

**ØSTRE LANDSRET
KENDELSE**
afsagt den 15. december 2023



Sag BS-5667/2023-OLR
(10. afdeling)

Biogen International GmbH
og
Biogen (Denmark) A/S
(advokat Jeppe Brinck-Jensen for begge)

mod

Viatrix ApS
(advokat Jakob Krag Nielsen og
advokat Maria Pilh Arendsdorf Bengtsen)

og

Sag BS-7310/2023-OLR
(10. afdeling)

Sandoz A/S
(advokat Anders Valentin
og advokat Patris Hajrizaj)

mod

Biogen International GmbH
og
Biogen (Denmark) A/S
(advokat Jeppe Brinck-Jensen for begge)

og

Sag BS-27713/2023-OLR
(10. afdeling)

Sandoz A/S

(advokat Anders Valentin
og advokat Patris Hajrizaj)

mod

Biogen International GmbH
og
Biogen (Denmark) A/S
(advokat Jeppe Brinck-Jensen for begge)

Sø- og Handelsretten har ved kendelse af 20. januar 2023 (sag BS-28336/2022-SHR) vedrørende Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S' anmodning om midlertidigt forbud over for Viatriis ApS bestemt:

"Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S' anmodning om midlertidigt forbud nægtes fremme.

Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S skal inden 14 dage betale 2.459.057,39 kr. i sagsomkostninger til Viatriis ApS.

Sagsomkostningerne bliver forrentet efter rentelovens § 8 a."

Kendelsen (i det følgende "Viatriis-kendelsen") er kæret af Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S.

Sø- og Handelsretten har endvidere ved kendelse af 31. januar 2023 (BS-31825/2022-SHR) vedrørende Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S' anmodning om midlertidigt forbud og påbud over for Sandoz A/S bestemt:

"Hvis Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S senest den 10. februar 2023 stiller sikkerhed på 100.000.000 kr., vil retten meddele følgende forbud og påbud:

Sandoz A/S forbydes at fremstille, udbyde, bringe i omsætning eller anvende lægemidlet Dimethyl fumarat "Sandoz" til behandling af multipel sklerose, hvor dosen af dimethylfumarat, der skal administreres, er 480 mg pr. dag, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe DK/EP 2 653 873 er i kraft.

Sandoz A/S skal tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Dimethyl fumarat "Sandoz" fra alle erhvervsmæssige kunder, herunder koncernforbundne selskaber og apoteker, hvortil levering er foretaget. Kopi af tilbagekaldelserne skal sendes til Biogens advokater.

Sandoz A/S skal afregistrere sin pris for lægemidlet Dimethyl fumarat "Sandoz" i det danske prisregister, www.medicinpriser.dk."

Efter modtagelse af sikkerhed er forbud og påbud meddelt ved Sø- og Handelsrettens kendelse af 3. februar 2023.

Kendelsen (i det følgende "Sandoz-kendelsen") er kæret af Sandoz A/S.

I sag BS-31825/2022-SHR om ophævelse af de ved kendelsen af 3. februar 2023 meddelte forbud og påbud har Sø- og Handelsretten ved kendelse af 26. maj 2023 bestemt:

"Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S frifindes.

Inden 14 dage skal Sandoz A/S betale 100.000 kr. i sagsomkostninger til Biogen International GmbH og 100.000 kr. i sagsomkostninger til Biogen (Denmark) A/S.

Sagsomkostningerne forrentes efter rentelovens § 8 a."

Kendelsen (i det følgende "ophævelseskendelsen") er kæret af Sandoz A/S.

Landsdommerne Katja Høegh, Susanne Lehrer og Johann Herzog samt det sagkyndige medlem Jesper Levin Aamand har deltaget i kæresagerens afgørelse.

Kæremålene, der er blevet sambehandlet, har været behandlet mundtligt.

Påstande

Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S ("Biogen") har i sag BS-7310/2023-OLR (om forbud) og sag BS-27713/2023-OLR (om ophævelse af forbud) over for Sandoz A/S nedlagt påstand om stadfæstelse.

I sag BS-5667/2023-OLR har Biogen over for Viatris ApS nedlagt påstand om, at Viatris ApS forbydes at fremstille, udbyde, bringe i omsætning eller anvende lægemidlet Dimethyl fumarate Mylan i Danmark, jf. markedsføringstilladelsesnumre EU/1/22/1634/001, EU/1/22/1634/002, EU/1/22/1634/003, EU/1/22/1634/004, EU/1/22/1634/005, EU/1/22/1634/006, EU/1/22/1634/007, EU/1/22/1634/008, EU/1/22/1634/009 og EU/1/22/1634/010, til behandling af multipel sklerose, hvor dosen af dimethylfumarat, der skal administreres, er 480 mg pr. dag, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe DK/EP 2 653 873 er i kraft, subsidiært at Viatris ApS forbydes at fremstille, udbyde, bringe i omsætning eller anvende lægemidlet Dimethyl fumarate Mylan i Danmark, jf. markedsføringstilladelsesnumre EU/1/22/1634/001, EU/1/22/1634/002, EU/1/22/1634/003, EU/1/22/1634/004, EU/1/22/1634/005, EU/1/22/1634/006, EU/1/22/1634/007, EU/1/22/1634/008, EU/1/22/1634/009 og EU/1/22/1634/010, til behandling af recidiverende remitterende multipel sklerose, hvor dosen dimet-

hylfumarat, der skal administreres, er 480 mg pr. dag, eller importere eller besidde den til et sådant formål, så længe DK/EP 2 653 873 er i kraft.

Sandoz A/S ("Sandoz") har i sag BS-27713/2023-OLR (om ophævelse af forbud) nedlagt påstand om, at Sø- og Handelsrettens kendelse af 31. januar 2023 ophæves, og har i sag BS-7310/2023-OLR (om forbud) nedlagt påstand om, at Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S' anmodning om midlertidigt forbud nægtes fremme.

Viatriis ApS ("Viatriis") har i sag BS-5667/2023-OLR nedlagt påstand om stadfæstelse, subsidiært at anmodningerne om midlertidige forbud og påbud fremmes mod tilvejebringelse af en af Østre Landsret fastsat sikkerhed.

Om sikkerhedens størrelse har Viatriis anført, at den bør fastsættes til 1 mio. kr.

For landsretten har både Sandoz og Viatriis gjort anbringender gældende om manglende basis, manglende nyhed, manglende opfindeshøjde og utilstrækkelig beskrivelse.

Sandoz har – for så vidt som indsigelserne mod gyldigheden af stridspatentet ikke tages til følge – ikke bestridt, at betingelserne i retsplejelovens § 413 og § 414 for meddelelse af forbud og påbud mod en sikkerhedsstillelse som fastsat af Sø- og Handelsretten er opfyldt.

Viatriis har, jf. nærmere nedenfor om parternes anbringender, gjort gældende, at uanset om indsigelserne mod gyldigheden af stridspatentet ikke tages til følge, skal bredere samfundsmæssige interesser i at undgå opretholdelse af ubegrundede monopoler og heraf følgende højere medicinpriser føre til, at Biogen må henvises til at håndhæve sin ret ved lovens almindelige regler om straf og erstatning, jf. retsplejelovens § 414, stk. 1. Viatriis har ikke i øvrigt bestridt, at betingelserne i retsplejelovens § 413 og § 414 for meddelelse af forbud mod en sikkerhedsstillelse som påstået af Viatriis vil være opfyldt, hvis stridspatentet ikke anses for ugyldigt.

Supplerende sagsfremstilling

Stamansøgningen

Den internationale stamansøgning WO 2008/097596 indeholder følgende patentkrav:

"1. A method of evaluating neuroprotective properties of at least one test compound, the method comprising:

- a) contacting a cell with the at least one test compound,

- b) determining whether the Nrf2 pathway is upregulated in the cell,
- c) determining whether the at least one test compound slows or prevents at least one of demyelination, axonal loss, and neuronal death, and
- d) selecting the test compound as a candidate for treating neurodegeneration in a neurological disease if 1) the Nrf2 pathway is upregulated and, optionally,
- e) further determining whether at least one of demyelination, axonal loss, and neuronal death are prevented or slowed by the compound.

...

8. The method of item 1, further comprising comparing the level of Nrf2 pathway upregulation by the at least one test compound with the level of Nrf2 pathway upregulation by at least one comparator compound.

9. The method of item 8, wherein the at least one comparator compound is selected from dimethyl fumarate and monomethyl fumarate.

...

13. A method of treating a mammal having a neurological disease, comprising:

- a) selecting a test compound according to the method of any one of claims 1-10, and
- b) administering the selected test compound a mammal in need thereof, thereby treating neurodegeneration in the mammal.

14. A method of treating a mammal having a neurological disease by combination therapy, the method comprising:

- a) administering to the mammal a therapeutically effective amount of at least one first compound that upregulates the Nrf2 pathway, and
- b) administering a therapeutically effective amount of at least one second compound that does not upregulate the Nrf2 pathway.

..."

Af beskrivelsen i stamansøgningen fremgår følgende:

" **Nrf2 SCREENING ASSAYS
AND RELATED METHODS AND COMPOSITIONS**

[0001] Provided are certain compounds for treating neurological diseases, including demyelinating neurological diseases, such as, e.g., multiple sclerosis.

[0002] Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease with the autoimmune activity directed against central nervous system (CNS) antigens. The disease is characterized by inflammation in parts of the CNS, leading to the loss of the myelin sheathing around neuronal axons (demyelination), loss of axons, and the eventual death of neurons, oligodendrocytes and glial cells.

[0003] An estimated 2,500,000 people in the world suffer from MS. It is one of the most common diseases of the CNS in young adults. MS is a chronic, progressing, disabling disease, which generally strikes its victims some time after adolescence, with diagnosis generally made between 20 and 40 years of age, although onset may occur earlier. The disease is not directly hereditary, although genetic susceptibility plays a part in its development. Relapsing-remitting MS presents in the form of recurrent attacks of focal or multifocal neurologic dysfunction. Attacks may occur, remit, and recur, seemingly randomly over many years. Remission is often incomplete and as one attack follows another, a stepwise downward progression ensues with increasing permanent neurological deficit.

[0004] Although various immunotherapeutic drugs can provide relief in patients with MS, none is capable of reversing disease progression, and some can cause serious adverse effects. Most current therapies for MS are aimed at the reduction of inflammation and suppression or modulation of the immune system. As of 2006, the available treatments for MS reduce inflammation and the number of new episodes but not all have an effect on disease progression. A number of clinical trials have shown that the suppression of inflammation in chronic MS rarely significantly limits the accumulation of disability through sustained disease progression, suggesting that neuronal damage and inflammation are independent pathologies. Promoting CNS remyelination as a repair mechanism and otherwise preventing axonal loss and neuronal death are some of the important goals for the treatment of MS. For a comprehensive review of MS and its current therapies, see, e.g., McAlpine's *Multiple Sclerosis*, by Alastair Compston et al., 4th edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2006.

[0005] "Phase 2 enzymes" serve as a protection mechanism in mammalian cells against oxygen/nitrogen species (ROS/RNS), electrophiles and xenobiotics. These enzymes are not normally expressed at their maximal levels and, their expression can be induced by a variety of natural and synthetic agents. Nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) is a transcription factor responsible for the induction of a variety of important antioxidant and detoxification enzymes that coordinate a protective cellular response to metabolic and toxic stress.

[0006] ROS/RNS are most damaging in the brain and neuronal tissue, where they attack post-mitotic (i.e., non-dividing) cells such as glial cells, oligodendrocytes, and neurons, which are particularly sensitive to free radicals. This process leads to neuronal damage. Oxidative stress has been implicated in the pathogenesis of a variety of neurodegenerative diseases, including ALS, Alzheimer's disease (AD), and Parkinson's disease (PD). For review, see, e.g., van Muiswinkel et al., *Curr. Drug Targets CNS--Neurol. Disord.*, 2005, 4:267-281. An anti-oxidative en-

zyme under control of Nrf2, NQO1 (NAD(P)H dehydrogenase, quinone (1), was recently reported to be substantially upregulated in the brain tissues of AD and PD subjects (Muiswinkel et al., *Neurobiol. Aging*, 2004, 25:1253). Similarly, increased expression of NQO1 was reported in the ALS subjects' spinal cord (Muiswinkel et al., *Curr. Drug Targets--CNS. Neurol. Disord.*, 2005, 4:267-281) and in active and chronic lesions in the brains of patients suffering from MS (van Horssen et al., *Free Radical Biol. & Med.*, 2006, 41 311-311). These observations indicate that the Nrf2 pathway may be activated in neurodegenerative and neuroinflammatory diseases as an endogenous protective mechanism, indeed, most recently, it has been reported that induced activation of Nrf2-dependent genes by certain cyclopentanone-based compounds (NEPP) counters the toxic effects of metabolic inhibition and ROS/RNS production in the brain and protects neurons from death *in vitro* and *in vivo* (see Satoh et al., *PNAS*, 2006, 103(3):768-773).

[0007] Additionally, many publications have reported neuroprotective effects of compounds in natural plant-derived compounds ("phytochemicals"), including α -tocopherol (vitamin E), lycopene (tomatoes), resveratrol (red grapes), sulforaphane (broccoli), EGCG (green tea), etc. For review, see Mattson and Cheng, *Trends in Neurosci.*, 2006, 29(11):632-639. Originally, the action of these compounds was attributed to their anti-oxidant properties. However, while most anti-oxidants are effective only at high concentrations, at least some of these compounds appear to exert neuroprotective effects at much lower doses. Emerging evidence suggests that these compounds may exert their neuroprotective effects by activating cellular stress-response pathways, including the Nrf2 pathway, resulting in the upregulation of neuroprotective genes. However, the exact mechanism of action of these compounds remains poorly understood.

...

[0009] Provided are methods that comprise at least one of the following methods:

- 1) methods of screening for at least one new candidate compound for treating a neurological disease;
- 2) methods of evaluating neuroprotective properties of at least one drug candidate for treating a neurological disease;
- 3) methods of comparing (e.g., for bioequivalence) at least two pharmaceutical compositions which comprise fumaric acid derivatives;
- 4) methods of treating a neurological disease by administering to the subject in need thereof at least one compound that is partially structurally similar to DMF or MMF; and
- 5) methods of treating a neurological disease by a combination therapy that comprises administration of at least one first compound that upregulates the Nrf2 pathway and at least one second compound that does not upregulate the Nrf2 pathway.

[0010] In some embodiments, the neurological disease is a neurodegenerative disease such as, for example, ALS, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and Huntington's disease. In some embodiments the neurological disease is MS or another demyelinating neurological disease.

...

[0019] In some embodiments method 4 comprises administering to the mammal a therapeutically effective amount of at least one neuro-protective compound having Formula I, II, III, or IV, e.g., a fumaric acid derivative (e.g., DMF or MMF).

...

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

[0026] Figure 1 demonstrates that DMF and MMF are activators of Nrf2 at concentrations within clinical exposure range (cells in culture).

[0027] Figure 2 shows results of RNAi experiments.

[0028] Figure 3 shows evidence of Nrf2 activation by DMF and MMF In vivo.

[0029] Figure 4 shows evidence of Nrf2 activation by DMF and MMF In vivo.

[0030] Fumaric acid esters, such as DMF, have been proposed for treatment of MS (see, e.g., Schimrigk et al., *Eur. J. Neurol.*, 2006, 13(6):604-10; *Drugs R&D*, 2005, 6(4):229-30).

[0031] Provided are, among other things, means for identifying compounds with a new therapeutic modality useful in at least one of multiple neurological indications and, optionally, complementary to other drugs for the treatment of a neurological disease, including a number of currently used immunomodulators.

[0032] DMF is a member of a large group of anti-oxidant molecules known for their cytoprotective and anti-inflammatory properties. These molecules also share the property of the Nrf2 pathway activation. Thus, the finding that DMF activates the Nrf2 pathway in conjunction with the neuroprotective effects of DMF further offers a rationale for identification of structurally and/or mechanistically related molecules that would be expected to be therapeutically effective for the treatment of neurological disorders, such as, e.g., MS.

...

[0039] The terms “therapeutically effective dose” and “therapeutically effective amount” refer to that amount of a compound which results in at least one of prevention or delay of onset or amelioration of symptoms of a neurological disorder in a subject or an attainment of a desired biological outcome, such as reduced neurodegeneration (e.g., demyelination, axonal loss, and neuronal death) or reduced inflammation of the cells of the CNS.

...

Method 2

...

[0050] In other embodiments, particularly those in which the neurological disease is multiple sclerosis or another demyelinating disease, the evaluated at least one drug or drug candidate for a neurological disease is chosen from the following:

...

[0104] A neurological disease in methods 1-5 above can be a neurodegenerative disease such as, for example, ALS, Parkinson’s disease,

Alzheimer's disease, and Huntington's disease. The neurological disease can also be multiple sclerosis (MS), or other demyelinating diseases of the central or peripheral nervous system. In some embodiments the form of MS in methods 1-5 is selected from: relapsing remitting MS (RRMS), secondary progressive MS (SPMS), primary progressive MS (PPMS), and malignant MS (Marburg Variant).

...

[0106] Neurodegenerative diseases are described in, for example, *Neurodegenerative Diseases: Neurobiology, Pathogenesis and Therapeutics*, M. Flint Beal, Anthony E. Lang, Albert C. Ludolph, Cambridge University Press (July 11, 2005). Examples of neurological diseases suitable for the methods described herein include neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and Huntington's disease. Other examples include demyelinating neurological disease including, in addition to MS, the following diseases: acute haemorrhagic leucoencephalomyelitis, Hurst's disease, acute disseminated encephalomyelitis, optic neuritis, Devic's disease, spinal cord lesions, acute necrotizing myelitis, transverse myelitis, chronic progressive myelopathy, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), radiation myelopathy, HTLV-1 associated myelopathy, monophasic isolated demyelination, central pontine myelinolysis, and leucodystrophy (e.g., adrenoleucodystrophy, metachromatic leucodystrophy, Krabbe's disease, Canavan's disease, Alexander's disease, Pelizaeus-Merbacher disease, vanishing white matter disease, oculodentodigital syndrome, Zellweger's syndrome), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP), Leber's optic atrophy, and Charcot-Marie-Tooth disease.

[0107] Additional examples of diseases suitable for the methods described herein include polyneuritis and mitochondrial disorders with demyelination. These disorders may be co-presented with, and possibly aggravated by diabetes, e.g., insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM; type I diabetes), or other diseases.

[0108] A test compound may be further assayed in an animal model of MS, known as Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) (Tuohy et al., *J. Immunol.*, 1988, 141:1126-1130, Sobel et al. *J. Immunol.*, 1984, 132:2393-2401, and Traugott, *Cell Immunol.*, 1989 119:114-129). Chronic relapsing EAE provides a well established experimental model for testing agents that would be useful for the treatment of MS. The mouse EAE is an induced autoimmune demyelinating disease with any similarities to human MS in its clinical manifestations. In both EAE and MS, clinical disease is associated with blood-brain barrier (BBB) dysfunction, infiltration of central nervous system by mononuclear cells (mainly macrophages and T lymphocytes, and serum products), and demyelination (Baker et al. *J. Neuroimmunol.*, 1990, 28:261; Butter et al., *J. Neurol. Sci.*, 1991, 104:9; Harris et al., *Ann. Neurol.*, 1991, 29:548; Kermonde et al., *Brain*, 1990, 113:1477).

[0109] Clinical signs of MS and demyelinating pathology in EAE result from immunization with CNS myelin proteins or peptides (e.g., MBP, PLP, and MOG) under Th1 conditions (direct immunization model), or by adoptive transfer of CNS antigen-specific Th1 cells (adoptive transfer model) ... EAE has been used to evaluate new therapeutic

approaches to T-cell-mediated autoimmune disease because of the clinical and histopathological similarities to the human demyelinating MS.

...

[0111] A compound may be optionally tested in at least one additional animal model (see, generally, *Immunologic Defects in Laboratory Animals*, eds. Gershwin et al., Plenum Press, 1981), for example, such as the following: the SWR X NZB (SNF1) mouse model (Uner et al., *J. Autoimmune Disease*, 1998, 11(3):233-240), the KRN transgenic mouse (K/BxN) model (Ji et al., *Immunol. Rev.*, 1999, 69:139); NZB X NZW (B/W) mice, a model for SLE (Riemekasten et al., *Arthritis Rheum.*, 2001, 44(10):2435-2445); the NOD mouse model of diabetes (Baxter et al., *Autoimmunity*, 1991, 9(1):61-67), etc.); or mouse models of multiple sclerosis (see, e.g., Linker et al., *Eur. J. Immunol.*, 2002, 8(6):620-624, and Eugster et al., *Nat. Med.*, 1999, 29:626-632; and Gold et al., *Brain*, 2006, 129:1953-1971).

[0112] Preliminary doses, for example, as determined in animal tests, and the scaling of dosages for human administration is performed according to art-accepted practices. Toxicity and therapeutic efficacy can be determined by standard pharmaceutical procedures in cell cultures or experimental animals, e.g., for determining the LD₅₀ (the dose lethal to 50% of the population) and the ED₅₀ (the dose therapeutically effective in 50% of the population). The dose ratio between toxic and therapeutic effects is the therapeutic index and it can be expressed as the ratio LD₅₀/ED₅₀. In some embodiments compositions that exhibit large therapeutic indices are used.

[0113] The therapeutically effective dose can be estimated initially from cell culture assays. A dose may be formulated in animal models to achieve a circulating plasma concentration range that includes the IC₅₀ (i.e., the concentration of the therapeutic compound which achieves a half-maximal inhibition of symptoms) as determined in cell culture assays or animal models. Levels in plasma may be measured, for example, by ELISA or HPLC. The effects of any particular dosage can be monitored by a suitable bioassay. Examples of dosages are: about 0.1 x IC₅₀, about 0.5 x IC₅₀, about 1 x IC₅₀, about 5 x IC₅₀, 10 x IC₅₀, about 50 x IC₅₀, and about 100 x IC₅₀.

[0114] The data obtained from the in vitro assays or animal studies can be used in formulating a range of dosages for use in humans. Therapeutically effective dosages achieved in one animal model can be converted for use in another animal, including humans, using conversion factors known in the art (see, e.g., Freireich et al., *Cancer Chemother. Reports*, 1966, 50(4):219-244 and Table 2 for Equivalent Surface Area Dosage Factors).

Table 2

To: From:	Mouse (20 g)	Rat (150 g)	Monkey (3.5 kg)	Dog (8 kg)	Human (60 kg)
Mouse	1	1/2	1/4	1/6	1/12
Rat	2	1	1/2	1/4	1/7
Monkey	4	2	1	3/5	1/3
Dog	6	4	3/5	1	1/2
Human	12	7	3	2	1

[0115] In some embodiments the dosage of such compounds lies within a range of circulating concentrations that include the ED₅₀ with little or no toxicity. In some embodiments the dosage varies within this range depending upon the dosage form employed and the route of administration utilized. Generally, a therapeutically effective amount may vary with the subject's age, condition, and sex, as well as the severity of the medical condition in the subject. Examples of pharmaceutically acceptable dosages for compounds described herein are from 1 µg/kg to 25 mg/kg, depending on the compounds, severity of the symptoms and the progression of the disease. The appropriate therapeutically effective doses can be selected by a treating clinician and in some embodiments range approximately from 1 µg/kg to 20 mg/kg, from 1 µg/kg to 10 mg/kg, from 1 µg/kg to 1 mg/kg, from 10 µg/kg to 1 mg/kg, from 10 µg/kg to 100 µg/kg, from 100 µg to 1 mg/kg. Additionally, certain specific dosages are indicated in the Examples.

[0116] For DMF or MMF, an effective amount can range from 1 mg/kg to 50 mg/kg (e.g., from 2.5 mg/kg to 20 mg/kg or from 2.5 mg/kg to 15 mg/kg). Effective doses will also vary, as recognized by those skilled in the art, dependent on route of administration, excipient usage, and the possibility of co-usage with other therapeutic treatments including use of other therapeutic agents. For example, an effective dose of DMF or MMF to be administered to a subject orally can be from about 0.1 g to 1 g per day, 200 mg to about 800 mg per day (e.g., from about 240 mg to about 720 mg per day; or from about 480 mg to about 720 mg per day; or about 720 mg per day). For example, the 720 mg per day may be administered in separate administrations of 2, 3, 4, or 6 equal doses.

[0117] The dosage may be determined by a physician and adjusted, as necessary, to suit observed effects of the treatment. The compositions may be given as a bolus dose, to maximize the circulating levels for the greatest length of time after the dose. Continuous infusion may also be used after the bolus dose.

...

[0119] A pharmaceutical composition is formulated to be compatible with its intended route of administration. Methods to accomplish the administration are known in the art. "Administration" is not limited to any particular delivery system and may include, without limitation, parenteral (including subcutaneous, intravenous, intramedullary, intraarticular, intramuscular, or intraperitoneal injection), rectal, topical, transdermal, or oral (for example, in capsules (e.g., as powder, granules, microtablet, micropellets, etc.), suspensions, or tablets). Examples of some of formulations containing DMF and/or MMF are given in, e.g., US Patents Nos. 6,509,376, and 6,436,992.

...

EXAMPLES

Example 1

[0122] Human colon carcinoma DLD1 cells were treated with DMF or MMF at indicated concentrations (5,15, or 50 μM) for 16 hours, rinsed with PBS, and harvested into reducing SDS sample buffer. The lysates were subjected to SDS PAGE and the separated proteins were electrophoretically transferred onto nitrocellulose membranes for Western blot analysis. To detect Nrf2 and NQO1, the membranes were incubated with the respective primary antibodies overnight at 4°C, washed, and incubated with peroxidase-conjugated secondary antibodies followed by the chemiluminescent peroxidase substrate. Detection of the target protein band luminescence and image acquisition were done using CCD-equipped imaging station Kodak2000R. The results shown in Figure 1, demonstrate that DMF and MMF are potent activators of Nrf2 at concentrations within clinical exposure range.

Example 2

[0123] DLD1 cells were grown in MEM supplemented with 10% fetal bovine serum. The cells were transfected with the indicated siRNA's using the Lipofectamine reagent (Invitrogen) according to the manufacturer's instructions and 30 hrs later stimulated with 30 μM DMF for 40 hours. The cells were harvested and processed for Western blotting analysis of Nrf2 and NQO1 levels as described in Example 1. Sources and the identity of reagents used in Examples 1 and 2 are specified Table 3 below:

	Target	Reagent	Source/Sequence	Vendor
Primary Antibody	Nrf2	Nrf2 (T-19)	goat polyclonal antibody	Santa Cruz Biotechnology
	Keap1	Keap1 (E-20)	goat polyclonal antibody	Santa Cruz Biotechnology
	NQO1	NQO1 (A180)	mouse monoclonal antibody	Santa Cruz Biotechnology
	GAPDH	Anti-GAPDH	mouse monoclonal antibody	Ambion
Secondary antibody	anti-mouse	HRP-Mouse IgG	sheep	Amersham Biosciences
	anti-rabbit	HRP-Rabbit IgG	donkey	Amersham Biosciences
	anti-Goat	HRP-Goat IgG	Bovine	Santa Cruz Biotechnology
siRNA	Nrf2	Nrf2-2	UCAUUGAACUGC UCUUUGGUU (antisense) (SEQ ID NO:17)	Dharmacon
	Keap1	Keap1-1	GAAUUAAGGCGG UUUGUCCUU (antisense) (SEQ ID NO:18)	Dharmacon

[0124] The results are shown in Figure 2 (for ease of representation, the image of the Western blot is turned upside down). The results demonstrate that DMF-induced upregulation of NQO1 requires Nrf2 and can be mimicked by activation of Nrf2 through repression of Keap1. Therefore, DMF acts as an Nrf2 agonist causing cellular accumulation of Nrf2 and Nrf2 target gene expression.

Example 3

[0125] For induction of EAE, mice received s.c. injections in the flanks and tail base of 50 µg MOG 35-55 peptide in PBS emulsified in an equal volume of complete Freund's adjuvant (CFA) containing Mycobacterium tuberculosis H37RA (Difco, Detroit MI, USA) at a final concentration of 0.5 mg/ml. Two injections of pertussis toxin (List Biological Laboratories Inc., California, USA; 200 ng per mouse i.p) were given on days 0 and 2.

[0126] DMF and MMF was diluted in 200 µl 0.08% Methocel/H₂O as vehicle and administered by oral gavage starting from day 3 post immunization (p.i) until termination. Each treatment group consisted of 8 animals: vehicle alone as a negative control, 5 mg/kg body weight DMF twice a day, 15 mg/kg body weight DMF twice a day, 15 mg/kg body weight MMF twice a day. The compounds were obtained via Fumapharm AG. Oral gavage was used to ensure exact dosing and to avoid compound degradation.

[0127] Spinal cord tissues were fixed in 4% paraformaldehyde and embedded in paraffin. Slides were deparaffinized and rehydrated in graded alcohol solutions. Antigen retrieval was performed by immersing the slides in 10 mM Citrate, pH 6.0 for 20 minutes in a pressure cooker at 120 C (Pascal, Dako Cytomation).

[0128] Immunohistochemistry was performed using the Dako autostainer as follows. Endogenous peroxidase was quenched by a 10 minute incubation in 3% H₂O₂/ Methanol. The rabbit anti Nrf2 antibody C-20 (sc-722, Santa Cruz Biotechnology) was added at a 1:250 dilution in Dako Diluent with Background Reducing Components (Dako # S3022) C-20 antibody was detected using the Envision anti rabbit labeled polymer-HRP (Dako #K4003) and DAB (Vector Labs #SK-4100) was used as the chromogenic substrate. Morphometric analysis of Nrf2 immunostaining was performed using Imaged software from NIH (<http://rsb.info.nih.gov/ii/>).

[0129] The results, shown in Figures 3 and 4, demonstrate MMF and DMF activation of Nrf2 in vivo.

[0130] All publications and patent documents cited herein are incorporated by reference in their entirety. To the extent the material incorporated by reference contradicts or is inconsistent with the present specification, the present specification will supersede any such material."

Kendt teknik

Parterne er enige om, at nærmeste kendte teknik udgøres af præsentationen af L. Kappos m.fl., "Efficacy of novel oral single-agent Fumarate, BG00012, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase II study", ("Kappos D11-A3"), idet Viatrix har gjort gældende, at den opdaterede udgave af præsentationen, som blev præsenteret på ECTRIMS-konferencen i 2006 (herafter "ECTRIMS-præsentationen"), tillige er en del af nærmeste kendte teknik.

ECTRIMS-præsentationen indeholder følgende 23 slides:

"

**BG00012, a novel oral fumarate,
is effective in patients with
relapsing-remitting multiple sclerosis**

L. Kappos, D.H. Miller, D.G. MacManus, R. Gold,
E. Havrdova, V. Limmroth, C.H. Polman,
K. Schmierer, T.A. Yousry, M. Yang, M. Eraksoy,
E. Meluzinova, I. Rektor, G. O'Neill

COC(=O)C=C(C)C(=O)OC

Study sponsored by Biogen Idec, Inc. and Fumapharm AG

Slide 1

Background

- ❖ Significant unmet need for multiple sclerosis (MS) therapies
 - ❖ ~30% relapse reduction by interferon and glatiramer acetate therapies¹⁻⁴
 - ❖ Low adherence
 - ❖ Injection-related side effects and fear of self-injection¹⁻⁵
- ❖ Fumaric acid esters (FAEs) may have both anti-inflammatory and neuroprotective effects:
 - ❖ In vitro experiments have shown that FAEs can influence the expression of cytokines and adhesion molecules thought to be involved in the inflammatory cascade (e.g. IL-4, IL-2, TNF- α , E-selectin)⁶⁻⁸
 - ❖ In addition, preliminary data have also implicated DMF in the regulation of a pathway for detoxification that is central to protection of cells from metabolic and inflammatory stress⁹

¹IFNB MSSG. *Neurology*. 1993;43:655-661. ²Johnson KP et al. *Neurology*. 1995;45:1266-1276. ³Jacobs LD et al. *Ann Neurol*. 1996;39:285-294. ⁴PRI-SMS. *Lancet*. 1998;352:1498-1504. ⁵Mohr DC et al. *Ann Behav Med*. 2001;23:125-132. ⁶Ockenfels HM et al. *Br J Dermatol*. 1998;139:390-395. ⁷Loewe R et al. *J Immunol*. 2002;168:4781-4787. ⁸Loewe R et al. *J Invest Dermatol*. 2001;117:1363-1368. ⁹Wiennicki A et al. *J Neuroimmunol*. 2005;166:132-143.

Slide 2

Fumaric Acid Therapy Experience in Immune Disorders

- ❖ Orally bioavailable
- ❖ Successfully used for long-term treatment of psoriasis¹⁻³
- ❖ Reduced gadolinium-enhancing (Gd+) lesions in an observational study in 10 patients with relapsing-remitting (RR) MS⁴



¹Nieboer C et al. *Dermatologica*. 1990;181:33-37. ²Altmeyer PJ et al. *J Am Acad Derm*. 1994;30:977-981. ³Mrowietz U et al. *Br J Dermatol*. 1998;138:458-460. ⁴Schimrigk S et al. *Eur J Neurol*. 2006;13:604-610.

Slide 3

BG00012

- ❖ Second-generation fumaric acid
- ❖ Active ingredient is dimethyl fumarate
- ❖ Enteric-coated microtablets designed to improve gastrointestinal tolerability
- ❖ Demonstrated efficacy and tolerability in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis¹⁻²

¹Langner A et al. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:P193. Abstract P2787. ²Mrowietz U et al. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:P182. Abstract P2743.

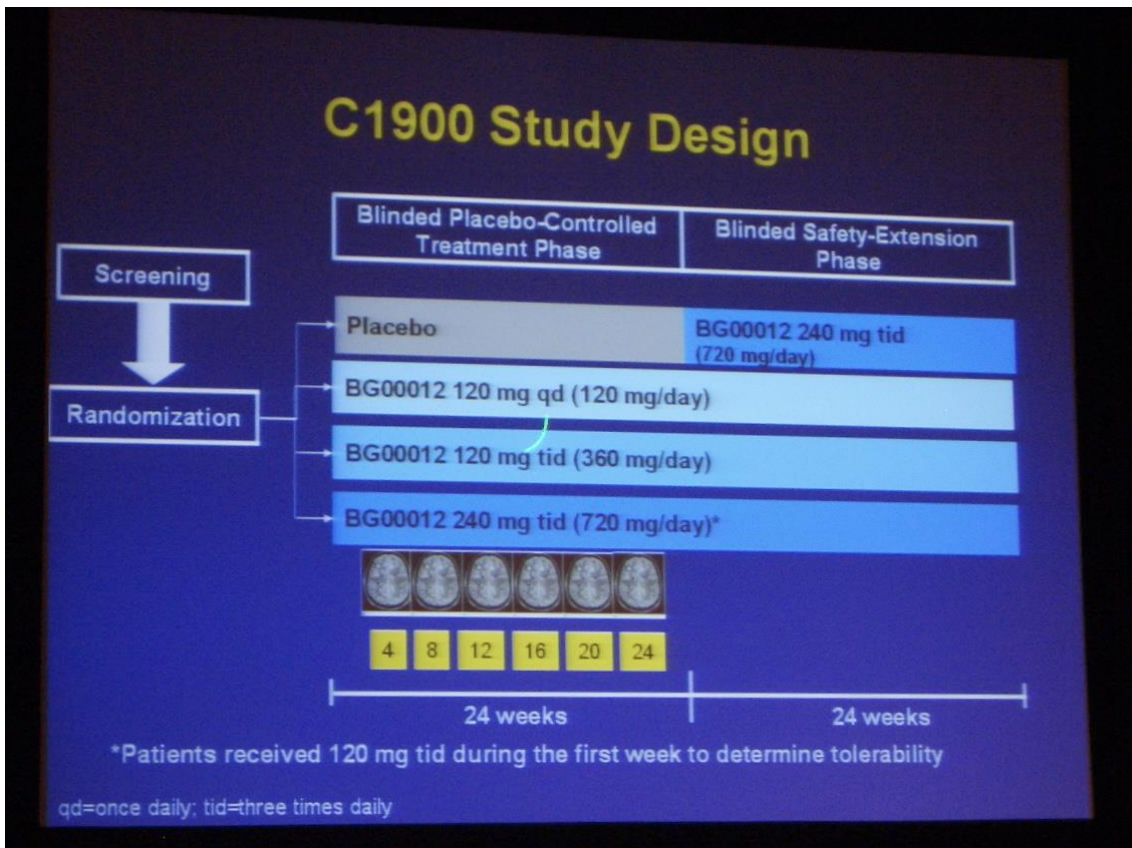
Slide 4

Phase 2 Safety, Efficacy, and Dose-Ranging Study in RRMS (C1900)

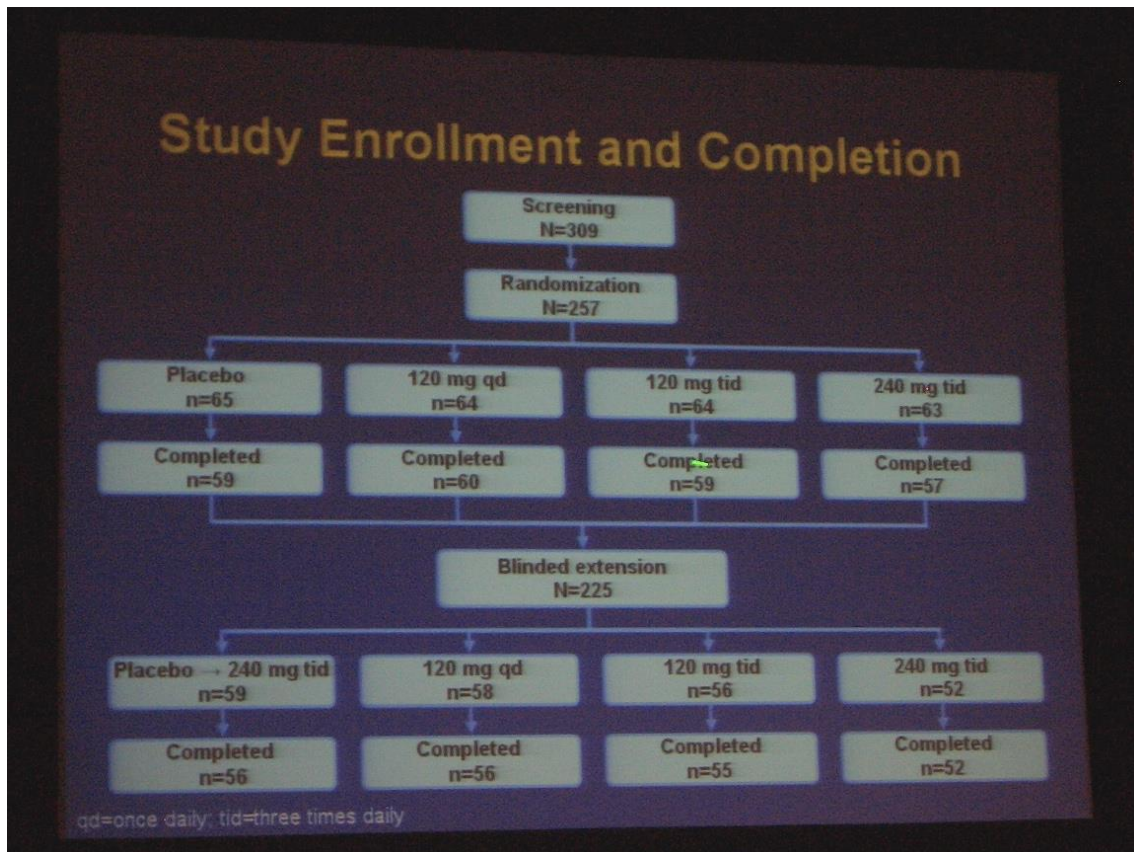
- ❖ Objective
 - ❖ To determine the efficacy of 3 doses of BG00012 on brain lesion activity in patients with RRMS
- ❖ Inclusion criteria
 - ❖ Patients 18 to 55 years of age (inclusive) with:
 - ❖ Confirmed diagnosis of RRMS per McDonald criteria¹
 - ❖ Baseline Expanded Disability Status Scale score between 0 and 5.0 (inclusive)
 - ❖ ≥ 1 relapse within 12 months prior to randomization OR evidence of Gd⁺ lesions within 6 weeks of randomization
- ❖ End points
 - ❖ Total number of new Gd⁺ lesions on MRI scans performed at weeks 12, 16, 20, and 24
 - ❖ Cumulative number of new Gd⁺ lesions (week 4 to week 24)
 - ❖ Number of new/newly enlarging T2-hyperintense lesions (week 24)
 - ❖ Number of new T1-hypointense lesions (week 24)
 - ❖ Annualized relapse rate

MacDonald et al. Ann Neurol. 2001; 50:123-132

Slide 5



Slide 6



Slide 7

Baseline Patient Characteristics

	Treatment Group			
	Placebo n=65	120 mg qd n=64	120 mg tid n=64	240 mg tid n=63
Age, mean years (\pm SD)	35.9 (8.3)	34.8 (10.2)	36.3 (9.5)	37.3 (9.1)
Relapse history, median				
Previous 1 yr	1	1	1	1
Previous 3 yrs	2	2	2	3
EDSS score, mean (\pm SD)	2.67 (1.23)	2.52 (1.11)	2.51 (1.02)	2.87 (1.33)
No. of Gd+ lesions, mean (\pm SD)	1.6 (6.6)	1.4 (2.1)	2.5 (4.2)	1.3 (3.4)

EDSS=Expanded Disability Status Scale; Gd+=gadolinium-enhancing; qd=once daily; SD=standard deviation; tid=three times daily

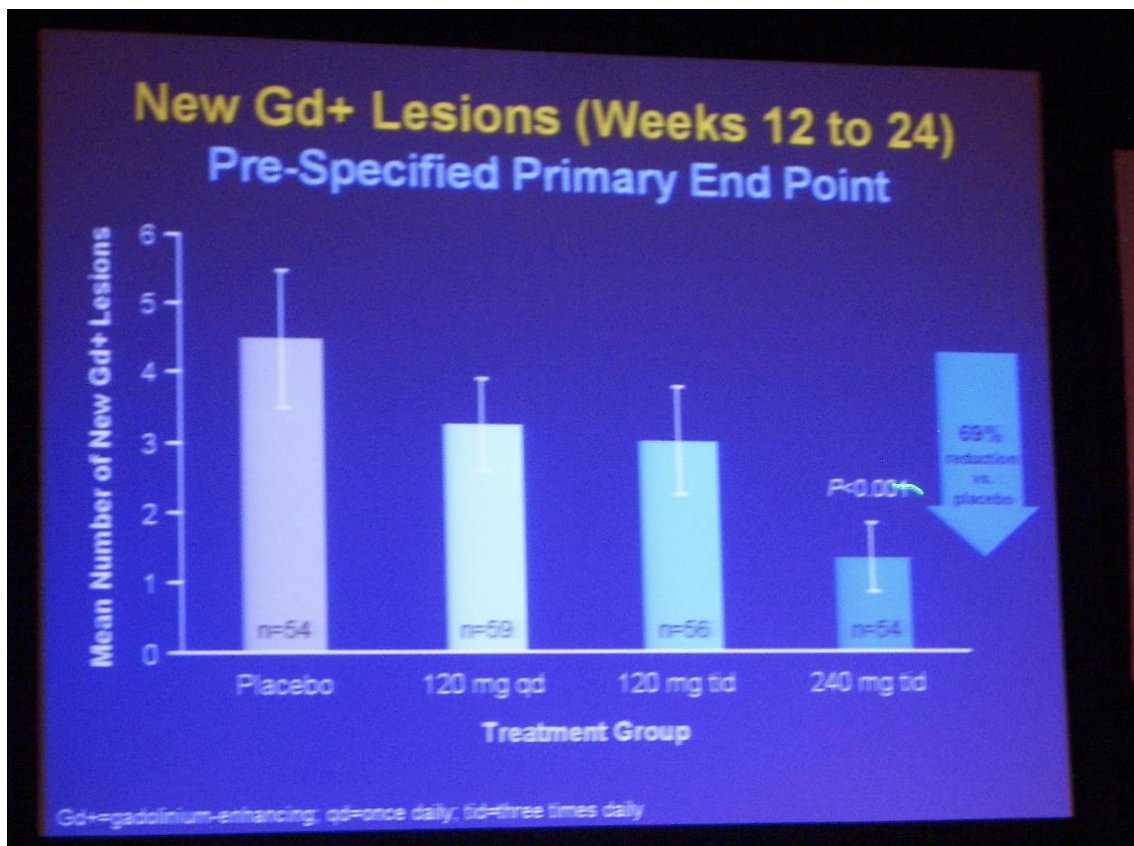
Slide 8

Treatment Discontinuations

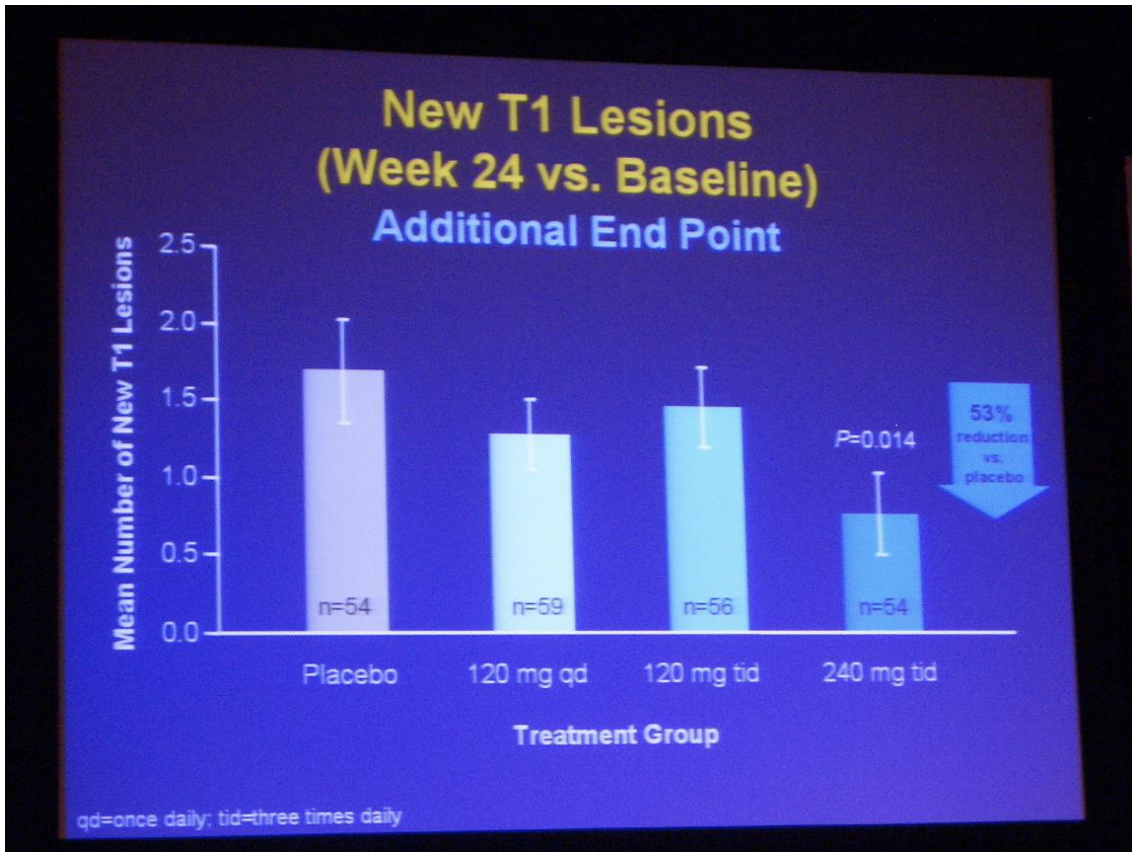
	Treatment Group			
	Placebo*	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid
Months 0 to 6	n=65	n=64	n=64	n=63
Discontinuations, n (%)	6 (9)	6 (9)	8 (13)	10 (16)
Due to AEs / intolerance	1 (2)	5 (8)	7 (11)	8 (13)
Months 7 to 12	n=59	n=58	n=56	n=52
Discontinuations, n (%)	9 (14)	2 (3)	3 (5)	1 (2)
Due to AEs / intolerance	6 (10)	0 (0)	2 (3)	1 (2)

AEs = adverse events; qd=once daily; tid=three times daily
*Patients received 55000(1.24) mg tid during months 7 to 12

Slide 9



Slide 10



Slide 11

Relapses (Weeks 0 to 24) Additional End Point

	Treatment Group			
	Placebo n=65	120 mg qd n=64	120 mg tid n=64	240 mg tid n=63
Annualized relapse rate (95% CI)*	0.65 (0.43, 1.01)	0.42 (0.24, 0.71)	0.78 (0.52, 1.16)	0.44 (0.26, 0.76) [†]
% relapsing patients	25	17	31	19

CI=confidence interval; qd=once daily; tid=three times daily
* ITT population, rate adjusted for number of relapses in 12 months prior to study
[†] 32% reduction vs placebo, n.s.

