



ØSTRE LANDSRET KENDELSE

afsagt den 13. marts 2025

Sag BS-52648/2024-OLR

(10. afdeling)

Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S

(advokat Mikkel Vittrup og advokat Peter-Ulrik Plesner for begge)

mod

Sandoz A/S

(advokat Anders Valentin og advokat Patris Hajrizaj)

og

Sag BS-52678/2024-OLR

(10. afdeling)

Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S

(advokat Mikkel Vittrup og advokat Peter-Ulrik Plesner for begge)

mod

Stada Nordic ApS

(advokat Jacob Ørndrup)

og

Sag BS-52702/2024-OLR

(10. afdeling)

Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S

(advokat Mikkel Vittrup og advokat Peter-Ulrik Plesner for begge)

mod

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB

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

og

Sag BS-52530/2024-OLR

(10. afdeling)

Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S

(advokat Mikkel Vittrup og advokat Peter-Ulrik Plesner for begge)

mod

Teva Denmark A/S

(advokat Nicolaj Bording)

Sø- og Handelsretten har den 9. oktober 2024 afsagt kendelse i 1. instans i tre forbuds- og påbudssager (sagerne BS-9717/2024-SHR, BS-17450/2024-SHR og BS-19709/2024-SHR) anlagt af Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S mod Sandoz A/S, Stada Nordic ApS og Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB, som følger:

”Anmodningerne om midlertidige forbud og påbud nægtes fremme.

Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S skal i fællesskab inden 14 dage betale sagsomkostninger med 1.575.000 kr. til Stada Nordic ApS, 3.500.000 kr. til Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB og 3.500.000 kr. til Sandoz A/S.

Sagsomkostninger forrentes efter rentelovens § 8 a.”

Den 9. oktober 2024 har Sø- og Handelsretten endvidere afsagt kendelse i 1. instans i en forbuds- og påbudssag (sag BS-12699/2024-SHR) anlagt af Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S mod Teva Denmark A/S, som følger.

”Anmodningerne om midlertidige forbud og påbud nægtes fremme.

Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S skal i fællesskab inden 14 dage betale sagsomkostninger med 1.000.000 kr. til Teva Denmark A/S.

Sagsomkostninger forrentes efter rentelovens § 8 a.”

Kendelserne er kæret af Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S (i det følgende samlet ”Bayer”) og er sambehandlet i landsretten.

Landsdommerne Katja Høegh, Susanne Lehrer og Uffe Sørensen, tillige med sagkyndig dommer Lars Pallisgaard Olsen, har deltaget i sagernes afgørelse.

Kæremålene har været behandlet mundtligt.

Påstande

Bayer har nedlagt følgende påstande:

I sag BS-52648/2024-OLR (Sandoz A/S):

Påstand 1a (sideordnet med påstand 1b):

Principal: Sandoz A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 30504, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Subsidiært, sideordnet: Sandoz A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 30504, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Subsidiært, sideordnet: Sandoz A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 30504, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Mere subsidiært: Sandoz A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 30504, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Påstand 1b (sideordnet med påstand 1a):

Principal: Sandoz A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Hexal" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 32333, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Subsidiært, sideordnet: Sandoz A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Hexal" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 32333, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Subsidiært, sideordnet: Sandoz A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Hexal" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 32333, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Mere subsidiært: Sandoz A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Hexal" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 32333, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Påstand 2:

Principal: Sandoz A/S påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 30504, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Sandoz A/S.

Sandoz A/S skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Subsidiært, sideordnet: Sandoz A/S påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 30504, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Sandoz A/S.

Sandoz A/S skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Subsidiært, sideordnet: Sandoz A/S påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 30504, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Sandoz A/S.

Sandoz A/S skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Mere subsidiært: Sandoz A/S påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 30504, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Sandoz A/S.

Sandoz A/S skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Påstand 3:

Principalt: Sandoz A/S påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf.

dansk specialitetsnummer 30504, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Subsidiært, sideordnet: Sandoz A/S påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 30504, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Subsidiært, sideordnet: Sandoz A/S påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 30504, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Mere subsidiært: Sandoz A/S påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 30504, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Påstand 4:

Principalt: Sø- og Handelsrettens afgørelse om sagsomkostninger i sag BS-9717/2024-SHR ophæves, og Bayer tilkendes sagsomkostninger for Sø- og Handelsretten.

Subsidiært: Sø- og Handelsrettens afgørelse om sagsomkostninger i sag BS-9717/2024-SHR ændres, således at de tilkendte sagsomkostninger nedsættes.

Påstand 5: Sandoz A/S skal tilbagebetale sagsomkostninger til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S med i alt 3.500.000 kr. med tillæg af procesrente fra den 15. november 2024 og indtil betaling sker.

I sag BS-52530/2024-OLR (Teva Denmark A/S):

Påstand 1:

Principalt: Teva Denmark A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10

mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 31578, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Subsidiært, sideordnet: Teva Denmark A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 31578, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Subsidiært, sideordnet: Teva Denmark A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 31578, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Mere subsidiært: Teva Denmark A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 31578, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Påstand 2:

Principalt: Teva Denmark A/S påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 31578, fra samtlige kommercielle afdelinger, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Teva Denmark A/S.

Teva Denmark A/S skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Subsidiært, sideordnet: Teva Denmark A/S påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 31578, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Teva Denmark A/S.

Teva Denmark A/S skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Subsidiært, sideordnet: Teva Denmark A/S påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 31578, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Teva Denmark A/S.

Teva Denmark A/S skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Mere subsidiært: Teva Denmark A/S påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 31578, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Teva Denmark A/S.

Teva Denmark A/S skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Påstand 3:

Principalt: Teva Denmark A/S påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 31578, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Subsidiært, sideordnet: Teva Denmark A/S påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 31578, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Subsidiært, sideordnet: Teva Denmark A/S påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 31578, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Mere subsidiært: Teva Denmark A/S påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 31578, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Påstand 4:

Principalt: Sø- og Handelsrettens afgørelse om sagsomkostninger i sag BS-12699/2024-SHR ophæves, og Bayer tilkendes sagsomkostninger for Sø- og Handelsretten.

Subsidiært: Sø- og Handelsrettens afgørelse om sagsomkostninger i sag BS-12699/2024-SHR ændres, således at de tilkendte sagsomkostninger nedsættes.

Påstand 5: Teva Denmark A/S skal tilbagebetale sagsomkostninger til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S med i alt 1.000.000 kr. med tillæg af procesrente fra den 14. november 2024 og indtil betaling sker.

I sag BS-52678/2024-OLR (Stada Nordic ApS):

Påstand 1a (sideordnet med påstand 1b):

Principalt: Stada Nordic ApS forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 15 mg og 20 mg som hårde kapsler godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer

32493, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Subsidiært, sideordnet: Stada Nordic ApS forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 15 mg og 20 mg som hårde kapsler godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 32493, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Subsidiært, sideordnet: Stada Nordic ApS forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som hårde kapsler, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 32493, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Mere subsidiært: Stada Nordic ApS forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som hårde kapsler, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 32493, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Påstand 1b (sideordnet med påstand 1a):

Principalt: Stada Nordic ApS forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrukne tabletter godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 32493, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Subsidiært, sideordnet: Stada Nordic ApS forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrukne tabletter godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 32493, eller im-

portere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Subsidiært, sideordnet: Stada Nordic ApS forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertukne tabletter, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 32493, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Mere subsidiært: Stada Nordic ApS forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertukne tabletter, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 32493, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Påstand 2a (sideordnet med påstand 2b):

Principalt: Stada Nordic ApS påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 15 mg og 20 mg som hårde kapsler godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 32493, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Stada Nordic ApS.

Stada Nordic ApS skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Subsidiært, sideordnet: Stada Nordic ApS påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 15 mg og 20 mg som hårde kapsler godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 32493, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Stada Nordic ApS.

Stada Nordic ApS skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Subsidiært, sideordnet: Stada Nordic ApS påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som hårde kapsler, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 32493, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Stada Nordic ApS.

Stada Nordic ApS skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Mere subsidiært: Stada Nordic ApS påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som hårde kapsler, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 32493, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Stada Nordic ApS.

Stada Nordic ApS skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Påstand 2b (sideordnet med påstand 2a):

Principalt: Stada Nordic ApS påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrukne tabletter godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 32493, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Stada Nordic ApS.

Stada Nordic ApS skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Subsidiært, sideordnet: Stada Nordic ApS påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrukne tabletter godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 32493, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospi-

taler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Stada Nordic ApS.

Stada Nordic ApS skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Subsidiært, sideordnet: Stada Nordic ApS påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrukne tabletter, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 32493, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Stada Nordic ApS.

Stada Nordic ApS skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Mere subsidiært: Stada Nordic ApS påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrukne tabletter, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 32493, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Stada Nordic ApS.

Stada Nordic ApS skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Påstand 3a (sideordnet med påstand 3b):

Principal: Stada Nordic ApS påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 15 mg og 20 mg som hårde kapsler godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 32493, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Subsidiært, sideordnet: Stada Nordic ApS påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 15 mg og 20 mg som hårde kapsler godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasma-koncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 32493, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Subsidiært, sideordnet: Stada Nordic ApS påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som hårde kapsler, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 32493, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Mere subsidiært: Stada Nordic ApS påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som hårde kapsler, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 32493, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Påstand 3b (sideordnet med påstand 3a):

Principalt: Stada Nordic ApS påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrukne tabletter godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 32493, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Subsidiært, sideordnet: Stada Nordic ApS påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrukne tabletter godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakonzentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 32493, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Subsidiært, sideordnet: Stada Nordic ApS påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrukne tabletter, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 32493, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Mere subsidiært: Stada Nordic ApS påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrukne tabletter, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden føl-

gende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 32493, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Påstand 4:

Principal: Sø- og Handelsrettens afgørelse om sagsomkostninger i sag BS-17450/2024-SHR ophæves, og Bayer tilkendes sagsomkostninger for Sø- og Handelsretten.

Subsidiært: Sø- og Handelsrettens afgørelse om sagsomkostninger i sag BS-17450/2024-SHR ændres, således at de tilkendte sagsomkostninger nedsættes.

Påstand 5: Stada Nordic ApS skal tilbagebetale sagsomkostninger til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S med i alt 1.575.000 kr. med tillæg af procesrente fra den 14. november 2024 og indtil betaling sker.

I sag BS-52702/2024-OLR (Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB):

Påstand 1:

Principal: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 33573, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Subsidiært, sideordnet: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 33573, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Subsidiært, sideordnet: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 33573, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Mere subsidiært: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 33573, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Påstand 2:

Principal: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 33573, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB.

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Subsidiært, sideordnet: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 33573, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB.

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Subsidiært, sideordnet: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 33573, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB.

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Mere subsidiært: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge voksne, jf. dansk specialitetsnummer 33573, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB.

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Påstand 3:

Principalt: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 33573, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Subsidiært, sideordnet: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt/anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, hvor rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 10 timer eller mindre, jf. dansk specialitetsnummer 33573, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Subsidiært, sideordnet: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-13 timer, jf. dansk specialitetsnummer 33573, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Mere subsidiært: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg, godkendt/anvendt til behandling af tromboemboliske forstyrrelser ved indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage i patienter, og hvor det er angivet at den terminale halveringstid er på 5-9 timer for unge

voksne, jf. dansk specialitetsnummer 33573, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Påstand 4:

Principal: Sø- og Handelsrettens afgørelse om sagsomkostninger i sag BS-19709/2024-SHR ophæves, og Bayer tilkendes sagsomkostninger for Sø- og Handelsretten.

Subsidiært: Sø- og Handelsrettens afgørelse om sagsomkostninger i sag BS-19709/2024-SHR ændres, således at de tilkendte sagsomkostninger nedsættes.

Påstand 5: Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB skal tilbagebetale sagsomkostninger til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S med i alt 3.500.000 kr. med tillæg af procesrente fra den 9. november 2024 og indtil betaling sker.

Bayer har over for alle de indkærede påstået, at forbud og påbud skal meddeles uden sikkerhedsstillelse, subsidiært mod en af retten fastsat sikkerhed.

Sandoz A/S ("Sandoz") har over for Bayers forbuds- og påbudspåstande 1-3 nedlagt påstand om afvisning, subsidiært stadfæstelse, og har over for Bayers påstand 4 om sagsomkostninger nedlagt påstand om stadfæstelse. For det tilfælde, at der meddeles forbud og påbud, har Sandoz subsidiært påstået, at Sandoz tilkendes sagsomkostninger, og mere subsidiært at hver part bærer egne sagsomkostninger. Over for Bayers påstand 5 om tilbagebetaling har Sandoz påstået frifindelse.

Sandoz har endvidere nedlagt påstand om, at forbud og påbud i givet fald betinges af en sikkerhedsstillelse fastsat efter landsrettens skøn.

Teva Denmark A/S ("Teva") har over for Bayers forbuds- og påbudspåstande 1-3 nedlagt påstand om afvisning, subsidiært stadfæstelse, og mere subsidiært at forbud og påbud betinges af en sikkerhedsstillelse på ikke under 200 mio. kr. Teva har over for Bayers påstand 4 om sagsomkostninger nedlagt påstand om stadfæstelse. Over for Bayers påstand 5 om tilbagebetaling har Teva påstået frifindelse

Stada Nordic ApS ("Stada") har over for Bayers forbuds- og påbudspåstande 1-3 nedlagt påstand om afvisning, subsidiært stadfæstelse, og mere subsidiært at forbud og påbud betinges af en sikkerhedsstillelse fastsat efter landsrettens skøn. Over for Bayers påstand 4 om sagsomkostninger har Stada nedlagt påstand om stadfæstelse. Over for Bayers påstand 5 om tilbagebetaling har Stada påstået frifindelse.

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB ("Glenmark") har over for Bayers forbudspåstand 1 nedlagt påstand om afvisning, subsidiært stadfæstelse, og mere subsidiært at forbud betinges af en sikkerhedsstillelse efter landsrettens skøn. Over for Bayers påbudspåstande 2-3 har Glenmark påstået stadfæstelse, subsidiært at påbud betinges af en sikkerhedsstillelse fastsat efter landsrettens skøn. Glenmark har over for Bayers påstand 4 om sagsomkostninger nedlagt påstand om stadfæstelse, subsidiært at Glenmark tilkendes sagsomkostninger, mere subsidiært at hver part bærer egne omkostninger. Over for Bayers påstand 5 om tilbagebetaling har Glenmark påstået frifindelse.

Supplerende sagsfremstilling

Stridspatentet

Af beskrivelsen i stridspatentet fremgår:

"[0001] The present invention relates to the field of blood coagulation, more specifically it relates to a method of treating a thromboembolic disorder by administering a direct factor Xa inhibitor once daily in oral dosage form to a patient in need thereof, wherein the factor Xa inhibitor has a plasma concentration half life indicative of a bid or tid administration interval, e.g. of 10 hours or less.

[0002] Blood coagulation is a protective mechanism of the organism which helps to "seal" defects in the wall of the blood vessels quickly and reliably. Thus, loss of blood can be avoided or kept to a minimum. Haemostasis after injury of the blood vessels is effected mainly by the coagulation system in which an enzymatic cascade of complex reactions of plasma proteins is triggered. Numerous blood coagulation factors are involved in this process, each of which factors converts, on activation, the respectively next inactive precursor into its active form. At the end of the cascade comes the conversion of soluble fibrinogen into insoluble fibrin, resulting in the formation of a blood clot. In blood coagulation, traditionally the intrinsic and the extrinsic pathways, which end in a joint reaction path, are distinguished. Here factor Xa, which is formed from the proenzyme factor X, plays a key role, since it connects the two coagulation paths. The activated serine protease Xa cleaves prothrombin to thrombin. The resulting thrombin, in turn, cleaves fibrinogen to fibrin, a fibrous/gelatinous coagulant. In addition, thrombin is a potent effector of platelet aggregation which likewise contributes significantly to haemostasis.

[0003] Maintenance of normal haemostasis - the balance between bleeding and thrombosis - is subject to a complex regulatory mechanism. Uncontrolled activation of the coagulant system or defective inhibition of the activation processes may cause formation of local thrombi or embolisms in vessels (arteries, veins) or in heart cavities. This may lead to serious disorders, such as myocardial infarction, angina pectoris (including unstable angina), vascular re-occlusions and restenoses after angioplasty or aortocoronary bypass, stroke, transitory ischaemic attacks, peripheral arterial occlusive disorders, pulmonary embolisms or deep vein thromboses; herein below, these disorders are collectively al-

so referred to as thromboembolic disorders. In addition, in the case of consumption coagulopathy, hypercoagulability may - systemically - result in disseminated intravascular coagulation.

[0004] These thromboembolic disorders are the most frequent cause of morbidity and mortality in most industrialised countries. Estimates place the annual incidence of VTE in excess of 1 case per 1,000 persons [White, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 107 (Suppl.1),14-18 (2003)]. About 1.3 - 4.1 persons in 1,000 experience a first stroke [Feigin, V.L., Lawes, C.M., Bennett, D.A., Anderson, C.S. *Lancet Neurol.* 2, 43-53 (2003)], and about 5 in 1,000 persons a myocardial infarction annually [Fang, J, Alderman, M.H. *Am. J. Med* 113, 208-214 (2002)].

[0005] The anticoagulants, i.e. substances for inhibiting or preventing blood coagulation, which are known from the prior art have various, often severe disadvantages. Accordingly, in practice, an efficient treatment method or prophylaxis of thromboembolic disorders is very difficult and unsatisfactory.

[0006] In the therapy and prophylaxis of thromboembolic disorders, use is firstly made of heparin, which is administered parenterally (intravenously or subcutaneously). Owing to more favourable pharmacokinetic properties, preference is nowadays more and more given to low-molecular-weight heparin. Since heparin inhibits a plurality of factors of the blood coagulation cascade at the same time, the action is non-selective. Moreover, there is a high risk of bleeding.

[0007] A second class of anticoagulants are the vitamin K antagonists. These include, for example, 1,3-indanediones, and especially compounds such as warfarin, phenprocoumon, dicumarol and other coumarin derivatives which inhibit the synthesis of various products of certain vitamin K-dependent coagulation factors in the liver in a non-selective manner. Owing to the mechanism of action, however, the onset of the action is very slow (latency to the onset of action 36 to 48 hours). It is possible to administer the compounds orally; however, owing to the high risk of bleeding and the narrow therapeutic index, a time-consuming individual adjustment and monitoring of the patient are required.

[0008] Recently, a novel therapeutic approach for the treatment and prophylaxis of thromboembolic disorders has been described. This novel therapeutic approach aims to inhibit factor Xa [cf. WO-A-99/37304; WO-A-99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, *Thrombosis Research* 1999, 93, 203; S.A.V. Raghavan, M. Dikshit, "Recent advances in the status and targets of antithrombotic agents" *Drugs Fut.* 2002, 27, 669-683; H.A. Wieland, V. Laux, D. Kozian, M. Lorenz, "Approaches in anticoagulation: Rationales for target positioning" *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 264-271; U.J. Ries, W. Wienen, "Serine proteases as targets for antithrombotic therapy" *Drugs Fut.* 2003, 28, 355-370; L.-A. Linkins, J.I. Weitz, "New anticoagulant therapy" *Annu. Rev. Med.* 2005, 56, 63-77]. It has been shown that, in animal models, various both peptidic and nonpeptidic compounds are effective as factor Xa inhibitors.

[0009] In general, oral application is the preferable route of administration of a drug, and a less frequent dose regimen is desirable. In particular, once daily oral application is preferred due to favourable convenience for the patient and for compliance reasons. However, this goal is sometimes difficult to achieve depending on the specific behaviour and properties of the drug substance, especially its plasma concentration half life. "Half life" is the time it takes for the plasma concentration or the amount of drug in the body to be reduced by 50 % (Goodman and Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7th Edition, Macmillan Publishing Company, New York, 1985, p 27).

[0010] When the drug substance is applied in no more than a therapeutically effective amount, which is usually preferred in order to minimize the exposure of the patient with that drug substance in order to avoid potential side effects, the drug must be given approximately every half live (see for example: Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, in "Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications", 3rd edition, Lea and Febiger, Philadelphia 1995, pp 83).

[0011] In the case of multiple dose application the target plasma concentration (approximate steady state) can be reached after 3 to 5 half lives (Donald J. Birkett, in "Pharmacokinetics Made Easy", McGraw-Hill Education: 2000; p 20). At steady state the concentrations of drugs which rise and fall during each interdose interval are repeated identically in each interdose interval (Goodman and Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7th Edition, Macmillan Publishing Company, New York, 1985, p 28).

[0012] Surprisingly, it has now been found in patients at frequent medication that once daily oral administration of a direct factor Xa inhibitor with a plasma concentration half life time of 10 hours or less demonstrated efficacy when compared to standard therapy and at the same time was as effective as after twice daily (bid) administration.

[0013] The present invention relates to the use of an oral dosage form of a direct factor Xa inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of a thromboembolic disorder administered once daily for at least five consecutive days, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.

[0014] In a preferred embodiment, the present invention relates to 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophenecarboxamide (I), a low molecular weight, orally administrable direct inhibitor of blood clotting factor Xa (see WO-A 01/47919) as the active ingredient.

[0015] Compound (I) is an active site directed, competitive, direct factor Xa inhibitor [E. Perzborn, J. Strassburger, A. Wilmen, J. Pohlmann, S. Roehrig, K.-H. Schlemmer, A. Straub; J Thromb Haemost 2005 ; DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x]. (I) acts directly on factor Xa, that means independently from a cofactor (such as Antithrombin III, the co-

factor of heparins). The antithrombotic effect is attributed to the inhibition of factor Xa.

[0016] Furthermore, (I) binds to the active site of factor Xa in the S1- and S4 pockets [S. Roehrig et al. 228th ACS National Meeting, Philadelphia, August 22-26, 2004, MEDI-156].

[0017] For (I) a plasma concentration half life of 4-6 hours has been demonstrated at steady state in humans in a multiple dose escalation study (D. Kubitza et al, Multiple dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of Bay 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in healthy male subjects. Blood 2003, 102: Abstract 3004)

[0018] In a clinical study in patients undergoing total hip replacement (THR), the efficacy of (I) is measured by the occurrence of deep vein thrombosis (DVT) after THR surgery. According to the Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (Chest 2001; 119: 132S-175S) the DVT rate (prevalence) after THR surgery is as follows:

	Prevalence (%)	(95 % Confidence intervall)
Placebo	54.2	(50-58)
Low dose heparin	30.1	(27- 33)
LMWH *	16.1	(15-17)
* LMWH = Low Molecular Weight Heparin		

[0019] After 7 to 9 days of once daily administration of 30 mg (I) to 73 patients undergoing THR surgery, a DVT rate of 12.3 % has been observed (LMWH comparator was 16.8 %). Administration of (I) was also safe and well tolerated.

[0020] The once daily dose of (I) was also compared to different doses of (I) which have been administered twice daily (bid). By comparing the total daily doses administered it could also be demonstrated that after once daily administration efficacy on one hand and major bleeding, an expected side effect on the other hand, match well the expected effects after twice daily administration (for a discussion of further details see the experimental part).

[0021] For the purpose of the present invention as disclosed and described herein, the following terms and abbreviations are defined as follows.

[0022] The term "treatment" includes the therapeutic and/or prophylactic treatment of thromboembolic disorders.

[0023] The term "direct factor Xa inhibitor" means an inhibitor that acts directly on factor Xa, independently of a cofactor (such as Antithrombin III, the cofactor of heparins). The antithrombotic effect is hereby attributed to the inhibition of factor Xa.

[0024] The term "thromboembolic disorders" includes in particular disorders as the acute coronary syndrome spectrum as ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) (also known as Q-wave MI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) (also known as Non Q-wave MI) and unstable angina (UA), as well as stable angina pectoris, vascular re-occlusions and restenoses after angioplasty or aorto-coronary bypass, peripheral arterial occlusion disorders, pulmonary embolisms, or deep vein thromboses, renal thrombosis, transitory ischaemic attacks and stroke, inhibition of tumor growth and development of metastasis, treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) and the so-called "economy class syndrome", especially in patients with risk of venous thrombosis, atherosclerotic diseases, inflammatory diseases, as rheumatic diseases of the musculoskeletal system, Alzheimer's disease, inhibition of old-age macula-degeneration, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy and other microvascular diseases.

[0025] Included are also disorders derived from cardiogenic thromboembolism, for instance cerebral ischemic diseases, stroke, systemic embolism and ischemic attacks, especially in patients with acute, intermittent or persistent arrhythmia of the heart such as atrial fibrillation or alongside cardioversion, or in patients with valvular heart disease or artificial heart valves.

[0026] Moreover, included are also disorders derived from thromboembolic complications which can arise within patients with microangiopathic hemolytic anaemia, extracorporeal circulation such as hemodialysis, or prosthetic heart valves as well as from thromboembolic complication, e.g. venous thromboembolism in tumor patients, in particular in patients undergoing surgical interventions, chemotherapy or radiotherapy.

[0027] Preferred is the treatment of acute coronary syndrome spectrum as ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) and unstable angina, reocclusions after angioplasty or aortocoronary bypass, peripheral arterial occlusion disorders, pulmonary embolisms or deep vein thromboses, transitory ischaemic attacks and stroke.

[0028] Particularly preferred is the treatment of acute coronary syndrome spectrum as ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) and unstable angina, reocclusions after angioplasty or aortocoronary bypass, pulmonary embolisms or deep vein thromboses and stroke.

[0029] The term "oral dosage forms" is used in a general sense to reference pharmaceutical products administered orally. Oral dosage forms are recognized by those skilled in the art to include such forms as liquid formulations, granules, gencaps, hard gelatine capsules or sachets filled with granules, and tablets releasing the active compound rapidly or in a modified manner.

[0030] Tablets are preferred, in particular tablets rapidly releasing the active compound. In the context of the present invention, rapid-release

tablets are in particular those which, according to the USP release method using apparatus 2 (paddle), have a Q value (30 minutes) of 75 %.

[0031] Very particularly preferred are rapid-release tablets containing 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophenecarboxamide as active ingredient. Preparation of such tablets is for example described in PCT/04/01289.

[0032] The amount of active ingredient in the formulation will depend on the severity of the condition, and on the patient to be treated, as well as the compound employed. In the case of (I) as active ingredient, a dose of 1 to 100 mg, preferentially 2 to 50 mg, particularly preferred 5 to 30 mg can be applied.

[0033] The term "once daily" is well known by those skilled in the art and means administration of the drug once a day and includes the administration of one dosage form as well as administration of two or more dosage forms simultaneously or consecutively within a short time period.

[0034] The invention is illustrated, but in no way limited, by the following example:

Experimental part (clinical trial)

Example 1

..."

Forløbet ved Den Europæiske Patentmyndighed frem til udstedelsen af stridspatentet

Bayers oprindelige patentansøgning vedrørende det efterfølgende udstedte EP 1 845 961 indeholdt følgende krav sæt:

- "1. A method of treating a thromboembolic disorder comprising administering a direct factor Xa inhibitor no more than once daily for at least five consecutive days in an oral dosage form to a patient in need thereof, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.
2. The method of claim 1, wherein one dosage form is administered.
3. The use of an oral dosage form of a direct factor Xa inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of a thromboembolic disorder administered once daily for at least five consecutive days, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.
4. The method or use as claimed in any of Claims 1 to 3, wherein the thromboembolic disorder is ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction

(NSTEMI), unstable angina, reocclusion after angioplasty or aorto-coronary bypass, pulmonary embolisms, deep vein thromboses or stroke.

5. The method or use as claimed in any of Claims 1 to 4, wherein the oral dosage form is a rapid-release tablet.
6. The method or use as claimed in any of Claims 1 to 5, wherein the direct factor Xa inhibitor is 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide.
7. A packaged pharmaceutical composition comprising a container containing a rapid-release tablet comprising 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, said container furthermore containing instructions for using said rapid-release tablet to treat a thromboembolic disorder.
8. The packaged pharmaceutical composition of claim 7, comprising a container containing a rapid-release tablet comprising 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide, said container furthermore containing instructions for administering said rapid-release tablet at a frequency of once daily."

I forbindelse med prøvningen af Bayers ansøgning anførte Examining Division ved Den Europæiske Patentmyndighed ("EPO") i et brev af 26. juli 2010 til Bayer blandt andet følgende:

- "3 The subject-matter of claims 1, 2 and 4-6 (as dependent on claims 1-2) concerns a method of treatment of the human or animal body by therapy, which is excluded from patentability (Article 53 (c) EPC). The claims as presently formulated are thus not allowable and should be either suppressed or reworded in the form of a product for use in such a method according to Articles 54(5) EPC (Guidelines C-IV, 4.8).
- 4 Furthermore, claim 3 does not meet the requirements of Article 84 EPC in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The functional statement "wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient" does not enable the skilled person to determine which structural technical features are necessary for a compound to fall within the scope of the claim.

In a second aspect present claim 3 (and also claims 4-6 as far as they depend on claim 3) do not meet the requirements of Art. 84 because of the feature "once daily for at least five consecutive days". Some passages of the description refer to a dosage regi-

men of "no more than once daily for at least five consecutive days". This difference in the terminology conveys the impression that the subject-matter for which protection is sought in claim 3 may include dosage regimens comprising administration of more than once daily, thereby resulting in lack of clarity of claims 3-6. It is also noted that if dosage regimens of more than once daily for at least five consecutive days are not excluded from the scope of the claims then not only the once daily dosage regimen but also the bid and tid dosage regimens disclosed in **D2** would be novelty destroying for present claims 3 and 5-6 (see paragraph below). Thus, in order to meet the requirements of Art. 84 and to avoid further objections under Art. 54 EPC it is suggested to reformulate present claim 3 by including the feature "**no more than** once daily for at least five consecutive days".

- 5 The subject-matter of present claims 3 and 5-8 does not meet the requirements of the EPC with respect to novelty (Art. 54) for the following reasons.

D1 discloses factor Xa inhibitors, including the compound of present claims 6-8 (see example 44 in **D1**) for the treatment of various thromboembolic disorders. **D1** is novelty destroying for the pharmaceutical compositions of present claims 7 and 8. It is noted that the feature relating to the instructions is not regarded as a distinctive feature over pharmaceutical compositions comprising the same active agent. **D2** and **D3** also disclose the compound BAY 59-7939 in connection with the treatment of thromboembolic disease whereby they are also novelty destroying for present claims 7 and 8.

Furthermore, **D2** discloses a dosage regimen of administration of 5 mg orally once daily for 5 days. Thus, **D2** is also novelty destroying for present claims 3 and 5-6.

- 6 No inventive step (Art. 56 EPC) can be recognised for that subject-matter of the claims which is not novel, namely for that of present claims 3 and 5-8. The subject-matter of present claim 4 a dependent on claim 3 does also not involve an inventive step because it merely consist in the selection of particularly preferred embodiments which fall within the customary practice followed by those skilled in the art. Thus, the requirements of Art. 56 EPC are also not met.
- 7 The applicant is invited to file a new claims which take account of the above comments and objections."

Bayer sendte den 24. januar 2011 et tilrettet kravsæt til Examining Division og anførte herom:

"Claim Amendments

We deleted originally filed claims 1 and 2 and renumbered originally filed claim 3 as new claim 1. We included originally filed claims 5 and 6 in originally filed claim 3 (new claim 1). Furthermore, we added "no more than" to claim 3 (new claim 1) as suggested by the examiner.

We amended originally filed claim 4 (new claim 2) by deleting "method".

Furthermore, we deleted originally filed claims 7 and 8.

Novelty and Inventive step

5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide (rivaroxaban) is administered in form of a rapid-release tablet which means that nearly all rivaroxaban is available to a human patient at once and the elimination of rivaroxaban from the plasma is started.

Surprisingly, rivaroxaban can be administered no more than once daily (od) for at least five consecutive days, even though rivaroxaban has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient (see also page 3 line 15 to 18, foreign countries text) .

It is well known to a person skilled in the art that usually this half life is not sufficient for a once daily administration.

It had been demonstrated by preclinical investigations that the K_i value for free factor Xa is 0.4 nM which would be equivalent to a plasma concentration of approximately 0.17 µg/L of unbound rivaroxaban. The administration of 10 mg rivaroxaban once daily in phase II studies resulted in free plasma concentrations at trough of 0.91 µg/L which is approximately 5-fold higher than the K_i value for free factor Xa. Therefore, the offset of action can be accurately described by the elimination of rivaroxaban from the plasma which based on elimination half-lives of 11 - 13 h can be assumed between 48 - 72 h after the last intake of rivaroxaban 10 mg rapid-release tablet. This supports the once-daily dosing regimen for rivaroxaban.

The data mentioned on page 13 table 1-1 and page 13 line 2 to 5 clearly demonstrate the efficacy of od administration of rivaroxaban, namely fewer occurrence of composite endpoint events, i.e. fewer cases of DVT, PE or death compared to untreated conditions, and in the range of standard therapy (see 30 mg dose od and bid). Furthermore, the od administration is surprisingly perfect in line with twice daily (bid) administration.

By comparing the total daily doses administered it could also be demonstrated that after once daily administration efficacy on one hand and major bleeding, an expected side effect on the other hand, match well the expected effects after twice daily administration (page 4 line 20 to 22). The data mentioned on page 14 table 1-2 and page 14 line 3 to 5 clearly demonstrate the safety of od administration of rivaroxaban (see

30 mg dose od and bid). The occurrence of any major bleeding events is low, approximately in the range of standard therapy and again perfectly in line with results from bid administration.

The dose form and the use mentioned in the present application are not mentioned in detail in the prior art, i.e. D2 and D3. Furthermore, looking at the half life of rivaroxaban it is surprising that administration of rivaroxaban as rapid-release tablet once daily is sufficient for the therapy. Therefore, the present application shows novelty and an inventive step.

...

We claim [rettelsesmarkeringer udeladt]

1. The use of a rapid-release tablet of 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide for the manufacture of a medicament for the treatment of a thromboembolic disorder administered no more than once daily for at least five consecutive days, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient.
2. The use as claimed in Claim 1, wherein the thromboembolic disorder is ST Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI), Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI), unstable angina, reocclusion after angioplasty or aorto-coronary bypass, pulmonary embolisms, deep vein thromboses or stroke."

