hours following drug administration, was 28% and 56% for the 5 mg and 30 mg doses, respectively. There was close correlation between BAY 59-7939 plasma concentrations and inhibition of Factor Xa activity as well as with decreases in ETP; the correlation was modest with PITT. BAY 59-7939 had no effect on the actual thrombin content of the plasma. In conclusion, these data suggest that BAY 59-7939 effectively inhibits thrombin generation via both intrinsic and extrinsic pathways.

Konklusjonene fra studien er i Harder-posteren oppsummert slik:

- Orally administered BAY 59-7939 dose-dependently inhibited both intrinsic (collagen) and extrinsic (tissue factor) pathways of thrombin generation.
- The effect of BAY 59-7939 on thrombin generation was demonstrated in platelet-free assays and in PRP-based assays. In contrast, indirect (i.e. antithrombin III-dependent) FXa inhibitors obviously only inhibit FXa that is not protected by the platelet-prothrombinase complex.
- BAY 59-7939 not only inhibited the lag time of thrombin generation (PITT-Tc), but also had a profound effect on both the maximum extent of thrombin generation (ETP-peak) and the total amount of generated thrombin (ETP-AUC). This observation suggests an additional feature of BAY 59-7939, because weaker FXa inhibitors may only prolong lag-time without affecting the total amount of thrombin generation.
- Some parameters (e.g. ETP-peak) indicate a long-lasting pharmacodynamics effect of BAY 59-7939, which suggests suitability for a once-daily dosing regimen.
- The effects of oral BAY 59-7939 on intrinsic and extrinsic thrombin generation and PICT, which are mediated by direct inhibition of FXa, indicate that BAY 59-7939 is a promising anticoagulant that merits further clinical investigation.

Harder-posteren er det eneste stedet hvor det uttrykkelig er nevnt at resultatene av studien kan tyde på at rivaroksaban egner seg for én gang daglig dosering.

8.3 Det objektive tekniske problem som oppfinnelsen skal løses

Formulering av det objektive tekniske problemet er i patentretningslinjene til Patentstyret del C, kapittel IV, punkt 5.5.2 beskrevet slik:

I trinn b) fastsettes på en objektiv måte hvilket teknisk problem som skal løses. For å gjøre dette studeres søknaden (eller patentet), den nærmeste tidligere kjente teknikk og forskjellen i form av trekk (enten strukturelle eller funksjonelle) mellom den krevde oppfinnelsen og den nærmeste tidligere kjente teknikk, deretter identifiseres den tekniske effekten disse trekkene resulterer i, og til slutt formuleres det objektive tekniske problemet. Dette problemet tilsvarer da det problemet som oppfinnelsen objektivt sett har løst.

Sandoz og Glenmark har definert det objektive problemet som oppfinnelsen skal løse slik: å finne et sikkert og effektivt doseringsregime for en oral administrering av rivaroksaban til behandling av tromboemboliske lidelser.

Bayer har definert det objektive problemet som oppfinnelsen skal løse slik: å frembringe et sikkert og effektivt doseringsregime for behandling av tromboemboliske lidelser med virkestoffet rivaroksaban.

For tingretten var partene enige om at det objektive tekniske problemet skulle formuleres i samsvar med Bayers formulering over. Selv om Sandoz og Glenmark har endret ordlyden noe og lagt til at doseringsregimet gjelder «oral administrering» av rivaroksaban, kan lagmannsretten ikke se at det er noen reell uenighet mellom partene. Det er ubestridt at rivaroksaban er en tablett som administreres oralt slik at Sandoz og Glenmarks tilføyelse er en overflødig presisering.

Lagmannsretten legger også til grunn at begrepet «behandling» omfatter både terapeutisk og profylaktisk (forebyggende) behandling av alle typer tromboemboliske lidelser, jf. punkt 4 foran om tolkingen av patentet.

Lagmannsretten legger derfor til grunn at det objektive problemet som oppfinnelsen skal løse er å frembringe et sikkert og effektivt doseringsregime for behandling av alle typer tromboemboliske lidelser med virkestoffet rivaroksaban.

8.4 Om oppfinnelsen ville ha vært nærliggende for fagteamet

8.4.1 Innledning

Det tredje steget i problem- og løsningsmetoden er å vurdere hvorvidt oppfinnelsen, ved å starte fra den nærmeste tidligere kjente teknikken og det objektive tekniske problemet, ville ha vært «nærliggende» for fagpersonen på området. Som nevnt i punkt 7.6 anses en oppfinnelse i praksis for å ha vært nærliggende dersom fagpersonen ville valgt den patentsøkte løsningen med en rimelig forventning om å lykkes. I patentretningslinjene til Patentstyret del C, kapittel IV, punkt 5.5.3 heter det om dette trinnet:

I trinn c) må det tas stilling til om det finnes lære i den tidligere kjent teknikken sett under ett, som ville (ikke bare kunne, men ville) ha ansporet fagpersonen, stilt overfor det objektive tekniske problem, til å modifisere eller tilpasse den nærmeste tidligere kjente teknikk og samtidig ta hensyn til denne læren, for derved å komme frem til noe som faller innenfor kravets omfang, og således oppnå det samme som oppfinnelsen oppnår. (...).

Med andre ord, poenget er ikke hvorvidt fagpersonen kunne ha kommet fram til oppfinnelsen ved modifisering eller tilpasning av tidligere kjent teknikk, men snarere om han/hun ville ha gjort det fordi den tidligere kjente teknikk ga motivasjon til det i forventning om å oppnå forbedring eller noe fordelaktig (se [T 2/83](#)). Selv en implisitt tilskyndelse eller en implisitt gjenkjennelig ansporing er tilstrekkelig for å vise at fagpersonen ville ha kombinert elementene fra tidligere kjent teknikk (se T 257/98 og [T 35/04](#)).

Når en oppfinnelse krever forskjellige steg for å komme frem til den fullstendige løsningen av det objektive tekniske problemet, skal det likevel betraktes som nærliggende dersom det objektive tekniske problemet som skal løses leder fagpersonen til løsningen på en steg-for-steg måte og hvert individuelle steg er nærliggende i lys av hva som allerede har blitt oppnådd og av de gjenværende oppgavene som gjenstår å løse (se [T 623/97](#), [T 558/00](#)).

Utgangspunktet for vurderingen er oppfinnelsen. Som nevnt i punkt 4.2, er det kun nødvendig for lagmannsretten å vurdere patentkrav 1. Som også nevnt i punkt 4.2 kan patentkrav 1 deles inn i fem trekk, som gjentas her:

- a. anvendelse av en tablett med rask frigivelse,
- b. av forbindelsen 5-klor-N-({(5S)-2-okso-3-[4-(3-okso-4-morfolinyl)fenyl]-5 1,3-oksazolidin-5-yl}metyl)-2-tiofenekarboksamid,
- c. for fremstilling av et medikament for behandling av en tromboembolisk lidelse,
- d. administrert ikke mer enn en gang daglig i minst fem etter hverandre følgende dager,
- e. hvor nevnte forbindelse har en plasmakonsentrasjonshalveringstid på 10 timer eller mindre når den administreres oralt til en human pasient.

8.4.2 Identifikasjon av legemidlet

Patentet er knyttet til et legemiddel med den kjemiske strukturen 5-klor-N-({(5S)-2-okso-3-[4-(3-okso-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oksazolidin-5-yl}metyl)-2-tiofenekarboksamid, jf. trekk b) i patentkrav 1. Det er på det rene at den kjemiske strukturen var kjent i [patentlovens](#) forstand på prioritetsdagen; den ble publisert allerede i patentsøknaden for patent NO'699 som ble inngitt i desember 2000. Strukturen er imidlertid ikke identifisert i patent NO'278, verken med navnet rivaroksaban eller Bayers kodenavn BAY 59-7939, og den er ikke oppgitt i noen av motholdene. Heller ikke navnet rivaroksaban er nevnt i motholdene, som kun viser til legemidlet med kodenavnet BAY 59-7939.

Bayer har gjort gjeldende at motholdene, som kun bruker kodenavnet BAY 59-7939, ikke foregriper patentkravet, fordi fagteamet ikke ville ha forstått at dette var rivaroksaban. Lagmannsretten kan ikke se at det er avgjørende at fagteamet visste at BAY 59-7939 hadde fått det generiske navnet rivaroksaban. Det sentrale – slik lagmannsretten ser det – er at fagteamet på prioritetsdagen hadde tilgang til den kjemiske strukturen til stoffet som hadde fått kodenavnet til BAY 59-7939. Dette ville vært nødvendig for at fagteamet kunne foretatt noen form for utvikling på legemiddelet. Det er imidlertid ikke nødvendig å gå nærmere inn på denne distinksjonen, ettersom lagmannsretten mener at bevisene viser at både den kjemiske strukturen til forbindelsen med kodenavnet BAY 59-7939, og at dette stoffet faktisk var rivaroksaban, var «kjent» på prioritetsdagen i [patentlovens](#) forstand.

Lagmannsretten viser først til at dr. Susanne Roehrig, en forsker fra Bayer, holdt en presentasjon på en konferanse organisert av American Chemical Society (ACS) i Philadelphia i august 2004 med tittelen «Discovery of the Novel Antithrombotic Agent BAY 59-7939, an Orally Active, Direct FXa Inhibitor». Den kjemiske strukturen til BAY 59-7939 ble vist i presentasjonen. Den kjemiske strukturen til BAY 59-7939 ble også offentliggjort i en artikkel skrevet av Elizabeth Perzborn m.fl. publisert i Journal of Thrombosis and Haemostasis 25. januar 2005. Begge publikasjoner tilhørte teknikkens stand på prioriteringsdagen.

For det andre viser lagmannsretten til at den kjemiske strukturen til BAY 59-7939 var publisert i Drug Data Report 2004 utgitt av Prous Science, hvor forbindelsen også var identifisert som rivaroksaban. Prous Science Drug Data Report sporer kjemiske forbindelser fra patentsøknader til markedsføring, og kobler informasjon fra patenter, biomedisinsk litteratur, konferanser og kontakter med selskaper. Det er rimelig å anta at Prous Science innhentet opplysningen om den kjemiske strukturen til BAY 59-7939 fra patentsøknadene til virkestoffet (NO'699 og EP'606), som ble inngitt i desember 2000. I utskriften som er fremlagt for lagmannsretten, er det 11 fotnoter med referanser, blant annet til Kubitza- og Harder-abstraktene, samt til dr. Roehrigs presentasjon nevnt over. Etter det lagmannsretten forstår var Drug Data Report tilgjengelig online på Prous Science webside. Det er også opplyst at Prous Science driver en søkbar database over legemidler under utvikling som er tilgjengelig for interesserte innen medisinsk forskning og for legemiddelindustrien.