Slide 12

Relapses

Total and Open-label BG00012 Experience*

	Treatment Group†			
	Placebo → 240 mg tid	120 mg qd	120 mg tid	240 mg tid
Weeks 0 to 48	n=59	n=58	n=56	n=52
Annualized relapse rate	0.41	0.29	0.59	0.28
% relapsing patients	32	24	43	23
Weeks 25 to 48	n=59	n=58	n=56	n=52
Annualized relapse rate	0.29	0.26	0.46	0.17
% relapsing patients	12	14	23	8
% reduction vs. weeks 0 to 24	52	18	26	58

qd=once daily, tid=three times daily

*Only patients who continued to be dosed in the safety-extension phase were included in the analysis.

†Patients in Placebo → 240 mg tid group treated with BG00012 for 6 months, all others treated with BG00012 for 12 months.

Slide 13

Efficacy Conclusions

- ❖ BG00012 significantly reduced brain lesion activity as measured by MRI in a dose-dependent manner
 - ❖ 69% reduction in Gd+ lesions (240 mg tid vs. placebo)
 - ❖ 48% reduction in new/enlarging T2 lesions
 - ❖ 53% reduction in new T1 lesions
- ❖ BG00012 is associated with a trend toward reduced annualized relapse rate
 - ❖ 32% reduction (240 mg tid vs. placebo)
 - ❖ Study was not powered for this end point

Slide 14

Serious Adverse Events Months 0 to 6

No. (%) Patients with SAE	Treatment Group			
	Placebo n=65	120 mg qd n=64	120 mg tid n=64	240 mg tid n=63
Total	8 (12)	4 (6)	7 (11)	7 (11)
Nervous system (MS)	5 (8)	4 (6)	6 (9)	5 (8)
Infections	0	0	1 (2)	0
Neoplasms	1 (2)	0	0	0
Ear/labyrinth	1 (2)	0	0	0
Vascular	0	0	1 (2)	0
Gastrointestinal	0	0	0	1 (2)
Renal/urinary	0	0	0	1 (2)
Injury	1 (2)	0	0	0

MS=multiple sclerosis; qd=once daily; SAE=serious adverse event; tid=three times daily

Slide 15

Serious Adverse Events Months 7 to 12

No. (%) Patients with SAE	Treatment Group			
	Placebo → 240 mg tid n=69	120 mg qd n=58	120 mg tid n=56	240 mg tid n=52
Total	5 (8)	6 (10)	7 (13)	3 (6)
Nervous system (MS)	5 (8)	4 (7)	5 (9)	3 (6)
Musculoskeletal	1 (2)	0	1 (2)	0
Infections	0	1 (2)	0	0
Neoplasms	0	1 (2)	0	0
Renal/urinary	1 (2)	0	0	0
Reproductive system	0	0	1 (2)	0
General/administration	1 (2)	0	0	0

MS=multiple sclerosis; qd=once daily; SAE=serious adverse event; tid=three times daily

Abdominal pain: 3 patients in Placebo → 240 mg tid up to treated with B300012 for 6 months; all 6 were treated with B300012 for 12 months

Abdominal pain: 5 patients in 120 mg qd up to treated with B300012 for 6 months; all 5 were treated with B300012 for 12 months

Abdominal pain: 3 patients in 120 mg tid up to treated with B300012 for 6 months; all 3 were treated with B300012 for 12 months

Abdominal pain: 10 patients in 240 mg tid up to treated with B300012 for 6 months; all 10 were treated with B300012 for 12 months

Slide 16

Adverse Events (% of Patients)* Months 0 to 6

Primary SOC	Preferred Term	Treatment Group			
		Placebo n=65	120 mg qd n=64	120 mg tid n=64	240 mg tid n=63
Total		75	86	92	87
Vascular	Flushing	9	53	48	40
	Hot flush	0	8	2	10
CNS	MS relapse	25	17	31	19
	Headache	11	8	17	21
Infections	Nasopharyngitis	15	11	9	11
Gastrointestinal	Nausea	8	2	14	16
	Abdominal pain upper	3	8	6	14
	Diarrhea	5	9	8	11
	Abdominal pain	0	3	3	10
Skin	Pruritus	8	9	8	10

CNS=central nervous system; MS=multiple sclerosis; qd=once daily; SOC=system organ class; tid=three times daily
*Occurring in ≥10% of any BG00012 treatment group.

Slide 17

Adverse Events (% of Patients)* Months 7 to 12

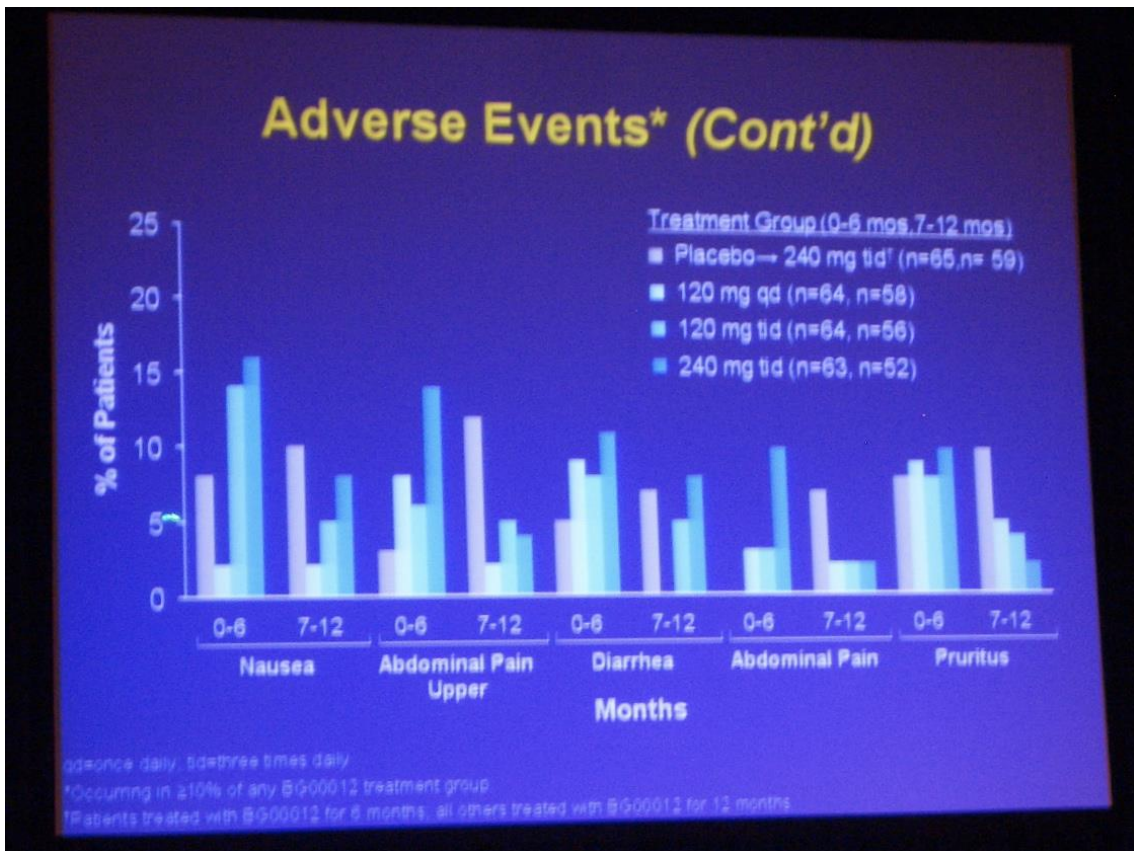
Primary SOC	Preferred Term	Treatment Group			
		Placebo → 240 mg tid n=59	120 mg qd n=58	120 mg tid n=56	240 mg tid n=52
Total		88	72	88	83
Vascular	Flushing	36	9	11	12
	Hot flush	5	2	4	10
CNS	MS relapse	12	16	25	12
	Headache	10	3	7	6
Infections	Nasopharyngitis	10	17	16	19
Gastrointestinal	Nausea	10	2	5	8
	Abdominal pain upper	12	2	5	4
	Vomiting	10	0	0	2
Skin	Pruritus	10	5	4	2

CNS=central nervous system; MS=multiple sclerosis; qd=once daily; SOC=system organ class; tid=three times daily
*Occurring in ≥10% of patients in any BG00012 treatment group
†Patients in Placebo → 240 mg tid group treated with BG00012 for 6 months; all others treated with BG00012 for 12 months.

Slide 18



Slide 19



Slide 20

Safety Conclusions

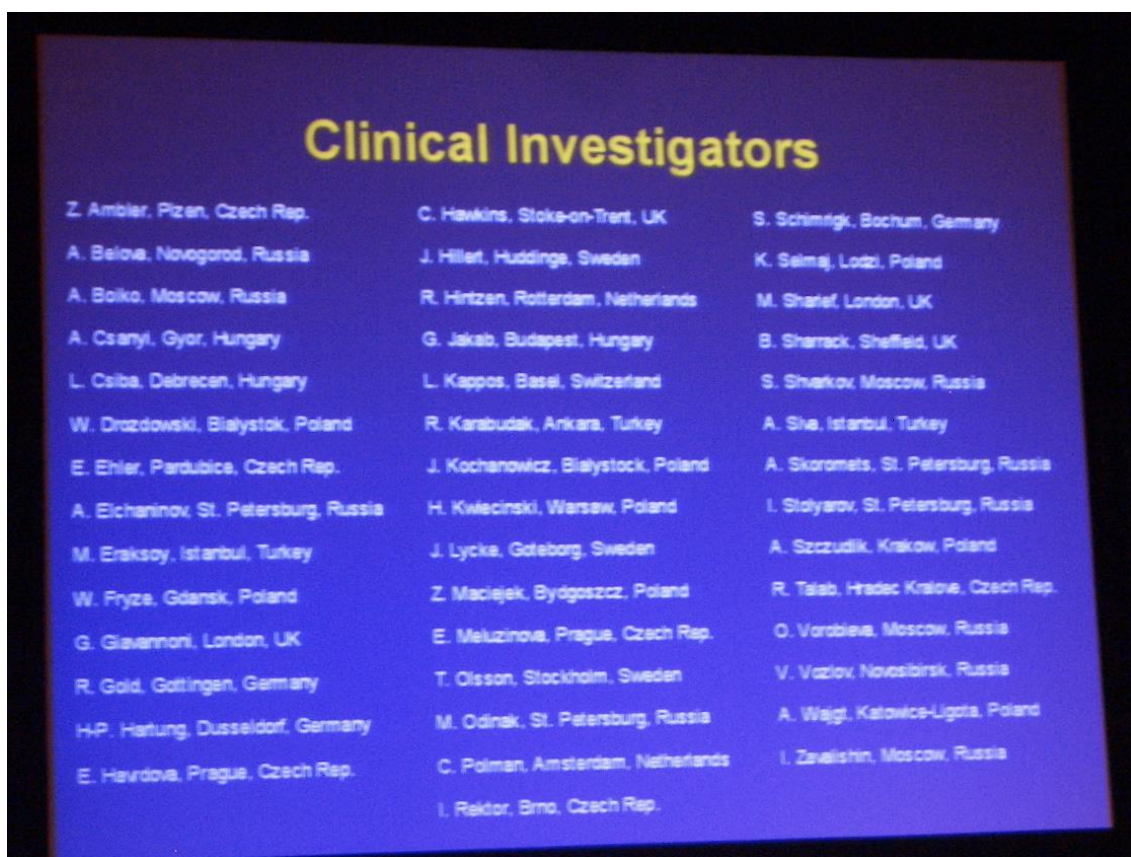
- ❖ BG00012 was generally safe and well tolerated
 - ❖ Favorable safety profile observed during both the blinded-treatment and safety-extension phases
- ❖ Common AEs associated with BG00012 include headache, GI symptoms, and flushing
- ❖ In general, flushing, GI events, and most other AEs decreased during months 7 to 12 compared with months 0 to 6 in BG00012-treated patients
- ❖ Similar proportions of patients with SAEs in placebo and BG00012 groups
- ❖ Similar low incidence of infections in placebo and BG00012 groups
- ❖ Reversible $\geq 3X$ ULN transaminases observed in 13 BG00012-treated patients
 - ❖ No coincident/delayed $>2X$ ULN-increase in bilirubin or indicators of impaired hepatic function detected in these patients

Slide 21

Acknowledgements

- ❖ **The patients**
- ❖ **The Advisory Committee**
 - ❖ R. Gold
 - ❖ E. Havrdova
 - ❖ L. Kappos (Chair)
 - ❖ V. Limmroth
 - ❖ D. Miller
 - ❖ C. Polman
- ❖ **The Safety Monitoring Committee**
 - ❖ C. Confavreux
 - ❖ O. Lyon-Caen
 - ❖ J. Ware

Slide 22



Slide 23''

Almindelig fagmandsviden på prioritetsdagen

Parterne er enige om, at fagmanden er et team bestående af en klinisk farmakolog og en specialist i multipel sklerose. Viatris har yderligere henvist til det anførte i dr. Christian Wolfs erklæring af 21. september 2022, og Sandoz har tillige gjort gældende, at fagmanden vil konsultere en statistiker.

Parterne er endvidere enige om, at det på prioritetsdagen var almindelig fagmandsviden, at der generelt er udfordringer med patienternes efterlevelse (compliance) af lægens anvisninger med hensyn til indtag af lægemidlet, når patienterne skal indtage lægemidlet tre gange dagligt, og at patienternes efterlevelse i væsentlig grad forbedres, når dosisfrekvensen nedsættes fra tre til to gange dagligt.

Der er også enighed om, at det med hensyn til begrebet "statistisk signifikans" forholder sig som anført i artiklen af DG Altman m.fl., "Absence of evidence is not evidence of absence", Aust Vet J Vol. 74, No. 4, oktober 1994, side 311, hvorefter:

"[b]y convention a P value greater than 5% ($P > 0.05$) is called "not significant"."

Oplysninger efter prioritetsdagen

En artikel af L. Kappos m.fl., "Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study", offentliggjort i Lancet (2008) 372, dvs. efter prioritetsdagen, indeholder følgende tabel 3 om det af Kappos gennemførte fase II-forsøg med BG00012 (DMF):

“

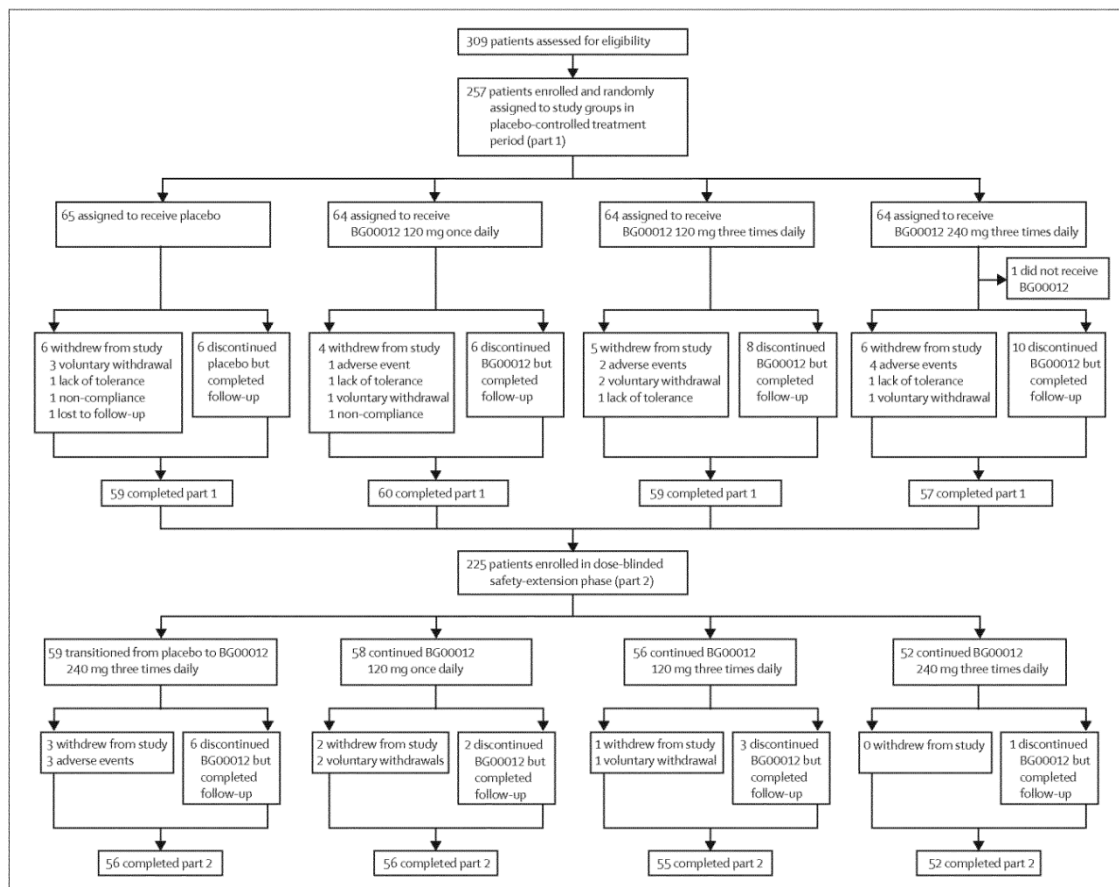


Figure 2: Trial profile

“

Sagsbehandlingen ved Den Europæiske Patentmyndighed (EPO) i forbindelse med udstedelse af stridspatentet

EPO's Examining Division meddelte den 2. juni 2022 at have til hensigt at udstede stridspatentet.

Som svar på indsigelser af 27. maj og 8. juni 2022 anførte Examining Division i en meddelelse af 9. juni 2022:

“Relevance of third-party observation dated 27.05.2022 and 08.06.2022

The decision T1773/16 concerning the parent file relates to a different set of claims, more particularly they differ in that they are limited by the expression "consisting of".

The present set of claims is drafted with the term comprising and therefore, not limited to *one sole active ingredient discussed by T1773/16* as originating a selection.

Therefore, the conclusions reached by the respective BoA do not apply to the present case. The examining division considers that claim 1 is not the result of a selection from two lists and complies with the requirements of Art. 123(2) ERG.

The arguments provided in the TIPAs in relation to Art. 56 EPC relate to the parent application. The present divisional application is a new application, independent from the parent. The arguments provided by the OD in relation to the parent have been considered and found that are not applicable to the present divisional."

Complaints Management ved EPO besvarede den 24. juni 2022 en tredjemandsklage af 6. juni 2022 som følger:

" ...

You refer to the pending case G2/21 and think that in view of the minutes for the EP13156663.0, the examining division was not able to correctly base its decision without having the G2/21 decision at hand. You indicate that in the parent case (EP2137537/ EP08725256.5), the opposition division revoked the patent based on lack of inventive step, which was later confirmed by an appeal board. Finally, you consider that several third-party observations were not taken into account and believe that the application should be rejected in view of T 1773/16.

You request therefore that the position taken by the examining division be reconsidered and that the proceedings be stayed or reopened and that these applications should be refused.

We thank you for your message and have investigated the matter with the support of the relevant director and manager.

For the EP13156663.0, summons dated 15.06.2022 have been sent and make also reference to T1773/16. We trust it therefore that the third-party observations have been duly considered and taken into account, even if maybe not according to your wishes. Please take note that it does not per se indicate a likely outcome of the Oral Proceedings. When a decision is taken for this application, and depending on its tenor, you can consider e.g., appealing against it.

For the EP13169139.6, a communication under Rule 71(3) was sent on the 02.06.2022. Observations by third parties were filed on the 08.06.2022 and have been also duly considered by the examining division. Also in that case, when the decision is made, you can consider lodging an appeal if you find it appropriate.

We can thus confirm that we did not detect any procedural flaws in the treatment of these two applications, and that the examining divisions do not seem to consider at that stage to reopen the procedure for the

EP13169139.6.

About the more general question of stay of proceedings, a stay of the proceedings is a preliminary procedural measure sui generis which is justified as a preventive measure to preserve the third party's possible rights to the patent in dispute and which takes immediate effect (**J 28/94, J 15/06**). In particular, the stay of the grant proceedings is ordered by a communication of the EPO without having heard the applicant. However, the applicant may, in view of the said communication, request the issuance of an appealable decision. ..."

Endvidere besvarede Complaints Management den 21. juli 2022 en yderligere tredjemandsklage af 1. juli 2022 som følger:

" ...

You essentially complain about the Examining Division announcing on 12.05.2022 (minutes of Oral proceedings) its intention to grant the abovementioned divisional application (see also R 71(3) communication dated 03.06.2022).

You consider that the Examining Division should have waited for the Board's decision T 1773/16 (issued on 03.06.2022) concerning the parent application EP08725256.5 since the claims of the divisional and parent application are "similar". You mention also that the parent application was revoked for lack of inventive step, and that Third-party observations mentioned that the divisional application's examination should have been suspended in view of G2/21.

Finally, you submit that examination of the divisional should be reopened and the application refused.

We thank you for your message. We may not comment on the substance of the case which is of the sole competence of the Examining Division (or possibly at a later stage of an Opposition Division or Board of Appeal) but have investigated the matter with the support of the responsible Director, Manager and Examiners.

In this application, the claims are based on the text of the parent application as originally filed. It is therefore possible that their subject-matter and that of the parent application have some similarities. It does not mean however that they are identical, and you do not seem yourself to consider that it is the case. It is therefore entirely possible that claims of the divisional application are allowable while the parent application procedure was concluded by a revocation. In any case, claims of a divisional application must be examined on their merit and independently of the claims of the parent application (except for the provisions related to double patenting).

We can also confirm that all Third-party observations were duly considered by the Examining Division, which also considered that a decision on inventive step could be taken for the divisional application independently of the outcome of G2/21.

We therefore respectfully disagree with your statements that the divisional application should not have been granted in view of the revocation of the parent patent, or with your opinion that the proceedings should have been suspended.

From a procedural point of view, the decision to grant was announced. A possibility to reopen the examination of the application and/or to refuse it is now linked to possible outcomes of opposition and possibly appeals procedures. ...”

EP 819

Biogen indleverede den 19. juli 2022 patentansøgning EP 4 137 819 A1 (“EP 819”), der er afdelt af stridspatentet, hvori krav 1 lyder:

“A pharmaceutical composition for use in treating multiple sclerosis, the composition comprising:

- (a) dimethyl fumarate or monomethyl fumarate as the sole active agent, and
- (b) a pharmaceutically acceptable excipient wherein the composition is to be administered orally to a subject in need of treatment for multiple sclerosis, and wherein the dose of dimethyl fumarate or monomethyl fumarate to be administered is 480 mg per day; and wherein the pharmaceutically acceptable excipient can be solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and adsorption delaying agents that are compatible with pharmaceutical administration.”

Examining Division har i en udvidet søgerapport af 23. januar 2023 vedrørende EP 819-ansøgningen anført blandt andet:

“3 Inventive step (Art. 56 EPC)

3.1 D4 is considered as the closest prior art document. This document discloses BG00012, a dimethylfumarate preparation for oral administration to patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). BG00012 capsules were administered during a 24week period to four groups of patients. The different groups received 120mg once daily, 120mg three times daily with a final dosage of 360mg/day, three times daily 240mg with a final dosage of 720mg/day, or a placebo (see abstract). Compared with the placebo the group receiving 720mg/ day showed a 69% reduction of the Gd+ lesions seen in the different scans.

3.2 Technical effect and problem to be solved

The presently claimed subject-matter differs from D4 on the dosage of MMF or DMF selected to treat MS, in particular the claims concern a dosage of 480mg/ day.

The two lines of argumentation can be used for defining the problem to be solved:

- 1) the present application represents an non-obvious alternative and no need is to be made from the post-published data and
 - 2) the present application is based on the post-published observation that the selected dosage regime of 480mg/day is similarly efficacious to the much higher dose of 720mg/day disclosed in D4, and which provides for a surprising effect.
- 3.3 The application as originally filed, in particular [0116] indicates the effective dosages of DMF/MMF to be used. All dosages are presented as effective. The examples provided in the application show that DMF or MMF is effective in activation of the Nrf2 pathway in vivo and in vitro. The particular dosage of 480mg/day is not tested but data from the applicant available to the skilled person before the priority date shows that 120mg/day, 360mg/day and 720mg/day are effective dosages (D4), and well tolerated and safe (D3). The term effective used used in paragraph 116 is considered to concern clinical effectiveness this paragraph relates to therapeutic treatment and administration (page 30 lines 1-2 and 6).

Therefore, based on the teaching of [0116] the skilled reader could assume that several dosages of DMF or MMF are therapeutically effective, even in absence of experimental data.

Nonetheless, for the parent case the applicant provided the missing experimental data. The post-published data provide 1) proof for effectiveness of the 480mg/day dose and 2) demonstrate that 480mg/day could work better in terms of effectiveness than any of the lower concentrations like 360mg/day and that this dose is as equally effective as the upper range concentration, 720mg/day.

When considering this data the ED is of the opinion that part 1) relates to an effect that was disclosed at the date of filing, i.e., that 480mg/day is effective in treatment. According to G2/21 referral the proceedings are to be stayed only if their outcome is fully dependent on the answers provided by the EBoA. Contrarily at least part 1) of the data submitted by the applicant concern an effect present in the application at the date of filing and therefore, independent from the answers provided by the EBoA.

The OD in the parent case disregarded the post-published data as it relates to a technical effect not announced in the originally filed application and this data was considered as the first disclosure going beyond speculation. In this regard the ED considers that the case law evolved since the decision on the parent was taken by the OD and therefore, considers that the application as filed makes it plausible that the dosage of 480mg/day is effective in the treatment of MS.

Having in regard the discussion above the objective technical problem to be solved in view of D4 is formulated as the provision of an alternative effective dosage of DMF or MMF for treating MS.

3.4 Solution

The applicant solves the problem by providing a dosage regime of 480mg/day.

3.5 Why the solution is not obvious

The application as filed relates to compounds for the treatment of neurological diseases, such as MS (see [001]). Such compounds, like MMF or DMF are shown to activate Nrf2 in vivo (figures 3 and 4). Activation of the Nrf2 pathway was known to function as an endogenous protective mechanism in neurodegenerative and neuroinflammatory diseases ([006] last sentence). The passages on the application concerning dosages start at [0112] referring to the determination of preliminary dosages in animal tests and scaling for human administration. Paragraph [0113] refers to the initial estimation of therapeutically effective doses and [0114] describes how to translate in vitro results into formulation of dosages to be used in humans. Finally [0116] describes what could be considered as effective doses of DMF or MMF for administration. On page 30 it is reported the broader range of 200mg to 800mg a day followed by the range of about 480mg to 720mg a day.

D3 and D4 try several of the dosages within the range of 120 to 720 mg/day described in the application. D3 concludes that any of the dosages of 120mg/day, 360mg/day or 720mg/day was well tolerated. A skilled person faced with these results could only assume that 480mg/day, a dosage between 360mg/day and 720mg/day would be equally well tolerated and safe.

In D4 it is concluded that the 720mg/day offers a 69% reduction of Gd+ lesions but no information is given about the other concentrations. TP01, the press release related to D4, states that the results of 120mg/day and 360mg/day are not statistically significant but 720mg/day gives a clear improvement. Looking at TP02, which is the presentation for the abstract D4, it is seen that the dosages of 120mg/day, 60mg/day (on page 6 second slide) are effective in Gd+ lesions reduction for weeks 12 to 24 but provide for different results in relation to T1 and T2 lesions (pages 7 and 8). Apart from the dosages described none of these documents discloses implicitly or explicitly another dosage as possibly effective.

Therefore, a skilled person would not be prompted to merely try another dosage among all possible concentrations available, in particular because the prior art does not offer any incentive to do so. It is considered that selecting 480mg/day would involve more than standard routine experimentation, it would require the skilled person to know that 480mg/day is effective, and this information was only given at the date of filing on paragraph 116. In addition it is

considered that even if the skilled person would have a general knowledge about how to do dosage optimization, it would not allow a skilled person to identify the particularly selected dose of 480mg/day.

For the reasons discussed it is considered that the skilled person would not be able to merely select the particular dose of 480mg/day from D4 alone or in combination with the mentioned documents and expect it to be capable of treating MS, in absence of an indication from the prior art to do so, and in particular when this effectiveness is dependent from clinical outcomes."

EPO's Oppositions Divisions foreløbige vurdering af 6. november 2023 af stridspatentet

En række tredjeparter har efter udstedelsen af stridspatentet rejst indsigelser mod gyldigheden af patentet ved Opposition Division med henvisning til manglende basis, manglende nyhed, manglende opfindeshøjde og utilstrækkelig beskrivelse.

Ved meddelelse af 6. november 2023 har Opposition Division indkaldt til mundtlig høring den 21. maj 2024 og er samtidig fremkommet med en foreløbig vurdering af de rejste indsigelser. Af den foreløbige vurdering fremgår:

" ...

**1. Main request (patent as granted)
Article 100(c) EPC (Art.123(2) and 76(1) EPC)**

Preliminary remark

The CP is based on European patent application 13169139.6 (published as EP 2 653 873, the "application") which is a divisional application of the European patent application 08725256.5 (parent application), published as WO 2008/097596. Since the description of the application as filed correspond to the description of the parent application as filed, with the subject-matter of the original claims of the parent application being added thereto (see [0127], pages 16 to 17 of the application as filed), the application as filed contains the complete disclosure of the parent application as filed. Therefore, if the provisions of Article 123(2) EPC are met, then the provisions of Article 76(1) EPC will likewise be satisfied. It follows that for the assessment of the requirements of Articles 123(2) and 76(1) EPC, reference will be made to the parent application WO 2008/097596 only.

1.1 The OD does not see any ambiguity concerning the meaning of MMF or DMF in the context of fumaric acid derivatives. The terms "dimethylfumarate" and "monomethyl fumarate" are explicitly disclosed in claim 9 of the application as filed. This is consistent with the abbreviation used in the rest of the application, i.a. in paragraph [0053],

[0062], [0063]. In any case, the OD considers that questioning the meaning of terms in the CP is a clarity objection which is not a ground of opposition.

1.2 All opponents raised added subject-matter objections relating to the claims as granted. All argued that the claimed subject-matter arises from multiple selections from several lists from the original application.

1.2.1 The OD is of the preliminary opinion that the subject-matter of granted claims 1 and 5 does not introduce new technical information and is clearly and unambiguously derivable from the content of the application as filed. More particularly, the OD does not see any selection in defining the use of MMF/DMF for the treatment of multiple sclerosis (MS) in the independent claims 1 and 5.

Preference for the treatment of MS is indicated in [0001] of the application as originally filed. The application as a whole is directed to the treatment of MS as specific preferred embodiment by derivatives activating the Nrf2 pathway. This is reflected by [0001] and [0032]. This is further supported by the disclosures of example 3 together with [0108]-[0109].

Following this, the OD cannot agree that it is necessary to make a selection from the therapies disclosed as "method 4" out of the five methods identified in the application as filed. The OD considers that there is no ambiguity about the intention of the original application, which is the treatment of multiple sclerosis. This purpose is explicit from the first paragraph to the most advanced example, from [0001] and example 3 (read with the explanation of [108]-[109]). Therefore there is no selection of MS from the list of possible therapies.

Many compounds are able to activate the Nrf2 pathway for instance the fumaric acid derivatives of formulae I-IV, DMF and MMF. It was argued that DMF and MMF were not individualized as preferred active agents since they were only presented as "examples" using the term "e.g." or used in some cases as comparators, inter alia in in vitro assays, as basis for the development of further active analogues. It is not contested that the explicit term "preferred" in connection with DMF and MMF is missing. However, the OD notes that many compounds are presented in the originally filed application as theoretical Nrf2 activators, whereas only DMF and MMF are reported in the application as compounds with a proven activity as Nrf2 activators.

This is supported by the teachings of all the examples, which show the activity of these two specific agents as Nrf2 activators in vitro (in the assays of examples 1 -2) and in vivo (in the MS model of example 3, see also [108]-[109]). For this reason, the OD considers that MMF and DMF are the two preferred Nrf2 activators exemplified in the whole application. Therefore the feature "DMF/MMF" is not seen as being selected from a list. Hence, there is no selection required in order to define MMF or DMF as preferred Nrf2 activators for treating MS.

Furthermore, example 3 demonstrates MMF and DMF activation of Nrf2 in vivo in an animal model of MS (EAE). Paragraph [0108] clearly states that EAE provides a well established experimental model for testing agent that would be useful for the treatment of MS.

It follows that the OD's preliminary view is that MS is the main focus as the disease to be treated and it is clearly linked to DMF and MMF based on the explanations and experimental findings provided in the application that DMF and MMF activate Nrf2 which in turn increases neuro-protection and is therefore beneficial in the treatment of MS.

Although several statements (for instance [0024] or [0081]) explicitly exclude the use of MMF and DMF, the OD considers that these statement cannot alter the teaching of the application which is linked to Nrf2 activation as a new mechanism of action. In that context, MMF and DMF are the only proven compounds with this activity disclosed in the application as filed.

The dose of 480 mg per day is disclosed in paragraph (01 1 6) of the application as filed in a sentence relating to oral dosages for DMF and MMF. Note that paragraph [0116] mentions only oral administration in connection with DMF or MMF and the effective daily dosage (thus, oral therapy is individualized in that paragraph).

Several ranges are listed, from the broadest range of 0.1 g to 1 g per day, to two more restricted ranges, to a range of 480 mg to 720 mg per day, followed by a dose of 720 mg per day and a sentence describing how the dose of 720 mg could be administered in sub-doses for separate administration over the day. None of the ranges or values is qualified as being preferable over any of the others (see T1 773/1 6 point 4.2). The OD considers that only one preferred oral daily dose, namely 720 mg/day, can be derived from this passage. This feature is individualized twice on lines 5-6 and highlighted by being repeated four times. By contrast, the 480 mg/day is mentioned only once. This is a value selected from eight alternatives taken from four possible ranges of effective doses "0.1 g to 1 g", "200 mg to 800 mg", "240 mg to 720 mg", "480 mg to 720 mg". The fact that it is the "lowest value of the narrowest range" is not a sufficient indicator that the specific dose of 480 mg/day is a preferred oral effective dose to be administered for the treatment of MS. However, this is the only feature which needs to be selected from a list to arrive at the claimed subject-matter.

Further, the OD preliminary view is that paragraph [0118] provides sufficient basis for the definition of "one or more excipients" in claim 1. More particularly, the second sentence of paragraph [0118] provides a definition of "pharmaceutically acceptable excipient" that makes it clear that not only a "single" pharmaceutically acceptable excipient would be intended. The OD also considers that in the context of pharmaceutical compositions (see also [0119]), the term "comprising" used in that passage does not limit the disclosure to "compositions with a single excipient" but encompasses "compositions with at least one excipient". Due to the term "comprising" in paragraph [0118], there is no difference be-

tween the term "a" and "one or more"; the term "a" would be read as "at least" and not "a single".

Furthermore, the skilled person, in view of his/her common general knowledge of pharmaceutical compositions and specifically in view of para. [0119] readily understands that it is common practice to use either one pharmaceutically acceptable excipient or more than one pharmaceutically acceptable excipient, as needed, in order to accomplish the intended administration:

Conclusively, there is also direct and unambiguous disclosure with respect to a pharmaceutical composition comprising, in addition to DMF or MMF, one or more pharmaceutically acceptable excipients.

Therefore in its preliminary view, the OD considers that the subject-matter claimed does not involve any selection in the definition of MMF or DMF as active agent for use in the treatment of MS. These features reflect the preferred aspects of the application which can be derived from both the description and the examples. The only feature which was selected is one specific oral daily dose from among eight possible alternatives in the only paragraph of the application related to oral daily doses of MMF or DMF. For this reason, the OD is satisfied that the application is not taken as a "reservoir" (case law book, 10th ed. 2022, 1.6.1), but that the subject-matter of granted claims 1 and 5 reflect the preferred aspect of the application combined with one selection for the specific oral daily dose of active agent.

As a consequence, granted claims 1 and 5 meet the requirements of Art. 123(2)/76(1) EPC.

1.2.2 A similar basis as for claims 1 and 5 is found in the application as filed for the subject-matter of claims 2 and 3. Granted claims 2 and 3 meet the requirements of Art. 123(2)/76(1) EPC.

1.2.3 With regard to the additional claim 4, sufficient basis can be found in [011 9] where its penultimate sentence recites the features of the claims, namely "capsules, suspensions or tablets" as oral formulation. No further selection is made by inserting this feature which just specifies the nature of the oral formulation. Granted claim 4 meets the requirements of Art. 123(2)/76(1) EPC.

1.2.4 As for granted claims 6-9, the application as filed describes five methods (paragraph [0009]). Two of these methods are methods of treating a neurological disease. While method 4 describes that "at least one compound" is administered, method 5 relates to the administration of at least two active agents. Method 4 is further discussed in paragraphs [0019] and [0063]. Here, the administration of "a therapeutically effective amount of at least one neuroprotective compound" is disclosed, followed by the possibility that this compound or these compounds is/include dimethyl fumarate or monomethyl fumarate ("(e.g., DMF or MMF)"). There is no doubt that the term "at least one neuropro-

protective compound" includes, but is not limited to, the possibility that precisely one such compound is administered. Therefore, to arrive at the subject-matter of only one neuroprotective compound a selection from the list of a least one neuroprotective compound is necessary.

As mentioned in point 1.2.1 above, the oral dose of 480 mg is not disclosed as being the preferred dose; rather, it is merely, like the mono-neuroprotective treatment, the result of a selection.

Consequently and in line with T1773/16, the OD preliminary view is that, neither the use of dimethyl fumarate (or monomethyl fumarate) as the only neuroprotective compound nor a method of treatment administering orally 480 mg per day of dimethyl fumarate (or monomethyl fumarate) is clearly preferred in the application as filed. The combination of these two features is thus not the combination of two preferred embodiments. Moreover, these two features are not explicitly disclosed in combination in the application as filed. Consequently, the combination of these two features constitutes a double selection of features and is therefore not directly and unambiguously derivable for the person skilled in the art from the application as filed.

As a consequence, the OD's preliminary view is that the subject-matter of granted claims 6-9 does not meet the requirements of Art.123(2)/76(1) EPC.

1.3 Auxiliary Requests 1,3,4,5,8,10,11,13,14,15,18 do not satisfy the requirements of Art.123(2) and 76(1) EPC for the same reasons.

2. Auxiliary request 2 (AR2)

AR2 differs from the main request in that granted claims 6-8 have been deleted and in that the new claim 6 refers back to claim 5.

These amendments are occasioned by a ground of opposition under Article 100(c) EPC and therefore comply with Rule 80 EPC.

2.1 Articles 123(2)/76(1) EPC

The OD's preliminary view is that the subject-matter of claims 1 -6 of AR2 meets the requirements of Art.123(2)/76(1) EPC for the reasons mentioned in point 1.2.1 to 1.2.3 above with respect to the patent as granted.

2.2 Article 83 EPC

The opponents question sufficiency of disclosure of the CP. According to the Opponents, the CP does not contain any evidence that the dosage of 480mg/day is suitable for the intended therapeutic use. Furthermore, O14 argued that the claims are not sufficiently disclosed for all sub-forms of MS, e.g., PPMS. O14 argued that in D127 480 mg/day DMF did not treat PPMS.

2.2.1 Article 83 EPC requires that an European patent application shall disclose the invention in a manner sufficiently clear and complete for it to be carried out by a person skilled in the art. In relation to claims to a second medical use, this means that for acknowledging that the requirements of Article 83 EPC are fulfilled, it is not only necessary that the skilled person is enabled to make and obtain the composition to be used on the basis of the disclosure in the application and/or his common general knowledge, but also, that there is, e.g. evidence in the application that the therapeutic effect is achieved or can be plausibly achieved. Post-published evidence may be taken into account, but only to back-up the findings in the application in relation to the use of the compound.

2.2.2 The OD notes that the examples provided in the application as filed do not relate to the treatment of multiple sclerosis as such or to formulations that are to be orally administered in such a treatment. Examples 1 and 2 are carried out using cell cultures and report on the finding that DMF and MMF are Nrf2 agonists. Example 3, in an animal model of multiple sclerosis, administers DMF or MMF by oral gavage and determines Nrf2 activation. The examples merely show a proof of concept relating to the background discussed in paragraphs [0002] to [0008] of the application as filed (see point 4.1.2 of T1773/16).

Furthermore, the application as originally filed explicitly defines that the term "multiple sclerosis" covers distinct forms of MS including relapsing remitting MS (RRMS), secondary progressive MS (SPMS), primary progressive MS (PPMS), and malignant MS (paragraph [0104]).

This understanding of the term "multiple sclerosis" is also in line with the knowledge of a person skilled in the art at the priority date of the CP, e.g. D115 which explains that the term "multiple sclerosis" (MS) covers several distinct forms such as RRMS, SPMS and PPMS which have a particular incidence. While patients suffering from RRMS are approximately 80 to 85% of all MS patients, PPMS is present in approximately 15% of the MS patients.

It follows that the term "multiple sclerosis" claimed in claim 1 of the CP, in view of the definition in paragraph [0104] of the application as filed and the common general knowledge, covers all the distinct forms of MS, including the sub-form PPMS.

The document D127 describes the results of an investigation on a treatment efficacy of 480 mg/day DMF in PPMS and concludes that DMF treatment showed no effects on either clinical or MRI outcomes or changes in serum concentration of neurofilament light chain (NFL). The teaching of D127 casts thus serious doubt about the therapeutic efficacy of DMF on PPMS when used in an amount of 480 mg per day.

2.2.3 P argued that D127 has many limitations and cannot serve as proof that 480 mg/ day DMF is incapable of treating PPMS (small patient population, no placebo-controlled group, too short period of time to discern any effect on the progression of PPMS). According to P, in view

of its mechanism of action described in the examples of the application as filed, i.e. neuroprotection mediated by the Nrf2 pathway, it is reasonable to assume that DMF (and MMF) may well provide treatment benefit in patients with PPMS. P further argued that DMF has been used in Europe for treating PPMS patients and referred to D135.

2.2.4 The OD, in its preliminary view cannot concur with these arguments. In particular, the OD fails to see how a clinical trial performed on human patients with an amount of 480 mg/day would be less relevant than in vitro data or an animal model which does even not use the claimed dose. D127 clearly and unambiguously describes the lack of efficacy of DMF in the treatment of PPMS in the population tested. In this respect, P did not provide any evidence that could render plausible that DMF or MMF may have any therapeutic effect in treating PPMS at the claimed dosage. D135 merely mentions that a few PPMS patients have been treated or are being treated with DMF in a Swedish study. However D135 does not provide any information regarding the efficacy of DMF in PPMS nor the dose which was used.

P also argued that according to established case law, sufficiency of disclosure does not require a 100% therapeutic success rate. Sufficiency of disclosure is met if a relevant proportion of patients benefits from the treatment and that non-responders are acceptable.

However in the present case, PPMS is a specific subtype of MS which can be differentiated from other individual forms of MS (D126). In line with T317/20 the failure of treating an entire patient subgroup, albeit small, which is distinguished from the patient group as a whole by its pathological status, is not equivalent to an occasional failure. According to established case law, the disclosure of a patent must allow an invention to be performed in the whole range claimed. A second medical use claim does not comply with the requirements of Art.83 EPC if the therapeutic effect is not achievable for all patients defined as the target population.

The OD's preliminary view is therefore that claim 1 of AR2 of the CP does not comply with the requirements of Art. 83 EPC.

2.2.5 Auxiliary requests AR6, AR7 and AR9 do not meet the requirements of Article 83 EPC for the same reasons.

3. Auxiliary request 12 (AR12)

AR12 differs from the patent as granted in that claims 1 and 5 have been limited to the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), in that granted claims 6-8 have been deleted and in that the new claim 6 refers back to claim 5.

These amendments are occasioned by a ground of opposition under Article 100(b) EPC and therefore comply with Rule 80 EPC.

3.1 Article 123(2)/76(1) EPC

3.1.1 The OD is of the preliminary opinion that the subject-matter of claims 1 and 5 of AR12 is not clearly and unambiguously derivable from the content of the application as filed and contravenes therefore the requirements of Art.123(2)/76(1) EPC.

Paragraph [0104] states that the neurological diseases in methods 1-5 can be MS and that the form of MS is selected from relapsing remitting MS (RRMS), secondary progressive MS (SPMS), primary progressive MS (PPMS), and malignant MS. The application as filed discloses thus the possibility to use DMF or MMF in the treatment of RRMS. However, even if RRMS is the main form of MS as stated by P, RRMS is not defined as being the preferred form to be treated. Therefore, to arrive at the subject matter of claim 1 of AR12 a selection from the list of the different forms of MS is necessary.

As mentioned in point 1.2.1 above, the oral dose of 480 mg is not disclosed as being the preferred dose; rather, it is merely, like the RRMS treatment, the result of a selection.

Consequently, the OD's preliminary view is that, neither the treatment of RRMS nor the oral dosage of 480 mg per day of DMF/MMF is clearly preferred in the application as filed. The combination of these two features is thus not the combination of two preferred embodiments. Moreover, these two features are not explicitly disclosed in combination in the application as filed. Consequently, the combination of these two features constitutes a double selection of features and is therefore not directly and unambiguously derivable for the person skilled in the art from the application as filed.