Examining Division svarede den 2. april 2012 Bayer som følger:

- "1 Present claims 1 and 2 are in agreement with Art. 123(2) EPC and also overcome the objections as to lack of novelty raised in the previous communication (Art. 54 EPC). In particular, **D2** discloses oral doses of rivaroxaban for 5 days with food. However, the document does not disclose administration in the form of tablets.
- 2 The amended claims are also considered to involve an inventive step (Art. 56 EPC) and could provide the basis for the grant of a patent.

It is however noted that present claim 1 does no longer relate to direct factor Xa inhibitors, whereby the feature referring to "said inhibitor", namely "wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of..." introduces some obscurity as concerns the scope of the claim (Art. 84 EPC).

In order to remove the above deficiency the following formulation is suggested for claim 1:

"The use of a rapid-release tablet of the compound 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophenecarboxamide for the manufacture of a medicament for the treatment of a thromboembolic disorder administered no more than once daily for at least five consecutive days, wherein said compound has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient".

Bayer accepterede Examining Divisions forslag, jf. Bayers brev af 26. september 2012, og ændrede kravsettet i overensstemmelse hermed. Patentet blev herefter udstedt med det ændrede kravset.

Bayer har for landsretten indleveret en skriftlig erklæring af 18. juli 2024 fra Dr. Gabriele Handke-Ergüden, som på Bayers vegne besvarede Examining Divisions indsigelser og underskrev de ovennævnte breve. I erklæringen er anført blandt andet:

- "9. I understand from Bayer's attorneys in Sweden that the counterparties in the legal proceedings in Sweden concerning the infringement and validity of the Patent argue that the claim amendment insofar as it concerns the inclusion of "rapid-release tablet" (original claim 5) into the new claim 1 was made to meet the requirements of novelty (Art. 54 EPC) and inventive step (Art. 56 EPC). That is incorrect.
10. The feature "rapid-release tablet" consists of two parts, namely "rapid-release" and "tablet". As seen in the section under the heading "Novelty and Inventive step" in Bayer's reply to the communication from the Examining Division (Annex 4), the rapid release of rivaroxaban (first paragraph of said section), together with rivaroxaban's short half-life (second paragraph of said section), was relied on by Bayer to support novelty (Art. 54 EPC) and inventive step (Art. 56 EPC). The same is clear from the other paragraphs of said section.
11. The inclusion of "tablet" in the new claim 1 was a consequence of the claim amendments made to ensure support in the application as filed (cf. Art. 123(2) EPC). As "rapid-release" was only disclosed clearly and unambiguously with "tablet" in the original claim 5 and in the application as filed (see e.g. page 10 rows 6-9 in the application as filed), the amendments were made by simply merging the claims. Based on my experience as a European Patent Attorney, this is a common and straightforward way of amending claims to ensure support in the application as filed. The inclusion of "tablet" in the new claim 1 was thus made to ensure support in the application as filed pursuant to Art. 123(2) EPC when amending the claims by including the "rapid-release" feature in combination with the short half-life in the new claim 1."

Den efterfølgende indsigelsessag ved Den Europæiske Patentmyndighed

I Bayers indlæg af 16. november 2016 i indsigelsessagen for Opposition Division ved EPO fremgår af pkt. 120:

“Regarding the calculation of the half life, the Opposed Patent in para. [0009] refers to p. 27 of the 7th edition (1985) of the standard pharmacology textbook Goodman and Gilman's THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, which in its penultimate para. defines the usually reported half life as the “*terminal log-linear rate of elimination*” (see **D9a**, p. 27, right col., penultimate para., last 4 lines). In general, the skilled person has no difficulties in determining plasma concentrations and calculating the half life of chemical compounds such as rivaroxaban. Methods employed to this end, such as HPLC and MS, were routine for the skilled person and formed part of his common general knowledge. The opponents have not substantiated why plasma concentration determination should not have been possible at the effective filing date of the Opposed Patent. Patentee submits that this clearly was the case.”

Opposition Division fandt ved afgørelse af 30. april 2018, at patentet skulle opheves som følge af manglende opfindelseshøjde, jf. Den Europæiske Patentkonventions artikel 56.

Ved afgørelse af 27. oktober 2021 (T 1732/18) tilsidesatte EPO's Technical Board of Appeal Opposition Divisions afgørelse af 30. april 2018 og opretholdt patentet i dets helhed. Appellkammeret fandt i den forbindelse, at der ikke var tale om utilladelig udvidelse, jf. patentkonventionens artikel 100, litra c, og artikel 123, stk. 2, og at betingelserne om nyhed, jf. artikel 100, litra a, artikel 52, stk. 1, og artikel 54, beskrivelse, jf. artikel 100, litra b, samt opfindelseshøjde, jf. artikel 100, litra a, artikel 52, stk. 1, og artikel 56, var opfyldt.

Af afgørelsen af 27. oktober 2021 fremgår blandt andet:

“Reasons for the Decision

...

2. Patent in suit
 - 2.1 The patent in suit (see paragraph [0001]) relates to the field of blood coagulation, in particular to a medicament and dosage regimen for treating thromboembolic disorders by administering a direct factor Xa inhibitor.
 - 2.2 Factor Xa plays an important part in blood coagulation. The activated serine protease Xa cleaves prothrombin to thrombin. The resulting thrombin cleaves fibrinogen to the coagulant fibrin. Thrombin is also a potent effector of platelet aggregation (see the patent in suit, paragraph [0002]).

- 2.3 According to claim 1 as granted, the envisaged treatment is once-daily administration (see point 3.1 below), for at least five consecutive days, of a rapid-release tablet of the direct factor Xa inhibitor rivaroxaban.
- 2.4 This dosage regimen is backed up by data from a clinical phase II dose guiding study with 642 patients undergoing elective primary total hip replacement (see the patent in suit, paragraphs [0035] to [0045]). The objective of the study was the assessment of safety, tolerability and efficacy of rivaroxaban at different oral doses (od and bid) compared with subcutaneously administered enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism (VTE).
3. Claim construction
 - 3.1 Dosage regimen
 - 3.1.1 According to claim 1 as granted, the medicament is to be administered for at least five consecutive days. This can only mean that the medicament is to be administered on consecutive days, and therefore at least once daily. Since the claim also requires that the medicament is to be administered no more than once daily, the dosage regimen defined in claim 1 is once-daily administration.
 - 3.1.2 Once-daily administration as conventionally understood includes the administration, once a day, either of just one dosage form or of two or more dosage forms simultaneously or consecutively within a short time period. This is also how the term is understood in the application as filed (see page 10, lines 18 to 20) and the patent in suit (see paragraph [0033]).
 - 3.2 Plasma concentration half-life
 - 3.2.1 It was a subject of dispute whether the claim feature "*wherein said compound has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient*" is redundant or has a delimiting effect.
 - 3.2.2 In claim 1 of the application as filed, the definition of the drug compound had a broader scope ("a direct factor Xa inhibitor, wherein said inhibitor has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient").

The application states that rivaroxaban is a preferred embodiment of such compounds (see page 3, lines 19 to 30 and claim 6 as filed). While claim 1 as granted is restricted to the preferred embodiment rivaroxaban, it still recites the feature in question relating to plasma concentration half-life.
 - 3.2.3 The respondents argued that this feature must be regarded as limiting since it was not inherent to the compound and the half-life requirement would not inevitably be met by all patients, in particular not by elderly patients (see D8, page 2: "After procedure";

D23: page 413, column 1, paragraph 2 and D108: page 413, column 2, lines 2-7; all reporting that the half-life of rivaroxaban is 5 to 9 hours in healthy subjects aged 20 to 45 years and 11 to 13 hours in the elderly). This mattered all the more because the thromboembolic disorders to be treated were especially relevant in the elderly.

- 3.2.4 The appellant submitted that the half-life parameter merely served to characterise the class of drug compounds under consideration. Thus, it was redundant in granted claim 1, which had been restricted to one specific compound (rivaroxaban). The only half-lives known for rivaroxaban in humans at the effective date of the patent had been reported to be well below ten hours.
- 3.2.5 For a skilled person considering the wording of claim 1, the question of what would be required to comply with the claim feature defining a plasma concentration half-life of ten hours or less would indeed arise. In these circumstances, it would be logical to consult the description to establish the context in which this feature occurs.
- 3.2.6 According to paragraph [0001] of the patent in suit, the active compounds envisaged for treating thromboembolic disorders are direct factor Xa inhibitors which have "a plasma concentration half-life indicative of a bid or tid administration interval, e.g. of 10 hours or less", but, nevertheless, these compounds are to be administered once daily.

Thus, it is apparent to the reader that the patent uses the half-life parameter to describe a group of drug compounds envisaged for the invention.

It is also mentioned that the plasma concentration half-life of rivaroxaban was found to be four to six hours in the participants of a multiple-dose escalation study (see paragraphs [0014] and [0017] of the patent specification, referencing document D2). According to the context given in the patent, rivaroxaban therefore meets the half-life criterion.

Based on its presentation in the patent in suit, it cannot be inferred that the half-life parameter is supposed to be an absolute criterion (i.e. that the half-life is required to be ten hours or less in all humans or in all patients with thromboembolic disorder under any circumstance). Nor can it be inferred that the plasma concentration half-life has any relevance for the implementation of the treatment in individual patients.

- 3.2.7 Since claim 1 is restricted to rivaroxaban, characterised in the description as having a half-life of four to six hours, and no other intended meaning of the feature is apparent from the context given in the patent, the feature "*wherein said compound has a plasma con-*

centration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient" is redundant.

...

Novelty in relation to D1

- 5.6 Document D1 discloses compounds of a "general formula (I)" and envisages their use as anticoagulants, for the prophylaxis and/or therapy of thromboembolic disorders (D1: claims 1 and 10). Rivaroxaban is a preferred compound (D1: claim 7, paragraph [0145]). According to D1 (paragraph [0367]), all customary administration forms are suitable, including tablets.
- 5.7 While some of the relevant features are thus disclosed in different passages of the document, the respondents failed to identify direct and unambiguous specific disclosure in D1 of all the mandatory technical features of claim 1 of the patent in suit in combination (i.e. rapid-release tablets of rivaroxaban, administered no more than once daily for at least five consecutive days and showing a clinical benefit in a thromboembolic disorder).
- 5.8 The further passages of D1 relied on by the respondents either do not add any information (paragraph [0355] is about "compounds of the general formula (a)" [*sic*] and the treatment of "disorders" in general) or merely state that it may be advisable to divide large amounts of the medicament into several administrations over the course of one day (paragraphs [0368] and [0372]). This does nothing to remedy the lack of specific disclosure of the required combination of features.

Novelty in relation to D2 and D11

- 5.9 The content of documents D2 and D11 is largely identical. Both relate to the same phase I clinical study of rivaroxaban carried out with healthy male volunteers.

Neither document discloses tablets (let alone rapid-release tablets or a clinical benefit of a once-daily dosage regimen of rapid-release rivaroxaban in the therapy or prophylaxis of thromboembolic disorders).

Accordingly, the subject-matter of claim 1 differs from the disclosure of D2 and D11 in features defining the composition and in features defining the therapeutic application.

- 5.9.1 The mere assumption that tablets may well have been used in the study of D2/D11 does not meet the standard of direct and unambiguous disclosure in the prior art.
- 5.9.2 The clinical study described in D2/D11 was a preliminary phase I study carried out with healthy subjects. It was not designed to test

the efficacy and safety of a specific dosage regimen in subjects requiring prophylactic or therapeutic anticoagulant treatment.

The board concurs with the appellant that the group of candidates eligible for prophylactic treatment with anticoagulants does not include healthy subjects. There has to be a reason, i.e. some risk factor for thromboembolism, to justify prophylactic treatment with a medicament which may potentially cause major bleeding as a severe adverse effect. Hence, claim 1 of the patent in suit, even where it relates to prophylactic treatment, does not encompass the treatment of healthy subjects.

Clinical efficacy is only determined in phase II and phase III studies. A phase I study limited to the initial testing of a range of doses on healthy subjects to obtain certain base parameters cannot establish the clinical efficacy of a dosage regimen for treating patients with pathology.

Also, the established absence of bleeding complications in healthy subjects treated with the drug (as reported in D2/D11) is not sufficient by itself to justify the conclusion that the same treatment is safe for patients with pathology. As credibly set out by the appellant, susceptibility to bleeding or potential causes of bleeding are exclusion criteria for a phase I anticoagulant trial (see the statement setting out the grounds of appeal, page 41, point (119); D110: page 14, second paragraph and D122: point 55). As a consequence, the absence of bleeding in the subjects of a phase I trial would be expected but would not necessarily be indicative of clinical safety in patients. On the other hand, if bleeding nevertheless occurred, this would indicate a serious safety problem.

Conclusion on novelty

- 5.10 For these reasons, the subject-matter of claim 1 as granted is novel relative to the disclosure of documents D1, D2 and D11. The same conclusion applies to dependent claim 2.
- ...
- 8. Sufficiency of disclosure (Article 100(b) EPC)
- 8.1 The respondents' objections regarding insufficiency of disclosure cannot succeed for the following reasons.
- 8.2 Objections regarding the scope of the terms used in claim 1
- 8.2.1 The respondents' objections concerning the skilled person's (lack of) understanding of the terms "rapid-release tablet" and "thromboembolic disorder" come down to an alleged lack of clarity (Article 84 EPC) rather than insufficiency of disclosure since, at most, the boundaries of these terms might be in doubt. As both terms appear in claim 1 as granted, this ground for objection cannot be dealt with in opposition appeal proceedings (see Enlarged Board of Appeal decision G3/14, OJ EPO 2015, A102).

- 8.2.2 Both terms are, in any case, readily understood. The widely used and accepted term "thromboembolic disorder" in claim 1 is understood, without any need for consulting the description, as any condition that promotes or increases the risk of intravascular thrombus formation, which may lead to thromboembolic events (as a piece of a thrombus can detach as an embolus, which can travel through the circulation and lodge somewhere else as an embolism). "Rapid-release tablet" (also referred to as "immediate-release tablet") is a well-known term of art.

8.3 Objections regarding lack of guidance

8.3.1 Preparation of rapid-release tablets

Indeed, rapid-release (or immediate-release) tablets are one of the most common dosage forms in the field of pharmacy (see also D4: page 410, right column). There is no reason to doubt that a person of ordinary skill in the art would be able to prepare rapid-release tablets on the basis of common general knowledge and routine measures. Specific instructions in the application/patent are not required.

8.3.2 Dosage frequency

As set out above (see point 3.1), claim 1 requires that the tablets be administered once daily. Hence, it is not necessary that the patent and the underlying application provide data in support of dosage regimens that involve less frequent dosing.

8.3.3 Dosage range

The respondents' arguments that claim 1 ought to indicate a dosage range and that efficacy may be lacking at low doses cannot succeed either.

The dosage regimen in claim 1 is characterised by once-daily administration (implicitly of an adequate dose, see also point 8.4.1 below) of rivaroxaban in rapid-release form. While claim 1 does not specify a dosage range, the person skilled in the art would be well aware that there must be, in practice, a lower dosage limit to ensure efficacy and an upper limit to ensure safety, and that these can be determined by appropriate clinical studies within the ordinary scope of ability of a skilled person. Hypothetical "literal" embodiments involving doses clearly outside the scope of practical application would not be regarded as being covered by the claims. The description of the patent in suit also provides some reference points with regard to dosing (see paragraph [0032] and example 1).

This situation is different from the situation examined in decision T 1038/14 (cited by respondent 14).

...

The conclusions drawn in case T 1038/14 on the basis of a different situation are not pertinent to the current case. Firstly, it is implicit that only safe and effective doses can provide clinical treatment. Secondly, the respondents did not provide evidence to doubt that the favourable dose range can be determined by usual means without undue burden.

8.3.4 Plasma concentration half-life

As established in section 3.2 above, the treatment defined in claim 1 does not include any mandatory step of verifying the plasma concentration half-life of rivaroxaban in the individual patient being treated and/or adjusting this parameter to keep within certain limits. Hence, there is no basis for an objection of insufficient disclosure in this regard.

8.4 Objections regarding lack of support for the therapeutic indication ...

8.5 For these reasons, the ground for opposition under Article 100(b) EPC does not prejudice maintenance of the patent as granted.

9. Inventive step (Articles 100(a), 52(1) and 56 EPC)

9.1 The technical background and content of the patent in suit are summarised in section 2. above.

Starting point in the prior art

9.2 At the priority date, the entirety of published clinical data on rivaroxaban was phase I data. It was common ground that the conference abstracts D2 and D11 represented the closest prior art.

9.3 The content of D2 and D11 is largely identical.

Both relate to the same clinical study, namely the appellant's own placebo-controlled phase I clinical trial of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy male subjects. This was a multiple-dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety and pharmacokinetics of rivaroxaban, in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases.

The oral doses given were 5 mg once daily, twice daily or three times daily; or 10 mg, 20 mg or 30 mg twice daily for five days.

Distinguishing technical features and alleged technical effects

9.4 Both D2 and D11 mention the investigated drug compound only by its internal project code name "BAY 59-7939". The appellant's argument that D2/D11 do not provide enabling disclosure of the active compound does not succeed since the person skilled in the

art would have found no difficulty in looking up the chemical identity and preparation of "BAY 59-7939" in the appellant's further publications on this compound.

As this was a recent development, only a limited number of publications would have had to be viewed.

D16 (entitled: "In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 - an oral direct factor Xa inhibitor") indicates the chemical name and structure of "BAY 59-7939" (see D16: page 515, left column, first paragraph and Figure 1). D1 is the basic patent application disclosing its synthesis (see D1: claim 7 and example 44). Thus, the specific choice of the factor Xa inhibitor is not a technical feature distinguishing the claimed subject-matter from the disclosure of D2/D11.

- 9.5 As already determined in the context of novelty assessment (see point 5.9 above), D2/D11 neither disclose the use of tablets nor do they establish the clinical benefit of any specific dosage regimen of rivaroxaban in the therapy or prophylaxis of thromboembolic disorders. The release properties of the dosage form and the dosing frequency are functionally linked and together constitute the dosage regimen.
- 9.6 Thus, the features distinguishing the subject-matter of claim 1 from the disclosure of D2/D11 are the use of tablets and the medical use achieved with a specified dosage regimen (namely, once-daily dosing of rapid-release rivaroxaban for at least five consecutive days).
- 9.7 Tablets are a conventional dosage form. The appellant did not base its reasoning in favour of inventive step on the choice of tablets over other dosage forms (e.g. capsules).
- 9.8 The proposed dosage regimen involving once-daily administration of rapid-release rivaroxaban has the alleged benefits of providing safe and effective treatment as well as patient convenience (patent in suit: paragraphs [0009] and [0012] and example 1).

Objective technical problem and solution

- 9.9 The objective technical problem may thus be defined as providing a safe, effective and convenient oral dosage regimen of "BAY 59-7939" (i.e. rivaroxaban) for the prophylactic and therapeutic treatment of thromboembolic disorders.
- 9.10 The views of the parties diverged on the question of which of the above-named technical effects should be included in the formulation of the objective technical problem.
- 9.11 Some respondents contested that efficacy and safety should form part of the technical problem:

- According to respondents 7 and 10, claim 1 did not indicate a limiting dosage range that ensured the safety and efficacy of the treatment across the scope claimed.

- According to respondent 6, example 1 of the patent in suit did not credibly demonstrate the safety of the treatment in light of the disclosure of D110d (relating to a phase II study of razaxaban).

9.12 As mentioned above, the medical indication "for the treatment of a thromboembolic disorder" in claim 1 implies that the treatment provided by the medicament and dosage regimen fulfils its purpose, i.e. that it is safe and effective. Embodiments that do not achieve this are not encompassed by the claim. The respondents' concerns under point 9.11 are thus an issue under sufficiency of disclosure rather than inventive step, and are dealt with in points 8.3.3 and 8.4 above.

9.13 According to the appellant, it was not justified to include patient convenience in the formulation of the objective technical problem. Since no patient had been known to have taken rivaroxaban in any dosage regimen, there was no baseline patient convenience measure at the priority date, and it would have been too early to have patient convenience as a goal at the priority date of the patent.

9.14 The board takes the view that it is appropriate to include patient convenience in the formulation of the objective technical problem since this is an evident benefit obtained by the claimed subject-matter.

As acknowledged in the patent in suit (see paragraph [0009]), a once-daily dosage regimen is favourable in terms of the generally desirable goal of patient convenience and the resulting improved compliance.

The technical problem as defined in point 9.9 above does not translate into a requirement that patient convenience be improved over an implied existing dosage regimen or that the aspect of convenience be prioritised over efficacy and safety. Mentioning convenience in the objective technical problem is not a pointer to the solution, either, since different measures contributing to convenience might have been considered.

9.15 According to respondent 13, the objective technical problem should in addition to convenience include the requirement that a sustained-release form be avoided, as this was a further advantage mentioned by the appellant in its statement setting out the grounds of appeal.

9.16 This suggestion would, however, introduce a pointer to the solution (the subject-matter of claim 1) by implying that an immediate-release form should be used.

- 9.17 For these reasons, the board considers the objective technical problem defined in point 9.9 above to be correct.
- 9.18 In view of the known clinical data, the board also considers that the objective technical problem is credibly solved by the subject-matter as defined in claim 1 (see the comments made in section 8 above in the context of sufficiency of disclosure).

Obviousness of the solution

- 9.19 Based on D2/D11 stating that rivaroxaban was a direct factor Xa inhibitor and in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases, the person skilled in the art would have had a general expectation that this drug could provide clinical efficacy for this indication. D2/D11 also reports preliminary favourable results regarding safety in healthy subjects. Thus, there was agreement among the parties that the skilled person would have made the transition from phase I to phase II clinical testing.
- 9.20 The issue to be decided under obviousness is whether the skilled person would have had an incentive and reasonable expectation of clinical success regarding the specific regimen defined in claim 1, i.e. once-daily dosing of rapid-release rivaroxaban for at least five consecutive days, in patients, i.e. subjects at heightened risk for thromboembolism.

No pointer in D2/D11

- 9.21 The respondents argued that the disclosure of D2/D11 was consistent with rapid-release dosing. Abstracts D2/D11 also taught that pharmacodynamic effects were still present after 12 hours.

While half-life was usually a guiding factor for determining dosing frequency, the importance of using pharmacodynamic data obtained in phase I trials was also generally recognised. After the phase I study described in D2/D11, the skilled person would not have ruled out once-daily dosing (in any case a desirable goal in terms of patient convenience and compliance) as a viable regimen since no discouraging results had been observed.

In addition, it was known from the pre-published review article D6 that short-term direct inhibition of factor Xa could lead to a sustained downstream biological action and that the therapeutic window of direct factor Xa inhibitors was expected to be relatively large in comparison to other anticoagulants (see D6: page 153, left column, last paragraph and page 154, left column, second paragraph).

- 9.22 The board considers that the disclosure of D2/D11 by itself, or in light of common general knowledge, would not have provided motivation to the person skilled in the art to pursue clinical testing of a once-daily regimen of rapid-release rivaroxaban in patients, for the following reasons.

- 9.22.1 The abstracts D2/D11 relate to a phase I study in healthy volunteers. This was a multiple dose escalation study following up on a phase I single dose escalation study with healthy volunteers (in turn described in abstracts D3 and D12, both relating to the same single dose study).

At the effective date of the patent in suit, it had not been shown that rivaroxaban was safe and effective in patients, i.e. subjects requiring therapeutic or prophylactic anticoagulant treatment (see also point 5.9.2 above). Neither had this been shown for the class of direct-acting oral factor Xa inhibitors in general.

Solving the objective technical problem thus involved providing a dosage regimen for rivaroxaban's first medical use in patients. The current case differs in this aspect from the typical situation in other "dosage regimen cases", where development is based on established therapeutic uses of the drugs concerned.

- 9.22.2 Due to ethical and safety concerns, the person skilled in the art would have adopted a cautious attitude regarding the set-up of first-time dose-ranging clinical studies of a novel anticoagulant in patients since the risk of both bleeding and thrombosis was expected to be high.

Participants in phase I anticoagulant studies are selected to exclude susceptibilities to and potential causes of bleeding. The fact that no bleeding complications had been observed with rivaroxaban in healthy volunteers did not permit drawing the conclusion that the drug would be safe in patients with pathology.

It was known, for instance, that the phase II trial for the direct factor Xa inhibitor razaxaban had revealed serious safety concerns despite positive phase I results (see D110d and D77: page 69, first paragraph).

Before the publication of phase II data, nothing was known about the therapeutic window of rivaroxaban.

The therapeutic window of anticoagulants can be narrow, since the same mechanism is responsible for the therapeutic effect (anticoagulation) and the potentially lethal side effect of bleeding. There would have been legitimate concerns that fluctuations in drug concentration might result in either excessive bleeding (due to overdosing) or thromboembolism (due to underdosing).

- 9.22.3 The skilled person would, therefore, have pursued an approach that minimises such fluctuations. To avoid over- or underdosing, they would have considered the half-life of the drug, as this was, in common general knowledge, the fundamental factor in determining dosing frequency (see also paragraph [0010] of the patent in suit citing D14; D14: page 89, final paragraph; and D9, page 26, paragraph bridging left and right columns).

On this basis, the skilled person would have wanted to select a dosage form and frequency that compensated for rivaroxaban's short half-life (four to six hours according to D2/D11 or three to four hours according to D3/D12).

Considering the short plasma concentration half-life of rivaroxaban known from D2/D11 and D3/D12, the person skilled in the art would have expected that twice- or thrice-daily dosing, or else the use of a sustained-release formulation (with the added advantage of less frequent dosing, i.e. better convenience), would be required for maintained efficacy and safety.

- 9.22.4 In summary, the serious concerns about safety in the case of a new anticoagulant did not warrant a "try-and-see" attitude for the dosage regimen, and the known, relatively short, half-life of rivaroxaban would not have supported an expectation of success with regard to once-daily dosing of rapid-release rivaroxaban.
- 9.22.5 The study design (see point 9.3 above) also suggests that the phase I dose escalation study described in D2/D11 was performed in anticipation of a bid dosage regimen in subsequent phase II studies, as the vast majority of doses tested were bid and the only od dose included was the initially tested lowest starting dose (5 mg). In dose escalation studies, the doses are tested in order of increasing strength. The skilled person would have been aware that the study design followed the usual practice of starting with a very low dose as a safety precaution or subtherapeutic control regimen and would not have regarded the inclusion of a low od dose as an indication that this regimen was expected by the authors of the phase I study to have clinical relevance as a therapeutic dose.
- 9.22.6 As far as the relevance of pharmacodynamic data is concerned, it was not known at the priority date which level of a pharmacodynamic effect in which assay would be required to achieve both clinical efficacy (in preventing thrombosis) and safety (in avoiding bleeding) as these clinical correlations can only be established in trials on patients. At most, the pharmacodynamic effect of factor Xa inhibition, being the direct and selective action of rivaroxaban, might have been taken into consideration.
- 9.22.7 The statements in D2 and D11 that relevant changes in the pharmacodynamic parameters were still present after 12 hours or (in D11: sentences 12 and 13) that factor Xa inhibition effects were maintained for 8 to 12 hours at the 5 mg od dose, and "-12 hours" at the 10 mg bid, 20 mg bid and 30 mg bid doses cannot change the conclusions based on general safety considerations and half-life.

This is because it is not possible to infer from these statements that the effects observed would be maintained for longer than 8 to 12 hours and would also suffice to maintain the required level of an-

ticoagulation in a patient at risk of thromboembolism over 24 hours.

- 9.22.8 Document D6 is a review article (published four years before the priority date of the patent) based on preclinical data of early drug candidates in the class of direct factor Xa inhibitors, not including rivaroxaban. The remarks in document D6 cited by the respondents relate to direct factor Xa inhibitors in general and do not include any specific quantitative data for rivaroxaban. On this general and rather speculative basis, the person skilled in the art could not have formed a reasonable expectation that rivaroxaban would show long-sustained efficacy and have a therapeutic window sufficiently broad to enable once-daily administration of a rapid-release form.

No pointer in D15/D17

- 9.23 The respondents also argued that the disclosure of the complementary documents D15/D17 (especially the statement that a sustained effect of BAY 59-7939 on thrombin generation for up to 24 hours had been observed) would have provided the skilled person seeking to solve the objective technical problem with an expectation of success regarding once-daily dosing of rapid-release rivaroxaban.
- 9.24 The board arrives at a different conclusion for the following reasons:
- 9.24.1 Like D2 and D11, documents D15 and D17 are conference abstracts. Both relate to a further phase I study, in this case a single-dose study of rivaroxaban (BAY 59-7939) that examined thrombin generation in healthy subjects. This effect was investigated in a placebo-controlled, randomised crossover study in which twelve healthy volunteers received a single 5 mg or 30 mg dose of rivaroxaban. Several assays relating to thrombin generation were carried out, including endogenous thrombin potential (ETP), platelet-induced thrombin generation time (PITT) and platelet-induced clotting time (PICT). Both D15 and D17 state that a single 30 mg dose exerted a sustained effect "on thrombin generation" (D15: sentence 10) or "in some assays of thrombin generation" (D17: sentence 9) for up to 24 hours. The results observed in the individual assays are shown in D17 (for 2 and 12 hours post dose).
- 9.24.2 According to the study design of D15 and D17, these parameter values were determined in healthy subjects.

No information is provided on their potential correlation with clinical efficacy and safety in patients requiring anticoagulant treatment (whose system may be in a hypercoagulable state different from that of healthy subjects) or on relevant threshold values or ranges of these parameters.

9.24.3 The respondents did not provide any evidence of known correlations or threshold values which would have permitted the person skilled in the art to conclude from the study results reported in D15/D17 on the clinical efficacy and safety of rivaroxaban doses in patients, let alone decide on a dosage regimen including frequency of administration. The skilled person had no reason to assume that the data and statements in D15/D17 were incorrect. However, owing to a lack of an established correlation of the assay parameters with clinically relevant effects (thrombosis and bleeding), it would not have been possible to make any predictions regarding dosing frequency on this basis.

9.24.4 The respondents also relied in their reasoning on several post-published documents (D91, D103, D106 and D108) for interpretation of D15/D17. D106 is the full paper relating to the study of D15/D17 (published four years after the abstracts).

All of these post-published documents contain statements made by their authors with hindsight, after the clinical success of rivaroxaban had been proven.

In this context, it appeared plausible that the thrombin generation data from the study of D15/D17 was consistent with the general concept of once-daily administration.

As these documents (and the larger context they were based on) were not available to the person skilled in the art before the priority date, it is not permissible to use them to interpret the statements and data provided in the abstracts D15/D17.

9.24.5 For these reasons, the skilled person could not have derived a teaching or expectation of success from the data reported in D15/D17 that would have provided them with the specific motivation to explore once-daily dosing of a rapid-release form of rivaroxaban in subsequent phase II studies in patients.

Phase II testing would not necessarily have led to the invention

9.25 The respondents argued, in one approach, that in the course of phase II testing, routine assessment for determining the therapeutic window would have revealed that once-daily dosing was feasible.

9.26 This approach does not succeed because:

- The relevant state of the art for the assessment of inventive step is the state of the art publicly available at the effective date of the patent rather than the inventors' own subsequent research results.
- Once the decision to continue with phase II studies had been taken, there was no pre-determined path which would inevitably have led the skilled person to the dosage regimen defined in claim 1.

- 9.26.1 As set out above (see points 9.22, 9.24), it would not have been obvious, based on the publicly available phase I data, to include an od regimen of rapid-release rivaroxaban.
- 9.26.2 Also, the skilled person setting up a phase II clinical trial of a new anticoagulant was not in a routine "try-and-see" situation. Without a reasonable expectation of success with regard to clinical efficacy and safety, the mere wish for patient convenience would not have been sufficient as an incentive for testing an od regimen of a rapid-release form of the drug.
- 9.26.3 The information leading to the claimed subject-matter would thus have had to be acquired by the skilled person's own subsequent research.
- 9.26.4 Even after finding an unexpectedly wide therapeutic window in a study exclusively testing bid or tid regimens, or sustained-release regimens included for patient convenience, the skilled person would not inevitably have taken the decision to switch the dosing frequency. They might just as well have continued clinical development with one of the tested bid, tid or sustained-release regimens that looked most promising in terms of safety and efficacy.
- 9.27 For these reasons, the subject-matter of claim 1 of the main request involves an inventive step within the meaning of Article 56 EPC. The same conclusion applies to the dependent claim."

Kendt teknik

Den kendte teknik i relation til EP 961 omfatter blandt andet det, som før prioritetssdagen var offentliggjort, om kliniske fase I-forsøg med rivaroxaban (BAY 59-7939) udført af D. Kubitza m.fl., bestående af dels et enkeltdosis eskaleringsforsøg ("Kubitza SD-forsøget"), dels et multidosis eskaleringsforsøg (herefter "Kubitza MD-forsøget").

Resultaterne af Kubitza-forsøgene blev præsenteret på Congress of the American Society of Hematology i 2003 ("ASH-kongressen") og 8th International Congress on Thrombosis i 2004 ("ICT-kongressen") i form af to posters ("Kubitza SD Poster" og "Kubitza MD Poster") og to abstracts, som var dokument D2/D11 og D3/D12 i Technical Board of Appeals afgørelse ("Kubitza MD Abstract" og "Kubitza SD Abstract"). De Kubitza-abstracts, som blev præsenteret på de to kongresser, var stort set identiske, og der sondres derfor ikke mellem dem i det følgende. Da parterne i de foreliggende sager navnlig har fokuseret på det materiale, som blev præsenteret på ASH-kongressen, er det hovedsageligt dette materiale, som omtales i det følgende.