For det tredje viser lagmannsretten til at den kjemiske strukturen var beskrevet og publisert i International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN), WHO Drug Information, Vol. 18, No. 3, 2004, der «rivaroxaban» ble oppgitt som anbefalt generiske navn.

Spørsmålet er så om fagteamet ville søkt etter denne informasjonen.

Bayers vitne, dr. Anthonie Lensing, forklarte at han ikke kjente til Prous Science Drug Data Report. Da han ble vist et utdrag fra rapporten, sa han at han aldri hadde sett den før. Han mente at ingen på prioritetsdagen ville ha visst at BAY 59-7939 var rivaroksaban. Sandoz og Glenmarks sakkyndige vitner, professor Per Morten Sandset og professor Anders Åsberg, forklarte derimot at det ikke ville vært vanskelig å finne ut hvilken forbindelse BAY 59-7939 var kodenavn for, og at dette var rivaroksaban, dersom det var publisert informasjon om det.

Sandset og Åsberg viste til at det på prioritetsdagen eksisterte flere databaser over legemidler under utvikling som var tilgjengelige for interesserte, hvorav Prous bare var én.

Basert på bevisene, mener lagmannsretten at det er sannsynlig at fagteamet ville ha søkt etter kodenavnet BAY 59-7939, og at et slikt søk uten vanskeligheter ville ha ledet frem til den kjemiske strukturen til BAY 59-7939, og at dette var stoffet var rivaroksaban. Lagmannsretten mener at det må anses som en vitterlig kjensgjerning at internett var godt utviklet og allment tilgjengelig for profesjonelle aktører innen legemiddelindustrien i januar 2005, og at søkemotorer som Google var i utstrakt brukt og vanlig blant fagfolk i bransjen på det tidspunktet.

Det følger at motholdene, sammen med det som fra før var allment kjent eller hørte til fagets alminnelige kunnskap, foregriper trekk b) i patentkrav 1.

8.4.3 Frigivelsesprofil – rask frigivelse

Patentet er knyttet til anvendelse av en tablett med rask frigivelse (trekk a) i patentkrav 1).

Kubitza SD posteren og Abstrakt 3010 beskriver at deltakerne mottok ulike enkeltdoser BAY 59-7939 som en «tablett» eller som «oral oppløsning». Den ene tabellen i posteren (tabell 1), som viser median relativ endring i blødningstid fra utgangsverdi, oppgir resultatene både for tabletter og for oral oppløsning. Resultatene av de farmakodynamiske og farmakokinetiske testene er beskrevet i teksten både for tablettene og for oral oppløsning, men grafene med resultatene fra de ulike testene viser resultatene bare for tabletter.

Kubitza FD posteren og Abstract 3004 beskriver at deltakerne mottok seks dosetrinn med BAY 59-7939 eller placebotabletter. Det er ingen indikasjon på at en oral oppløsning ble brukt under Kubitza FD. Grafene i Kubitza FD posteren viser kun til dosen som ble brukt, ikke hvordan den ble administrert utover at det dreide seg om oral administrasjon.

Harder-posteren og Abstract 3003 viser heller ikke til hvordan de ulike dosene ble administrert, utover at legemidlet ble administrert oralt.

Lagmannsretten legger på bakgrunn av motholdene til grunn at fagpersonen ville ha konkludert med at studiene dreide seg om oral administrering av BAY 59-7939, i hovedsak i tablettform.

Det hører til fagets alminnelige kunnskap at legemidler kan ha ulike frigivelsesprofiler – rask frigivelse (immediate eller rapid release), forlenget frigivelse (extended release) eller forsinket frigivelse (delayed release). Rask frigivelse innebærer at legemidlet er ment å frigis og tas opp i kroppen kort tid etter administrering. Legemidler med forlenget eller forsinket frigivelse inneholder stoffer som modifierer frigivelsen av virkestoffet i kroppen (modifisert frigivelse).

Lagmannsretten legger på bakgrunn av bevisførselen til grunn at fagteamet ville ha vært kjent med at begrepet «tablett» som hovedregel forstås som en tablett med rask frigivelse, med mindre noe annet er spesifisert. Lagmannsretten viser til Michael E. Aultons lærebok *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design*, 2. utgave, 2002, side 410, samt forklaringen fra professor Åsberg. Lagmannsretten viser også til WHO Model List of Essential Medicines 2023, der det fremgår at begrepet «tablett» uten nærmere spesifisering *aldri* er ment å omfatte noen form for tablett med modifisert frigivelse. Selv om publikasjonen er fra etter prioritetsdagen, mener lagmannsretten at det her er gitt uttrykk for et generelt prinsipp.

Det følger at motholdene, i lys av fagets alminnelige kunnskap, foregriper trekk a) i patentkrav 1.

8.4.4 Fremstilling av et medikament for behandling av en tromboembolisk lidelse

Patentet er knyttet til fremstilling av et medikament for behandling av en tromboembolisk lidelse, jf. trekk c) i patentkrav 1. I patentet er det angitt at behandling av tromboemboliske lidelse i trekk c) omfatter både terapeutisk og profylaktisk (forebyggende) behandling av alle typer tromboemboliske lidelser.

Lagmannsretten legger på bakgrunn av bevisførselen til grunn at det hører til fagets alminnelige kunnskap at begrepet «behandling» omfatter både terapeutisk og profylaktisk (forebyggende) behandling. Samtlige mothold oppgir dessuten at rivaroksaban er en direkte faktor Xa hemmer som var under utvikling «for forebygging og behandling av tromboemboliske sykdommer». Det ville derfor vært nærliggende for fagteamet på grunnlag av motholdene og i lys av fagets alminnelige kunnskap å prøve rivaroksaban i fase II-studier til terapeutisk og/eller

profylaktisk behandling av tromboemboliske lidelser. Det ligger heller ikke noen begrensning i begrepet «tromboemboliske lidelser», slik at det ville vært nærliggende for fagteamet å prøve rivaroksaban på alle typer tromboemboliske lidelser.

Det følger at motholdene, i lys av fagets alminnelige kunnskap, foregriper trekk c) i patentkrav 1.

8.4.5 Administrasjon av rivaroksaban ikke mer enn en gang daglig i minst fem etter hverandre følgende dager

8.4.5.1 Innledning

Patentet er knyttet til administrasjon av rivaroksaban ikke mer enn en gang daglig i minst fem etter hverandre følgende dager, jf. patentkrav 1 trekk d). Partene er enige om at siste del av dette trekket ikke har selvstendig relevans.

Dette er det sentrale spørsmålet i saken. Spørsmålet er om det fantes lære (informasjon) i den tidligere kjente teknikken, sett under ett, som ville ha ansporet fagteamet, stilt overfor problemet om å frembringe et sikkert og effektivt doseringsregime for behandling av alle typer tromboemboliske lidelser med virkestoffet rivaroksaban, til å modifisere eller tilpasse den nærmeste tidligere kjente teknikken ved å forsøke en gang daglig dosering av rivaroksaban med en rimelig forventning om å lykkes.

Som nevnt foregår all klinisk utprøving av legemidler innenfor faste rammer. Kubitza SD, Kubitza FD og Harder-studien er alle fase I studier, og det var på prioritetsdagen ikke publisert resultater fra noen fase II-studier. Det er på det rene at en eventuell utvikling ville måttet starte opp innenfor rammene av fase II-studier, noe som ikke er bestridt.

Partene er også enige om at fagteamet ville ha startet sine fase II-studier på pasienter som undergikk planlagte hofte- eller kneoperasjoner, men som ellers var friske. Det er opplyst at fase II-studier av antikoagulerende midler i praksis alltid gjennomføres på en slik pasientgruppe.

I lys av dette er spørsmålet om det er informasjon i posterne og abstraktene fra Kubitza SD, Kubitza FD og Harder-studien som ville ha ansporet fagteamet til å iverksette fase II-studier som også inkluderte et doseringsregime med en gang daglig dosering av rivaroksaban, med en rimelig forventning om å lykkes.

8.4.5.2 Fagteamets motivasjon til å iverksette fase II-studier, og kjennskap til pågående og avsluttede utviklingsprosesser

Lagmannsretten mener at informasjonen i posterne og abstraktene fra Kubitza SD, Kubitza FD og Harder-studien ville ha motivert fagteamet til å iverksette fase II-studier.

Fagteamet ville ha vært kjent med at rivaroksaban var et nytt virkestoff som tilhørte en ny klasse antikoagulerende legemidler (DOAK). I lys av de dokumenterte begrensningene ved eksisterende antikoagulerende legemidler, ville resultatene fra fase I-studiene med rivaroksaban ha fremstått som særlig interessante for fagteamet. Resultatene fra både Kubitza SD og Kubitza FD indikerte at virkestoffet hadde en gunstig farmakodynamisk og farmakokinetisk profil, og ville derfor ha gitt fagteamet et faglig grunnlag for å initiere fase II-studier. I Kubitza SD- og Kubitza FD-posterne heter det avslutningsvis:

The good safety profile, selective inhibition of FXa, and promising pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles indicate that further investigation of BAY-7939 is warranted.

Dette underbygges av Harder-posteren, hvor det i konklusjonene heter:

The effects of oral BAY 59-7939 on intrinsic and extrinsic thrombin generation and PICT, which are mediated by direct inhibition of FXa, indicate that BAY 59-7939 is a promising anticoagulant that merits further clinical investigation.

Informasjonen i posterne ville ha motivert fagteamet til å undersøke hvilken oppdatert informasjon som var tilgjengelig om BAY 59-7939, og fagteamet ville derfor ha blitt kjent med at Bayer hadde igangsatt fase II-

studier på prioritetsdagen. Bayer hadde publisert informasjon om at fase II-studier var igangsatt med mål om å fastslå den ideelle dosen i Research, The Bayer Scientific Magazine 60. utgave, november 2004 og i Bayer Report 2/2004. I Prous Drug Data Report for 2004 fremgikk det at rivaroksaban for tiden var i fase II av kliniske studier på pasienter med tromboemboliske sykdommer. Dr Roehrig formidlet også at fase II-studier pågikk i sin presentasjon på ACS-konferansen i august 2004.