3.1.2 AR13-19 which all relate to the treatment RRMS do not satisfy the requirements of Art.123(2) and 76(1) EPC for the same reasons.

3.1.3 Note that the subject-matter of AR12 would meet the requirements of Article 83 EPC. Examples 1 and 2 of the CP (present already at the priority date) provide credible evidence for using DMF or MMF in up-regulating Nrf2 expression, thereby improving neuroprotection, which underlies the treatment of MS. It was already known that an oral dose of 720 mg/day was effective in the treatment of RRMS based on Phase 2b clinical studies (D6b). The opponents even argued that a certain efficacy was also observed with a dose of 360 mg/kg. There is thus no reason to doubt that DMF or MMF would have a certain level of efficacy in the treatment of RRMS when used at a dose of 480 mg per day. In other words, there are no reasons apparent to the OD as to why a skilled person would a priori regard the efficacy of 480 mg/day as not credible or implausible based on the experimental data provided by the CP and the prior art D6b.

The preliminary opinion of the OD is that none of the requests on file meets the requirements of the EPC

However, the OD wants to make the following preliminary comments on the other grounds of opposition.

Priority

The OD sees no difference between the application as originally filed and US888921 P in term of technical content. These two documents are not strictly identical. The changes are the following: [0001] of the priority application discloses the provision of a method for the treatment of e.g. MS and other aspects linked to the development of further therapeutic compounds and biological assays; [0062] was modified when filing the international application and example 3 was added.

However the modifications do not change the technical content of these two documents which relate to the same invention. The passages relating to the mode of action of MMF/DMF as Nrf2 activators, namely examples 1-2, are unchanged. Although it was modified, [0001] of both documents explicitly covers the same purpose, the treatment of MS as the preferred disease. This intention is also derivable from [0009], [0104], [0108]-[0110] of the priority document. In both documents, the teaching of [0116] relating to the dose of MMF/DMF is strictly identical. The fact that example 3 was not present in the priority document does not alter the technical teaching of the invention especially in view of [0029] and [0108] of the priority document. These passages provide the same general information as example 3 of the patent since it states that the invention is based on the findings that DMF/MMF are potent activators of the Nrf2 pathway and that this teaching was assessed in a mouse model of autoimmune degenerative disease (EAE).

As a consequence, there is no difference in terms of technical content between the priority document and the application as filed. It follows that if the provisions of Articles 123(2)/76(1) EPC are met, the validity of the priority will be acknowledged for the same reason.

Novelty

The Opponents cite several documents under novelty (D5, D42-D44, D46 and D49).

D5 (WO2006/037342)

D5 relates to controlled release pharmaceutical compositions comprising a fumaric acid ester such as DMF as an active substance. However, a treatment of MS with 480 mg/ day DMF or MMF is not directly and unambiguously derivable from this disclosure. A first selection involving the choice of MS from a list of more than 20 diseases is required with no preference for MS. There is no indication in the description for MS as the preferred disease, either in the claims 44-45 or in the list of diseases cited from page 37, line 17 to page 39. It should be noted that the context of D5 does not point specifically to the treatment of MS but

aims to achieve a reduction of the gastrointestinal-related side-effects, inter alia in the context of the treatment of psoriasis (page 1 , lines 4-10).

The second selection involves the choice of the specific dose of 480 mg/day from the list of seven daily doses of equal weight disclosed on page 36, lines 16 to 23.

The OD does not contest that the scale up dosage of pages 35-36 discloses the administration of an oral composition of DMF at a daily dose of 480 mg at week seven. However this is a transient dose among 9 different up-scaling daily dosage schedules. In any case, there is no clear and unambiguous disclosure that the skilled reader would specifically carry out the scale up dosage up to the week seven to reach a daily dose of 480 mg in the specific treatment of MS.

Therefore, a selection in at least two lists is required from the passages mentioned above. This multiple selection involves the choice of MS from among the diseases listed and that of "480 mg/day" from the list of seven dose ranges of equal weight. Therefore the passages mentioned above do not anticipate a treatment of MS with 480 mg/day DMF or MMF.

The same applies to the document D5a which is a family member of D5. O1 referred to claim 1 of D5a (EP2792 349). However a selection from at least two lists is required which involves the choice of MS among the autoimmune diseases listed in claim 1 and that of 480 mg/day from the dose range of 480 to 720 mg.

D42/D112 (W02007/042034)

D42 is similar to D5 and relates also to controlled release pharmaceutical compositions comprising a fumaric acid ester such as DMF as an active substance. As with D5, a treatment of MS with 480 mg/day DMF or MMF is not directly and unambiguously derivable from D42. Multiple selections are required. MS must be selected from lang lists of possible diseases from e.g., the list on pages 25-26 (the same list as in D5). If any disease is highlighted in D42, it is psoriasis (as in D5). Thus, MS represents a first selection. Furthermore, there is no disclosure linking DMF or MMF in particular to the specific treatment of multiple sclerosis. There is additionally no preference whatsoever for a dose of 480 mg/day in 042. It is disclosed as an endpoint within a list of daily dose ranges on page 24, lines 28-36 of D42. This means that the dose of 480 mg/day is a further selection.

D43 (W02007/006307)

This document discloses amino salts of DMF or MMF and their use for treating i.a. multiple sclerosis (claim 15). The salt can be used in combination with di(C₁₋₅)alkylester of fumaric acid or a mono(C₁₋₅)alkylester of fumaric acid (claims 8-9). A treatment of MS with 480 mg/day DMF or MMF is however not directly and unambiguously derivable from

D43. Multiple selections are required. This multiple selection involves the choice of the combination for use in the treatment of MS; the choice of DMF or MMF from among the di(C₁₋₅)alkylester or mono(C₁₋₅)alkylester of fumaric acid listed on page 13, line 27 to page 14, line 4 and that of "480 mg/day" from the list of seven dose ranges of equal weight on page 15, lines 23-33.

D44 (WO 2006/050730)

This document discloses strontium salts of DMF or MMF and their use for treating i.a. multiple sclerosis (claim 10). The active principle is different: in the CP, the active agent is DMF or MMF whereas in D44, the active agent is a strontium salt thereof. In any case, a treatment of MS with 480 mg/day DMF or MMF is not directly and unambiguously derivable from D44. MS must be selected from the list of diseases in claims 2 and 10 of D44. Regarding the dose, 480 mg/day is only one possible dose out of a list of possibilities on page 19, lines 11 -15 of D44 which range from 1080 mg in the first paragraph of page 19 down to 240 mg in the penultimate paragraph of page 19.

D46 (WO 2007/006308)

D46 discloses glucopyranose or glucofuranose esters of alkylfumarates and their use for treating i.a. multiple sclerosis (claim 26). The esters can be used in combination with di(C₁₋₅)alkylester of fumaric acid or a mono(C₁₋₅)alkylester of fumaric acid (claims 19-20). A treatment of MS with 480 mg/day DMF or MMF is however not directly and unambiguously derivable from D46. Similar to D43, multiple selections are required. This multiple selection involves the choice of the combination for use in the treatment of MS; the choice of DMF or MMF from among the di(C₁₋₅)alkylester or mono(C₁₋₅)alkylester of fumaric acid listed on page 19, lines 10-15 and that of "480 mg/day" from the list of seven dose ranges of equal weight on page 21, lines 21-31 .

D49

D49 relates to composition for oral administration comprising a fumaric acid ester and a substance that reduces or eliminates flushing.

Although DMF and MMF are options for the first component (see pages 16-17 and claims 8 and 9), a treatment of MS with 480 mg/day DMF or MMF is however not directly and unambiguously derivable from D49. There is no pointer to DMF or MMF as being preferred. Furthermore, as with D5, the dose and disease must be selected from two separate lists of alternatives. MS is found within a long list of diseases on pages 31-32 of D49. No connection is made with MS in the entire document and, like D5, psoriasis is more in focus (see e.g., pages 1-2 and 6). The list of daily doses on page 28, lines 20-30 is even larger than in D5. D49 does not highlight a dosage of 480 mg/ day or use this dose in any preferred narrow range meaning a further selection is required.

The preliminary opinion of the OD is therefore that none of the documents D5, D42-D44, D46 and D49 directly and unambiguously discloses the treatment of MS with an oral dose of 480 mg/day DMF or MMF. Note also that the specific treatment of RRMS is not mentioned in any of these documents.

The intermediate documents D53a, D54, D55a, D56a, D57, D63, D64 and D65 will not be considered as prior art if the priority is valid.

Inventive step

Inventive step will be discussed by applying the problem-and-solution approach (see Guidelines G-VII,5), which requires to select a closest prior art, define the technical difference and its resulting technical effect. Based thereon, an objective technical problem can be formulated. Then it must be assessed whether the technical solution offered in the claim for said objective technical problem is obvious or not from the prior art.

The opponents have mentioned a number of documents as closest prior art for the assessment of inventive step, namely D6a, D6b, D7, D9, D128, D5, D43, D44, and D46.

The closest prior art should generally be the document which corresponds to a similar use and requires the minimum of modifications to arrive at the claimed invention (G-VII, 5.1).

The CP concerns DMF or MMF for use in the treatment of MS, wherein DMF or MMF is to be orally administered at a dose of 480 mg per day.

The closest prior art should therefore also be a document that is concerned with the problem of treating a MS with a DMF or MMF.

It is stressed that applying the problem-solution approach from different starting points, e.g. from different prior-art documents, *is only required if it has been convincingly shown that these documents are equally valid springboards*. In particular in opposition proceedings the structure of the problem-solution approach is not that of a forum where opponents can develop as many inventive step attacks as wished in the hope that one of said attacks has the chance of succeeding (T 320/15, Reasons 1.1.2).

Documents D6a, D6b or D7 disclose the results of a successfully completed multicenter double-blind, placebo controlled dose finding study (clinical phase 2 study), a study which had the purpose of finding the optimal effective dose of DMF for treating RRMS. The study demonstrated that oral treatment with 720mg/day DMF led to a statistically significant reduction in the total number of gadolinium enhancing brain lesions with six months of treatment versus placebo. The other doses (120 mg/day and 360mg/day) did not show statistically significant efficacy.

D6a is an abstract referring to the phase 2 study. D7 is a press release also referring to the phase 2 study. Since D6b contains more information about the results of the clinical phase 2 study than D6a/D7, it seems to be a better starting point for the assessment of inventive step.

D128 is an updated version of the presentation D6b (its public availability has still to be discussed). D128 differs from D6b in that it includes the results of the second phase (24-week blinded safety extension phase). Its general technical teaching is similar to D6b and therefore could also be considered as a valid starting point if published before the effective date. It has to be noted that the OD considers that D128 adds nothing over D6b and that the conclusions reached in view of D6b as the closest prior art would apply in the case D128 is taken as the closest prior art.

D9 reports the results of an exploratory and open-label study with 10 MS patients treated with Fumaderm. Fumaderm is a drug used for psoriasis treatment which contains other fumaric esters in addition to DMF (D72: paragraph 23; D129: paragraphs 54-56)). It is thus not clear to which extent each of the individual fumaric esters in the Fumaderm tablets contributed to the results.

None of D5, D43, D44, and D46 qualifies as the closest prior art because these documents are not focused on treating MS. These documents are focused on the treatment of psoriasis. They contain no data with respect to the treatment of any diseases, let alone MS. MS is only mentioned in a list of number of different disorders and if any of the diseases could be selected, it would only be psoriasis. Furthermore, these documents disclose lists of alternative doses and daily doses which include 480 mg/day. There is no suggestion of 480 mg/day as an effective dose for treating MS. It appears therefore that the documents D9, D5, D43, D44, and D46 are less suitable starting points.

For the sake of completeness, O11 referred to a range of other documents as potential closest prior art (including D7, D19, D112, D116, D118, D119), some of which are filed after the priority date (D116, D119, D120). However, O11 did not present any valid inventive step attacks (in the framework of the problem-solution approach or substantiated arguments) starting from these documents.

D6b differs from the subject-matter of the CP in that D6b do not disclose that DMF (or MMF) is administered at a dose of 480 mg per day.

As already mentioned, examples 1 and 2 of the CP provide credible evidence for using DMF or MMF in upregulating Nrf2 expression, thereby improving neuroprotection, which underlies the treatment of MS. Example 3 of the patent further confirms this in an in vivo model. Therefore, Examples 1 and 2 of the patent demonstrate the effectiveness of DMF and MMF in upregulating Nrf2 expression, and thereby upregulating the neuroprotective gene, NQO1. These effects show a clear relationship between DMF/ MMF and neuroprotection, a key mechanism to the medical use of DMF and MMF in treating MS. Additionally, in this

context, paragraph [0116] of the application as filed discloses an effective oral dose of 480 mg/day to 720 mg/day, and it was already known that an oral dose of 720 mg/day was effective based on Phase 2b clinical studies. There is no reason to doubt the technical teaching in paragraph [0116] of the application as filed that DMF or MMF at 480 mg to 720 mg per day would be an effective dose for treating MS, in particular RRMS (see also point 3.1.3 above).

The post-published documents D20 and D25 further demonstrate that the lower dose of 480 mg/day DMF is similarly efficacious to 720 mg/day in treating RRMS.

The EBoA in G2/21 decided that post-published data could not be dismissed solely because it was post-published (G2/21, Order, point 1). Thus the post-published data in the present case may be considered.

Thus at the forthcoming oral proceedings it will be discussed whether the "skilled person, having the common general knowledge in mind, and based on the application as originally filed, would derive said effect as being encompassed by the technical teaching and embodied by the same originally disclosed invention" (G2/21, Order, point 2).

The preliminary opinion of the OD is that in the present case the post-published evidence D20 and D25 can be relied upon for determining the technical effect under inventive step.

Paragraph [0116] of the application as filed discloses that 480 mg/day is an effective dose of DMF or MMF. This disclosure is to be read in conjunction with the overall teaching provided in [0001], [0026], [0028], [0029], and by the teachings of all the examples (see point 1.2.1 above). The 480 mg/day dose was thus clearly marked out as an intended effective dose for treating MS.

D20 and D25 confirm the efficacy of the dose described in the original application and only provide the magnitude of the effect obtained by said dose. The technical effect substantiated in D20 and D25 was thus derivable from the original application. Therefore, the OD considers that the technical effect relied upon by P for the dose 480 mg/day was encompassed by the technical teaching of the original application regarding the therapeutic effect of DMF or MMF and was embodied by the same originally disclosed invention since DMF and MMF are clearly the two preferred Nrf2 activators exemplified in the whole application (see T0873/21).

In line with G2/21, the technical effect demonstrated by the post-published evidence provided in D20 and D25, namely the Phase 3 DEFINE and CONFIRM is thus to be taken into account when assessing the inventiveness of the CP.

As mentioned above, D20 and D25 show that 480 mg/day is similarly efficacious to 720 mg/day. One of advantage is clearly that 480 mg daily

can be expected to be more beneficial in the long term compared to 720 mg daily, because the patients can take substantially less drug without any loss in efficacy (D25: page 9, paragraphs 10 and 11).

Consequently, the objective technical problem can be seen as the provision of an improved oral treatment of RRMS.

The solution to the problem is to use DMF (or MMF) at a dose of 480 mg/day. This problem is solved, as evidenced by the Phase 3 clinical trial studies (see D20 and D25) which clearly show that 480 mg/day is efficacious and moreover, that the substantially lower dose of 480 mg/day DMF is similarly efficacious to 720 mg/day in treating patients with RRMS.

It will have to be discussed during the oral proceedings whether the claimed dosage is obvious in view of D6b alone or in combination with the remaining prior art.

The preliminary opinion of the OD is that the dosage regime of 480mg per day is not obvious.

There is no indication in the prior art that would have suggested to the skilled person that a dose of 480 mg/day of DMF would have similar efficacy to the 720 mg/day dose of DMF for the treatment of MS, in particular RRMS. The skilled person had no incentive to choose a dose lower than 720 mg/day, let alone with any expectation to provide an improved oral treatment of MS with a dose as low as 480 mg/day (i.e., 33% lower) which is as effective as the dose of 720 mg/day.

Since a loss in efficacy would have been undesirable, the advantages of a lower dose of 480 mg/day while retaining similar efficacy to the 720 mg/day were not foreseeable at the priority date.

Note that the only documents disclosing an effective dose of 480 mg/day of DMF are D16, D5, D43, D44, and D112 (D42).

However, DMF is used for treating psoriasis in D16. The OD considers that a skilled person starting from the teaching of D6b and faced with the problem of finding an improved treatment of MS, would have had no reason to consult results related to psoriasis, i.e., an entirely different disease. In this regard, it should be noted that the skilled person who treats MS is usually a neurologist and the skilled person who treats psoriasis is usually a dermatologist. The skilled neurologist would have been aware that considerations relating to the treatments for MS and skin conditions, like psoriasis, are significantly different - psoriasis being a skin disease and MS a life-threatening neurological condition.

In any case, even by taking the position that a skilled person could have expected the 480 mg/day to be effective in the treatment of MS, the fact that 480 mg/day of DMF is as efficacious as 720 mg/day is surprising and unexpected.

O5 and O6 argued that a dose of 480 mg/day was suggested by D5, D43, D44, and D112 (D42). However, these documents are more focused on the treatment of psoriasis. They disclose lists of alternative doses and daily doses which include 480 mg/day. There is no suggestion of 480 mg/day as an effective dose for treating MS.

Note that D112 (D42) is Art. 54(3) EPC prior art, and hence cannot be used for inventive step if the priority is valid.

Certain opponents argued that the skilled person would have looked to optimise the dose by routine experimentation. The skilled person would have had a reasonable expectation of finding the optimum dose when carrying out a dose-optimising study. According to the opponents, it is not surprising that there are two or more doses having the same efficacy. DMF fits the standard dose-response profile of increasing efficacy with dose up to a dose plateau where increasing the dose does not lead to greater efficacy. Building a dose-response curve and selecting the optimum value is routine work (reference was made to D8).

The OD cannot concur with this argument. The OD share P's view that the existence of an activity plateau at 720 mg/day based on the Phase 2b results (D6b) is pure speculation. There was only one effective dose in the Phase 2b study, so that there is no basis for concluding that an activity plateau exists based on this one data point showing efficacy.

All the other arguments put forward by the opponents are based on a problem which has been defined as the provision of an alternative daily dose of DMF for the effective oral treatment of MS. However, the preliminary opinion of the OD is that the objective technical problem can be seen as the provision of an improved oral treatment of RRMS. There is no indication in the prior art that would have led the skilled person to select the specific dose of 480 mg/day in order to solve the problem posed. As already mentioned, the fact that 480 mg/day of DMF is as efficacious as 720 mg/day is surprising and unexpected...."

I Opposition Divisions foreløbige vurdering er den første Kappos præsentation, Kappos D11-A3, betegnet dokument D6b, og den efterfølgende ECTRIMS-præsentation er betegnet dokument D128.

Dokumentet, som i Opposition Divisions foreløbige vurdering af 6. november 2023 betegnes D127, er en artikel af Helene Højsgaard Chow m.fl., "Dimethyl fumarate treatment of primary progressive multiple sclerosis: results of an open-label extension study", offentliggjort den 9. december 2022 i tidsskriftet *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 70 (2023) (herefter "Chow m.fl."). Af artiklen fremgår:

"ABSTRACT

Introduction: Dimethyl fumarate treatment is approved in Europe for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) and in the US

for relapsing forms of MS. We recently published the results of the first randomized placebo-controlled trial of 48 weeks of treatment with dimethyl fumarate or placebo in primary progressive MS (PPMS) (clinicaltrials.gov NCT02959658). The placebo-controlled phase of the trial did not meet its primary endpoint (reduction in cerebrospinal fluid concentrations of neurofilament light chain [NFL]).

Aim: To investigate the effects of dimethyl fumarate treatment in the open-label extension phase of the trial (week 48-96), where all patients were treated with DMF.

Methods: Reported data are from screening, week 48, and week 96 visits. Patients were clinically evaluated with Expanded Disability Status Scale (EDSS), 9-Hole Peg Test (9HPT), Timed 25-Foot Walk (T25FW) test, Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test, and Brief Visuospatial Memory-Revised. Serum NFL concentrations were measured by single-molecule array analysis. MRI was performed on a 3 tesla MRI scanner and included: new /enlarging lesions, volume of lesions, cortical grey matter, putamen, thalamus, and normal-appearing white matter, and additional diffusion tensor imaging and magnetization transfer ratio measures.

Results: Forty-two patients entered the open-label treatment phase, and 33 patients (61 %) had complete data sets at week 96. The remaining 39% did not complete the trial and were not evaluated at week 96. We found no evidence of differences in clinical and MRI measures between patients initially treated with dimethyl fumarate and patients initially treated with placebo from baseline to week 48 and from week 48-96, where all patients were treated with dimethyl fumarate. Serum NFL concentrations remained stable in both groups over 96 weeks. Assessed with either EDSS, T25FW, or 9HPT at week 96, progression was observed for 14 patients (45%). Interestingly, another 15 patients (46%) had improvement in one or more of these domains. Applying a cut-off of 8 points, 2 (6%) patients worsened on SDMT, 25 (78%) did not change, and 5 (16%) improved.

Conclusions: Dimethyl fumarate treatment showed no effects on neither clinical nor MRI outcomes or changes in serum concentrations of NFL. An expected number of patients showed evidence of progression on standard clinical scales; however, this was matched by an equal number of patients improving. The reasons for the physical improvement in an unexpectedly high proportion of patients must be addressed in future studies.

1. Introduction

Patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS) comprise approximately 10–15% of the multiple sclerosis (MS) population. The pathogenesis of PPMS remains incompletely understood, but it is thought that adaptive and innate immune cells, as well as degenerative processes, including processes initiated by compromised energy metabolism due to mitochondrial injury, contribute. (Hemmer et al., 2015) Treatment options for PPMS are limited, and only B cell-depleting treatment with ocrelizumab is currently approved for PPMS treatment in Europe and has shown a significant delay in the risk of disability progression. (Montalban et al., 2017, Gajofatto et al, Wolinsky et al., 2020)

Dimethyl fumarate is a disease-modifying therapy with combined immunomodulatory and neuroprotective effects. (Diaz et al) Dimethyl fumarate is approved by the Food and Drug Administration as a treatment for relapsing forms of MS and by the European Medicines Agency for patients with relapsing-remitting MS. (Fox et al., 2012, Gold et al., 2012) Dimethyl fumarate and other fumaric acid esters have been investigated in progressive MS patients. One study showed no disease progression in 75% of the treated patients and that fumaric acid esters were well tolerated. (Strassburger Krogias et al., 2014) Another study showed a trend towards improvement in ambulation, compared with patients treated with glatiramer acetate. (Moreira Ferreira et al., 2021) We recently completed the first randomized placebo-controlled trial investigating dimethyl fumarate treatment in patients with PPMS. (Højsgaard Chow et al., 2021) The trial did not meet its primary endpoint of reducing the cerebrospinal fluid (CSF) concentrations of neurofilament light chain (NFL), a marker of neuroaxonal injury. Neither did we find effects on other biomarkers of tissue injury or inflammation in CSF after treatment with dimethyl fumarate, except for a decrease in the number of CD4+ T cells and a corresponding increase in concentrations of the CD4+ T cell growth factor interleukin-7 in CSF. (Talbot et al., 2021)

In MS, increased NFL levels in the CSF have been shown to be associated with the amount of focal inflammation, but NFL levels may also be associated with more diffuse pathology. (Kuhle et al., 2019, Saraste et al., 2021, Kapoor et al., 2020) NFL can be measured in serum, which provides a fast and readily accessible way of assessing neuroaxonal damage. (Kuhle et al., 2016) The serum concentration of NFL has been proposed as a treatment-responsive biomarker in MS, and treatment with dimethyl fumarate has been shown to reduce the concentrations of NFL in serum and CSF. (Sejbaek et al., 2019, Delcoigne et al., 2020) Here, we report the results from the open-label extension phase of the placebo-controlled treatment trial of dimethyl fumarate treatment in PPMS, including data on serum NFL, using a novel method for correcting the effect of age.

2. Methods

2.1 Study design and patients

The study was a single-center study conducted at the Danish Multiple Sclerosis Center, Copenhagen University Hospital - Rigshospitalet. Inclusion criteria for the study were in brief: age 18–65 years, Expanded Disability Status Scale (EDSS) score 0–6.5, PPMS diagnosis, and NFL concentration above 380 ng/L in CSF. Key exclusion criteria were: immunomodulatory treatment within 6 months or treatment with corticosteroids within 3 months prior to enrollment. All in- and exclusion criteria are specified elsewhere. (Højsgaard Chow et al., 2021) The open-label extension phase with twice-daily oral dimethyl fumarate 240 mg (Biogen, Cambridge, MA, USA) followed the 48 weeks randomized, double-blind, placebo-controlled phase and lasted 48 weeks. All participants followed a titration schedule as follows: From day one to 21, dimethyl fumarate was titrated from 120 mg to 480 mg daily as maintenance dose. Sixty patients were screened to randomize 54 in the treatment trial. All 6 screen failures were invited for reassessment at week

48 to establish eligibility for the open-label phase. Eligibility was based on: 1 point increase in EDSS score if screening EDSS < 6; 0.5 point increase in EDSS score from screening to week 48 if screening EDSS > 5.5; 2 point increase in a physical functional system or; worsening in SDMT, 9HPT or T25FW > 20% from screening to week 48. Only 1 out of 4 re-assessed patients were eligible for re-entry to the trial.

...

3. Statistics

The group was dichotomized based on treatment allocation in the randomized placebo-controlled phase. Inter-group comparisons were made using paired t-tests. Group 1 received placebo in the randomized phase and switched to active treatment in the open-label phase, and group 2 received active treatment at both study intervals.

As the study was descriptive and exploratory, endpoints were tested at a nominal significance level of 5% without adjustment for multiple testing. SPSS v25 was applied for all statistical analyses.

4. Results

Fifty-four patients were randomized in the placebo-controlled phase of the study. Four patients (7%) dropped out in this phase. Fifty (93%) patients were eligible for entry into the open-label phase. However, 5 (10%) patients did not continue in the open-label phase, and 4 (8%) were excluded due to prolonged lymphopenia. The 5 patients who did not enter the open-label phase were discounted for the following reasons: side effects of the treatment; difficulty with transport to the clinic; worry that the treatment worsened the MS symptoms; switching to ocrelizumab treatment; unreachable by the trial staff. Four out of 6 non-randomized patients were re-assessed at week 48, and 1 was eligible for entry into the open-label phase based on worsening in EDSS of more than 1 point. Thus, a total of 42 patients (78%) entered the open-label phase. Nine patients (21%) dropped out during the open-label phase. Thirty-three (79%) had complete data sets at week 96. A detailed report of the trial profile can be seen in Fig. 1, and the demographics of the participants are shown in Table 1. Additional demographics and patient characteristics can be seen in the appendix (Table A1).

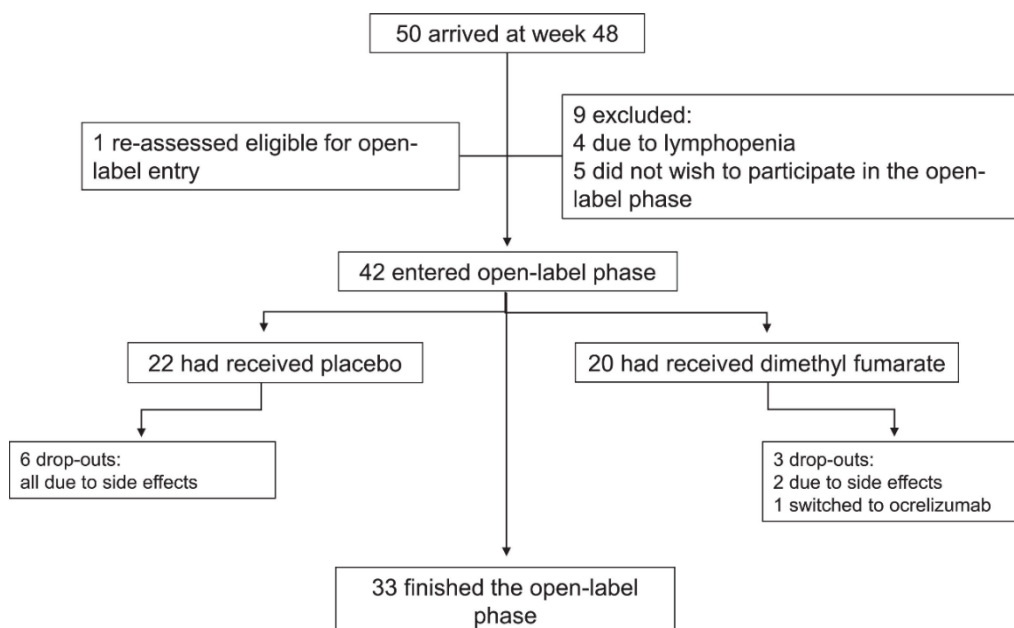


Fig. 1 Trial profile.

Overview of participant inclusion and drop out in the open-label phase week 48–96.

Table 1

Baseline characteristics at week 48.

<i>Characteristic</i>	<i>Placebo (n = 22)</i>	<i>Dimethyl fumarate (n = 20)</i>
Age (years)	56.2 (5.6)	55.7 (5.6)
Female, n (%)	9 (41%)	7 (35%)
EDSS, median [IQR]	4.0 [3.5–5.6]	4.5 [4.0–6.0]
Disease duration (years)	13.3 (8.2)	13.9 (8.6)
Gd-enhancing lesions		
2; n (%)	1 (4.5%)	0
1; n (%)	1 (4.5%)	0
0; n (%)	20 (91.0%)	20 (100%)
NA; n (%)	1 (4.5%)	0
Serum NFL (ng/l), median [IQR]	13.4 [11.0–16.2]	12.8 [8.5–16.6]
Serum NFL-ratio, median [IQR]	0.61 [0.53–0.82]	0.61 [0.47–0.72]

Values are given as mean with standard deviation (SD) unless otherwise specified.

One patient was eligible for re-entry to the trial at the open-label phase after reassessment at week 48. Data for this patient is included in the placebo column.

EDSS = expanded disability status scale; Gd = Gadolinium; IQR = inter-quartile range; NFL = neurofilament light chain.

There was no significant change in disability at a group level upon treatment with dimethyl fumarate from week 48–96, except for a worsening in non-dominant 9HPT in the original placebo group ($p = 0.024$) (Table 2).

Table 2
Changes in clinical measures and neurofilament light chain from screening to week 48 and from week 48 to 96 for the initial dimethyl fumarate group and control group.

	Initial placebo group		<i>p</i>	Initial dimethyl fumarate group		<i>p</i>
	Untreated Week 0-48 <i>n</i> = 16	Dimethyl fumarate Week 48-96 <i>n</i> = 16		Dimethyl fumarate Week 0-48 <i>n</i> = 17	Dimethyl fumarate Week 48-96 <i>n</i> = 17	
EDSS	0.00 (-0.68–0.68)	0.22 (-0.10–0.54)	0.542	0.15 (-0.23–0.52)	0.00 (-0.22–0.22)	0.369
T25FW, average (s)	-0.06 (-0.50–0.38)	0.44 (-0.28–1.16)	0.204	0.56 (-0.92–2.04)	-0.48 (-2.31–1.36)	0.391
9HPT dominant, average (s)	-1.05 (-2.15–0.05)	1.02 (-1.08–3.12)	0.085	-2.35 (-4.38–-3.33)	2.11 (-1.57–5.80)	0.099
9HPT non-dominant, average (s)	-1.62 (-4.20–0.97)	2.31 (-0.16–4.78)	0.024	8.18 (-8.64–25.00)	3.42 (1.01–5.83)	0.093
SDMT, no. correct in 90s	4.2 (0.9–7.5)	-1.4 (-5.4–2.6)	0.093	2.9 (-0.8–6.6)	-1.2 (-4.4–2.0)	0.156
CVLT-II, out of 80 points	2.7 (-3.2–8.5)	1.9 (-4.1–7.9)	0.887	1.0 (-3.0–5.0)	1.529412 (-1.8–4.8)	0.860
BVMT-R, out of 36 points	0.5 (-2.4–3.4)	-0.7 (-3.7–2.3)	0.722	0.8 (-1.9–3.4)	-0.1 (-2.4–2.2)	0.670
NFL in serum (ng/l)	0.30 (-1.9–2.4)	-0.17 (-3.1–2.8)	0.829	-0.15 (-4.4–4.1)	-1.6 (-6.1–2.8)	0.712
Serum NFL-ratio	-0.00 (-0.1–0.0)	-0.07 (-0.2–0.1)	0.565	-0.03 (-0.3–0.2)	-0.11 (-0.4–0.1)	0.699

Results are given as mean difference with 95% confidence interval. Analyses on differences between groups were performed with paired t-test.
BVMT-R = Brief Visuospatial Memory Test-Revised; CVLT-II = California Verbal Learning Test 2; EDSS = expanded disability status scale; NFL = neurofilament light chain; SDMT = Symbol Digit Modalities Test; T25FW = timed 25-foot walk; 9HPT = 9-hole peg test.

Seven (12%) out of 60 screened patients had a serum NFL ratio above 1.0, indicating elevated levels for their age (range: 1.05–1.91), and 4 (10%) of the 42 patients entering the open-label phase had an increased NFL ratio (range: 1.20–2.49). There was no difference in serum NFL concentrations between the patients treated with dimethyl fumarate and placebo from baseline to week 48 (Table 2), and concentrations remained stable over time (Fig. 2).

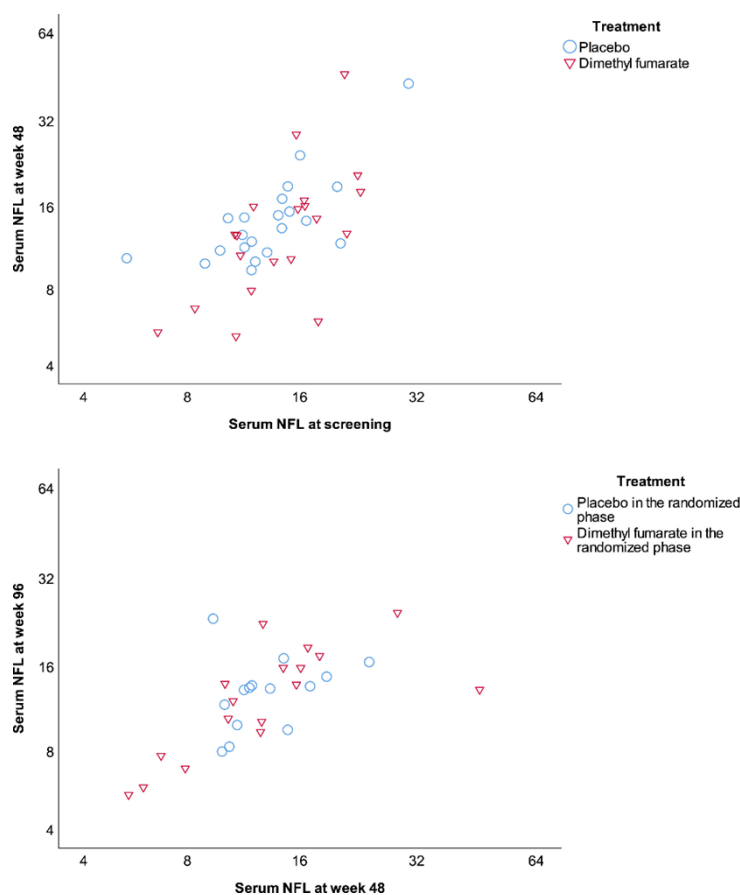


Fig. 2 Scatterplots of serum NFL values.
NFL values plotted for each period in the trial. X- and Y-axis are log-transformed.
NFL = neurofilament light chain.

Fourteen patients (42%) had physical disease progression assessed with either EDSS, T25FW, or 9HPT at week 96. However, another 15 patients (46%) had improved in one or more of the physical domains at week 96. A total overview of worsening and improvement for EDSS, T25FW, 9HPT, and SDMT can be seen in Table 3. Six (18%) of the 7 patients with EDSS worsening was confirmed from week 72 to 96, and 5 (15%) of the 6 with EDSS improvements was confirmed from week 72 to 96. Applying a cut-off of 8 points on the SDMT, 2 (6%) patients worsened, 25 (78%) did not change, and 5 (16%) improved.

Table 3

Number of patients showing clinically relevant changes from screening to week 96 in selected clinical measures.

		Worsened	Unchanged	Improved
EDSS, no.	7 (21%)	20 (61%)	6 (18%)	
T25FW, no.	7 (22%)	19 (59%)	6 (19%)	
9HPT dominant, no.		3 (9%)	25 (76%)	5 (15%)
9HPT non-dominant, no.		3 (10%)	23 (77%)	4 (13%)
SDMT, no.	2 (6%)	25 (78%)	5 (16%)	

Definitions of clinical change: EDSS increase or decrease of at least 1.0 point (from EDSS 2.0–5.0) or 0.5 points (from EDSS above 5.5). T25FW and 9HPT increase or decrease of at least 20%. SDMT increase or decrease of at least 12 points.

T25FW: missing data n = 1

9HPT non-dominant: data missing n = 3

SDMT: data missing n = 1

EDSS = expanded disability status scale; SDMT = Symbol Digit Modalities Test;

T25FW = timed 25-foot walk; 9HPT = 9-hole peg test.

...

5. Discussion

We found no obvious effects of treatment with dimethyl fumarate in the open-label, extended phase of the randomized, controlled trial, where patients were offered open-label treatment with dimethyl fumarate for 48 weeks after the initial 48 weeks of treatment with either dimethyl fumarate or placebo. There was a significant worsening in dexterity (assessed with 9HPT) from week 48 to week 96 in the group initially treated with placebo. However, this worsening was not supported by a similar deterioration from screening to week 48 in the patients initially treated with dimethyl fumarate, and the finding is likely coincidental. Previously, a study reported no disease progression in 75% of progressive MS patients treated with fumaric acid esters (Strassburger Krogias et al., 2014). This seemingly indicates a potential effect of dimethyl fumarate in progressive MS; however, there was no control group, and the follow-up time was highly variable. Our results show that PPMS patients, on average, are clinically and MRI stable over 2 years, with or without dimethyl fumarate treatment. Overall, we show comparable progression rates for this cohort of patients with PPMS compared to previous results. (Cadavid et al., 2017, Kapoor et al., 2018).

However, we cannot comment on confirmed worsening on T25FW and 9HPT individually, as these were not tested at week 72. Overall, the patients were relatively stable (i.e., no signs of disease activity) during the entire trial period, as assessed with MRI. However, T2 lesion volume increased, and MD in NAWM and putamen increased over the 96 weeks of the study. We have previously demonstrated that this cohort has comparable levels of many biomarkers of inflammation in CSF with that of relapsing-remitting MS patients and significantly elevated levels compared with healthy controls. We found no effect on these factors by dimethyl fumarate treatment. (Højgaard Chow et al., 2021, Talbot et al., 2021, Talbot et al., 2022)

Somewhat surprisingly, we found that several PPMS patients improved on physical measures during the 2-years of follow-up. The physical improvements seen in collectively 46% of the patients are likely explained by optimization of supportive measures by the trial personnel, e.g., referral for physical therapy and perhaps some degree of learning effects.

...

Although our cohort is very small, compared with the cohort in the ASCEND study, we show an even higher degree of improvement in EDSS, T25FW, and collectively improvement of 46%. Because we have been unable to show any treatment effects of dimethyl fumarate in our cohort through several investigative measures, the cohort can be viewed as non-treated. (Højgaard Chow et al., 2021, Talbot et al., 2021, Talbot et al., 2022) Therefore, our finding of a substantial degree of improvement is very interesting in itself.

...

This study carries limitations, especially in sample size. Only 33 patients had complete datasets at week 96, meaning that 39% did not finish the study. Participants who dropped out or were excluded were not evaluated at week 96. This loss to follow-up is a clear limitation since this may entail enrichment for responders and thereby skewing our results for improved versus worsened participants, especially since 5 were lost to follow-up for reasons such as difficulty with transport to the clinic or worries that the treatment worsened the MS symptoms. Therefore, the study may have lost patients due to a self-perceived adverse benefit-risk balance. However, the data set is highly uniform, having been collected by only two neurologists, two study nurses, and 1 neuropsychologist and additionally monitored by an independent GCP unit. The MRI protocol was validated, and all patients were scanned on the same 3 Tesla MRI scanner. Although progression rates were comparable to previous reports in progressive MS, several patients improved. Unfortunately, the follow-up period of 2 years is too short of establishing any conclusive results on this phenomenon.

In conclusion, we show no evidence of an effect of dimethyl fumarate treatment in this PPMS cohort, despite previous findings of a high level of intrathecal inflammation. (Højgaard Chow et al., 2021, Talbot et al., 2022) Serum NFL concentrations remained stable over 96

weeks, irrespective of dimethyl fumarate treatment. There was an expected degree of progression accompanied by a certain degree of MRI dynamic. Yet, many patients improved to an extent even beyond that found in the ASCEND treatment arm. This finding is very interesting and warrants further investigation.

..."

Dokumentet, som i Opposition Divisions foreløbige vurdering af 6. november 2023 betegnes D135, er en erklæring af 22. maj 2023 afgivet af dr. Wanda Castro-Borrero, Global Medical Head MS, Biogen, til brug for EPO's behandling af stridspatentet. Af erklæringen fremgår:

" ...

3. To my knowledge, PPMS patients have been or are currently being treated with Tecfidera in Europe, despite the fact that PPMS is not the clinically approved indication. As evidence of such past or current treatment, I would like to refer to data available at Biogen from MS patient registries.
4. Biogen supports MS patient registries and has accept to data regarding patients taking Tecfidera. The following data is taken from the latest report of the Swedish registry from May 2022 (the IMSE 5 study). The study covers 2558 patients and data was collected from March 25, 2014 to April 30, 2022).

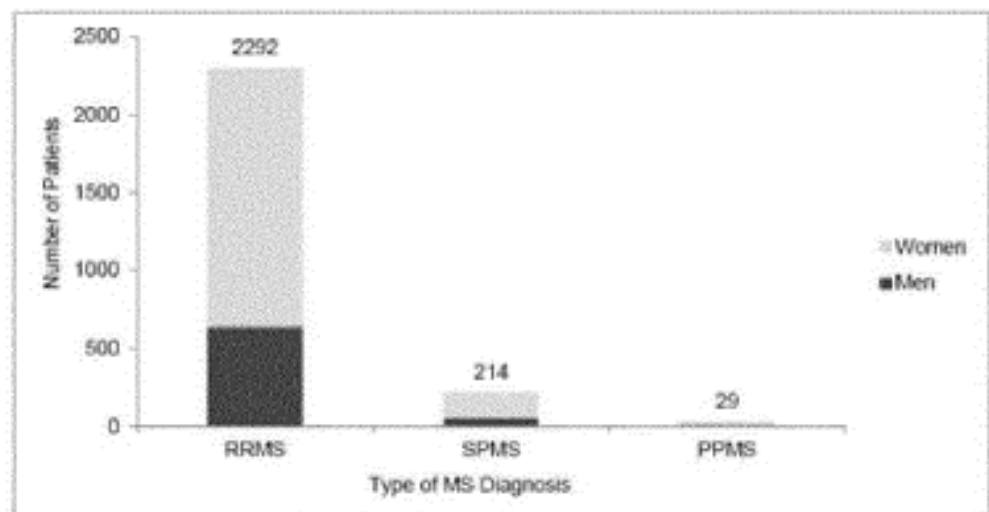


Figure 1: Type of MS Diagnosis (n=2535)

5. As may be taken from the, PPMS patients are typically a small percentage of MS patients (1 % of the patients in the Swedish study. Moreover, the 29 PPMS patients in this study have been or are being treated with DMF (Tecfidera)."

I en erklæring af 16. maj 2023 afgivet af dr. Martin Duddy til brug for indsigelssesagen ved Opposition Division er anført:

"...

(7) HØJSGAARD CHOW ET AL, 2023 (D127) - TREATMENT OF PPMS

97. I have been asked whether I consider D127 to conclusively show that 480 mg/day DMF does not treat primary progressive MS (PPMS).
98. D127 presents the results of an open-label extension study (weeks 48-96) of a trial of treatment with DMF or placebo in PPMS patients. Reported data are from screening, week 48, and week 96 visits. Patients were clinically evaluated, serum NFL concentrations were measured, and MRI was performed. The results of D127 are that no evidence of differences in clinical and MRI measures were found between patients initially treated with DMF and patients initially treated with placebo from baseline to week 48 and from week 48-96, where all patients were treated with DMF (Abstract Results). Serum NFL concentrations remained stable in both groups over 96 weeks. The Abstract, Conclusions further states that an expected number of patients showed evidence of progression on standard clinical scales; however, this was matched by an equal number of patients improving.
99. The study of D127 suffers from a number of limitations, which the authors acknowledge in the paper, and which have to be kept in mind when assessing the relevance of D127.
100. First, D127 is a study limited to a small patient population at the Danish Multiple Sclerosis Center, Copenhagen University Hospital - Rigshospitalet. Only 33 patients completed treatment, as shown by Figure 1 of D127 and commented on page 6, paragraph bridging the columns. In my opinion, the small total size gives the study limited power to confidently exclude differences (especially if the effect size is small). In this context, the authors of D127 state on page 6, right column, first paragraph that the study may have lost patients due to a self-perceived adverse benefit-risk balance. Such an imbalance is termed an "attrition bias" and it can influence (i) the statistical power of the study and (ii) the balance of confounders (variables that the trial failed to control or eliminate) between the groups. This loss of patients in my opinion further diminishes the study's ability to meaningfully and robustly compare patient groups. Indeed, D127 is a single study which has not been replicated.
101. Second, D127 is limited by being an extension study in which all patients were treated with DMF. As there is no longer a placebo-controlled group, the study cannot conclusively show that 480

mg/day DMF is not capable of treating PPMS. I note in the Abstract Introduction of D127 that the placebo-controlled phase of the trial did not meet its primary endpoint: reduction in cerebrospinal fluid concentrations of neurofilament light chain (NFL). It is not yet established that failure to alter NFL levels over this time period would exclude a clinical effect on PPMS.