Af Kubitza SD Abstract, der har overskriften "Abstract# 3010, Poster Board #Session: 230-III, Single Dose Escalation Study Investigating the Pharmacody-

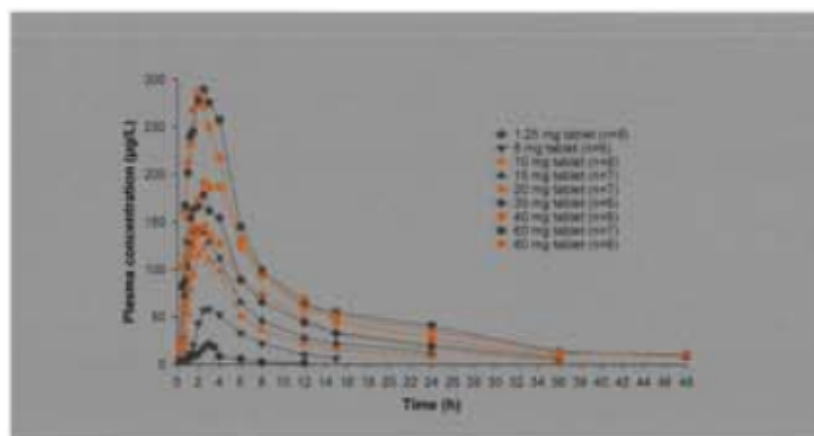
namics, Safety, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939 an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor in Healthy Male Subjects”, fremgår blandt andet:

“BAY 59-7939 is an innovative, oral, direct Factor Xa inhibitor in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. In this single-blind, placebo-controlled, dose escalation trial, 103 healthy men received 1.25 to 80 mg of BAY 59-7939 under fasting conditions as tablet, or a 5 or 10 mg doses as oral solution. Full pharmacodynamic (PD) profiles (Factor Xa inhibition, PT, PTT, HepTest) were determined for 24 hours after drug administration. In addition to standard safety assessments, bleeding time and the Rumpel-Leede test were performed. Pharmacokinetics were assessed using standard parameters. All PD profiles were dose-dependent; BAY 59-7939 showed a rapid onset of action with maximal effects being observed after 2 hours. At the highest dose (80 mg), maximal Factor Xa inhibition was 60 %, accompanied by maximal changes of PT up to twice the individual baseline values. Similarly, individual maximal changes from baseline peaked at 2.3 for HepTest and 1.5 for aPTT. Standard safety parameters were unaffected, and there were no signs or symptoms of bleeding. Bleeding time was not prolonged at any dose. After administration of the oral solution, maximal plasma concentrations were observed after about 0.5 hours, followed by a fairly rapid decline leading to a terminal half-life of 3-4 hours. Lower peak concentrations of approximately 50% were observed 2 hours after administration of the tablet. However, the two formulations were comparable in terms of AUC. Increases in AUC and C_{max} were less than dose-proportionate at higher tablet doses, which is probably due to incomplete absorption as a consequence of low solubility of the drug. Pharmacodynamic and pharmacokinetic time profiles showed a close relationship with a correlation coefficient between 0.6 and 0.9, depending on the parameters used. In this study, BAY 59-7939 was safe and well tolerated across a wide range of oral doses (1.25-80 mg) with predictable dose-dependent pharmacodynamics and pharmacokinetics. These data suggest that BAY 59-7939 offers predictable anticoagulation with and excellent safety profile.”

Af Kubitz SD Poster, der har overskriften “Single Dose Escalation Study Investigating the Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939 an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor in Healthy Male Subjects”, fremgår blandt andet:

“Pharmacokinetics

BAY 59-7939 plasma concentration increased dose proportionally after administration of oral solutions and tablet doses of BAY 59-7939 up to 10



mg, and was less than dose proportional at higher doses, most likely because of low drug solubility and incomplete absorption (Figure 7).

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

Plasma concentration-time profiles showed rapid absorption after administration of the solution. Maximal plasma concentrations were achieved after 30 minutes, and $t_{1/2}$ was estimated to be 3-4 hours.

Both oral solution and tablet formulations produced similar AUC values, but flatter plasma concentration-time profiles were observed after tablet administration. C_{max} of BAY 59-7939 was reached after approximately 2 hours.

...

Conclusions

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

Af Kubitzka MD Abstract, der har overskriften "Abstract# 3004 Poster Board #-Session: 224-III Multiple Dose Escalation Study Investigating the Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939 an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor in Healthy Male Subjects", fremgår blandt andet:

"BAY 59-7939 is an innovative, oral, direct Factor Xa inhibitor in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. In this parallel-group, randomized, single-blind, placebo-controlled trial, 64 subjects received multiple oral doses of BAY 59-7939: 5 mg once daily, twice daily, or three-times daily, or 10 mg, 20 mg, or 30 mg twice daily for 5 days with food. Full profiles of all pharmacodynamics (PD) parameters (Factor Xa inhibition, PT, PTT, HepTest) were performed on days 1 and 7. In addition to standard safety assessments, bleeding time was also measured. Pharmacokinetics were assessed using standard parameters. At steady state of the highest dose, maximum Factor Xa inhibition was 70%, with maximal changes of PT up to 2.6 times the individual baseline value. Similarly, maximal changes from baseline peaked at 2.7 for HepTest and 1.7 for aPTT. There were no differences between the PD effects on day 1 versus day 7 at any dose step. Comparable pro-

files were observed for all PD parameters. Relevant changes in the PD parameters were still present after 12 hours. Standard safety parameters were unaffected and no signs or symptoms of bleeding were observed across the dose range. In addition, BAY 59-7939 did not affect bleeding time at any dose. A dose-proportional increase in AUC was seen after the first dose and at steady state. $C_{\max}$ was reached after 2.5 - 4 hours: the terminal half-life was 4-6 hours. There was no indication of undue accumulation of drug beyond steady state for all six dose regimens. This study demonstrated that BAY 59-7939 has predictable dose-dependent pharmacodynamics and pharmacokinetics without signs or symptoms of bleeding. In conclusion, oral administration of BAY 59-7939 was safe and well tolerated in doses up to 30 mg bid. "

Af Kubitza MD Poster, der har overskriften "Multiple Dose Escalation Study Investigating the Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939 an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor in Healthy Male Subjects," fremgår blandt andet:

"Conclusions

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

Posteren indeholder 7 figurer, som illustrerer de farmakodynamiske og farmakokinetiske fund.

Den kendte teknik omfatter endvidere det, som før prioritetsdagen var offentliggjort, om et klinisk fase I-forsøg udført af Harder m.fl. i et samarbejde med Bayer.. Harder-forsøget blev præsenteret på ASH-kongressen i 2003 (og på ICT-kongressen i 2004) i form et Abstract, benævnt D17 i TBA's afgørelse ("Harder Abstract"). Der er mellem parterne uenighed om, hvorvidt forsøget også blev præsenteret ved en poster ("Harder Poster") på ASH-kongressen og således er en del af kendte teknik, mens der er enighed om, at en anden poster "Harder ICT Poster", som ikke indeholder fuldstændig samme oplysninger, blev vist på ICT-kongressen. Der er enighed om, at Harder Abstract og Harder ICT Poster

er en del af den kendte teknik, mens det er omstridt om Harder Posterens er en del heraf.

Af Harder Abstract fra ASH-kongressen, der har overskriften "Abstract# 3003 Poster Board #-Session 223-III Effects of BAY 59-7939, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, on Thrombin Generation in Healthy Volunteers", fremgår:

"BAY 59-7939 is an innovative, oral, direct Factor Xa inhibitor in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Factor Xa inhibitors exert their antithrombotic effects through inhibition of thrombin generation. The effect of BAY 59-7939 on thrombin generation was investigated in this placebo-controlled, randomized, crossover study in which 12 healthy volunteers received a single 5mg or 30mg dose of BAY 59-7939. Several assays measured thrombin generation, including endogenous thrombin potential (ETP), platelet-induced thrombin-generation time (PITT), and platelet-induced clotting-time (PICT). ETP is based on the cleavage of a chromogenic substrate by thrombin after *ex vivo* stimulation of platelet rich plasma (PRP) by tissue factor (TF) [1.4 nmol] or collagen (5 µg/ml). In contrast to ETP, no activator is used in the PITT assay, in which aggregation and coagulation of PRP are photometrically recorded in a rotating plastic cuvette in the presence of low concentrations (0,1 µg.mL) of hirudin. The PICT assay in platelet-poor plasma uses Russell's viper venom to activate thrombin generation via the Factor Xa pathway.

...

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

Af den omstridte Harder Poster, der har overskriften "Effect of BAY 59-7939, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, on Thrombin Generation in Healthy Volunteers", fremgår blandt andet:

"Introduction

BAY 59-7939 is a selective, highly potent, direct Factor Xa (FXa) inhibitor that is being developed for the prevention and treatment of thromboembolic disease. It has been shown to be well tolerated at single and multiple doses up to 30 mg, and is rapidly absorbed after oral administration, with a terminal half-life of 9-12 hours.

...

Results

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

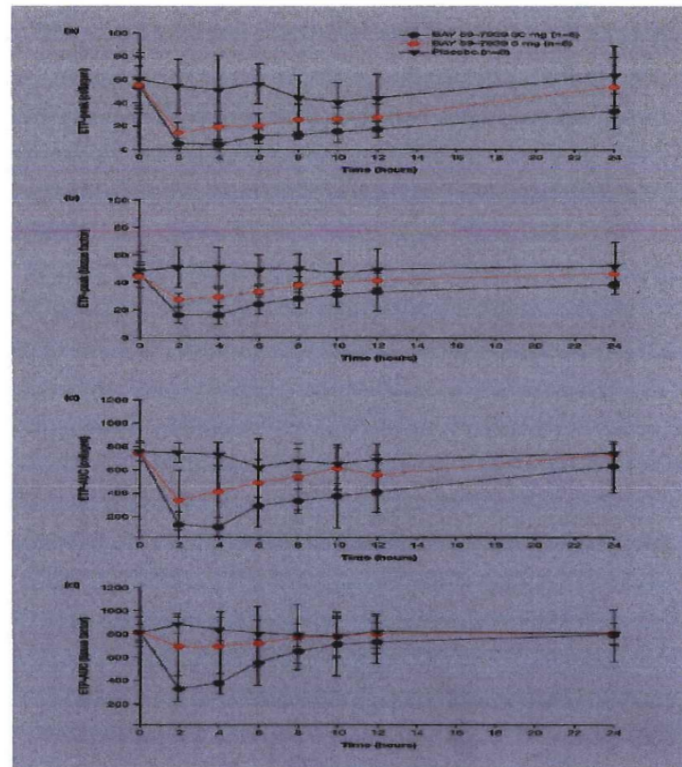


Figure 3: Inhibition of ETP-peak (a and b) and ETP-AUC (c and d) induced by tissue factor (a and c) or collagen (b and d) after administration of BAY 59-7939 or placebo (values are means $\pm$ standard deviations).

...

... The increase in PITT was sustained by 30 mg BAY 59-7939 over 12 hours (Figure 4a).

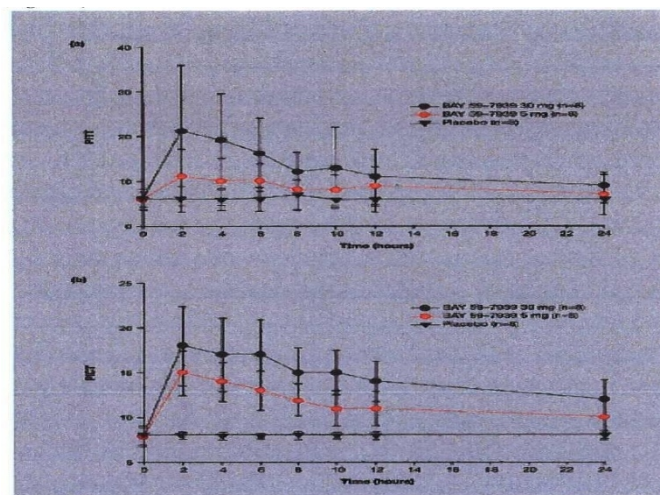


Figure 4: Prolongation of (a) PITT and (b) PICT after administration of BAY 59-7939 or placebo (values are means $\pm$ standard deviations).

...

...PICT was prolonged over 12 hours after treatment with 5 mg and 30 mg BAY 59-7939 (Figure 4b).

...

Conclusions

Orally administered BAY 59-7939 dose-dependently inhibited both intrinsic (collagen) and extrinsic (tissue factor) pathways of thrombin generation.

The effect of BAY 59-7939 on thrombin generation was demonstrated in platelet-free assays and in PRP-based assays. In contrast, indirect (i.e. antithrombin III-dependent) FXa inhibitors obviously only inhibit FXa that is not protected by the platelet-prothrombinase complex.

BAY 59-7939 not only inhibited the lag time of thrombin generation (PITT- T_c), but also had a profound effect on both the maximum extent of thrombin generation (ETP-peak) and the total amount of generated thrombin (ETP-AUC). This observation suggests an additional feature of BAY 59-7939, because weaker FXa inhibitors may only prolong lag-time without affecting the total amount of thrombin generation.

Some parameters (e.g. ETP-peak) indicate a long-lasting pharmacodynamic effect of BAY 59-7939, which suggests suitability for a once-daily dosing regimen.

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

I lærebogen Goodman og Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7. udgave, 1985, anføres på side 27, som der henvises til i afsnit [0009] i beskrivelsen i stridspatentet:

"Half-Life

The half-life ($t_{1/2}$) is the time it takes for the plasma concentration or the amount of drug in the body to be reduced by 50%. For the simplest case, the one-compartment model (Figure 1-5, A), half-life may be determined readily and utilized to make decisions about drug dosage. However, as indicated in Figure 1-5, B, drug concentrations in plasma often follow a multiexponential pattern of decline; two or more half-life terms may thus be calculated. The half-life that is usually reported is that which corresponds to the terminal log-linear rate of elimination.

Early studies of pharmacokinetic properties of drugs in disease were compromised by their reliance on half-life as the sole measure of alterations of drug disposition. Only recently has it been appreciated that half-life is a derived parameter that change as a function of both clearance and volume of distribution. A useful approximate relationship between the terminal log-linear half-life, clearance, and volume of distribution is given by:

$$t_{1/2} \approx 0,693 \cdot V/CL''$$

Af 10. udgave af samme lærebog, der er udgivet i 2001, fremgår på side 22 i det tilsvarende afsnit om halveringstid:

"Half-Life

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

In the past, the half-life that was usually reported corresponded to the terminal log-linear phase of elimination. However, as greater analytical sensitivity has been achieved, the lower concentrations measured appeared to yield longer and longer terminal half-lives. For example, a terminal half-life of 53 hours is observed for gentamicin (*versus* the more clinically relevant 2- to 3-hour value in Appendix II), and biliary cycling is probably responsible for the 120-hour terminal value for indomethacin (as compared with the 2.4-hour half-life listed in Appendix II). The relevance of a particular half-life may be defined in terms of the fraction of the clearance and volume of distribution that is related to each half-life and whether plasma concentrations or amounts of drug in the body are best related to measures of response. The single half-life values given for each drug in Appendix II are chosen to represent the most clinically relevant half-life.

Early studies of pharmacokinetic properties of drugs in disease were compromised by their reliance on half-life as the sole measure of alterations of drug disposition. It is now appreciated that half-life is a derived parameter that change as a function of both clearance and volume of distribution. A useful approximate relationship between the clinical relevant half-life, clearance, and volume of distribution at steady state is given by:

$$t_{1/2} \approx 0,693 \cdot V_{ss}/CL''$$

Godkendelse fra lægemiddelmyndighederne

I Bayers produktresumé vedrørende Xarelto 2,5 mg filmovertrukne tabletter er det side 53 anført blandt andet:

"Efter administration af 1 mg intravenøst er halveringstiden for elimination ca. 4,5 timer. Efter oral administration begrænses eliminationen af absorptionshastigheden."

I Det Europæiske Medicinagenturs (EMA) CHMP Assessment Report vedrørende Xarelto er der i en illustration side 17 angivet blandt andet:

" $A_{e_{ur}}$
66% of dose"

Det fremgår herefter på side 17-18 blandt andet:

"Rivaroxaban terminal half-life increases with dose and this suggests absorption limited elimination.

...

After the oral administration of 10 mg dose, elimination becomes absorption rate limited with terminal half-life of on average 7 to 11 hours."

På side 6 i den førnævnte CHMP Assessment Report er det anført:

" ...

The tablet dissolution rate is a critical quality attribute of the product and is influenced by active substance particle size. Therefore a discriminating dissolution test method has been developed for the release of the product. The dissolution test is performed in an acetate buffer of pH 4.5. Under these conditions the tablets show nearly complete dissolution (> 80 %) within 30 minutes meeting the requirements of the Ph.Eur. It has been shown that the developed dissolution test is able to discriminate between tablets containing different particle sizes of the active substance. A series of other properties of Rivaroxaban tablets that could potentially alter the dissolution profile and the in vivo bioavailability were also investigated and the suitability of the test method to differentiate between batches was evaluated. The aspects that were challenged included the influence of disintegrant; granulation time; blending time; addition of wetting agent; accelerated stability testing and compression force. In all cases the discriminatory power of the dissolution test was sufficiently demonstrated.

..."

I Public Assessment Report af 1. marts 2022 for Rivaroxaban "Teva" er der i forbindelse med bioækvivalensforsøg angivet halveringstider på 6,35 timer (10 mg, fastende), 6,7 timer (20 mg, med føde) og 6,29 timer (20 mg knust tablet, med føde).

I Public Assessment Report af 8. september 2022 for Rivaroxaban "Sandoz" er der i forbindelse med bioækvivalensforsøg angivet halveringstider på 8,5 timer (10 mg, fastende) og 7,3 timer (20 mg, med føde).

Oplysninger udleveret ved edition og artikler efter prioritetsdagen om Bayers forsøg

Ved kendelse af 28. november 2024 pålagde landsretten Bayer at fremlægge en række dokumenter, herunder dokumenter omtalt i et "expert summary" afgivet af professor Greeff under en retssag i Sydafrika. I forbindelse med fremlæggelsen af dokumenterne meddelte Bayer, at dokumenterne efter Bayers opfattelse er at anse for fortrolige.

I det interne materiale omtales en terminal halveringstid på 9-12 timer første gang i Investigator's Brochure, version 4, af 7. oktober 2002, pkt. 1. I samme Investigator's Brochure omtales i pkt. 5.3.2 (som et blandt andre forsøg, der omtales i dokumentet) et forsøg 10842, som angives at være et "[r]andomnized, single-blind, placebo-controlled, group-comparison (with one cross-over dose step) dose-escalation study in healthy male subjects to investigate the safety, tolerability and pharmacodynamic effect as well as the pharmacokinetics of BAY 59-7939 after single oral doses starting with 10 mg of BAY 59-7939 as oral solution or tablet." Af tabel 1 fremgår, at der blev fundet halveringstider ved indgivelse i tabletform på 4,27 timer (5 mg), 9,07 timer (10 mg), 11,45 timer (15 mg), 7,60 timer (20 mg) og 10,8 (30 mg).

Af de interne forsøgsprotokoller fra Bayers forsøg, som er fremlagt i sagen, fremgår det af Clinical Study Protocol (ODiXahip), version 1.10, af 9. oktober 2002 blandt andet:

"The multiple dose application study Impact No. 10847 in healthy volunteers is still ongoing. For following doses safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic results are available: 5 mg od (7 active and 3 placebo subjects) and 5 mg bid (7 active and 3 placebo) for five days.
...

BAY 59-7939 was rapidly absorbed after oral treatment as solution ($C_{\max}$ after approximately 30 minutes) as well as tablet ($C_{\max}$ after 2-4 hours). The terminal $t_{1/2}$ was between 9 to 12 hours."

I pkt. 1 I Investigator's Brochure, version 5, af 18. februar 2003 angives den terminale halveringstid ligesom i alle øvrige 9 versioner af Investigator's Brochure til under 10 timer ("Elimination of BAY 59-7939 from plasma occurred with terminal half-lives of 4.77 to 5.88 hrs (day 1) and 5.75 to 8.94 hrs (day 8) with no relevant accumulation.") I pkt. 5.3.2 omtales forsøg 10842 igen, idet der nu i tabel 1 er tilføjet oplysninger om forsøg ved højere doser. Heraf fremgår halveringstider ved indgivelse som tablet på 8,88 timer (40 mg), 15,5 timer (60 mg) og 16,9 timer (80 mg).

I version 5 af Investigator's Brochure omtales tillige et nyt forsøg 10848, som angives at være et "[s]ingle dose, non-blinded, randomized non-placebo-controlled crossover study to investigate the potential influence of 40 mg of Enoxaparin on the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of 10 mg BAY 59-7939 and vice versa in healthy, male subjects". I tabel 5 angives halveringstider ved indgivelse af 10 mg rivaroxaban som tablet (alene) på 11,3 timer og ved indgivelse sammen med 40 mg Enoxaparin på 11,7 timer.

Af referatet af et møde blandt Bayers eksterne og interne eksperter, herunder blandt andre professor S. Hass, Dr. D. Kubitza og Dr. F. Misselwitz den 11. juli 2003 i Stratford-upon-Avon er om forsøgene anført blandt andet:

"Update on Clinical Phase I Data

...

Interaction study with enoxaparin

In a pharmacodynamic interaction study with enoxaparin, which may be widely used as rescue medication in the VTE setting, there was an additive but not exponential Factor Xa inhibition. The data suggest that enoxaparin may be used as rescue medication for patients in whom BAY 59-7939 was not efficacious in preventing DVT.

...

Conclusions from phase I data

...

Expert opinion/comments

Experts were unanimously positively impressed by the data, which support the plans for the existing clinical trial program. It was also commented that so far there is no compelling evidence for the need of twice daily dosing. Even once daily dosing may prove to be clinically sufficient in the future."

Ved et af Dr. Med. Ola E. Dahl, Nasjonal Forskningsleder, og Lill Irene Frid, Clinical Research Scientist, Bayer Healthcare AS, underskrevet brev af 26. august 2003 anmodede styringskomitéen for Bayers forsøg 10942/ODiXahip ved et vedlagt tillæg til forsøgsprotokollen Regional komite for medisinsk forsknings-etikk Øst-Norge om tilladelse til også at undersøge "once-daily" behandling med 30 mg og 40 mg rivaroxaban. Det blev til støtte herfor anført:

"Under studiens gang har det vist seg at to ganger daglig ("bid")-doseringer har resultert i gode kliniske resultater både med hensyn på effekt og sikkerhet. Da preparatet har en lang halveringstid på 9-12 timer ønsker Studiens styringskomité også å undersøke "once-daily"-behandling ..."

I Investigator's Brochure, version 6, af 30. september 2003 omtales som et yderligere forsøg "Single dose escalation 5 to 40 mg in Japanese subjects (Study 11126): This randomized, single-blind, placebo-controlled, dose-escalation study in healthy Japanese male subjects investigated tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic effects of BAY 59-7939 tablet after single PO doses of 5, 10, 20, and 40 mg under fasting conditions". Den terminale halveringstid angives at være 5,75 timer (5 mg), 7,08 timer (10 mg), 8,9 timer (20 mg) og 12,57 timer (40 mg).

I Clinical Study Protocol (Study 10990) af 9. januar 2004 er det anført:

"Recent experience in humans

BAY-59-7939 was well-tolerated at single doses up to 80 mg and multiple doses of 5 mg once daily and 5 mg bid administered for 5 days. It was readily absorbed after oral treatment as solution ($C_{\max}$ after approx. 30 min) as well as tablet ($C_{\max}$ after 2-4 hours) with a terminal half-life of 9-12 hours."

Af referatet af et Global Project Team møde den 23. januar 2004 med deltagelse af blandt andre Dr. D. Kubitza fremgår blandt andet:

"Executive Summary

- The proof-of-principle after once daily administration in DVT prevention has been established by the 30 mg dose of the phase IIa trial ODIXa-HIP.
- All measures are being taken to enable the start of once daily dose finding studies in DVT prevention and DVT treatment in September / October 2004. The decision if such studies will be started will be taken in May 2004 based on the results of the ongoing SDG analysis.

...

2. Results ODIXa-HIP once daily

...

Now the proof-of-principle that the IR tablet has the potential to be an effective and safe once daily treatment in DVT prevention has been established: The 30 mg once daily dose arm of ODIXa-HIP has shown efficacy and safety comparable to 15 mg bid."

Det fremgår af referatet af et møde blandt Bayers eksperter den 19. juni 2004 i Venedig om forsøgene blandt andet:

"Once-daily dosing

Current dose-finding studies in VTE prevention include twice-daily dose regimens only. Starting a study program with once-daily dose regimens

will lead to an 8-month shift in the availability of once-daily study results in comparison with the twice-daily study program. It was agreed to go ahead with dose-finding studies using twice-daily and once-daily dose regimens separately and not to merge once and twice-daily dosing in one study.

There was no uniform opinion on the issue whether once-daily dosing will compromise safety due to higher plasma peak levels (C_{max}) and degrees of thrombin inhibition at a given total daily dose (15 mg bid vs. 30 mg od).

...

Conclusions

The experts contributed stimulating ideas, constructive proposals, and valuable advice with regard to the selected topics. They clearly supported Bayer to perform studies with once-daily dosing of BAY 59-7939 based upon its pharmacological properties and the results of the ODIXa-HIP study. Once-daily dosing appears to be key for a successful launch of the drug."

I Investigator's Brochure, version 8, af 9. juli 2004, omtales et yderligere forsøg 11529 (angivet i overskriften som 11569) om "Elderly (>60 years) male and female subjects ...: This study investigated the pharmacokinetics of BAY 59-7939 after single dose administration of 30, 40, and 50 mg in subjects >60 years of age."

Forsøget er omtalt i den efter prioritetsdagen offentliggjorte artikel af D. Kubitza m.fl., "Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects" i Current Medical Research and Opinion, vol. 24, nr. 10, 2008, 2757-2765 ("Kubitza m.fl. 2008"). Det er i det indledende resumé (abstract) anført blandt andet:

Objective: The aim of this study was to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – a novel, oral, direct Factor Xa (FXa) inhibitor – in healthy elderly subjects.

Research design and methods: In this single-centre, single-blind, placebo-controlled, parallel-group, doseescalation study, 48 subjects (aged 60–76 years) were randomized to receive a single oral dose of 30, 40 or 50 mg of rivaroxaban or placebo"

Der er i tabel 2 i artiklen vist "Pharmacokinetics of rivaroxaban after single-dose administration in healthy elderly subjects. Geometric mean values (geometric coefficient of variation). Primary pharmacokinetic parameters are shown split by gender, where n = 12 (six male, six female) for each group". Af tabellen fremgår terminale halveringstider på 11,7 timer (30 mg), 13,3 timer (40 mg) og 11,9 timer (50 mg). I modsætning til, hvad der er oplyst i Investigator's Brochure, version 8, (hvor der fremgår betydeligt længere halveringstider for kvinder end mænd), er der i artiklen ikke rapporteret særskilt vedrørende terminal hal-

veringstid for mænd henholdsvis kvinder i artiklen. Der angives således i stedet et gennemsnit.

Af Clinical Study Protocol (ODIXaHIP-OD) af 20. juli 2004 fremgår blandt andet:

“...In impact No.10847 64 healthy volunteers were enrolled. ...
...

BAY 59-7939 was rapidly absorbed after oral treatment as solution ($C_{\max}$ after approximately 30 minutes) as well as tablet ($C_{\max}$ after 2-4 hours). The terminal $t_{1/2}$ was between 9 to 12 hours.”

I Clinical Study Protocol (Einstein DVT) af 24. september 2004 fremgår blandt andet:

“... BAY 59-7939 was rapidly absorbed after oral treatment both as a solution ($C_{\max}$ after approximately 30 minutes) and as a tablet ($C_{\max}$ after 2-4 hours). The terminal half-life was between 9 to 12 hours. This relatively long half-life would allow a once-daily dosing schedule. ...
...

2. STUDY OBJECTIVES

...

To determine the optimum once-daily dose of BAY 57-7939 for use in phase III studies.”

Det fremgår af en intern mail sendt mellem unavngivne personer i Bayer den 17. november 2004, at medlemmer af en spansk etisk komité i relation til Bayers forsøg 11527 havde tilkendegivet, at blødningsrisikoen bedømt ud fra de af Bayer fremsendte data var 3 gange højere ved dosering med BAY 59-7939 (rivaroxaban) end ved dosering med enoxaparin, og at en OD-dosering ville kunne forøge den negativ forskel yderligere, hvorfor man ikke ønskede at deltage i forsøget.

I Investigator's Brochure, version 9, af 4. februar 2005, omtales et nyt forsøg 11569 “Elderly (>75 years) male and female subjects (Study 11569): This study investigated safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of a single oral dose of 10 mg BAY 59-7939 in men and women older than 75 years compared to young men and women in a randomized, single-blind, placebo-controlled trial.” Forsøget er omtalt i den efter prioritetsdagen offentliggjorte artikel Kubitza m.fl. “The Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban—An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor” i The Journal of Clinical Pharmacology, vol. 53, nr. 3, 2013, s. 249-255 (Kubitza m.fl. 2013), hvoraf blandt andet fremgår følgende tabel:

Table 2. Pharmacokinetic Parameters of Rivaroxaban 10 mg After Administration to Elderly and Young Subjects of Both Gender

Parameter	Young Females (n = 6)	Elderly Females (n = 6)	Young Males (n = 6)	Elderly Males (n = 6)
AUC ^a [(μg h)/L]	1210 (12.69)	1941 (16.15)	1477 (29.97)	1839 (28.24)
LS-means ratio gender ^b		0.93 (0.79–1.09)		
LS-means ratio age ^c		1.41 (1.20–1.66)		
AUC _{norm} ^a [(g h)/L]	8210 (13.26)	13 221 (19.36)	11 699 (41.96)	14 079 (35.28)
C _{max} ^a (μg/L)	210 (23.95)	245 (18.23)	228 (18.25)	229 (23.79)
LS-means ratio gender ^b		0.99 (0.86–1.15)		
LS-means ratio age ^c		1.08 (0.94–1.25)		
C _{max, norm} ^a	1423 (20.39)	1669 (22.39)	1802 (27.61)	1752 (27.80)
t _{1/2} ^a (h)	11.7 (81.03)	12.0 (30.56)	6.9 (39.85)	11.1 (32.70)
CL/f ^a (L/h)	8.26 (12.69)	5.15 (16.14)	6.77 (29.96)	5.44 (28.24)
CL _R ^a (L/h)	2.87 (6.56)	1.41 (33.29)	2.23 (32.53)	1.67 (35.19)
t _{max} ^d (h)	3.00 (0.50–3.05)	4.00 (2.00–4.00)	3.00 (2.00–4.00)	4.00 (3.00–4.00)
Ae _{ur(0-72)} ^e (%)	34.59 (3.76)	27.24 (7.43)	33.18 (4.73)	30.73 (4.30)

Ae_{ur}, the amount of rivaroxaban excreted via the urine; AUC, area under the concentration–time curve; AUC_{norm}, AUC normalized to rivaroxaban dose and body weight; CL/f, total clearance of rivaroxaban; CL_R, renal clearance of rivaroxaban; C_{max}, maximum plasma concentration; C_{max, norm}, C_{max} normalized to rivaroxaban dose and body weight; LS, least squares; t_{1/2}, half-life of rivaroxaban associated with the terminal slope; t_{max}, time to C_{max}.

^aGeometric mean (percent coefficient of variation).

^bLS-means ratios of female versus male subjects corrected for age group with 90% confidence intervals.

^cLS-means ratios of elderly versus young subjects corrected for gender with 90% confidence intervals.

^dMedian (range).

^eArithmetic mean (standard deviation)."

Endelig fremgår det af Integrated Protocol (Study 11702) af 13. juli 2010 om kommende fase III-forsøg blandt andet:

“Rivaroxaban was rapidly absorbed after oral treatment both as a solution (C_{max} after approximately 30 minutes) and as a tablet (C_{max} after 2–4 hours). The terminal half-life was between 9 to 12 hours. This relatively long half-life would allow a once-daily dosing schedule.

...

Rivaroxaban has been evaluated in an extensive phase II program in patients undergoing hip and knee replacement surgery.

...

A once-daily rivaroxaban regimen has been evaluated in a dose ranging phase II study (Einstein Phase II, IMP 11528) in 543 patients with acute symptomatic DVT.”

Bayer har fremlagt en skriftlig erklæring af 20. december 2024 afgivet af Dr. Anthonie W. A. Lensing om baggrunden for det anførte om halveringstider i forsøgsprotokollerne for Einstein fase II-forsøgene. Af erklæringen fremgår blandt andet:

“I have been asked to try to explain why it is stated in the EINSTEIN DVT phase II study protocol that the terminal half-life of rivaroxaban was 9–12 hours despite the Investigator's Brochure valid at the time (version 8) stated in its summary that the terminal half-life was 4.30 to 5.88 hours (at day 1) and 4.86 to 9.15 hours (steady state).

It is of course embarrassing to say that the statement in the EINSTEIN DVT phase II study protocol of a terminal half-life of 9–12 hours, to the best of my knowledge, is incorrect and due to an error. ...”

Af erklæringen fremgår desuden, at det samme gælder den tidligere version 4 af Investigator's Brochure, hvor den samme højere halveringstid er anført, og hvorfra fejlen antages at hidrøre, samt at der ikke er noget mistænkeligt i, at disse fejl er sket.

Der er vedrørende Einstein fase II-forsøget med od-dosering fremlagt ovennævnte Clinical Trial Synopsis Einstein DVT af 24. september 2004, patient-samtykkeerklæring af 22. november 2004 (Patient Information and Consent Form) i udkastform med rettelsesmarkeringer og en hertil tilhørende informationsfolder (Patient Information Booklet) samt et brev af 23. november 2004 med positiv tilkendegivelse fra Medical Ethics Committee ved Academic Hospital Groningen. Det er omstridt, hvorvidt dette materiale var offentligt kendt forud for prioritetsdagen. Om dette spørgsmål foreligger der erklæringer fra Dr. Mark Kramer af 15. maj, 28. maj og 28. juni 2024, fra Dr. Anthonie W. A. Lensing af 30. maj og 13. juni 2024 og fra Dr. Franco Piavolla af 13. juni 2024.