Fagteamet ville videre ha vært kjent med at andre legemiddelselskaper hadde igangsatt målrettet utvikling av direktevirkende antikoagulasjonsmidler, herunder direkte faktor Xa-hemmere. Sandoz og Glenmark har vist til fire slike legemidler som på prioritetsdagen var under utvikling, og hvor informasjonen var allmenn kjent. To av legemidlene under utvikling var oral administrerte direktevirkende antikoagulasjonsmidler.

Det første var *ximelagatran*. Dette er en direkte trombin faktor II-hemmer som tas oralt to ganger daglig. På prioritetsdagen var det kjent at det var gjennomført fase III-studier med lovende resultater som ga håp om at det kunne bli et trygt, oralt administrert antikoagulant. Etter det lagmannsretten forstår, ble ximelagatran godkjent og markedsført i enkelte land, herunder Norge, fra 2004 som Exanta® til bruk til forebygging av venøse tromboemboliske hendelser etter hofte- og kneoperasjoner. Riktignok ble Exanta® trukket tilbake fra markedet i 2006 på grunn av bekymringer rundt leverskade (hepatotoksisitet) ved lengre tids bruk, men dette var ikke kjent i januar 2005. Produktet var godkjent for salg på prioritetsdagen.

Det andre legemiddelet var *razaxaban*, en direkte faktor Xa-hemmer som også skulle tas oralt to ganger daglig, utviklet av legemiddelselskapet Bristol-Myers Squibb («BMS»). Etter bevisførselen legger lagmannsretten til grunn at det var store forhåpninger knyttet til razaxaban etter fase I-studier, men at fase II-studier avdekket en økt blødningsrisiko ved de høyeste dosene.

I et abstrakt presentert av dr. Michael Lassen på ASH-konferansen i desember 2003 («Lassen-abstraktet»), ble det rapportert at de tre høyeste dosene av fire utprøvde, ble avsluttet på grunn av blødningsrisiko. Den laveste dosen – 25 mg to ganger daglig – ble imidlertid vurdert som lovende for forebygging av venøs tromboembolisme etter større ortopedisk kirurgi, med økt effekt og tilsvarende sikkerhet sammenlignet med enoksaparin 30 mg to ganger daglig, og studier med lavere doser fortsatte. I årsrapporten for 2004 rapporterte imidlertid BMS at utviklingen av razaxaban var stanset til fordel for utviklingen av en annen faktor Xa-hemmer, apixaban, som var en videreutvikling av razaxaban og hadde en gunstigere profil.

Partene er uenige om det var allment kjent på prioriteringsdagen at utviklingen av razaxaban var stanset. Dr. Lassen har i en skriftlig erklæring avgitt i forbindelse med rettslige skritt i en annen jurisdiksjon, opplyst at han ikke husker når BMS besluttet å avslutte videreutviklingen av razaxaban, men at han husker at dette ble åpent diskutert på ASH-konferansen i desember 2004 – året etter at resultatene fra fase II-studiene ble presentert. Det finnes imidlertid ikke begivenhetsnære bevis som underbygger dette. BMS' årsrapport for 2004 ble innlevert til US Securities and Exchange Commission (SEC) i mars 2005, dvs. etter prioritetsdagen. Lagmannsretten mener på bakgrunn av dette at det ikke er sannsynliggjort at det var allment kjent på prioriteringsdagen at utviklingen av razaxaban var stanset, og at fagteamet, basert på Lassen-abstraktet, ville ha lagt til grunn at det fortsatt pågikk studier med lavere doser av razaxaban.

Lagmannsretten legger etter dette til grunn at de lovende beskrivelsene av fase I-studiene i posterne og abstraktene fra Kubitza SD, Kubitza FD og Harder-studien, sett i sammenheng med annen tilgjengelig informasjon om studier med andre direktevirkende antikoagulasjonsmidler, ville ha motivert fagteamet til å iverksette fase II-studier.

8.4.5.3 Fagteamets kunnskap om fordelene med en gang daglig dosering

Lagmannsretten legger til grunn at fagteamet var kjent med de kliniske fordelene for pasientene ved en doseringsform som kun krever én daglig dosering, sammenlignet med regimer som innebærer to eller flere daglige doseringer. Fordelene ved et én gang daglig doseringsregime – som av partene ble omtalt som «gullstandarden» – hører til fagets alminnelige kunnskap.

Fagteamet ville også ha vært klar over de potensielle kommersielle og økonomiske gevinstene ved å tilby den første direkte faktor Xa hemmer med én gang daglig oral administrering.

Etter lagmannsrettens syn ville disse fordelene isolert ha gitt fagteamet en motivasjon for å utforske et slikt doseringsregime. Men fordelene ville måttet balanseres opp mot andre hensyn, særlig hensynet til pasientsikkerhet, jf. punkt 8.4.5.4 nedenfor, og ville alene ikke ha vært tilstrekkelig motiverende.

8.4.5.4 Fagteamets kunnskap om det terapeutiske vinduet

Utviklingen av et doseringsregime forutsetter kunnskap om det terapeutiske vinduet – det området mellom den laveste dosen som gir ønsket effekt, og den høyeste dosen som kan gis uten å forårsake uakseptable bivirkninger eller toksisitet, jf. punkt 2 foran. For antikoagulerende legemidler er dette særlig kritisk: Den nedre grensen må sikre tilstrekkelig blodfortynnende effekt, mens den øvre grensen ikke må medføre alvorlige blødninger. Lagmannsretten legger til grunn at dette er del av fagets alminnelige kunnskap og var kjent for fagteamet, jf. punkt 7.5.

Partene er enige om at det terapeutiske vinduet for rivaroksaban ikke var kjent på prioritetsdagen. På dette tidspunktet var det kun gjennomført fase I-studier, som utføres på friske frivillige. Slike studier gir verken direkte indikasjon på et legemiddels terapeutiske effekt eller bevis for dets sikkerhet ved bruk hos pasienter med den aktuelle sykdommen. Fagteamet hadde derfor ikke sikker kunnskap om hvor det terapeutiske vinduet for rivaroksaban befant seg hos pasienter med tromboemboliske lidelser, eller om vinduet var bredt eller smalt. Fagteamet kunne heller ikke forutsi hvilke doseringsregimer som ville gi terapeutisk effekt innenfor dette vinduet.

Fagteamet ville derfor ha måttet gjøre antakelser basert på motholdene, supplert med annen tilgjengelig informasjon og fagets alminnelige kunnskap. Det er uenighet mellom partene om hvilke antakelser fagteamet ville ha gjort om det terapeutiske vinduet.

Sandoz har anført at fagteamet ville ha forventet at det var et bredt terapeutisk vindu for en faktor Xa hemmer sammenlignet med andre antikoagulanter. Til støtte for dette har Sandoz vist til en artikkel av Robert J. Leadley publisert i *Current Topics in Medical Chemistry* 2001, med tittelen *Coagulation Factor Xa Inhibition: Biological Backgrounds and Rationale*. Her skriver Leadley at en av de mest interessante fordelene med direkte faktor Xa-hemmere sammenlignet med konvensjonell behandling, er det relativt store terapeutiske vinduet mellom antitrombotisk effekt og blødningstendens. Leadley utdyper i artikkelen hvorfor dette kan være tilfellet.

Sandoz og Glenmark sakkyndige vitne, professor Sandset, forklarte at man ville ha forventet at faktor Xa-hemmere under utvikling i 2005 hadde et bredere terapeutiske vinduet enn for eksempel warfarin, som har et smalt terapeutisk vindu. Bayers sakkyndige, dr. Sylvia Haas og professor Dan Atar, hevdet derimot at fagteamet – med kjennskap til de potensielt alvorlige konsekvensene av både under- og overdosering – ville ha antatt at et nytt antikoagulerende middel under utvikling hadde et snevert terapeutisk vindu.

Lagmannsretten bemerker at Leadleys artikkel, selv om den var publisert før prioriteringsdagen, er en vitenskapelig artikkel som ikke uten videre kan anses som del av fagets alminnelige kunnskap. Videre beskriver artikkelen et «relativt stort» terapeutisk vindu, altså sammenlignet med konvensjonelle antikoagulanter med kjent smalt vindu. Lagmannsretten mener derfor at artikkelen ikke gir grunnlag for å anta at rivaroksaban hadde et vesentlig bredere terapeutisk vindu enn de antikoagulantene som allerede var i bruk. Rivaroksaban var den første direkte faktor Xa-hemmeren som ble godkjent for klinisk bruk, og det fantes på prioriteringsdagen ingen sammenlignbare legemidler i denne klassen.

Uansett legger lagmannsretten til grunn at fagteamet ville ha vært opptatt av pasientsikkerhet. Pasientsikkerhet var avgjørende for spørsmål om suksess. Uten kliniske data om det terapeutiske vinduet, ville fagteamet ikke hatt grunnlag for å gjøre noen antakelser om vinduets bredde, og i alle tilfeller ikke forvente at det var bredere enn for andre antikoagulanter.

Som allerede nevnt kan både under- og overdosering av antikoagulerende legemidler føre til alvorlige komplikasjoner, i verste fall med dødelig utfall. Sandoz og Glenmark har anført at risikobildet varierer med indikasjonen, og at risikoen ved underdosering er lavere ved profylaktisk behandling av ellers friske pasienter som gjennomgår planlagte hofte- eller kneoperasjoner, enn ved behandling av pasienter med akutte tromboemboliske tilstander som dypvenetrombose, lungeemboli, hjerneemboli og arterielle tromboser. Dette ble også bekreftet av flere sakkyndige vitner.

Lagmannsretten mener likevel at fagteamet ville ha forholdt seg til den grunnleggende lærebokkunnskapen om koagulasjonssystemet, hvor det understrekes at balansen mellom prokoagulerende og antikoagulerende faktorer er skjør og sensitiv, og at selv små forskyvninger i denne balansen kan føre til livstruende komplikasjoner. I *Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10. utg. 2001, kapittel 55, side 1519-1531, som flere av de sakkyndige omtalte som «bibelen», omtales dette slik:

In the normal situation, a delicate balance prevents both thrombosis and hemorrhage and allows physiological fibrinolysis without excess pathological fibrinogenolytic. The drugs described in this chapter (...) are designed to achieve the same aim: namely, to alter the balance between procoagulant and anticoagulant reactions. The efficacy and toxicity of these drugs are necessarily intertwined. For example, the desired therapeutic effect of anticoagulation can be offset by the toxic effect of bleeding due to overdosing of anticoagulant. Similarly, overstimulation of fibrinolysis can lead to systemic destruction of fibrinogen and coagulation factors.