102. Already for these reasons, the skilled person would not read much into D127's conclusion.
103. Third, D127 is limited by being an open-label study, hence the patients and investigators knew that DMF was being administered. Such an open-label study does not exclude that drug-independent aspects have an impact on the study outcome and its analysis.
104. Fourth, the period of time that the PPMS patients were assessed was in total 96 weeks, during only 48 weeks of which the groups received different treatments, and this may be too short to be able to discern a treatment effect on the progression of PPMS. The authors of D127 seem convinced the period was too short. They write on page 6, right column, first paragraph of D127 that although progression rates were comparable to previous reports in progressive MS, several patients improved, but they say that unfortunately, the follow-up period of 2 years is too short to establish any conclusive results on this phenomenon. I would agree.
105. I also note that D127 reports unusual and unexplained phenomena in their results, which I would take as an addition warning that the results of D127 have to be viewed skeptically. D127 reports that an expected number of patients showed evidence of progression on standard clinical scales, but this was matched by physical improvement in an unexpectedly high proportion of patients - see the Abstract, Conclusions. The authors suggest on page 4, right column, second paragraph that the physical improvements could be explained by optimization of supportive measures by the trial personnel, e.g., referral for physical therapy and perhaps some degree of learning effects, but this is not demonstrated. Reports of physical improvements in longitudinal studies in progressive MS are sparse, as D127 notes. D127 proposes that this unexpected improvement must be addressed in future studies.
106. The fact that there was a physical improvement in an unexpectedly high proportion of patients (all of whom ended up on DMF) is perhaps another indication that at the very least a treatment effect of 480 mg/day DMF on PPMS patients cannot be excluded.
107. Overall, my opinion after reviewing D127 is that it does not conclusively show that 480 mg/day DMF does not treat PPMS.
108. I still consider that in view of its mechanism of action, i.e., neuroprotection mediated by the Nrf2 pathway, it is reasonable to assume that DMF (and MMF) may well provide treatment benefit in

patients with PPMS, and indeed some previous results referenced in D127 were supportive of this assumption.”

I Opposition Divisions foreløbige vurdering af 6. november 2023 henvises endvidere til “Guideline on clinical investigation of medicinal product for the treatment of Multiple Sclerosis” af 16. november 2006 fra Det Europæiske Lægemiddelagentur EMEA (i dag EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use, CPMP/EWP/561/98, Rev. 1. Af dokumentet, som i Opposition Divisions foreløbige vurdering betegnes D115, fremgår:

“ ...

1. INTRODUCTION (background)

Multiple Sclerosis (MS) is a common neurological disease affecting more than 1 million people worldwide. Its prevalence rate varies between races and geographical latitude, ranging from more than 100 per 100,000 in Northern and Central Europe to 50 per 100,000 in Southern Europe.

MS is an inflammatory condition that damages the myelin of the Central Nervous System and causes neurologic impairment and, frequently, severe disability. It is the commonest cause of neurological disability in young and middle-aged adults and has a major physical, psychological, social and financial impact on patients and their families, friends and bodies responsible for health care.

The aetiology of MS remains unknown. It is generally assumed that MS is mediated by some kind of autoimmune process possibly triggered by infection and superimposed upon a genetic predisposition. As many as 80 to 85 % of all patients present with a form of disease known as relapsing-remitting MS (RRMS), which is characterised by unpredictable acute episodes of neurological dysfunction named clinical attacks or relapses, followed by variable recovery and periods of clinical stability. Within ten years more than 50% of patients who presented with a RR form eventually develop sustained deterioration with or without relapses superimposed; this form is called the secondary progressive variety of MS (SPMS). The term relapsing MS (RMS) applies to those patients either with a RRMS form or a SPMS form that are suffering relapses. Patients with RMS, in spite of suffering from different MS forms, constitute a common target for current treatments. Around 15% of patients develop a sustained deterioration of their neurological function from the beginning; this form is called primary progressive MS (PPMS). Some patients who begin with a progressive deterioration may experience relapses with time and this form is called progressive relapsing MS (PRMS). Besides these main types of disease, the benign variety of MS refers to a RRMS form with few relapses and no significant disability after several years of evolution. Conversely, the term malignant MS applies to a very aggressive variety leading to severe disability or death in a few years after the onset of the disease.

Finally, the term clinically isolated syndrome (CIS) applies to those patients who have suffered a single clinical event but do not comply with the diagnostic criteria for definite MS.

It is unclear whether the different courses of MS described are due to the same or to distinct pathophysiologic processes. Relapses are considered the clinical expression of acute inflammatory focal lesions whereas progression is considered to reflect the occurrence of demyelination, axonal loss and gliosis. Relapsing remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis are probably different stages of the same disease while primary progressive multiple sclerosis may imply different processes.

In general, current therapeutic approaches include:

...

2. SPECIFIC CONSIDERATIONS WHEN DEVELOPING PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

...

2.3 Treatments intended to modify the natural course of the disease

...

2.3.3 Primary progressive multiple sclerosis (PPMS)

So far, clinical trials have not shown efficacy in this type of patients. Randomised, double-blind placebo-controlled clinical trials are necessary in order to assess the efficacy of any new treatment in PPMS.

...

6. STRATEGY AND DESIGN OF CLINICAL TRIALS

...

6.4 Exploratory trials

Characteristics of patients to be included may vary according to the proposed mechanism of action and goal of the treatment. However, to maximise possible treatment contrast, it seems reasonable to choose

patients with predictors of high clinical activity and with only mild/moderate disability.

In exploratory trials in RMS, the use of MRI derived parameters, as the main endpoint, is acceptable (see 4.3). Usually, studies will have a par-

allel double blind design and duration of 6 month may be adequate. Relapses and other clinically meaningful outcomes should also be evaluated.

In SPMS or PPMS, disability should be assessed in addition to supportive MRI and longer duration of the trial will be needed.

...

6.5 Confirmatory trials

The annual relapse rate in RRMS is usually low and, in general, progression of disability takes years. Consequently, confirmatory studies with products intended to modify the course of the disease should

be large scale and long enough to have a substantial proportion of patients suffering relapses or showing progression of disability. Two years is considered the minimum duration to demonstrate efficacy.

...

As several subjective decisions and assessments will have to be performed, with a considerable risk of bias, all possible efforts should be done to keep the design double blind. In cases where double blind is

not possible (some active comparator trials, some easily unblinded treatments,...) a blind observer design with a blinded examining physician different than the treating physician may be used. All measures to ensure reliable single blind evaluation should be guaranteed (i.e. patches that cover injection sites to hide reddening or swellings, education of examining physicians,...). Criteria to refer the patient to evaluation of a relapse should be established a priori in the protocol to avoid selective referral.

The use of two or more different dosage regimens is advisable if no conclusive results have been obtained from previous studies.

..."

Om behandling af forskellige typer af multipel sklerose med DMF/MMF er endvidere anført følgende i dr. Ludwig Kappos' erklæring af 16. oktober 2014:

"51. There is an ongoing debate if the pathogenesis underlying the various forms or stages of MS is essentially different or more or less the same. Irrespective of this debate DMF and MMF have been shown to act on several of the key parts of MS pathophysiology that are common to the different courses and manifestations of MS (eg autoimmune activity associated with inflammation, loss of myelin sheathing around neuronal axons and loss of axons). As far as DMF and MMF have been shown in experimental studies to be neuroprotective, they have the po-

tential to be benefit to some degree patients with different forms of MS. Since 480 mg/day DMF or MMF is effective in treating RRMS, it is my expert opinion that it may be reasonably expected that 480 mg/day DMF or MMF would be the right dose to use for treatment of other forms as well. There is certainly no evidence to suggest otherwise.”

Ekspertklæringer mv.

Der er fremlagt en ”sakkyndigerklæring” af 18. januar 2023 afgivet af overlæge og professor dr. Lars Bø og overlæge dr. Arne Reimers til brug for en forbuds- og påbudssag ved Oslo tingrett (sag nr. 22-157778TVI-TOSL/08 og sag nr. 22-165079TVI-TOSL/08).

Der er endvidere fremlagt uddrag af transskriberede forklaringer afgivet den 5. og 17. oktober 2023 af dr. Roland A. Thisted, dr. Alan Boddy og dr. Martin Duddy under en forbuds- og påbudssag ved Patent- och marknadsdomstolen ved Stockholms tingsrätt.

Der er herudover for landsretten afgivet yderligere eksperterklæringer som følger:

- Erklæring af 27. marts 2023 afgivet af professor Susanne Ditlevsen
- Erklæring af 22. juni 2023 afgivet af dr. Martin Duddy
- Erklæring af 22. juni 2023 afgivet af dr. Alan Boddy
- Erklæring af 26. juni 2023 afgivet af dr. Roland A. Thisted
- Erklæring af 28. juni 2023 afgivet af europæisk patentagent Lars Pallisgaard Olsen
- Erklæring af 7. august 2023 afgivet af professor Susanne Ditlevsen
- Erklæring af 13. september 2023 afgivet af dr. Roland A. Thisted
- Erklæring af 9. oktober 2023 afgivet af speciallæge Stig Waldorff
- Erklæring af 10. oktober 2023 afgivet af dr. Christian Wolf

Forklaringer

Dr. Martin Duddy og dr. Christian Wolf har afgivet supplerende forklaring.

Overlæge og professor dr. Lars Bø og overlæge dr. Arne Reimers (sammen) samt professor Susanne Ditlevsen har endvidere afgivet forklaring.

Dr. Lars Bø og dr. Arne Reimers har vedstået deres erklæring af 18. januar 2023 afgivet i forbindelse med Oslo tingretts sag nr. 22-157778TVI-TOSL/08 og sag nr. 22-165079TVI-TOSL/08. Dr. Lars Bø har om sin baggrund forklaret, at han er dr.med. og neurolog. Han er uddannet ved universitet i Bergen og har forsket i multipel sklerose, blandt andet i Amsterdam. Han er formand for det norske netværk for kvalitet og pålidelighed inden for multipel sklerose. Han har ansvaret for to kliniske multipel sklerose-forsøg, der vedrører transplantation af stamceller. Som professor ved Universitetet i Bergen underviser han lægestude-

rende og bruger derudover halvdelen af sin tid på at behandle patienter med multipel sklerose. Dr. Arne Reimers har om sin baggrund forklaret, at han er dr.med. og specialist i klinisk farmakologi. Han har både klinisk og forskningsmæssig erfaring og har tillige været rådgiver for lægemiddelindustrien. Han har været assisterende professor ved universitetet i Trondheim og er derudover tilknyttet Universitet i Lund. Han har undervist lægestuderende og læger, og han er formand for den norske forening for kliniske farmakologer og medlem af en række internationale foreninger for klinisk farmakologi.

De har ikke modtaget nogen skriftlige henvendelser fra Viatrix' advokat, som ikke også har været sendt til Sandoz og Biogens advokater. De er heller ikke blevet kontaktet telefonisk af Viatrix' advokat. De har ingen forventning om at modtage betaling fra parterne i sagen i forbindelse med deres vidneforklaring i denne sag. De anser det for at være en borgerpligt at afgive forklaring. Der er efter deres opfattelse ingen grund til at betvivle deres upartiskhed i sagen.

De var udpeget som uafhængige eksperter af Oslo tingrett i forbindelse med behandlingen af den norske retssag om Biogens patent. De var til stede under retssagens behandling og afgav herefter en erklæring til retten om deres observationer og vurderinger. Parterne var enige om de spørgsmål, som de blev anmodet om at besvare i erklæringen. De blev alene aflønnet af retten og modtog dermed ingen direkte betaling fra parterne.

ED₅₀ er den dosis, hvor mindst 50 % af deltagerne i forsøget oplever den tilstræbte virkning. LD₅₀ er den dosis, der medfører, at 50 % af deltagerne dør. For mennesker anvendes endvidere betegnelsen TD₅₀, som angiver den dosis, hvor 50% af patienterne oplever en toksisk virkning. Figur 2 i dr. Christian Wolfs erklæring af 10. oktober 2023 er en klassisk måde at illustrere sammenhængen mellem ED₅₀ og LD₅₀. Figuren viser et lægemiddel med et meget snævert terapeutisk vindue. De fleste lægemidler har en større afstand mellem ED₅₀ og LD₅₀. De er enige med dr. Wolf i, at det ideelle punkt (the "sweet spot") typisk findes i det store grå område mellem den røde og den grønne linje. Den optimale dosis skal dog fastlægges individuelt for den enkelte patient. Dosisplateauet ligger der, hvor den grønne kurv flader ud. Her vil en øgning af dosis ikke give en forholdsmæssigt større virkning. At der for lægemidler findes et dosisplateau, er et grundlæggende princip inden for farmakologien og skyldes, at der findes et maksimum for kroppens respons på et lægemiddel. Det gælder for alle lægemidler.

Der kan være grund til at anvende en dosis under dosisplateauet, hvilket afhænger af den røde kurve. Idealet er, at den røde kurve er så langt fra den grønne kurve som muligt for at undgå toksiske virkninger. Det gælder særligt, når lægemidlet administreres af patienten selv, da bivirkninger kan medføre, at patienten stopper med at indtage lægemidlet eller tager mindre af det, end pa-

tienten burde. På den måde vil en øgning af dosis kunne give en reduceret virkning eller gøre det nødvendigt at skifte til et andet præparat. Problemet er særligt udtalt for patienter med multipel sklerose, da det tager flere måneder, før lægemidlerne opnår fuld virkning. Hvis patienten stopper med at indtage lægemidlet, er der en risiko for sygdomsaktivitet. Den optimale dosis handler ikke kun om at opnå maksimal virkning, men også om at sikre, at patienten fortsætter med at indtage lægemidlet. Toksisk virkning betyder i denne sammenhæng det samme som bivirkninger. Der er ikke nødvendigvis tale om farlige bivirkninger. Mindre alvorlige bivirkning kan således være ødelæggende for patientens livskvalitet og bevirke, at patienten stopper med at indtage lægemidlet. På den anden side vil nogle patienter acceptere betydelige bivirkninger, hvis lægemidlet har en stor effekt på sygdommen.

Det er en mulighed, at en patient forbliver i et forsøg uden at fortsætte behandlingen med lægemidlet. Det er forskellen mellem afbrydelse ("discontinuation") og udtræden af forsøget ("drop-out"). Udtrykket "discontinuation" på slide 11 i Kappos D11-A3 må forstås som omfattende de patienter, der forblev i forsøget, men ikke længere indtog lægemidlet. Forudsat at forfatteren bag præsentationen anvender sondringen mellem afbrydelse og udtræden, må slide 9 forstås sådan, at de 57 patienter i 720 mg-gruppen, der gennemførte ("completed") forsøget, omfatter patienter, som har afbrudt behandlingen med lægemidlet, men er forblevet i forsøget.

I ECTRIMS-præsentationen, slide 8, er forskellen mellem de enkelte gruppers basislinje meget større end forventelig. Der er tale om en væsentlig forskel. De ville reagere på forskellen i basislinje, hvis de blev forevist præsentationen, og de ville opfatte det som et problem, hvis forskellen ikke blev taget i betragtning ved vurderingen af resultaterne. Forskellen kan indikere, at grupperne utilsigtet er meget forskellige. De er enige i, at slide 12 i samme præsentation viser en højere tilbagefaldsfrekvens for 360 mg-gruppen end for de øvrige grupper. Den højere basislinje for Gd+-læsioner og den højere tilbagefaldsfrekvens for 360 mg-gruppen giver umiddelbart indtryk af, at patienterne i denne gruppe var relativt mere syge, både ved indledningen af forsøget og i de første 24 uger af forsøget, end patienterne i de øvrige grupper. Det ville være interessant at se på den relative reduktion af sygdomsaktiviteten for de forskellige grupper. Teknisk set er det rigtigt, som Dr. Duddy har anført, at der ikke er bevis for, at 360 mg-gruppen var mere syge. Men inden for lægevidenskaben arbejdes der ud fra princippet om den mest sandsynlige forklaring. Lægevidenskaben er ikke en eksakt videnskab, og lægen vil altid vælge den behandling, som med den største sandsynlighed vil virke på patienten. Den mest sandsynlige forklaring i dette tilfælde er, at den højere tilbagefaldsfrekvens skyldes, at 360 mg-gruppen gennemsnitligt var mere syge end de andre grupper. Der er tale om et ikke-definitivt forsøg af relativ beskednen størrelse. Det er derfor nødvendigt at fortolke data på baggrund af fagmandens almindelig viden og at tage den forhøje-

de basislinje og tilbagefaldsfrekvens i betragtning ved vurderingen af lægemidlets virkning for de enkelte grupper. Det er generelt relevant at vurdere lægemidlets effekt i forhold til basislinjen.

De er enige i Phillips og Foxs basislinjekorrektion af data fra Kappos D11-A3, som fremgår af disse forfatteres artikel "BG-12 in Multipel Sclerosis", offentliggjort i *Seminars in Neurology*, Vol. 33, No. 1/2013. Phillips og Fox har her vurderet lægemidlets virkning i forhold til basislinjen. De er også enige i Dr. Christian Wolfs bemærkninger vedrørende basislinjekorrektion, der fremgår af dennes erklæring "Ekspert report prepared for BS-5667/2023-OLR", part B, pkt. 2, af 10. oktober 2023. De ville som fagpersoner fortolke tallene på samme måde. De har ikke læst artiklen af Kappos m.fl., "Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase Mb study", offentliggjort i *Lancet* (2008) 372, men den ændrer ikke på deres fortolkning af data.

De husker ikke, om det på prioritetstidspunktet var almindelig kendt, at mave-/tarmproblemer var en bivirkning ved behandling af psoriasispatienter med lægemidlet Fumaderm og monobehandling med dimethyl fumarat (DMF). De ville dog forvente, at behandling af patienter med multipel sklerose med DMF ville være forbundet med lignende bivirkninger som behandlingen af psoriasispatienter med DMF.

ECTRIMS-præsentationens slide 17 og 18 viser umiddelbart, at bivirkningerne af lægemidlet øges med dosis. Det er i overensstemmelse med den generelle forventning. Der er tale om belastende bivirkninger. Kvalme og mavesmerter kan bevirke, at patienten ikke ønsker at fortsætte behandlingen med lægemidlet. Det gælder også for multipel sklerose-patienter. Forsøget indeholder ikke en vurdering af patienternes livskvalitet, men det er en vigtig faktor. Hvis lægen oplever, at patienten ikke fornyer sin recept eller fornyer den sjældnere, end patienten burde, vil lægen i første omgang forsøge at mindske bivirkningerne ved at opdele den daglige dosis i flere mindre doser. Patientens overholdelse af lægens anvisninger (compliance) vil almindeligvis være højere, hvis patienten kan nøjes med to daglige doser frem for tre. Patienternes individuelle præferencer er dog meget subjektive, f.eks. med hensyn til på hvilket tidspunktet af dagen, patienten foretrækker at indtage lægemidlet. Patientens villighed til at acceptere bivirkninger af lægemidlet afhænger også af mange faktorer, herunder alvorligheden af sygdommen.

De er enige i det anførte i Dr. Wolfs erklæring af 10. oktober 2023, afsnit 3.15, hvorefter en dosis på 240 mg to gange dagligt – i alt 480 mg pr. dag – er det mest nærliggende valg, hvis dosis skal nedsættes fra 720 mg pr. dag. Den lavere dosis vil i alle tilfælde ligge mellem 360 mg og 720 mg pr. dag. Det er muligt, at de som læger i første omgang ville forsøge med 360 mg pr. dag på baggrund af

deres viden om, at resultaterne for 360 mg-gruppen i Kappos D11-A3 var kompromitteret af den forhøjede basislinje. Herefter ville de forsøge med 480 mg pr. dag i håb om, at denne dosis ville vise sig virkningsfuld. En lavere effektiv dosis vil være at anse som en forbedring.

Ca. 10 % af patienter med multipel sklerose har den variant af sygdommen, som benævnes primary progressive MS (PPMS). Der er tale om en variant, hvor patientens tilstand gradvis forværres, uden at det er muligt at fastslå, hvornår forværringen er indtrådt. Relapsing-remitting MS (RRMS) er den mest almindelige variant af multipel sklerose og omfatter tilbagefald, hvor patienten oplever en væsentlig forværring over dage eller uger og herefter en bedring over uger eller måneder, dog i 30-40 % af tilfældene kun en delvis bedring. Sygdomsmekanismen er den samme for PPMS og RRMS, og trenden går i retning af patologisk at anskue multipel sklerose som én sygdom, der manifesterer sig på forskellige måder.

Det er almindeligt antaget, at en p-værdi under 0,05 er udtryk for statistisk signifikans. De er enige i, at det i Kappos D11-A3, slide 12-15, kun er resultaterne for 720 mg-gruppen, som kan anses for at være statistisk signifikante. Resultaterne kan umiddelbart fortolkes som udvisende en dosisafhængig effekt. Det ser således ud til, at lægemidlets virkning øges med dosis, og det er en mulighed, at lægemidlet også har en effekt ved 120 mg og 360 mg dagligt. 360 mg ser ikke ud til at have en større virkning end 120 mg. Det er et lille forsøg, så der kan ikke lægges stor vægt herpå. 720 mg har en klar effekt ifølge oplysningerne i præsentationen.

På slide 13 i præsentationen, som vedrører det sekundære end point ("målepunkt") (nye Gd+-læsioner i uge 4-24), er dosisafhængigheden ikke så klar som på slide 12, som viser nye Gd+-læsioner i uge 12-24. Det er ud fra slide 13 vanskeligt at sige noget om effekten af en dosis på 360 mg. Det er en mulighed, at 360 mg ikke når at have samme virkning på det sekundære end point som på det primære end point (nye Gd+-læsioner i uge 12-24). Heraf kan måske udledes, at 360 mg ikke er så virkningsfuld med hensyn til at forhindre fremkomsten af nye læsioner, som slide 12 giver indtryk af. Sammenholdes slide 12 og 13, viser de dog en effekt af 360 mg. Begge vedrører Gd+-læsioner, men slide 12 vedrører en senere periode. Samlet set viser de to slides, at det er mest sandsynligt, at virkningen af lægemidlet er dosisafhængig, men at det måske tager nogen tid, før virkningen indtræder. Det gælder generelt for autoimmune sygdomme, at virkningen af lægemidlet ofte først indtræder efter nogen tid. Det er mest sandsynligt, at en dosis på 360 mg har mindre virkning end en dosis på 720 mg. Virkningen af 360 mg ser umiddelbart ud til at være sammenlignelig med 120 mg, men fagmanden vil vide, at virkningen af lægemidlet sandsynligvis er dosisafhængig.

Nye Gd+-læsioner vil normalt udvikle sig i løbet af få dage. I forbindelse med scanning af patienterne indsprøjtes kontrastvæske, som siver ud, hvis der er inflammation, og dette vil lyse op på scanningen. Gd+-læsionerne forsvinder efter nogle uger. Det andet sekundære end point, T2-læsioner i uge 24, som behandles på slide 14 i præsentationen, forsvinder ikke igen, men danner ar, som er synlige resten af patientens levetid. Det er vanskeligt at fastlægge, hvornår en T2-læsion er opstået, hvorimod Gd+-læsioner er mere tidsspecifikke og udtryk for en ganske ny inflammation. Begge typer læsioner er almindelige for multipel sklerose. Sammenholdes slide 13 og 14, viser de, at en daglig dosis på 360 mg har en effekt. Det ser ud til, at alle tre doser har en virkning sammenholdt med placebo, selvom hverken 120 mg eller 360 mg synes at have en signifikant virkning. Virkningen ser ud til at være dosisafhængig. Det er rigtigt, at resultatet for 120 mg og 360 mg ser ud til at være på linje med placebo på slide 13 og 14. På slide 15 i præsentationen om det sekundære end point nye T1-læsioner i uge 24 er antallet af nye T1-læsioner højere for 360 mg-gruppen end for 120 mg-gruppen. Ser man bort fra de øvrige oplysninger, vil dette isoleret set indikere, at 360 mg ikke har nogen effekt.

De hvide linjer (error bars) viser variabiliteten af resultaterne. På slide 12 er variabiliteten for placebogruppen større end for de tre doser. De hvide linjer skal tages i betragtning, når virkningen af de forskellige doser vurderes. Normalt vil de hvide linjer indikere standardafvigelsen. Der kan dog også være tale om konfidensintervallet. De indikerer i alle tilfælde graden af variation inden for de enkelte grupper set i forhold til gennemsnitsværdien for gruppen. Den variabilitet, som de hvide linjer indikerer i Kappos D11-A3, er helt acceptabel. Den omstændighed, at de hvide linjer for 120 mg-, 360 mg- og placebogruppen overlapper, indikerer, at resultaterne ikke er statistisk signifikante. På slide 13 overlapper resultatet for 720 mg-gruppen dog også med placebo, hvilket indikerer, at de hvide linjer er udtryk for standardafvigelsen. Det er rigtigt, at resultaterne for 120 mg- og 360 mg-gruppen overlapper med placebo på slide 14 og 15, og at dette ikke gør sig gældende for 720 mg-gruppen. Tilbagefaldsfrekvensen, som vises på slide 16, er en mindre følsom måling, da patienterne har færre og sjældnere tilbagefald end læsioner. Der vil derfor være behov for et længere eller et større forsøg for, at tilbagefaldsfrekvensen kan anvendes til at sige noget lægemidlets effekt.

Det fremgår ikke af Kappos D11-A3, at der er foretaget nogen basislinjekorrektion. Det må antages, at Kappos kunne have foretaget en sådan korrektion, hvis han havde ønsket at gøre det. De har – i modsætning til Kappos – ikke adgang til det fuldstændige datamateriale. En basislinjekorrektion uden adgang til det fulde datagrundlag er i sagens natur en grov korrektion og ikke særlig præcis. Den kan dog bruges til at vise, at det ikke kan udelukkes, at en daglig dosis på 360 mg har effekt.

På slide 10 er basislinjen for 360 mg-gruppen med hensyn til antallet af Gd+-læsioner dobbelt så høj som for 720 mg-gruppen. Standardafvigelsen for de to grupper er sammenlignelig, ca. 4 og 3,5. Variabiliteten er ganske høj, men det er ikke usædvanligt. Det er rigtigt, at den høje variabilitet gør en basislinjeberegning mere usikker, men grupperne er ganske små, og det er helt normalt med store standardafvigelser i så små grupper. De høje standardafvigelser betyder for det første, at der er patienter, der har et meget højere antal læsioner end gennemsnittet, og det gælder både 360 mg- og 720 mg-gruppen. For det andet vil de høje standardafvigelser typisk påvirke muligheden for at opnå et statistisk signifikant resultat.

Fumaderm anvendes til behandling af psoriasispatienter. Det er forventeligt, at de bivirkninger, som psoriasispatienter oplever ved indtag af Fumaderm, også vil optræde ved behandling af multipel sklerose-patienter med B-12, da begge lægemidler indeholder DMF. Bivirkninger i form af mave-/tarmproblemer må forventes at være mindre ved behandling med B-12, da det oplyses i præsentationen, at lægemidlet er designet til at mindske netop disse bivirkninger ved, at lægemidlet er coated.

Generelt er det primære end point vigtigere end det sekundære end point. Det er ikke tilladt at ændre det primære end point undervejs i forsøget. Kappos var derfor nødt til at holde fast i sin planlagte analyse. Formuleringen "dose-dependent manner" på slide 20 i præsentationen må forstås som henvisende til alle tre doser.

Dr. Martin Duddy har vedstået sine erklæringer af 16. maj og 22. juni 2023 og har supplerende forklaret blandt andet, at han er farmakolog og ikke statistiker. Han har læst Sø- og Handelsrettens kendelse af 31. januar 2023 (BS-31825/2022-SHR) i sagen mellem Biogen og Sandoz i oversættelse, og han er enig i afgørelsen og rettens begrundelse.

En basislinjekorrektion forudsætter, at det forinden er vurderet, om datagrundlaget med sikkerhed viser en ubalance med hensyn til gruppernes basislinje. Slide 10 i Kappos D11-A3 viser umiddelbart en numerisk forskel med hensyn til antallet af Gd+-læsioner, når 360 mg-gruppen (med et gennemsnit på 2,5) sammenholdes med de øvrige dosisgrupper (gennemsnit på 1,2) og placebo-gruppen (gennemsnit på 0,8). Præsentationen giver imidlertid alene oplysning om gennemsnitsværdien og standardafvigelsen for grupperne, og tallene giver derfor intet billede af, hvordan grupperne rent faktisk ser ud. Standardafvigelsen siger noget om resultaternes spredning inden for de enkelte grupper. Hvis der var tale om almindelige data, ville det være muligt at foretage en simpel statistisk beregning og heraf udlede, om gruppernes basislinje var forskellige. Problemet er imidlertid, at værdierne i dette tilfælde ikke kan være negative, da data vedrører antallet af Gd+-læsioner, som kun kan være positivt. Der er ikke

tale om en "klokkeformet" kurve med positive og negative værdier. Det kræver derfor adgang til data på patientniveau for at foretage de nødvendige statistiske beregninger. Det er både en mulighed, at sådanne beregninger ville vise, at grupperne ikke er forskellige, eller at de er forskellige. Det er ikke muligt at sige noget herom på baggrund af de oplysninger, der fremgår af præsentationen. Han har illustreret dette med de figurer, der er indeholdt i hans erklæring af 22. juni 2023. Den første figur "Histograms modelled using mean and SD" er med sikkerhed ikke retvisende, da den indeholder negative værdier. Figurerne "model 1" og "model 2" er eksempler på, hvordan de underliggende data kan tænkes at fordele sig. Det er blot eksempler på, hvordan grupperne kunne se ud. Begge modeller afspejler de oplyste gennemsnitsværdier og standardafvigelser. Uden de underliggende data for de individuelle patienter kan han dog ikke sige noget om, hvordan grupperne faktisk ser ud.

Efter det anførte i Dr. Wolfs erklæring af 10. oktober 2023, side 56, pkt. 1.1.1., forekommer det ham, at han og Wolf i det væsentlige er enige om, at det ikke er muligt at forudsige forekomsten af Gd+-læsioner under behandling med lægemidlet på grundlag af oplysningerne i præsentationen om gruppernes basislinje. Der er således ingen viden om, hvordan den enkelte patients tilstand ville udvikle sig uden behandling med lægemidlet. En basislinjekorrektion vil ikke være meningsfuld uden denne viden.

Der er efter prioritetsdagen foretaget basislinjekorrekationer af datamaterialet fra Kappos D11-A3. Med adgang til det fuldstændige datamateriale, herunder data for de individuelle patienter, er det muligt at foretage en sådan basislinjekorrektion. Ved herefter at sammenligne grupperne med placebogruppen vil det være muligt at udlede ("isolere") lægemidlets reelle virkning. Basislinjekorrekationer kan foretages på forskellige måder, som afhænger af, hvor overensstemmende datamaterialet er. En basislinjekorrektion vil ikke nødvendigvis give en bedre eller mere troværdig fortolkning af datamaterialet. I alle tilfælde vil der alene være tale om et alternativ til den fortolkning, som fremgår af Kappos D11-A3.

Han er enig i, at trenden i dag går i retning af at betragte multipel sklerose som én samlet underliggende sygdom med forskellige kliniske symptomer og udtryksformer, herunder relapsing-remitting MS (RRMS) og primary progressive MS (PPMS). I 1980'erne og 1990'erne var trenden at søge at identificere unikke kendetegn for individuelle multipel sklerose-sygdomme, og det blev lidt en selvopfyldende profeti. Patologerne gav i stigende grad udtryk for, at de ikke observerede forskelle mellem de forskellige typer af multipel sklerose. Forskellene var snarere relateret til andre faktorer, herunder patientens alder og sygdommens stadie. Hvis han havde læst stamansøgningen i 2007, ville han tænke, at DMF i en daglig dosis på 480 mg virker til at behandle både RRMS- og PPMS-patienter. Det er grundlæggende den lære, som er indeholdt i patentet,

nemlig at multipel sklerose medfører en neurologisk udvikling, der kan modvirkes af DMF.

Efter hans opfattelse kan det ikke på baggrund af artiklen af Chow m.fl. med nogen sikkerhed konkluderes, at det omtalte forsøg klart og utvetydigt viser, at en daglig dosis på 480 mg DMF ikke har nogen effekt på PPMS, således som Opposition Division anfører i sin foreløbige vurdering af 6. november 2023. Forsøget, som omtales i artiklen, er et open-label "extension study", hvor placebo-gruppen efter den første forsøgsperiode er overgået til lægemidlet. Alle deltagere i forsøget indtager således lægemidlet og er bekendt med, at de gør det. Det er et lille forsøg, som alene omfatter 42 patienter. I artiklen omtales forsøget som beskrivende ("descriptive") og udforskende ("explorative"), og der gøres ikke noget forsøg på fremsætte påstande af statistisk karakter, da der ikke er nogen placebokontrolgruppe. Det anføres i artiklen, at adskillige patienter oplevede en bedring, hvilket var overraskende, men der er ingen diskussion af, hvad denne bedring var udtryk for. Bedringen afspejles i tabel 3 i artiklen. ASCEND-forsøget, som omtales i slutningen af artiklens afsnit 5, vedrørte et andet lægemiddel, men er øjensynligt blevet anset som den bedste benchmark at sammenligne med. Den observerede bedring hos patienterne var overraskende klinisk set, da den oversteg det forventede. Det vil kræve et længere forsøg med en dobbeltblindet fase på 2-3 år, før der kan drages nogen konklusioner om årsagen til den observerede bedring. En mulig forklaring kan være, at patienternes bedring skyldes en forsinket virkning af lægemidlet. Forfatterne er dog tilbageholdende med at konkludere noget herom. Forfatterne giver ikke udtryk for at have ramt en blindgyde. Tværtimod åbner forsøget for nye muligheder. Med et forsøg af tilstrækkelig længde er det muligt, at der vil kunne påvises en effekt af lægemidlet for PPMS. Det er det, som forfatterne henviser til, når de omtaler behovet for yderligere undersøgelser ("further investigations").

Det er rigtigt, at forfatterne i artiklens afsnit 5 anfører, at den undersøgte patientgruppe kan betragtes som ubehandlet ("non-treated") som følge af manglende påvisning af behandlingseffekt af DMF. Han kan ikke sige, om han er enig heri, uden at have adgang til datagrundlaget. Det er også rigtigt, at forfatterne angiver, at den observerede bedring i patientgruppen kan skyldes støtteforanstaltninger iværksat i forbindelse med deres deltagelse i forsøget ("optimization of supportive measures by the trial personnel"). Forfatterne angiver dog samtidig, at der er behov for yderligere forsøg. DMF er godkendt til behandling af RRMS, men ikke godkendt til behandling af PPMS. Han har alene kendskab til ét lægemiddel, der er godkendt til behandling af PPMS.

Efter hans opfattelse viser slide 12 i Kappos D11-A3 ingen statistisk signifikant virkning af en daglig dosis på 360 mg. Han er enig med dr. Ronald A. Thisted i, at betydningen af statistisk signifikans i visse tilfælde kan være kontekstafhængig. Han er også enig i det, som dr. Thisted ifølge den fremlagte transskribering

forklarede for den svenske Patent- og marknadsdomstolen, om, at oplysningerne i slide 12 i Kappos D11-A3 umiddelbart giver indtryk af, at visse doser under 720 mg pr. dag har en virkning. Numerisk set er gennemsnitsværdien for 360 mg-gruppen således lavere end placebo. Virkningen af 360 mg-dosen er dog ikke fastlagt præcist. Det er muligt, at der findes lavere doser end 720 mg, der er virkningsfulde, men det er ikke påvist, at sådanne lavere doser, f.eks. 360 mg, har en virkning, der ligger over 0. Han er derfor ikke enig i, at det kan udledes af præsentationen, at doserne under 720 mg har en effekt sammenlignet med placebo. Han er enig i dr. Thisted's besvarelse af det første spørgsmål i den svenske retssag vedrørende anvendeligheden af ikke-statistisk signifikante data til fastlæggelse af en dosis-responskurve. Spørgsmålet forudsætter dog, at forsøget i Kappos D11-A3 havde til formål at etablere en dosis-responskurve, hvad det ikke havde. Formålet var derimod at identificere en sikker og virkningsfuld dosis, som kunne bringes videre til fase 3. Han er også enig i dr. Alan Boddys udsagn i den svenske retssag, hvorefter der må forventes en virkning ved doser mellem 360 mg/dag og 720 mg/dag. Et eller andet sted i datamaterialet findes en dosis-responskurve. Vi ved dog ikke, hvor den begynder, og det kan være, at det er ved en dosis tæt på 720 mg/dag.

Han er enig i, at de 10 afbrydelser ("discontinuations") i 720 mg-gruppen, som fremgår af slide 11 i Kappos D11-A3, omfatter patienter, som holdt op med at tage DMF, men forblev i forsøget. Det fremgår af slide 9 i samme præsentation, at 720 mg-gruppen ved forsøgets indledning omfattede 63 patienter, hvoraf 57 afsluttede ("completed") forsøget. Sammenholdes slide 9 og 11, må der derfor være tale om, at seks patienter helt forlod forsøget, og at fire patienter afbrød behandlingen, men forblev i forsøget. Der kan ikke være tale om, at 16 (10+6) afbrød behandlingen, for det passer ikke med de anførte tal for, hvor mange der fuldførte forsøget. Man kan således ikke tilføje nye patienter undervejs i et godkendt forsøg. Tabel 3 optrykt i artiklen af Kappos m.fl., "Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase Mb study", offentliggjort i *Lancet* (2008) 372, er efter hans opfattelse fejlbehæftet. Tallene for 720 mg-gruppen hænger ikke sammen. Det fremgår således af tabel 3, at 720 mg-gruppen til at begynde med omfattede 63 patienter, hvoraf seks forlod forsøget, og 10 afbrød behandlingen med DMF, men gennemførte opfølgningen ("follow-up"). Hermed er vi nede på 47 patienter. Det fremgår imidlertid også af tabellen, at 52 patienter fortsatte med at indtage 720 mg i næste fase af forsøget. Disse 52 patienterne må nødvendigvis være patienter, som ikke har afbrudt behandlingen med DMF, da man ikke kan stoppe indtag af medicinen og fortsætte til forsøgets næste fase. Tallene går derfor ikke op. Tallene stemmer derimod, hvis det lægges til grund, at de seks patienter, som forlod forsøget, er indeholdt i de 10 patienter, som afbrød behandlingen.

Han er bekendt med Fox og Golds basislinjekorrektion af data fra Kappos D11-A3 og figur 31.4 i deres artikel "Dimethyl fumarate to treat multiple sclerosis", der er indeholdt i Cohens lærebog "Multiple Sclerosis Therapeutics" fra 2011. Han er også enig i, at figur 5 i dr. Wolfs erklæring af 10. oktober 2023, som er lavet på baggrund af det korrigerede datamateriale, viser en kurve, der flader ud på toppen. Han er dog ikke enig i, at korrektionen eller figuren er retvisende. Han er enig i, at patienternes overholdelse af lægens anvisninger (compliance) må antages at forbedres, når dosisfrekvensen reduceres fra tre til to gange daglig. Som anført i hans erklæring af 16. november 2022, spørgsmål P, vil en sådan reduktion af dosisfrekvensen dog forudsætte, at det undersøges, om en dosis på 360 mg pr. indtag tolereres af patienterne, og om lægemidlet virker ved indtag to gange dagligt. Han fastholder alle sine tidligere udtalelser.

Professor Susanne Ditlevsen har vedstået sine erklæringer af 23. marts og 7. august 2023 og har forklaret blandt andet, at hun har en ph.d.-grad i biostatistik og siden 2011 har været professor i statistik ved Københavns Universitet. Hun har mange års erfaring med kliniske forsøg og afgav forklaring i den svenske retssag ved Patent- og marknadsdomstolen om Biogens patent.

Nulhypotesen betyder i forbindelse med kliniske forsøg, at der ikke er nogen behandlingseffekt. Det vil sige, at effekten i samtlige grupper er den samme som effekten af placebo. Tærsklen for statistisk signifikans sættes almindeligvis til 5 %. Jo større virkning, lægemidlet har, desto lettere er det at opnå statistisk signifikans. Statistisk signifikans kan også opnås ved at øge stikprøvestørrelsen, da resultaterne i så fald vil blive mere koncentreret om det reelle resultat. Hvis en virkning er statistisk signifikant, er det meget sandsynligt, at der er en behandlingseffekt. Signifikansniveauet er udtryk for størrelsen af den fejlmargen, man er villig til at acceptere. Signifikansniveauet kan sættes til andet end 5 %.

Jo mindre p-værdien er, desto større evidens er der i data for, at der er en behandlingseffekt. En p-værdi, der er højere end niveauet for statistisk signifikans, betyder, at det ikke er muligt at påvise med statistisk signifikans, at der er en effekt. Statistik kan kun anvendes til at afvise nulhypotesen, ikke til at bevise den. P-værdien afhænger af størrelsen af stikprøven og dermed af, hvordan forsøget er indrettet. Behandlingseffekten vil imidlertid kunne være til stede uafhængig af, om den måles, og uafhængig af p-værdien og stikprøvestørrelsen.

"Power" er udtryk for sandsynligheden for at påvise en effekt, såfremt effekten er der. Det er generelt lettere at påvise en effekt i fase 3 end i fase 2, fordi fase 2-forsøg typisk er designet med mindre styrke og med relativt færre patienter end fase-3 forsøg. I fase 2-forsøg er der ingen forventning om, at der kan påvises en statistisk signifikant effekt. Fase 2-forsøg handler om at få en indikation af, om der er en effekt, og samtidig få et billede af eventuelle bivirkninger, der er for-

bundet med lægemidlet, således at der kan tages højde herfor ved indretningen af fase 3-forsøget, som omfatter mange flere personer.

Resultater uden statistisk signifikans kan godt anvendes til at fastlægge en dosis-responskurve. Hvis der observeres en systematisk trend over forskellige doser, vil hele datasættet blive brugt til at fastlægge dosis-responskurven.

Slide 12 i Kappos D11-A3 viser et typisk dosis-responsforsøg, hvor der er målt respons i forskellige grupper. Der ses en monoton stigende respons med øget dosis. Den oplyste reduktion på 69 % er reduktionen i forhold til placebo og uden de hvide linjer (error bars). Det er lettere at opnå en lavere p-værdi for 720 mg-gruppen, da behandlingseffekten her er større end i de andre grupper. Det er sædvanligt at anvende punkttestimater til at estimere effekten. Det mest sandsynlige er, at det reelle resultat ligger omkring punkttestimatet. Det gælder alle de angivne doser. Den omstændighed, at resultaterne på slide 12 er vist med en standard error bar – og ikke med to, som hun tidligere har antaget – ændrer ikke hendes opfattelse af, at resultaterne viser en behandlingseffekt. Hun kan dog ikke sige noget om størrelsen af denne effekt. Slide 12 viser en klar dosisafhængig trend, og hun er derfor overbevist om, at der også er behandlingseffekt ved de doser, der er lavere end 720 mg pr. dag. Hendes vurdering ville have været den samme i 2007. Hun forstår formuleringen "in a dose-dependent manner" på slide 20 i præsentationen således, at den vedrører resultaterne på slide 12 og den dosis-respons, hun selv ser i resultaterne.

Hun er ikke enig i, at den omstændighed, at de hvide linjer (error bars) på slide 12 og 13 overlapper, betyder, at resultaterne ikke kan være statistisk signifikante. På slide 13 fremgår således, at den hvide linje for 720 mg-gruppen overlapper den hvide linje for placebo. Alligevel angives en p-værdi på 0,002, som er meget signifikant.

Hun er ikke enig i det anførte i dr. Duddys erklæring af 7. december 2022, pkt. 6. En p-værdi kan ikke tilnærme sig ("approach") 0,05. Hvis meningen med det anførte er, at p-værdien er tæt på 0,05, er hun heller ikke enig, da resultaterne i givet fald er borderline signifikante. En p-værdi tæt på 0,05 vil hun betragte som statistisk signifikant.

Hun var ikke til stede, da dr. Thisted afgav forklaring i den svenske retssag. Hun er enig i hans svar på det første spørgsmål.

En statistiker ville i 2007 læse slide 12 i Kappos D11-A3 sådan, at den viser en stigende effekt med dosis, dvs. en konventionel dosis-respons. Hun har ikke tidligere set slide 10 i præsentationen. Efter hendes opfattelse viser slide 10, at basislinjen er højest for 360 mg-gruppen. Det vil være muligt at beregne den statistiske signifikans uanset det oplyste om standardafvigelsen i de enkelte

grupper. Basislinjen har typisk stor betydning. I et randomiseret forsøg er formålet, at grupperne skal ligne hinanden. Hvis basislinjen er højere i en gruppe, vil patienterne i denne gruppe være mere syge, og dermed vil det være vanskeliggere at nedbringe antallet af læsioner i denne gruppe. Sammenholdes slide 10 og 12, vil hun forvente, at gennemsnittet i 360 mg-gruppen faktisk var lavere, og at effekten dermed var klarere.

Efter hendes opfattelse viser slide 13, 14 og 15 i Kappos D11-A3 ingen dosisafhængig trend. Det forudsætter dog, at hun ser bort fra, at 360 mg-gruppen har en højere basislinje og dermed muligvis er mere syge. Hvis det lægges til grund, at behandlingseffekten først indtræder fra uge 12, kan det forklare, at der ikke ses en monoton kurve på slide 13.

Hun fastholder, at slide 12 viser, at resultaterne for alle tre dosisgrupper er statistisk signifikante. Den omstændighed, at p-værdien alene oplyses for 720 mg-gruppen, udelukker ikke, at de øvrige resultater også er statistisk signifikante. I præsentationer fokuseres ofte på de resultater, som ønskes fremhævet.

Hun har ikke tidligere set Biogens pressemeddelelse om Kappos-forsøget. Hvis hun havde vidst, at det i pressemeddelelsen var anført, at "the results of the 120 mg and 360 mg BG-12-treated groups were not statistically significant versus placebo", ville hun ikke tænke, at resultaterne var statistisk signifikante.

Dr. Christian Wolf har vedstået sin erklæring af 10. oktober 2023 og har supplerende forklaret blandt andet, at han gennem en længere årrække har arbejdet sammen med en række ledende neurologer, herunder Robert J. Fox, Ralf Gold og Ludwig Kappos, om planlægning og udførelse af forsøg i forbindelse med udvikling af lægemidler til behandling af multipel sklerose. Han har mange års erfaring med udvikling af lægemidler, herunder 20 år med udvikling af lægemidler til behandling af multipel sklerose.

Det er sædvanligt inden for udvikling af lægemidler at sondre mellem patienter, der udtræder af forsøget, og patienter, der afbryder behandlingen med lægemidlet, men forbliver i forsøget. Der er tale om to helt adskilte grupper. Han er enig i, at det fremgår af slide 11 i Kappos D11-A3, at 10 patienter fra 720 mg-gruppen stoppede med at indtage lægemidlet. Som forklaret i Sø- og Handelsretten, er det hans opfattelse, at disse 10 patienter forblev i forsøget, men afbrød behandlingen med lægemidlet. Han er enig i, at det fremgår af slide 9 i Kappos D11-A3, at seks patienter fra 720 mg-gruppen ikke gennemførte den første fase af forsøget. Det står efter hans opfattelse klart, at de 10 patienter, som afbrød behandlingen med DMF, er en adskilt gruppe fra de seks patienter, som forlod forsøget. Han er enig i, at der samlet var 16 (10 + 6) patienter i 720 mg-gruppen, svarende til 25 %, som afbrød behandlingen af lægemidlet.