I patientsamtykkeerklæringen er anført blandt andet:

"The usual treatment of deep-vein thrombosis
Currently, treatment consists of two drugs. which make the blood less clottable (anticoagulants). This prevents expansion of the clot in the leg vein and the occurrence of pulmonary embolism. One drug is low molecular-weight heparin (Innohep), which works quickly and is administered once daily by subcutaneous injection. The other drug (acenocoumarol or Sintrom), in the form of tablets, only works optimally after about a week. Both drugs are stalled simultaneously. the Innohep injections are discontinued once the desired effect of the acenocoumarol tablets is achieved. Treatment with acenocoumarol is continued for at least 3 months, Because the effect of acenocoumarol can vary greatly, it is measured regularly with a blood test. These checks, initially once every 1-2 days and later once every 2-4 weeks, are performed by the thrombosis service after discharge from hospital. According to the results. the acenocoumarol dosage is adjusted.

Purpose of the study

A new anticoagulant has been developed to treat deep-vein thrombosis. This anticoagulant, BAY 59-7939, is available in tablet form, is taken once a day and works quickly. Subcutaneous injections of Innohep during the first days of treatment and monitoring by the thrombosis service are not necessary.

The study is conducted to determine the optimal dosage of BAY 59-7939 compared to the usual treatment with Innohep and acenocoumarol. Three dosages are being studied: once-daily 20 mg, 30 mg and 40 mg. In several countries, 520 patients will participate in the study, about 50 of them at AZG.

...

Possible benefits

Treatment with BAY 59-7939 may prove to be more effective than usual treatment, but also less or equally effective. The bleeding risk may be lower, similar or higher. You are assured of intensive guidance and monitoring. While it is true that the study aims to obtain information about the new drug, which may improve the treatment of deep-vein thrombosis in the future, you should not expect any direct benefit from participating."

I informationsfolderen er det oplyst blandt andet:

"You are being treated for a blood clot blocking a vein in your leg(s). This is known as deep-vein thrombosis (DVT).

You are participating in a clinical study comparing 2 anticoagulation therapies. You have been assigned to the BAY 59-7939 group. BAY 59-7939 is a new anticoagulant medication taken once daily. You will be given 2 vials containing the tablets with the new medicine. Each day, take 2 tablets (1 tablet from each vial) in the morning with same food. The treatment lasts for 12 weeks."

Det fremlagte interne materiale fra Bayer omfatter også en oversigt over "OD History", hvoraf fremgår:

"

- Q 2 / 2002
 - According to PK data unclear whether Bay 59-7939 is TID or BID drug. Phase II a was planned as comparison of TID versus BID
- Q 3 / 2002
 - Multiple dose phase I data indicate good chance for BID
- Q 4 / 2002 (Dec.02)
 - Phase II a started with BID administration
- Q 2 / 2003
 - Results of thrombin generation study give first hints for prolonged action of Bay 59-7939 at 30 mg/volunteer
- Q 3 / 2003
 - Additional dose arm with 30 mg OD Bay 59-7939 was added to the phase IIa study
- Nov-Dec 2003
 - First promising results in phase II a after od-administration"

Bayers forsøg er beskrevet i en artikel af D. Kubitza m.fl., "The discovery of rivaroxaban: translating preclinical assessments into clinical practice, I Frontiers in Pharmacology, vol. 4, 2013" ("Kubitza m.fl. 2013"), der indgik sagen for

Technical Board of Appeal som dokument D107. Det fremgår heraf blandt andet:

“In phase I studies in healthy male subjects, rivaroxaban showed rapid absorption after oral administration and reached maximum plasma concentration ($C_{\max}$) within 4 h (Kubitza et al., 2005a,b).

...

The terminal half-life of rivaroxaban ranged between 5 and 9 h in healthy young subjects and between ~11 and 13 h in elderly subjects (Kubitza et al., 2005a,b, 2008 [Kubitza m.fl. 2008]).”

Forsøgene er ligeledes beskrevet i D. Kubitza mfl.’s artikel, “Evidence-Based Development and Rationale for Once-Daily Rivaroxaban Dosing Regimens Across Multiple Indications”, i *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2016. vol. 22(5) s. 412-422 (“Kubitza m.fl. 2016”). Denne artikel var dokument D108 i indsigelsessagen. Heraf fremgår blandt andet (fodnoter udeladt):

“The pharmacokinetic properties of rivaroxaban might ordinarily suggest a BID dosing regimen. However, certain early observations (discussed subsequently) suggested that OD dosing might be achievable. Other authors have noted that although clinical pharmacology studies can and should provide guidance, empirical clinical validation of dosing regimens in the relevant patient population must be the definitive arbiter for optimization.

This article will review the early characterization and clinical development of rivaroxaban, including the initial observations suggesting that OD dosing might be feasible. The subsequent step-by-step clinical validation program for each indication will then be described. The article will also illustrate how the choice of OD or BID dosing was based on solid evidence derived from a large-scale, comprehensive phase II dose-selection program.

...

A proof-of-principle, open-label, dose-escalation phase IIa study (ODIXa-HIP1) was conducted in patients undergoing THR.17 Patients were randomized to rivaroxaban doses of 2.5, 5, 10, 20, or 30 mg BID, commencing 6 to 8 hours after surgery, or to the standard of care (SOC) comparator, 40 mg OD enoxaparin administered subcutaneously and commencing the evening before surgery. Each rivaroxaban dose stage was completed before the next higher dose was initiated. During the course of this study, 2 observations suggesting that OD dosing of rivaroxaban might be feasible were noted. First, a phase I study of the pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions of rivaroxaban and enoxaparin showed that both drugs had a similar rapid onset of anti-factor Xa activity (time to $C_{\max}$ of 2-4 hours), with a nearly identical time course (Figure 2). Because enoxaparin administered OD had been the SOC comparator in the ODXIa-HIP1 trial, this close similarity in the pharmacodynamic time course of rivaroxaban and enoxaparin suggested that OD rivaroxaban might be a viable regimen, especially because

anti-factor Xa activity is the leading anticoagulant effect for low-molecular-weight heparins (LMWHs) such as enoxaparin. Second, in another phase I study, rivaroxaban-induced inhibition of factor Xa activity and reduction in ETP were still evident at least 24 hours after administration of doses approximating therapeutic concentrations. As noted previously, reduction in ETP was evident 24 hours after a 30-mg dose of rivaroxaban but not after a 5-mg dose (Figure 1). On the basis of these observations suggesting that OD dosing might be feasible, a further rivaroxaban dose group, 30 mg OD, was added to this study. Treatment continued until mandatory venography 5 to 9 days after surgery. The primary efficacy end point (composite of total DVT, PE, and all-cause mortality) occurred in 10.2% to 23.8% of patients receiving rivaroxaban and in 16.8% of those receiving enoxaparin (Supplementary Table 1), and the dose-response for rivaroxaban was not statistically significant. However, statistically significant dose responses were seen for major VTE (composite of proximal DVT, PE, and VTE-related death) and for major postoperative bleeding (Supplementary Table 2 and Figure 3). Although the trial did not study a 15-mg BID dosing regimen, it is apparent from the dose-response curves that the incidence results for the efficacy and safety outcomes of the 30-mg OD dose were similar to those expected for a 15-mg BID dose (Figure 3). These results provided the first roof-of-principle for the potential clinical use of rivaroxaban as an antithrombotic drug and the first clinical indication that OD dosing might indeed be achievable.

Three further phase II dose-ranging studies were also conducted, all of which used the same protocols and study end points as previously, making this an extensive phase II program with a total of 2866 patients enrolled. Two of these studies, ODIXa-HIP220 and ODIXa-KNEE, evaluated BID regimens and are summarized in Supplementary Material (section 2). The conclusion from these 2 studies was that the optimal BID dose of rivaroxaban was 2.5 to 10 mg BID for the prevention of post-THR/TKR VTE, that is, this dose demonstrated potential efficacy with acceptable safety. In light of these observations, and the suggestion that OD dosing might be feasible, a fourth phase II dose-ranging study was undertaken to assess OD dosing. This study, ODIXa-OD-HIP, randomized patients to rivaroxaban 5, 10, 20, 30, or 40 mg OD or enoxaparin 40 mg OD. Primary efficacy end point (composite of any DVT, symptomatic confirmed PE, or all-cause mortality) events occurred at a lower rate for all rivaroxaban doses than with enoxaparin, without a significant dose-response (Supplementary Table 1).

However, a significant dose-response was observed with major bleeding (Supplementary Table 2). The rate of major venous thromboembolic events with rivaroxaban was similar to that observed for enoxaparin for all rivaroxaban doses, except for the higher rate observed with the lowest dose, 5 mg OD. Furthermore, rates of major postoperative bleeding in this study were similar to those observed with BID dosing in the previous studies, indicating that OD dosing was not associated with an increase in major bleeding. Dose responses for BID and OD dosing are illustrated in Figure 4. The results of this study provided strong evidence in support of OD dosing and led to the selection of rivaroxaban 10 mg OD as the dose regimen to be evaluated in the comprehensive phase III

RECORD (REgulation of Coagulation in ORthopaedic surgery to prevent Deep vein thrombosis and pulmonary embolism) program.

In confirmatory phase III trials, rivaroxaban 10 mg OD demonstrated superior efficacy and similar safety to the SOC enoxaparin regimen after THR and TKR. Furthermore, rivaroxaban also demonstrated superior efficacy compared to the more intense enoxaparin regimen (30 mg BID) used in North America, with similar, low rates of major bleeding. Thus, the selection of OD dosing for VTE prevention after THR/TKR surgery was based on solid preclinical and phase II evidence and confirmed by the results of the RECORD program”

Sagkyndige erklæringer

Der er for landsretten yderligere fremlagt følgende sagkyndige erklæringer:

- Statement afgivet den 13. maj 2024 af professor Bernd Meibohm
- Supplerende sakkyndig udtalelse afgivet den af 4. november 2024 af professor Anders Åsberg og professor Per Morten Sandset
- Expert Opinion afgivet den 25. november 2024 af professor Gerd Mikus
- Supplerende sakkyndig udtalelse afgivet den 9. december 2024 af professor Anders Åsberg og professor Per Morten Sandset
- Expert report afgivet den 9. december 2024 af professor Hannah Katharine Batchelor
- Supplerende erklæring afgivet den 9. december 2024 af professor Tore B. Stage.
- Comments to Professor Gerd Mikus’ “Expert Opinion” of 25th of November 2024 afgivet den 13. december 2024 af professor Margareta Hammerlund-Udenaes.
- Supplementary Expert Opinion afgivet den 20. december 2024 af professor Gerd Mikus.
- Erklæring om aflæsning af kurveforløb af figur 7 i Kubitza I single dose study mv. afgivet den 7. januar 2025 af European Patent Attorneys Mikkel Bender og Rune Risgaard.

Fagmanden

Bayer og Glenmark har anført, at fagmanden må anses for at være:

”[E]n kliniker/læge med flere års erfaring i behandling af tromboemboliske sygdomme og erfaring med klinisk udvikling af antikoagulanter, samt viden om antikoagulanter og deres sikkerhedsprofil; samt en farmakolog med flere års erfaring med og speciale i planlægning, tilrettelæggelse og gennemførelse af kliniske forsøg med antikoagulanter, herunder med indgående kendskab til farmakokinetik og farmakodynamik samt koagulationskaskaden og antikoagulanter og deres sikkerhedsprofil.”

Teva, Stada og Sandoz har angivet, at fagmanden må anses for at være:

”Fagmanden er et udviklingsteam bestående af en læge og en farmakolog. Teamet har tilsammen flere års erfaring i behandling af tromboemboliske sygdomme og har viden om antikoagulanter og deres sikkerhedsprofil. Teamet har tilsammen flere års erfaring med og speciale i planlægning, tilrettelæggelse og gennemførelse af kliniske forsøg med antikoagulanter, herunder med kendskab til farmakokinetik og farmakodynamik.”

Forklaringer

Professor Gerd Mikus, professor emeritus Henrik Enghusen Poulsen, professor Per Morten Sandset, professor Anders Åsberg, professor Tore Stage og professor Margareta Hammerlund-Udenaes har afgivet supplerende forklaringer. Professor Hannah Katharine Batchelor har endvidere afgivet forklaring.

Professor Gerd Mikus har vedstået sine supplerende erklæringer af 25. november 2024 og 20. december 2024 og har forklaret blandt andet, at halveringstiden ved steady state kun kan fastlægges i et multidosisstudie. Det skyldes, at steady state betyder, at tilstanden er stabil, hvilket forudsætter et multidosisstudie. Kubitza MD Abstract, som der henvises til i stridspatentets afsnit [0017], vedrører et sædvanligt studie i forbindelse med undersøgelse af et kemisk stof. Der udføres først et enkeltdosisstudie, dernæst et multidosisforsøg og herefter forsøg med patienter. Det er også helt sædvanligt at indsamle et stort datasæt, som vurderes efter relevante farmakokinetiske parametre. Formålet er at undersøge, hvordan kroppen håndterer det pågældende lægemiddel, herunder hvordan kroppen skiller sig af med stoffet. Der er behov for et stort antal blodprøver, så der opnås mindst 25-30 datapunkter for hver forsøgsperson. Der skal altid foretages en såkaldt non-compartmental analyse, som er databaseret, hvor koncentrationerne sættes i forhold til tid. Den terminale halveringstid bestemmes ved, at datapunkterne for plasmakoncentrationerne indsættes på en semi-logaritmisk skala. De sidste datapunkter vurderes med henblik på at identificere en ret linje, og ved at aflæse hældningen på linjen kan halveringstiden beregnes. Dette gøres for hver enkelt forsøgsperson, hvorefter der beregnes en gennemsnitlig halveringstid.

Fagmanden vil stole på data, som oplyses i Kubitza MD Abstract, og vil antage, at den terminale halveringstid er fastlagt, efter at distributionsfasen er afsluttet, fordi dette vil være den normale fremgangsmåde. Det er standard i både lægemiddelindustrien og forskningsverdenen.

Fagmanden, som læser figur 5 a i Kubitza MD Poster, vil ikke kunne være sikker på, hvilke datapunkter Kubitza har anvendt til at bestemme den terminale halveringstid. Det skyldes, at der ikke er tale om en semi-logaritmisk skala. Men datapunkterne vil blive aflæst fra højre mod venstre, dvs. fra de sidste datapunkter mod de tidligere. Det er ikke muligt at fastslå, om distributionsfasen er indgået i beregningerne, men fagmandens antagelse vil være, at aflæsningen er sket fra højre, og at der alene er medtaget det nødvendige antal datapunkter til at fastlægge halveringstiden.

Han kan bekræfte, at det fremgår af den senere offentliggjorte artikel af Kubitza m.fl. "Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects" fra 2005, at der i forsøget er anvendt en non-compartmental metode, og at hældningen er fastlagt på den netop beskrevne måde.

Normalt ændrer halveringstiden sig ikke afhængigt af dosis, når et lægemiddel gives til en human patient. Ved stoffer med dårlig opløselighed vil halveringstiden dog blive længere, når dosisstørrelsen øges. Hvis halveringstiden ændrer sig med dosis, må der findes en forklaring herpå. Der er i disse tilfælde tale om en tilsyneladende halveringstid og ikke om den "ægte" terminale halveringstid. Det er netop, hvad Bonate beskriver i "Pharmacokinetics in Drug Development: Clinical Study Design and Analysis", Volume 1, side 240.

Figur 5 i Kubitza MD Poster, viser ikke en semi-logaritmisk skala, og der er tale om en non-compartmental analyse. Det fremgår af figuren, at der næsten ingen koncentration er tilbage efter 24 timer, bortset fra ved 30 mg-dosen. Det betyder, at størstedelen af lægemidlet er forsvundet efter 24 timer. Alene ud fra denne oplysning vil fagmanden vide, at halveringstiden nødvendigvis må være ganske kort.

Fase I-forsøg omfatter mange datapunkter for hver forsøgsperson. I patientforsøg vil der derimod kun være 3-5 eller færre datapunkter per forsøgsperson. Det er ikke muligt at fastlægge halveringstiden med så få datapunkter. Det er baggrunden for, at one-compartment-modellen blev udviklet. Ved at pooler data og anvende Willmanns model, kan halveringstiden bestemmes.

Texas bioækvivalensforsøg, hvor Texas lægemiddel på 10 mg sammenlignes med Xarelto 10 mg, minder om Kubitzas SD-forsøg. Bioækvivalensforsøget er således et enkelt-dosis-forsøg med en enkelt dosis og to præparater. Det er ikke muligt ud fra kurven i bioækvivalensforsøget at fastlægge, om der er flip flop-kinetik, eller hvornår distributionsfasen slutter. Det skyldes, at der kun er anvendt en enkelt dosis. Det er ud fra den logaritmiserede skala ikke muligt at fastslå, om der er to separate faser. Der er formentlig anvendt 4-6 datapunkter aflæst fra højre, og den rette linje viser halveringstiden. Der er umiddelbart kun én fase, som starter ved 6 timer. Det er ikke relevant, om data passer til en one-

eller two-compartment-model, da der er tale om en non-compartmental analyse, hvor hvert subjekt behandles særskilt. Den oplyste terminale halveringstid på 6,35 timer ligger i samme niveau, som de af Kubitza beregnede halveringstider.

Ved fastlæggelse af halveringstiden er intravenøs injektion af lægemidlet at foretrække, da det løser problemet med absorption. Dosen indsprøjtes, hvorefter der sker en øjeblikkelig distribution og elimination. Det giver den bedste beskrivelse af den ægte halveringstid. Ved oral administration ved tabletter kan der være forsinket absorption, problemer med opløselighed eller andre parallelle processer, der gør det svært at fastlægge den præcise halveringstid.

Hans kritik af professor Sandset og professor Åsbergs beregninger af halveringstiden på baggrund af figur 7 i Kubitza SD-Posteren gør sig også gældende for beregningerne foretaget af Mikkel Bender og Rune Risgaard, som fremgår af deres erklæring af 7. januar 2025. De har anvendt samme metode som professor Sandset og professor Åsberg. Metoden er ikke videnskabeligt korrekt. Det er svært at udlede noget af den semi-logaritmiske kurve for 5 mg sammenholdt med kurverne for de højere doser, da der mangler datapunkter. Datapunkterne før 4 timer er ikke kendt.

Den terminale halveringstid skal være den samme ved alle doser. Halveringstiden er normalt ikke dosisafhængig. Den mest præcise måde at fastlægge halveringstiden på er ved intravenøs injektion eller anvendelse af en meget lav dosis, da der her ikke opstår absorptionsproblemer.

Fagmanden vil ud fra Kubitza SD Posteren vide, at der er tale om det første forsøg med rivaroxaban i mennesker, og at det er et enkeltdosisforsøg med dosis-skalering. Fagmanden vil kigge efter konsistens og lineære sammenhænge, f.eks. om eksponeringen fordobles ved dobbelt dosis. Det er ikke tilfældet her, da $C_{\max}$ og AUC i figur 7 ikke er dosisafhængig. Halveringstiden er ikke relevant i den forbindelse. Halveringstiden er alene relevant ved fastlæggelsen af det næste forsøg. Den oplyste halveringstid vedrører alene den orale opløsning, hvilket er den indtagelsesform, der kommer nærmest intravenøs injektion.

De væsentligste dokumenter for den etiske komité er undersøgelsesprotokollen, Investigator's Brochure, indlægssedlen og samtykkeerklæringen. Der er intet dokumenthierarki. Det er rigtigt, at den etiske komités godkendelse baserer sig på en antagelse om, at de oplyste data er korrekte. Det gælder for alle dokumenter, som den etiske komité modtager.

Den terminale halveringstid udgør altid den længste halveringstid. Den klinisk relevante halveringstid kan være den samme eller kortere end den terminale

halveringstid. Den kan ikke være længere. I en non-compartmental analyse vil de to halveringstider typisk være identiske.

I almindelighed fastlægges doseringen ud fra den klinisk relevante halveringstid. Hvis der forekommer en lang terminal halveringstid, der omfatter lave koncentrationer, vil det være forkert at basere sig herpå.

Det er rigtigt, at det er anført i undersøgelsesprotokollen for Einstein-forsøget fra september 2004, at den terminale halveringstid på 9-12 timer begrundes dosering en gang dagligt. Det samme fremgår af Bayers Integrated Protocol fra juli 2010. Hvis det anførte fremstår plausibelt, vil den etiske komité basere sig herpå. Den etiske komité modtager ikke de underlæggende data.

De terminale halveringstider, der er oplyst i produktresuméerne for lægemidlet, er efter hans opfattelse ikke forkerte, men der er tale om den tilsyneladende halveringstid. Tallene er korrekte, men de fortolkes ikke. Den terminale halveringstid bør være uændret og uafhængig af dosis og indtagelsesmåde. Hvis den varierer, må det forklares. Hvis der var fejl i produktresuméerne, ville Bayer i princippet være forpligtet til at korrigere oplysningerne. Der er dog ofte fejl i produktresuméer for lægemidler, som er et levende dokument ligesom Investigator's Brochure. En praktiserende læge vil normalt konsultere produktresuméet for at finde den terminale halveringstid.

Det er rigtigt, at det for at benytte den nederste formel i pkt. 9 i hans erklæring af 20. december 2024 er nødvendigt at kende $C_{\max}$ - og $C_{\min}$ -værdierne for lægemidlet samt dosisintervallet. Det er også rigtigt, at det for anvende den øverste formel er nødvendigt at kende clearance- og volume of distribution-værdierne for lægemidlet. Ingen af disse værdier er nævnt i patentet, og værdierne var ikke offentliggjort i videnskabelige tidsskrifter eller lærebøger på prioritetsdagspunktet. Fagmanden ville dog kunne aflæse $C_{\max}$ og $C_{\min}$ i figur 7 i Kubitza Poster. Det var ikke tilladt at affotografere posteren, men den kunne studeres af fagmanden. Posterens blev ikke publiceret forud for prioritetsdagen. De to formler, som er nævnt i hans erklæring, er ikke nævnt i patentet. Den nederste formel stammer fra en videnskabelig publikation. Det er desværre ikke almindeligt at anvende formlen til at bestemme halveringstiden.

Han kan bekræfte det anførte i hans erklæringer af 16. februar 2024, pkt. 74, og 23. marts 2024, pkt. 103, hvorefter rivaroxaban efter oralt indtag ikke følger en simpel one-compartmental farmakokinetik.

Den terminale halveringstid oplyses typisk i fase I-forsøg, da der er tale om en non-compartmental analyse.

Det er rigtigt, at figur E i hans erklæring af 25. november 2024 viser en log-normal fordeling af den terminale halveringstid hos ældre. Det er også rigtigt, at han i figuren har poollet data fra fire forskellige forsøg, og at han har angivet en geometrisk middelværdi for den terminale halveringstid hos ældre på 9,7 timer. Han ved ikke, hvorfor han i figur D ikke har angivet nogen geometrisk middelværdi for ældre. Han er ikke enig i professor Batchelors metode til at udregne denne middelværdi. Den geometriske middelværdi er umiddelbart omkring 10 timer.

I beskrivelsen i patentet, afsnit [0017], er det antydnet, at der er tale om den effektive halveringstid. Det hænger sammen med, at den foretagne analyse er et non-compartmentalt forsøg, hvor den terminale og den effektive halveringstid vil være den samme.

Han ved ikke, om anvendelse af begrebet steady state i et patent i alle tilfælde vil indikere, at der menes effektiv halveringstid. Han har ikke erfaring med at læse patenter.

I Kubitzas artikel "Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects" fra 2005 anvendes udtrykket terminal halveringstid ved steady state. Det er muligt at fastlægge den terminale halveringstid ved steady state efter indtag af den sidste dosis. Begrebet steady state indikerer ikke nødvendigvis, at der er tale om effektiv halveringstid.

Generelt øges halveringstiden med alderen. Det vil han også forvente gør sig gældende for rivaroxaban, men den præcise forøgelse vil skulle fastlægges. Oplysningen i indlægssedlen, hvorefter "Elimination of rivaroxaban from plasma occurs with terminal half-lives of 5 to 9 hours in the elderly", er i overensstemmelse med hans forventning, dvs. en lidt længere halveringstid for ældre. De ældre patienter er 65 år eller ældre.

Han er enig i, at det i Kubitza Posterens angives, at rivaroxaban udviser flip flop-effekt ved doser på 10 mg eller højere.

Det er rigtigt, at den halveringstid, som angives i hans erklæring af 29. maj 2024, pkt. 40, er henholdsvis over og under 10 timer afhængig af, hvilken middelværdi der tages udgangspunkt i.

For så vidt angår det anførte i hans erklæring af 16. februar 2024, pkt. 64, om, at patienterne i Willmann-forsøget havde en gennemsnitsalder på 57,2-65,5 år, vil han ikke forvente, at halveringstiden vil ændre sig, hvis gennemsnitsalderen var 10 år højere. Derimod vil han forvente en ændring af halveringstiden, hvis alderen øges fra gennemsnitligt 25 til 65 år. Hans forventning desangående er

videnskabeligt funderet. Det vil dog afhænge af det konkrete lægemiddel, og hvordan det udskilles fra kroppen, herunder om udskillelsen overvejende sker i leveren eller nyren.

Hvis et lægemiddel udviser flip flop-kinetik ved en dosis på 30 mg, så er det kun en tilsyneladende halveringstid der måles, fordi forskellige processer påvirker kurvens hældning.

Under distributionsfasen fordeles lægemidlet i blodet og herfra videre til vandholdige compartments. Herved forsvinder lægemidlet fra blodet, og det er årsagen til, at kurven falder meget hurtigt. Eliminationen begynder allerede på dette tidspunkt, så distribution og elimination foregår parallelt. Det giver ikke mening at tale om en egentlig distributionsligevægt, da der er konstant bevægelse mellem de forskellige processer. I Goodman og Gilmans figur B, slutter distributionsfasen formentlig efter 2 eller 4 timer. Halveringstiden er den samme som i figur A. Distributionen påvirker ikke eliminationsfasen. Det er baggrunden for, at eliminationsfasen holdes ude ved at anvende de seneste data i non-compartment-modellen.

Data i figur 7 i Kubitza SD Posterens skal logaritmeres for, at det bliver muligt at afgøre, hvilken fase/proces der er styrende. Det er ikke muligt ud fra en lineær graf at fastlægge, hvornår en fase slutter, og en ny begynder.

I de beregninger af halveringstiden, som fremgår af hans erklæring af 25. november 2024, har han medtaget data til og med 24 timer, fordi det var dette, han blev bedt om at gøre. Han vil normalt ikke stoppe ved 24 timer. Den korrekte metode er at inkludere det fulde datasæt. Han har foretaget en non-compartmental analyse, hvor han har set efter en ret linje i det semi-logaritmiske diagram.

Oplysningen i produktresumet om en halveringstid på 11-13 timer hos ældre baserer sig på målinger foretaget lang tid efter indtag af den sidste dosis. Oplysningen er formentlig ikke relevant for fastlæggelse af doseringen. De sene målinger er formentlig foretaget som følge af krav fra de regulatoriske myndigheder. Oplysningen er ikke forkert, men den burde have været forklaret nærmere. Der oplyses dog også om halveringstiden ved intravenøs injektion, som er den reneste værdi, og det forklarer til dels den længere halveringstid på 11-13 timer. Der mangler dog stadig oplysning om, at halveringstiden på 11-13 timer er opnået ved højere doser, som ikke anvendes.

Han fastholder det anførte i opsummeringen i hans erklæring af 20. december 2024, pkt. 8.

Han vil tro, at baggrunden for, at der i patentet og Kubitza MD Abstract angives halveringstider på 4-6 timer, mens der i de senere Einstein-forsøg og produktresuméer angives halveringstider på 9-12 timer, er, at der i forsøgene med ældre deltagere forekommer en anden fase med en højere halveringstid, som ikke er relevant for doseringen. Dette forekommer ham at være den logiske forklaring. Resultaterne er for ham at se konsistente. De tidlige data, som angives i patentet (4-6 timer), bekræftes i det væsentlige af hans beregninger på grundlag af Willmann-analysen (6,6 timer), og det er efter hans opfattelse klart vist, at halveringstiden på 6,6 timer er den effektive halveringstid for den relevante patientpopulation.

Henrik Enghusen Poulsen har forklaret blandt andet, at halveringstiden i de klassiske lærebøger defineres som den tid, det tager for plasmakoncentrationen af lægemidlet at halveres. I leveren findes enzymer, som interagerer med lægemidlet og fjerner det. Hvis der er flere lægemiddelmolekyler end enzymer, vil der være en konstant omsætning over tid. Det gælder f.eks. for alkohol. I så fald er der ingen halveringstid.

I situationer, hvor der er flere enzymer end lægemiddelmolekyler, vil der være plads til at øge omsætningen. Hvis koncentrationen fordobles, vil omsætningen tilsvarende fordobles. Der er dermed afhængighed mellem koncentration og omsætning, hvilket giver et eksponentielt henfald og en buet kurve. I et semi-logaritmisk diagram, hvor koncentrationen er logaritmeret, vil der fremkomme en lige linje, som kaldes eliminationskonstanten. Denne kan omsættes til en halveringstid ved en simpel beregning.

Eliminationen udtrykker, hvor hurtigt lægemidlet fjernes fra organismen. Hvis sammenhængen ikke er lineær, tales der om clearance, som udtrykker det volumen, leveren kan rense i løbet af en tidsenhed. Der er sammenhæng mellem clearance, eliminationskonstanten og fordelingsvolumen.

Halveringstiden vil også ved steady state være udtryk for, hvor meget lægemiddel der fjernes fra organismen. Halveringstiden bestemmes ved at give lægemidlet og følge koncentrationen. Den bedste metode er ved intravenøs indsprøjtning, da absorptionsproblemer dermed fjernes. Det fald, der indtræder efter en intravenøs injektion, vil på en semi-logaritmisk skala være lineært. Det kaldes også den terminale fase. Halveringstiden skal bestemmes i den log-lineære fase.

I en one-compartment-model vil halveringstiden være uafhængig af tid. Det er sjældent tilfældet. Oftest er der tale om en two-compartment-model, og der er næsten altid en absorptionsfase. Hvis der er mere end to compartments, kan stoffet – når man kommer langt ud i koncentrationerne – vende tilbage til blodet, f.eks. fra fedtvæv. Efter indtag af lægemidlet kan der observeres en stigning

i koncentrationen. Herefter vil stoffet fordele sig, og der vil være et log-lineært fald i koncentrationen. Hvis der er ekstra compartments, vil noget af stoffet komme tilbage til blodet igen. Halveringstiden skal bestemmes efter afslutning af fordelingsfasen, så den modsvarer, hvad leveren fjerner.

Hvis halveringstiden bestemmes på grundlag af det samlede forløb, vil fordelingsfasen være dominerende. Målingen af halveringstiden er dermed forskellig afhængigt af, hvornår målingen foretages. Hvis der måles sent i forløbet, vil der opnås en falsk høj halveringstid, da det alene vil være det stof, som kommer tilbage fra de dybe compartments, der bestemmer halveringstiden. Hvis der omvendt måles tidligt i forløbet, vil fordelingsfasen blive medtaget, hvormed halveringstiden vil blive overestimeret. Den korrekte halveringstid opnås ved at måle i det midterste interval. Lærebøgerne definerer den terminale halveringstid som det log-lineære stykke efter fordelingsfasen. Der kan tages udgangspunkt i denne halveringstid, hvis formålet er at vide, hvordan stoffet fjernes fra organismen.

Det er efter hans opfattelse rimeligt at anvende halveringstid i steady state, når der er tale om et lægemiddel, der skal indgives flere gange. Beregningerne af en halveringstid på 4-6 timer i afsnit [0017] i beskrivelsen i patentet er ikke forkerte, men fortolkningen af halveringstiden er afgørende. Begrebet "terminal halveringstid" forstås forskelligt.

Figur 5 a i Kubitza MD Posterer viser en høj koncentration efter første dosering. Koncentrationen falder i takt med, at leveren fjerner stoffet. Efter næste dosis ses endnu en stigning og et fald. Figuren viser en relativt hurtig halveringstid. Efter 12 timer er der mindre end 50 pct. tilbage, og efter 24 timer er der næsten intet stof tilbage. Halveringstiden må derfor være væsentlig kortere. Figuren siger intet om, hvad minimumskoncentrationen skal være for, at patienten er beskyttet mod blodpropper.

Der er diskrepans mellem den oplyste halveringstid på 4-6 timer og oplysningen om en halveringstid på 11-13 timer hos ældre i blandt andet produktresuméerne, og det må derfor overvejes, hvad forskellen skyldes. Hvis målingerne hos de ældre er foretaget langt ud på den yderste del af kurven, vil resultatet være fejlbehæftet. Den fladere kurve hos de ældre kan skyldes, at stoffet har en lidt længere halveringstid hos ældre. Men det er nødvendigt at se på, hvordan beregningerne er foretaget. Hvis der er foretaget målinger helt frem til 72 timer, hvor koncentrationen er meget lav, er det en relevant oplysning, da det i så fald er redistributionen fra de dybe compartments, der bestemmer halveringstiden. Dermed opnås ikke den information, der efterspørges, nemlig leverens evne til at fjerne stoffet.

Data fra artiklen af Willmann m.fl. "Integrated Population Pharmacokinetic Analysis of Rivaroxaban Across Multiple Patient Populations" fra 2018 kan anvendes til at beregne halveringstiden for rivaroxaban i patienter. Der er tale om et populationsforsøg, hvor der anvendes avancerede matematiske modeller og store mængder data fra kliniske undersøgelser til at fastlægge kinetikken. Data i Willmann-forsøget stammer fra doseringer to gange dagligt (bid) eller én gang dagligt (od). Der er ikke medtaget datapunkter langt ud på skalaen, og det passer fint til en one-compartment-model. Det er muligt, at resultaterne ville kunne forbedres ved at anvende en two-compartment-model, men da der ikke er medtaget sene målinger, har det ikke stor betydning. Den halveringstid, der beregnes ved anvendelse af Willmann-artiklen, vil knytte sig til leverens fjernelse af stoffet.

Han er helt enig i professor Mikus' beregning af en halveringstid på 6,6 timer på grundlag af data fra Willmann-artiklen. Den formel, som Mikus har benyttet, fremgår af alle lærebøger. Den bygger på nogle forudsætninger, herunder at der er tale om førsteordens kinetik, og at det er en one-compartment-model. Resultaterne passer med et eksponentielt henfald, dvs. førsteordens kinetik. Da der kun er medtaget data indtil 24 timer, er fejlfaktoren med hensyn til at anvende en one-compartment-model begrænset. Den bedste metode til at bestemme halveringstiden i et menneske er ved intravenøs injektion.