Dr. Haas forklarte at denne balansen gjør antikoagulanter til en særlig krevende legemiddelgruppe, hvor klinisk utprøving er utfordrende og forbundet med betydelig usikkerhet – selv for erfarne fagfolk. Lagmannsretten slutter seg til denne vurderingen, og mener at fagteamet ville ha tilnærmet seg fase II-studiene med forsiktighet, både med hensyn til over- og underdosering. Dette gjelder selv om slike studier vanligvis utføres på pasienter som er friske bortsett fra det kirurgiske inngrepet. Rivaroksaban var et nytt legemiddel med en ny virkningsmekanisme. Flere sakkyndige påpekte at det ikke er mulig å forutsi hvilke pasienter som er i risikozonen for trombose, selv ved planlagte ortopediske inngrep.

Samtidig må ikke dette overdrives. Det er i praksis alltid en viss risiko forbundet med gjennomføring av fase II-studier, herunder risiko for alvorlige bivirkninger som ikke kunne forutses i fase I. Slike studier gjennomføres likevel etter godkjenning fra uavhengige etiske komiteer. Studiene med razaxaban er et eksempel på en studie hvor utviklingen ble stanset grunnet alvorlige blødningshendelser. *ximelagatran* er et eksempel på en direktevirkende antikoagulant som ble trukket tilbake etter at godkjente fase III-studier var gjennomført. Fagteamet ville ha vært kjent med at det ved utvikling av legemidler må foretas en avveining mellom hensynet til pasientsikkerhet og samfunnets interesse i at nye og potensielt verdifulle legemidler utvikles og gjøres tilgjengelige. All risiko kan ikke fjernes, men pasientene må ikke utsettes for en uakseptabel helserisiko.

Kubitza SD og Kubitza FD ga uttrykk for et lovende utgangspunkt når det gjelder trygghet og tolererbarhet. Standard sikkerhetsparametere var upåvirket, og det var ingen tegn til eller symptomer på blødning.

Fagteamet visste også at Bayer hadde iverksatt fase II-studier på rivaroksaban, og hadde da forutsetningsvis fått godkjenning fra REK og DMP til dette. Lagmannsretten legger på bakgrunn av bevisførselen til grunn at REK-godkjenningen ikke sier noe direkte om et legemiddels trygghet eller effektivitet. Men den omstendighet at Bayer hadde søkt om og fått godkjenning fra REK til å igangsette fase II-studier, ville ha bekreftet overfor fagteamet at i hvert fall Bayer mente at rivaroksaban var tilstrekkelig trygg og sikker å prøve ut på pasienter. Når Bayer mente dette, er det nærliggende at fagteamet mente det samme. En annen sak er at REK-godkjenning ikke sier noe om sannsynligheten for klinisk suksess.

Lagmannsretten mener derfor at fagteamet ville ha gått varsomt frem i planleggingen av fase II-studien. Hensynet til pasientsikkerhet ville ha vært overordnet. Dersom det ble vurdert å inkludere et doseringsregime med én gang daglig administrering, ville en rimelig forventning om suksess måtte innebære at pasientene ikke ble utsatt for en uakseptabel helserisiko.

8.4.5.5 Betydning av halveringstiden for fagteamets vurdering

Partene er enige om at fagteamet ville vært kjent med at utgangspunktet for valget av et sikkert og effektivt doseringsregime, er legemidlets halveringstid.

Under ankeforhandlingen ble det brukt mye tid i et forsøk på å belyse om fagteamet ville vært opptatt av «terminal half-life», «clinically relevant half-life», «effective half-life» eller «half-life at steady state». Dessuten hadde partene ulike meninger om hvilken vekt fagteamet ville ha lagt på opplysningene om halveringstiden i abstraktene og posterne på bakgrunn av data fra de farmakokinetiske og farmakodynamiske studiene som var oppgitt samme sted.

Lagmannsretten legger til grunn at fagteamet ville ha benyttet tekstabdefinisjonen av halveringstiden. I *Goodman & Gilman*, op. cit., kapittel 1, er halveringstiden definert slik på side 27:

The half-life ($t_{1/2}$) is the time it takes for the plasma concentration or the amount of drug in the body to be reduced by 50%. For the simplest case, the one-compartment model (Figure 1-4A), half-life may be determined readily and used to make decisions about drug dosage. However, as indicated in Figure 1-4B, drug concentrations in plasma often follow a multiexponential pattern of decline; two or more half-life terms may thus be calculated.

Basert på opplysningene i posterne fra Kubitza SD, Kubitza FD og Harder-studien, som alle viser til den terminale halveringstiden, legger lagmannsretten til grunn at fagteamet ville ha benyttet den parameteren ved valg av doseringsstrategi i sine første fase II-studier. Den terminale halveringstiden betegner den tiden det tar før konsentrasjonen av et legemiddel i kroppen reduseres med 50 prosent i den siste fasen av eliminasjonen, etter at legemidlet er fullstendig absorbert og distribuert i kroppen.

Videre legger lagmannsretten til grunn at fagteamet ikke ville ha basert sitt valg av doseringsstrategi utelukkende på halveringstiden, men ville ha vært klar over at denne kun gir et utgangspunkt – om enn et godt utgangspunkt – for valg av doseringsstrategi.

Fagteamet ville også ha vært kjent med betydningen av å oppnå likevektstilstand (*steady state*) ved valg av doseringsregime. Dette er den tilstanden hvor legemidlets tilførsel og eliminasjon er i balanse. Dette er særlig viktig for legemidler med smalt terapeutisk vindu, hvor selv moderate svingninger i konsentrasjon kan føre til enten ineffektiv behandling eller økt risiko for bivirkninger. Kunnskap om steady state er derfor en integrert del av vurderingen av doseringsstrategi og pasientsikkerhet.

Goodman & Gilman's, op. cit., skriver følgende om dette:

Early studies of pharmacokinetic properties of drugs in disease were compromised by their reliance on half-life as the sole measure of alterations of drug disposition. It is now appreciated that half-life is a derived parameter that changes as a function of both clearance and volume of distribution. (...) Although it can be a poor index of drug elimination, half-life does provide a good indication of the time required to reach steady state after a dosage regimen is initiated or changed (i.e., four half-lives to reach approximately 94% of a new steady state), the time for a drug to be removed from the body, and a means to estimate the appropriate dosing interval.

Halveringstiden analyseres gjennom farmakokinetiske studier. Både Kubitza SD og Kubitza FD hadde som formål å undersøke blant annet farmakokinetiske parametere, og inneholder estimerer på halveringstiden til rivaroksaban. De ble gjennomført på et stort antall forsøkspersoner (henholdsvis 108 og 68), og benyttet etablerte metoder for beregning av halveringstiden. Studiene gir derfor fagteamet faglig begrunnet informasjon om legemidlets halveringstid, riktignok i friske frivillige personer.

Posteren og abstraktet fra Kubitza SD oppgir en estimert halveringstid for oral oppløsning av rivaroksaban på 3-4 timer. Det er ikke oppgitt noen halveringstid for tabletter. Halveringstiden i posteren fra Kubitza FD er oppgitt å være 5,8 timer for 10 mg og 30 mg dosene, og 3,7 timer for 20 mg dosene. Dette er i abstraktet fra Kubitza FD avrundet til 4-6 timer. Kubitza SD og FD sammen, indikerer altså en halveringstid på mellom 3 og 6 timer. I tillegg påviser de en nær sammenheng mellom plasmakonsentrasjon og farmakodynamisk effekt.

Harder-studien hadde ikke som formål å undersøke farmakokinetiske parametere. Likevel oppgir posteren fra studien en halveringstid på 9 til 12 timer i innledningen, som en forutsetning for de analysene som ble gjennomført. Denne forutsetningen er ikke underbygget med henvisning til egne farmakokinetiske data eller studier, men under henvisning til Kubitza SD og Kubitza FD.

Dr. Harder forklarte for lagmannsretten at opplysningen om halveringstiden stammet fra Bayer. Ifølge hans forklaring fremkom denne informasjonen både i Bayers studieprotokoll for Harder-studien og i den gjeldende versjonen av Investigator's Brochure. Studieprotokollen for Harder-studien (versjon 3, datert 9. desember 2002) og Investigator's Brochure fra samme periode (versjon 4 datert 7. oktober 2002) er fremlagt for lagmannsretten og støtter Harders forklaring. Begge oppgir en halveringstid på 9 til 12 timer.

I versjon 5 av Investigator's brochure, datert 18. februar 2003, og i senere versjoner, er halveringstiden oppgitt å være mellom 4 og 6 timer, i tråd med det som står i Kubitza FD-posteren. Til tross for dette ble halveringstiden fortsatt oppgitt til å være 9 til 12 timer i studieprotokollene for fase II-studiene som ble igangsatt før prioritetsdagen.

Bayers globale kliniske leder, dr. Anthonie Lensing, forklarte for lagmannsretten at dette var en feil, som også gjentok seg i fase II-studiene og først ble oppdaget etter at disse var gjennomført.

Lagmannsretten finner det vanskelig å forstå at en feil i en så sentral opplysning for valg av doseringsregime kunne gå ubemerket hen. Selv om det legges til grunn at studieprotokollen fra Harder-studien ble brukt som mal ved utarbeidelsen av protokollene for fase II-studiene, er det flere forhold som taler mot at feilen ikke ville blitt oppdaget. Studieprotokollen og Investigator's Brochure utgjør de mest sentrale dokumentene ved godkjenning og gjennomføring av fase II-studier, og det må antas at det legges betydelig arbeid i å sikre at

opplysningene er korrekte. Videre ble protokollene utarbeidet over flere år, og enkelte – som ODIXa-HIP og ODIXa-OD-HIP – ble gjenstand for omfattende endringer underveis i studiene. Det er påfallende at ingen oppdaget den angivelige feilen verken i starten eller underveis.