ED₅₀ er den dosis, hvor 50 % af den undersøgte dyrepopulation opnår den tilsigtede farmaceutiske eller farmakologiske virkning. Det betyder, at denne del af populationen påvirkes positivt af behandlingen med lægemidlet. LD₅₀ betyder, at 50 % af dyrepopulationen dør af den pågældende dosis. For mennesker anvendes betegnelsen TD₅₀ om den dosis, hvor 50 % oplever toksologiske virkninger, dvs. bivirkninger. Ideelt set vil plateauet for bivirkninger ("toxicology") opnås senere, dvs. ved en højere dosis, end plateauet for effekten af lægemidlet ("efficacy") som illustreret i figur 2 i hans erklæring af 10. oktober 2023. Punktet, som i erklæringen omtales som "the sweet spot", findes et sted i det grå område, som betegnes det terapeutiske indeks. Punktets placering afhænger af bivirkningernes karakter. Er der f.eks. tale om kortvarig hovedpine, vil TD₅₀ være acceptabel. Hvis der derimod er tale om længerevarende hovedpine, vil alene TD₅ kunne accepteres, hvilket svarer til, at 5 % af patienterne oplever denne bivirkning.

På slide 8 i ECTRIMS-præsentationen er basislinjen for 360 mg-gruppen højere end for de øvrige dosisgrupper. Hvis han blev forevist præsentationen, ville han bemærke denne væsentlige forskel og tænke, at den højere basislinje måtte undersøges nærmere, da den sandsynligvis ville være relevant. Der er en slående forskel mellem de tre dosisgrupper med hensyn til den beregnede årlige tilbagefaldsfrekvens ("Annualized relapse rate") på slide 12 i ECTRIMS-præsentationen. Denne forskel bør få alarmklokkerne til at ringe. Den gennemsnitlige årlige tilbagefaldsfrekvens for 360 mg-gruppen er 0,78 og dermed højere end konfidensintervallet for de to andre dosisgrupper, som er henholdsvis 0,71 og 0,76. Hvis resultaterne tages for pålydende, indebærer de, at den lave og høje DMF-dosis på 120 mg og 720 mg reducerer tilbagefaldsfrekvensen, mens den mellemliggende dosis på 360 mg øger antallet af tilbagefald. Fagmanden vil på baggrund af sin viden om forholdet mellem dosis og respons forkaste et sådant resultat som noget, der ikke kan forekomme i virkeligheden. Han er enig i, at den højere basislinje for 360 mg-gruppen med hensyn til antallet af Gd+-læsioner indikerer, at patienterne i denne gruppe sandsynligvis var relativt mere syge end patienterne i de to andre dosisgrupper, og at dette både gjorde sig gældende ved forsøgets indledning og under forsøget. Oplysningerne om gruppernes basislinje giver i sig selv anledning til mistanke herom, og oplysningerne om gruppernes tilbagefaldsfrekvens under forsøgets første 24 uger indikerer klart, at sygdomsaktiviteten var betydelig højere blandt patienterne i 360 mg-gruppen end i de andre grupper. Han har læst Stig Waldorffs erklæring af 9. oktober 2023 og er enig i de her anførte beregninger med hensyn til sygdomsaktiviteten blandt de tre dosisgrupper i de første 8 uger af forsøget. Det kan ikke fastslås med 100 % sikkerhed, at patienterne i 360 mg-gruppen var mere syge ved forsøgets indledning end patienterne i de andre dosisgrupper. Når han sammenholder oplysningerne om gruppernes basislinje med hensyn til antallet af Gd+-læsioner med oplysningerne om den beregnede årlige tilbagefalds-

frekvens for grupperne, er han dog ud fra sin erfaring næsten 100 % sikker på, at 360 mg-gruppen var mere syge.

Det vil være helt sædvanligt at foretage en basislinjekorrektion i en sådan situation, hvor det er konstateret, at 360 mg-gruppen gennemsnitligt var mere syge ved forsøgets indledning og i løbet af forsøget end de øvrige grupper. Han har udført den basislinjekorrektion, som viser, at antallet af nye Gd+-læsioner i forsøgets uge 12-24 blev reduceret med henholdsvis 30 % i placebo-gruppen, 41 % i 120 mg-gruppen, 69 % i 360 mg-gruppen og 73 % i 720 mg-gruppen. Data for gruppernes basislinje stammer fra ECTRIMS-præsentationen. Han har aflæst værdierne for antallet af Gd+-læsioner på figurerne i ECTRIMS-præsentationen. Der er en vis usikkerhed forbundet med aflæsningerne. Når han har aflæst en værdi til 4,5, kan den også være 4,4 eller 4,6, men det har ikke afgørende betydning for hans beregninger. Den beregnede reduktion på 30 % for placebo-gruppen er i overensstemmelse med hans generelle viden om, at selv ubehandlede patienter vil opleve et fald i sygdomsaktiviteten over tid. Den dosis-responskurve, som fremkommer ved brug af de basislinjekorrigerede data, er et klassisk eksempel på en monoton dosis-responskurve, som er forventelig i betragtning af hans viden om molekylestørrelsen og det undersøgte dosisområde. På den korrigerede dosis-responskurve begynder dosisplateauet omkring en dosis på 360 mg, måske lidt tidligere. Der er en vis usikkerhed forbundet med dosis-responskurven, men han er 90 % sikker på, at den er retvisende.

Han er enig med dr. Duddy i, at det kun vil være muligt til fulde at vurdere den terapeutiske virkning af lægemidlet i forhold til basislinjen, såfremt fagmanden har adgang til det fuldstændige datamateriale fra Kappos D11-A3-forsøget. Han er også enig med dr. Duddy i, at det, såfremt fagmanden alene har adgang til de oplysninger, som fremgår af Kappos D11-A3- og ECTRIMS-præsentationerne, kun vil være muligt at foretage en grov – eller pragmatisk – vurdering heraf. De basislinjekorrekationer og -analyser, der er foretaget af ham selv og af Fox, Gold og Phillips, er netop udtryk for sådanne pragmatisk analyser.

Fagmanden kan både have baggrund som neurolog og patientbehandler og som udvikler i lægemiddelindustrien. En udvikler af lægemidler vil, når han forevises Kappos D11-A3, navnlig fokusere på, om der er "huller" i præsentationen, og om resultaterne udgør en konkurrencemæssig trussel mod udviklerens egne lægemidler. Udviklerens fokus vil derfor være et andet end neurologens. Han deltog ikke i den konference, hvor Kappos D11-A3 blev forevist. Hvis han var blevet forevist præsentationen, ville han bemærke gruppernes forskellige basislinjer med hensyn til antallet af Gd+-læsioner. Han ville også bemærke, at resultaterne med hensyn til det primære end point ikke stemte overens med hans forventninger. Derudover vil han bemærke, at 360 mg-gruppen klart skiller sig ud fra de øvrige grupper med hensyn til inflammatorisk aktivitet og tilbagefaldsfrekvens. Endelig ville han bemærke, at bivirkning-

gerne ser ud til at øges med dosis. Det vil normalt være muligt at tage digitale fotos af præsentationen under forevisningen af præsentationen. I pauserne og efter præsentationen vil de tilstedeværende fagfolk typisk drøfte de præsenterede resultater, og der vil være lejlighed til at foretage relevante genberegninger. En fagligt velkvalificeret farmakolog vil være i stand til selv at udføre disse beregninger uden bistand fra en statistiker. Principperne herfor er velkendte. En fagmand vil på baggrund af Kappos D11-A3 helt sikkert finde det relevant at foretage en basislinjekorrektion med henblik på at vurdere lægemidlets virkning og herefter afgøre, hvilke doser der er grundlag for at arbejde videre med. Hans vurdering er ikke udtryk for en efterrationalisering som følge af blandt andet Kappos' efterfølgende artikel i Lancet. Han deltog selv i ECTRIMS-konferencen og oplevede i forbindelse hermed, at de præsenterede resultater blev drøftet blandt de tilstedeværende fagfolk.

Når han i sin erklæring af 21. september 2022 har anført, at Kappos D11-A3 for fagmanden indeholder en lære om "No effects with 120mg/day and 360mg on the secondary endpoint, the number of new Gd+ lesions from week 4 to week 24 (cf. slide 13)" og "Similar findings for other secondary MRI endpoints such as the number of new or newly enlarging T2 lesions and the number of new T1 lesions (cf. slides 14 and 15)", er dette udtryk for, at disse virkninger ikke fremgår af præsentationen. Det er ikke ensbetydende med, at virkningerne ikke er til stede. De præsenterede resultater stemmer ikke overens med den farmakologiske forventning om en monoton sammenhæng. T1- og T2-læsioner er udtryk for inflammatoriske processer, som er nært forbundne med den inflammatoriske proces, som kommer til udtryk ved Gd+-læsioner. Resultaterne er derfor indbyrdes modstridende, og fagmanden vil vide, at de ikke kan være udtryk for virkeligheden. Resultaterne afspejler efter hans opfattelse, at patienterne i 360 mg-gruppen var relativt mere syge end patienterne i de andre grupper. Det anførte i førnævnte erklæring om, at Kappos D11-A3 "Despite employing three active doses of DMF, ... failed to characterise the dose-response curve", henviser til, at de præsenterede resultater ikke er forenelige med den farmakologiske forventning. Det lykkedes ikke for Kappos at fastlægge en dosis-responskurve i forsøget. Dosis-responskurven kunne først fastlægges efter gennemførelse af en række yderligere beregninger. Kappos D11-A3 er et eksempel på den situation, som omtales i Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA), "Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis", pkt. 6.5, hvor det anføres, at "The use of two or more different dosage regimens is advisable if no conclusive results have been obtained from previous studies". Han fastholder det anførte i sin erklæring af 10. oktober 2023, pkt. 3.4, om "randomization failure". Det er ikke muligt at fastslå, at randomiseringen har slået fejl, før forsøget er påbegyndt. Patienterne indlemmes successivt i forsøget, og først når 2/3 af patienterne er indlemmet, vil det være muligt at konstatere, at patienterne ikke fordeler sig på

den ønskede måde. På dette tidspunkt vil 1/3 af patienterne måske allerede have gennemført forsøget, og det vil derfor være for sent at rette op på problemet.

Han er enig i det, som er anført i EPO's Examining Divisions udvidede søgerapport af 23. januar 2023, pkt. 3.3., om, at "data from the applicant available to the skilled person before the priority date shows that 120mg/day, 360mg/day and 720mg/day are effective dosages (D4), and well tolerated and safe (D3)", forstået således, at disse doser er farmakologisk præcise og effektive. Han læser EPO's Oppositions Divisions afgørelse af 13 juni 2016, pkt. 8.7, således, at Opposition Division har foretaget en basislinjekorrektion. Forudsat, at det er tilfældet, er han enig i det anførte om, at "an activity plateau was already achieved with the 720 mg/day dosage."

Fagmanden vil efter at have foretaget en basislinjekorrektion af data fra Kappos D11-A3 søge at mindske generne for patienten. Det fremgår klart af præsentationen, at patienterne påvirkes negativt af et stort antal generende – om end ufarlige – bivirkninger. Det vil endvidere i forhold til compliance være en fordel at nedsætte dosisfrekvensen fra tre til to gange dagligt. Det er således velkendt, at når lægemidler skal indtages tre gange dagligt, vil 50 % af patienterne springe den ene dosis over. Fagmanden vil finde den dosis, som giver en tilsvarende virkning, men færre bivirkninger og bedre compliance. Denne dosis vil være mellem 360 mg og 720 mg dagligt. Det er muligt, at den endda kan være 360 mg dagligt. I så fald vil det daglige medicinindtag kunne opdeles på to daglige doser à 180 mg. Biogen har valgt at gå videre med to doser á 240 mg, hvilket er et logisk valg, blandt andet henset til, at patienter, der skal indtage 720 mg fordelt på tre daglige doser, men som springer den ene dosis over, lander på 480 mg.

På prioritetstidspunktet blev relapsing-remitting multipel sklerose (RRMS) og primary progressive multipel sklerose (PPMS) anset for to særskilte undergrupper af patienter med multipel sklerose. Det er også tilfældet i dag. Den lægevidenskabelige viden om multipel sklerose og sygdommens forskellige former (fænotyper) er stadig begrænset. Det er dog afgørende, at der sondres mellem forskellige former for multipel sklerose. Erfaringen er, at RRMS-patienter får et udbytte af behandling, mens PPMS-patienter typisk ikke reagerer på behandling. De eneste forsøg med PPMS-patienter, som har været vellykkede, er forsøg, som også har omfattet RRMS-patienter. Lægemidlet Fingolimod er blevet testet på PPSM-patienter, men resultatet var negativt. Der findes kun ét lægemiddel, Ocrelizumab, som er godkendt til behandling af PPMS, og som har haft en påviselig effekt på PPMS-patienter. I det pågældende forsøg udviste 25 % af deltagerne imidlertid inflammatoriske tegn, som er karakteristiske for RRMS-patienter, og forsøget er efter hans opfattelse derfor et eksempel på et forsøg, hvor PPMS- og RRMS-patienter er blandet sammen med henblik på at opnå en påviselig effekt. Ocrelizumab er indiceret til behandling af både RRMS

og PPMS. Det er rigtigt, at der dermed er tale om, at det samme lægemiddel anvendes til behandling af begge former for multipel sklerose.

Forfatterne til artiklen af Chow m.fl. er alle anerkendte forskere inden for multipel sklerose. Forsøget, som omtales i artiklen, er et "extension study". I forsøgets første fase (år 1) var der tale om et dobbeltblindet forsøg med en placebo-gruppe. Det primære end point var koncentrationen af biomarkøren NFL (neurofilament light chain) i patientens cerebrospinalvæske. NFL er en velkendt biomarkør, som kan fortælle noget om neurodegeneration og neuroinflammation. Forsøget er inkonklusivt. Hvis resultaterne skal søges fortolket, vil det være korrekt at fortolke dem sådan, at den gennemsnitlige koncentration af NFL var højere i gruppen af patienter, der modtog behandling med DMF, end i placebo-gruppen. Det er rigtigt, at den anden fase af forsøget (år 2) var et open-label forsøg, hvor placebo-gruppen overgik til behandling med DMF. Det er også rigtigt, at der i forsøgets anden fase hverken blev påvist forbedringer med hensyn til NFL-koncentration eller kliniske eller MRI-resultater, og at de eneste forbedringer, der blev observeret, vedrørte patienternes fysiske og kognitive præstationer. Tabel 2 i artiklen er udtryk for en noget usædvanlig måde at fremstille resultater på, da forskerne her sammenholder den oprindelige placebo-gruppe, der overgik til DMF, med den oprindelige DMF-gruppe. Der er ikke foretaget nogen sammenligning på tværs af de behandlede grupper, men kun en sammenligning af år 1 og år 2. Der er enkelte værdier, som kan indikere en effekt af lægemidlet, men da der alene er foretaget en sammenligning af år 1, som var en træningsfase (training phase), og år 2, som var en forsøgsfase (study phase), kan resultaterne ikke fortolkes sådan, at lægemidlet havde en gavnlig medicinsk effekt. En positiv udvikling hos patienterne vil meget vel kunne henføres til den understøttelse og træning, patienterne modtog undervejs i forsøget. Hertil kommer, at år 2 ikke var placebokontrolleret. Der er efter hans opfattelse intet i forsøget, der indikerer, at DMF er virkningsfuld til behandling af PPMS. Om noget bekræfter forsøget, at denne patientgruppe er svær at behandle. Det er ikke sandsynligt, at forsøget vil føre til yderligere undersøgelser af DMF's virkning på PPMS-patienter. Han ville ikke selv vælge at investere i et sådan forsøg.

Slide 12 i Kappos D11-A3 afspejler ikke hans biologiske og farmaceutiske forventninger. Han ville på baggrund af sin viden om molekyl størrelsen og den monotone dosis-respons-sammenhæng forvente, at resultatet for 360 mg-gruppen var lavere med hensyn til antallet af nye Gd⁺-læsioner. Resultatet for 360 mg-gruppen er efter hans opfattelse "off trend". Der ses en effekt ved 120 mg, og det er derfor forventeligt, at effekten ved 360 mg, som udgør en tredobling af dosen, er større. Han ville på baggrund af resultaterne lede efter en forklaring på, hvorfor resultaterne for 360 mg-gruppen er off trend. Han har ikke grund til at betvivle, at resultaterne er korrekte, men der må være en årsag til, at resultaterne ser ud, som de gør. Hvis grupperne havde præcis samme karakter-

ristika, ville billedet være anderledes. Det ville være hans forventning, at resultatet for 360 mg-gruppen var tættere på resultatet for 720 mg-gruppen, dvs. at der var færre nye Gd+-læsioner, end hvad der fremgår af præsentationen.

Antallet af Gd+-læsioner ved forsøgets indledning (basislinjen), som vist på slide 10 i Kappos D11-A3, kan ikke i sig selv bruges til at forudsige antallet af læsioner i løbet af forsøget, som vist på slide 12 i samme præsentation. Det gælder dog for såvel nye Gd+-læsioner som for den årlige tilbagefaldsfrekvens, at de er udtryk for udbrud af akut inflammation under forsøget. De er dermed deskriptive for det samme underliggende sygdomsprincip og udgør dermed to forskellige måder, hvorpå den inflammatoriske sygdomsbyrde hos patienten kan estimeres. Det giver ham grundlag for at antage, at sygdomsbyrden er betydeligt større hos patienterne i 360 mg-gruppen end i de øvrige grupper. Det er rigtigt, at den årlige tilbagefaldsfrekvens er beregnet på grundlag af antallet af tilbagefald i løbet af forsøget, og at der ikke fremgår basislinjedata om dette. Tilbagefaldsfrekvensen er beregnet på grundlag af data, som forelå 24 uger efter forsøgets indledning. Resultaterne for 360 mg-gruppen er dog statistisk signifikant forskellige fra 120 mg- og 720 mg-gruppen med et konfidensinterval på 95 %. Dermed bekræfter data med hensyn til tilbagefaldsfrekvensen på slide 16 i Kappos D11-A3 efter hans opfattelse, at der er et basislinjeproblem i data på slide 10. Det er rigtigt, at forsøget ikke var designet ("powered") med henblik på at vurdere lægemidlets virkning på tilbagefaldsfrekvensen. Det har dog ikke betydning for hans vurdering, da han ikke ser på virkningen af lægemidlet, men derimod på de faktisk forekomne tilbagefald. Det er også rigtigt, at det fremgår af stjernenoten på slide 16 i Kappos D11-A3, at der er tale om "ITT population, rate adjusted for number of relapses in 12 months prior to study", og at der således øjensynligt er foretaget en basislinjekorrektion med hensyn til disse data, dvs. at der er taget højde for gruppernes tilbagefaldsfrekvens ved forsøgets indledning. Det ændrer dog ikke på, at resultaterne på slide 16 bekræfter, at der var anledning til at foretage en basislinjekorrektion af resultaterne på slide 10. Der er ikke tale om, at han anvender data fra slide 16 til at foretage denne basislinjekorrektion af data på slide 10. På baggrund af sin viden fra slide 16 om, at den større inflammatoriske sygdomsbyrde for 360 mg-gruppen gør sig gældende gennem hele forsøget, føler han sig sikker på, at der er grundlag for at foretage en basislinjekorrektion af data på slide 10.

Når han i sin erklæring af 21. september 2022 har anført, at "The baseline and on-study imbalances affecting the 360 mg group attest an unfortunate failure of randomisation which does not allow to appraise doses between 720 mg and 120 mg", er der tale om en uheldig formulering. Formuleringen skal rettelig forstås således, at resultaterne i Kappos D11-A3 ikke giver grundlag for at udelukke en virkning af doser mellem 120 mg og 720 mg. Disse doser kan således potentielt være virkningsfulde. Han kan ikke kvantificere den potentielle virkning. På baggrund af den foretagne basislinje-korrektion kan han dog udlede, at effekten

af 360 mg må være større og tættere på den målte effekt af 720 mg, end hvad der fremgår af Kappos D11-A3 og ECTRIMS-præsentationen. Han fastholder sin forklaring i Sø- og Handelsretten, hvorefter det ikke på grundlag af Kappos D11-A3 eller ECTRIMS-præsentationen er muligt at udlede et dosisplateau. Et dosisplateau kan først fastslås efter gennemførelse af en basislinjekorrektion.

Anbringender

Parterne har i det væsentlige gentaget deres anbringender for Sø- og Handelsretten, idet Sandoz for landsretten tillige har anført anbringender vedrørende manglende basis, der i det væsentlige svarer til de anbringender, som Viatrix gjorde gældende for Sø- og Handelsretten i BS-28336/2022-SHR.

Biogen har yderligere gjort følgende anbringender, som fremgår af selskabernes sammenfattende processkrift af 1. november 2023, gældende (henvisninger til ekstrakt, bilag og materialesamling udeladt):

" ...

19. Foreløbig vurdering fra ED vedrørende ansøgning afdelt fra EP873 (EP819)

Den 14. juli 2022 indleverede Biogen en ansøgning afdelt fra Stridspatentet (EP4137819A1, "EP819- ansøgning").

Krav 1 lyder:

...

ED's begrundelse i EP819-sagen er mere udførlig end begrundelsen i sagen om Stridspatentet, og den kaster efter Biogens opfattelse lys over ED's begrundelse i Stridspatent-sagen.

Den 23. januar 2023 anerkendte ED således i en foreløbig vurdering, at kravet havde opfindeshøjde.

ED fandt, at retspraksis havde udviklet sig siden OD-afgørelsen i EP537-sagen (13. juni 2016), og at ansøgningen som indleveret gør det plausibelt, at en dosis på 480 mg/dag er effektiv i behandlingen af MS:

...

Herudover konkluderede ED, at fagpersonen hverken ville være tilskyndet til vælge en dosis på 480 mg/dag baseret på kendt teknik, eller ville have haft nogen forventning om at denne specifikke dosis ville være effektiv i behandlingen af MS:

...

22. Rimelig forventning om succes baseret på "*scientific appraisal of available facts*"

Det fremgår af BS-13247/2023-OLR – Fingolimod:

...

Det følger af praksis fra EPO, at en opfindelse anses for at være nærliggende (og dermed mangle opfindelseshøjde), hvis fagpersonen ville have en rimelig forventning om, at denne ville nå frem til opfindelsen ("*reasonable expectation of success*").

Denne situation skal adskilles fra en situation, hvor noget anses for "*obvious to try*". Det følger fx af T187/93, at selv hvis det er nærliggende for en fagperson at foretage et bestemt eksperiment, indebærer dette ikke nødvendigvis, at fagpersonen ville have en rimelig forventning om succes ved dette eksperiment.

Tilsvarende gælder, at et "*hope to succeed*" ikke er tilstrækkeligt til at etablere en rimelig forventning om succes; forventningen skal være baseret på "*scientific appraisal of available facts*", jf. T 207/94.

Af særlig relevans for den nærliggende sag kan der henvises til T 715/03.

I T 715/03 fandt man, at information om, at en forbindelse ("*compound*") gennemgår et klinisk fase II-forsøg, kun kunne anses for at være indikativ for, at man kunne forvente en terapeutisk effekt, hvis fagpersonen samtidig havde tilgang til positive resultater, som indikerede dette. Dette fordi, at uanset, at igangsættelsen af et fase II-forsøg kræver, at man i et fase I-forsøg har påvist en acceptabel sikkerhedsprofil, kræver det i sagens natur ikke nødvendigvis på forhånd nogen viden om eller sikker antagelse om, at der kan opnås en tilstrækkelig terapeutisk effekt.

...

23. Opfindelseshøjde – Kappos – alternativ/effektiv behandling

...

23.1 Ikke nærliggende ud fra primære og sekundære endpoints, at 480 mg/dag var en alternativ/effektiv behandling

Der er som nævnt enighed om, at nærmeste kendte teknik er Kappos-præsentationen.

Biogens synspunkt er, at Kappos-præsentationen skal læses som en helhed, og at både primære og sekundære endpoints skal tage i betragtning, når effekten af BG-12 skal vurderes. Det støttes af MS-specialist Duddy, der forklarede, at Gd+ læsioner og T1- og T2-læsioner

alle er relevante i vurderingen af MS behandlingens effekt. Han anførte under sin afhøring, at det er *"nærliggende at studere de sekundære endpo-
ints for at se, om de kan understøtte"* de primære endpoints (Sandoz-
kendelsen s. 30).

Biogen gør gældende, at slide 12-15 (primære og sekundære endpoints) viser, at alene 720 mg/dag medførte alternativ/effektiv behandling af MS. Dette understøttes af Biogens samtidige pressemeddelelse vedrørende det samme studie, hvor der udtrykkeligt står *"the results of the 120 mg and 360 mg BG-12 treated groups were not statistically significant versus placebo"*.

Sandoz gør heroverfor gældende, at primary endpoints på slide 12 isoleret set viser en *"begyndende effekt"* af DMF ved 360 mg/dag. Sandoz' ekspert, Waldorff, anførte således i retten: *"På slide 12 fremgår, at en dosis på 360 mg. pr. dag formentlig har en begyndende effekt, men det kan ikke sikkert konkluderes"* (Sandoz- kendelsen s. 34).

Sandoz gør også gældende, at fagpersonen ikke vil lægge vægt på secondary endpoints (slide 13-15). Waldorff anførte: *"Resultaterne af sekundære endpoints er ligegyldige for det primære"*.

Viatrix' ekspert, Wolf, anførte tilsvarende, at *"120 mg and 360 mg appear to have some weak efficacy on the primary outcome..."* (Wolf I, s. 11), men anerkendte, at der var *"No effects with 120 mg/day and 360 mg on the secondary endpoint"* (slide 13-15) (Wolf I, s. 10).

Retten gav Biogen medhold i Sandoz-kendelsen:

...

EP819-rapporten, der først blev offentliggjort efter rettens afgørelse, understøtter rettens præmisser, jf. pkt. 19 ovenfor.

...

23.2 Bivirkninger giver ikke motivation for at undersøge lavere dosis end 720 mg/dag, samt om dosisplateau

23.2.1 Kappos-præsentationen

De sagsøgte gør også gældende, at behandlingsafbrydelserne (slide 11) og bivirkningerne (slides 17 og 18) ville motivere fagpersonen til at undersøge en lavere dosis. En motivation til at sænke dosis kan fx findes, hvis der er identificeret et dosisplateau, hvor to forskellige doser har samme terapeutiske effekt, således at det at sænke dosis ikke samtidigt medfører reduceret effekt, men færre bivirkninger.

De sagsøgte anerkender dog, at der ikke er identificeret i dosisplateau i denne sag. De sagsøgte eksperter anerkendte begge under modafhøring i Sø- og Handelsretten:

"Han [Wolf] mener ikke, at der er noget i ECTRIMS-studiet, som indikerer, at 720 mg var et dosisplateau. Det kunne også være 2.000 mg. Det var ikke til at se."

"Man kan desuden ikke konstatere et dosisplateau, da det kræver, at der er to doser med samme effekt, hvilket der ikke er vist i forsøget."

Det fremgår som nævnt af Kappos-præsentationen, slide 11, at 6 patienter afbrød behandlingen som følge af bivirkninger i både 360 mg- og i 720 mg-gruppen (240 mg tid). 7 patienter i *begge* disse grupper havde alvorlige bivirkninger (slide 17).

Slide 18 viser, hvor stor en andel af patienterne, der oplevede bivirkninger, men ikke hvor alvorlige eller langvarige disse bivirkninger var, eller hvornår de opstod i løbet af de 6 måneder. Procentsatserne i slide 18 kan således dække over alt fra en enkelt mild, kortvarig hovedpine til gentagende langvarig og alvorlig diarre. Det begrænser konklusionerne, som fagpersonen kan udlede fra slide 18. Bivirkningsindikationerne på slide 18 er derfor betydeligt mindre relevante end indikationerne på slide 11 og 17, der viser hvor mange patienter der forlod forsøget på grund af bivirkninger, og hvor mange patienter der oplevede alvorlige bivirkninger. Under alle omstændigheder giver tallene, der fremgår på slide 18 et blandet billede (nogle hændelser, såsom rødmen er tilsyneladende mere udbredt ved 120 mg end ved 720 mg) og tallene er generelt lavere (de fleste bivirkninger forekommer hos mindre end 10 % af patienter, når placebogruppen er trukket fra). Biogen gør gældende, at slide 18 viser, at andelen af patienter, der oplevede alvorlige bivirkninger, var omtrent den samme i alle tre behandlingsgrupper (120 mg/dag, 360 mg/dag og 720 mg/dag), og slide 18 viser derfor ikke, at bivirkningerne skulle være dosisafhængige.

Efter Biogens opfattelse viser dette samlet (slides 11, 17 og 18), at 720 mg-gruppen ikke havde flere relevante bivirkninger end 360 mg-gruppen. Dette er da også forfatterens konklusion på slide 19: *"BG00012 [DMF] was generally safe and well tolerated"*. Derudover var effekten for 720 mg pr. dag beskeden sammenlignet med eksisterende behandlinger (eksisterende behandlinger gav 30% reduktion af tilbagefaldsraten, jf. slide 2 i Kappos-præsentationen). Derfor ville fagpersonen ikke have været motiveret til at reducere dosis, idet det også sandsynligt ville reducere effekten.

Bivirkningsprofilen for 720 mg/dag motiverede derfor ikke fagpersonen til at reducere dosis, jf. også Duddy I, pkt. 17 og til Kappos III, afsnit 4 ff.

...

23.3 Statistisk signifikans for resultaterne af 120- og 360 mg/dag

23.3.1 Kun 720 mg/dag-resultaterne er statistisk signifikante

Sandoz gør for landsretten gældende, at en statistiker vil udlede af Kappos-præsentationen, at doserne 120, 360 og 720 mg/dag alle viste statistisk signifikante behandlingseffekter overfor placebo og henviser for landsretten til to erklæringer fra en professor i statistiker ("Ditlevsen").

Sandoz (og Viatrix) anerkender dog, at en statistiker ikke var en del af den gruppe personer, der udgår fagpersonen, men gør gældende, at fagpersonen ville konsultere en statistiker.

Ditlevsen er – noget uforståeligt - alene blevet forelagt slide 12 i Kappos-præsentationen og er ikke blevet forelagt fx pressemeddelelsen fra samme dag, som udtrykkeligt angiver, at kun 720 mg-gruppen gav statistisk signifikante resultater, eller Kappos D4, der angiver det samme.

Sø- og Handelsretten antog som nævnt også "*Ud fra Kappos D11-A3 finder retten, at der ikke er statistisk signifikans for andet end, at dosis på 720 mg pr. dag har en effekt på de primære endpoints, der er undersøgt, jf. slide 12.*"

De øvrige eksperter i sagen har da heller ikke antaget, at resultaterne for de øvrige dosisgrupper har været statistisk signifikante. Vi henviser til Kappos I (s. 10, afsnit 37), Pallisgaard-Olsen (Sandoz-kendelsen s. 27), Duddy (Sandoz-kendelsen, s. 29), Waldorff (Sandoz-kendelsen, s. 33, nederst og s. 34), Wolf (Wolf I, s. 10), og endelig Bø og Reimers (svar 3.2 – "*sannsynlig ikke statistisk signifikante med den statistiske metoden som er brugt her*").

Duddy forklarede i retten:

...

Biogen har herudover bedt en professor i statistik, Thisted, vurdere Ditlevsens rationale. Thisted anfører bl.a., at det var almindelig praksis at anføre såkaldte p-værdier ud for statistisk signifikante resultater og derfor, at Kappos-præsentationen ikke viser, at 120- og 360 mg/dag grupperne giver statistisk signifikante resultater i forhold til placebo. Thisted henviser bl.a. til, at Ditlevsen fejlfortolker de vertikale hvide "error bars", der er angivet på slide 12 (og 13-15), idet hun antager, at de repræsenterer plus/minus to – og ikke plus/minus én - standardfejl (Thisted I og Thisted II).

I øvrigt har Ditlevsen i sine egne publikationer anvendt lignende barer, hvor disse har været udtryk for plus/minus én standardfejl.

Endelig bemærker vi, at det fremgår af Lancet 2008 om 120 and 360 mg/dag: "*these treatment group differences were not significant.*" (artiklens s. 1467), men denne artikel er som nævnt post-publiceret.

23.3.2 Ikke-statistisk signifikante resultater

Bø og Reimers anfører i deres erklæring, at fagpersonen ville have lagt vægt på ikke-signifikante resultater, *"særlig hvis det var flere resultater som trakk i samme retning, og særlig hvis dette var i primærmålet"*.

Vi bad Duddy forholde sig til dette udsagn (Duddy June 2023). Han svarede:

...

Biogen gør på den baggrund gældende, at fagpersonen ikke ville lægge vægt på de ikke-statistisk signifikante resultater fra Kappos-præsentationen, særligt fordi resultaterne ikke peger i samme retning, når de sekundære endpoints tages i betragtning.

Endvidere bemærkes, at selv hvis man lagde vægt på resultaterne, ville enhver behandling med 360 mg/dag ikke have nogen klinisk interesse. Eksisterende behandlinger viste således tilbagefaldsreduktion på 30%, jf. slide 2 i Kappos-præsentationen.

23.4 Baseline

Viatrix gør gældende, at fagpersonen på baggrund af Kappos-præsentationen ville indse, at patienterne i 360 mg-gruppen, inden forsøget gik i gang, havde et højere antal Gd+ læsioner (2,5) sammenlignet med de andre grupper, der havde henholdsvis 0,8 (placebo), 1,2 (120 mg/dag) og 1,2 (720 mg/dag) (slide 10) og derfor angiveligt havde højere sygdomsaktivitet (højere baseline).

Viatrix henviser til en erklæring fra Wolf, der bl.a. angiver, at forskellen på læsioner ved baseline må skyldes "at randomiseringen har fejlet", jf. hans forklaring er citeret i Viatrix-kendelsen s. 22. Wolf forklarer dog ikke, hvordan denne fejl skulle være opstået.

Viatrix henviser herudover til en erklæring fra Bø og Reimers, som bl.a. angiver: *"Ved et øyemål ser det ud til at effekten på 360 mg daglig er en god del højere enn for 120 mg daglig, hvis korrigeret for baseline betennelsesaktivitet, og at effekten nærmer seg effekten på 720 mg daglig på de ulike studiemålene."*

Viatrix har dog ikke med henvisning til disse to vidneerklæringer med tilstrækkelig sikkerhed påvist, at ED begik en klar fejl, da ED vurderede, at det ikke var nærliggende for fagpersonen, at 480 mg/dag ville kunne udgøre en alternativ/effektiv behandling mod MS.

23.4.1 Hensigten med slide 12 var at vise effekten af bl.a. 360 mg/dag, og det er derfor usandsynligt, at 360 mg/dag har en bedre effekt end vist på slide 12

Hvis forfatterne bag Kappos-præsentationen, som havde adgang til det fulde datagrundlag, havde vidst (baseret på den rå data), at man burde korrigere for baseline, så 360 mg/dag skulle have en bedre effekt end

vist på slide 12, ville de have angivet dette, og anført dette i konklusionerne. Det ville i den henseende have været naturligt at korrigere slide 12.

Det gjorde forfatterne ikke, og allerede derfor gør Biogen gældende, at fagpersonen ikke på baggrund af præsentationen ville have haft en forventning om, at 360 mg/dag havde en bedre effekt end vist på slide 12.

I konklusionen på slide 20 angives heller ikke, at 360 mg/dag har en effekt.

23.4.2 Standardafvigelsen for 360 mg/dag-gruppen gør, at det ikke er muligt at konkludere, hvad eventuelle forskelle mellem behandlingsgrupperne indebærer

Standardafvigelserne for middelværdierne for Gd+ læsionerne ved baseline er høje i alle grupper (1.37, 1.83, 4.22 og 3.52). Samtidig er det gennemsnitlige antal læsioner (mean) lavere end standardafvigelsen (eksempelvis 2,5 for 360 mg/dag-gruppen). Det betyder statistisk, at alle grupperne må være påvirket af en lille gruppe patienter med et højt antal læsioner ("outliers").

Duddy anfører (Duddy I):

"25 b) ... when one considers the standard deviation of the 360mg/day baseline mean, this indicates that the mean alone is an inadequate summary statistic. This is because, when you consider the standard deviation of 4.22 (compared to 1.83 for the 120mg/day group and 3.52 for the 720mg/day group), it is clear that the mean for the 360mg/day group is disproportionately affected by a small number of high outliers.

Og herudover (Duddy June 2023):

"19. Ultimately, the uncertainty of the underlying pattern indicated here makes it impossible, without sight of the raw dataset, to comment on the extent or significance of any differences between the populations.

20. The investigators in their presentation, with full knowledge of the dataset underlying the summary statistics provided, did not offer any comment on imbalances between the groups. Given the clear issues with adequately describing the groups using the means alone, and even with means and standard deviations together, those without access to the dataset would be unable to draw an independent opinion but would accept the version offered by the investigators."

Ved brug af grafer har Duddy forsøgt at illustrere betydningen af standardafvigelserne, jf. Duddy June 2023.

Vi har spurgt en farmakolog, Boddy, om han ville konkludere på samme måde som Bø og Reimers i relation til baseline. Boddy svarede:

"17. In my opinion this is statistically unsound. Bo and Reimers use only the mean values for each data point, but the mean value is not representative of the distribution of the results across each treatment group and is therefore not meaningful for comparing groups or treatment effects.

18. The standard deviation is high across the different treatment groups. For example, the standard deviation in the treatment group receiving 360 mg/day ... is 4.22, and 3.52 in the treatment group receiving 720 mg/day (240 mg tid). For reference, the standard deviation is a measure of the variation of the data around the mean value. In a symmetrical, normal distribution the standard deviation would typically be less than the mean values and 95% of the data points would be within (approximately) 2 standard deviations from the mean.

19. The large standard deviation values associated with the baseline data in Kappos indicate that the data are not normally distributed and that the mean values of 2.5 and 1.2 Gd+ lesions at baseline respectively are not representative of the populations in the respective treatment groups. The skilled pharmacologist would not have access to the underlying data, but the skilled pharmacologist would expect that the majority of patients in the 360 mg/day group had 2 or fewer Gd+ lesions at baseline and that the mean value (of 2.5) is greater than this by virtue of a small number of patients having much larger numbers of Gd+ lesions at baseline. This is because the standard deviation is 4.22 and the number of Gd+ lesions cannot be a negative value – therefore there must be a small number of large positive values that skews the distribution and increases the calculated mean value.

20. I can add that the design of the study was powered to answer the question of whether there was a difference in each treatment group, compared to placebo, in the primary endpoint. This is how the data are reported in the slides. It is not possible to re-evaluate the statistical analysis of the primary endpoint data reliably (for example, by accounting for or weighting by the baseline data) without the raw individual matched data (apart from the fact that the skilled team would not have thought that differences in the baseline as reported in the slides warranted such analysis in the first place). A statistical re-evaluation certainly cannot be performed based on the skewed mean values reported in slide 10 such as Bø and Reimers suggest."

Den høje standardafvigelse betyder således, at datapunkterne nødvendigvis må være skævt fordelt, og det indebærer, at der ikke er muligt at konkludere noget om betydningen af en eventuel baseline-anomali, bortset fra hvad der fremgår af slide 12.

23.4.3 Kappos' egen fortolkning, herunder om standardafvigelse, manglende statistisk signifikans af baseline-forskelle og effekten af 360 mg/dag

Biogen har også spurgt Kappos, om de nævnte baseline-data gav anledning til, at forfatterne bag forsøget mente, at 360 mg/dag kunne være

effektivt. Kappos afviste dette og henviser bl.a. også til de standardafvigelses, der er angivet på slide 10 (Kappos I):

“36. As slide 10 ... shows, the baseline Gd+ lesion count for the 120 mg t.i.d. (360 mg/day) patient group is 2.5. The figure is 1.2 for the other treatment groups and 0.8 for placebo. However, the high standard deviation in all groups shows an overall high variation and indicates that few outliers account for the increased mean value in the 120 mg t.i.d. (360 mg/day) patient group. If at all, this difference would only have a minor effect on the endpoint comparisons of the 360 mg/day group with the 720 mg/day group and placebo.”

Kappos anfører også, at der ikke var statistisk signifikant forskel på læsionerne ved baseline:

37. ... there is no statistically significant difference in the mean baseline Gd+ lesion count in the slides. The clinical investigators who were involved, including myself, carefully and meticulously analysed the primary endpoint data and we arrived at the conclusion that the 120 mg t.i.d. (360 mg/day) dose was not significantly different from placebo. Only the 720 mg/day dose showed a statistically significant reduction (69 % reduction in Gd+ lesions from weeks 12-24, $p < 0.001$). The 120 mg q.d. and the 120 mg t.i.d. doses both showed to a similar extent numerically reduced numbers of Gd+ lesions at months 12 to 24 compared to placebo. However, this difference did not reach statistical significance... The slightly increased baseline did not change our interpretation of the data regarding the efficacy measured for the 120 and 360 mg doses.”

23.4.4 Et påstået baseline-problem vedrører kun Gd+-læsioner og ikke nødvendigvis for T2- og T1- læsioner

Selv hvis fagpersonen skulle antage, at effekten for 360 mg/dag var bedre end angivet på slide 12 og 13, der begge angår Gd+ læsioner, ville fagpersonen ikke nødvendigvis konkludere, at det samme gør sig gældende i relation til effekten på T2 og T1-læsionerne (sekundære endpoints), jf. slides 14 og 15. Baseline-data fra slide 10 angår kun Gd+ læsioner.

Duddy anfører (Duddy I):

“28... Even if one were to accept (which, as explained above, I do not) that the results for the primary endpoint of new Gd+ lesions were affected by the baseline issue, one would not consider the T2 and T1 secondary endpoints to be affected in the same way or in a predictable way.”

23.4.5 Antallet af Gd+ læsioner ved baseline er ikke indikativ for antallet af Gd+ læsioner under behandling

Duddy anførte i Sø- og Handelsretten (Viatrix-kendelsen s. 16): *“Man kan ikke forudse antallet af nye læsioner. Patienter med [MS] producerer nemlig ikke det samme antal nye læsioner hver måned.”*

Wolf er enig. Han anfører i sin seneste erklæring:

“the increased occurrence of Gd+ lesions before the study is indeed not necessarily predictive of a higher underlying on-study disease activity” (Wolf p. 43)...

I do agree with the gist of [Duddy’s] comments: solely relying on the information about the heterogeneity of the baseline lesion load does not make a baseline-corrected analysis meaningful or justified: as inflammation comes and goes in waves in MS patients”

Der synes dermed at være enighed mellem eksperterne om, at antallet af Gd+ læsioner ved baseline (slide 10) ikke er indikativ for, hvor mange Gd+ læsioner patienterne vil få under behandling (slides 12-15).

En baseline-korrigeret analyse kan derfor – ubestridt - ikke foretages blot ved skønsmæssigt at reducere det forventelige antal Gd+ læsioner på slides 12-15 med det antal yderligere læsioner, man antager, patienterne i 360 mg-gruppen vil have haft på grund af flere Gd+ læsioner ved baseline (slide 10).

23.4.6 Det er ikke muligt at lave en reel baseline-korrigeret analyse uden de underliggende data

Der ses at være enighed om, at det ikke på prioritetsdagen var muligt at lave en reel baseline-korrigeret analyse uden adgang til det fulde datasæt bag Kappos-præsentationen. Datasættet og en sådan analyse var ikke offentlig tilgængeligt på prioritetsdagen.

Bø og Reimers baserer da også deres vurdering på "øjemål".

23.4.7 Kappos-præsentationen tog i alt 15 minutter

Det er også relevant at forstå, at Kappos-præsentationen varede omkring 15 minutter, hvilket svarer til under et minut per slide. Fagpersonen ville derfor næppe tidsmæssigt have mulighed for nærmere at overveje, om de ville træffe en anden konklusion om effekten af 360 mg/dag, end den forfatterne præsenterede på slide 12-15. Der er heller ikke bevis for, at de ville have haft adgang til en fysisk kopi af Kappos' slides efter præsentationen (slides blev produceret af Biogen som en del af EPO-proceduren vedrørende Stamansøgningen).

23.4.8 OD afviser, at fagpersonen ville foretage baseline-korrektion i sagen om EP537

Opponenterne i sagen om EP537, fx O9, gjorde også gældende, at effekten af 360 mg/dag er højere end angivet på slide som følge af forhøjet baseline. Det er således et argument, EPO har været opmærksom på. Det ses fx af Kappos I, s. 9.

OD afviste dog argumentet: "8.7.1 *The OD considers that only one dose (720 mg/day) with an unambiguous proven effectiveness is derivable from D11-A3 [Kappos-præsentationen]*".

23.4.9 Sandoz' vidne, Waldorff, nævnte ikke, at han ville korrigere for baseline

I sin erklæring for Sø- og Handelsretten og under sin vidneforklaring nævnte Sandoz' vidne, Waldorff, *ikke*, at han ville have antaget, at baseline ville påvirke hans fortolkning af, om 360 mg/dag havde en effekt. Waldorffs konklusion var alene baseret på, at søjlen for 360 mg/dag var visuelt lavere end placebo og 120 mg/dag-søjlen på slide 12.

Det var altså ikke nærliggende for Waldorff at korrigere for baseline.

23.4.10 Duddy afviser også, at han ville have forsøgt at korrigere for baseline

Duddy anførte i retten om slide 10:

...

I Duddy I oplyste han herudover:

...

23.4.12 Sammenfattende om Bø og Reimers konklusion vedrørende baseline og en mulig effekt af 360 mg/dag

Bø og Reimers blev i en norsk sag om midlertidigt forbud spurgt, hvordan fagpersonen ville vurdere sygdomsaktiviteten ved baseline, og om denne vurdering ville have påvirket deres vurdering af resultaterne. De svarede som nævnt bl.a. at det "*Ved et øjemål ser ut til*" at effekten for 360 mg/dag er højere end for 120 mg/dag.

Bø og Reimers har dog i deres vurdering tilsyneladende ikke taget de omstændigheder i betragtning, der er beskrevet ovenfor i pkt. 23.4.1 til pkt. 23.4.11, herunder fx, at Bø og Reimers fortolkning reelt indebærer

- at slide 12, og reelt også konklusionerne på slide 20, er misvisende, og at fagpersonen ville indse dette,
- at der skal bortset fra standardafvigelse på slide 10,
- at Kappos selv udtrykkeligt forklarer, at han ikke mente, at der var grundlag for at korrigere baseline i 2006,
- at et baseline-problem ikke nødvendigvis gør sig gældende for T2 og T1-læsioner, og
- at præsentationen kun varede 15 minutter, hvorfor slide 10 ikke kan have været genstand for særlig opmærksomhed. Opmærksomheden var oplagt rettet mod resultaterne i slide 12-15.

Hertil kommer, at de spørgsmål Bø og Reimers blev stillet, udtrykkeligt ledte dem i retning af, at "baseline" ville kunne påvirke deres evaluere-

ring af resultaterne (spørgsmål 2.1). De blev herudover præsenteret for Lancet 2008, *inden* de svarede på spørgsmålet om baseline (spørgsmål 3.4). Bø og Reimers var altså klar over, at efterfølgende analyser på baggrund af et fortroligt datagrundlag havde vist, at en baseline-forskel kunne vise en mere udtalt effekt for 360 mg/dag, inden man svarede på spørgsmålet. Deres vurdering af baseline vil derfor uvægerligt være påvirket af en vis bagklogskab.