Ved såkaldt flip flop-kinetik er det umuligt at bestemme halveringstiden, da resultaterne påvirkes af andre forhold end leverens elimination. Det ændrer dog ikke på, at leveren faktisk fjerner stoffet. Flip flop-kinetik omfatter den situation, hvor absorptionen sker for langsomt. Den eksponentielle funktion flytter sig dermed til sidste del af forløbet. Ved rivaroxaban er der til og med doser på 20 mg intet der tyder på flip flop-kinetik.

Han har intet grundlag for at betvivle professor Mikus' beregninger. Det er muligt at poole flere forsøg, således som professor Mikus har gjort.

I Investigator's Brochure opsummeres de videnskabelige data for lægemidlet. Der er tale om et dynamisk dokument, der tilrettes løbende, og det er ganske almindeligt, at der optræder fejl i dokumentet. Det gælder også for produktresuméer.

Der kan ikke drages slutninger fra enoxaparin til rivaroxaban med hensyn til dosering od. De to stoffer har helt forskellige virkningsmekanismer.

Med hensyn til oplysningen i produktresuméet om en halveringstid på 11-13 timer hos ældre er det væsentligt, at den bygger på målinger foretaget frem til 72 timer. Dermed måles i det væsentlige, hvad der kommer tilbage fra kroppen. Oplysningen om en halveringstid på 11-13 timer er relevant for klinikerne, der

skal være opmærksom på, at der går lang tid, før stoffet er helt ude af kroppen. Man kan ikke ud fra den oplyste halveringstid på 4-6 timer ved intravenøs injektion gå ud fra, at stoffet er ude af kroppen på 4-6 timer. Den oplyste halveringstid på 11-13 timer er dog formentlig et overestimat, da der er målt helt frem til 72 timer. Fortolkningen af halveringstiden er forskellig i de to sammenhænge.

Han er enig i indholdet af professor Mikus' erklæring af 20. december 2024, herunder det anførte i pkt. 7, hvorefter "the 60 mg dose is not representative as it is not only supra-therapeutic, but also reflects a flip-flop phenomenon (pointed out by Sandset/Åsberg on pages 2-3 of their report). Exactly this is described in the results section of the Kubitza I SD poster "Bay 59-7939 plasma concentrations increased with dose proportionally after administration of oral solutions and tablet doses of Bay 59-7939 up to 10 mg, and was less than dose proportional at higher doses, most likely because of low drug solubility and incomplete absorption (Figure 7)"."

Det væsentlige er, at der er forsinket absorption. Det kan godt beskrives som flip flop.

Efter hans opfattelse er det for firkantet at udtrykke det sådan, at der er flip flop ved doser på 10 mg og højere. Flip flop-begrebet er ikke klart defineret og bruges lidt i flæng. Han vil udtrykke det sådan, at der er tegn på flip flop-kinetik, men at den ikke er ekstrem. En anden måde at udtrykke det på er, at der er tegn på sen absorption. Begge udtryk beskriver samme fænomen. Han kan ikke forklare mekanismen bag flip flop.

Hvis der er udtalt flip flop, kan det have betydning for doseringen. Hvis flip flop er mindre udtalt, har den ikke betydning.

Han fastholder, at den relevante halveringstid er den, der relaterer sig til processen, hvor leveren fjerner stoffet. Denne halveringstid kan estimeres på forskellig vis. Mekanismen, hvormed leveren fjerner stoffet, påvirkes ikke af indtagelsesmåden.

Han er enig i det anførte i artiklen af Toutain m.fl. "Plasma terminal half-life" fra 2004, side 434, hvorefter "After an extra-vascular (EV) drug administration, the terminal half-life can be more prolonged than after an i.v. administration." Den terminale halveringstid afhænger af, hvordan forsøget er designet. Der er her ikke tale om samme terminale halveringstid, som Kubitza omtaler. Når der er flip flop-kinetik, er det næsten umuligt at bestemme halveringstiden på den anførte måde. Denne pointe udtrykkes også, når det i samme artikel anføres "It is essential to recognize when the flip-flop mechanism occurs in order to avoid erroneous physiological interpretations. In a flip-flop situation, the terminal

slope is no longer controlled by clearance and volume of distribution (Eqn 2) but instead by the bioavailability factor (rate and also extent of absorption).” Det er dermed ikke leverens evne til at fjerne stoffet, men andre forhold, der afspejles.

Han er også enig i konklusionen i samme artikel, side 439, hvor det anføres, at “Terminal half-life is the most frequently reported pharmacokinetic parameter, but it is commonly misinterpreted. It is the least robustly estimated and its interpretation can be totally flawed if a flip-flop situation is not recognized. The clinical utility of terminal half-life is mainly to select an appropriate dosage regimen interval.”

Når der er udtalt flip flop-kinetik, er indtagelsesmåden relevant for fastlæggelse af doseringen. I disse tilfælde er det ikke leverens funktion, men andre faktorer, der bestemmer halveringstiden. Den terminale halveringstid kan være relevant for doseringsfrekvensen, hvis den aflæses i det klinisk relevante område, hvor eliminationen overvejende bestemmes af leveren.

Han er bekendt med forfatterne til artiklen af Kubitza m.fl. “Evidence-Based Development and Rationale for Once-Daily Rivaroxaban Dosing Regimens Across Multiple Indications” fra 2016. Forfatterne har alle stor viden om rivaroxaban. Han har læst om forsøget, som der henvises til i artiklen, side 413, hvor der nævnes en terminal halveringstid på “approximately 5 to 9 hours from steady state”, og en længere halveringstid for ældre. I forsøget er der foretaget målinger op til 72 timer.

Det er rigtigt, at forfatterne anfører, at resultaterne for ældre er indikative for od-dosering. Han er uenig i Kubitzas fortolkning. Ud fra de oplyste data fra forsøgene og Kubitza-Posteren er der tilsyneladende to faser, og da alle datapunkter frem til 72 timer er medtaget, er halveringstiden overestimeret.

Begrebet “ekstravaskulær” er ikke klart defineret, men henviser til noget, der ikke foregår i blodbanen, f.eks. indtag ved orale tabeller eller indsprøjtning ved siden af blodkar.

Under absorptionsfasen optages lægemidlet i blodet. Fordelingsfasen omfatter, at lægemidlet fordeles til den resterende del af kroppen. Fordelingsfasen er slut, når koncentrationen i blodet er den samme som i resten af kroppen. Der er dermed distributionsligevægt. Herefter kan der måles en halveringstid, som vil optræde som en ret linje på en semi-logaritmisk kurve. Hvis der sker redistribution, vil der komme en ny ret linje. Det sidste molekyle af lægemidlet forsvinder aldrig fra kroppen.

Det er rigtigt, at depottabletter giver en langsommere frigivelse af lægemidlet i tarmen, hvilket giver en længere halveringstid end ved almindelige tabletter, forudsat at halveringstiden måles ud fra et kurveforløb. Det er derimod ikke korrekt, hvis halveringstiden henviser til, hvordan stoffet elimineres i leveren. Ved depottabletter opnås en mere konstant koncentration med færre udsving. Dosering hver 2.-3. time er ikke hensigtsmæssigt. Der tilstræbes dosering 1-2 gange dagligt, da det sikrer bedre compliance og dermed bedre effekt.

Han er enig i, at fagmanden ved læsning af patentet og Kubitza MD Abstract ikke får nogen viden om, hvordan forsøget er designet. Det fremgår alene, at den terminale halveringstid er 4-6 timer.

Det gælder ikke generelt, at halveringstiden er kortere eller længere hos patienter end hos raske mennesker. Det afhænger af, hvordan stoffet fjernes fra kroppen. Hvis eliminationen overvejende sker i nyrerne, er det relevant, at nyrefunktionen falder dramatisk med alderen. Hvis eliminationen overvejende sker i leveren, vil det være forventningen, at alderen ikke har stor betydning, da leveren ikke mister megen funktion med alderen. Forskellige sygdomme påvirker lever og nyrer forskelligt. Tromboemboliske forstyrrelser har ikke umiddelbart stor betydning for leverfunktionen, medmindre der opstår blodpropper i leveren. Hvis der opstår blodpropper i nyrerne, vil det kunne påvirke eliminationen.

Efter hans opfattelse er der ikke væsentlig forskel på beskrivelsen af halveringstid i henholdsvis 7. og 10. udgave af Goodman og Gilmans lærebog. Det er de samme koncepter og tanker, der udtrykkes i begge udgaver af lærebogen.

Professor Per Morten Sandset og **professor Anders Åsberg** har vedstået deres supplerende erklæringer af 4. november 2024 og 9. december 2024 og har med hensyn til gengivelsen af deres forklaring i Sø- og Handelsrettens dom præciseret følgende:

- "1. [Dommen, side 45], 1. afsnit: Det blev med reference til erklæringen [af 2. august 2024] præciseret, (i) at ETP-metoden ikke er velegnet til at monitorere en igangværende behandling af patienter, men (ii) at ETP (tissue factor) på prioritetsdatoen var en veletableret og af fagfolk velkendt metode til at vurdere en antikoagulants samlede indvirkning på koagulationssystemet.
2. [Dommen, side 47], 2. afsnit: ETP resultaterne vises i Harder ASH posteren figur 3 og ikke figur 2.
3. [Dommen, side 148], 4. afsnit: I det omtalte studie blev der anvendt en behandling, der blev indledt med 3 uger med 15 mg bid og derefter 20 mg od. Administration od blev derfor i sagens natur drøftet.
4. [Dommen side 49], sidste afsnit: Vidnerne er refereret for at sige, at "den terminale halveringstid" for et lægemiddel er uafhængig af, om lægemidlet er givet som opløsning eller tablet med hurtig frigivelse.

Vidnerne finder, at deres forklaring herom var mere nuanceret. Den mere nuancerede forklaring er reflekteret i vidnernes tredje erklæring, punkt 2.2, [af 9. december 2024].”

Professor Per Morten Sandset og professor Anders Åsberg har herefter forklaret blandt andet, at de er enige i, at det er en grundlæggende forudsætning for at medtage specifikke doser og doseringsfrekvenser i et fase II-forsøg, at fagmanden har en rimelig forventning om, at de pågældende doser og doseringsfrekvenser virker.

Fagmanden vil til brug for fase II-forsøg udvælge patientgrupper, som kan få en fordel af behandlingen. Patienter, der har undergået en hofte- eller knæoperation, har en forhøjet risiko for blodpropper. Risikoen er ca. 50 pct. uden behandling og omfatter en periode på 12 uger efter operationen. Uanset profylaktisk behandling har det ikke være muligt helt at undgå blodpropper. I alle forsøgsprotokoller er det derfor anført, at patienten i tilfælde af blodpropper skal undergives almindelig behandling, hvilket på prioritetstidspunktet ville sige behandling med enoxaparin.

Om den for Sø- og Handelsretten skitserede figur a har professor Anders Åsberg forklaret, at y-aksen udtrykker effekten, mens x-aksen viser koncentration eller dosis. Den øverste kurve viser, at effekten øges med dosis og på et tidspunkt flader ud. Den nedre kurve viser bivirkningerne, som også øges med dosis og på et tidspunkt flader ud eller medfører døden (markeret med stiplede linje). Det terapeutiske vindue findes til højre for punktet, hvor der er opnået klinisk effekt, og frem til, at bivirkningerne bliver uacceptable. Den relevante koncentration/dosis kan herefter aflæses. Det er ikke sikkert, at den maksimale effekt kan udnyttes, hvis dette er forbundet med for store bivirkninger.

Professor Per Morten Sandset har forklaret, at det terapeutiske vindue for warfarin er ekstremt smalt, hvorimod det terapeutiske vindue for enoxaparin er bredt. Fagmanden ville forvente, at det terapeutiske vindue for rivaroxaban mindede mest om det terapeutiske vindue for enoxaparin, da begge stoffer er faktor Xa-hæmmere. Det er rigtigt, at virkningsmekanismen for enoxaparin og rivaroxaban er forskellig.

Om den for Sø- og Handelsretten skitserede figur b har professor Anders Åsberg forklaret, at figuren viser forskellen på et smalt og et bredt terapeutisk vindue. Området mellem linjerne A og B er det smalle vindue, mens de stiplede linjer angiver et bredt vindue. Forudsætningen er, at der gives lige store doser per døgn. Den blå kurve viser, at dosering én gang dagligt er acceptabelt, hvis der er et bredt terapeutisk vindue. Ved det smalle vindue skal lægemidlet derimod gives flere gange per døgn, f.eks. den ene halvdel af dosen om morgenen og den anden halvdel om aftenen. Den orange kurve viser en slow release-

tablet (tablet med langsom frigivelse), som frigives over længere tid og giver endnu færre udsving. Intravenøs injektion ville give en helt vandret kurve.

Det er rigtigt, at Kubitza m.fl. i Kubitza SD Abstract rapporterer, at rivaroxaban administreret som oral opløsning absorberes hurtigt. Rivaroxaban administreret oralt ved tabletter vil være på linje hermed.

Om den for Sø- og Handelsretten skitserede figur c har professor Anders Åsberg forklaret, at den sorte kurve viser plasmakonzentration for rivaroxaban over tid. Den høje kurve vedrører administration ved oral opløsning, hvor der opnås en hurtig koncentration. Den nedre kurve viser administration ved tabletter, hvor toppunktet indtræder senere.

Den terminale halveringstid udtrykker, hvor hurtigt lægemidlet elimineres fra kroppen, efter at distributionsfasen er afsluttet. I en two compartment-model opfattes kroppen som omfattende to beholdere. Blodet og visse centrale organer udgør den ene beholder, mens andre organer med mere fedt- og muskelvæv udgør den anden, hvortil det tager længere tid at fordele lægemidlet. Halveringstiden kan beregnes for hver fase, dvs. absorption, distribution og elimination.

Ved fastlæggelse af doseringen ønskes at opnå steady state, hvor der går lige meget stof ind og ud af kroppen. Det har ingen betydning for halveringstiden og faserne, om der er tale om et enkeltdosis- eller multidosisforsøg. Den terminale halveringstid vil være en ret linje på en semi-logaritmisk skala. Den terminale halveringstid siger noget om, hvor ofte lægemidlet skal tages for, at en given koncentration kan opretholdes.

Alfa-fasen er distributionsfasen, og beta-fasen er eliminationsfasen. Eliminationen sker altovervejende i leveren og nyrerne. Gamma-fasen omfatter en fase, hvor der kan måles lave koncentrationer, som redistribueres mellem flere beholdere (compartments).

For så vidt angår rivaroxaban er det beta-fasen, der er klinisk interessant, da den er hoveddrivkraften for eliminationen. Der foregår også mindre eliminationsprocesser i de andre faser, men modellen er en forenkling. Der er ikke én rigtig model, men nogle modeller er mere anvendelige end andre.

Hvis der er flip flop, vil der observeres en udfladning af kurven og en længere terminal halveringstid. Ved fastlæggelse af doseringsfrekvensen for tabletter, der følger en flip flop-kurve, er det flip flop-kurven der bestemmer doseringen.

Professor Mikus' anvendelse af begrebet "effektiv halveringstid" er udtryk for en forenkling, hvor der tages udgangspunkt i en one compartment-model. Hal-

veringstiden beregnes ud fra maksimums- og minimumskoncentrationen ($C_{\max}$ og $C_{\min}$), og halveringstiden bliver dermed kortere end den terminale halveringstid ved en two compartment-model.

Det anførte i professor Mikus' erklæring af 20. december 2024, pkt. 53, hvorefter "Under point II.3, Hammarlund-Udenaes criticizes me for having calculated a terminal half-life only based on values up to 24 hours in my last expert report dated 25 November 2024. I agree that this is not the correct approach for determining the true terminal half-life. However, I was asked to do this in response to the expert opinion of Sandset/Åsberg, who are of the opinion that the patent means a half-life determined up to 24h after dosing (i.e. within a once-daily dosing interval)", er udtryk for en misforståelse af deres synspunkt. Der skal altid medtages så mange gode data som muligt.

Professor Per Morten Sandset har bekræftet, at det ikke er muligt på baggrund af fase I-forsøgene at opnå nogen sikker viden om, hvorvidt rivaroxaban er terapeutisk effektivt og sikkert at bruge på patienter. Baggrunden for, at der er medtaget farmakodynamiske markører i forsøgene, er, at de farmakokinetiske data ikke fortæller noget om lægemidlets virkning. De farmakodynamiske data (biomarkørerne) kan anvendes til at sige noget om den terapeutiske effekt i kroppen.

Figur 7 i Kubitza SD Posterens beskriver koncentrationen af lægemidlet efter indtag af forskellige doser. Figur 1 viser effekten med hensyn til hæmning af faktor Xa. I deres erklæring af 9. december 2024, pkt. 3.1, har de sammenlagt de to figurer. For fagmanden giver sammenstillingen indtryk af, at der er en dosis-respons-effekt, dvs. at højere dosis giver større effekt. Selv ved de lavere koncentrationer er der efter 24 timer en klar dosis-respons-effekt.

Figur 3a og 3b i Harder Posterens viser effekten af et ETP-forsøg med 5 og 30 mg rivaroxaban. Figur 3a viser effekten i et collagen-forsøg, mens figur 3b vedrører et tissue factor-forsøg. ETP-collagen-forsøget var alment anerkendt på prioritets-tidspunktet, men forsøget var ikke alment tilgængeligt. Der var på prioritets-tidspunktet stor interesse for collagen-testen i fagmiljøet. Figurerne viser, at der opnås en betydelig reduktion ved 5 mg og en endnu større hæmningseffekt ved 30 mg. Fagmanden ville tænke, at effekten ved 24 timer var interessant og kunne være relevant for effekten af rivaroxaban, ikke mindst fordi der var observeret en tilsvarende effekt af enoxaparin. Betragtes Harder Posterens isoleret, ville han tænke, at der heri var støtte for den anførte oplysning om, at oddosering måske var tilstrækkeligt.

Det er rigtigt, at koaguleringsystemet kan være aktiveret i højere grad hos syge ny-opererede patienter end hos raske. Det gælder f.eks., hvis der er sepsis.

Han kan bekræfte udsagnet i deres erklæring af 4. november 2024, side 7, nederst, om, at "Siden terminal halveringstid er en iboende egenskab til et stoff er den uafhængig av om stoffet gis som en oppløsning, tablett eller for den delen som en intravenøs dose."

Det er rigtigt, at de ikke har medtaget lave doser i deres seneste erklæringer. Det hænger sammen med, at de ikke har beregnet halveringstider, men har aflæst dem på kurverne. Det er ikke muligt at anvende de lave doser, f.eks. 5 mg, til aflæsning på kurven. 60 mg er ikke en godkendt dosis.

Det er helt sædvanligt at anvende non compartment-metoder i den tidlige del af farmakokinetiske undersøgelser.

I forsøget beskrevet i artiklen af Kubitza m.fl., "Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects", fra september 2005, er der anvendt en semi-logaritmisk kurve, som er aflæst fra højre. Han har ingen grund til at betvivle rigtigheden af Kubitzas beregninger af halveringstiden i enkeltdosis- og multidosisforsøgene.

Han er ikke bekendt med figur 2 i artiklen af Gidal m.fl., "The application of half-life in clinical decision making: Comparison of the pharmacokinetics of extended-release topiramate (USL255) and immediate-release topiramate", side 30. Som han læser graferne, er udviklingen sammenlignelig med figur 7 i Kubitza SD Poster. Baseret på øjemål ser distributionsfasen ud til at være slut ved ca. 12 timer. Det er muligt at foretage en grov aflæsning af den terminale halveringstid ud fra grafen. Han er heller ikke bekendt med figur 3 i samme artikel, side 31. Han kan ikke udtale sig om rigtigheden af de oplyste halveringstider uden at se de underliggende data.

I januar 2005 var maksimumkoncentrationen (C_{max}) for rivaroxaban hos patienter ikke kendt. Der var ikke offentliggjort data vedrørende syge personer. Det terapeutiske vindue for rivaroxaban var heller ikke kendt i januar 2005.

Den førnævnte figur c, som han skitserede for Sø- og Handelsretten, er udtryk for en forenkling, hvor der forudsættes en two compartment-model. Det er rigtigt, at flip flop-kinetikken vedrører absorptionsfasen, men den påvirker indirekte eliminationen. Absorptionen udgør ikke et særskilt compartment. Modelerne omfatter de samlede processer, som sker i kroppen.

Det førnævnte udsagn om den terminale halveringstid som en iboende egenskab, som fremgår af deres erklæring af 4. november 2024, side 7, nederst, er nuanceret i deres senere erklæring af 9. december 2024, pkt. 2.2.

Professor Hannah Katharine Batchelor har vedstået sin erklæring af 9. december 2024 og har forklaret blandt andet, at den terminale halveringstid anvendes til at beskrive, hvordan lægemidlet elimineres fra kroppen. Det er det interessante for klinikerne, da det fortæller noget om lægemidlets effekt og sikkerhed. Som tommelfingerregel betyder halveringstid det samme som den terminale halveringstid.

Der fremgår tre faser på den nederste figur i Bayers hjælpebilag A; først absorptionsfasen, hvor koncentrationen stiger, så distributionsfasen og til sidst eliminationsfasen. Den terminale halveringstid vedrører eliminationsfasen, og det er derfor datapunkter i denne fase, der skal undersøges. Fokus er typisk på det fald, der sker fra maksimumskoncentration til 50 pct., til 25 pct., til 12,5 pct. osv. Det er vigtigt at medtage mange datapunkter, så de forskellige faser fremtræder tydeligt. Typisk medtages en periode svarende til fem halveringstider. Den øverste figur i hjælpebilag A viser et lægemiddel, der følger en one compartment-model, mens den nederste figur viser et lægemiddel, der følger en two compartment-model, og som omfatter en kurve med infleksionspunkter, hvor kurven ændrer sig.

Det er vigtigt, at der alene ses på eliminationsfasen ved fastlæggelsen af den terminale halveringstiden. Linjen skal være ret, hvis værdien for halveringstiden skal være retvisende. Hvis der medtages datapunkter fra absorptions- eller distributionsfasen, opnås der ikke den rette værdi for halveringstiden. Det udtrykkes ved den stiplede røde linje på den nederste figur i hjælpebilag A. Hældningen på den stiplede røde linje indikerer, at halveringstiden bliver kortere, hvis datapunkter fra distributionsfasen medtages.

Der skal medtages datapunkter for en lang periode for at sikre, at aflæsningerne ligger inden for den rette linje. Hvis linjen er lineær, kan aflæsningen af datapunkter i princippet fortsætte langt frem til de små koncentrationer, da dette ikke vil påvirke værdien af halveringstiden.

Det er rigtigt, at den terminale halveringstid, som oplyses i produktresuméerne, omfatter perioden fra begyndelsen af eliminationsfasen, til tidspunktet, hvor der er ca. 3 pct. af lægemidlet tilbage. Aflæsninger ved koncentrationer under 3 pct. medtages ikke. De typiske fase I-forsøg omfatter målinger op til 72 eller 96 timer efter indtag af lægemidlet for at sikre, at der er tilstrækkelige data til at beregne en korrekt halveringstid. Fagmanden vil se efter den lineære eliminationslinje og på den baggrund vide, at det er de relevante data, der er medtaget.

Hvis dataene er sparsomme, og der kun er få datapunkter, vil der være risiko for, at dataene ikke er tilstrækkelige til, at der kan opnås et retvisende billede af den farmakokinetiske profil og dermed en korrekt værdi for den terminale halveringstid. Der er således risiko for, at infleksionspunktet på kurven overses.

Det er baggrunden for, at der ikke kan anvendes en one compartment-model til at bestemme halveringstiden for et lægemiddel, som ikke følger en one compartment-model. I så fald vil kurven se ud som på den øverste figur i hjælpebilag A, dvs. en ret linje uden infleksion. Hvis lægemidlet følger en two compartment-model, er der behov for datapunkter, som reflekterer infleksionspunktet. Det er rigtigt, at halveringstiden ved anvendelse af en one compartment-model for et lægemiddel, der ikke følger en sådan model, vil blive kortere og dermed forkert.

Det anførte i afsnit [0009] i beskrivelsen i patentet udtrykker standarddefinitionen af halveringstid og beskriver den terminale halveringstid. Der er intet anført i patentet, der giver fagmanden grund til at antage, at der henvises til andet end den terminale halveringstid.

Det er rigtigt, at Kubitza MD Abstract, som der henvises til i afsnit [0017] i beskrivelsen i patentet, vedrører et fase I-forsøg. Den halveringstid, som rapporteres fra et fase I-forsøg, er typisk den terminale halveringstid. Det er også rigtigt, at der i Kubitza Abstractet udtrykkeligt omtales en terminal halveringstid for rivaroxaban, hvilket er i overensstemmelse med hendes forståelse af patentet. Der er ingen tvivl om, at der i patentet henvises til den terminale halveringstid. I 7. udgave af Goodman og Gilmans lærebog, side 27, defineres halveringstiden på samme måde som i patentet, og der tales også her om den terminale halveringstid.

Patentet indeholder ingen angivelse af, hvordan halveringstiden skal fastlægges. Kubitza MD Abstract omtaler heller ikke, hvordan den terminale halveringstid er blevet fastlagt i forsøget. Det fremgår af abstractet, at der er anvendt standardmetoder, hvor koncentrationen er sat i forhold tid, og at eliminationshalveringstiden er beregnet på dette grundlag.

Det er intet i patentet eller abstractet, der fortæller fagmanden, at den terminale halveringstid skal fastlægges inden for de første 24 timer efter den sidste dosering.

Når det i afsnit [0017] i beskrivelsen i patentet er anført, at halveringstiden er fastlagt "at steady state", fortæller det hende, at halveringstiden er målt efter indtag af flere doser. Når et lægemiddel gives flere gange, vil det akkumuleres i kroppen, og halveringstiden måles i så fald efter, at en stabil tilstand er opnået. Det er muligt at fastlægge den terminale halveringstid ved steady state. Det siger ikke noget om, hvor lang tid efter den sidste dosis den terminale halveringstid er fastlagt. Hvis den terminale halveringstid fastlægges i eliminationsfasen og efter, at distributionsfasen er afsluttet, således som hun netop har beskrevet, vil der ikke være forskel på halveringstiden ved steady state og efter indtag af en enkelt dosis.

Det er rigtigt, at Kubitza MD Postereren henviser til det samme forsøg, som omtales i det førømtalte abstract. Patentet henviser ikke til posteren. Postereren henviser udtrykkeligt til den terminale halveringstid. Postereren fortæller ikke, hvordan den terminale halveringstid for rivaroxaban blev beregnet, eller at der kun er anvendt datapunkter indtil 24 timer efter sidste dosis. Det fremgår tværtimod af figur 5b i posteren, at der er medtaget datapunkter frem til 48 timer efter sidste dosis, dvs. 2 dage efter administration af lægemidlet.

Oplysningerne, som fremgår af posteren, var ikke offentliggjort i noget tidsskrift på prioritetstidspunktet. Det er rigtigt, at fagmanden ikke ville være bekendt med oplysningerne, medmindre fagmanden så posteren på ASH-konferencen.

Den terminale halveringstid er relevant, fordi den dikterer, hvordan lægemidlet akkumuleres og elimineres fra kroppen, dvs. hvad der kommer ind i og går ud af kroppen. Det er rigtigt, at den terminale halveringstid dermed er et vigtigt parameter for fastlæggelsen af doseringen. Det hænger derfor sammen, at patentet vedrører dosering, og at det henviser til den terminale halveringstid. Det er den terminale halveringstid fastlagt efter oral administration, da lægemidlet indtages oralt og ikke intravenøst.

Den terminale halveringstid, som er beregnet i Kubitzas fase I-forsøg, som omfatter raske personer, er en god indikator for den terminale halveringstid hos patienter. Fase I-forsøg udføres typisk med raske personer i stedet for patienter. Det vil typisk være forventningen, at halveringstiden er længere hos patienter end hos raske. Lægemidler elimineres i leveren og nyrerne, og hvis der er sygdomme i disse organer, vil det nedsætte eliminationsprocessen.

Hun er uenig i synspunktet om, at det ikke er muligt at fastlægge den terminale halveringstid hos patienter, der indtager rivaroxaban med en od dosering, dvs. i overensstemmelse med patentet. Hun er ikke kliniker, men i produktresumeeet er medtaget eksempler på, at behandlingen af patienter er indstillet, hvorefter halveringstiden er beregnet. Plasmakoncentrationen måles efter den sidste dosis, og disse data anvendes til at beregne halveringstiden.

I produktresumeeerne er der fokus på sikkerheden af lægemidlet. Det er lægemiddelvirkomheden, der i samspil med tilsynsmyndigheden bestemmer indholdet af produktresumeeet. Produktresumeeet retter sig mod den, der skal udskrive lægemidlet, og formålet er at give denne alle detaljer om lægemidlet. Fagmanden vil ikke have nogen grund til at tro, at den terminale halveringstid, som oplyses i produktresumeeet for Xarelto, pkt. 5.2., er forkert. Hvis der er oplyst forskellige værdier for den terminale halveringstid for et lægemiddel, f.eks. i posters på konferencer, tidsskrifter eller produktresumeeer, vil der skulle tages

udgangspunkt i produktresumeeet, fordi dette dokument er blevet nøje kontrolleret af både virksomheden og tilsynsmyndigheden for at sikre nøjagtigheden af det oplyste. Generelt betragtet indebærer et peer-review af en artikel en mindre robust kontrol end den kontrol, der udføres af tilsynsmyndigheden. Tilsynsmyndigheden har i forbindelse med kontrol med produktresumeeer adgang til de underliggende data fra forsøgene.

Det er rigtigt, at artiklen af Kubitza m.fl., "Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects", fra august 2008 (Kubitza m.fl. 2008) vedrører et dosiseskaleringsforsøg med raske ældre. Det er også rigtigt, at det fremgår af artiklens tabel 1, side 2760, at gennemsnitsalderen i forsøget var 65,6 år. Det fremgår af tabel 2 på samme side, at halveringstiden var 11,7-13,3. Under "Pharmacokinetic variables", side 2759, er oplyst, at der blev taget prøver indtil 72 timer efter administration. Forsøget var designet som et fase I-forsøg med standardparametre.

Forsøget, som behandles i artiklen af Kubitza m.fl., "The Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Rivaroxaban – An Oral, Direct Factor Xa Inhibitor", fra 2013 (Kubitza m.fl. 2013), omfattede både yngre og ældre kvinder og mænd. Af artiklens tabel 1, side 251, fremgår det, at gennemsnitsalderen for de ældre kvinder var 77,8 år og for de ældre mænd 76,8 år. Og i tabel 2, side 252, angives en halveringstid hos de ældre på 11,1 – 12 timer. Det er rigtigt, at forsøget omfattede en dosis på 10 mg, som er en godkendt dosis, og at prøver blev indsamlet indtil 72 timer efter administration. Det er hendes opfattelse, at der i forsøget er anvendt sædvanlige farmakokinetiske parametre.

Det er rigtigt, at forsøget med ældre, som omtales i Investigator's Brochure, version 9 (study 10850), ikke var offentliggjort på prioritetstidspunktet. Baggrunden for, at dette forsøg og forsøget omtalt i artiklen af Jiang m.fl., "Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – in elderly Chinese subjects", fra 2009, ikke er medtaget i produktresumeeerne, kan tænkes at være, at det vurderedes unødvendigt at omtale forsøgene, eller at forsøgene vurderes ikke at være tilstrækkelig robuste. Det er rigtigt, at der med hensyn til disse to forsøg – i modsætning til de forsøg, som er omtalt i produktresumeeerne – ikke er sikkerhed for, at andre end Bayer har haft adgang til de underliggende data og dermed mulighed for at kontrollere holdbarheden. Hun er enig i, at der kun med hensyn til halveringstiderne oplyst i produktresumeeerne er sikkerhed for, at de underliggende data er kontrolleret af en uafhængig part. Fagmanden ville med hensyn til halveringstiden basere sig på oplysningerne i produktresumeeerne og de heri omtalte Kubitza-forsøg.

Hun er enig med professor Mikus i, at begrebet "effektiv halveringstid" ikke var almindeligt anvendt på prioritetstidspunktet. Der er intet anført i patentet, der antyder, at halveringstiden henviser til faldet i plasmakoncentrationen mellem hvert doseringsinterval. Formlerne, som professor Mikus har benyttet til beregning af halveringstiden, og som er nævnt i hans erklæring 20. december 2024, pkt. 9, forudsætter begge et one compartment førsteordens farmakokinetisk scenarium. Anvendelse af den nederste formel forudsætter kendskab til værdierne $C_{\max}$ og $C_{\min}$, mens den øverste formel forudsætter kendskab til værdierne for volume of distribution og clearance for rivaroxaban. Disse værdier oplyses ikke i patentet. Fagmanden ville ikke benytte formlerne. Den nederste formel anvendes typisk til at beskrive sammenhængen mellem maksimum- og minimumkoncentration. Hun har ikke set formlerne omtalt i lærebøger til brug for beregning af halveringstiden.

Forsøget omtalt i artiklen af Willmann m.fl., "Integrated Population Pharmacokinetic Analysis of Rivaroxaban Across Multiple Patient Populations", fra 2018, er et farmakokinetisk populationsforsøg, der har til formål at undersøge farmakokinetikken af rivaroxaban i forskellige populationer. Forsøget er ikke designet til at fastlægge halveringstiden, og halveringstider er slet ikke omtalt i artiklen. Willmann-forsøget opstiller en model, som kan forudsige rivaroxaban-eksponeringen, men den kan ikke anvendes til at beregne halveringstider hos patienter. Datagrundlaget var begrænset, da der kun forelå få prøver for hvert individ. I et sådant tilfælde får man ikke det fulde billede af en two compartment-model. Det er svært at anvende data fra artiklen til andet end en one compartment-model. Dermed er det problematisk at anvende artiklen til at bestemme den terminale halveringstid. Hun er enig med professor Mikus i, at rivaroxaban indtaget oralt ikke følger en simpel one compartment-farmakokinetik.