Det er også påfallende at den angivelige feilen ikke ble identifisert i forbindelse med utarbeidelsen av Harder-posteren. Som tidligere nevnt var flere av forfatterne bak Harder-studien også involvert i Kubitza-studiene, herunder dr. Frank Misselwitz, som er oppført som oppfinner av patent NO'278 og presenterte Kubitza-studiene på ASH-konferansen. Dersom det faktisk forelå en så grunnleggende feil, er det vanskelig å forstå at ingen av disse erfarne forskerne oppdaget den.

Lagmannsretten viser også til at Bayer i brev til REK datert 26. august 2003 opplyste at *styringskomiteen* for ODIXa-HIP-studien ønsket å undersøke én gang daglig dosering av BAY 59-7939 i doser på 30 og 40 mg, fordi «preparatet har en lang halveringstid på 9-12 timer».

Samlet er det lite som tyder på at angivelsen av halveringstiden var en feil.

Om det var en feil eller ikke, er imidlertid underordnet for det spørsmålet lagmannsretten skal ta stilling til. Det er et faktum at posterne fra Kubitza- og Harder-studiene gir motstridende informasjon om rivaroksabans halveringstid. Spørsmålet er hvordan fagteamet ville ha forholdt seg til denne motstriden.

Lagmannsretten legger til grunn at fagteamet, som var oppmerksom på rivaroksabans lovende farmakokinetiske og farmakodynamiske profil, ville ha vurdert konklusjonene fra Kubitza-studiene som mer pålitelige enn den udokumenterte halveringstiden som fremgår av Harder-studien. Fagteamet ville imidlertid ikke ha ignorert Harder-posterens påstand innledningsvis om at det var påvist at halveringstiden var 9-12 timer, slik Bayer har anført. Påstanden er formulert på en måte som indikerer at den bygger på vitenskapelig data; den viser til Kubitza SD og FD. Påstanden forsterkes av setningen i konklusjonen om at enkelte parametere indikerer en langvarig farmakodynamisk effekt, hvilket indikerer at rivaroksaban egner seg for et doseringsregime med én daglig dose. Påstanden fremstår ikke som «tatt ut av luften», eller som en skrivefeil.

Fagteamet ville også ha lagt merke til at flere av forfatterne bak Harder-studien også var forfatterne bak Kubitza-studiene, og ville ha stusset på hvorfor posterne/abstraktene inneholdt motstridende opplysninger.

Fagteamet ville da, etter lagmannsrettens syn, ha gått nærmere inn på de farmakokinetiske og farmakodynamiske dataene fra Kubitza SD og Kubitza FD i et forsøk på å forstå hvorfor det var oppgitt en annen halveringstid i posteren fra Harder-studien, og for å se om det var noe som underbygget påstanden om en halveringstid på var 9-12 timer og mulig egnethet for én gang daglig dosering.

8.4.5.6 Nærmere om de farmakokinetiske og farmakodynamiske dataene fra Kubitza SD og Kubitza FD

Lagmannsretten mener at fagteamet først ville ha sett på de farmakokinetiske dataene fra Kubitza SD. Som tidligere nevnt er det i posteren fra denne studien oppgitt en estimert halveringstid for oral oppløsning av rivaroksaban på 3-4 timer. Det er ikke oppgitt noen halveringstid for tabletter.

Fagteamet ville ha sett at de farmakokinetiske parameterne som ble målt, omfattet «området under plasmakonsentrasjon-tidskurven fra null til uendelig (AUC)», «maksimal legemiddelkonsentrasjon i plasma (Cmaks)» og «halveringstiden forbundet med terminal helning ($t_{1/2}$)». Disse er betegnet som «standard parametere».

De farmakokinetiske dataene er presentert i Kubitza SD posteren i figur 7, som viser plasmakonsentrasjonen tidsprofiler etter administrasjon av rivaroksaban i tablettedoser fra 1,25 mg til 80 mg. Det var også gitt 5 mg og 10 mg doser som oral oppløsning, men disse dataene er *ikke* vist i figur 7. Teksten under figur 7 angir at plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban økte proporsjonalt med økende dose etter administrering av tablettedoser på inntil 10 mg. Ved høyere doser var økningen mindre enn proporsjonal, noe som ble antatt å skyldes lav oppløselighet og ufullstendig opptak i kroppen. Teksten for øvrig, herunder estimatet av en halveringstid på 3-4 timer, gjelder for rivaroksaban administrert som *oppløsning*, og ikke tabletter. Fagteamet ville da ha måttet se til figur 7 for å gjøre eventuelle antakelser om halveringstiden av rivaroksaban administrert i tablettform.

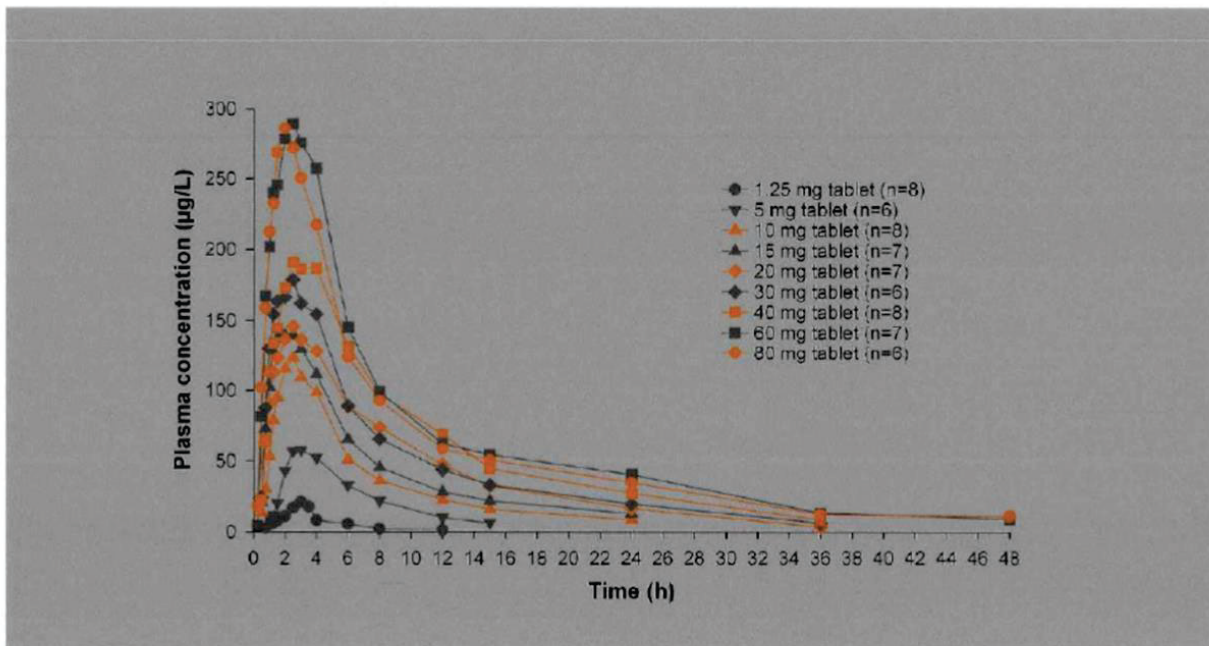


Figure 7: Plasma concentration–time profiles of BAY 59-7939 following administration of 1.25–80 mg tablets; linear scale (geometric mean).

Lagmannsretten legger på bakgrunn av bevisførselen til grunn at partene er enige om at det ikke er mulig å fastslå halveringstiden ut fra målingene i figur 7. Målingene gir imidlertid grunnlag for å trekke kvalifiserte slutninger om halveringstiden. Partene og de sakkyndige vitnene som forklarte seg, var imidlertid uenige om hvilken slutninger om halveringstiden som kunne trekkes ut av figur 7.

Bayers sakkyndige vitner, primært dr. Gerd Mikus, mente at figur 7 ikke ga grunnlag for å si noe om halveringstiden. Han mente at fagteamet ikke ville ha lagt vekt på figuren, men ville ha forholdt seg til teksten, som angir en halveringstid på 3-4 timer for rivaroksaban administrert som oppløsning. Han forklarte at den terminale halveringstiden ville være den samme for tabletter og oppløsning hvis disse var administrert og målt riktig.

Sandoz og Glenmarks sakkyndige ga uttrykk for en annen oppfatning.

Professor Sandset og professor Åsberg ga i sine forklaringer uttrykk for at kurvene i figur 7 stemmer overens med det man kan forvente for en tablett med rask frigivelse. Kurvene for de høyere dosene (fra 10 mg og oppover) viser at distribusjonsfasen er slutt etter ca. 8-12 timer (rød pil i figur 7) og en ren eliminasjonsfase fra 12 til 24 timer. Den terminale halveringstiden – som er den relevante halveringstiden ved gjentatt dosering – skal da bestemmes i perioden 12-24 timer. Avlesning direkte fra kurvene i dette tidsintervallet indikerer en halveringstid på ca. 10-12 timer (den grønne prikkete linjen i figur 7). Figur 7 viser målbare rivaroksaban plasmakonsentrasjoner også etter 24 timer for doser på 10 mg og høyere.

Dr Harder har i en skriftlig erklæring 24. april 2024 gitt uttrykk for den samme oppfatningen av figur 7. Han mener at noen med kjennskap til klinisk farmakologi og kinetikk raskt vil kunne anslå når den terminale fasen begynner, avhengig av dosestørrelse, ved å se på figur 7. I likhet med Sandset og Åsberg, viste han til at konsentrasjonen begynner å falle lineært fra omtrent 8 til 12 timer etter dosering, som indikerer starten på den terminale eliminasjonsfasen. Ved en dose på 30 mg, for eksempel, er konsentrasjonen rundt 60 ng/ml ved 8 timer, som halveres til omtrent 30 ng/ml etter ytterligere cirka 9 timer. Ved en dose på 80 mg blir tidsintervallet enda tydeligere.

Lagmannsretten mener at det ikke er grunn til å se bort fra figur 7, slik dr. Mikus mener. Når Harder posterer angir en halveringstid på 9 til 12 timer, ville fagteamet naturligvis være interessert i alt som kan underbygge den. Fagteamet ville da ha sett at opplysningen i figur 7 indikerer en lengre halveringstiden enn 3-4 timer som star angitt for rivaroksaban gitt som oppløsning, og nærmere den som er angitt i Harder-posteren.

Fagteamet ville så ha vurdert de farmakokinetiske dataene fra Kubitza FD, hvor halveringstiden for rivaroksaban i doser på 10 mg, 20 mg og 30 mg er estimert til 4-6 timer.