Bø og Reimers formulering, "ser ut til" (spørgsmål 3.4), udtrykker da også usikkerhed om effekten af 360 mg/dag, hvilken også synes at fremgå af svar 3.8, hvor det angives: "*Dataene som presenteres fra Kappos et al. 2006 viser en sannsynlig behandlingseffekt mot RRMS med en lavere DMF-dose enn 720 mg per dag, men gir ikke en god indikasjon for om den optimale dosen vedrørende kostnad/nytte er lik eller under 720 mg i døgnet.*"

Endelig bemærkes, at Bø og Reimers *ikke* var syn og skøns mænd i den norske sag, således som Viatris har anført. De var indkaldt af en norske domstol i en foreløbig forbudssag og fungerede under forelæggelsen reelt som sagkyndige placeret ved siden af dommeren. Forskellen fra det danske system er dog bl.a., at de norske sagkyndige afgiver en skriftlig erklæring på baggrund af forelæggelsen. Erklæringen er skrevet på en eftermiddag umiddelbart efter forelæggelsen og bilagsførelsen og inden proceduren. I den efterfølgende norske hovedsag har de ikke deltaget, og de er ikke indkaldt som vidner. Deres erklæring svarer derfor heller ikke til en skønserklæring i det norske retssystem. Herudover bør retten være opmærksom på, at Bø og Reimers ikke er trænet i at se bort fra bagklogskab på samme måde som juridiske dommere og EPO- sagsbehandlere.

Bø og Reimers erklæring er derfor ikke et tilstrækkelig grundlag til at dokumentere, at den vurdering, som ED har foretaget af opfindelseshøjde, er så fejlagtig, at formodningen for patentets gyldighed ikke kan opretholdes.

...

23.9 I henhold til Stamansøgningen var det plausibelt, at 480 mg/dag DMF behandler MS

De sagsøgte hævder, at kravet om plausibilitet ikke er opfyldt i denne sag.

Biogen gør gældende, at de sagsøgte ikke har påvist, at ED tog fejl, da ED konkluderede, at Stamansøgningen plausibelt viste, at 480 mg DMF/dag behandler MS. ED's rationale understøttes af ED's foreløbige afgørelse af 23. Januar 2023 I sagen om EP819, hvor man som nævnt anførte: ...

Den 23. marts 2023, efter den foreløbige afgørelse, fastslog Enlarged Board of Appeal i G2/21, hvilke krav, der stilles til at kunne påberåbe sig post-published data til støtte for en påstået teknisk effekt. Afgørelsen

kom således efter ED's afgørelse og efter Viatrix- og Sandoz-kendelserne. TBA angav:

...

Efter TBA's praksis skal den tekniske effekt, Biogen påberåber sig, at 480 mg DMF/dag kan behandle MS, således fremgå af Stamansøgningens "tekniske lære".

Dette fremgår udtrykkeligt af Stamansøgningens afsnit [1] og [116], der angiver, at en effektiv dosis DMF for eksempel kan være fra omkring 480 mg til omkring 720 mg pr. dag.

Biogen bestrider derfor, at de sagsøgte med den nødvendige bevismæssige sikkerhed har påvist, at Stamansøgningen ikke opfylder standarden i G2/21.

Pallisgaard Olsen, forklarede i Sø- og Handelsretten baggrunden for, at ED næppe mente, at den verserende henvisningssag i G2/21 havde betydning for udstedelsen af Stridspatentet. Hvis afgørelsen af sagen om Stridspatentet afhang af resultatet af G2/21, skulle ED således have henlagt afgørelsen, hvilket ED ikke gjorde, jf. også Pallisgaard II, spm. 11.

Vi har spurgt Pallisgaard Olsen, om han mener, at afgørelsen i G2/21 er afgørende for gyldigheden af Stridspatentet. Han svarede:

"G2/21-afgørelsen er ikke afgørende for gyldigheden af EP873, da den vedrører Biogens mulighed for at henvise til post-publiceret bevismateriale. For det første fremgår det af ED-rapporten i EP819, at den påståede opfindelse omhandler en effekt, der allerede var beskrevet [i ansøgningen] på ansøgningstidspunktet, og resultatet afhænger derfor ikke fuldt ud af EBoA's svar i G2/21-sagen; faktisk er ED's begrundelse i overensstemmelse med den test, der foretages af EBoA i G 2/21, hvis indledende headnote tillader brugen af post-publicerede data, når en effekt allerede er angivet i ansøgningen (testen er, om fagmanden ville anse den pågældende tekniske effekt som værende omfattet af ansøgningens tekniske lære og opfindelsen som beskrevet i den oprindelige ansøgning).

Det fremgår endvidere klart af ED-rapporten i EP819, at selv når problemet er mindre ambitiøst formuleret [effektiv behandling], er opfindelsen ikke nærliggende, således at Biogen ikke behøver at henvise til det post-publicerede bevismateriale. Efter EP819-rapporten er afgørelsen i G2/21-sagen ikke afgørende for gyldigheden af EP873."

23.10 Der er ikke lighedstegn mellem, om noget er plausibelt ud fra ansøgningen, og om noget er nærliggende ud fra kendt teknik

Vurderingen af, hvorvidt noget ud fra Stamansøgningen var plausibelt (eller i henhold til G2/21 standarden, hvorvidt fagpersonen med udgangspunkt i almindelige fagviden og baseret på Stamansøgningen vil-

le udlede den nævnte effekt som værende omfattet af den tekniske lære samt omfattet af den samme oprindelige beskrevne opfindelse), adskiller sig fra vurderingen af, om det var nærliggende for fagpersonen ud fra kendt teknik. Der fremgår af omfattende EPO-praksis, at konceptet "plausibility" ikke kan sammenstilles med "obviousness", herunder T184/16 og T33/19.

Hvorvidt Biogen kan formulere det objektivt tekniske problem som en forbedret behandling af MS adskiller sig således fra vurderingen af, om det ud fra kendt teknik og almindelig fagviden var nærliggende, at 480 mg pr. dag kan anvendes til behandling af MS.

Ud fra kendt teknik havde fagpersonen ingen tilskyndelse til at vælge en lavere dosis end 720 mg pr. dag, eller at en sådan skulle kunne anvendes til behandling af MS, og fagpersonen havde slet ingen forventning om, at en betydeligt lavere dosis var effektiv.

Fagpersonen har dog ingen grund til at drage disse oplysninger i tvivl, når denne konfronteres med oplysningerne i ansøgningen. Para [0116] af ansøgningen som indleveret beskriver, at 480 mg/dag er en effektiv dosis af DMF eller MMF, og derfor er den tekniske effekt, 480 mg/dag som en effektiv dosis, klart omfattet af den tekniske lære og omfattet af den samme oprindeligt beskrevne opfindelse. At DMF ifølge in vitro-forsøg kan medføre Nrf2-aktivering, og at der er en sammenhæng mellem Nrf2-aktivering og den blivende skader på nerverne ved MS giver yderligere støtte for at 480 mg pr. dag er en effektiv dosis, i hvert fald i kombination med andre aktivstoffer.

Para [0116] har konvergerende intervaller, hvor 480 mg/dag er nævnt i det smalleste interval med 720 mg/dag, hvilket indikerer overfor fagpersonen, at de effektive doser højst sandsynligt findes i området mellem 480 mg/dag og 720 mg/dag.

...

30. Basis

...

30.1 Krav 1 og 5

De sagsøgte gør gældende, at krav 1 og 5 er ugyldige, fordi kravene savner basis i Stamansøgningen. Dette synspunkt fik man medhold i Viatrix-kendelsen.

Man hævder, at begrænsningen til 480 mg pr. dag udgør to valg, at udvælgelsen af "DMF eller MMF" udgør et tredje valg, at det fjerde valg angår valget mellem 5 metoder anført i Stamansøgningen afsnit [0009], og endelig anføres, at Stamansøgningen ikke fokuserer på behandlingen af MS, hvorfor der også er foretaget valg af MS.

OD og TBA har i sagen om EP537 taget stilling til spørgsmålet om, hvorvidt kravstrækkene i EP537 har basis i Stamansøgningen. ED har også taget stilling til, om Stridspatentet har basis. I Viatris-kendelsen anføres, at der for så vidt angår Stridspatentet skulle være tale om valg fra 3 lister.

Afgørelsernes resultater kan illustreres således:

Basis

OD (EP537) Bilag G "sufficient basis can be found for ... claim 1"	TBA (EP537) Bilag 6 "double selection of features"	ED (EP 873) Bilag I "conclusions reached by the BoA do not apply to the present case ... claim 1 is not the result of a selection from two lists and complies with... 123(2)"	Sø- og Handelsretten (Viatris) Bilag 2
Anvendelsen af MMF/DMF (4.2.3 and 4.2.4)			Anvendelsen af MMF/DMF (valg 3)
Behandling af MS (4.2.1 and 4.2.2)			Behandling af MS (valg 1)
Oral behandling (4.3)			
480 mg om dagen (4.3)	480 mg om dagen (4.2)		480 mg om dagen (valg 2)
"Consisting" (4.4)	"Consisting" (4.1)	"Patent file relates to a different set of claims" [comprising]	

Ikke udvalgt fra en liste

Udvalgt fra en liste

Dette viser, at Viatris-kendelsen strider mod både OD's og ED's afgørelser, og at TBA-afgørelsens bemærkninger om en "double selection" i forhold til EP537 er irrelevante i forhold til Stridspatentet, jf. ED's bemærkninger vedrørende. Anvendelsen af "comprising" i Stridspatentet contra anvendelsen af "consisting of" i EP537 overvinder problemet i forhold til utilladelig udvidelse, som TBA fandt for EP 537.

30.2 Valg 1 ifølge Viatris-kendelsen – MS

Biogen bestrider, at der skal foretages et valg mellem flere mulige sygdomme.

Det fremgår klart af Stamansøgningen, at essensen er behandling af MS. Dette fremgår allerede i starten af Stamansøgningen i afsnit [0001] – [0004] og [0006] – [0007]. Det fremgår, at formålet med opfindelsen er behandling af neurologiske sygdomme, og MS fremhæves specifikt. Afsnittene [0032], [0108] og [0109] samt krav 17 i Stamansøgningen refererer alle udelukkende til MS. DMF og MMF angives ligeledes som de foretrukne stoffer til behandlingen af en neurologisk sygdom (afsnit [0063]), hvilket fagpersonen let ville kunne forstå relaterer sig til behandlingen af MS (afsnit [0062]). Det er desuden angivet, at Nrf2-aktivering spiller en rolle i neurobeskyttelse, og dermed i behandlingen

af MS (afsnit [0004]-[0006]). Det er derfor klart for fagpersonen ud fra Stamansøgningen, at DMF/MMF er knyttet til Nrf2-aktivering (afsnit [0032] og eksemplerne) og dermed til behandlingen af MS. Der foreligger derfor et fingerpeg ('pointer') om, at ansøgningen er særligt rettet mod MS (og anvendelse af DMF/MMF til behandling af MS).

Det fremgår desuden klart af OD's skriftlige afgørelse vedrørende EP 537 med henvisning til netop afsnittene [0001], [0032], [0108] og [0109] i Stamansøgningen, at begrænsningen til behandling af MS med MMF/DMF ikke kan anses for at udgøre et valg, jf. pkt. 4.2 i "GROUNDS FOR THE DECISION", hvor det konkluderes:

"The OD does not see any selection in defining the use of MMF/DMF for the treatment of MS in the independent claims 1 and 6."

Dette uddybes i punkt pkt. 4.2.3 i "GROUNDS FOR THE DECISION":

"...there is no selection required in order to define MMF or DMF as preferred Nrf2 activators for treating MS."

30.3 Valg 2 ifølge Viatris-kendelsen – 480 mg/dag

Biogen redegjorde i forbindelse med ansøgningsproceduren vedrørende Stridspatentet over for ED for, hvorfor man mente, at behandling af MS med DMF 480 mg pr. dag havde basis i Stamansøgningen, men selv hvis dette antages at være et valg (hvilket Biogen ikke mener), er der kun tale om ét valg, og foretagelse af ét valg udgør ifølge praksis ikke manglende basis.

30.4 Valg 3 ifølge Viatris-kendelsen – MMF/DMF

Det fremgår af afsnittene [0001], [0032], [0108] og [0109] i Stamansøgningen, at begrænsningen til behandling af MS med MMF/DMF ikke er et valg. Biogen henviser igen til ovennævnte redegørelse om Valg 1. Eksemplerne vedrører kun DMF/MMF – eksempel 3 (og de tilhørende figurer 3 og 4) viser tegn på Nrf2-aktivering af DMF og MMF in vivo og eksemplerne 1 og 2 (og de tilhørende figurer 1 og 2) viser, at DMF og MMF er forbindelser, der virker som Nrf2-aktiverere.

Behandlingen af MS med DMF/MMF fremgår direkte og tydeligt af Stamansøgningen. OD's afgørelse bekræfter, at kravet i stridspatentet har basis.

Vi henviser til referencerne i skemaet overfor, hvoraf det udtrykkeligt fremgår, at OD mente, Valg 1 og Valg 3 ikke udgør egentlige valg i forhold til, hvad der fremgår af Stamansøgningen, og at en kombination af disse derfor har basis i Stamansøgningen.

...

30.7 Sø- og Handelsretten lagde fejlagtigt vægt på krav 6-8, som er ikke var del af retssagen

Viatrix gjorde også gældende, at krav 6-8 savnede basis. Biogen har dog ikke gjort krav 6-8 gældende, og om disse krav er gyldige, var derfor ikke relevant for sagen. Dette overså man i Viatrix-kendelsen, hvor man blandt andet anførte i præmisserne, at "*krav 1 og 5-8 skal således kunne udledes af Stamansøgningen*", "*Sammenholdes ovenstående [Stamansøgningen] med krav 1 og 5-*", og "*Endelig følger det eksempelvis af afsnit 81 i Stamansøgningen sammenholdt med krav 1 og 5-8, at der er et tredje valg*".

Retten anførte herefter "*På det grundlag finder retten, at en fagmand ikke ... af stamansøgningen ... kunne udlede det, der fremgår af EP 873 [Stridspatentet]*".

Retten har i sin konklusion om, at Stridspatentet savnede basis, dermed fejlagtigt lagt vægt på, om krav 6-8 havde basis. Basis for krav 6-8 var ikke et spørgsmål i første instans, og Biogen havde således ikke fremført sine argumenter i forhold til disse krav.

Landsretten bør derfor se helt bort fra Sø- og Handelsrettens konklusion om manglende basis for krav 6-8, som er baseret på en forkert præmis.

30.8 Sø- og Handelsretten begrundede ikke, hvorfor man så bort fra EP's afgørelser om basis

Retten nåede i Viatrix-kendelsen frem til det modsatte resultat af EPO, men retten begrundede ikke, hvorfor man så bort fra EP's afgørelser.

Det er bemærkelsesværdigt, at referatet af den mundtlige forhandling for ED slet ikke nævnes eller fremgår af Viatrix-kendelsen ((hverken i sagsfremstillingen s. 7 eller i præmisserne s. 164 f), selv om det af den mundtlige forhandling udtrykkeligt fremgår, at ED mente, at kravet havde basis.

De 7 tredjemandsindvendinger bl.a. vedrørende manglende basis, og ED's svar på disse af 2. og 9. juni 2022 var også fremlagt i Viatrix-sagen, men de nævnes heller ikke i Viatrix-kendelsen (hverken i sagsfremstillingen eller i præmisserne), hvilket også er bemærkelsesværdigt.

Sø- og Handelsretten synes at have overset, at retten ikke i en sag om midlertidigt forbud skal foretage en ny og selvstændig prøvelse af, om kravene til basis er opfyldt, men derimod alene skal vurdere, om de sagsøgte, under hensyntagen til EP's tidligere vurderinger, har godtgjort, at der ikke er basis.

30.9 Den norske afgørelse er forkert

Biogen mener også, at den norske afgørelse om basis er forkert. Vi henviser til begrundelsen overfor. Det er dog yderligere værd at bemærke,

at de sagsøgte henviser til et svar vedrørende basis fra Bø og Reimers. Spørgsmålet og svaret lyder:

"Ville fagpersonen klart forstå at WO '596 beskriver en farmasøytisk sammensetning for anvendelse i behandling av MS, der sammensetningen omfatter DMF, og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter, hvori sammensetningen skal administreres oralt, og hvori dosen av DMF er 480 mg pr. dag?"

Fagpersonen ville ikke enkelt klart forstå at WO '596 beskriver en farmasøytisk sammensetning for anvendelse i behandling av MS, der sammensetningen omfatter DMF, og én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter, hvori sammensetningen skal administreres oralt, og hvori dosen av DMF er 480 mg pr. dag, da dette ikke reflekteres i tittel, og at det er så mange «embodiments» som omtaler annet, at hva som er det vesentlige i patentet vedrørende MS-behandling blir uklart. Det er mulig at patentet vil oppfattes annerledes av eksperter med god erfaring i å lese patenter."

På baggrund af svaret antog dommeren i den norske tingsret, at patentet sandsynligvis ikke var gyldigt på grund af manglende basis.

Udover at det er uklart, præcis hvilken betydning de norske eksperter har tillagt spørgsmålet om, hvorvidt en fagmand "klart [ville] forstå" at det ene eller det andet er beskrevet i Stamansøgningen (WO'596), anføres der i svaret fra de norske eksperter under alle forhold et udtrykkeligt forbehold: "Det er mulig at patentet vil oppfattes annerledes av eksperter med god erfaring i å lese patenter." De to eksperter var henholdsvis en MS-læge og en farmakolog, og de havde ikke mulighed for at søge vejledning hos en person med forståelse for EPO-praksis og for at afklare den korrekte standard, som skal bruges i forhold til vurderingen af added matter.

Det kan derfor lægges til grund, at de to eksperter intet kendskab havde til EPO's praksis vedrørende basis og the "gold standard". Svaret fra de norske eksperter bør derfor læses med betydeligt forbehold, da en stillingtagen til hvorvidt en given kombination af træk kan anses for at have basis i Stamansøgningen i henhold til the "gold standard" netop indebærer, at ansøgningen læses på en måde, som tager hensyn til de principper, som fremgår af EPO's praksis på dette punkt. Dette har de to eksperter oplagt ikke gjort.

Det er vigtigt at bemærke, at den standard, som blev anvendt af de norske dommere ikke er i overensstemmelse med EPO's "gold standard". Pallisgaard-Olsen oplyser herudover om spørgsmålene til Bø og Reimers (Pallisgaard Olsen II, svar 17):

...

Der er i Norge ikke tale om en specialdomstol, og dommeren havde heller ikke mulighed for at rådføre sig med en uafhængig ekspert med kendskab til EPO-praksis.

...

37. Ophævelse af forbuddet – sag nr. BS-27713/2023-OLR

Hovedspørgsmålet i ophævelsessagen er, om Viatrix-kendelsen og en norsk afgørelse af 17. februar 2023 rejser "væsentlig og konkret tvivl" om, at forbuddet i Sandoz-kendelsen skal opretholdes. Bevisbyrden for dette påhviler Sandoz. Det fremgår bl.a. af U.2017.2417Ø (Orifarm v Novartis).

Bevisbyrdekravet for at ophæve et forbud er højere end bevisbyrdekravet i en sag om kære af et forbud. Ophævelsessagen er derfor irrelevant og burde ikke have været anlagt."

Biogen har herudover bestridt, at Opposition Divisions foreløbige vurdering af 6. november 2023 og det heri nævnte dokument D127 afgørende svækker formodningen for stridspatentets gyldighed. Biogen har herved i det væsentlige procederet i overensstemmelse med det herom anførte i et under hovedforhandlingen indgivet processkrift af 9. november 2023, hvoraf fremgår (henvisninger til ekstrakt og bilag udeladt):

"2. Retlig standard anvendt i OD's foreløbige vurdering

Det er ubestridt, at recidiverende remitterende MS, RRMS, er den mest forekommende form for MS og udgør 85-90% af tilfældene. Det er også ubestridt, at DMF 480 mg/dag behandler RRMS. OD konkluderer imidlertid i sin foreløbige vurdering, at PPMS er en specifik undergruppe af MS, og at Biogen derfor skal sandsynliggøre, at 480 mg/dag ikke blot behandler RRMS, men også behandler PPMS. OD henviser til T317/20 og støtter sig på det angivelige princip, der er anført heri, hvorefter manglende behandling af en hel patientundergruppe, uanset at den er lille, som adskiller sig fra patientgruppen som helhed ved sin patologiske status, ikke svarer til et lejlighedsvis svigt i behandlingen af nogle patienter inden for patientgruppen (og vil gøre et patent utilstrækkeligt beskrevet). OD konkluderer, at en post-prioritet artikel indgivet af en af opponenterne, Chow (som defineret nedenfor), sår "*serious doubt about the therapeutic value of 480 mg/day DMF on PPMS*", og "*clearly and unambiguously describes the lack of efficacy of DMF on PPMS in the population tested*". OD anfører også, at Biogen ikke har fremlagt dokumentation, der kan gøre det "plausibelt", at 480 mg/d DMF kan have en behandlingseffekt i forhold til PPMS.

Det fremgår imidlertid af EPO's Case Law book (III G 5.1.2), at "*a successful objection of insufficient disclosure presupposes that there are serious doubts, substantiated by verifiable facts*". Biogen gør gældende, at Chow-artiklen ikke indeholder sådanne verificerbare fakta, der kan underbygge alvorlig tvivl om effekten af 480 mg/d DMF til behandling af PPMS af alle de grunde, der er anført i afsnit 3 nedenfor.

Endvidere er T 317/20 ikke i overensstemmelse med EPO's tilgang til tilstrækkelig beskrivelse i henhold til EPO-praksis (faktisk fremgår afgørelsen ikke engang af Case Law Book og er kun blevet citeret én gang udover i OD's foreløbige vurdering). Reglerne om tilstrækkelig beskrivelse forudsætter, at den sagkyndige person er i stand til at udføre **stort set alle** ("substantially all") udførelsesformer, der falder inden for rammerne af kravene, og dette princip gælder for enhver opfindelse, uanset hvordan den defineres (Case Law Book, II.C.5.4, side 390, vores fremhævelse), herunder således også medicinske anvendelseskrav. RRMS, som beviseligt behandles med DMF 480 mg/dag, udgør klart "stort set alle" udførelsesformer, da RRMS udgør 85-90% af MS-tilfældene.

De faktiske omstændigheder i T 317/20 adskiller sig fra den nærværende situation, idet patentet og den almindelige fagmandsviden på prioritetsdatoen i T 317/20 ikke gjorde det "plausibelt", at det påståede lægemiddel kunne have en behandlingseffekt i forhold til sygdomsundergruppen. Det fremgår af afgørelsen: "*the proprietor did not point to any specific function of NGF, nor could the board identify an NGF function in the cited passages of the patent, that would support the suitability of an anti-NGF antagonist antibody for improving physical function and that was independent of its known activity as an analgesic.*" (vores fremhævelse). T317/20 vedrørte heller ikke post-publiceret bevismateriale til støtte for utilstrækkelig beskrivelse.

I den foreliggende sag gør patentet og den almindelige fagmandsviden på prioritetsdatoen det imidlertid plausibelt, at DMF 480 mg/dag kan have en behandlingseffekt i forhold til PPMS, og understøtter egnetheden af DMF 480 mg/dag til behandling af PPMS.

For det første var der på prioritetsdatoen ingen dokumentation for, at DMF ikke virkede på patienter med PPMS.

For det andet er den tekniske lære fra EP873 bl.a., at DMF's virkningsmekanisme er neurobeskyttelse medieret af Nrf2-signalvejen. I lyset af denne virkningsmekanisme og anvendelse af den sagkyndiges almindelige fagmandsviden om den neurodegeneration, der forekommer i PPMS (omtalt i introduktionen af Chow), var og er det stadig rimeligt at antage, at DMF 480 mg/dag (og MMF) vil give behandlingsfordele hos patienter med PPMS – se Duddy D129, afsnit 108 og en erklæring fra Kappos, pkt. 51:

...

For det tredje er DMF's virkningsmekanisme forskellig fra de antiinflammatoriske behandlinger, der var blevet afprøvet hos PPMS-patienter før prioritetsdatoen.

Sammenfattende var der intet rationale på prioritetsdatoen for egnetheden af det påståede lægemiddel i patientundergruppen i T 317/20, mens der i den foreliggende sag er et troværdigt rationale baseret på DMF's neurobeskyttende egenskaber, beskrevet i patentet. Den almin-

delige fagmandsviden på prioritetsdatoen sammen med den tekniske lære fra ansøgningen om en neurobeskyttende effekt for DMF betyder, at det var troværdigt, at DMF 480 mg/dag også ville være i stand til at behandle PPMS. Der kræves ikke mere for at opfylde testen for tilstrækkelig beskrivelse i artikel 83 i EPK.

3. Chow (D127)

Biogen har følgende kommentarer til Højsgaard Chow et al., 2023 (Chow).

For det første er Chow et forsøg, som er begrænset til en lille patientpopulation. Kun 33 patienter i dette specifikke forsøg gennemførte faktisk behandlingen. Dette giver forsøget begrænset styrke til med sikkerhed at kunne udelukke forskelle (især hvis størrelsen af effekten er lille) - se Duddy D129, pkt. 100.

For det andet er Chow begrænset af at være et "extension study", hvor alle patienter blev behandlet med DMF. Da der ikke findes nogen placebokontrolleret gruppe, kan man ikke på baggrund af forsøget entydigt konkludere, at 480 mg/dag DMF ikke er i stand til at behandle PPMS. Jf. Duddy D129, pkt. 101.

For det tredje er Chow begrænset af at være et open-label forsøg, hvorfor patienterne og forskerne vidste, at DMF blev administreret, hvilket gav en forventningsbias.

For det fjerde er den periode, hvori PPMS-patienterne blev vurderet, alt for kort til at kunne afgøre nogen effekt af behandlingen på **progressionen** af PPMS. Dette anerkendes af forfatterne:

...

Mest bemærkelsesværdigt rapporterer Chow også terapeutisk relevante positive resultater hos PPMSpatienter. Duddy bemærker også, at Chow rapporterer:

...

Af sidste linje i diskussionen fremgår det:

...

Duddy bemærker:

...

På baggrund af forsøgets begrænsninger og de forbedringer, der blev observeret hos "en uventet høj andel" af PPMS-patienter beskrevet ovenfor, kan man ikke definitivt konkludere, at DMF 480 mg/dag ikke kan behandle PPMS.

Biogen påpeger også, at selv om det kunne konkluderes, at DMF ikke kan behandle PPMS (hvilket Biogen hævder, at det ikke kan), bør det ikke være tilfældet, at et patent, der anses for tilstrækkeligt beskrevet, efterfølgende kan findes utilstrækkeligt beskrevet på baggrund af et enkelt forsøg uden klart resultat 15 år senere. Under alle omstændigheder fremstår behandlingen af PPMS-patienten, således som den er gjort troværdig i patentet, fortsat troværdig i lyset af Chow.

Faktisk er DMF blevet eller bliver brugt i Europa, f.eks. i Sverige, til behandling af PPMS-patienter – se oplysningerne i erklæringen fra Dr. Wanda Castro-Borrero, der viser, at 29 PPMS-patienter er blevet eller bliver behandlet med Tecfidera, dvs. 480 DMF mg/dag, hvilket er den eneste godkendte dosis.

4. Subsidiær påstand - AR 12 i Biogens svar på indsigelserne er tilstrækkeligt beskrevet og mangler ikke basis

Biogen indgav et auxiliary request, hjælpeandrag, AR 12, i sit svar på indsigelsen, hvori den eneste ændring af EP873 er, at kravene er begrænset til RRMS snarere end MS. I den foreløbige udtalelse bekræftede OD, at AR 12 er tilstrækkeligt beskrevet. OD mente dog, at AR 12 lider af manglende basis, fordi valget af RRMS og DMF 480 mg/dag begge er valg fra lister, hvilket resulterer i et dobbelt valg af egenskaber og derfor mangler basis.

Biogen er uenig i, at der ikke er basis for valg af RRMS på grund af det ubestridte faktum, at RRMS gør sig gældende for 85-90% af MS-tilfældene og dermed klart er den foretrukne behandlingsform. Listen over MSsygdomme i ansøgningen er ikke en liste over *lige* alternativer, hvilket er den typiske situation med udvalgsopfindelser ved EPO. At RRMS var den foretrukne behandlingsform, er også hvad fagpersonen ville have i tankerne, når han læste patentet og anvendte almindelig fagmandsviden taget udbredelsen af RRMS i betragtning."

Biogen har under hovedforhandlingen tillige gjort gældende, at Opposition Divisions foreløbige vurdering af 6. november 2023 understøtter urigtigheden af Sø- og Handelsrettens kendelse af 20. januar 2023 i sag BS-28336/2022-SHR (Viatrix-kendelsen).

Af Biogens omkostningsopgørelse vedrørende kæresagen mod Viatrix fremgår, at Biogen har afholdt/forventer at afholde udgifter ekskl. moms til advokat for Sø- og Handelsretten henholdsvis landsretten på 2.423.068 kr. og 2.977.317 kr., til patentagent for Sø- og Handelsretten henholdsvis landsretten på 595.620 kr. og 146.292 kr. samt udgifter til sagkyndig bistand af dr. Martin Duddy for Sø- og Handelsretten henholdsvis landsretten på 193.975 kr. og 33.787,35 kr., af Lars

Pallisgaard Olsen for Sø- og Handelsretten henholdsvis landsretten på 153.000 kr. og 41.903,13 kr. og af dr. Alan Boddy for landsretten på 13.117,17 kr. Der er videre oplyst udgifter til ekstrakt, rets- og kæreafgift og hvisketolkning i Sø- og Handelsretten henholdsvis landsretten.

Biogen har i en omkostningsopgørelse vedrørende den af Sandoz indgivne kære af de af Sø- og Handelsretten meddelte forbud og påbud oplyst, at Biogen har afholdt/forventer at afholde udgifter ekskl. moms til advokat på i alt 2.490.333 kr., til patentagent på 146.292 kr., samt udgifter til sagkyndig bistand af dr. Martin Duddy på 33.787,35 kr., af dr. Ronald A. Thisted på 163.288,56 kr., af dr. Alan Boddy på 13.117,17 kr. og af Lars Pallisgaard Olsen på 41.903,13 kr. Der er videre angivet udgifter til ekstrakt og hvisketolkning. Endvidere har Biogen vedrørende den af Sandoz indgivne kære af Sø- og Handelsrettens kendelse om ophævelse af forbud oplyst at have afholdt/forvente at afholde en udgift til advokat ekskl. moms på 106.225 kr.

Sandoz har yderligere gjort følgende anbringender, som fremgår af selskabets sammenfattende processkrift af 1. november 2023, gældende (henvisninger til ekstrakt, bilag og materialesamling udeladt):

"3. AFGØRELSENE FRA OD OG TBA SKAL TILLÆGGES AFGØRENDE VÆGT OVER AFGØRELSEN FRA ED

3.1. Indledning

Uanset, at ED har vurderet, at den (påståede) opfindelse i forhold til Stridspatentet kan patenteres, så har to selvstændige – og, i forhold til ED, hierarkisk overordnede - EPO-instanser (OD og TBA) slået fast, at den selvsamme (påståede) opfindelse ifølge EP '537 ikke kan patenteres.

Allerede af denne årsag er dansk rets sædvanlige gyldighedsformodning i forhold til Stridspatentet bortfaldet.

Det forhold, at de hierarkisk overordnede afgørelser fra henholdsvis OD og TBA i forhold til den samme opfindelse strider imod ED's afgørelse i forhold til Stridspatentet må nødvendigvis medføre, at Landsretten ikke bør tilsidesætte afgørelserne fra henholdsvis OD og TBA og tillægge ED's afgørelse større og afgørende vægt.

Af de samme årsager ses der ikke at være grundlag for at hævde, at Landsretten skulle tillægge den foreløbige vurdering fra ED i forhold til søsterrettigheden EP '819 større vægt end de hierarkisk overordnede afgørelser fra OD og TBA.

I det følgende redegør Sandoz nærmere for de EPO-afgørelser, som parterne hver især påberåber sig.

3.1.1. OD's afgørelse i forhold til EP '537

OD ophævede EP '537 d. 13. juni 2016, og vurderede, at resultaterne fra DEFINE og CONFIRM studierne (resultater offentliggjort efter prioritetsdagen, dvs. såkaldt "post-published results") ikke kan påberåbes til at formulere det objektive tekniske problem.

OD vurderede opfindelseshøjde ud fra det korrekte "problem-and solution"-kriterium ("reasonable expectation of success"), som er, om fagpersonen ud fra den nærmeste, kendte teknik og almen viden anser løsningen på det tekniske problem for nærliggende (dvs. den påståede opfindelse; DMF 480 mg/dag).

OD mente, at løsningen på det tekniske problem ifølge EP '537 var nærliggende for fagpersonen, bl.a. fordi fagpersonen ville have rimelig grund til at undersøge dosisoptimering.

OD fremhævede, at løsningen ifølge EP '537 var nærliggende, fordi løsningen er udtryk for "standard steps" i forbindelse med den dosisoptimering, som er en rutinemæssig del af kliniske forsøg (under udviklingen af et lægemiddel).

Som redegjort for, er opfindelsen ifølge EP '537 den samme som opfindelsen ifølge Stridspatentet, og beskyttelsesomfanget ifølge EP '537 er indeholdt i Stridspatentets beskyttelsesomfang. Derfor er OD's afgørelse om manglende opfindelseshøjde i forhold til EP '537 – som det mindre i det mere - relevant for vurderingen af, om Stridspatentet er patenterbart.

Når opfindelsen ifølge EP '537 ifølge OD *ikke* har opfindelseshøjde, så kan opfindelsen ifølge Stridspatentet – af de samme årsager – *heller ikke* have opfindelseshøjde.

Sø- og Handelsrettens kendelse i Sandoz-sagen beroede tilsyneladende på en uunderbygget antagelse af, at Stridspatentets gyldighedsformodning kan bestå uafhængigt af OD's afgørelse om at kende EP '537 ugyldigt pga. manglende opfindelseshøjde:

...

Sø- og Handelsrettens særskilt begrundede – og modsatrettede - kendelse i Viatrix- sagen er påfaldende:

...

Sandoz gør gældende, at Landsretten – ligesom Sø- og Handelsretten i Viatrix-kendelsen – bør lægge OD's og TBA's (kollegiale) prøvelser af dette kæremåls patentfaglige spørgsmål (manglende opfindelseshøjde og basis) til grund.

Allerede på dette grundlag må dansk rets sædvanlige gyldighedsformodning anses for afgørende svækket.

3.1.2. ED's foreløbige vurdering i forhold til EPA '819 er uden betydning for ØL's prøvelse

Biogen har for Landsretten fremlagt en ED "search report" (søgerapport) og foreløbig patenterbarhedsvurdering i forhold til EPA '819 (som er afdelt fra Stridspatentet).

EPA '819 indeholder bl.a. følgende patentkrav:

...

Som nærmere redegjort for i det følgende, er ED's vurdering i forhold til EPA '819 uden betydning for denne sag, men sagsbehandlerens vurdering er illustrativ for denne sag, fordi sagsbehandleren i forhold til EPA '819 har begået en række af de samme fejl, som har ført til den – ligeledes fejlbehæftede - udstedelse af Stridspatentet.

3.1.2.1. Sagsbehandleren anvender ikke "problem and solution approach" (PSA)

I en PSA-analyse er det afgørende at fastlægge hvilken - dokumenteret - teknisk effekt, den (påståede) opfindelse (et doseringsregime på 480 mg/dag) har for herefter at fastlægge det objektive tekniske problem som skal løses. Fastlæggelsen af den tekniske effekt skal foretages ud fra den oprindelige ansøgning, dvs. PCT-ansøgningen.

Sagsbehandleren i forhold til EPA '819 har imidlertid slet ikke forholdt sig til, at PCT- ansøgningen ikke indeholder nogen – dokumenteret eller postuleret - teknisk effekt af trækket "480 mg/dag".

Det eneste sted Biogen har peget på som (påstået) grundlag for, at PCT-ansøgningen kunne omtale en teknisk effekt af 480 mg/dag er PCT-ansøgningens afsnit (0116). Men i afsnit (0116) omtales 480 mg/dag - på lige fod med samtlige andre doser – blot som "effektive".

Det fremgår heller ikke, hvad der i PCT-ansøgningen menes med "effektive". PCT-ansøgningen understøtter udelukkende en (indirekte) teknisk effekt af DMF generelt i kraft af eksemplerne, der angår aktiveringen af den såkaldte *Nrf2-pathway*:

...

At DMF aktiverer *Nrf2 pathway* var imidlertid allerede kendt på prioritetdagen:

...

PCT-ansøgningen indeholder altså hverken oplysninger eller data, som kunne understøtte, at 480 mg/dag har en teknisk effekt - ud over *Nrf2 pathway*-aktivering. At 480 mg/dag skulle have en teknisk effekt på behandling af MS er derfor et uunderbygget postulat; på engelsk et "mere verbal statement", dvs. uden nogen underliggende, verificerbar sandhedsværdi. Det er ikke tilstrækkeligt.

Allerede fordi sagsbehandleren i forhold til EPA '819 ikke har identificeret den korrekte, tekniske effekt af dosen på 480 mg/dag, må Landsretten lægge til grund, at sagsbehandleren har forsømt at anvende PSA og derfor afvise, at den foreløbige patenterbarhedsvurdering af EPA '819 kan have nogen præjudikatsværdi i denne sag.

3.1.2.2. Sagsbehandlerens argumentation er selvmodsigende

Rent bortset fra, at sagsbehandleren ikke har anvendt PSA i sin analyse, så er sagsbehandlerens argumentation osse selvmodsigende i forhold til, om 480 mg/dag har en teknisk effekt på behandling af MS:

I afsnit 3.3 konkluderer sagsbehandleren først, at den kendte teknik viste, at 120 mg/dag, 360 mg/dag og 720 mg/dag udgjorde effektive doser til behandling af MS:

...

Denne læsning af den kendte teknik er Sandoz selvfølgelig osse enig i. Som nævnt fører læsningen nødvendigvis til manglende opfindelseshøjde.

Derefter sår sagsbehandleren tvivl om (ud fra to modhold, TP01 og TP2), hvorvidt 120 mg/dag og 360 mg/dag rent faktisk er effektive – med henvisning til manglende statistisk signifikans:

...

På den samlede baggrund konkluderer sagsbehandleren så, at fagpersonen ikke kan *vide*, om 480 mg/dag er en effektiv dosis.

Til trods for disse mellemregninger når sagsbehandleren *alligevel* frem til, at den nødvendige information om en særlig teknisk effekt af 480 mg/dag *kan* udtrages af (0116) i PCT-ansøgningen.

Men denne argumentation er jo selvmodsigende:

Enten viste Kappos (kendt teknik), at 120 mg/dag og 360 mg/dag og 720 mg/dag udgjorde effektive doser til behandling af MS. I så fald er konsekvensen, at fagpersonen vil forstå, at PCT-ansøgningens postulat om, at 480 mg/dag er en effektiv dosis, er korrekt. Men i så fald kunne der ikke være opfindelseshøjde, for fagpersonen ved jo så allerede, at 480 mg/dag (på lige fod med enhver dose i intervallet 120 mg/dag-720 mg/dag) er effektiv og således ikke kan udgøre en "*different technical teaching*" (jf. G2/08).

Eller osse viste Kappos (kendt teknik), at 120 mg/dag og 360 mg/dag *ikke* udgjorde effektive doser til behandling af MS. Men så må PCT-ansøgningens postulat om, at 480 mg/dag har en teknisk effekt forkastes af fagpersonen. Hvis det er tilfældet, så kan opfindelsen ikke være tilstrækkeligt beskrevet (jf. G2/21).

Uanset hvilken af disse to fortolkninger Landsretten måtte anlægge, så vil de logiske følger af sagsbehandlingen i forhold til EPA '819 altså føre til Stridspatentets ugyldighed.

3.1.3. PCT-ansøgningen omtaler ikke "klinisk effektive" doser

Omdrejningen for sagsbehandlingen af den ansøgning, der førte til Stridspatentet var, at Biogen hævdede, at Kappos viser, at kun 720 mg/dag er "*klinisk effektiv*". På denne baggrund gjorde Biogen gældende, at det var overraskende for fagpersonen, at netop dosen 480 mg/dag osse viste sig at være klinisk effektiv. Biogen sag afhang altså af, om sagsbehandleren var enig i, at 480 mg/dag ifølge Stridspatentet var "*klinisk effektiv*".

Dette er imidlertid et positivt forkert udgangspunkt for gyldighedsvurderingen.

PCT-ansøgningens bidrag til teknikkens standpunkt er, at samtlige doser på mere end 100 mg/dag er "*effektive*", jf. afsnit [0116]:

...

Det er imidlertid uklart, hvad der menes med "*effektive*" – er doserne effektive i klinisk forstand, dvs. i forhold til at sænke antallet af Gd+ læsioner, eller er de effektive i forhold til aktivering af *Nrf2 pathway*?

Biogen gør gældende, at der menes "*klinisk effektive doser*", men hvis det er korrekt, så vil fagpersonen – pga. det meget vide spænd i intervallerne i afsnit [0116] - erkende, at de omtalte "*effektive*" doser til behandling af MS, er udtryk for helt tilfældige (arbitrære og uunderbyggede) valg.

Men under alle omstændigheder må begrebet "*effektive*" tolkes ensartet i den kendte teknik og i PCT-ansøgningen.

Når Biogen hævder, at Kappos viser, at 360 mg/dag ikke er klinisk effektiv, så er det i strid med PCT-ansøgningens egen angivelse i afsnit [0116] af, at lavere doser, fx 100 mg/dag (jf., "0,1 g til 1 g"), netop er "*effektive*".

I sidste ende må det være afgørende, hvad fagpersonen ville udlede af PCT-ansøgningen på indleveringsdagen, og ikke, hvad Biogen hævder idag. Det fremgår af PCT-ansøgningen, at samtlige foreslåede doser i afsnit [0116] er "*effektive*" – det er denne lære, Landsretten må lægge til grund, når Landsretten skal tage stilling til, om Stridspatentets gyldighedsformodning er afgørende svækket.

PCT-ansøgningens tekniske bidrag til den kendte teknik er altså, at alle doser i intervallet mellem 1 mg og 1000mg er "*effektive*", og allerede derfor er Biogens udlægning være forkert, for der kan ikke være tale om, at fagmanden vil erkende, at samtlige doser i intervallet mellem 1 mg og 1000mg er "*klinisk effektive*".

...

Stridspatentet angår altså ikke "*klinisk effektive*" doser, men blot "*effektive*" doser i overensstemmelse med afsnit [0116].

Allerede fordi hele udgangspunktet for Stridspatentets sagsbehandling afhang af den forkerte forudsætning, at PCT-ansøgningen angår "*klinisk effektive*" doser, er gyldighedsformodningen afgørende svækket.

...

5. OPFINDELSEN IFØLGE STRIDSPATENTET ER IKKE TILSTRÆKKELIGT BESKREVET

Det følger af patentlovens § 8, stk. 2/art. 83 EPK, at patentbeskrivelsen skal være så tydelig, at en fagperson kan udøve opfindelsen:

...

Patentlovens § 8, stk. 2, angiver de positive betingelser, som skal være opfyldt for, at en given opfindelse er tilstrækkeligt beskrevet. Den parallelle bestemmelse i patentlovens § 52, stk. 1, nr. 2, angiver tilsvarende de negative betingelser, som medfører ugyldighed:

...

Kravet om tilstrækkelig beskrivelse indebærer, at den fagperson, som læser patentansøgningen på indleveringsdagen, skal anse det for troværdigt, at opfindelsens tekniske effekt vil blive realiseret, når opfindelsen udøves i overensstemmelse med patentbeskrivelsen. Når patentansøgningen er en afdelt ansøgning fra en stamansøgning, så skal fagpersonen ud fra stamansøgningen (her PCT-ansøgningen) kunne udøve opfindelsen.

Det er et ufravigeligt princip, at et patent udelukkende kan yde beskyttelse for reelle tekniske bidrag til teknikens standpunkt, og kravet om "*tilstrækkelig beskrivelse*" er stadfæstet som et grundlæggende, juridisk princip i EPK Art. 83 (se Case Law BoA II.C. 1.):

...

Det bemærkes, *ex tunc*, at det ikke er "*tilstrækkeligt*", at fagmanden kan fremstille og indgive aktivstoffet. Fagpersonen skal kunne udlede fornøden dokumentation for den påberåbte terapeutiske effekt af ansøgningen som indgivet – ellers er der ikke "*sufficiency of disclosure*":

...

Sandoz henviser i den forbindelse til *Enlarged Boards of Appeals'* afgørelse i G2/21, som nu – *efter* ED traf sin afgørelse i forhold til Stridspatentet – endeligt har bekræftet, at det følger af kravet om tilstrækkelig beskri-

velse, at ansøgningen som indleveret (PCT-ansøgningen) skal indeholde "*proof*" (dvs. reel dokumentation) for, at den påståede terapeutiske effekt opnås:

...

(Landsretten bør notere sig, at Biogens argumentation ad G2/21 udelukkende er møntet på de dele af G2/21, der angår opfindeshøjde, mens Biogen slet ikke har adresseret den afgørende betydning af G2/21's *obiter dictum* om tilstrækkelig beskrivelse i forhold til denne sag).

En sådan dokumentation ("*proof*") findes tydeligvis ikke i PCT-ansøgningen, dette forhold er bekræftet af såvel eneopfinderen på PCT-ansøgningen Dr. Lukashev (se punkt 2 ovenfor), Stig Waldorff (se bilag O), af Sø- og Handelsretten i BS-28336/2022-SHR (Viatrix) samt af OD i forhold til EP'537:

...

Sø og Handelsretten konkluderede i Sandoz-kendelsen, at opfindelsen ifølge Stridspatentet var tilstrækkeligt beskrevet

...

Sø- og Handelsretten synes her at have opstillet en – uhjemlet - betingelse om praktisk udøvelse:

...

Denne betingelse strider mod fast EPO-praksis for "*medical use*"-krav (som bekræftet af G2/21). Det er ifølge *case law* netop *ikke* tilstrækkeligt, at fagpersonen kan udøve opfindelsen "*i praksis*". For medicinske anvendelseskrav (som krav 1 i Stridspatentet) er det tværtimod påkrævet, at der i ansøgningen som indleveret (PCT-ansøgningen), er *bevis* for at den terapeutiske effekt faktisk opnås – ellers er kravet om tilstrækkelig beskrivelse ikke opfyldt.

I den forbindelse bør Landsretten lægge vægt på, at ingen vidner har hævdet, at PCT-ansøgningens eksempler på nogen måde underbygger, at 480 mg/dag udgør en effektiv dosis til behandling af MS. Der er altså *ingen* dokumentation for, at fagpersonen kan udøve opfindelsen "*i praksis*".

Sø- og Handelsretten henviste i Sandoz-kendelsen ligeledes til ED's afgørelse:

...

Men Sø- og Handelsretten så her bort fra, at det er ubestridt, at EPO aldrig fik adgang til den helt centrale vidneforklaring fra eneopfinderen bag opfindelsen ifølge PCT-ansøgningen, Dr. Lukashev.