Det fremgår ikke af Willmann-artiklen, hvor længe efter administration af lægemidlet prøverne blev taget. Værdierne for volume of distribution og clearance, som oplyses i artiklens tabel 3, side 314, baserer sig på modellering af de udtagne prøver. Det er derfor værdier for en hypotetisk gennemsnitlig patient. Det er disse modellerede værdier, som professor Mikus har benyttet ved beregningen af halveringstiden for rivaroxaban i sin erklæring af 16. februar 2024. Det er efter hendes opfattelse ikke en hensigtsmæssig metode, fordi Willmann-modellen forenkler forholdet til en one compartment-model. Den korrekte fremgangsmåde til at fastlægge halveringstiden ville være at se på data for hver individuel patient. Patentet indeholder ingen antydning af, at der skal anvendes farmakokinetisk modellering til at bestemme halveringstiden for rivaroxaban.

Når professor Mikus i sit "executive summary" i erklæringen af 25. november 2024 anfører, at han har anvendt individuelle data, står det hende ikke klart, om han dermed har anvendt den korrekte metode eller blot har indsat de demogra-

fiske data for patienterne i modellen og forudsat førsteordens kinetik. Det er rigtigt, at der med hensyn til det anførte i pkt. 21 i samme erklæring er forudsat en one compartment-model, og at data er sparsomme, hvorfor den beregnede halveringstid bliver for kort. Når professor Mikus i samme "executive summary", pkt. a), anfører, at han er blevet bedt om kun at anvende datapunkter indsamlet indtil 24 timer, er problemet, at det er uklart, dels om der er tilstrækkelig datapunkter i denne 24 timers-periode, dels om der er medtaget datapunkter fra andre faser end eliminationsfasen. Hun er enig i, at det forekommer arbitrært at anvende en tidsgrænse på 24 timer. Forsøg, der har til formål at fastlægge halveringstiden, er typisk designet således, at der foretages målinger i 72 eller 96 timer. Som fagmand ville hun ikke basere sig på professor Mikus' beregninger, men derimod se på de halveringstider for ældre, der er angivet i produktresuméerne.

Den terminale halveringstid måles typisk over 5 halveringstider, hvilket typisk er længere end doseringsintervallet.

Hun fastholder det anførte i sin erklæring af 9. december 2024, side 6, hvorefter "the skilled person would have measured terminal half life at steady state (as they appear to have done here) following withdrawal of the drug, as is standard in such Phase I studies." Det er helt standard ved fase I-forsøg at anvende en modelafhængig metode .

Udtrykket "standardparametre" betyder, at der ses på koncentration i forhold til tid for hver individuel patient. "Modelafhængig" betyder, at data betragtes, uden at der på forhånd er konstrueret en model for data. Hvert subjekt betragtes individuelt, og der foretages beregninger for hvert enkelt individ, hvorefter data pooler. Fase I-forsøg designes typisk således, at der opnås et stort antal målinger for hver forsøgsperson.

Det gælder ikke generelt, at data på den log-lineære kurve, der viser den terminale halveringstid, skal aflæses fra højre. Det afhænger af, hvordan de pågældende data ser ud.

Der er ingen grund til at betvivle, at de Kubitza-forsøg, som er omtalt i produktresuméerne, er robuste, og at halveringstiderne er beregnet på korrekt vis. Med hensyn til det Kubitza-forsøg, som ikke er omtalt i produktresuméet, kan hun ikke vurdere nøjagtigheden af de oplyste halveringstider, da abstractet er ganske kort, og oplysningerne alene fremgår af en poster.

Hun er enig i, at de terminale halveringstider på 3,7-5,8 timer, som fremgår af førnævnte artikel af Kubitza m.fl., fra november 2005, og som vedrører multi-dosisforsøget, er sammenlignelige med de halveringstider, der fremgår af produktresuméerne. Hun er også enig i, at produktresuméerne ikke var tilgængeli-

ge på prioritetstidspunktet. Fagmanden ville derfor ikke have adgang til oplysningerne i produktresumeerne til brug for sin beslutning om dosering.

Patentet henviser til 7. udgave af Goodman og Gilmans lærebog, selvom 10. udgave var tilgængelig på prioritetstidspunktet. Det er rigtigt, at de eksempler, der er medtaget i den seneste udgave af lærebogen, også indgår i 10. udgave. Formlen med volume of distribution og clearance, som nævnes i 10. udgave af lærebogen, side 22, forudsætter en one compartment-model.

Hun har begrænset erfaring med og indsigt i farmakokinetiske populationsmodeller. Hun er ekspert i halveringstider.

Tilsynsmyndighederne ville ikke acceptere anvendelse af farmakokinetiske populationsmodeller til beregning af halveringstider. Der kræves sædvanlige fase I- og II-forsøg. Populationsmodellerne anvendes derimod senere i udviklingsprocessen, hvor der ses på eksponeringen for særlige grupper, f.eks. gravide.

Hun ved ikke, om Kubitza-forsøget med ældre, som omtales i førnævnte artikel af Kubitza m.fl. fra 2008, blev anvendt ved fastlæggelsen af doseringen for rivaroxaban. Fastlæggelse af dosering er en kompliceret proces, der omfatter både farmakokinetiske og -dynamiske beslutninger. Det er svært at udlede af artiklens tabel 1, side 2760, hvor meget af stoffet der er tilbage efter 24 timer.

Professor Tore Stage har vedstået sin supplerende erklæring af 9. december 2024 og har forklaret blandt andet, at begrebet "ægte terminal halveringstid" ("true terminal half-life") er et almindeligt farmakokinetisk begreb. Den sande halveringstid måles typisk ved intravenøs administration for at se, hvordan kroppen er i stand til at udskille lægemidlet. Derved fjernes alt, der vedrører absorption, da der ved intravenøs administration opnås fuld absorption på én gang. Begrebet "tilsyneladende terminal halveringstid" ("apparent terminal half-life") anvendes til at forklare andre doseringsformer end intravenøs administration.

Med hensyn til rivaroxaban er der begrænsninger i absorptionen, som bevirker, at halveringstiden ved oralt indtag er anderledes end ved intravenøs administration. Det er den halveringstid, som er relevant for den ønskede administrationsform, der skal anvendes. Man kan godt udtrykke det sådan, at halveringstiden efter intravenøs administration kan anvendes til at fastslå, om lægemidlet udviser flip flop-kinetik.

Ved en non compartment-analyse undersøges plasmakoncentrationen i blodet over tid, og forløbet betragtes uden forudgående antagelse om, hvilken type farmakokinetik lægemidlet følger. Når et lægemiddel udviser flip flop-kinetik,

bliver absorptionen begrænsende for eliminationen af lægemidlet og påvirker dermed halveringstiden.

Figur 7 i Kubitza SD Posterens giver indtryk af flip flop-kinetik for rivaroxaban. Ved lineær farmakokinetik kan det forventes, at koncentrationen fordobles, når dosis fordobles. Allerede fra 10 mg kan det konstateres, at dette ikke er tilfældet for rivaroxaban. Der er ingen fordobling af koncentrationen, og det indikerer, at der er noget andet på spil, f.eks. flip flop. Det beskrives også i posterens tekst vedrørende figur 7. Det omtales, at der ikke ses at være proportionalitet. Den angivne årsag – "low drug solubility" og "incomplete absorption" – forekommer ham rimelig.

I figur 7 ser det ud til, at koncentrationen fordobles fra 5 mg-dosen til 10 mg-dosen. Fra 10 mg til 20 mg ses ingen fordobling. Lidt forsigtigt kan det indikere, at flip flop-kinetikken indtræder fra doser på 10 mg. Han kan ikke ud fra figur 7 sige noget om den terminale halveringstid, da det ikke fremgår, hvor mange compartments der er tale om.

I farmakokinetikken anvendes plasmakoncentrationskurver til at udregne en række faktorer, som siger noget om, hvordan lægemidlet opfører sig i kroppen. I det mest simple scenarium – one compartment – opholder lægemidlet sig kun i blodet og fjernes herfra ved en eksponentiel kurve. Two compartment-modellen omfatter et sekundært compartment, som lægemidlet også fordeler sig til, og det giver anledning til et mere kompliceret billede, som ikke vil fremgå af en ikke-log-transformeret kurve.

Han er enig i måden, hvorpå data fra figur 7 i Kubitza SD Posterens er indsat i en semi-logaritmisk skala i underbilagene til Mikkel Bender og Rune Risgaards erklæring af 7. januar 2025. Der er tale om en non compartment-analyse, hvor der ikke er nogen antagelse om antallet af compartments. Dataene studeres, som de foreligger.

I de log-transformerede kurver fremgår datapunkterne med sorte punkter. Y-aksen er log-transformeret. Der er tale om de samme data, som fremgår af figur 7 i Kubitza Posterens, men dataene præsenteres på en anden måde. Den stiplede blå linje viser en one compartment-model, hvor der lægges en ret linje ned over datapunkterne med henblik på det bedst mulige "fit". Værdien r^2 udtrykker, hvor langt datapunkterne ligger fra denne linje. Som tommelfingerregel betragtes et resultat som godt ved en r^2 -værdi på 0,9, da værdien 1 indikerer fuldstændigt sammenfald.

Den blå linje omfatter data fra perioden fra 4-24 timer efter administration. Den orange linje anvender data fra 12-24 timer. Formålet er at lave en two compartment-model, der reflekterer en beta-fase, som er den terminale fase. Hældnin-

gen på den orange kurve anvendes til at udregne eliminationshastighedskonstanten, som ved anvendelse af en standardformel omsættes til halveringstiden.

I kurven for 15 mg, figur 3 i underbilag til erklæringen, beregnes en halveringstid på 11 timer. Two compartment-modellen er mere retvisende end one compartment-modellen, da der er et knæk på kurven og dermed to faser. Det fremgår også derved, at den blå stiplede linje har et dårligere "fit" (r^2 -værdi) end den orange linje. Samtlige datapunkter kan medtages. Dette påvirker ikke halveringstiden.

Kurven for 5 mg, figur 1 i underbilag til erklæringen, viser en klassisk one compartment-model, hvor alle datapunkter ligger på en ret linje med en flot r^2 -værdi.

På kurven for 10 mg og 15 mg, figur 2 og 3 i underbilag til erklæringen, ses en two compartment-model og dermed en alfa- og beta-fase.

På kurven for 20 mg, figur 4 i underbilag til erklæringen, er det mere usikkert, om det er en one eller two compartment-model. Der er ingen tydelig alfa- og beta-fase, og der er reelt ingen forskel på r^2 -værdierne.

På kurverne for 30 mg, 40 mg, 60 mg og 80 mg, figur 5-8 i underbilag til erklæringen, ses igen en alfa- og beta-fase og forskel i r^2 -værdierne.

Det er intet, der tyder på, at der for rivaroxaban tillige er en gamma-fase. Gamma-fasen er en ekstra fase, der optræder ved en three compartment-model. Den kræver et yderligere knæk, og intet i de omtalte kurver indikerer dette. Det er svært at forestille sig, at der kan optræde en gamma-fase, medmindre lægemidlet fordeles til et såkaldt deep compartment. Deep compartments er f.eks. fedt- og muskelvæv, hvor lægemidlet kan "gemme" sig og have svært ved at komme tilbage til blodet, hvorfor det frigives langsomt fra vævet. Rivaroxaban har god permabilitet, så stoffet burde være i stand til at komme tilbage fra deep compartments. Det er for ham derfor ikke overraskende, at der ikke er tegn på en gamma-fase.

Han er enig i, at de gennemgåede kurver viser, at rivaroxabans farmakokinetik bedst beskrives med en two compartment-model. Dette gælder dog alene ved doser på 10 mg og opefter. Ved dosen på 5 mg ses der ikke two compartments. Han er også enig i, at halveringstiden generelt stiger i takt med dosis.

Det kan ikke siges generelt, at halveringstiden skal bestemmes ud fra målinger efter 24, 48 eller 72 timer efter indtag. Det afhænger af halveringstiden. I det foreliggende tilfælde er det vigtigt, at halveringstiden bestemmes mellem 12-24 timer efter indtag.

Han er enig i, at halveringstiden for 5 mg ifølge den gennemgåede beregninger ligger nogenlunde på niveau med det oplyste om halveringstiden ved intravenøs administration i produktresumet for Xarelto. Den længere halveringstid for 10 mg hænger formentlig sammen med flip flop-kinetik allerede ved 10 mg. Det er hans opfattelse, af flip flop-kinetikken for rivaroxaban bliver mere udtalt i takt med, at dosis øges, fordi der er begrænset opløselighed. Det ses derved, at halveringstiden stiger ved større doser.

De terminale halveringstider, der fremgår af Investigator's Brochure, version 4, og som stammer fra Kubitzas SD-forsøg, stemmer nogenlunde overens med de halveringstider, der fremgår af underbilag til erklæringen af 7. januar 2025. Halveringstiden er således kort for 5 mg og længere for 10 mg. Halveringstiden for 20 mg afviger fra de øvrige, og der er intet biologisk rationale herfor. Det fremgår, at der kun er 7 deltagere i forsøget, hvilket kan forklare afvigelsen. Den overordnede tendens med stigende halveringstider ændres derfor ikke af det afvigende resultat for 20 mg-dosen.

De terminale halveringstider, som er angivet i Investigator's Brochure, må være terminale halveringstider i beta-fasen. Oplysningen i pkt. 5, "Key Points", om en terminal halveringstid på 9-12 timer stemmer nogenlunde overens med det, der i samme dokument er anført om halveringstiderne for 10-30 mg. Det samme gælder oplysningen om en halveringstid på 9-12 timer i pkt. 1 i forsøgsprotokollen "Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in the Prevention of VTE in Patients Undergoing Total Hip Replacement. (ODiXahip) – a Phase IIa Dose Escalating Proof of Principle Trial". De oplyste halveringstider på 9-12 timer i anmodningen af 26. august 2003 om tilladelse til at undersøge "once daily"-behandling til Regional komité for medisinsk forskningsetikk Øst-Norge (Rek Øst) stemmer også nogenlunde overens med de halveringstider, som kan udledes af Investigator's Brochure, version 4.

Den i professor Mikus' erklæring af 20. december 2024, pkt. 4, fremførte kritik af vidnets besvarelse af spørgsmål 5 i erklæringen af 9. december 2024 er ikke berettiget. Det er log-transformerede data, han har undersøgt. Underbilaget til erklæringen af 7. januar 2025 vedrører også log-transformerede data.

Han er enig i det anførte i artiklen af Toutain m.fl., "Plasma terminal half-life", fra 2004, side 434, hvorefter "It is essential to recognize when the flip-flop mechanism occurs in order to avoid erroneous physiological interpretations. In a flip-flop situation, the terminal slope is no longer controlled by clearance and volume of distribution (Eqn 2) but instead by the bioavailability factor (rate and also extent of absorption)."

Han er også enig i konklusionen i samme artikel, side 439, hvor det anføres, at "Terminal half-life is the most frequently reported pharmacokinetic parameter, but it is commonly misinterpreted. It is the least robustly estimated and its interpretation can be totally flawed if a flip-flop situation is not recognized. The clinical utility of terminal half-life is mainly to select an appropriate dosage regimen interval." I de citerede afsnit udtrykkes den samme pointe, som vidnet har fremført, nemlig at de farmakokinetiske data fejlfortolkes, hvis en ret linje tvinges ned over data, som passer bedre med to linjer, dvs. hvis en one compartment-model påtvinges i en situation, hvor data viser, at der er two compartments.

Halveringstiden ved intravenøs administration er ikke relevant, når lægemidlet indgives oralt og udviser flip flop-kinetik.

Han er enig i, at Willmanns model bygger på forskellige typer patienter fra både fase II- og fase III-forsøg. Det er velkendt, at patienterne i fase II- og fase III-forsøg er selekterede. De er typisk yngre og mindre syge end de patienter, der ender med at anvende lægemidlet. Patienterne fra Willmanns model kan derfor ikke sidestilles med den danske patientpopulation. Fordelen ved farmakokinetiske populationsmodeller er, at data fra mange patienter sammensættes til ét datasæt, som anvendes til at konstruere en model for, hvordan farmakokinetikken ser ud for et individ. Modellen kan justeres efter den enkelte patients alder, vægt etc. og derved anvendes til at forudsige farmakokinetikken for forskellige patientgrupper. Det er en simuleringsmodel. Modellerne anvendes meget, da de ikke er forbundet med store omkostninger. Modellerne er godkendt og kan anvendes til godkendelse af lægemidler.

Det er rigtigt, at Willmanns model bygger på en antagelse om modulering ud fra en one compartment-model. Det svarer til den førømtalte blå stiplede linje.

Han er enig i, at Willmanns one compartment-model underestimerer halveringstiden i forhold til den ældre patientpopulation og i forhold til doser på 10 mg eller derover. Det fremgår også af Supporting Information til Willmann-forsøget, hvor de orange prikker er datapunkter for koncentrationen på bestemte tidspunkter. De blå og røde barrer predikterer (forudsiger), hvilke koncentrationer der burde måles hos patienterne. Den sorte barre er medianen, dvs. den midterste patient. Der ses efter, om den midterste sorte barre ligger inden for den røde barre, da det vil indikere, at modellen predikterer (forudsiger) den midterste patient.

Når man ser på figurerne vil han mene, at modellen for de højere doser – ligesom for de ældre patienter – har tendens til at underprediktere koncentrationen, hvorfor halveringstiden bliver for kort. Det viser for ham, at data ikke helt passer til modellen. Han vil tro, at en two compartment-model ville have været

mere retvisende, hvis de pågældende data skal bruges til at beregne halveringstid.

Han vil på den baggrund forvente, at den effektive halveringstid for den danske patientpopulation er højere end beregnet af professor Mikus i dennes erklæring af 29. maj 2024.

Det er rigtigt, at Kubitza-forsøget vedrørte unge raske personer. Med hensyn til det anførte i artiklen af Kubitza m.fl., "Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects", fra november 2005, side 879, om, at "The $t_{1/2}$ for BAY 59-7939, determined after day 0, was 3.7-5.8 h. It was prolonged on day 7 to 5.8-9.2 h (Table 2), which could be due to the longer measurement period on day 7 (up to 96 h after dosing) compared with day 0 (12 h after dosing)", vil han forvente, at der er taget prøver over 12 timer, og at halveringstiden er bestemt inden for dette interval. Det betyder, at det sidste knæk på kurven ikke er reflekteret, og at kurven dermed er blevet for stejl. Når halveringstiden i Kubitza Abstractet er angivet til 4-6 timer, må det tilsvarende skyldes, at der alene er foretaget målinger inden for de første 12 timer efter indtag af lægemidlet.

I hans besvarelse af spørgsmål 5 i erklæringen af 9. december 2024 henviser "de publicerede data" til Kubitza SD Poster og navnlig figur 7.

Han er enig i, at C_{max} -værdierne i bioækvivalensforsøget, hvor Sandoz' lægemiddel sammenlignes med Xarelto i doserne 10 mg og 20 mg, giver indtryk af, at der er dosisproportionalitet. Det er dog af betydning, om dosis er givet med eller uden mad. Hvis dosis gives sammen med fedtholdig mad, vil dette påvirke opløseligheden og modvirke absorptionsproblemer.

Formlen i Goodman og Gilmans lærebog kan godt anvendes til at beregne den terminale halveringstid på grundlag af oplyste værdier for volume of distribution og clearance. I så fald opnås en værdi for baseline-patienten. I artiklen af Mueck m.fl., "Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – in patients undergoing major orthopaedic surgery", fra 2008, der omtaler Willmann-forsøget, forstår han det, der er anført under "Abstract", "results", om, at "An oral one-compartment model described the population pharmacokinetics of rivaroxaban well", sådan, at dataene i gennemsnit passede godt med modellen. Det herefter anførte om, at "Pharmacokinetic parameters that were estimated using the models agreed closely with results from full-profile patients in the hip study, demonstrating that rivaroxaban pharmacokinetics are predictable", forstår han således, at der overordnet set var en god sammenhæng mellem modellen og de fulde profiler fra hofteforsøget.

Professor Margareta Hammarlund-Udenaes har vedstået sin supplerende erklæring af 13. december 2024 og har forklaret blandt andet, at henvisninger til "halveringstid" ("half-life") eller "plasmakonzentrationshalveringstid" ("plasma concentration half-life") skal forstås som den terminale halveringstid, medmindre andet er anført. Det gjaldt også i januar 2005.

Hun har ikke kendskab til publikationer, hvor begreberne "effektiv halveringstid" ("effective half-life") eller "klinisk relevant halveringstid" ("clinically relevant half-life") er anvendt. Begrebet "klinisk relevant halveringstid" er ikke almindeligt anvendt i den videnskabelige litteratur eller af forskere. Den terminale halveringstid er efter hendes opfattelse klinisk relevant.

Hun kan bekræfte, at der i Bayers forsøgsprotokol, "Once-daily oral direct factor Xa inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic deep-vein thrombosis. The Einstein-DVT dose-finding study. A Phase II evaluation", fra september 2004, side 12, udtrykkeligt omtales en terminal halveringstid på 9-12 timer.

Fagmanden ville på prioritetstidspunktet ikke benytte de formler, som professor Mikus anvender til at beregne halveringstiden for rivaroxaban. Formlerne ville på baggrund af de dengang tilgængelige data være uegnede til at beregne halveringstiden. Hun er enig i, at diskussionen om den "klinisk relevante halveringstid" er ret teoretisk, da fagmanden på prioritetstidspunkt ikke ville være i stand til at beregne denne halveringstid, og da Bayer heller ikke havde omtalt denne halveringstid.

Hendes udsagn om, at "To calculate a half-life with scientific certainty, the measurements have to be made during three half-lives", som fremgår af hendes erklæring af 13. december 2024, pkt. B.II.3, hænger sammen med, at kurven ændrer sig, hvis målingerne ligger for tæt. Der skal være et vist tidsinterval mellem den første og den sidste måling, for at målingerne bliver sikre. Tre halveringstider er tilstrækkeligt. Udtrykket "videnskabelig sikkerhed" ("scientific certainty") betyder, at der kan fæstnes lid til resultaterne. Det er et alment anerkendt princip, at der skal foretages målinger over en periode svarende til tre halveringstider, for at halveringstiden kan fastlægges med videnskabelig sikkerhed.

Rivaroxaban indtages oralt, og det tager 2-4 timer, før den maksimale koncentration er opnået. Det betyder, at starttidspunktet for målingen af halveringstiden er omkring 6 timer. Perioden bliver dermed for kort, hvis der alene måles indtil 24 timer, dvs. fra 6-24 timer. Det er muligt, at en sådan måling ikke engang vil omfatte eliminationsfasen. Hvis halveringstiden beregnes på grundlag af data indsamlet indtil 24 timer efter en enkelt dosis, således som professor Mikus har gjort, er det usikkert, hvad værdien beskriver. Den beregnede værdi

er sandsynligvis ikke den terminale halveringstid. Der skal foretages målinger gennem længere tid for at opnå vished om, at der er tale om den terminale halveringstid.

Halveringstiden på 11-13 timer for ældre, som fremgår af produktresumeeet for Xarelto, er umiddelbart baseret på en god fremgangsmåde, hvor der er foretaget hyppige målinger indtil 72 timer efter enkeltdosering. En måleperiode på 72 timer må generelt anses for at være egnet. Det afhænger dog af det konkrete lægemiddel, hvor længe der skal foretages målinger, og det er nødvendigt at have en vis viden om lægemidlet, før længden af måleperioden kan fastlægges. Hvis måleperioden er for kort, er resultaterne ikke pålidelige.

Hun er enig i det anførte i professor Batchelors erklæring af 9. december 2024, pkt., 3.4, hvorefter "As explained above, it is unusual to determine terminal half life in patients, and for rivaroxaban no actual measurements of the terminal half life in patients are available. In the absence of data on the terminal half life in patients, the best and most reliable and authoritative source of information on the half-life of rivaroxaban is the SmPC." Som fagmand ville hun konsultere produktresumeeet (SmPC) for at finde den terminale halveringstid for Xarelto, da produktresumeeet er det autoritative dokument, som virksomheden har forelagt myndighederne som grundlag for doseringen. Hun er enig i, at myndigheden kontrollerer de data, som virksomheden indleverer.

Hun anser oplysningen om en terminal halveringstid på 11-13 timer for ældre for at være korrekt, fordi den fremgår af produktresumeeet for lægemidlet. På baggrund af oplysningerne i sagen er der ingen grund til at antage, at den oplyste værdi for halveringstiden ikke er korrekt. Det gælder både for 10 mg og 20 mg og for tabletter og kapsler. Der er ingen grund til at tro, at halveringstiden for kapsler er anderledes end for tabletter.

Normalt er farmakokinetikken lineær, således at halveringstiden ikke ændrer sig, når dosis forøges. 30 mg er tæt på 20 mg. Hun vil antage, at virksomheden har vurderet, at resultaterne fra forsøgene med 30 mg-, 40 mg- og 50 mg-tabletter er valide, når de er medtaget i produktresumeeet.

Hun kan ikke sige, hvorfor oplysningerne om den terminale halveringstid for rivaroxaban har ændret sig fra Kubitzas første forsøg til i dag. Hun kan dog konstatere, at forsøgene er udført med forskellige persongrupper, herunder forskellige aldersgrupper og køn, raske, syge og med og uden mad. Målingerne er også foretaget over kortere og længere perioder. Alle disse faktorer vil kunne forklare forskellen i de beregnede halveringstider. Hun kan dog ikke fastslå dette uden at have adgang til de underliggende data.

Hun er helt enig i professor Batchelors kritik af professor Mikus' beregning af den gennemsnitlige terminale halveringstid for rivaroxaban i den danske patientpopulation, som fremgår af professor Batchelors erklæring af 9. december 2024, pkt. 3.6.2 og 3.7.

Hun er også enig i professor Batchelors beregning af en geometrisk gennemsnitsværdi på 11,84 for ældre og 10,84 for den samlede danske patientpopulation, som fremgår af samme erklæring, pkt. 4. Professor Batchelor har taget udgangspunkt i de værdier, som er oplyst i produktresuméerne, og det er en mere pålidelig fremgangsmåde.

Hun er ikke enig i det anførte i professor Mikus' erklæring af 20. december 2024, pkt. 52, hvor han omtaler, hvad han betegner som hendes tommelfingerregel om, at effekten forlænges med én halveringstid, når dosen fordobles. På prioritetstidspunktet var der offentliggjort tre publikationer om rivaroxaban, som alle viste et lineær forhold mellem koncentration og effekt. Der kunne derfor fæstnes lid til tommelfingerreglen om forlængelse af effekten svarende til én halveringstid. Tommelfingerreglen er alment anerkendt og er fremgået af lærebøgerne i mange år.

Det er vanskeligt at forstå, at dosisforøgelsen ikke har givet en længere effekt, som det er beskrevet i Kubitza MD Abstract, hvor det anføres, at "Effects were maintained for 8-12 hours at the 5 mg dose, and ~12 hours at the 10, 20, and 30 mg doses." Hendes fortolkning er, at der kun er foretaget målinger i 12 timer, og at perioden dermed har været for kort.

Om sin forklaring i Sø- og Handelsretten om, at " $C_{\min}$ for rivaroxaban i patienter var ikke kendt på prioritetstidspunktet, idet der på dette tidspunkt kun var udført studier med raske forsøgspersoner. Det måtte imidlertid være kendt for raske forsøgspersoner, idet Kubitza angiver effekthastigheden", har hun forklaret, at $C_{\min}$ er den minimumskoncentration, der kræves for at opnå terapeutisk effekt. Rivaroxaban anvendes dog til koagulationsformål, og lægemidlet må forventes at have en sammenlignelig virkning på ældre raske og ældre patienter. Hun er enig i, at vi i denne sammenhæng taler om en klinisk effektiv dosis.

Hun mener, at den terminale halveringstid er omtalt i patentbeskrivelsen. Den er også omtalt i produktresuméet for lægemidlet, og i alle publikationer efter prioritetstidspunktet.

Ved læsning af patentet ville hun stole på oplysningen om en halveringstid på 4-6 timer, da hun ville stole på virksomheden og de udførte forsøg, hvor halveringstiden blev fastlagt til 4-6 timer.

Det anførte i hendes erklæring af 13. december 2024, pkt. 7, hviler på, at oplysningerne fra professor Mikus om, at 36,1 pct. af de ældre havde en terminal halveringstid på under 10 timer, indebærer, at 63,9 pct. af de ældre havde en halveringstid på mere end 10 timer. Det anførte vedrører den gennemsnitlige halveringstid i befolkningen, og denne er længere end 10 timer. Hun er dog enig i, at det ser ud til, at 36,1 pct. har en halveringstid på under 10 timer.

Professor Mikus' begreb "effektiv halveringstid" er én måde, hvorpå faldet i plasmakoncentrationen kan beskrives.

Hun er bekendt med afsnittene om halveringstid i 10. udgave af Goodman og Gilmans lærebog. Det heri anførte eksempel med lægemidlet gentamicin er et meget specielt tilfælde. Farmakokinetikken for dette lægemiddel adskiller sig fra andre lægemidler, da den terminale halveringstid omfatter redistributionen fra muskler til blod. Dermed bliver halveringstiden meget længere. Eksemplet med gentamicin er derfor ikke anvendeligt i forhold til rivaroxaban. Hun kender ingen andre lægemidler end gentamicin, der opfører sig på den måde.

Formlen, som nævnes i Goodman og Gilmans lærebog, er den samme, som professor Mikus omtaler i sin erklæring af 20. december 2024, pkt. 9 (øverste formel). Denne formel er alment accepteret. Professor Mikus' anden formel (nederste formel) er også accepteret med visse begrænsninger.

Den øverste formel er ikke anvendelig, hvis der er absorptionsbegrænsninger, hvilket kan være tilfældet for rivaroxaban. Da der tages udgangspunkt i volume of distribution og clearance, er det en forudsætning, at det er eliminationsfasen og ikke absorptionsfasen, der udgør den langsomste fase.

Den nederste formel kræver adgang til værdierne for $C_{\max}$ og $C_{\min}$. Symbolet τ (tau) betyder dosisinterval. Det vil sige, at $C_{\max}$ og $C_{\min}$ måles under gentagen dosering af lægemidlet. Afhængig af prøvehypigheden vil værdierne være vanskelige af måle.

Om det anførte i erklæringen af 2. august 2024 fra professor Anders Åsberg og professor Per Morten Sandset, pkt. 6, hvorefter "Det er den terminale halveringstiden som er relevant for multippel dosering av legemidler og den endrer seg ikke bare for at man gir flere doser av legemiddelet etter hverandre forutsatt at personen som bruker legemidlet er farmakologisk stabile. Det Mikus viser til i sin figur 5 i rapporten datert 2024-02-16 og kaller gamma phase er i en fase der konsentrasjonene i plasma er så lave, langt under 1% av utgangskon-sentrasjonene og langt etter 24 timer for rivaroksaban er ikke relevant i forhold til bid eller od dosering", er hun ikke i stand til at vurdere kurven, herunder om koncentrationen er under 1 pct. Det forudsætter adgang til de underliggende data. Hvis koncentrationen er under 1 pct., er den ikke relevant.

Halveringstid angives altid som et gennemsnit. Hvis halveringstiden for 36,1 pct. af de ældre er under 10 timer og for 63,9 pct. af de ældre er over 10 timer, så er gennemsnittet over 10 timer.

Anbringender

Parterne har i det væsentlige gentaget deres anbringender for Sø- og Handelsretten. De indkærede har alle indbyrdes henvist til de anbringender, som de øvrige indkærede har gjort gældende for Sø- og Handelsretten og for landsretten.

Bayer har i sit sammenfattende processkrift af 20. december 2024 og under den mundtlige forhandling yderligere anført navnlig:

Såfremt landsretten lægger til grund, at træk 1.5 i krav 1 henviser til den terminale halveringstid målt i overensstemmelse med det indgivne doseringsinterval, dvs. inden for 24 timer, foreligger der også krænkelse.

Bayers interne dokumenter, som er fremlagt i sagen – hvilket må ses i sammenhæng med, at den sydafrikanske domstols afgørelse ved en fejl blev offentliggjort – er ikke en del af den kendte teknik og kan heller ikke i øvrigt tillægges betydning. Selv hvis det – hvad Bayer bestrider – af landsretten lægges til grund, at Bayer på ansøgningstidspunktet vidste, at den terminale halveringstid var 9-12 timer, og at dette var nok til begrunde od-dosering, har dette ikke betydning for gyldigheden af patentet. Bayer havde i øvrigt ikke en sådan viden eller formodning og har ikke vildledt EPO.

For landsretten er det oplyst, at Sandoz og Teva i deres Public Assessment Reports har angivet resultater, herunder halveringstider, bestemt i deres bioækvivalensstudier. Sandoz har over for de regulatoriske myndigheder opgjort halveringstiden for rivaroxaban for henholdsvis 10 mg og 20 mg til 8,5 timer og 7,3 timer, dvs. langt under 10 timer. Teva har opgjort halveringstiden for rivaroxaban for 10 mg dosen (fastende) til 6,35 timer og for 20 mg (med indtagelse af føde) til 6,70 timer, begge også langt under 10 timer. Bayer er opmærksom på, at målingerne er foretaget i raske, unge personer. Det er også netop for denne gruppe, at halveringstiden i kravet er fastlagt, jf. beskrivelsens afsnit [0017].

Allerede af denne grund foreligger krænkelse af patentet. Det bemærkes, at Glenmark og Stada ikke har offentliggjort tilsvarende oplysninger, men at deres lægemidler må formodes at have tilsvarende halveringstider, da deres respektive lægemidler ellers ikke er bioækvivalente med Xarelto.

Uanset hvordan træk 1.5 om halveringstid skal fortolkes, foreligger der i øvrigt en krænkelse for visse patientgrupper.

De indkæredes rivaroxaban-lægemidler opfylder alle træk i krav 1, enten direkte eller ved ækvivalens. Der henvises herved til patentlovens § 39 samt artikel 69 EPC og den dertil knyttede protokol og til erklæringerne af 16. februar 2024 og 29. maj 2024 fra professor Gerd Mikus vedrørende halveringstider, erklæring af 30. maj 2024 fra professor emeritus Henrik Enghusen Poulsen, erklæringer af 25. november 2024 og 20. december 2024 fra professor Gerd Mikus.