Som nevnt i punkt 8.2.3 fikk deltakerne i Kubitza FD rivaroksaban eller placebo i multiple doser i seks trinn: 5 mg én gang daglig, 5 mg to ganger daglig, 5 mg tre ganger daglig og 10 mg, 20 mg og 30 mg to ganger daglig. Behandlingen skjedde på dag 1 og på dag 4-8. De samme farmakokinetiske analyser ble foretatt som i Kubitza SD. Resultatene er presentert i figur 5, som er gjengitt nedenfor.

Figur 5 viser plasmakonsentrasjoner av rivaroksaban for hvert dosetrinn, vist som geometriske gjennomsnitt fra (a) dag 0 til dag 2, og (b) dag 3 til dag 12 hos 61 forsøkspersoner. Under figur 5 er det angitt at C_{max} ble nådd 2,5-4 timer etter administrering, og at halveringstiden for dosen på 5 mg var 5,4 timer. For dosene på 10 mg og 30 mg var gjennomsnittlig halveringstid 5,8 timer, og for dosen på 20 mg var den 3,7 timer.

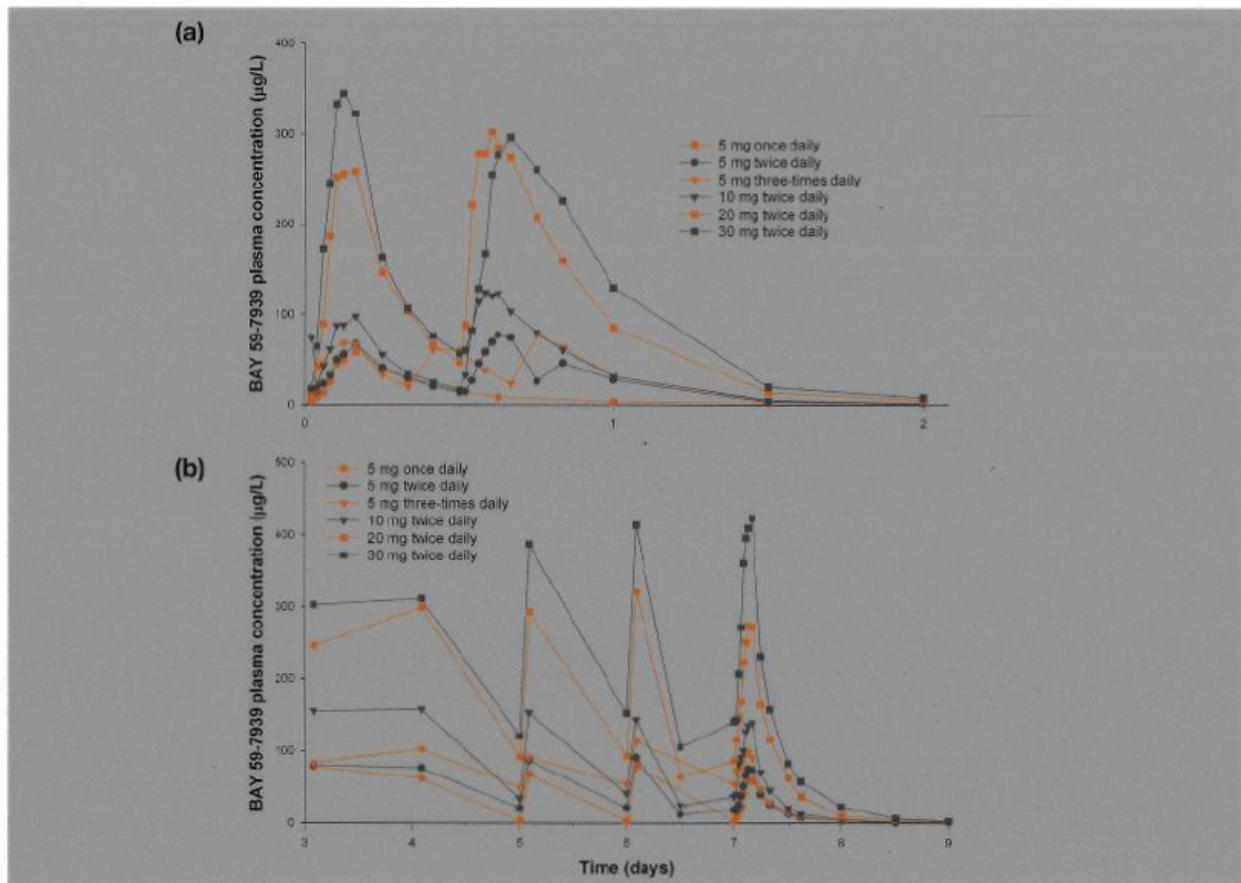


Figure 5: Plasma concentrations of BAY 59-7939 for each dose step, displayed as geometric means from (a) Day 0 to Day 2, and (b) Day 3 to Day 12 in 61 subjects.

Sandoz og Glenmarks sakkyndige vitner, professor Sandset og professor Åsberg sa i sine forklaringer at figur 5 ikke gir like detaljert informasjon for antakelser om halveringstiden som figur 7 i Kubitza SD-posteren. Likevel mente de at opplysningene i figur 5b er forenlige med dataene i figur 7 fra SD-posteren. De mente at figur 5b indikerer at det tar to til tre dager å oppnå steady state, noe som tilsier en terminal halveringstid som er lengre enn den oppgitte på 4 til 6 timer. Basert på tommelfingerregelen om at steady state nås etter omtrent fem terminale halveringstider, tilsier dette en halveringstid på mellom 10 og 14 timer for de høyere dosene.

Bayers sakkyndige vitne, dr. Mikus, hadde derimot en annen vurdering. Han mente at figur 5b er i samsvar med den oppgitte halveringstiden på 3 til 6 timer. Han viste til at siste dose ble administrert på dag 7, og at målingene på dag 8 viser plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban 24 timer etter administrasjon ved steady state. Ifølge hans forklaring gikk plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban etter hver dose tilnærmet tilbake til utgangsnivå (baseline) innen 24 timer, noe som støtter en halveringstid på 3 til 6 timer.

Lagmannsretten mener at fagteamet også ville ha sett på de farmakodynamiske dataene fra Kubitza SD og Kubitza FD, og lagt merke til at det fortsatt var målbare nivåer av rivaroksaban i blodet 24 timer etter inntak av en dose på 30 mg rivaroksaban (ved stabil dosering, altså steady state). Dette gjelder ikke minst fordi det var påvist en nær korrelasjon mellom resultatene av de farmakokinetiske og farmakodynamiske analysene. I posteren fra Kubitza SD heter det om denne korrelasjonen:

Factor Xa inhibition and plasma concentrations were linked by an Emax model with a correlation coefficient of 0.949 (Figure 7).

PT and plasma concentrations had a direct linear relationship, with a correlation coefficient of 0.935, indicating a very close correlation (Figure 8).

Og i posteren fra Kubitza FD heter det:

FXa inhibition and plasma concentrations were linked by an E_max model with a correlation coefficient of 0.950 (n = 1200) (Figure 6).

PT and plasma concentrations had a direct linear relationship, with a correlation coefficient of 0.958 (n = 1592), indicating a very close correlation (Figure 7).

Som nevnt i punkt 8.2.2 ble de farmakodynamiske profilene i Kubitza SD målt 24 timer etter administrasjon av rivaroksaban. De farmakodynamiske effekter ble vurdert ved bruk av «FXa-aktivitet», «protrombintid (PT)», «aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)» og «HepTest». Selektivitet ble vurdert ved å måle faktor IIa- og antitrombin III-aktivitet. Resultatene er i posteren oppsummert slik:

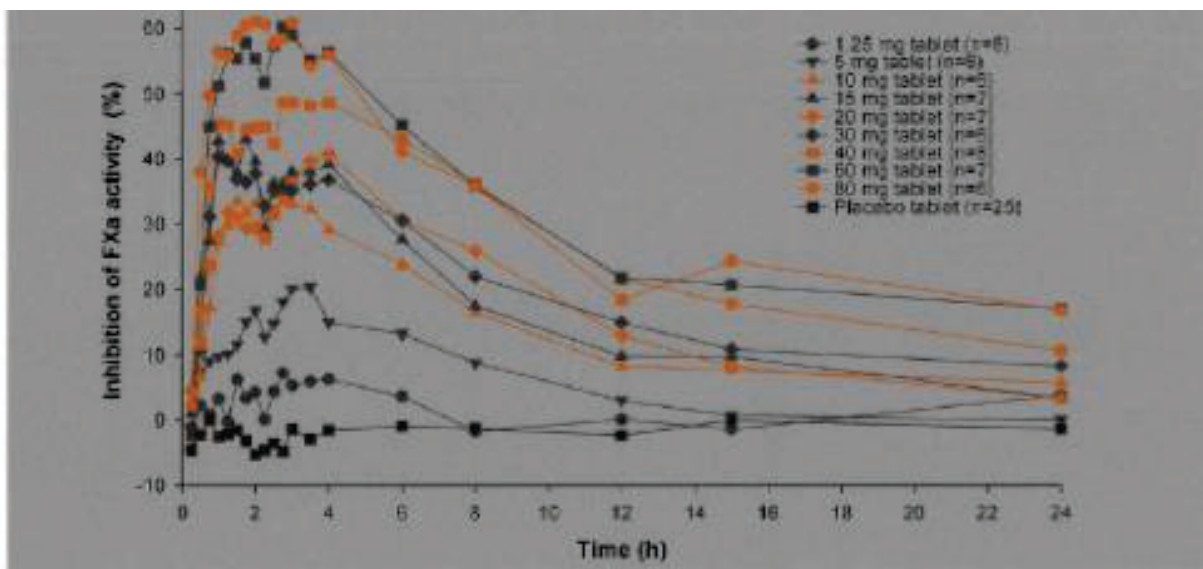
All pharmacodynamic parameters had similar dose-dependent time-response curves, although the magnitude of the curves varied depending on the parameter. Overall, pharmacodynamic parameters were slightly more affected after administration of oral solution than after tablet administration.

Factor Xa Activity and Specificity

Median FXa inhibition ranged from 20% for 5 mg tablets to 61% for 80 mg tablets (Figure 1). The maximum inhibitory effect on FXa activity was observed 1-4 hours after tablet administration, and returned to the normal range (0.7-1.2 U/mL) within 24 hours for doses up to 40 mg. FXa activity remained elevated beyond 24 hours for the 60 mg and 80 mg doses. BAY 59-7939 was specific for FXa and did not affect FIIa (Figure 2) or antithrombin III (Figure 3).