Landsretten må nu ud fra bevisførelsen – og navnlig Dr. Lukashevs protokollerede forklaring - lægge til grund, at PCT-ansøgningen *ikke* indeholder dokumentation for, at 480 mg/dag er effektiv til behandling af MS.

Sø- og Handelsretten forholdt sig slet ikke til, at PCT-ansøgningen fuldstændig savner dokumentation (jf. kravet om "*proof*" i G2/21) for, at 480 mg/dag udgjorde en effektiv behandling af MS.

Sø- og Handelsretten lagde i øvrigt vægt på, at "*Lukashev ikke er eneopfinder*". Dette er uforståeligt.

Det er korrekt, at Gilmore O'Neill på et senere tidspunkt (2011) blev anført som medopfinder i EP '537 (og i ansøgningen, der førte til EP '537 samt i Stridspatentansøgningen).

Men vurderingen af tilstrækkelig beskrivelse skal foretages i forhold til PCT-ansøgningen (som indleveret, dvs. på indleveringsdagen). Den efterfølgende tilføjelse af Gilmore O'Neill på opfinderlisten ændrer ikke på det faktum, at PCT-ansøgningen som indleveret ikke indeholder nogen form for dokumentation for, at 480 mg/dag udgjorde en effektiv behandling af MS. Dette faktum har Dr. Lukashev, som redegjort for, bekræftet én gang for alle.

At Gilmore O'Neill først blev tilføjet som medopfinder i december 2011 viser derimod blot, at Biogen først erkendte, at 480 mg/dag var en effektiv dosis til behandling af MS *efter*, resultaterne forelå fra DEFINE- og CONFIRM-studierne i henholdsvis juni 2011 og oktober 2011. Den nødvendige dokumentation ("*proof*") fandtes først i december 2011.

Dette er den indlysende årsag til, at opfindelsen ifølge Stridspatentet ikke er tilstrækkeligt beskrevet i PCT-ansøgningen.

Landsretten bør osse notere sig, at Sø og Handelsretten i den parallelle Viatrix-sag osse nåede frem til, at PCT-ansøgningen ikke indeholdt oplysninger, der kunne underbygge en terapeutisk effekt af dosen 480 mg/dag:

...

Stridspatentet er derfor ugyldigt som følge af utilstrækkelig beskrivelse (PTL §8, stk. 2/EPK Art. 83).

...

7. STRIDSPATENTET SAVNER OPFINDELSESHØJDE

7.1 Stridspatentet som indleveret viser, at 360 mg/dag har effekt

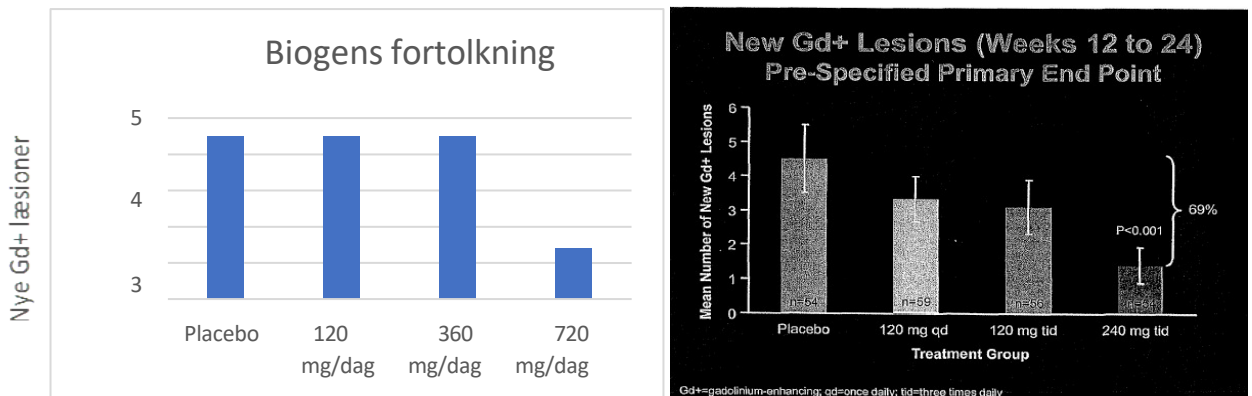
PCT-ansøgningen angiver, at en dosis på (eksempelvis) 100 mg/dag er "*effektiv*". Det følger heraf, at en dosis på 360 mg/dag er "*effektiv*" i stridspatentets forstand. Dosen på 360 mg/ dag er dermed ifølge PCT-ansøgningen selv en "*effektiv*" dosis.

7.2 Kappos viser, at 360 mg/dag har effekt på reduktion af GD+ læsioner (behandlingsmæssig effekt)

Det er Sandoz' standpunkt, at fagpersonen ud fra Kappos slides vil erkende, at dosen 360 mg/dag vil have en behandlingsmæssig effekt, det være sig ud fra slide 12 alene (se afsnit a. ndf.), ud fra slide 12 og 14-16 tilsammen (se afsnit b. ndf.) eller ud fra slide 12-13 i kombination (se afsnit c. ndf.).

- a. Slide 12 i Kappos viser i sig selv, at 360 mg/dag har en behandlings effekt

Biogen synes at gøre gældende, at fagpersonen vil læse slide 12 således, at det udelukkende er 720 mg/dag, der har effekt, fordi de øvrige doser ikke udviser en *statistisk signifikant* effekt (se figur 1 ndf. sammenholdt Kappos slide 12).



Figur 1

Slide 12 viser (isoleret set), at sammenlignet med placebo-patientgruppen opnåede de forskellige DMF-patientgrupper forskellige gennemsnitlige fald i antallet af nye Gd+ læsioner:

- 20 mg/dag-gruppen ca. 27%;
- 360 mg/dag-gruppen ca. 31%; og
- 720 mg gruppen ca. 69%.

Disse gennemsnitlige forskelle mellem patientgrupperne viser fagpersonen, at dosisintervallet mellem 120 mg/dag og 720 mg/dag følger en dosis-responskurve, hvor en stigende dosis giver en øget effekt.

Fagpersonen ved, at hovedformålet med et fase II-studie (som Kappos) er at udfinde en dosis-responskurve således, at den optimale dosis kan fastlægges til yderligere klinisk afprøvning i fase III, og allerede derfor vil fagpersonen ikke lægge afgørende vægt på, om de observerede gennemsnit for hver enkelt patientgruppe er statistisk signifikante. Statistisk signifikans er først afgørende i fase III, hvor den endelige dosis skal fastlægges.

Fagpersonen vil *ikke* antage, at 120 mg/dag og 360 mg/dag er uden effekt, bare fordi doserne ikke opnår statistisk signifikans. En sådan antagelse vil være udtryk for en helt grundlæggende statistisk misforståelse.

Fagpersonen ved jo, at Kappos beskriver et (eksplorativt) fase II studie, der har til formål at tilvejebringe viden om dosisresponskurven, og det ville savne mening i den forbindelse at se bort fra udvalgte resultater med den ene begrundelse, at et særligt signifikans-niveau ikke opnås.

Landsretten bør derfor lægge til grund, at fagpersonen ud fra den kendte teknik (Kappos) har grund til at tro, at 360 mg/dag har en behandlingseffekt ved reduktion af Gd+ læsioner.

Fagpersonen ved, at fase II-studier er konstrueret ("*powered*") til at vise statistisk signifikans (en p-værdi på *mindre* end 0,05) i forhold til en forudbestemt effekt (eksempelvis en 40% reduktion i antallet af Gd+ læsioner).

Fagpersonen vil derfor forvente en mindre grad af statistisk signifikans (dvs. *højere* p- værdier end 0,05) i forhold til doser, der opnår en lavere effekt end den forudbestemte effekt. Dette betyder imidlertid ikke, at doser med *lavere* effekt *slet ikke* har en effekt.

Det er derfor afgørende at forstå, at fagpersonen *ikke* vil sætte lighedstegn mellem *manglende* statistisk signifikans og *manglende* behandlingseffekt.

Dette forhold bekræfter Sandoz' vidne, Professor Ditlevsen:

"I must strongly emphasize, that a p-value larger than 0.05 is NOT evidence of no effect. A statistically non-significant result does not prove the null hypothesis (the hypothesis that there is no treatment effect). It is furthermore an arbitrary convention to use a 0.05 confidence level and a different value could have been justified based on what is deemed an acceptable risk of type I and II errors. Another p-value could have been chosen for which the data would have been deemed statistically significant. Even further, the p-value depends on the power of the study, and the power for the 120 mg and the 360 mg groups is clearly lower than for the 720 mg group: the variances are larger and the potential treatment effect is smaller. It is therefore expected to obtain higher p-values for the same sample sizes, even if there is an effect." (Ditlevsen II)

Biogens vidne, Dr. Thisted, bekræftede det ligeledes i den parallelle svenske retssag i oktober 2023:

...

En opnået p-værdi afhænger af *antallet* af patienter i hver patientgruppe og *dosisstørrelsen* - og dermed hvilken *behandlingseffekt*, der opnås.

De forskellige patient- eller dosisgrupper har derfor ikke samme "power" eller følsomhed, og det afspejler sig i den opnåede p-værdi. Fagpersonen vil derfor forvente, at man vil opnå *højere* p-værdier i de patientgrupper, der har modtaget en *lavere* dosis.

Et bestemt signifikansniveau er desuden udtryk for, at personen bag det kliniske studie har *valgt* netop dette signifikansniveau til at fortolke *netop dette datagrundlag*. Men det valgte signifikansniveau er kun et redskab til *fortolkning* af datagrundlaget, signifikansniveauet *påvirker ikke* selve datagrundlaget, dvs. *om der er en behandlingseffekt eller ej*.

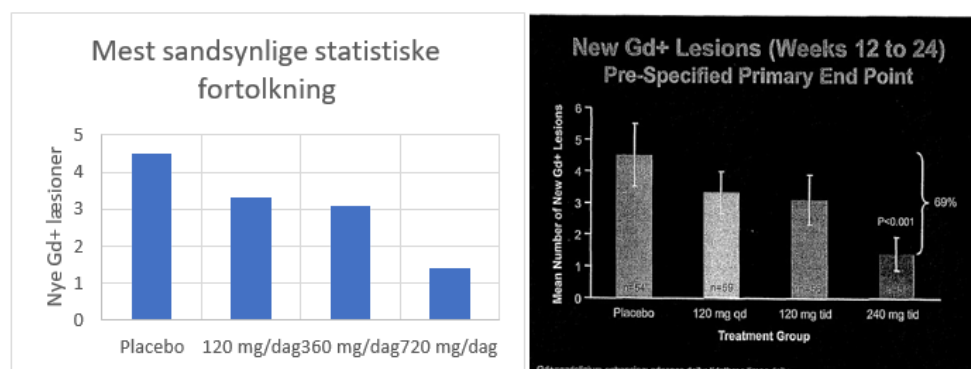
Derfor kan p-værdien selvfølgelig ikke bruges til at drage absolutte, såkaldt "*dikotome*" (eller binære) konklusioner (virker/virker ikke) i forhold til en enkelt patientgruppe. Dette har professor Ditlevsen uddybet i sin (første) erklæring:

"In this respect, I should add that the conventional approach of applying a P-value of 0.05 in a dichotomous way to decide whether there is an effect or not is in many cases misleading, since p-values depend on the power of the study, and furthermore hugely vary, even in identical studies with the same power. This is the subject of a Nature article (Retire statistical significance, Nature, Vol. 567, p. 305-307, appended to this Statement as exhibit 1), to which I agree, and which contrasts Thisted's misquotation above. Discarding or disregarding the results of experiments for the sole reason that the results are not statistically significant is scientifically unsound."

"Accordingly, even if Dr. Thisted is correct in his hypothesis that the 360 mg/day was calculated to provide a p-value of 0.068 (see footnote 10 in the Thisted statement), disregarding this result as if the conclusion was that there is no effect at this dose is wrong, and does not conform with conventional statistical interpretation of data. Applying the p-value of 0.05 to prove the null hypothesis is erroneous, and applying a slightly higher threshold to reject the null hypothesis would result in an alternative statistical interpretation. (Understreget).

Kort sagt: Fagpersonen kan *ikke* anvende en bestemt p-værdi til at bevise en nulhypotese (dvs. ingen effekt).

Fagpersonen vil være bekendt med, at den mest sandsynlige fortolkning af slide 12, er at *de angivne middelværdier* (søjlernes højde uden "error bars") *er retvisende* (se figur 2 ndf. Sammenholdt med slide 12 i Kappos).



Figur 2

Fagpersonen vil altså antage, at det er mest sandsynligt, at *samtliges doser* på slide 12 viser en behandlingseffekt – uanset statistisk signifikans.

Fagpersonen ved desuden, at lægemidlers behandlingseffekt følger en dosis-responskurve, som viser, at behandlingseffekten øges i takt med, at dosis stiger. Når en bestemt dosis (her 720 mg/dag) viser en meget tydelig statistisk signifikant effekt i forhold til placebogruppen, så vil fagpersonen antage, at en lavere dosis end 720 mg/dag (her 120 mg/dag og 360 mg/dag) osse må have en behandlingseffekt (som det ligeledes fremgår af søjlernes højde på slide 12).

Dette forhold har professor Ditlevsen bekræftet i sin anden erklæring:

“Finally, a skilled statistician looking at the Graph would reach the conclusion that the 720 mg group is clearly statistically significant and the effect is strongly convincing. Knowing that and seeing the clear but smaller, even if only borderline significant, effect of the two other treatment groups, a skilled statistician would reach the conclusion that there also is an effect of the smaller doses, even if the effect is smaller. Otherwise, it implies that the possible effect is not gradual but happens at a certain threshold – in which case the observed averages in the two mid groups would be unexpected. Thus, the conclusion is that the effect is gradual, and therefore that there is an effect also for those groups, even if smaller.” (Understreget).

Det er på denne samlede baggrund Sandoz' standpunkt, at fagpersonen – allerede ud fra slide 12 - ville erkende, at 360 mg/dag har en behandlingseffekt.

b. *Fagpersonen vil læse Kappos i sin helhed og indse at der må være noget galt med 360 mg/dag patientgruppen*

Fagpersonen vil af slide 10 se, at 360 mg gruppen har en højere baseline af Gd+ læsioner, hvilket for fagpersonen vil indikere, at netop denne gruppe ved studiets start er mere syge end de øvrige patientgrupper. Dette vil i givet fald betyde, at behandlingseffekten i denne patientgruppe sløres i forhold til behandlingseffekten i de øvrige patientgrupper.

Fagpersonen vil altså mistænke, at patienterne i 360 mg/dag-gruppen allerede fra starten (og under hele studiets forløb) *kan* have haft en generelt højere sygdomsaktivitet end de øvrige patientgrupper.

Denne antagelse bestyrkes, når fagpersonen ser slide 14 og 15.

Slide 14 og 15 viser, at selvom alle patientgrupperne har et lavere antal nye såkaldte T1/T2 læsioner end placebogruppen, så har 360 mg/dag-

gruppen dog et højere antal nye T1 læsioner end 120 mg gruppen, mens 720 mg/dag gruppen udviser et markant lavere resultat.

Slide 14 og 15 bekræfter altså *dels* den generelle tendens fra slide 12 (en stigende dosis giver en øget effekt) og *dels* fagpersonens mistanke om, at 360 mg/dag-gruppen fra starten må have været mere syge end de øvrige patientgrupper.

Slide 16 viser på samme måde, at 120 mg/dag-gruppen og 720 mg/dag-gruppen har en lavere såkaldt "*annualized relapse rate*" end placebogruppen, hvorimod 360 mg- gruppen har en højere "*annualized relapse rate*" end placebogruppen. Derfor bekræfter slide 16 for fagpersonen, at der synes at være en markant effekt på "*annualized relapse rate*" allerede ved behandling med 120 mg/dag. Samtidig bekræfter slide 16, at 360 mg/dag-gruppens patienter under studiet har været mere syge end de andre patientgrupper.

Fagpersonen, der læser Kappos' slides, vil derfor ud fra en samlet analyse af slides 10, 12 og 14-16 erkende, at 360 mg/dag formentlig har haft højere sygdomsaktivitet end de øvrige grupper.

Denne mistanke vil blive endeligt bekræftet for fagpersonen, når han eller hun fortolker resultaterne i slide 12 og 13 i indbyrdes sammenhæng.

- c. *Slide 12 og 13 i Kappos viser fagpersonen, at 360 mg/dag har en behandlingseffekt der nærmer sig behandlingseffekten af 720 mg/dag*

Dr. Duddy forklarede i den parallelle svensk retssag i oktober 2023:

Dr. Duddy , inspelning 1 (00:41:44)

"...we don't expect the drug to work right away."

00:42:30:

"So, I think most of us would be happy that that's the best way to look at the drug, ignoring the first two months."

Dr. Duddys forklaring bekræfter fagpersonens viden om, at DMF's behandlingseffekt (effekten på antallet af nye GD+ læsioner) først indtræder *efter* ca. to måneders behandling.

Dette forhold stemmer osse overens med, at Kappos valgte at måle DMF-behandlingernes effekt på patienterne ("*primary end-points*") med 4-ugers intervaller fra uge 12 til 24 (efter første dosis var indgivet), se Kappos' slides 7 og 12.

Ved at sammenholde oplysningerne i slide 12 (målinger hver fjerde uge af patientgrupperne i uge 12 til 24) med oplysningerne i slide 13 (målinger hver fjerde uge af patient- grupperne i uge 4 til 24) vil fagpersonen kunne aflæse patienternes sygdomsstatus umiddelbart *inden* behandlingseffekten indtræder.

...

Slide 13 viser det kumulative gennemsnit af 6 målinger (scan) efter nye Gd+ læsioner i uge 4 til 24 i de samme behandlingsgrupper (benævnt "secondary end point").

Slide 12 viser det kumulative gennemsnit af 4 målinger (scan) efter nye Gd+ læsioner i uge 12 til 24 i hver behandlingsgruppe (benævnt "primary end point"). Resultaterne i slide 12 udgør altså en delmængde af de samlede resultater fra hele perioden gengivet i slide 13.

Ved at trække resultaterne i slide 12 fra resultaterne i slide 13 vil fagpersonen kunne udlæse det kumulative gennemsnit af de 2 målinger (scan) efter nye Gd+ læsioner i uge 4 og 8 – dvs. inden behandlingseffekten sætter ind. Antallet af Gd+ læsioner inden behandlingseffekten sætter ind, viser fagpersonen patienternes tilstand umiddelbart *inden* den første måling foretaget *efter* behandlingseffekten er indtrådt (i uge 12, dvs. 4 uger efter uge 8).

Fagpersonen vil kunne udregne de kumulative gennemsnit ud fra slide 12 og 13 som følger:

Kumulativt gennemsnit af nye Gd+ læsioner i uge 12-24, uge 4-24 samt uge 4-8				
	Placebogruppen	120 mg Gruppen	360 mg gruppen	720 mg gruppen
Nye Gd+ læsioner uge 4-24	6,6	6,2	6,6	3,6
Nye Gd+ læsioner uge 12-24	4,5	3,3	3,1	1,4
Nye Gd+ læsioner uge 4 & 8 (udregnet som "nye Gd+ læsioner uge 4-24" minus "nye Gd+ læsioner uge 12-24")				
Nye Gd+ læsioner uge 4 og 8	6,6 – 4,5 = <u>2,1</u>	6,2 – 3,3 = <u>2,9</u>	6,6 – 3,1 = <u>3,5</u>	3,6 – 1,4 = <u>2,2</u>

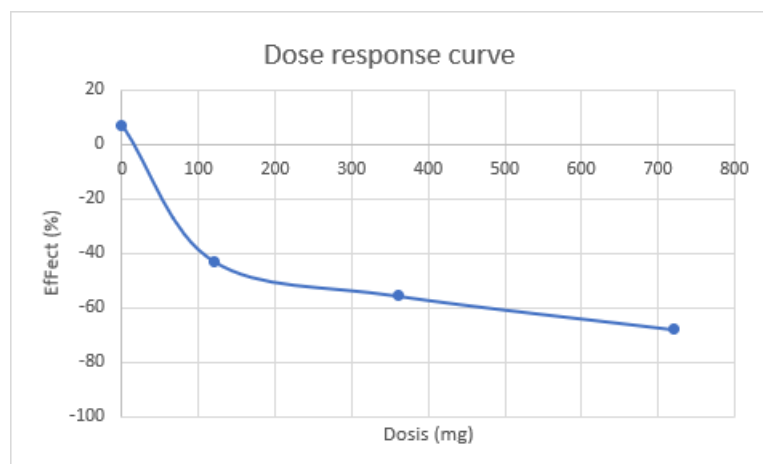
Placebogruppen og 720 mg-gruppen har et nogenlunde ensartet antal nye Gd+ læsioner i uge 4 og 8, og dette forhold vil bestyrke fagpersonen i den antagelse, at DMF's behandlingseffekt endnu ikke er indtrådt i hverken uge 4 eller 8.

Derfor vil fagpersonen osse erkende, at når man sammenligner patienterne i 360 mg/dag-gruppen med patienterne i placebo-gruppen (og 720 mg/dag-gruppen), *inden* behandlingseffekten kan måles første gang (dvs. i 12), så havde patienterne i 360 mg/dag-gruppen allerede et markant højere antal Gd+ læsioner. Fagpersonen vil derfor lægge til grund, at patienterne i 360 mg/dag-gruppen allerede fra starten har haft et markant højere antal Gd+ læsioner.

Fagpersonen kan osse udregne dels *det kumulative gennemsnit* af nye Gd+ læsioner (*per scan*) og dels *den procentvise ændring (per scan)* i uge 12-24 ("primary end point") ved at sammenholde antallet af nye Gd+ læsioner i uge 12 til 24 med antallet af Gd+ læsioner i uge 4 og 8:

Udvikling i antal nye Gd+ læsioner (<u>per scan</u>) fra uge 4 og 8 til uge 12-24				
	Placebogruppen	120 mg Gruppen	360 mg Gruppen	720 mg gruppen
Nye Gd+ læsioner per scan i uge 4 og 8	$2,1/2 = 1,05$	$2,9/2 = 1,45$	$3,5/2 = 1,75$	$2,2/2 = 1,1$
Nye Gd+ læsioner per scan i uge 12-24	$4,5/4 = 1,125$	$3,3/4 = 0,825$	$3,1/4 = 0,775$	$1,4/4 = 0,35$
Udvikling fra uge 4 og 8 til uge 12-24	$1,125 - 1,05 = 0,075$	$0,825 - 1,45 = -0,625$	$0,775 - 1,75 = -0,975$	$0,35 - 1,1 = -0,75$
Procentvis udvikling fra udgangspunktet i 4 og 8	$(0,075/1,05) \cdot 100 = +7,1 \%$	$(-0,625/1,45) \cdot 100 = -43 \%$	$(-0,975/1,75) \cdot 100 = -55,7 \%$	$(-0,75/1,1) \cdot 100 = -68 \%$

I kraft af denne ukomplicerede udregning vil fagpersonen erkende, at DMF's effekt danner en konventionel dosis-responskurve, og at effekten er markant allerede ved 120 mg/dag:



Fagpersonen vil derfor erkende, at 360 mg/dag har en overraskende, markant behandlingseffekt på antallet af nye Gd+ læsioner, jf. osse Waldorff II, svar 3.

360 mg/dag giver altså en markant effekt i reduktion af Gd+ læsioner, og fagpersonen vil ved en relativt enkel analyse af slide 12 og 13 nå frem til, at effekten af 360 mg/dag er tæt på at svare til effekten af 720 mg/dag.

På denne samlede baggrund vil fagpersonen lægge til grund, at Kappos viser, at 360 mg/dag har en behandlingseffekt, og derfor savner Stridspatentet opfindeshøjde over Kappos på tre forskellige – og selvstændige – grundlag:

...

9. OPHÆVELSESSAGEN - SAG BS-31825/2022-SHR

...

Det er Sandoz' overordnede synspunkt, at kendelsen i Viatrix-sagen i sig selv medfører en så betydelig usikkerhed om gyldigheden af Stridspatentet, at det nedlagte forbud i Sandoz-sagen bør ophæves med hjemmel i retsplejelovens § 426, stk. 2, nr. 1. Dette synspunkt støttes yderligere af en række omstændigheder, herunder den ovenfor omtalte afgørelse fra TBA samt de udenlandske afgørelser om Stridspatentet.

Sø- og Handelsretten fandt dog i sin kendelse af den 26. maj 2023, at betingelserne for ophævelse ikke var opfyldt.

Sandoz gør gældende, at denne manglende inddragelse af Viatrix-sagen strider imod formålet med og hensynet bag ophævelsesbestemmelsen i retsplejelovens § 426, stk. 2, nr. 1 samt den hidtidige retspraksis.

At manglende basis ikke blev gjort gældende i Sandoz-sagen kan og bør ikke udelukke, at Viatrix-kendelsen skal inddrages i ophævelsesvurderingen. Ophævelsessagen er ikke en anke- eller kæresag af forbudssagen. Det er tale om en særskilt problemstilling og vurdering. Retten kan derfor heller ikke anvende forhandlingsmaksimen til at udelukke Viatrix-kendelsen fra ophævelsesvurderingen med baggrund i det manglende anbringende om basis i forbudssagen, da der er tale om separate sager.

En så væsentlig indskrænkning, hvorefter der i ophævelsesvurderingen alene kan inddrages præjudikater, der beror på de samme anbringender, følger hverken af forarbejderne til eller ordlyden i retsplejelovens § 426, stk. 2, nr. 1.

Hvis en sådan indskrænkning skulle gælde, så ville et midlertidigt forbud ikke kunne ophæves, hvis der eksempelvis blev afsagt ugyldighedsdom i hovedsagen (eventuelt støttet af en skønserklæring) med baggrund i et andet anbringende end i forbudssagen. På samme måde

ville der med denne logik heller ikke kunne ske ophævelse, hvis et nyt nyhedsskadeligt forhold blev fremdraget efter, at der var nedlagt forbud.

Østre Landsret bør af disse grunde omgøre Sø- og Handelsrettens kendelse af 26. maj 2023 i ophævelsessagen.”

Sandoz har herudover gjort gældende, at Opposition Divisions foreløbige vurdering af 6. november 2023 og det heri nævnte dokument D127 afgørende svækker formodningen for stridspatentets gyldighed. Sandoz har herved i det væsentlige procederet i overensstemmelse med det herom anførte i et under hovedforhandlingen indgivet supplerende processkrift af 13. november 2023, hvoraf fremgår (henvisninger til ekstrakt og bilag samt afsnitsnummerering udeladt):

”1. INDLEDNING – STRIDSPATENTETS GYLDIGHEDSFORMODNING ER VÆK

Opposition Divisions Preliminary Opinion konkluderer, at Stridspatentet og *samtlig*e Biogens hjælpeandragender (AR1-AR19) er ugyldige:

...

Det er Sandoz’ standpunkt, at dansk rets almindelige gyldighedsformodning i forhold til Stridspatentet er bortfaldet i kraft af Opposition Divisions Preliminary Opinion.

Herefter påhviler det Biogen at påvise, at Opposition Divisions Preliminary Opinion lider af klare fejl eller mangler.

Biogen har d. 9. november 2023 fremlagt processkrift 3 ... til støtte for, at Opposition Divisions Preliminary Opinion angiveligt skulle lide af klare fejl eller mangler, og derfor ikke bør følges af Landsretten.

Som redegjort for i det følgende har Biogen imidlertid ikke løftet sin bevisbyrde for, at Opposition Divisions Preliminary Opinion lider af klare fejl eller mangler, og derfor gør Sandoz gældende, at Landsretten må lægge Opposition Divisions Preliminary Opinion til grund for så vidt angår utilstrækkelig beskrivelse (AR2) og manglende basis (AR12), hvorefter Stridspatentets gyldighedsformodning er væk.

Processkrift 3 indeholder (i alt væsentligt) den samme argumentation som Biogen’s indlæg for Opposition Division, der altså *har taget højde* for Biogens synspunkter i forbindelse med den grundige sagsbehandling, som gik forud for udarbejdelsen af Preliminary Opinion, jf. ... Biogens synspunkter er således allerede afvist af Opposition Division.

2. KRAVET OM TILSTRÆKKELIG BESKRIVELSE

Det følger af patentlovens § 8, stk. 2, at beskrivelsen skal "være så tydelig, at en fagmand på grundlag deraf kan udøve opfindelsen" (jf. ligeledes EPK Art. 83). Bevisbyrden for tilstrækkelig beskrivelse påhviler ansøger/patenthaver.

Kravet om tilstrækkelig beskrivelse indebærer blandt andet, at den patentansøgte opfindelse (*in casu* 480 mg DMF/dag til behandling af MS) skal kunne give behandlingsmæssig effekt i den fulde udstrækning af patentets beskyttelsesomfang (*in casu* MS som overgruppe, dvs. inklusive de angivne undergrupper, e.g., RRMS og PPMS).

Kravet om tilstrækkelig beskrivelse skal være opfyldt på ansøgningstidspunktet, men det skal ligeledes forblive opfyldt i hele patentets levetid. Hvis en indsiger sår væsentlig tvivl om, hvorvidt den patentansøgte opfindelse kan give behandlingsmæssig effekt i hele patentets beskyttelsesomfang, så bærer patenthaver bevisbyrden for, at det faktisk er tilfældet, jf. Komm. PTL, s. 277:

...

Der kan ikke stilles krav om, at det bevis, som sår tvivl om, hvorvidt den patenterede opfindelse virker i hele patentets beskyttelsesomfang (*in casu* om 480 mg DMF/dag til behandling af PPMS), skal kunne dateres forud for prioritetsdatoen. Dette er slået fast i T1872/16, hvor indsiger (mod patenthavers protest) påberåbte sig et post-publiceret bevis:

...

Biogens kritik af, at Opposition Division ikke burde have inddraget D127 (Chow, *et al*) allerede fordi artiklen er udkommet efter Stridspatentets prioritetsdag er dermed forfejlet.

3. BIOGENS LÆSNING AF T317/20 ER MISVISENDE

Opposition Division henviser i sin Preliminary opinion til principperne i T317/20, som fastslår, at det forhold, at en patenteret behandling ikke virker på en bestemt patientgruppe (uanset gruppens størrelse) ikke kan sidestilles med det forhold, at enkelte patienter i en bestemt patientgruppe lejlighedsvis ikke har gavn af den patenterede behandling (såkaldt *occasional failure*).

Det følger af principperne i T317/20, at hvis en hel patientgruppe ikke har gavn af den patenterede behandling, så er patentbeskrivelsen utilstrækkelig, hvis den hævder andet. *Occasional failure* vil derimod ikke i sig selv føre til utilstrækkelig beskrivelse.

Biogen kritiserer i processkrift 3, at Opposition Division inddrager principperne i T317/20, idet man anfører, at

...

Biogen bygger bl.a. sin kritik af Opposition Divisions anvendelse af T317/20 på EPO's Case Law Book (III G 5.1.2), hvorfra Biogen citerer, at

...

Biogen forsømmer imidlertid at medtage den forudgående passus fra samme sted i EPO's Case Law Book (III G 5.1.2):

...

Som Opposition Division (korrekt) har konstateret i denne sag, så viser D127, at den patenterede opfindelse (480 mg DMF/dag) *slet ikke virker på PPMS-patientundergruppen* – i strid med, hvad der udtrykkeligt forudsættes i krav 1, hvis fulde beskyttelsesomfang omfatter samtlige MS-patientgrupper, inklusive PPMS.

Det er Sandoz standpunkt, at Opposition Divisions anvendelse af T317/20 i denne sag er retvisende, allerede fordi T317/20 netop præciserer, at det forhold, at en hel patientgruppe forbliver ubehandlet af den patenterede opfindelse, ikke kan sidestilles med "*occasional failure*", jf. T317/20, afsnit 23-24:

...

Alle patientgrupper (men ikke nødvendigvis 100% af patienterne i den pågældende patientgruppe), som er omfattet af patentkravets beskyttelsesomfang skal således have gavn af den patenterede behandling. Det er derfor misvisende at hævde, at "*substantially all*" går på de forskellige patientgrupper og ikke de enkelte patienter inden for de forskellige patientgrupper – uanset deres indbyrdes størrelse.

Biogen gør også gældende at

...

Som redegjort, er dette dog under alle omstændigheder uden betydning i denne sag. Realiteten er dog, at omstændighederne i denne sag i alt væsentligt svarer til faktum i T317/20, idet fagpersonen allerede på prioritetsdagen betvivlede, at DMF ville kunne anvendes til behandling af PPMS-patienter.

4. FAGPERSONEN BETVIVLEDE PÅ PRIORITETSTIDSPUNKTET, AT DMF VILLE KUNNE ANVENDES TIL BEHANDLING AF PPMS-PATIENTER

Opposition Division har - korrekt - lagt til grund, at opfindelsen ifølge Stridspatentet angår MS som overgruppe, og opfindelsen ifølge Stridspatentet skal derfor være tilstrækkeligt beskrevet ikke blot i forhold til MS (som overgruppe), men ligeledes i forhold til de selvstændige undergrupper, som Stridspatentet ubestrideligt omfatter.

Det forhold, at PPMS udgør en selvstændig undergruppe af MS, fremgår udtrykkeligt af PCT-ansøgningen (afsnit [0104]) og det forhold, at DMF ikke kan anvendes til behandling af PPMS er selvstændigt bekræftet i en række af denne sags dokumentbeviser:

Det fremgår af EMEA's Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis fra 2006, afsnit 2.3.3 om "*Primary progressive multiple sclerosis (PPMS)*", at

...

Fagpersonen vidste således før prioritetsdagen, at der ville skulle afholdes særlige kliniske forsøg med netop PPMS-patienter, før det kunne afklares, om DMF overhovedet ville kunne anvendes til behandling af PPMS-patienter.

Det fremgår ligeledes af produktresuméet for Tecfidera®, afsnit 4.1 "*Terapeutiske indikationer*",

...

DMF er da heller aldrig blevet godkendt til behandling af PPMS, og der findes i dag kun ét eneste (andet) aktivstof, der er godkendt til behandling af PPMS.

Ud fra sagens beviser er det således ubetænkeligt at lægge til grund, at fagpersonen *på intet tidspunkt* - heller ikke på prioritetsdagen – har haft grund til at antage, at PPMSpatienter vil kunne behandles med aktivforbindelsen DMF.

5. D127 BEKRÆFTER, AT PPMS-PATIENTER IKKE KAN BEHANDLES MED DMF

Opposition Division har i sin Preliminary Opinion gennemgået D127 (Chow *et al*) og konkluderet, at

...

Denne læsning er af D127 (Chow *et al*) er Sandoz enig i.

D127 omtaler et fase II klinisk forsøg med behandling af PPMS-patienter med DMF. Studiet var opdelt i to faser, hvoraf den første fase var placebo-kontrolleret. Den første fase af studiet er ikke rapporteret i detaljer i D127 (Chow *et al*), men forfatterne bag D127 (Chow *et al*) oplyser om det samlede resultat af den første, placebo-kontrollerede fase:

...

D127 rapporterer udførligt om studiets anden fase, som var såkaldt "*open-label*", dvs. at patienterne vidste, de modtog et DMF-lægemiddel.

Om denne anden fases samlede resultater rapporterer forfatterne bag D127:

...

Forfatterne rapporterer således, at behandlingen af PPMS-patienter slet ikke viste nogen positiv, farmakologisk effekt, hverken i den placebo-kontrollerede del af studiets første fase eller i den såkaldte *open-label* anden fase af studiet.

Dette samlede resultat understreger forfatterne i diskussionsafsnittet:

...

Til trods for, at PPMS-patienterne ikke havde nogen gavn af DMF-behandlingen, så oplevede flere ("*several*") PPMS-patienter dog alligevel en vis fysisk bedring, hvad der overraskede forfatterne. Forfatterne forklarer dog selv, at forbedringer hos de pågældende PPMS-patienter *ikke* skyldtes behandlingen med DMF:

...

Forfatterne fastholder altså deres konklusion om, at PPMS-patienterne i farmakologisk henseende måtte betragtes som om, de slet ikke havde modtaget medicinsk behandling (jf. "[...] *the cohort can be viewed as untreated.*").

I den forbindelse er det væsentligt at have for øje, at det følger af EPO's Case Law (T1872/16, afsnit 12.1), at hvis der er tvivl om, hvad et givent modhold udtrykker, så skal forfatternes egen forklaring som udgangspunkt lægges til grund:

...

Forfatternes egen forklaring på, at enkelte patienter får det bedre, må således også lægges til grund i denne sag, og det må derfor afvises, at D127 (Chow *et al*) på nogen måde kan tages til indtægt for, at DMF har en positiv behandlingseffekt i PPMS-patienter.

Opposition Divisions læsning af D127 afspejler fuldt ud de konklusioner, som forfatterne bag D127(Chow *et al*) drager i artiklen. D127 (Chow *et al*) bekræfter således blot, hvad fagpersonen forventede allerede på prioritetsdagen, nemlig at behandling med DMF ikke har nogen farmakologisk effekt i PPMS-patienter.

Som redegjort for, påhviler det Biogen at løfte bevisbyrden for, at DMF faktisk har en positiv, farmakologisk behandlingseffekt i PPMS-patienter. Denne bevisbyrde har Biogen hverken løftet med erklæringen fra Dr. Duddy (D129) eller med erklæringen fra Dr. Castro-Borrero (D135).

6. BIOGEN HAR HVERKEN LØFTET SIN BEVISBYRDE MED D129 ELLER D135

Det centrale forhold i D127 (Chow *et al*) er, om artiklen sår væsentlig tvivl om, hvorvidt DMF har en positiv, farmakologisk behandlingseffekt i PPMS-patienter. Det mener forfatterne bag D127 (Chow *et al*) og Opposition Division som bekendt er tilfældet, og Biogen bærer bevisbyrden for, at DMF faktisk har en positiv, farmakologisk behandlingseffekt i PPMS-patienter.

Dr. Duddys erklæring omhandler imidlertid slet ikke dette spørgsmål, men derimod blot, om D127 (Chow *et al*) udelukker, at PPMS-patienter kan behandles med DMF. Dr. Duddys opdrag er af Biogen fastlagt "negativt" ("*udelukker D127 en behandlingseffekt?*"), men den bevisbyrde, som Biogen skal løfte er "positiv" ("*kan det påvises, at DMF har en behandlingseffekt i PPMS-patienter?*"):

...

Dr. Duddys svar på dette ("negative") spørgsmål er meget forsigtigt:

...

Denne konklusion ændrer altså ikke på fagpersonens grundlæggende tvivl om, hvorvidt PPMS-patienter overhovedet kan behandles med DMF.

Biogen har således ikke løftet sin bevisbyrde for tilstrækkelig beskrivelse efter PTL §8 (jf. EPK Art. 83).

D135 er en erklæring fra en Biogen-medarbejder, som oplyser, at man i Sverige angiveligt har forsøgt at behandle PPMS-patienter med DMF. Det fremgår imidlertid overhovedet ikke, om – og i givet fald i hvilken grad – DMF har haft nogen virkning i 29 PPMS-patienter, som angiveligt har fået DMF på et tidspunkt mellem 2014 og 2022. Hertil kommer, at der udelukkende er tale om "*off-label use*" til PPMS-patienterne, og det fremgår derfor ikke, hvilke doseringsstyrker, der er anvendt til PPMS-patienterne.

Derfor viser D135 slet ikke noget af betydning for den bevisbyrde, som Biogen skal løfte i forhold til spørgsmålet om tilstrækkelig beskrivelse, som jo er spørgsmålet om fagpersonen – ud fra PCT-ansøgningen og fagpersonens almindelige viden på prioritetsdagen – måtte forvente, at DMF faktisk har en positiv, farmakologisk behandlingseffekt i PPMS-patienter.

Biogen har hverken løftet sin bevisbyrde med D129 eller D135. Landsretten bør i øvrigt være opmærksom på, at Biogen i praksis kun ville kunne løfte sin bevisbyrde i denne henseende med et "positivt" bevis for, at DMF virker i PPMS-patienter, dvs. et nyt klinisk forsøg med positivt resultat. Et sådant bevis findes ikke i denne sag.

7. KONKLUSION

Som det fremgår, er T 317/20 et særdeles relevant præjudikat for denne sag. Den afgørende forskel på denne sags faktum og faktum i T 317/20 er, at der i denne sag ovenikøbet foreligger resultater fra et klinisk fase II studie (D127, Chow, *et al*), som viser, at DMF *ikke* har nogen positiv, farmakologisk behandlingseffekt i PPMS-patienter.

Bevisbyrden for, at DMF på trods af D127 (Chow, *et al*) alligevel skulle have en positiv effekt i PPMS-patienter, påhviler Biogen, som imidlertid ikke har løftet sin bevisbyrde.

Sandoz gør gældende, at det er ubetænkeligt for Landsretten at lægge til grund, at Stridspatentet – tillige med samtlige hjælpeandragender indgivet til Opposition Division – er ugyldige, jf. Opposition Divisions Preliminary Opinion:

..."

Af Sandoz' omkostningsopgørelse fremgår for så vidt angår kæren af de meddelte forbud og påbud, at selskabet har afholdt/vil afholde udgifter ekskl. moms til advokat for Sø- og Handelsretten henholdsvis landsretten på 1.609.960 kr. og 2.009.951 kr., til patentagent for Sø- og Handelsretten henholdsvis landsretten på 1.367.500 kr. og 970.240 kr. samt udgifter til sagkyndig bistand af Ulla Klinge for Sø- og Handelsretten på 144.598 kr., af Stig Waldorff for Sø- og Handelsretten henholdsvis landsretten på 125.870 kr. og 43.218 kr. samt af Susanne Ditlevsen for landsretten på 32.200 kr. Der er videre oplyst udgifter til ekstrakt for landsretten og kæreafgift. Med hensyn til ophævelseskendelsen har Sandoz oplyst en udgift til advokat ekskl. moms på 421.890 kr. og kæreafgift.

Viatrix har yderligere gjort følgende anbringender, som fremgår af selskabets sammenfattende processkrift af 1. november 2023, gældende (henvisninger til ekstrakt og materialesamling udeladt):

" ...

3.6.4.8 EP '819

EP '819 er en afdelt ansøgning af stridspatentet. EP '819 blev indleveret 19. juli 2022.

Kravene, som først blev indgivet 6. oktober 2022, vedrører en farmaceutisk forbindelse indeholdende DMF og/eller MMF i kombination med et farmaceutisk acceptabelt hjælpe- stof, i en dosis på 480 mg.

...

I søgerapporten af 23. januar 2023 anførte ED, at 2, 3, 6 og 7 manglede basis, men fandt i den foreløbige vurdering, at kravene havde opfindelseshøjde.

Den 21. august 2023 reviderede Biogen kravene – og opgave krav 2, 3, 6 og 7:

...

4.2 *Indledende bemærkninger om begrebet 'plausibilitet' og EBA's afgørelse i sagen G2/21*

...

Som bekendt har der hos Enlarged Board of Appeal ("EBA") i sagen G2/21 verseret et spørgsmål vedrørende plausibilitet og i denne forbindelse hvornår, der er mulighed for at tage 'post-published evidence' i betragtning ved vurderingen af, om en af patenthaver hævdet teknisk effekt kan anses for dokumenteret.

G 2/21 angik især spørgsmålet om, hvornår der er adgang til at tage 'post-published evidence' i betragtning ved bedømmelsen af opfindelseshøjde – konkret ved vurderingen af, om det objektive tekniske problem er løst.

Det kan fra en umiddelbart betragtning opleves som ulogisk, at det i nogen som helst henseende kan være relevant at inkludere data, som ligger efter prioritetsdagen. Af de nedenfor anførte grunde, bekræfter G2/21 dog, at dette fortsat er tilladt i Europa.

Når det gælder opfindelseshøjde, er forholdet det, at det kan hende, at en patentansøger rent subjektivt på ansøgningstidspunktet ikke havde kendskab til et konkret stykke kendt teknik, som en patentmyndighed eller domstol senere anser for 'nærmest kendte teknik'. Da formuleringen af det objektive tekniske problem som bekendt typisk forandres alt afhængigt af, hvilket specifikt stykke 'prior art', der anses for nærmest kendte teknik, og dermed hvad det adskillende træk er, kan patentansøgeren derfor ende i en situation, hvor den indleverede patentansøgning mangler data eller anden information, der dokumenterer, at det objektive tekniske problem – der formuleres som konsekvens af et stykke nyt 'nærmest kendte teknik' – er løst. Der havde derfor udviklet sig den praksis i relation til bevisstyrke-kravet, at hvis det på grundlag af ansøgningen som indleveret (selvfølgelig i kombination med almindelig fagmandsviden på prioritetstidspunktet) måtte anses for 'plausibelt' om end ikke fuldt dokumenteret, at det objektive tekniske problem er løst, så kan ansøgeren efterindlevere 'post-published evidence'. Med almindelige danske bevisstyrke-termer ville man nok formulere det således: Det skal kunne anses for godtgjort, at det objektive tekniske problem er løst. Hvis det på baggrund af ansøgningen som indleveret (i kombination med almindelig fagmandsviden på prioritetstidspunktet) alene kunne anses for sandsynligt, at det objektive tekniske problem var løst, så kunne patentmyndigheden/domstolen tage 'post-published evidence' i betragtning. Hvis det ikke kunne anses for sandsynliggjort, at

det objektive tekniske problem var løst, så måtte det formulerede objektive tekniske problem forkastes – typisk fordi formuleringen måtte anses for ambitiøst. Til eksempel: Hvis det objektive tekniske problem formuleres som 'at finde en forbedret dosering', men det ikke på grundlag af ansøgningen kan anses som sandsynligt, at den i et patentkrav specificerede dosis indebærer en forbedring, så må det forkastes at anvende denne ambitiøse formulering af det objektive tekniske problem under analysen af opfindeshøjde. I så fald vil det objektive tekniske problem typisk skulle formuleres som 'at finde en alternativ dosis'. Det vil dog også i denne situation glæde et krav om, at det nu mindre ambitiøse objektive tekniske problem kan anses for løst.

Den usikkerhed, der i patentansøgerens favør accepteres i relation identifikationen af 'den nærmest kendte teknik' og den dermed følgende fleksibilitet i relation til at tage 'post-published evidence' i betragtning, gælder selvfølgelig ikke i relation til specificeringen af den konkrete opfindelse, patentansøgeren søger om patent på. Det kræves derfor, at ansøgningen som indleveret omfatter dokumentation for, at man med den hævdede opfindelse opnår den hævdede tekniske effekt. Dette reflekterer en af patentrettens mest centrale søjler: Man kan ikke søge om patent, før man har gjort en opfindelse – altså før man har konstateret og er i stand til at dokumentere, at man under anvendelse af en specifik teknologi – eksempelvis en specifik dosis af et allerede kendt lægemiddel – er i stand til at opnå en særlig effekt – eksempelvis en relevant terapeutisk behandling af MS.

EBA har i sin nylige afgørelse G2/21 gjort klart, at begrebet 'plausibilitet' ikke er noget juridisk begreb med et selvstændigt meningsindhold, men derimod blot et 'catch word' for de betingelser der gælder for, at 'post published evidence' kan tages i betragtning ved vurdering af 'sufficiency of disclosure' samt i en opfindeshøjdesammenhæng, hvorvidt det objektive tekniske problem kan anses for løst.