Træk 1.5 må som til dels anført for Sø- og Handelsretten fortolkes sådan, at trækket *principalt*, jf. Technical Board of Appeals fortolkning, er redundant, *subsidiært* henviser til den klinisk relevante halveringstid, der er under 10 timer. *Mere subsidiært* for det tilfælde, at trækket anses at henvise til den terminale halveringstid må denne halveringstid være (i) den reelle ("true") terminale halveringstid (eliminationshalveringstiden), dvs. en måling efter intravenøs indgivelse. Det er i samtlige produktresumeeer angivet, at den terminale halveringstid ved intravenøs indgivelse er 4,5 timer. Dette er under 10 timer, hvorfor træk 1.5 er realiseret.

Alternativt (ii) må den terminale halveringstid skulle læses og forstås i overensstemmelse med krav 1 og beskrivelsen i patentet, dvs. således at der tages udgangspunkt i patentkravet, hvorefter rivaroxaban indgives én gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, og at lægemidlet indgives i humane patienter til behandling af tromboemboliske sygdomme. Den eneste måde, hvorpå en terminal halveringstid kan fastlægges i overensstemmelse med kravet, er således, at den terminale halveringstid fastlægges indenfor et 24 timers tidsinterval. Det er ikke muligt, blot at stoppe behandlingen i op til 96 timer for at fastlægge den reelle terminale halveringstid. I forbindelse med sagen ved Sø- og Handelsretten spillede det en afgørende rolle, at den terminale halveringstid for rivaroxaban i produktresumeerne for Xarelto er anført til at være 11-13 timer i ældre personer (≥ 65 år). Som forklaret i professor Gerd Mikus første erklæring, afsnit 80-83, er disse terminale halveringstider for ældre personer baseret på to studier foretaget af Bayer i raske personer, der begge efterfølgende er blevet publiceret af Kubitzka m.fl. i henholdsvis 2008 og 2013, og disse terminale halveringstider var baseret på målinger af plasmakoncentrationen af rivaroxaban i blodprøver udtaget op til 72 timer efter administration af en enkelt dosis på 10 til 50 mg rivaroxaban ved næsten ikke-eksisterende plasmakoncentrationsniveauer. Det var professor Gerd Mikus' vurdering, at en terminal halveringstid på 11-13 timer udelukkende skyldtes, at denne var bestemt flere dage efter rivaroxaban blev administreret. I professor Gerd Mikus supplerende erklæring af 25. november 2024 har han beregnet den terminale halveringstid for raske, ældre personer til at være mellem 5,4 timer og 9,3 timer, såfremt alene målepunkterne for de første 24 timer inkluderes. Professor Gerd Mikus' beregninger er foretaget på baggrund af det oprindelige datamateriale, der lå til grund for de to Kubitzka artikler fra 2008 og 2013, og som dannede grundlaget for udsagnet i

produktresumeeerne om, at den terminale halveringstid for rivaroxaban er 11-13 timer hos ældre personer. Den terminale halveringstid i raske, ældre personer er således under 10 timer baseret på måling af plasmakoncentrationen af rivaroxaban op til 24 timer efter administration. Beregningen er baseret på en kravfortolkning, hvor det lægges til grund, at træk 1.5 henviser til en terminal halveringstid fastlagt i overensstemmelse med det doseringsregime, der er beskrevet i patentkravet.

Sø- og Handelsrettens afgørelse er juridisk forkert, navnlig fordi der inddrages materiale, herunder Bayers fortrolige dokumenter, som ligger ud over, hvad der efter patentloven skal indgå ved fortolkningen af patentkravet.

Om sikkerhedsstillelse har Bayer anført, at på nuværende tidspunkt sælges f.eks. rivaroxaban 15 mg i pakninger af omkring 100 enheder til følgende priser:

Rivaroxaban "Sandoz", 15 mg, 112 tabletter	(udgået d. 11/11 2024)
Rivaroxaban "Stada", 15 mg, 100 kapsler	285,50 kr.
Rivaroxaban "Teva", 15 mg, 100 tabletter	1.500 kr.
Rivaroxaban "Viatris", 15 mg, 98 tabletter	309,45 kr.
Rivaxa (Glenmark), 15 mg, 98 tabletter	280,15 kr.
Xarelto, 15 mg, 98 tabletter	2088,25 kr.

Eftersom Bayers pris på Xarelto har været uændret, siden der indtrådte generisk konkurrence, viser skemaet tydeligt, at priserne allerede er reduceret betydeligt. En sådan nedadgående prisspiral er helt sædvanlig, når flere generiske selskaber går ind på markedet og konkurrerer indbyrdes om markedet. På nuværende tidspunkt er det Glenmark, der har den laveste pris på markedet, og dermed står for stort set alt salg af generisk rivaroxaban i Danmark. Glenmarks pris er på nuværende tidspunkt allerede reduceret med 87 % i forhold til prisen for Xarelto. Idet Xarelto i 2023 (ifølge det, som Glenmark anførte for Sø- og Handelsretten) omsatte for 420.000.000 kr., svarer prisreduktionen på Glenmarks produkt til en reduktion i omsætningen til 56.345.265,17 kr. Det må lægges til grund, at et midlertidigt forbud og påbud højst vil være i kraft i mindre end et år. Beløbet på 56.345.265,17 kr. er derfor retvisende for, hvad de indkæredes samlede tab vil være, såfremt der nedlægges midlertidigt forbud og påbud.

De indkærede har ikke oplyst noget om, hvad deres dækningsbidrag er ved salg af de omhandlede produkter i Danmark. Det må bevismæssigt komme dem til skade. Under alle omstændigheder skal der som minimum fratrækkes variable omkostninger forbundet med produktion, distribution, salg mv. af produkterne. Den tabte fortjeneste kan baseret på de i sagerne foreliggende

oplysninger maksimalt fastsættes skønsmæssigt til 50 % af omsætningen, særligt grundet den voldsomme prisreduktion, dvs. til 28.172.632,59 kr.

Hertil kommer, at der på nuværende tidspunkt er fem generiske lægemiddelproducenter på markedet i Danmark (idet Bayer også har begæret midlertidigt forbud og påbud mod Viartis, der aktivt sælger rivaroxaban). Dermed må en maksimal sikkerhedsstillelse per generiske lægemiddelvirksomhed (på nuværende tidspunkt) være på 5.634.526,52 kr.

En sådan sikkerhedsstillelse er beregnet ud fra de nuværende markedsforudsætninger, og det må forventes, at prisen for rivaroxaban i et marked med generisk konkurrence (det kontrafaktiske scenarie) vil være betydeligt lavere. En sikkerhedsstillelse kan derfor maksimalt være på 5.000.000 kr., og en sikkerhedsstillelse på 4.000.000 kr. per generisk lægemiddelvirksomhed er mest passende.

Bayer har indleveret en omkostningsopgørelse, hvoraf det fremgår, at Bayer for Sø- og Handelsretten har haft omkostninger på i alt 12.495.264 kr. ekskl. moms, herunder 3.400.000 kr. til advokat og patentagent i BS-9717/2024-SHR (Sandoz), 1.300.000 kr. til advokat og patentagent i BS-12699/2024-SHR (Teva), 3.400.000 kr. til advokat og patentagent i BS-17450/2024-SHR (Stada), 3.400.000 kr. til advokat og patentagent i BS-19709/2024-SHR (Glenmark) samt i udgifter til sagkyndige vidner og erklæringsgivere mv. 231.250 kr. til Henrik Enghusen Poulsen, 99.153 kr. til Gerd Mikus, 174.343 kr. til Dan Atar, 44.100 kr. til Jukka Rantanen, 46.795 kr. til Sylvia Haas, 7.145 kr. til Anthonie Lensing, 42.740 kr. til Franco Piovela, 65.000 kr. til Jens Schovsbo og 281.738 kr. til Christopher Rennie-Smith.

Af omkostningsopgørelsen fremgår desuden, at Bayer for landsretten har haft omkostninger på i alt 6.037.337 kr. ekskl. moms, herunder 5.800.000 kr. til advokat og patentagent, og til sagkyndige 101.500 kr. til Henrik Enghusen Poulsen, 132.837 kr. til Gerd Mikus.

Sandoz har udover at gentage og uddybe de for Sø- og Handelsretten anførte anbringender i sit sammenfattende processkrift af 20. december 2024 og under den mundtlige forhandling bestridt Bayers nye anbringender, herunder med hensyn til bevisværdien af professor Gerd Mikus' erklæring af 25. november 2024. Sandoz har i den forbindelse navnlig gjort følgende gældende:

Det må komme Bayer bevismæssigt til skade, at Bayer har undladt at fremkomme med beviser, som Bayer har rådighed over, og som de indkærede har opfordret Bayer til at fremlægge. Endvidere er de forskellige typer af halveringstider, der beregnes i professor Gerd Mikus' erklæring, irrelevante og foretaget på grundlag af data, som Bayer har nægtet de indkærede adgang til.

Det må ligeledes komme Bayer bevismæssigt til skade, at Bayer i stedet for at indkalde de Bayer-eksperter, Dagmar Kubitza og Frank Misselwitz, som har medvirket til udviklingen af Bayers lægemiddel og godkendelsen af Harder Posteren med oplysning om en terminal halveringstid på 9-12 timer samt oplysningen heri om "suitability for once-daily dosing regimen", som vidner for landsretten alene har henholdt sig til erklæringer og forklaringer fra professor Gerd Mikus. Det fremhæves i den forbindelse tillige, at Dagmar Kubitza og Frank Misselwitz i deres senere videnskabelige artikler har anset halveringstid for at være terminal halveringstid. Det samme er antaget af Bayers ekspertvidner i andre sager i henholdsvis Sydafrika og England, professor Weitz og professor Meibohm, der heller ikke er indkaldt.

Sandoz har endvidere anført, at den af Bayer for landsretten påberåbte Public Assessment Report vedrørende "Rivaroxaban Sandoz 2.5 mg, 10 mg, 15 mg 20 mg and 15 mg + 20 mg film-coatedtablets (rivaroxaban)", hvori der blandt andet rapporteres en halveringstid i unge, raske mænd i alderen 18/20-45/60 år, har haft til formål at etablere bioækvivalens mellem testprodukterne og et referencceprodukt, og derfor undersøgtes primært farmakokinetiske parametre såsom C_{max} og AUC_{0-t} som relevante kriterier for at fastslå bioækvivalens. Disse oplysninger bekræfter i øvrigt det, som allerede fremgår af produktresumeeerne og sagens bilag om, at den terminale halveringstid er meget tæt på 10 timer i unge, raske mænd. Det ændrer imidlertid ikke på, at den terminale halveringstid er højere, når man ser på den samlede relevante patientpopulation, hvor halveringstiden – fordi der er tale om patienter, og hovedparten er ældre – er langt højere.

Sandoz har indleveret en omkostningsopgørelse, hvoraf det fremgår, at selskabet for Sø- og Handelsretten har haft omkostninger på i alt 4.073.540 kr. ekskl. moms, herunder 2.750.000 kr. til advokat, 1.200.000 kr. til patentagent samt til sagkyndige vidner og erklæringsgivere 32.000 kr. til Sebastian Harder og 91.540 kr. til Tore Stage. Det fremgår endvidere, at Sandoz for landsretten har haft omkostninger på i alt 2.929.706 kr. ekskl. moms, herunder 2.800.000 kr. til advokat- og patentagentbistand og til 129.706 kr. til det sagkyndige vidne og erklæringsgive Tore Stage.

Teva har i sit sammenfattende processkrift af 20. december 2024 anført følgende nye anbringender:

"... såfremt halveringstidstrækket skal anses for "redundant", således at der helt skal ses bort fra trækket, er den eneste logiske konsekvens, ud fra TBA's afgørelse, at patentkravet skal læses som begrænset til "*rivaroxaban med en halveringstid på 4-6 timer*". Det bemærkes, at anbringendet blev gjort gældende af de øvrige indkærede (sagsøgte) selskaber i 1. in-

stans, og at Teva generelt har henvist til, og påberåbt sig, sådanne anbringender.

... middelværdien for den terminale halveringstid i den relevante population kan beregnes som *geometrisk* middelværdi i overensstemmelse med beregningen i afsnit 2.1.1 ovenfor, og at også denne - *geometrisk* - beregnede middelværdi er klart over 10 timer."

Herudover har Teva i det sammenfattende processkrift og et efterfølgende indlæg af 2. januar 2025 samt under den mundtlige forhandling bestridt Bayers nye anbringender, herunder om, at der skulle være grundlag for, at halveringstiden i træk 1.5 kan forstås som terminal halveringstid ved intravenøs indgivelse, hvorved det er bemærket, at patentet angår oral administration.

Teva har endvidere bestridt, at Teva (og Sø- og Handelsretten) ved sin kravfortolkning har inddraget viden, som ikke fremgår af patentbeskrivelsen, og som ikke patentretligt kan inddrages.

Teva har fremhævet, at Bayer og professor Gerd Mikus løbende har ændret fortolkning og argumentation vedrørende trækket om halveringstid og med hensyn til, hvorledes halveringstiden måles. Professor Gerd Mikus' seneste erklæring af 20. december 2024 gør det i den forbindelse yderligere uklart, hvad han og Bayer mener om terminal halveringstid, idet professor Gerd Mikus i denne erklæring erkender, at hans beregninger i den forudgående erklæring af 25. november 2024 er forkerte, og desuden på den ene side i afsnit 4 angiver, at det er "scientific malpractice" ikke at bruge individuelle plasmakonzentrationsdata, men alligevel selv undlader at bruge sådanne data ved sin beregninger efter den farmakokinetiske model i Willmann et al. og i stedet bruger generaliserede/modellerede data.

Bayers henvisning til Tevas Public Assessment Report om halveringstid i raske unge i alderen 18-45 år, føjer intet nyt til sagen, herunder produktresuméerne, som viser en halveringstid på under 10 timer for unge.

Det er desuden mod bedre vidende, at Bayer gør gældende, at det er ubestridt, at der for så vidt angår en del af patientgruppen (de unge) foreligger en krænkelse. Det har hele tiden været og er fortsat bestridt, jf. i det hele også Sø- og Handelsrettens fortolkning, hvorefter en middelværdi på over 10 timer i den relevante danske population blev lagt til grund.

Teva har indleveret en omkostningsopgørelse, hvoraf det fremgår, at selskabet for Sø- og Handelsretten har haft omkostninger på i alt 1.500.000 kr. ekskl. moms til advokat og patentagent. Det fremgår desuden, at selskabet for landsretten har haft omkostninger på i alt 3.836.400 kr. ekskl. moms, herunder

2.850.000 kr. til advokat, 900.000 kr. til patentagent samt 86.400 kr. til det sagkyndige vidne og erklæringsgiver Hannah Batchelor.

Stada har udover at gentage og uddybe de for Sø- og Handelsretten anførte anbringender i sit sammenfattende processkrift af 20. december 2024 og under den mundtlige forhandling bestridt Bayers nye anbringender. Stada har herunder bestridt, at de beregninger, som senest er foretaget af professor Gerd Mikus i dennes erklæring af 25. november 2024, kan tillægges bevisværdi, hvilket allerede skyldes Bayers nægtelse af at give de indkærede adgang til de data, som professor Gerd Mikus har benyttet. Hertil kommer, at professor Gerd Mikus så vidt ses alene er blevet givet adgang til af Bayer udvalgte dele af de forskellige Investigator's Brochurer version 3-9, jf. det i erklæringen anførte om at have modtaget "excerpts" heraf og den (forkerte) angivelse af, at version 3 ikke indeholder "information on terminal half-life".

Stada har indleveret en omkostningsopgørelse, hvoraf det fremgår, at selskabet for landsretten har haft omkostninger på i alt 1.204.812 kr. ekskl. moms, herunder 1.150.000 kr. til advokat og 54.812 kr. til det sagkyndige vidne og erklæringsgiver Margareta Hammerlund-Udenaes.

Glenmark har i sit sammenfattende processkrift af 20. december 2024 sammenfattet sine nye anbringender som følger (henvisninger til bilag og ekstrakt udeladt):

"Den sydafrikanske domstol har i den parallelle sydafrikanske sag fundet, at Bayer subjektivt bevidst havde afgivet urigtige oplysninger om plasmakoncentrationens halveringstid. Denne vurdering er foretaget på grundlag af dokumenter, som Glenmark i første instans forgæves opfordrede Bayer til at fremlægge. Bayer har nu modstræbende efterkommet Østre Landsrets editionspålæg om fremlæggelse. Som det fremgår af gennemgangen i punkt 3.11 '*Bayers procesførelse og de nu fremkomne oplysninger*' synes det klart, at centrale dele af Bayers sagsfremstilling fremstår uforenelig med de nu fremtvungne oplysninger.

Hvis landsretten måtte være enig i den sydafrikanske domstols vurdering, så er situationen, at Bayer på et bevidst urigtigt grundlag har opnået, forsvaret og nu søgt at håndhæve stridspatentet. I givet fald bør de begærede midlertidige forbud og påbud allerede af denne grund nægtes fremme ud fra rimeligheds- og proportionalitetsbetragtninger, samt hensynet til Glenmarks (og de øvrige indkæredes) erhvervsfrihed og beskyttelse af de offentlige sundhedsmyndigheders og patienters økonomiske interesser, jf. retsplejelovens § 413 og § 414, stk. 2, samt til lige markedsføringslovens §§ 3 og 4.

...

Glenmark har i nærværende sag fremlagt tre eksperterklæringer fra den parallelle norske sag), og Glenmark har indkaldt de norske eksperter –

professor Anders Åsberg og professor Per Morten Sandset – til at afgive supplerende forklaring for Østre Landsret.

Glenmark henviser til disse erklæringer samt den for Sø- og Handelsrettens afgivne forklaring i deres/sin helhed. Glenmarks sagsfremstilling i de nu følgende afsnit 3.1-3.9 (inklusive) er et supplement hertil.”

Herudover har Glenmark i det sammenfattende processkrift og under den mundtlige forhandling bestridt Bayers nye anbringender, herunder om, at terminal halveringstid skal baseres alene på data målt inden for 24 timer. Glenmark har endvidere anført, at professor Gerd Mikus’ beregninger i dennes erklæring af 25. november 2024 ikke kan lægges til grund, i hvilken forbindelse det må tillægges processuel skadevirkning, at Bayer ikke har efterkommet Glenmarks opfordring til at fremlægge de underliggende data.

Glenmark har indleveret en omkostningsopgørelse, hvoraf det fremgår, at selskabet for Sø- og Handelsretten har haft omkostninger på i alt 6.823.770,36 kr. ekskl. moms, herunder 5.713.282,08 kr. til advokat, 943.603 kr. til patentagent samt til sagkyndige vidner og erklæringsgivere 89.685,19 kr. i honorar og 7.731,97 kr. i transportomkostninger til Anders Åsberg og 55.703,12 kr. i honorar og 13.765 kr. i transportomkostninger til Per Morten Sandset. Glenmark har desuden indleveret en omkostningsopgørelse, hvoraf det fremgår, at selskabet for landsretten har haft omkostninger på i alt 4.595.665,30 kr. ekskl. moms, herunder 3.900.900 kr. til advokat, 480.000 kr. til patentagent samt 103.887 kr. i honorar og 2.828,70 kr. i transportomkostninger til Anders Åsberg og 93.817,53 kr. i honorar og 2.845,41 kr. i transportomkostninger til Per Morten Sandset. Det er oplyst, at beløbene vedrørende transportomkostninger er inkl. moms.

Landsrettens begrundelse og resultat

Der skal i de foreliggende kæresager tages stilling til, om der skal meddeles midlertidigt forbud og påbud over for de indkærede, Sandoz, Teva, Stada og Glenmark, (”Sandoz m.fl.” i det følgende) som påstået af Bayer som følge af krænkelse af Bayers patent DK/EP 1 845 961 med titlen ”Behandling af tromboemboliske forstyrrelser med rivaroxaban” (”DK/EP 961”). Det europæiske patent, som ligger til grund for det danske patent, er EP 1 845 961 (samlet omtales det danske patent og det bagvedliggende europæiske patent ”stridspatentet”).

Formaliteten

Sandoz m.fl. har principalt påstået afvisning af Bayers forbuds- og påbudspåstande 1-3.

Den omstændighed, at Bayers påstande efter deres formulering ikke er begrænset til en bestemt version af stridspatentet, er ikke til hinder for nedlæggelse af

forbud og påbud, jf. Østre Landsrets kendelse af 20. oktober 2023 (UfR.2024.605) (Sonion).

Patentkrav 1 angår ”Anvendelse af en af en tablet med hurtig frigivelse af forbindelsen 5-chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid til fremstilling af et medikament til behandling af en tromboembolisk forstyrrelse administreret højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, hvor forbindelsen har en halveringstid for plasmakoncentrationen på 10 timer eller mindre, når den administreres oralt til en human patient.” Bayers principale påstande 1-3 er udformet med udgangspunkt i patentkravets ordlyd og henviser til de danske specialitetsnumre, der er knyttet til de enkelte stridsprodukter. Landsretten finder på den baggrund, at de principale påstande på tilstrækkelig klar vis identificerer de lægemidler, som forbuddene og påbuddene retter sig mod. Landsretten antager i øvrigt, at Bayer med udtrykket ”godkendt/anvendt” mener ”godkendt og anvendt”.

Landsretten finder derimod, at de af Bayer over for Sandoz m.fl. nedlagte subsidiære og mere subsidiære forbuds- og påbudspåstande 1-3 efter deres indhold er for uklare til at kunne håndhæves af fogedretten i medfør af retsplejelovens § 424 eller danne grundlag for straf efter retsplejelovens § 430, hvorfor påstandene ikke kan danne grundlag for meddelelse af midlertidige forbud og påbud. De subsidiære og mere subsidiære forbuds- og påbudspåstande 1-3 afvises derfor.

Det er herefter alene Bayers principale påstande 1-3 og påstandene 4 og 5, som tages under påkendelse.

Realiteten

Der skal i første række tages stilling til indsigelserne fra Sandoz m.fl. om ugyldighed af stridspatentet som følge af manglende opfindelseshøjde, manglende nyhed og utilstrækkelig beskrivelse. Hvis patentet anses for gyldigt, skal der dernæst tages stilling til, om Sandoz m.fl. krænker Bayers rettigheder.

Det er herved ikke bestridt, at Sandoz m.fl. aktuelt markedsfører eller agter at markedsføre stridsprodukterne, og at betingelserne i retsplejelovens § 413, nr. 2 og 3, om, at modpartens adfærd nødvendiggør, at der meddeles forbud eller påbud, og om, at Bayers mulighed for at opnå sin ret vil forspildes, hvis Bayer henvises til at afvente tvistens retlige afgørelse, som udgangspunkt vil være opfyldt, hvis stridsprodukterne krænker Bayers rettigheder efter patentet.

Sandoz m.fl. har imidlertid gjort gældende, at uanset om der patentretligt måtte foreligge en krænkelse, der normalt vil kunne føre til meddelelse af forbud og påbud, må Bayers adfærd i forbindelse med patentudstedelsen, navnlig for så

vidt angår angivelse af halveringstiden for rivaroxaban, medføre, at forbud og påbud ikke kan meddeles.

Gyldighed

Patentlovens § 2, stk. 1, jf. stk. 2, om nyhed og opfindelseshøjde og § 8, stk. 2, 3. pkt., om tilstrækkelig beskrivelse 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 opfindelseshøjde og artikel 83 om tilstrækkelig beskrivelse.

DK/EP 961 har prioritetsdato fra indgivelsen af international patentansøgning WO 2006/079474 A1 den 31. januar 2005, og beskyttelsen udløber den 19. januar 2026.

Stridspatentet er udstedt af EPO efter prøvelse ved Examining Division og er valideret her i landet af Patent- og Varemærkestyrelsen. Patentet er endvidere under den efterfølgende indsigelsesprocedure fundet gyldigt og opretholdt som udstedt ved Technical Board of Appeals afgørelse af 27. oktober 2021 i sag T 1732/18.

Der består herefter en formodning for, at patentet er gyldigt, jf. også EU-Domstolens dom i sag C-44/21, Phoenix Contact, præmis 41. Det påhviler dermed Sandoz m.fl. 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 og Technical Board of Appeal har foretaget af gyldighedsbetingelserne, er så klart fejlagtig, at den nævnte formodning for patentets gyldighed ikke kan opretholdes, og at patentet som følge heraf ikke kan danne grundlag for midlertidigt forbud og påbud.

Nye oplysninger af betydning for gyldighedsspørgsmålet

Det kan svække formodningen for patentets gyldighed, hvis der i kæresagerne er oplysninger af betydning for gyldighedsspørgsmålet, som ikke forelå under prøvelsen ved EPO.

Sandoz m.fl. har gjort gældende, at der for landsretten foreligger en række oplysninger, som var offentliggjort på prioritetsdagen, men som EPO ikke var bekendt med i forbindelse med behandlingen af stridspatentet, og som må føre til, at patentet anses for ugyldigt.

Harder Poster

Det er omstridt, om den i sagen fremlagte Harder Poster blev vist på ASH-kongressen i 2003, og dermed om oplysningerne i posteren var en del af almindelig fagmandsviden på prioritetsdatoen den 31. januar 2005.

Landsretten lægger efter professor Sebastian Harders forklaring i Sø- og Handelsretten sammenholdt med hans skriftlige erklæringer i en række sager i andre lande til grund, at den fremlagte poster blev vist på ASH-kongressen i sammenhæng med Kubitza MD Poster. Harder Poster må dermed anses for at have været en del af almindelig fagmandsviden på prioritetsdagen på linje med Harder Abstract, Kubitza MD Abstract og Kubitza SD Abstract.

Einstein-DVT-forsøget

Det er ligeledes omstridt, hvorvidt forsøgsprotokollen af 24. september 2004 og patientsamtykkeerklæringen af 22. november 2004 med tilhørende informationsfolder vedrørende Bayers Einstein-DVT fase II-forsøg samt brev af 23. november 2004 om godkendelse af forsøget fra Medical Ethics Review Committee ved Academic Hospital Groningen var almindeligt tilgængelige på prioritetsdagen.

Landsretten lægger efter navnlig de skriftlige erklæringer fra professor Mark Kramer, fremlagt i andre sager, til grund, at patientsamtykkeerklæringen og informationsfolderen blev udleveret til mindst 10 patienter i perioden fra ultimo december 2004 til prioritetsdagen, og at patienterne kunne drøfte indholdet af erklæringen og folderen med andre personer, herunder deres praktiserende læge og familiemedlemmer. Oplysningerne i patientsamtykkeerklæringen og informationsfolderen må dermed anses for at have været almindeligt tilgængelige på prioritetsdagen. Erklæringerne afgivet af Dr. Anthonie W. A. Lensing og Dr. Franco Piavolla kan ikke føre til en anden vurdering. Det er derimod ikke godtgjort, at indholdet af forsøgsprotokollen af 24. september 2004 og brevet af 23. november 2004 har været almindeligt tilgængeligt på prioritetsdagen, jf. patientlovens § 2, stk. 2, 1. pkt.

Kubitza-posterne

Parterne er enige om, at Kubitza SD Poster og Kubitza MD Poster blev vist på ASH-kongressen i 2003, hvorfor de er en del af almindelig fagmandsviden på prioritetsdagen.

Interne dokumenter om Bayers fase I- og fase II-forsøg og forskningsartikler mv. efter prioritetsdagen herom

Der er herudover i sagen fremlagt et omfattende internt materiale om de af Bayer udførte fase I- og fase II-forsøg, der førte til udviklingen af Bayers produkt Xarelto, som er genstand for stridspatentet. Det interne materiale ses ikke at have været kendt af andre end Bayer, Bayers forskere og de involverede myndigheder, før det er blevet fremlagt i denne og andre retssager om Bayers patent.

Sandoz m.fl. har fremhævet, at der i de pågældende dokumenter gentagne gange omtales en terminal halveringstid for rivaroxaban på mere end 10 timer.

Der foreligger herudover forskningsartikler om fase I- og fase II-forsøgene, herunder blandt andet Kubitza m.fl. 2008 og Kubitza m.fl. 2013, der er offentliggjort efter prioritetsdagen, forfattet af de forskere, D. Kubitza m.fl., som forestod forsøgene. I Kubitza m.fl. 2008 og Kubitza m.fl. 2013 angives en terminal halveringstid på mere end 10 timer hos raske ældre personer. Af produktresuméerne for Xarelto, som ligger til grund for de regulatoriske myndigheders godkendelse af Bayers produkt, fremgår det, at halveringstiden for elimination efter administration af 1 mg intravenøst er ca. 4,5 timer, mens den terminale halveringstid efter oral administration er 5-9 timer hos unge voksne og 11-13 timer hos ældre.

Parterne er enige om, at det interne materiale om Bayers forsøg og oplysningerne i de efter prioritetsdagen offentliggjorte artikler og produktresuméer for Xarelto ikke har betydning for vurderingen af nyhed og opfindelseshøjde.

Sandoz m.fl. har imidlertid gjort gældende, at oplysningerne om en terminal halveringstid for rivaroxaban på mere end 10 timer understøtter, at fagmanden på baggrund af den på prioritetsdagen kendte teknik ville have anset det for nærliggende, at dosering af rivaroxaban én gang dagligt (od-dosering) i mindst fem dage som beskrevet i patentkrav 1 ville være en effektiv og sikker behandling mod tromboembolisk forstyrrelse.

Sandoz m.fl. har endvidere henvist til oplysningerne om en længere halveringstid til støtte for deres anbringende om, at træk 1.5 i patentets krav 1 om "en halveringstid for plasmakoncentrationen på 10 timer eller mindre" hverken er opfyldt i Bayers eget lægemiddel Xarelto eller i stridsprodukterne, og at der derfor ikke foreligger nogen krænkelse af patentet.

Sandoz m.fl. har endelig gjort gældende, at oplysningerne om en længere halveringstid støtter deres anbringende om, at Bayer har handlet uredeligt i forbindelse med patentets udstedelse, og at dette må medføre, at forbud og påbud ikke kan meddeles.

Bayer har bestridt, at det kan udledes af de interne dokumenter og det øvrige materiale i sagen, at Bayer på prioritetsdagen vidste, at halveringstiden var længere end oplyst i patentansøgningen, hvor der angives en plasmakoncentrationshalveringstid på 4-6 timer med henvisning til Kubitza MD Abstract, jf. afsnit [0017] i beskrivelsen. Det beror således på en fejl, når der i version 4 af Investigator's Brochure fra oktober 2002 og Harder Poster er angivet en terminal halveringstid på 9-12 timer. Bayer har endvidere gjort gældende, at oplysningerne om en længere halveringstid, der fremgår af de efterfølgende forsk-

ningsartikler og Bayers produktresuméer for Xarelto, ikke kan tillægges betydning, da de ligger efter prioritetsdagen. Bayer har endelig bestridt, at Bayer under sagsbehandlingen for EPO har tilbageholdt oplysninger om halveringstiden for rivaroxaban, ligesom Bayer har bestridt, at oplysningerne om en længere halveringstid var afgørende for Bayers tilrettelæggelse af fase II-forsøgene.

Landsretten bemærker hertil, at det i samtlige fremlagte forsøgsprotokoller, hvoraf den første er fra den 9. oktober 2002, i Investigator's Brochure, version 4, af 7. oktober 2002, i ansøgningen til den etiske komité i Øst-Norge af 26. august 2003 og i Harder Posteren er anført, at halveringstiden for rivaroxaban er 9-12 timer. Det fremgår endvidere af de øvrige versioner af Investigator's Brochure, at der ved forsøg med dosering i tabletform er målt ganske forskellige værdier for halveringstiden, herunder i en lang række tilfælde halveringstider, der ligger betydeligt over den i patentansøgningen angivne halveringstid på 4-6 timer.

Landsretten lægger på den baggrund til grund, at Bayer på prioritetsdagen var bekendt med, at halveringstiden for rivaroxaban i hvert fald under visse omstændigheder var højere end de 4-6 timer, som er angivet i patentansøgningen. Det kan endvidere ikke antages, at det beroede på en fejl, når halveringstiden i en række af Bayers interne dokumenter om forsøgene, i Harder Posteren og i efter prioritetsdagen offentliggjorte artikler og produktresuméer er angivet til 9-12 timer.

Landsretten bemærker samtidig, at Sandoz m.fl. ikke har gjort gældende, at oplysningen i Kubitza MD Abstract om en terminal halveringstid på 4-6 timer, som der henvises til i patentansøgningen, er ukorrekt, herunder at oplysningen ikke var i overensstemmelse med de faktiske målinger, der blev foretaget i forbindelse med det pågældende fase I-forsøg. Det samme gælder de oplysninger om halveringstid, som fremgår af Kubitza MD Posteren, hvor der angives terminale halveringstider for 5, 10 og 30 mg samt 20 mg på henholdsvis 5,4 timer, 5,8 timer og 3,7 timer, og som fremgår af Kubitza SD Abstract og Kubitza SD Posteren, hvor der angives en terminal halveringstid på 3-4 timer.

Landsretten bemærker i øvrigt om Bayers iværksættelse af fase II-forsøg med od-dosering, at det efter det foreliggende synes at have været navnlig de positive resultater af de indledende fase II-forsøg med rivaroxaban, herunder i samspil med enoxaparin, jf. herom referat af mødet den 11. juli 2003 i Stratford-upon-Avon, der ledte til beslutningen om at iværksætte det første fase IIa-forsøg, ODiXa-HIP, med od-dosering i en 30 mg dosis. Det var endvidere først efter, at der var opnået positive resultater i dette forsøg, at Einstein-fase II-forsøget med yderligere undersøgelse af od-dosering blev iværksat i efteråret 2004, jf. referatet af Global Project Team mødet den 23. januar 2004 og referatet af ekspertmødet den 19. juni 2004 i Venedig.

Fagmanden

Landsretten finder i overensstemmelse med, hvad parterne i al væsentlighed er enige om, at fagmanden må anses for at være et team, som har erfaring med planlægning, tilrettelæggelse og gennemførelse af kliniske forsøg med antikoagulanter, og som består af en erfaren farmakolog, herunder med kendskab til farmakokinetik og farmakodynamik, og en læge med speciale i og erfaring med behandling af tromboemboliske sygdomme, herunder med viden om antikoagulanter og deres sikkerhedsprofil.