Lagmannsretten mener at tredje setningen («FXa activity remained elevated beyond 24 hours ...») må forstås slik at FXa aktivitet forble *hemmet* utover 24 timer for 60 mg og 80 mg doseringene.

Median prosentvis hemming av FXa-aktivitet etter administrering av placebo eller rivaroksaban tabletter, er representert i figur 1:



Fig

ure 1: Median percentage inhibition of FXa activity after administration of placebo or BAY 59-7939 tablets

I teksten over fremgår det som nevnt at FXa-aktiviteten forble hemmet i mer enn 24 timer ved dosene 60 mg og 80 mg. De sakkyndige Sandset og Åsberg påpekte i sine forklaringer at figuren viser at hemming av FXa-aktivitet utover 24 timer også gjelder for de øvrige dosene av rivaroksaban. Dette var synlig for fagteamet. Lagmannsretten bemerker at Bayer blant annet i studieprotokollen for Odixa HIP-OD studien versjon 1.6 datert 20. juli 2004, med henvisning til Kubitza SD og FD, oppga at det var indikasjoner på at doser på 10, 20, 30 og 40 mg resulterte i minst 10 prosent hemming av faktor Xa etter 24 timer. Studieprotokollen var ikke allmenn

kjent, men uttalelsen i protokollen tyder på at Sandset og Åsbergs observasjoner er i samsvar med det Bayer på det tidspunktet mente.

Resultatene av de farmakodynamiske analysene fra Kubitza FD var i samsvar med funnene i Kubitza SD. De viste at alle farmakodynamiske parametere hadde lignende doseavhengige tid-responskurver, selv om kurvenes størrelse varierte avhengig av hvilken parameter som ble brukt (PT, aPTT eller Hep-test). Maksimal hemming av FXa-aktivitet etter første behandlingsdag med rivaroksaban var også doseavhengig: 22-23 prosent etter 5 mg, 33 prosent etter 10 mg, 56 prosent etter 20 mg og 68 prosent etter 30 mg to ganger daglig administrering. En graf i figur 1 viste at FXa-aktiviteten forble hemmet utover 24 timer ved den høyeste dosen som ble gitt to ganger daglig (30 mg) og 24 timer etter siste dose. Dette samsvarer med plasmakonsentrasjonene, som også var høyere enn baseline 24 timer etter siste administrasjon. Tilsvarende effekter ble observert i målinger av protrombin (figur 2).

Etter lagmannsrettens vurdering ville fagteamet ha vurdert disse dataene som forenlige med de langvarige farmakodynamiske effektene som ble observert ved 30 mg-dosen i Kubitza SD. Som nevnt har Bayer også vist til resultatene fra Kubitza-FD, blant annet i studieprotokollen for Odixa HIP-OD studien, som en indikasjon på FXa hemming utover 24 timer ved ulike doser rivaroksaban.

Samlet sett mener lagmannsretten at fagteamet ville ha vurdert de farmakokinetiske og farmakodynamiske dataene i posterne fra Kubitza SD og Kubitza FD som et vitenskapelig grunnlag for påstanden i posteren fra Harder-studien om en halveringstid for rivaroksaban på 9-12 timer.

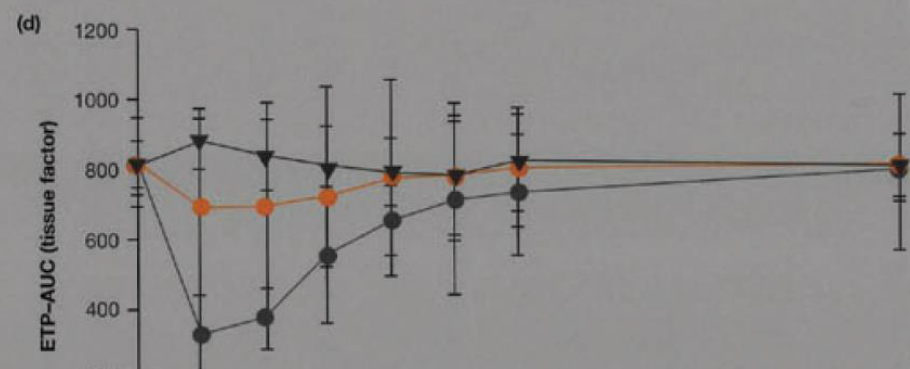
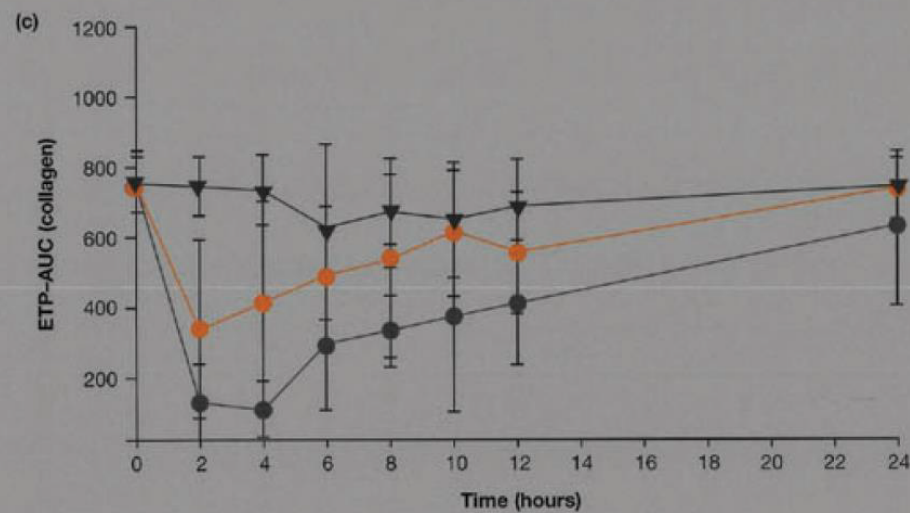
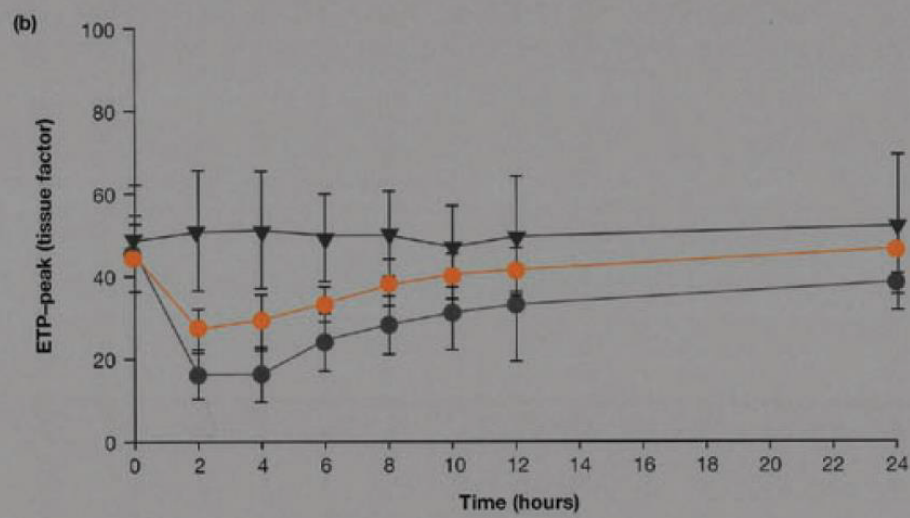
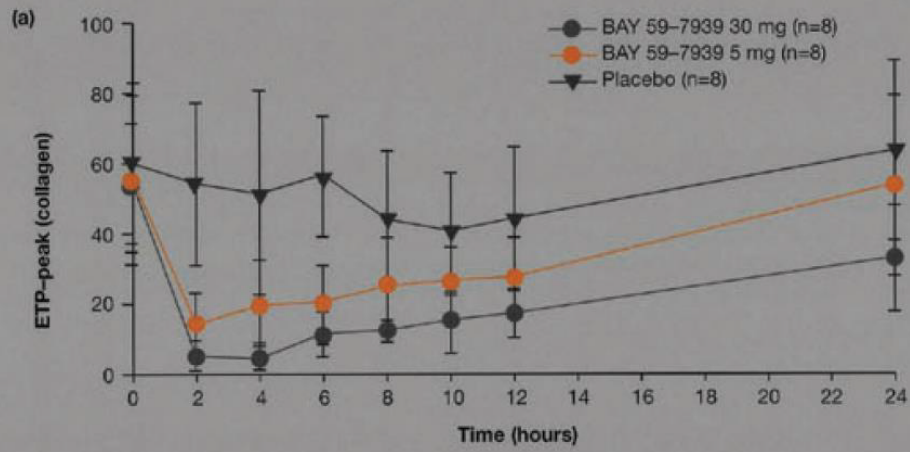
8.4.5.7 Nærmere om de farmakodynamiske dataene i Harder-studien

Etter å ha vurdert resultatene fra Kubitza SD og Kubitza FD, og konstatert at det forelå et vitenskapelig grunnlag for påstanden i Harder-posterens konklusjon om en halveringstid for rivaroksaban på 9-12 timer, ville fagteamet ha sett nærmere på de farmakodynamiske dataene i Harder-studien.

Som nevnt i punkt 8.2.4 ble det brukt tre analyser for å måle trombindannelse: «endogenous thrombin potential» (endogent trombinpotensial – ETP), «platelet-induced thrombin-generation time» (blodplateindusert trombingenereringstid – PITT), og «platelet-induced clotting-time» (blodplateindusert koagulasjonstid – PICT).

Lagmannsretten legger til grunn at fagteamet særlig ville ha vært interessert i ETP-peak- analysene, i lys av konklusjonen om at «enkelte parametere (f.eks. ETP-peak) indikerer en langvarig farmakodynamisk effekt av BAY 59-7939, hvilket indikerer at BAY 59-7939 egner seg for et doseringsregime med én daglig dose».

Resultatene fra ETP-analysene er representert i fire grafer som viser trombinaktivitet, målt som hemming av ETP-peak (figur a og b) og ETP-AUC (området under kurven) (figur c and d) indusert av henholdsvis vevsfaktor (figur a og c) eller kollagen (figur b og d) etter administrering av rivaroksaban eller placebo. Det fremgår at verdiene er gjennomsnitt $\pm$ standardavvik. Grafene viser at trombingenerasjonen i pasienter som fikk rivaroksaban var hemmet sammenlignet med de som mottok placebo.