4.2.1 Indledende bemærkninger om bedømmelse af 'sufficiency of disclosure' i lyset af G2/21

I nærværende sag er det ubestridt, at det forud for prioritetsdagen var kendt blandt andet, at DMF i en dosis på 720 mg/dag kunne anvendes til behandling af MS. I forhold hertil må det nye og adskillende element i stridspatentets krav 1 og 5 således være, at også 480 mg/dag kan anvendes til behandling af MS.

Konkret anføres i både krav 1 og 5 således, at der er tale om, at 480 mg DMF/dag anvendes til 'behandling af MS'. Dette er et såkaldt funktionelt træk. Det funktionelle træk er, at 480 mg/dag angives at have en teknisk effekt (i form af en 'terapeutisk effekt'), der indebærer, at der rent faktisk opnås en 'behandling af MS'.

Hvis denne hævdede funktionalitet rent faktisk er uden hold i virkeligheden, så er patentkravet notorisk ugyldigt, fordi kravet anviser anvendelse af et teknisk middel (480 mg/dag DMF) til opnåelse af en teknisk effekt (behandling af MS) – men hvor en sådan effekt ikke opnås.

I nærværende sag ved vi i dag, at den angivne tekniske effekt (behandling af MS) rent faktisk opnås ved brug af det angivne middel (en dosis på 480 mg/dag DMF). Vi ved dog også, at dette ikke er tilfældet for alle de doser, som patentet i punkt [0116] angiver som effektive, eksempelvis 100 mg/dag.

Situationen er altså den, at ansøgningen som indleveret angiver en lang række doser som effektive – uden at der i patentet er anført dokumentation for, at dette rent faktisk er tilfældet. Hertil kommer, at vi i dag ved, at flere af de hævdede 'effective dose[s]' rent faktisk ikke er effektive – angivelsen er altså forkert.

Situationer svarende til den foreliggende har foreligget for EPO/TBA i et væsentligt antal tidligere sager. Typesituationen er følgende:

- det hævdes i en patentansøgning, (i) at et allerede kendt molekyle er effektivt til behandling af en ny indikation ('2nd medical use claims'), eller (ii) at et molekyle, der allerede er kendt til behandling af en given indikation ved brug af en given dosis, også kan anvendes til behandling af samme indikation men med en flersidighed af andre og derfor nye doser,
- patentansøgningen indeholder imidlertid igen dokumentation herfor – hverken i form af eksperimentelle data eller i form af en teoretisk troværdig underbygning,
- efter patentets prioritetsdag opnås nye forskningsresultater – eksempelvis fra kliniske forsøg; disse nye data gør det klart, at en eller flere af de hævdede effektive doser rent faktisk er effektive; dette motiverer selvfølgelig patentansøger til at formulere et specifikt patentkrav på en sådan dosis – og til at anvende de nye forskningsresultater som dokumentation for, at dosen er effektiv,
- der kan i sagens natur sagens være basis for at formulere et sådant patentkrav; men hvis patentkravet accepteres indebærer dette i sagens natur tilsvarende, at man tillader patentering af opfindelser, der på prioritetsdagen alene var spekulative; man tillader altså i givet fald patentering af opfindelser, der først er gjort efter prioritetsdagen.

Det netop anførte er baggrunden for, at EPO/TBA konsekvent har holdt fast ved, at der i ansøgningen som indleveret skal være dokumentation for det funktionelle træk (typiske i form af en terapeutiske effekt, som eksempelvis 'behandling af MS') eksempelvis medicinske anvendelseskrav omfatter.

Det netop anførte er understreget i EBA's afgørelse i G2/21.

Efter at have klargjort det almindelige liberale retsstatsprincip om, at udgangspunktet er fri bevisbedømmelse lægger EBA ud med at slå fast, at bevis- styrkekravet i forbindelse med 'sufficiency of disclosure' svarer til, hvad vi i dansk sammenhæng typisk betegner 'godtgørelse' – altså således, at kravets opfyldelse kræver, at man på grundlag af ansøgnin-

gen som indleveret (i kombination med den almindelige fag- mandsvi- den) må anse det for godtgjort, at en hævded teknisk rent faktisk opnås

...

Indebærer dette, at det formelt er udelukket at tage 'post-published evidence' i betragtning ved vurdering af 'sufficiency of disclosure'? Selvfølgelig ikke. Der er fri bevisbedømmelse. Men dette retsstatsprin- cip ændrer ikke på, at det netop angivne bevisstyrkekrav skal være op- fyldt på ansøgningsdagen. Er det ikke det, kan patentansøgeren ikke reparere ved senere at indlevere data, der ex post fører til opfyldelse af bevisstyrkekravet. Hertil kommer, at en indsiger under eksempelvis en efterfølgende indsigelsessag følgelig kan indlevere 'post published' da- ta, der viser, at en eventuel umiddelbar stærk-nok dokumentation i an- søgningen som indleveret er uholdbar.

Som det uddybes nærmere nedenfor, kan bedømmelsen af 'sufficiency of disclosure' og 'opfindelseshøjde' i et vist omfang angå overlappende temaer. Som fremhævet af EBA er det væsentlige i denne forbindelse at holde sig følgende for øje:

...

4.2.2 Indledende bemærkninger om bedømmelse af opfindelseshøj- de i lyset af G2/21

EBA tager herefter fat på spørgsmålet om, hvornår det kan være rele- vant at tage 'post-published evidence' i betragtning ved vurderingen af opfindelseshøjde – konkret ved vurderingen af, om den tekniske effekt, som påberåbes af patenthaver, kan anses for dokumenteret. EBA be- mærker hertil i sine konkluderende præmisser 93 og 94:

...

Det ses, at adgangen til at påberåbe en teknisk effekt beror på, hvad fagmanden ville forstå som den tekniske lære i den opfindelse, der gø- res krav på. Det kræves således konkret, at den givne tekniske effekt (i) både er omfattet af den tekniske lære (ii) og vist (embodied) med den oprindeligt beskrevne opfindelse.

Siden G2/21 har TBA afgjort en række sager, hvor EBA's kriterier er an- vendt i praksis. Nedenfor inddrages to af TBA's afgørelser. I T873/21 blev kriterierne anset for opfyldt, og 'post published evidence' blev der- for inddraget ved vurderingen af, om det hævdede tekniske effekt kun- ne anses for dokumenteret. I T258/21 blev det første kriterium (i) ikke anset for opfyldt, og allerede af denne grund kunne 'post publis- hed evidence' ikke inddrages.

Situationen i T873/21 var, at to stoffer, A og B, hver især var kendt til behandling af en specifik sygdom. Umiddelbart var det derfor nærlig- gende at kombinere de to. Patenthaver hævdede imidlertid, at man overraskende opnåede en synergistisk effekt ved at kombinere A og B. Spørgsmålet var, om denne tekniske effekt (i) både var omfattet af den

tekniske lære (ii) og vist (embodied) med den oprindeligt beskrevne opfindelse. Herom udtalte TBA i punkt 3.3.3:

...

Det ses, at begge kriterier blev anset for opfyldt, og at TBA i relation til kravet om, at den tekniske effekt skal være vist (embodied) med den oprindeligt beskrevne opfindelse, anførte, at dette var tilfældet, fordi kombinationen af A+B fremstod som den klart foretrukne kombination i ansøgningen som indleveret – det fremgik både af patentbeskrivelsen, krav og alle eksempler.

Situationen adskilte sig således markant fra nærværende sag, hvor der i den oprindeligt indleverede ansøgning ingen holdepunkter – hverken i beskrivelsen, krav eller eksempler – er for, at 480 mg/dag er en foretrukken dosis, som er konkret egnet til behandling af MS. Den af Biogen påberåbte tekniske effekt er derfor ikke vist (embodied) med den oprindeligt beskrevne opfindelse – og der er derfor ikke adgang til at anvende 'post published evidence' (DEFINE og CONFIRM) for at dokumentere effekten.

Situationen i T258/21 var, at det påberåbte tekniske effekt ved brug af stof- fet A – i forhold til andre stoffer – var en reduktion af skadevirkningerne forårsaget specifikt af blodpropper i hjernen. TBA fandt, at denne effekt ikke var (i) omfattet af den tekniske lære ("...neither contemplated nor even suggested in the original application...") – og allerede som følge heraf var det ikke adgang til brug af 'post published evidence' til dokumentation for den påberåbte effekt.

...I faktuel henseende er grundlaget for den nu følgende behandling af spørgsmålet om utilstrækkelig beskrivelse af opfindelsen (punkt 4.3), samt (ii) manglende opfindeshøjde (punkt 4.6) overordnet følgende:

Forud for prioritetsdagen var Kappos publiceret. Kappos angik et kombineret klinisk fase IIa+b studium, der omfattede afprøvning af DMF's effekt på mere end 260 MS patienter.

I forhold til, hvad der allerede var kendt, når det gælder DMF's effekt, tilføjes med ansøgningen-som-indleveret (i) data for nogle invitro-forsøg samt nogle in-vivo forsøg på mus, samt (ii) en verbal helt generel angivelse af, at 0,1-1 g/dag udgør en effektiv dosis til behandling af neurologiske sygdomme – og at 720 mg/dag i dette interval er en generelt foretrukket dosis.

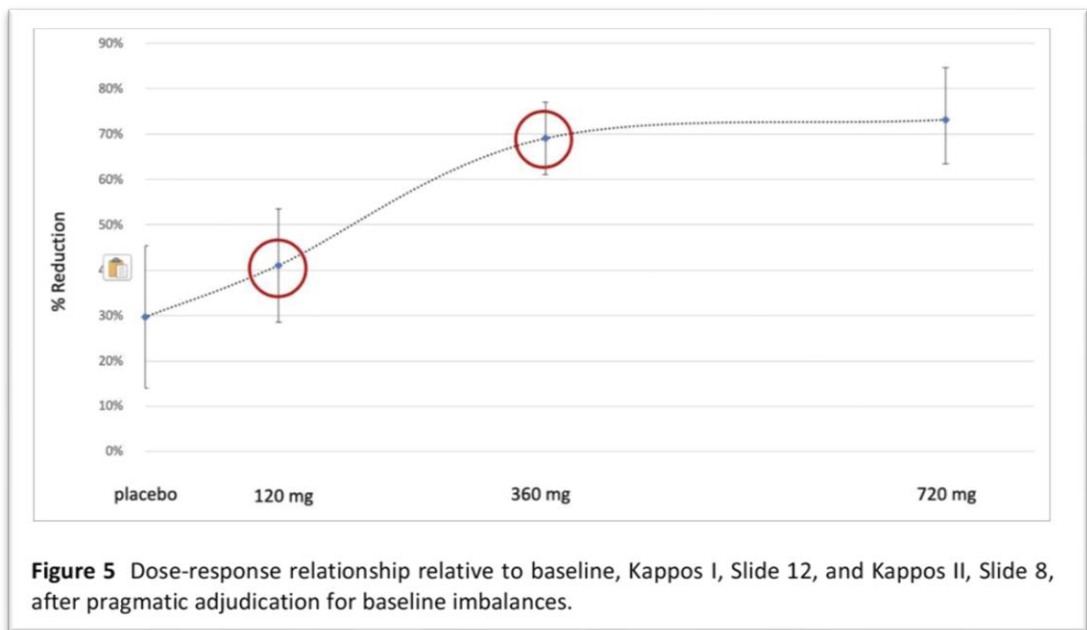
...

4.6.5.1 Fagmandens bevidsthed om DMFs dosis-responskurve

...

Som Dr Wolf – og Dr Fox, Dr Gold, Dr Phillips, Dr Bø, Dr Reimers og Dr Waldorff samt retten i Oslo – samstemmende har redegjort for, så giver Kappos fagmanden grundlag for at antage, at den med 360

mg/dag opnåede effekt er betydelig - endog muligvis tæt på eller sammenfaldende med 720 mg/dag, se hertil Dr Wolfs figur 5, hvor effekten - som også indiceret af Dr Kappos selv -korrigeres for Gd+ baseline:



Fagmanden vil derfor være stærkt motiveret til at undersøge doser mellem 360 og 720 mg/dag – og vil i denne forbindelse særligt have fokus på doseringer i området mellem 360 og 720 mg/dag, hvor fagmanden fra Kappos ved, at doseringerne er sikre. På prioritetsdagen foreligger ingen sikkerhedsdata for doser over 720 mg/dag. Der er heller ingen sikkerhedsdata på doser på mere end 240 mg doseret på én gang (240 mg/dose).

...

4.7 *Problem Solution*

...

4.7.2 Adskillende træk – og teknisk effekt af det adskillende træk

Det er ubestridt, at det adskillende træk er administration af 480 mg/dag.

Biogens standpunkt

Det er Biogens standpunkt, at fagmandens almindelige viden ikke giver grundlag for at anse det som sandsynligt, at 480 mg/dag DMF indebærer en terapeutisk effekt ved behandling af MS.

Det er dog samtidig Biogens standpunkt, at Biogen har adgang til at anvende 'post published evidence' i form af DEFINE og CONFIRM som dokumentation for, at 480 mg/dag indebærer en terapeutisk effekt ved behandling af MS.

Viartis er enig i, at DEFINE og CONFIRM dokumenterer, at 480 mg/dag indebærer en terapeutisk effekt ved behandling af MS. Viartis bestrider dog, at Biogen – under de præmisser, der ligger til grund for Biogens standpunkt - har adgang til at påberåbe sig disse studier.

Årsagen er – med reference til G2/21 – at den af Biogen påberåbte tekniske effekt ikke både er omfattet af den tekniske lære (ii) og vist (embodied) med den oprindeligt beskrevne opfindelse.

Hverken i beskrivelsen, i krav eller i eksemplerne er 480 mg/dag DMF fremhævet som en dosis, hvormed der opnås en terapeutisk effekt specifikt i forbindelse med behandling af MS.

Den af Biogen påberåbte effekt af det adskillende træk fremgår således ikke af ansøgningen som indleveret, se hertil også punkt 3.6.2, ovenfor, hvor ODs konklusion i stamsagen er gennemgået.

Hvis Biogen gives medhold i, at fagmandens almindelige viden ikke giver grundlag for at anse det som i hvert fald sandsynligt, at 480 mg/dag indebærer en terapeutisk effekt ved behandling af MS, så er det på basis af ansøgningen som indleveret derfor ikke troværdigt ('credible'), at en sådan effekt opnås, og allerede som følge heraf savner krav 1 og 5 opfindelseshøjde.

Krav 1 og 5 vil - udover at være ugyldige som følge af utilstrækkelig beskrivelse – derfor tillige være ugyldige som følge af manglende opfindelseshøjde. Begge dele fordi kravene vil være rent spekulative. Se hertil punkt 5 i samme TBA-afgørelsen i T 2015/20:

Viartis' standpunkt

Det er Viartis' standpunkt, at fagmandens almindelige viden giver grundlag for at anse det for sandsynligt, at 480 mg/dag indebærer en terapeutisk effekt ved behandling af MS. Af denne grund er det troværdigt ('credible'), at den af Biogen hævdede tekniske effekt opnås.

Det bemærkes for fuldstændighedens skyld, at det er uden betydning, om DEFINE og CONFIRM inddrages, idet den med 480 mg/dag opnåede effekt ikke er overraskende. Fagmanden ville forvente, at DMF følger en almindelig dosis-respons-kurve. Da fagmanden jo anser 360 mg/dag for sandsynligvis at have en effekt, og da fagmanden jo ved, at 720 mg/dag højest sandsynligt har en effekt, så vil fagmanden nødvendigvis forvente, at en lavere dosis end 720 mg/dag ville have en effekt, der enten er den samme som 720 mg/dag (hvilket indebærer, at begge doser ligger på dosis/respons-plateauet) – eller en effekt, der ligger mellem 360 og 720 mg/dag, men sandsynligvis med færre bivirkninger end 720 mg/dag. Biogen har ikke vist, at DMF afviger fra den velkendte dosis-responskurve.

..."

Viatrix har herudover gjort gældende, at Opposition Divisions foreløbige vurdering af 6. november 2023 og det heri nævnte dokument D127 afgørende svækker formodningen for stridspatentets gyldighed. Viatrix har til støtte herfor i det væsentlige anført de samme anbringender, som fremgår af Sandoz' ovenfor gengivne processkrift af 13. november 2023.

Af Viatrix' omkostningsopgørelse fremgår, at selskabet for landsretten har afholdt udgifter ekskl. moms til advokat på 3.807.871 kr., til patentagent på 859.025 kr. samt udgift til ekspertvidnet dr. Christian Wolf på 400.242,03 kr. og transportgodtgørelse til vidnet dr. Reimers på 507,86 kr. Der er endvidere oplyst udgifter til hvisketolkebestand.

Landsrettens begrundelse og resultat

Der skal i de foreliggende sager i første række tages stilling til, om Sø- og Handelsrettens nægtelse af at meddele Viatrix forbud som anført af Sandoz skal føre til ophævelse af de til Sandoz meddelte forbud og påbud.

Sagerne angår derudover

- (i) om der skal meddeles midlertidigt forbud som påstået af Biogen mod, at Viatrix fremstiller, udbyder mv. lægemidlet Viatrix Dimethyl fumarate Mylan i Danmark til behandling af multipel sklerose, hvor dosen af dimethylfumarat, der skal administreres, er 480 mg pr. dag, så længe DK/EP 2 653 873 er i kraft, og
- (ii) om landsretten skal stadfæste de af Sø- og Handelsretten meddelte forbud og påbud vedrørende Sandoz' udbud mv. af lægemidlet Dimethyl fumarat "Sandoz" i Danmark til behandling af multipel sklerose, hvor dosen af dimethylfumarat, der skal administreres, er 480 mg pr. dag, så længe DK/EP 2 653 873 er i kraft.

Tvistepunktet er for så vidt angår meddelelse af forbud og påbud væsentligst, om Biogens danske patent nr. DK/EP 2 653 873 er gyldigt. Sandoz har således ikke bestridt, at Sandoz' markedsføring af Dimethyl fumarat "Sandoz" i en dosis på 480 mg. pr. dag, såfremt patentet anses for gyldigt, krænker Biogens ret efter patentet, at Sandoz' adfærd nødvendiggør, at der meddeles forbud og påbud, og at Biogens mulighed for at opnå sin ret forspildes, hvis Biogen henvises til at afvente tvistens retlige afgørelse, jf. retsplejelovens § 413, nr. 1-3. Sandoz har heller ikke bestridt, at retsplejelovens § 414 ikke er til hinder for at meddele forbud og påbud mod en sikkerhedsstillelse som bestemt af Sø- og Handelsretten.

Viatrix har anført, at bredere samfundsmæssige interesser i at undgå opretholdelse af ubegrundede monopoler og heraf følgende højere medicinpriser skal føre til, at Biogen må henvises til at håndhæve sin ret ved de almindelige regler

om straf og erstatning, jf. retsplejelovens § 414, stk. 1. Viatris har ikke i øvrigt bestridt, at betingelserne i retsplejelovens § 413 og § 414 for meddelelse af forbud i overensstemmelse med Biogens påstand mod en sikkerhedsstillelse som påstået af Viatris vil være opfyldt, hvis stridspatentet ikke anses for ugyldigt.

Viatris og Sandoz har for landsretten gentaget de for Sø- og Handelsretten fremsatte ugyldighedsindsigelser om manglende basis, manglende nyhed, manglende opfindelseshøjde og utilstrækkelig beskrivelse, idet Sandoz for så vidt angår spørgsmålet om basis har fremført samme anbringender, som Viatris fremførte for Sø- og Handelsretten. Viatris og Sandoz har herudover med henvisning til Opposition Divisions foreløbige vurdering af 6. november 2023, hvorefter stridspatentet må anses for ugyldigt som følge af utilstrækkelig beskrivelse, for landsretten gjort et nyt anbringende om utilstrækkelig beskrivelse gældende.

Spørgsmålet om ophævelse af forbud og påbud

Som anført af Sø- og Handelsretten følger det af lovbemærkningerne til retsplejelovens § 426, at et forbud eller påbud som udgangspunkt skal ophæves, hvis de i bestemmelsens stk. 2 og 3 nævnte betingelser er opfyldt, herunder når betingelserne for rettens meddelelse af forbud eller påbud ikke længere er opfyldt, jf. stk. 2, nr. 1.

Landsretten finder ligesom Sø- og Handelsretten, at bestemmelsen i § 426, stk. 2, nr. 1, når henses til formålet med forbudsinstituttet og bestemmelserne i § 426, stk. 3 og 4, hvorefter forbud og påbud som udgangspunkt først ophæves eller bortfalder, når der er afsagt endelig dom i en hovedsag om den rettighed, der påstås krænket, og adgangen til at kære afgørelser om forbud og påbud, må anses for at have et snævert anvendelsesområde.

Den omstændighed, at Sø- og Handelsretten over for Viatris har nægtet at meddele forbud som følge af tvivl om gyldigheden af den påberåbte rettighed, kan herefter ikke i sig selv føre til ophævelse af forbuddet over for Sandoz. Om Sandoz under forbudssagen har gjort anbringender gældende svarende til de anbringender, som har dannet grundlag for rettens nægtelse af at meddele forbud over for Viatris, må i den forbindelse anses for at være uden betydning. Landsretten bemærker i øvrigt, at Sø- og Handelsrettens kendelse om nægtelse af at meddele forbud over for Viatris er kæret af Biogen.

De af Sandoz påberåbte udenlandske afgørelser, hvorefter forbud på grundlag af Biogens patentret er nægtet, kan heller ikke føre til, at de meddelte forbud og påbud over for Sandoz skal ophæves. Det bemærkes i den forbindelse, at der tillige foreligger en række udenlandske afgørelser, hvorved forbud er meddelt.

At Opposition Division i en vurdering af 6. november 2023, som er foreløbig, har antaget, at stridspatentet er ugyldigt som følge af utilstrækkelig beskrivelse, kan heller ikke føre til ophævelse af de over for Sandoz meddelte forbud og påbud.

Med denne begrundelse stadfæster landsretten Sø- og Handelsrettens kendelse om ikke at ophæve de Sandoz meddelte forbud og påbud.

Spørgsmålet om forbud og påbud

Prøvelsen

Patentlovens § 2, stk. 1, jf. stk. 2, om nyhed og opfindeshøjde, § 8, stk. 2, 3. pkt., om tilstrækkelig beskrivelse og § 13 om fornøden basis skal fortolkes i overensstemmelse med praksis fra EPO's Boards of Appeal om de tilsvarende bestemmelser i Den Europæiske Patentkonventions artikel 54 om nyhed, artikel 56 om opfindeshøjde, artikel 83 om tilstrækkelig beskrivelse samt artikel 76, stk. 1, og artikel 123, stk. 2, om basis.

Det danske patent DK/EP 2 653 873 B1 er afdelt af Biogens US patent 60/888921 med prioritetsdato den 8. februar 2007. Det europæiske patent, som ligger til grund for det danske patent, er EP 2 653 873 (samlet omtales det danske patent og det bagvedliggende europæiske patent "stridspatentet").

Stridspatentet er udstedt af EPO efter prøvelse ved Examining Division og er valideret her i landet af Patent- og Varemærkestyrelsen.

Der består herefter en formodning for, at patentet er gyldigt, jf. i så henseende også EU-Domstolens dom i sag C-44/21, Generics, præmis 41. Det påhviler dermed Viatris og Sandoz som dem, der gør indsigelse mod patentets gyldighed, at godtgøre, at det grundlag, på hvilket EPO har besluttet at udstede patentet, er så klart mangelfuldt eller fejlagtigt, eller at den vurdering, som Examining Division har foretaget af gyldighedsbetingelserne, er så klart fejlagtig, at den nævnte formodning for patentets gyldighed ikke kan opretholdes. Efter landsrettens opfattelse kan den omstændighed, at det tidligere udstedte patent EP 2 137 537 ("EP 537"), hvori krav 1 var formuleret på anden måde end i stridspatentet, er ophævet ved EPO som følge af manglende basis, ikke antages at svække gyldighedsformodningen.

Basis

Landsretten bemærker, at Biogen i de foreliggende sager alene har påberåbt sig krav 1 og 5 i stridspatentet.

Examining Division har udstedt stridspatentet med de ansøgte krav og har følgelig anset kravene for at have basis i stamansøgningen. Opposition Division har i afsnit 1 i den foreløbige vurdering af 6. november 2023 i indsigelsessagen vedrørende stridspatentet nøje forholdt sig til en indsigelse om manglende basis for krav 1 og 5, der svarer til Viatris og Sandoz' anbringender. Opposition Division har i den forbindelse fundet, at der ikke er grundlag for at tage indsigelsen til følge. Formuleringen af krav 1 og 5 i stridspatentet, som for så vidt angår krav 1 adskiller sig fra formuleringen i EP 537, er således af Opposition Division blevet anset for at opfylde den såkaldte "gold standard", hvorefter fagmanden direkte og utvetydigt, implicit eller eksplicit ved brug af almindelig kendt viden på prioritetsdagen skal kunne udlede det, som fremgår af det udstedte patent af stamansøgningen. Opposition Division har herved fundet, at der ikke er truffet andre valg end valget af dosisstørrelsen på 480 mg dagligt.

Opposition Divisions vurdering af spørgsmålet om basis er efter landsrettens opfattelse i overensstemmelse med praksis fra Boards of Appeal. Der er herefter og efter det i øvrigt fremkomne ikke af Viatris og Sandoz påvist sådanne klare fejl og mangler ved Examining Division og Opposition Divisions vurderinger af basis, at formodningen for stridspatentets gyldighed af denne grund ikke kan opretholdes.

Nyhed

Viatris og Sandoz har gentaget de anbringender om manglende nyhed, de gjorde gældende for Sø- og Handelsretten.

Som anført af Sø- og Handelsretten i kendelsen i sag BS-31825/2022-SHR, svarer det af Viatris og Sandoz påberåbte modhold i Forward Pharma A/S' patentansøgning til det modhold i en patentansøgning fra Aditech Pharma AB, som Examining Division ikke har anset for nyhedsskadeligt ved udstedelsen af stridspatentet, og som Opposition Division heller ikke fandt nyhedsskadeligt i indsigelsessagen vedrørende EP 537. Opposition Division har i afsnit 3.1 (side 15-16) i den foreløbige vurdering af 6. november 2023 på ny antaget, at det pågældende modhold (dokument D5) ikke er nyhedsskadeligt, og har endvidere antaget, at Forward Pharma A/S' ansøgning, som er i samme patentfamilie som Aditech-modholdet, heller ikke er nyhedsskadelig (dokument 5a).

Landsretten finder, at Opposition Divisions vurdering er i overensstemmelse med praksis fra Boards of Appeal. Der er herefter og efter det i øvrigt fremkomne ikke påvist sådanne klare fejl eller mangler ved Examining Division og Opposition Divisions vurdering af nyhed, at formodningen for stridspatentets gyldighed af denne grund ikke kan opretholdes.

Opfindelseshøjde

Som anført i Østre Landsrets kendelse gengivet i U.2023.4919Ø, anvendes der ved såvel EPO som de danske domstole den såkaldte "Problem and Solution Approach" ved bedømmelsen af, om kravet om opfindeshøjde i patentlovens § 2, stk. 1, in fine, jf. stk. 2, som indholdsmæssigt svarer til artikel 56 Den Europæiske Patentkonvention og skal fortolkes i overensstemmelse hermed, er opfyldt.

Examining Division har anset kravet om opfindeshøjde for opfyldt ved udstedelsen af stridspatentet, og Opposition Division har ligeledes anset kravet for opfyldt i afsnit 3.1 (side 18 ff) i sin foreløbige vurdering af 6. november 2023, hvori Opposition Division har forholdt sig til indsigelser, der i det væsentlige svarer til de anbringender om manglende opfindeshøjde, som Viatrix og Sandoz gjorde gældende for Sø- og Handelsretten og har gentaget for landsretten. I en udvidet søgerapport af 23. januar 2023 har Examining Division med en i det væsentlige tilsvarende begrundelse antaget, at den opfindelse, der er beskrevet i Biogens efterfølgende indgivne patentansøgning EP 819, hvori krav 1 svarer til krav 1 i stridspatentet, har opfindeshøjde.

Landsretten finder i lighed med, hvad Sø- og Handelsretten har antaget i kendelsen i sag BS-31825/2022-SHR, at fagmanden må være en klinisk farmakolog og en specialist i multipel sklerose.

Parterne er enige om, at den første Kappos præsentation, Kappos D11-A3, som præsenterede resultaterne af fase 2b-forsøget med tre forskellige doser af BG00012 efter 24 uger, er nærmest kendte teknik, idet Viatrix har gjort gældende, at den efterfølgende ECTRIMS-præsentation, hvori Kappos D11-A3 af Kappos m.fl. er opdateret med data efter 24 ugers forlængelse af forsøget, tillige er en del af nærmeste kendte teknik. Biogen har ikke for landsretten bestridt, at også denne præsentation har været offentlig tilgængelig før prioritetsdagen.

Parterne har under den mundtlige forhandling væsentligst henvist til Kappos D11-A3. Landsretten finder, at denne præsentation bør anses for nærmest kendte teknik, idet det bemærkes, at det efter landsrettens opfattelse – som i så henseende svarer til, hvad Opposition Division har antaget i den foreløbige vurdering af 6. november 2023 – ikke har betydning for vurderingen af opfindeshøjde, om der tages udgangspunkt i den første eller anden Kappos-præsentation.

Biogen har peget på to mulige tekniske problemer, der svarer til de tekniske problemer, som Examining Division har anført som mulige i den udvidede søgerapport af 23. januar 2023 vedrørende EP 819, nemlig (i) tilvejebringelse af en alternativ effektiv behandling af multipel sklerose og (ii) tilvejebringelse under anvendelse af data fra de postpublicerede fase III-forsøg (DEFINE og CON-

FIRM-forsøgene) af en forbedret oral behandling af multipel sklerose, idet begge problemer ses i forhold til en i Kappos D11-A3 angiven effektiv oral dosis på 720 mg dagligt.

Opposition Division har i sin foreløbige vurdering af 6. november 2023, ligesom Examining Division gjorde i relation til EP 819, i lyset af Enlarged Board of Appeals afgørelse i sag G2/21 antaget, at de postpublicerede fase III-forsøg (dokument D20 og D25) kan tages i betragtning ved vurderingen af den tekniske effekt af opfindelsen. Opposition Division fandt således, at det af stamansøgningens afsnit [0016] læst i sammenhæng med afsnit [0001], [0026], [0028] og [0029] fremgår, at 480 mg dagligt var en tilsigtet effektiv dosis af DMF eller MMF, ligesom det af eksemplerne i ansøgningen klart fremgår, at DMF og MMF er de to foretrukne Nrf2 aktiverere. De postpublicerede forsøg, som bekræftede det, som fagmanden kunne udlede af stamansøgningen om en effektiv dosis på 480 mg dagligt, kan herefter tages i betragtning ved vurderingen af opfindeshøjde. Da de postpublicerede forsøg viste, at en dosis på 480 mg dagligt er lige så effektiv som den ifølge Kappos D11-A3 effektive dosis på 720 mg dagligt, og da den lavere dosis på længere sigt må anses for mere gavnlig, eftersom patienterne kan indtage væsentligt mindre af lægemidlet, uden at den terapeutiske virkning mindskes, fandt Opposition Division, at det objektive tekniske problem er det mere ambitiøse problem; at tilvejebringe en forbedret oral behandling, og at problemet er løst med en daglig oral dosis på 480 mg DMF (eller MMF), hvilket bekræftes af de postpublicerede forsøg.

For så vidt angår spørgsmålet, om opfindelsen i lyset af den kendte teknik var nærliggende for fagmanden, anså Opposition Division det ikke for nærliggende for fagmanden, at en daglig dosis på 480 mg ville være lige så effektiv som en daglig dosis på 720 mg. Opposition Division afviste herved indsigelser fra tredje parter om, at det ville have været nærliggende for fagmanden at forsøge at optimere dosis og finde en vanlig dosis-responskurve. Efter Opposition Divisions opfattelse var dette udtryk for ren spekulation ("pure speculation"), eftersom der i Kappos D11-A3 kun var påvist én effektiv dosis. Der var derfor ikke i Kappos D11-A3 noget grundlag for udlede et dosisplateau og dermed intet i den kendte teknik, som ville få fagmanden til at vælge en dosis på 480 mg dagligt for at løse det tekniske problem.

Examining Division har for så vidt angår EP 819 begrundet sin vurdering af, at patentet har opfindeshøjde på i det væsentlige samme måde.

Efter landsrettens opfattelse er Opposition Division og Examining Divisions foreløbige vurderinger af, hvorvidt stridspatentet henholdsvis det ansøgte EP 819 har opfindeshøjde, i overensstemmelse med gældende praksis fra Boards of Appeal, jf. nu også Enlarged Board of Appeals afgørelse i sag G2/21, som er

truffet efter Opposition Divisions afgørelse om, at EP 537 var ugyldigt som følge af manglende opfindeshøjde.

Landsretten bemærker i den forbindelse, at det efter fast EPO-praksis ikke er tilstrækkeligt, at fagmanden har et håb om succes ved forsøg med en anden dosis, og at det for fagmanden er nærliggende at foretage et sådant forsøg. Fagmanden skal således have en rimelig forventning om succes, jf. blandt andet Technical Boards of Appeals afgørelser i sagerne T-296/93, T-187/93, præmis 21, og T 207/94, præmis 31. Dr. Lars Bø og dr. Arne Reimers har i den forbindelse for landsretten forklaret, at "det er muligt, at de som læger i første omgang ville forsøge med 360 mg pr. dag", og at de, såfremt denne dosis ikke var effektiv, "[h]erefter ville ... forsøge med 480 mg pr. dag i håb om, at denne dosis ville vise sig virkningsfuld." Forklaringen understøtter, at fagmanden alene vil have et håb – og ikke en rimelig forventning – om succes ved forsøg med en daglig dosis under 720 mg. Dr. Bø og dr. Reimers har herudover forklaret, at den basislinjekorrektion, der fremgår af deres erklæring i sagen for Oslo tingrett, er foretaget uden adgang til det fulde datagrundlag og derfor "i sagens natur [er] en grov korrektion og ikke særlig præcis", men "[d]en kan dog bruges til at vise, at det ikke kan udelukkes, at en daglig dosis på 360 mg har effekt." Forklaringen understøtter efter landsrettens opfattelse det af Opposition Division anførte om, at det er udtryk for ren spekulation ("pure speculation") at søge at udlede en dosis-responskurve af Kappos D11-A3, og dermed også, at stridspatentet ikke kan anses for en udvalgsopfindelse.

Der er herefter og efter det i øvrigt fremkomne ikke af Viatrix og Sandoz påvist sådanne klare fejl og mangler ved Examining Division og Opposition Divisions vurderinger af opfindeshøjde, at formodningen for stridspatentets gyldighed af denne grund ikke kan opretholdes.

Af de grunde, som Sø- og Handelsretten har anført i kendelsen i sag BS-31825/2022-SHR, vil resultatet være det samme, hvis der i stedet tages udgangspunkt i det mindre ambitiøse tekniske problem, dvs. tilvejebringelse af en alternativ effektiv behandling af multipel sklerose.

Tilstrækkelig beskrivelse

Ifølge patentlovens § 8, stk. 2, 3. pkt., som indholdsmæssigt svarer til Den Europæiske Patentkonventions artikel 83 og skal fortolkes i overensstemmelse hermed, skal en opfindelse beskrives på en måde, som er så tydelig, at en fagmand på grundlag deraf kan udøve opfindelsen. Efter praksis fra Boards of Appeal er det nødvendigt, men også tilstrækkeligt, at fagmanden i praksis vil kunne udøve opfindelsen på grundlag af beskrivelsen af, hvorledes opfindelsen udføres, sammenholdt med eksemplerne i patentansøgningen og fagmandens almene viden inden for det pågældende fagområde, jf. EPO's Guidelines for Examination, afsnit F, kapitel III.1.

Det følger af fast praksis fra Boards of Appeal, at den, der gør gældende, at et udstedt patent ikke opfylder kravet om tilstrækkelig beskrivelse i konventionens artikel 83, skal påvise, at der foreligger alvorlig tvivl, som er underbygget af verificerbare fakta ("serious doubts, substantiated by verifiable facts") om, hvorvidt fagmanden på grundlag af beskrivelsen kan udøve opfindelsen som hævdet, jf. herved blandt andet sagerne T-19/90, præmis 3.3, og T-694/92, præmis 6, samt ovennævnte afsnit i EPO's Guidelines for Examination.

Viatriis og Sandoz har i første række gentaget deres anbringende for Sø- og Handelsretten, hvorefter opfindelsen må anses for utilstrækkeligt beskrevet i stamansøgningen, hvis retten for så vidt angår spørgsmålet om opfindeshøjde finder, at det på prioritetsdagen ikke (på baggrund af navnlig Kappos D11-A3) var kendt for fagmanden, at en daglig dosis på 360 mg DMF sandsynligvis ville være effektiv til behandling af multipel sklerose. Ifølge Viatriis og Sandoz ville fagmanden således ikke uden en sådan baggrundsviden kunne udlede af stamansøgningen, at en daglig dosis på 480 mg DMF vil være effektiv til behandling af multipel sklerose, og heller ikke anse dette for plausibelt. Viatriis og Sandoz har i den forbindelse også for landsretten fremhævet, at Matvey E. Lukashev, som i stamansøgningen er angivet som eneopfinder, i den amerikanske patentsag, der er afgjort ved US Court of Appeals for the Federal Circuits dom af 30. november 2021, har forklaret, at han ikke har opfundet det DMF-dosisregime, som stridspatentet angår.

Examining Division har ikke i forbindelse med udstedelsen af stridspatentet rejst spørgsmål om tilstrækkeligheden af beskrivelsen, jf. konventionens artikel 83. Hverken i forbindelse med udstedelsen af EP 537 eller den efterfølgende indsigelsessag om samme patent har der været rejst tvivl om, hvorvidt kravet om tilstrækkelig beskrivelse var opfyldt. Der er heller ikke rejst tvivl herom i Examining Divisions udvidede søgerapport vedrørende EP 819. Opposition Division har endvidere i afsnit 2.2 (side 11 ff) i den foreløbige vurdering af 6. november 2023 vedrørende stridspatentet afvist indsigelser, der svarer til det anbringende om utilstrækkelig beskrivelse, som Viatriis og Sandoz har gjort gældende i Sø- og Handelsretten og gentaget for landsretten.

Landsretten finder, at Opposition Divisions foreløbige vurdering af stridspatentet er i overensstemmelse med praksis fra Boards of Appeal. Der er herefter og efter det i øvrigt fremkomne ikke påvist sådanne klare fejl eller mangler ved Opposition Divisions vurdering af den indsigelse om utilstrækkelig beskrivelse, som Viatriis og Sandoz har gentaget for landsretten, at formodningen for stridspatentets gyldighed af denne grund ikke kan opretholdes. Landsretten bemærker i tilslutning hertil, at der ikke ses at være holdepunkter i EPO's praksis om konventionens artikel 83 for at stille krav om, at (ene)opfinderen ifølge stamansøgningen forud for eller senest på prioritetsdatoen subjektivt skal have erkendt

den eller de opfindelser, som fremgår af kravene i efterfølgende afdelte patentsøgninger.

Under den mundtlige forhandling i landsretten har Viartis og Sandoz som et nyt anbringende gjort gældende, at Opposition Divisions foreløbige vurdering af 6. november 2023 af stridspatentet, hvorefter det på baggrund af en artikel af Chow m.fl. antages, at stridspatentet er ugyldigt som følge af utilstrækkelig beskrivelse, svækker gyldighedsformodningen i en sådan grad, at Biogen ikke kan støtte ret på stridspatentet i de foreliggende sager.

Opposition Division har foreløbigt vurderet, at der i kraft af forsøget, som omtales i artiklen af Chow m.fl., er rejst alvorlig tvivl ("serious doubts") om den terapeutiske virkning af en daglig dosis på 480 mg DMF til behandling af den form af multipel sklerose, som betegnes PPMS, idet Opposition Division anfører, at det pågældende forsøg klart og utvetydigt ("clearly and unambiguously") beskriver en manglende effekt af DMF til behandling af PPMS i den undersøgte population. Opposition Division antager på den baggrund, at patentet ikke kan udøves for så vidt angår en hel undergruppe af patienter ("entire patient subgroup"), jf. T-317/20, og at patentet på den baggrund må anses for ugyldigt.

Landsretten finder, at Opposition Divisions foreløbige vurdering må anses for at svække gyldighedsformodningen vedrørende stridspatentet.

Landsretten bemærker i fortsættelse heraf, at der ikke for landsretten foreligger erklæringer, vidneforklaringer eller andet bevis, som understøtter, at fagmanden forud for publiceringen af artiklen af Chow m.fl. på baggrund af sin almene viden sammenholdt med beskrivelsen i stamansøgningen ville antage, at opfindelsen ifølge stridspatentet ikke kunne udøves med hensyn til visse former af multipel sklerose, herunder PPMS.

Landsretten bemærker videre, at det af Chow m.fl. beskrevne forsøg ifølge artiklen er et "open-label" extension-forsøg med, hvad forfatterne selv betegner som, et begrænset antal deltagere (42 PPMS-patienter, hvoraf 33 fuldførte forsøget). Studiet efterfulgte et 48 ugers forsøg med behandling med både DMF og placebo og varede yderligere 48 uger. Af forfatternes konklusion i det indledende "Abstract" og den afsluttende konklusion fremgår, at der ikke kunne påvises nogen effekt af behandling med en daglig dosis på 480 mg DMF på de valgte målepunkter. Det fremgår imidlertid også, at en uventet stor andel af deltagerne (i alt 46 %) udviste tegn på fysisk bedring ved måling med standardmæssige kliniske metoder, hvilket ifølge forfatterne var overraskende og kaldte på yderligere undersøgelser ("warrants further investigation").

For at få et udstedt patent erklæret ugyldigt som følge af utilstrækkelig beskrivelse, skal det som nævnt, påvises, at der er alvorlig tvivl, som er underbygget

af verificerbare fakta om, hvorvidt fagmanden på grundlag af beskrivelsen kan udøve opfindelsen som hævdet.

Når henses til karakteren af det i Chow m.fl. beskrevne forsøg, det begrænsede deltagerantal, forsøgets begrænsede varighed, den konstaterede uventede fysiske bedring hos en væsentlig andel af deltagerne samt forfatterens forbehold med hensyn til, hvilke konklusioner der kan drages af forsøget, og det anførte om behovet for yderligere undersøgelser, finder landsretten, at forsøget og Opposition Divisions vurdering af 6. november 2023, som kun er en foreløbig vurdering, ikke medfører en sådan svækkelse af gyldighedsformodningen, at Biogen ikke kan anses for at have den ret, som påberåbes.

Konklusion

Det følger af det ovenstående, at den formodning, der består for stridspatentets gyldighed, ikke er svækket på en sådan måde, at betingelsen i retsplejelovens § 413, nr. 1, ikke kan anses for opfyldt. Herefter, og da det ikke af Sandoz er bestridt, at de øvrige betingelser i retsplejelovens § 413 for at meddele forbud og påbud som bestemt af Sø- og Handelsretten er opfyldt, og at retsplejelovens § 414 ikke er til hinder herfor, stadfæster landsretten den af Sandoz påkærede forbuds- og påbudskendelse.

Landsretten finder, at de af Viatris påberåbte bredere samfundsmæssige interesser ikke kan begrunde, at der ikke kan meddeles forbud som påstået af Biogen over for Viatris. Viatris har ikke i øvrigt bestridt, at betingelserne i retsplejelovens § 413 og § 414 for meddelelse af forbud mod en sikkerhedsstillelse som påstået af Viatris er opfyldt, hvis stridspatentet ikke anses for ugyldigt. Herefter tager landsretten den af Biogen over for Viatris nedlagte påstand til følge på de nedenfor anførte betingelser.

Sagsomkostninger

Efter kæresagernes udfald skal Viatris ApS i sagsomkostninger for begge retter betale 4.056.532,65 kr. til Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S og Sandoz A/S skal i sagsomkostninger for landsretten betale 1.922.096,21 kr. til Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S.

Af det samlede beløb, som Viatris ApS skal betale, er 3.000.0000 kr. til dækning af udgifter til advokatbistand ekskl. moms, 620.000 kr. er til dækning af udgifter til patentagent ekskl. moms, og 750 kr. er til dækning af retsafgift for Sø- og Handelsretten, mens det resterende beløb på 435.782,65 kr. er til dækning af udgift til ekspertvidner. Af det samlede beløb, som Sandoz A/S skal betale er 1.550.000 kr. til dækning af udgifter til advokatbistand ekskl. moms, og 120.000 kr. er til dækning af udgifter til patentagent ekskl. moms, mens det resterende beløb på 252.096,21 kr. er til dækning af udgift til ekspertvidner. Biogens udgift

til trykning af ekstrakt er dækket af beløbet til advokat. Landsretten finder endvidere, at det ikke kan pålægges Viatris og Sandoz at erstatte Biogens udgifter til hvisketolkning under den mundtlige forhandling.

Der er ved omkostningsfastsættelsen taget hensyn til at sikre, at en væsentlig og passende del af de rimelige udgifter, som den part, der har vundet sagen, har afholdt, bæres af den tabende part, jf. artikel 14 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/48 som fortolket af EU-Domstolen i navnlig dom af 28. juli 2016 i sag C 57/15 (United Video Properties). Der er ved fastsættelsen af beløbene til advokat endvidere taget hensyn til sagernes ikke nærmere oplyste, men givetvis betragtelige værdi, og til sagernes omfang og forløb.

THI BESTEMMES:

I den af Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S indbragte kæresag BS-5667/2023-OLR vil landsretten, hvis Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S senest den 27. december 2023 stiller sikkerhed på 1.000.000 kr., meddele følgende forbud:

Viatris ApS forbydes at fremstille, udbyde, bringe i omsætning eller anvende lægemidlet Dimethyl fumarate Mylan i Danmark, jf. markedsføringstilladelsesnumre EU/1/22/1634/001, EU/1/22/1634/002, EU/1/22/1634/003, EU/1/22/1634/004, EU/1/22/1634/005, EU/1/22/1634/006, EU/1/22/1634/007, EU/1/22/1634/008, EU/1/22/1634/009 og EU/1/22/1634/010, til behandling af multipel sklerose, hvor dosen af dimethylfumarat, der skal administreres, er 480 mg pr. dag, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe DK/EP 2 653 873 er i kraft.

Viatris ApS skal i sagsomkostninger for begge retter inden 14 dage betale 4.056.532,65 kr. til Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S. Beløbet forrentes efter rentelovens § 8 a.

Den af Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S betalte kæreafgift skal betales tilbage.

I de af Sandoz A/S indbragte kæresager BS-7310/2023-OLR og BS-27713/2023-OLR stadfæstes Sø- og Handelsrettens kendelser.

I sagsomkostninger for landsretten skal Sandoz A/S inden 14 dage betale 1.922.096,21 kr. til Biogen International GmbH og Biogen (Denmark) A/S. Beløbet forrentes efter rentelovens § 8 a.