Inhibition of ETP-peak (a and b) and ETP-AUC (c and d) induced by tissue factor (a and c) or collagen (b and d) after administration of BAY 59-7939 or placebo (values are means $\pm$ standard deviations).

Resultatene av EPC analysen er oppsummert slik:

ETP (peak or AUC) was reduced significantly (compared with placebo profiles) by both the 5 mg and 30 mg doses of BAY 59-7939, with maximum effect at 2-4 hours. Inhibition of ETP-peak and ETP-AUC (induced by tissue factor or collagen) by 30 mg BAY 59-7939 was sustained over 12 hours (Figure 3).

Lagmannsretten bemerker at grafene i figur 3 indikerer at rivaroksaban fortsatt var til stede *etter* 24 timer. Dette ble også påpekt av professor Sandset og professor Åsberg, som la til at dosen fortsatt gir en effekt, ettersom respons overstiger dosen. Grafene inneholder imidlertid feilstolper (error bars) som viser standardavvik, noe som innebærer at målingene ikke nødvendigvis er stabile og konsistente som følge av såkalt «low sample size» (lav deltakerantall) i studien.

Fagteamet ville også ha merket seg at resultatene fra PITT og PICT analysene viste tilsvarende funn, og til følgende oppsummering:

In agreement with other phase I data (Kubitza et al., posters 304 and 310, Antithrombotic therapy II session, ASH 2003), FXa was inhibited dose-dependently after administration of BAY 59-7939. Maximum inhibition was observed 2 hours after treatment (28% and 56% inhibition after treatment with 5 mg and 30 mg BAY 59-7939, respectively). FXa inhibition correlated closely with ETP, as demonstrated by the values of ETP-peak.

Fagteamet vil ha sett dette i sammenheng med korrelasjonsstudiene i Kubitza SD og Kubitza FD, som tidligere omtalt.

Samlet sett mener lagmannsretten at fagteamet ville ha vurdert de farmakodynamiske dataene fra Harder-studien, sammen med dataene fra Kubitza SD og Kubitza FD, slik at rivaroksaban hadde en antikoagulerende effekt, målt ved flere parametere, som varte i 24 timer etter administrasjon av ulike doser rivaroksaban. Fagteamet ville også ha sett at det var påvist en korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen og antikoagulerende effekt.

I lys av dette mener lagmannsretten at fagteamet med rimelighet ville ha ansett det som forståelig at forfatterne bak Harder-studien konkluderte med at rivaroksaban egnet seg for et regime med én gang daglig dosering. Motholdene ville derfor ha ansporet fagteamet til å inkludere et slikt doseringsregime i sine fase II-studier.

8.4.5.8 Rimelig forventning om suksess

Det gjenstående spørsmålet er om fagteamet hadde en rimelig forventning om å lykkes med et doseringsregime basert på én gang daglig dosering av rivaroksaban. Lagmannsretten mener at dette spørsmålet må besvares bekreftende.

Spørsmålet om suksess gjelder hvorvidt én gang daglig dosering ville være både trygg og effektiv. Det forelå ingen tekniske hindringer for et slikt regime. Som nevnt i punkt 8.2 viste alle tre studiene at rivaroksaban var trygt og godt tolerert over et bredt spekter av orale doser, fra 1,25 til 80 mg. En daglig dose på 60 eller 80 mg kunne sannsynligvis være effektiv i behandling og forebygging av trombose i fase II-studier, men slike høye doser kunne også innebære økt risiko for blødning.

Spørsmålet var derfor om dataene ga tilstrekkelig støtte for at en lavere daglig dose kunne gi tilstrekkelig antitrombotisk effekt over 24 timer. Dataene fra Harder og Kubitza ga et rimelig grunnlag for å anta at en daglig dose på 30 mg kunne gi vedvarende effekt gjennom hele døgnet, uten indikasjon på uakseptabel blødningsrisiko. Selv om risiko for utilstrekkelig effekt eller blødning ikke kunne utelukkes helt, var risikoen basert på de foreliggende opplysningene ikke en uakseptabel helserisiko.

Fagteamet ville derfor med rimelighet ha vurdert det som trygt og forsvarlig å gjennomføre en fase II-studie som inkluderte et regime med 30 mg én gang daglig. Følgelig ville det også ha fremstått som nærliggende for fagteamet å iverksette en slik studie.

9 Konklusjon

Lagmannsretten har etter dette kommet til at posterne og abstraktene fra Kubitza SD, Kubitza FD og Harder-studien ville ha ansporet fagteamet, stilt overfor problemet om å frembringe et effektivt doseringsregime for behandling av alle typer tromboemboliske lidelser med virkestoffet rivaroksaban, til å modifisere eller tilpasse den nærmeste tidligere kjente teknikken ved å forsøke en gang daglig dosering av rivaroksaban med en rimelig forventning om å lykkes.

Det følger at patent NO'278 mangler oppfinnelseshøyde, og må kjennes ugyldig.

10 Sakskostnader

Sandoz og Glenmark har vunnet saken fullt ut, og har i utgangspunktet krav på full erstatning for sine sakskostnader – for Sandoz både for tingretten og lagmannsretten, og for Glenmark for lagmannsretten, jf. [tvisteloven §§ 20-9](#) og [20-2 første](#), jf. [andre ledd](#). Lagmannsretten har vurdert, men finner ikke at det foreligger tungtveiende grunner som tilsier at Bayer helt eller delvis bør fritas for sakskostnadsansvaret etter unntaksregelen i [tvisteloven § 20-2 tredje ledd](#), verken for tingretten eller lagmannsretten.

For tingretten har Sandoz krevd erstattet totalt 5 825 715 kroner, med tillegg av rettsgebyr og utgifter til fagkyndige meddommere. Sandoz har refusjonsrett for merverdiavgift, og merverdiavgift skal ikke medregnes. Salærkravet utgjør 5 465 763 kroner, basert på at Sandoz' advokatteam brukte 1135 timer på forberedelse og gjennomføring av saken. Resten av sakskostnadskravet – 359 952 kroner – gjelder honorar til sakkyndige vitner, reise- og oppholdsutgifter for advokatteamet samt oversettelseskostnader.

For lagmannsretten har Sandoz krevd 10 748 943 kroner ekskludert merverdiavgift, med tillegg av rettsgebyr og utgifter til fagkyndige meddommere. Salærkravet utgjør 10 389 998 kroner, basert på at advokatteamet brukte 2039,5 timer til forberedelse og gjennomføring av saken. Resten – 85 800 kroner – er utlegg av samme art som nevnt over.

Glenmark erklærte partshjelp under saksforberedelsen for lagmannsretten, og har derfor kun krav på sakskostnader for lagmannsretten. Det samlede kravet utgjør 6 694 587 kroner. Glenmark har også refusjonsrett for merverdiavgift. Salærkravet er på 5 493 349 kroner, basert på at Glenmarks advokatteam har brukt 1115 timer til forberedelse og gjennomføring av saken. Resten – 1 201 238 kroner – er utlegg i form av honorar til sakkyndige vitner, honorar og utlegg til engasjert patentrådgiver samt reise- og oppholdsutgifter.

Bayer har ikke bestridt nødvendigheten av disse sakskostnadene. Selv om sakskostnadene er høye, mener lagmannsretten at de er nødvendige sett i lys av sakens kompleksitet og omfang. Det vises særlig til at saken har vært teknisk og juridisk krevende, og at bevismateriale har vært omfattende fra begge sider med et stort antall sakkyndigrapporter og en rekke øvrige tekniske dokumenter. Forberedelsene har utvilsomt krevd betydelig innsats fra prosessfullmektigene og sakkyndige vitner. Saken gjelder dessuten betydelige økonomiske verdier, noe som ytterligere underbygger nødvendigheten av kostnadene.

Lagmannsretten er ikke i tvil om at det, gitt sakens kompleksitet og omfang, var nødvendig og hensiktsmessig at arbeidet hos både Sandoz og Glenmark ble utført av flere advokater for å sikre en effektiv gjennomføring.

Lagmannsretten legger derfor Sandoz' og Glenmarks sakskostnadskrav til grunn.

Det er påløpt rettsgebyr for både tingretten og lagmannsretten som Bayer må dekke. Rettsgebyr for tingretten er fastsatt til 20 791 kroner og for lagmannsretten til 49 720 kroner. I tillegg er det påløpet honorar til fagkyndige meddommere i tingretten på 194 360,60 kroner.

Etter dette tilkjennes Sandoz sakskostnader for tingretten, inkludert rettsgebyr og utgifter til fagkyndige meddommere med 6 040 866,60 kroner. Sandoz tilkjennes sakskostnader for lagmannsretten, inkludert rettsgebyr, med 10 798 663 kroner. Glenmark tilkjennes sakskostnader for lagmannsretten med 5 493 349 kroner.

Bayer skal etter det resultatet som lagmannsretten er kommet til, også dekke utgiftene til de fagkyndige meddommerne for lagmannsretten etter regning fra lagmannsretten, jf. [tvisteloven § 20-2 første](#) og [andre ledd](#) og [rettsgebyrloven § 2](#). Disse utgiftene fastsettes i en egen avgjørelse etter regning fra meddommerne, jf. [domstoloven § 105 a](#).

Dommen er enstemmig.

DOMSSLUTNING

1. Patent NO 344 278 B1 er ugyldig.
2. I sakskostnader for tingretten dømmes Bayer Intellectual Property GmbH til å betale 6 040 866,60 – seksmillionerførtitusenåttehundreogsekssekstisekskommaseksti – kroner til Sandoz A/S innen 2 – to – uker fra dommens forkynnelse.
3. I sakskostnader for lagmannsretten dømmes Bayer Intellectual Property GmbH til å betale 10 798 663 – timillionersyvhundreognittiåttetusensekshundreogsekstire – kroner til Sandoz A/S innen 2 – to – uker fra dommens forkynnelse.
4. I sakskostnader for lagmannsretten dømmes Bayer Intellectual Property GmbH til å betale ~~5 493 349 – femmillionerfirehundreognittiretusentrehundreogfortini~~ 6 694 587 – seksmillionersekshundreognittifiretusenfemhundreogåttisyv – kroner til Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB innen 2 – to – uker fra dommens forkynnelse.