Fortolkning af patentkrav 1

Opfindelsen ifølge patentkrav 1 må som anført i pkt. 2.1 og 2.3 i Technical Board of Appeals afgørelse anses for at angå et doseringsregime til behandling tromboembolisk forstyrrelse ved administration én gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage af en tablet med hurtig frigivelse af den direkte faktor Xa-hæmmer rivaroxaban. Det er herved implicit, at doseringsregimet er sikkert og effektivt at anvende til medicinsk behandling af patienter med den angivne lidelse.

Det er i de foreliggende sager et væsentligt stridspunkt, hvorledes træk 1.5 i krav 1, "hvor forbindelsen har en halveringstid for plasmakoncentrationen på 10 timer eller mindre, når den administreres oralt til en human patient", skal forstås, herunder særligt om trækket er overflødigt ("redundant").

Med hensyn til forståelsen af udtrykket "halveringstid" tiltræder landsretten i det hele det, som Sø- og Handelsretten har anført om navnlig, at fagmanden ud fra henvisningen i patentbeskrivelsens afsnit [0017] til Kubitza MD Abstractet og i afsnit [0009] til Goodman and Gilmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 7. udgave, utvivlsomt ville forstå udtrykket som en henvisning til den terminale halveringstid ved oral dosering, som patentet angår. Der er efter de afgivne sagkyndige erklæringer og den øvrige bevisførelse heller intet grundlag for at antage, at fagmanden ville forstå udtrykket "halveringstid" således, at halveringstiden skulle fastlægges på baggrund af målinger foretaget inden for de første 24 timer efter administration af lægemidlet, som nu hævdet af Bayer.

Om fortolkningen i øvrigt af træk 1.5 er det i afsnit 3.2 i Technical Board of Appeals afgørelse anført:

"3. Claim construction

...

3.2. Plasma concentration half-life

...

3.2.3 The respondents argued that this feature must be regarded as limiting since it was not inherent to the compound and the

half-life requirement would not inevitably be met by all patients, in particular not by elderly patients (see ...; all reporting that the half-life of rivaroxaban is 5 to 9 hours in healthy subjects aged 20 to 45 years and 11 to 13 hours in the elderly). This mattered all the more because the thromboembolic disorders to be treated were especially relevant in the elderly.

- 3.2.4 The appellant submitted that the half-life parameter merely served to characterise the class of drug compounds under consideration. Thus, it was redundant in granted claim 1, which had been restricted to one specific compound (rivaroxaban). The only half-lives known for rivaroxaban in humans at the effective date of the patent had been reported to be well below ten hours.
- 3.2.5 For a skilled person considering the wording of claim 1, the question of what would be required to comply with the claim feature defining a plasma concentration half-life of ten hours or less would indeed arise. In these circumstances, it would be logical to consult the description to establish the context in which this feature occurs.
- 3.2.6 According to paragraph [0001] of the patent in suit, the active compounds envisaged for treating thromboembolic disorders are direct factor Xa inhibitors which have "a plasma concentration half-life indicative of a bid or tid administration interval, e.g. of 10 hours or less", but, nevertheless, these compounds are to be administered once daily.

Thus, it is apparent to the reader that the patent uses the half-life parameter to describe a group of drug compounds envisaged for the invention.

It is also mentioned that the plasma concentration half-life of rivaroxaban was found to be four to six hours in the participants of a multiple-dose escalation study (see paragraphs [0014] and [0017] of the patent specification, referencing document D2). According to the context given in the patent, rivaroxaban therefore meets the half-life criterion.

Based on its presentation in the patent in suit, it cannot be inferred that the half-life parameter is supposed to be an absolute criterion (i.e. that the half-life is required to be ten hours or less in all humans or in all patients with thromboembolic disorder under any circumstance). Nor can it be inferred that the plasma concentration half-life has any relevance for the implementation of the treatment in individual patients.

- 3.2.7 Since claim 1 is restricted to rivaroxaban, characterised in the description as having a half-life of four to six hours, and no other intended meaning of the feature is apparent from the context given in the patent, the feature "wherein said com-

pound has a plasma concentration half life of 10 hours or less when orally administered to a human patient" is redundant."

Technical Board of Appeal anførte endvidere om en indsigelse om utilstrækkelig beskrivelse følgende om udtrykket plasmakonzentrationshalveringstid i træk 1.5:

"8.3 Objections regarding lack of guidance

...

8.3.4 Plasma concentration half-life

As established in section 3.2 above, the treatment defined in claim 1 does not include any mandatory step of verifying the plasma concentration half-life of rivaroxaban in the individual patient being treated and/or adjusting this parameter to keep within certain limits. Hence, there is no basis for an objection of insufficient disclosure in this regard."

Sandoz m.fl. har anført, at det følger af appelkammerets afgørelse, at trækket "hvor forbindelsen har en halveringstid for plasmakonzentrationsen på 10 timer eller mindre, når den administreres oralt til en human patient" skal erstattes af det, som fremgår af patentbeskrivelsens afsnit [0017], så den angivne halveringstid "10 timer eller mindre" erstattes med "4-6 timer".

Efter det, som appelkammeret har anført, herunder særligt i pkt. 3.2.6 sidste afsnit og afsnit 8.3.4, er der efter landsrettens opfattelse ikke grundlag for en sådan forståelse af afgørelsen.

Landsretten finder endvidere, at der ikke er grundlag for at anse den fortolkning, som Technical Board of Appeal har foretaget af træk 1.5, hvorefter trækket er overflødigt, for at være i strid med praksis fra Boards of Appeal ved EPO, og der er heller ikke i øvrigt grundlag for at anse fortolkningen for fejlagtig.

Landsretten bemærker herved, at appelkammeret, som det fremgår af afgørelsens pkt. 3.2.3 og 3.2.6, var opmærksom på, at halveringstiden for rivaroxaban havde vist sig at være længere end 10 timer hos visse persongrupper, navnlig hos ældre. Landsretten lægger herefter den af appelkammeret foretagne fortolkning, hvorefter træk 1.5 er overflødigt, til grund.

Denne kravfortolkning ændrer ikke på, at det (hævdede) opfinderiske element ifølge det anførte i stridspatentet består i, at od-dosering af rivaroxaban, som ifølge beskrivelsens afsnit [0017] har en halveringstid på 4-6 timer, har vist sig effektiv, endda lige så effektiv som dosering to gange dagligt (bid-dosering), og sikker, jf. beskrivelsens afsnit [0012], [0014] og [0018]-[0020]. Om det rent faktisk som hævdet i patentbeskrivelsen var overraskende for fagmanden, at od-dosering var effektiv og sikker til behandling af en tromboembolisk forstyrrelse,

er et spørgsmål om opfindelseshøjde, jf. herom nedenfor, og angår ikke kravfortolkningen.

Opfindelseshøjde

Der anvendes ved såvel EPO som de danske domstole den såkaldte "Problem and Solution Approach" ved bedømmelsen af, om kravet om opfindelseshøjde i patentlovens § 2, stk. 1, in fine, jf. stk. 2, der som nævnt indholdsmæssigt svarer til artikel 56 i Den Europæiske Patentkonvention og skal fortolkes i overensstemmelse hermed, er opfyldt.

Examining Division har anset kravet om opfindelseshøjde for opfyldt ved udstedelsen af stridspatentet, og Technical Board of Appeal har (modsat Opposition Division) ligeledes anset kravet for opfyldt, jf. pkt. 9 i appelkammerets afgørelse. I afgørelsen har Technical Board of Appeal anset Kubitza MD Abstract (de to nærmest identiske abstracts, som blev offentliggjort i forbindelse med henholdsvis ASH-kongressen i 2003 og ISH-kongressen i 2004) for nærmeste kendte teknik og har vurderet, at fagmanden ikke på grundlag heraf – og heller ikke på grundlag af Harder Abstract – ville anse od-dosering for nærliggende.

Landsretten finder, at det, som Technical Board of Appeal har anført, herunder om, at nærmeste kendte teknik er Kubitza MD Abstract, og om fagmandens forståelse af Kubitza MD Abstract og af Harder Abstract er i overensstemmelse med praksis fra Boards of Appeal. Der er efter landsrettens opfattelse heller ikke i øvrigt grundlag for at anse det, som fremgår af afgørelsen om, hvad fagmanden ville udlede af de to abstracts, for fejlagtigt.

Harder Posteren, Kubitza MD Posteren og Kubitza SD Posteren samt Einstein patientsamtykkeerklæringen og informationsfolderen indgik ikke i EPO's behandling af sagen.

Efter landsrettens opfattelse kan Einstein patientsamtykkeerklæringen og informationsfolderen, som hverken beskriver, at der er tale om en tablet med hurtig frigivelse, eller hvilken terapeutisk effekt der forventes opnået, ikke anses for nærmest kendte teknik, og det kan under alle omstændigheder ikke antages, at fagmanden på grundlag af oplysningerne i disse dokumenter ville anse det for nærliggende, at od-dosering af en tablet med hurtig frigivelse ville være en sikker og effektiv behandling mod tromboembolisk forstyrrelse.

Sandoz m.fl. har i særlig grad henvist til Harder Posteren til støtte for, at kravet om opfindelseshøjde ikke er opfyldt.

Landsretten finder i lyset heraf, at det bør undersøges, om det vil kunne føre til en ændret vurdering set i forhold til Technical Board of Appeals afgørelse, hvis Harder Posteren anses for nærmest kendte teknik. Henset til den nære sam-

menhæng med Harder Abstractet (dokument D17 i indsigelsessagen) kan abstractet tillige inddrages, således at Harder Posterens og Harder Abstract samlet betragtes som nærmeste kendte teknik.

Harder Posterens beskriver resultaterne af et klinisk fase I-forsøg med rivaroxaban til behandling for tromboembolisk forstyrrelse, hvorunder der er foretaget en række forskellige tests (PITT, ETP og PICT). Indledningsvis anføres, at rivaroxaban optages hurtigt efter oral administration og har en terminal halveringstid på 9-12 timer. Oplysningen om halveringstiden støttes ikke på de i posterens beskrevne resultater. Om resultaterne anføres i posterens blandt andet, at de udførte test viste, at rivaroxaban havde betydelig virkning sammenlignet med placebo med hensyn til at hæmme faktor Xa, at virkningen var dosisafhængig, hvilket var i overensstemmelse med de fase I-resultater, som Kubitza m.fl. havde rapporteret om, og at virkningen var observeret i 12 timer efter administration af lægemidlet. I konklusionen er det anført blandt andet, at "[s]ome parameters (e.g. ETP-peak) indicate a long-lasting pharmacodynamic effect of BAY 59-7939 [rivaroxaban], which suggest suitability for a once-daily dosing regimen." Endvidere er det anført, at "[t]he effects of oral BAY 59-7939 [rivaroxaban] on intrinsic and extrinsic thrombin generation and PICT, which are mediated by direct inhibition of FXa, indicate that BAY 59-7939 [rivaroxaban] is a promising anticoagulant that merits further clinical investigation." I Harder Abstract er der desuden oplysning om en effekt i op til 24 timer, idet det er anført, at "[a] single 30 mg dose exerted a sustained effect in some assays of thrombin generation for up to 24 hours". De i posterens og abstractet beskrevne forsøg er foretaget med raske forsøgspersoner og angiver derfor intet om virkningen af lægemidlet på patienter, herunder om lægemidlet i de givne doseringer har terapeutisk virkning. Patentkravet angår heroverfor et sikkert og effektivt doseringsregime til behandling af patienter med tromboembolisk forstyrrelse.

I overensstemmelse med, hvad Technical Board of Appeal har antaget i sin afgørelse, kan det objektive tekniske problem defineres som at finde et doseringsregime for rivaroxaban, som er sikkert og effektivt til behandling af tromboembolisk forstyrrelse.

Spørgsmålet er, om fagmanden ud fra Harder Posterens sammenholdt med Harder Abstractet ville have en rimelig forventning om succes ved anvendelse af od-dosering med rivaroxaban. Et "hope to succeed" er ikke tilstrækkeligt.

Landsretten finder, at fagmanden som antaget i pkt. 9.19 i Technical Board of Appeals afgørelse på grundlag af de på prioritetstidspunktet foreliggende resultater fra fase I-forsøgene, som rapporteret i Kubitza MD Abstract, og sin almindelige fagmandsviden ville anse det for nærliggende, at rivaroxaban var

klinisk effektivt og sikkert til behandling af tromboembolisk forstyrrelse, og at fagmanden derfor ville iværksætte et fase II- forsøg med rivaroxaban.

Landsretten lægger videre til grund, at fagmanden som anført af Technical Board of Appeal, ville vide, at forsøg med andre antikoagulanter havde vist, at der ved behandling af patienter med antikoagulanter forelå en risiko for såvel svære blødninger (ved overdosering) som blodpropper (ved underdosering), og at både under- og overdosering ville være alvorlig og potentielt livstruende for patienten. At fagmanden ville anse denne risiko for så alvorlig, at den talte imod od-dosering, understreges af de betænkeligheder, som visse af Bayers eksperter og eksterne samarbejdspartnere udtrykte i forbindelse med iværksættelsen af Einstein-forsøget med od-dosering, jf. herved referatet af mødet den 19. juni 2004 i Venedig, hvor det anføres "There was no uniform opinion on the issue whether once-daily dosing will compromise safety due to higher plasma peak levels (C_{max}) and degrees of thrombin inhibition at a given total daily dose (15 mg bid vs. 30 mg od)", og den interne mail hos Bayer af 17. november 2004 om holdningen hos medlemmer af en spansk etisk komité.

Fagmanden ville på baggrund af Harder Posterens vide, at nogle af de udførte tests i Harder-forsøget viste, at rivaroxaban havde en længerevarende farmakodynamisk effekt. Heroverfor står imidlertid, at Harder-forsøget alene omfattede 12 forsøgspersoner, hvoraf kun otte fik rivaroxaban, mens fire fik placebo, og at de anvendte tests ifølge de afgivne sagkyndige erklæringer og forklaringer til dels var eksperimentelle og ikke almindeligt anvendt på prioritetstidspunktet. Som det fremgår af professor emeritus Sylvia Haas' erklæringer af 7. september 2018, 14. april 2023 og 24. april 2023 og hendes forklaring for Sø- og Handelsretten ses der endvidere betydelige standardafvigelser i datasættet og ikke forventelige udsving i placebogruppen. Disse forhold måtte give fagmanden anledning til usikkerhed med hensyn til validiteten af de beskrevne resultater.

Terminal halveringstid er ifølge de i sagerne citerede lærebøger og de fremlagte sagkyndige erklæringer mv. et meget væsentligt parameter ved fastlæggelsen af et effektivt og sikkert doseringsregime, jf. herved også patentbeskrivelsens afsnit [009]-[0011]. Det var på prioritetstidspunktet således almindeligt antaget, at et givet stof skal indgives med en hyppighed svarende til den terminale halveringstid for at være effektivt, jf. i den forbindelse bl.a. Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer, i "Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications", 3. udg., Lea and Febiger, Philadelphia 1995, side 83, som der henvises til i patentbeskrivelsens afsnit [0010], og tillige de afgivne sagkyndige erklæringer. Harder-forsøget angik kun farmakodynamiske virkninger og posteren belyste, bortset fra den løsrevne ikke underbyggede oplysning om terminal halveringstid i indledningen, ikke de farmakokinetiske forhold.

Fagmanden ville udover oplysningerne i Harder Posterens og Harder Abstract være bekendt med Kubitza MD Abstract og den hermed sammenhængende Kubitza MD Poster.

I modsætning til Harder-forsøget, som alene angik farmakodynamiske virkninger af rivaroxaban, omfattede Kubitza MD-forsøget, som anført i abstractet og posterens tillige de farmakokinetiske virkninger, herunder den terminale halveringstid, som på grundlag af målinger foretaget over otte dage blev beregnet til 4-6 timer. Kubitza MD-forsøget omfattede som ligeledes nævnt 64 raske forsøgspersoner, som modtog rivaroxaban oralt i forskellige doser i fem dage; 5 mg én, to eller tre gange dagligt eller 10, 20 eller 30 mg to gange dagligt. Det konkluderes i Kubitza MD Posterens på grundlag af det foretagne forsøg, at rivaroxaban må antages at være egnet til dosering to gange dagligt (bid-dosering) ("Predictable dose-dependent pharmacodynamics and pharmacokinetics were demonstrated, and indicated that BAY 59-7939 [rivaroxaban] is suitable for twice-daily administration up to 30 mg"). I Kubitza MD Posterens oplyses det endvidere, at den terminale halveringstid ved 5 mg-dosering var 5,4 timer, ved 10 mg- og 30 mg-dosering 5,8 timer og ved 20 mg-dosering 3,7 timer.

Efter landsrettens opfattelse er der ikke grundlag for at antage, at fagmanden ville tage udgangspunkt i oplysningen i Harder Posterens om en terminal halveringstid på 9-12 timer frem for oplysningerne om en lavere halveringstid på 4-6 timer i Kubitza MD Abstract og Kubitza MD Posterens, som var baseret på faktiske målinger af halveringstiden. Selv hvis fagmanden måtte lægge vægt på oplysningen i Harder Posterens om en terminal halveringstid på 9-12 timer, er der efter bevisførelsen ikke grundlag for at antage, at fagmanden på baggrund af en sådan terminal halveringstid ville anse od-dosering for nærliggende.

På den anførte baggrund, og når henses til oplysningerne i Kubitza MD Abstract og Kubitza MD Posterens, herunder navnlig konklusionen i posterens om egnethed af bid-dosering, er der efter landsrettens vurdering ikke grundlag for at antage, at oplysningen i Harder Posterens om en mulig egnethed af od-dosering ville give fagmanden mere end et håb om, at od-dosering ville være sikker og effektiv.

På den nævnte baggrund finder landsretten, at Harder Posterens – uanset om den vurderes isoleret eller i sammenhæng med den på prioritetstidspunktet øvrige alment tilgængelige viden – ikke kan føre til en sådan anderledes vurdering af spørgsmålet om opfindelseshøjde end den, som Technical Board of Appeal har foretaget, at formodningen for stridspatentets gyldighed af denne grund ikke kan opretholdes.

Landsretten bemærker i den forbindelse, at de af Sandoz m.fl. påberåbte sagkyndige erklæringer om, hvad fagmanden ville kunne udlede af posterne og de

heri indeholdte figurer, som f.eks. European Patent Attorney Mikkil Bender og European Patent Attorney Rune Risgaards erklæring af 7. januar 2025 om aflæsning af kurveforløb i figur 7 i Kubitza SD Posteren, er baseret på aflæsninger og efterfølgende beregninger, herunder logaritmering af data, som ikke afspejler, hvad fagmanden, som alene havde adgang til at betragte posterne på ASH-kongressen og ikke kunne optage fotos heraf, ville kunne udlede af disse.

Landsretten bemærker endvidere, at Glenmarks sagkyndige vidner professor Per Morten Sandset og professor Anders Åsberg i deres erklæring af 2. august 2024 (afsnit 8) har anført, at fagmanden efter deres opfattelse ud fra det materiale, som var offentligt tilgængeligt på ASH-kongressen, ville have designet fase II-forsøg sekventielt med indledende forsøg med bid-dosering og forsøg med enoxaparin, før der blev foretaget forsøg med od-dosering. Med andre ord ville fagmanden efter deres opfattelse foretage successive forsøg ("try-and-see") og ville ikke nå frem til od-dosering ved et "one-step"-forsøg.

Nyhed

Sandoz m.fl. har som et nyt modhold i forhold til, hvad der forelå for Technical Board of Appeal, henvist til Einstein-patientsamtykkeerklæringen af 22. november 2004 og den tilhørende informationsfolder.

Landsretten finder, at det hverken af patientsamtykkeerklæringen eller informationsfolderen kan udledes, at den behandling, forsøget angår, vil have terapeutisk effekt, hvilket er et funktionelt teknisk træk ved det i stridspatentet angivne medicinske anvendelseskrav.

Patientsamtykkeerklæringen og informationsfolderen fratager dermed ikke stridspatentet nyhed. Der er herefter og efter det i øvrigt fremkomne ikke påvist fejl eller mangler ved den ved EPO foretagne vurdering af spørgsmålet om nyhed, hvorfor formodningen for stridspatentets gyldighed ikke kan anses for afkræftet som følge heraf.

Tilstrækkelig beskrivelse

Som anført i Østre Landsrets kendelse af 23. december 2023 (UfR.2024.1402) følger det af fast praksis fra Boards of Appeal, at den, der gør gældende, at et udstedt patent ikke opfylder kravet om tilstrækkelig beskrivelse i Den Europæiske Patentkonventions 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.

Technical Board of Appeal har i sin afgørelse, pkt. 8.3.4, taget stilling til en indsigelse, der svarer til det af Sandoz m.fl. anførte om utilstrækkelig beskrivelse for så vidt angår den i træk 1.5 anførte halveringstid på 10 timer eller mindre, og har i pkt. 8.3.2 og 8.3.3 ligeledes taget stilling til indsigelser, der i det væsent-

lige svarer til det anbringende, Sandoz m.fl. har gjort gældende, om manglende angivelse af en egnet dosering.

Den af Technical Board of Appeal foretagne vurdering er efter landsrettens opfattelse i overensstemmelse med praksis fra Boards of Appeal. Landsretten finder herefter og efter det i øvrigt fremkomne, at der ikke er påvist nogen tvivl underbygget af verificerbare fakta med hensyn til, om fagmanden vil kunne udøve opfindelsen, hvorfor formodningen for stridspatentets gyldighed ikke kan anses for afkræftet som følge heraf.

Krænkelser

Træk 1.5 om halveringstid

Som anført lægger landsretten Technical Board of Appeals fortolkning af patentkravet til grund, hvorefter træk 1.5 er overflødigt, hvilket, jf. afgørelsens pkt. 8.3.4, indebærer, at kravet om tilstrækkelig beskrivelse er opfyldt, selvom det ikke i patentet er angivet, hvorledes halveringstiden skal måles i den enkelte patient.

Herefter, og da landsretten ikke finder grundlag for at fortolke patentkravet i stridspatentet forskelligt ved vurderingen af spørgsmålet om gyldighed henholdsvis krænkelser, jf. i samme retning Technical Board of Appeals afgørelse i sag T-177/22 pkt. 3.3, er det uden betydning for krænkelsesvurderingen, at den terminale halveringstid efter indgivelse af stridsprodukterne hos nogle patienter eller patientgrupper overstiger 10 timer.

Tablet med hurtig frigivelse

Sandoz m.fl. har gjort gældende, at Bayers lægemiddel Xarelto ikke kan anses for at være en tablet med hurtig frigivelse som nævnt i patentkrav 1, jf. beskrivelsens afsnit [0030], hvorefter:

“[0030] Tablets are preferred, in particular tablets rapidly releasing the active compound. In the context of the present invention, rapid-release tablets are in particular those which, according to the USP release method using apparatus 2 (paddle), have a Q value (30 minutes) of 75 %.”

Sandoz m.fl. har herved henvist til, at det kan udledes af navnlig oplysningerne i Bayers produktresumé vedrørende Xarelto 2,5 mg filmovertrukne tabletter, side 53, og CHMP Assessment Report vedrørende Xarelto side 17-18 om elimination, at Xarelto ikke opfylder kriteriet i afsnit [0030] om, at 75 % af tabletten skal være opløst efter 30 minutter. Eftersom stridsprodukterne er bioækvivalente med Xarelto, er kriteriet følgelig heller ikke opfyldt for stridsprodukterne. Da de dermed ikke er tabletter med hurtig frigivelse, krænker de ikke stridspatentet.

Bayer har bestridt, at Xarelto ikke opfylder kriteriet om opløselighed i afsnit [0030], og har herved henvist til, at det i den førnævnte CHMP-rapport adskillige gange nævnes, at der er tale om "immediate release"-tabletter. I rapporten er endvidere oplyst følgende om et opløselighedsforsøg:

"The tablet dissolution rate is a critical quality attribute of the product and is influenced by active substance particle size. Therefore a discriminating dissolution test method has been developed for the release of the product. The dissolution test is performed in an acetate buffer of pH 4.5. Under these conditions the tablets show nearly complete dissolution (> 80 %) within 30 minutes meeting the requirements of the Ph.Eur. It has been shown that the developed dissolution test is able to discriminate between tablets containing different particle sizes of the active substance. A series of other properties of Rivaroxaban tablets that could potentially alter the dissolution profile and the in vivo bioavailability were also investigated and the suitability of the test method to differentiate between batches was evaluated. The aspects that were challenged included the influence of disintegrant; granulation time; blending time; addition of wetting agent; accelerated stability testing and compression force. In all cases the discriminatory power of the dissolution test was sufficiently demonstrated."

Efter oplysningerne om det udførte opløselighedsforsøg lægger landsretten til grund, at Bayers lægemiddel Xarelto opfylder 75 %-kriteriet i patentbeskrivelsens afsnit [0030]. Landsretten lægger efter det foreliggende videre til grund, at stridsprodukterne er bioækvivalente med Xarelto, hvorfor det er sandsynliggjort, at stridsprodukterne også opfylder kriteriet og dermed, ligesom Xarelto, er tabletter med hurtig frigivelse i krav 1's forstand.

"Anvendelse af en tablet med hurtig frigivelse... til fremstilling af et medikament"

Sandoz m.fl. har gjort gældende, at stridsprodukterne ikke krænker Bayers patent, da trækket i krav 1 om, at der sker "[a]nvendelse af en tablet med hurtig frigivelse af [rivaroxaban] til fremstilling af et medikament til behandling af en tromboembolisk forstyrrelse", ikke er opfyldt. Stridsprodukterne er således ikke "fremstillet" af en tablet med hurtig frigivelse.

Det følger af fast praksis ved danske domstole og EPO, at patentkrav skal fortolkes med villighed til at forstå kravet ("must be construed by a mind willing to understand"), og herunder så kravet får en teknisk betydning, der er meningsfuld for fagmanden, og som kan opfylde det tilstræbte formål.

Svarende til, hvad der er anført i den schweiziske Bundespatentgerichts dom af 17. januar 2025 i sag O2023_007, Sandoz Pharmaceuticals AG mod Bayer Intellectual Property GmbH, om et tilsvarende anbringende, finder landsretten, at den af Sandoz m.fl. anførte fortolkning ikke er meningsfuld for fagmanden. Trækket om "[a]nvendelse af en tablet med hurtig frigivelse" "til fremstilling af et medikament" må således forstås sådan, at der er tale om dosering af en tablet

med hurtig frigivelse og ikke om fremstilling af et medikament på grundlag af en sådan tablet. Det synes i øvrigt også at være Technical Board of Appeals forståelse af det pågældende træk, jf. blandt andet pkt. 5.7 og 5.9 i appelkammerets afgørelse.

Stadas hårde kapsler

Stada har gjort gældende, at selskabets hårde kapsler under alle omstændigheder ikke opfylder trækket i krav 1 om "en tablet med hurtig frigivelse" ("rapid-release tablet"), og at det er udelukket at statuere krænkelse ved ækvivalens som følge af Bayers indskrænkning af patentkravet under sagsbehandlingen ved EPO fra i det oprindeligt indleverede krav 1 og 3 at omfatte en "oral dosage form" til i det udstedte krav 1 at omfatte en "rapid-release tablet".

Stada har ikke bestridt, at Stadas kapselform er en oral doseringsform med hurtig frigivelse, som er teknisk ækvivalent med den ved patentet beskyttede opfindelse, og som dermed som udgangspunkt vil kunne anses for krænkende ved ækvivalens efter patentlovens § 39, jf. tillige Den Europæiske Patentkonventions artikel 69 og artikel 2 i protokol om fortolkning af artikel 69 i konventionen. Fagmanden vil efter landsrettens opfattelse ud fra beskrivelsens afsnit [0029]-[0031] også forstå, at tabletter med hurtig frigivelse ganske vist er en fortrukken doseringsform, men at opfindelsen også kan udøves ved brug af andre orale doseringsformer, herunder kapsler, og fagmanden vil ligeledes anse de to løsninger for teknisk ækvivalente og anse kapselformen for nærliggende, jf. herved professor Jukka Rantanens erklæring af 29. maj 2024.

Spørgsmålet er herefter alene, om krænkelsen ved ækvivalens er udelukket, som følge af Bayers indskrænkning af patentkravet under sagsbehandlingen ved EPO. Stada har gjort gældende, at indskrænkningen er sket for at imødekomme Examining Divisions indsigelser vedrørende nyhed og opfindelseshøjde, og at krænkelse ved ækvivalens derfor er udelukket, mens Bayer har gjort gældende, at indskrænkningen skete for at sikre opfyldelse af kravet om basis, og at krænkelse ved ækvivalens dermed ikke er udelukket, jf. herved Østre Landsrets kendelse af 20. december 2018 i sag B-2735-17 (Pemetrexed).

Det fremgår af skriftvekslingen mellem Bayer og EPO, herunder navnlig Examining Divisions brev af 26. juli 2010 til Bayer og Bayers svar af 24. januar 2011, at Examining Division i forbindelse med behandlingen af Bayers patentansøgning rejste indsigelser blandt andet for så vidt angår kravene om klarhed, jf. konventionens artikel 84, nyhed, jf. artikel 54, og opfindelseshøjde, jf. artikel 56, og at Bayer på baggrund heraf foretog ændringer af kravsettet, herunder erstattede "an oral dosage form" med "a rapid-release tablet". I Bayers svar med begrundelsen for de foretagne ændringer er der alene fremsat bemærkninger vedrørende spørgsmålet om nyhed og opfindelseshøjde. Hverken Examining Division eller Bayer ses at omtale spørgsmålet om basis.

Landsretten finder på den baggrund og efter det i øvrigt foreliggende, at indskrænkningen fra "oral dosage form" til "rapid-release tablet" må anses for at være foranlediget af indsigelserne fra Examining Division vedrørende kravene om nyhed og opfindelseshøjde.

Det er herefter ikke sandsynliggjort, at der foreligger krænkelse ved ækvivalens for så vidt angår Stadas kapsler. Den fremlagte erklæring af 18. juli 2024 fra Dr. Gabriele Handke-Ergüden, som på Bayers vegne besvarede Examining Divisions indsigelser, kan ikke føre til en anden vurdering.

Konklusion vedrørende gyldighed og krænkelse

Det følger af det ovenfor anførte, at formodningen for stridspatentets gyldighed ikke er svækket på en måde, som medfører, at Bayer ikke kan støtte ret på dette. Bayer må endvidere anses for at have sandsynliggjort, at Sandoz m.fl. krænker eller agter at krænke Bayers rettigheder efter stridspatentet, dog ikke for så vidt angår Stadas hårde kapsler.

Påbud, som påstået af Bayer, om, at Sandoz m.fl. skal tilbagekalde allerede skete leverancer af stridsprodukterne, og om, at Sandoz m.fl. skal sende kopi af tilbagekaldelserne til Bayers advokater, må i den forbindelse anses for et sædvanligt og underordnet accessorium til et midlertidigt forbud mod markedsføring mv. af stridsprodukterne, der sikrer effektiv håndhævelse heraf.

Som udgangspunkt er betingelserne i retsplejelovens § 413, nr. 1-3, herefter opfyldt, og hensyn som nævnt i retsplejelovens § 414, kan ikke anses for at tale imod, at forbud og påbud meddeles mod en passende sikkerhedsstillelse.

Bayers adfærd i forbindelse med patentudstedelsen

Sandoz m.fl. har imidlertid gjort gældende, at Bayer må anses for bevidst at have vildledt EPO i forbindelse med patentudstedelsen ved i patentansøgningens afsnit [0017] at have angivet, at rivaroxaban har en plasmakoncentrationshalveringstid på 4-6 timer. Bayer vidste således på tidspunktet for indgivelse af ansøgningen, at stoffet havde en (gennemsnitlig) terminal halveringstid på 9-12 timer, hvilket Bayer også oplyste over for de etiske komitéer i forbindelse med godkendelse af Bayers fase II-forsøg. Bayer har også oplyst en betydeligt højere terminal halveringstid på 11-13 timer over for de regulatoriske myndigheder i forbindelse med godkendelsen af Bayers lægemiddel Xarelto. Bayer har i kraft af den urigtige oplysning om halveringstiden i patentansøgningen opnået, at patentet er blevet anset for at have opfindelseshøjde, hvilket ikke ville have været tilfældet, hvis Bayer havde oplyst den reelle længere halveringstid. Bayers handlemåde må ifølge Sandoz m.fl. indebære, at Bayer ikke kan støtte ret på patentet i de foreliggende sager.

Med hensyn til det retlige grundlag for at nægte at meddele forbud og påbud har Sandoz m.fl. navnlig anført, at Bayer som følge af sin illoyale adfærd ikke har nogen beskyttelsesværdig ret, jf. retsplejelovens § 413, nr. 1, navnlig når henses til det modstående hensyn til Sandoz m.fl.'s erhvervsfrihed samt sundhedsmyndighedernes og patienternes økonomiske interesser. Sandoz m.fl. har endvidere gjort gældende, at stridspatet må anses for ugyldigt som følge utilstrækkelig beskrivelse med hensyn til halveringstiden, jf. patentlovens § 52, jf. § 8, hvorfor Bayer også af denne grund ikke kan støtte ret på patentet, jf. retsplejelovens § 413, nr. 1. Endelig har Sandoz m.fl. anført, at Bayers illoyale adfærd tillige bevirker, at proportionalitetskravet i retsplejelovens § 414, stk. 2, efter en samlet bedømmelse og eventuelt under inddragelse af markedsføringslovens §§ 3 og 4, ikke kan anses for opfyldt.

Sandoz m.fl. har ikke henvist til danske retsafgørelser eller retsafgørelser fra andre lande, der har tiltrådt Den Europæiske Patentkonvention, hvorved et i øvrigt gyldigt patent er nægtet håndhævet som følge af adfærd fra patenthaverens side i forbindelse med patentudstedelsen.

Landsretten bemærker indledningsvis, at spørgsmålet om ugyldighed som følge af utilstrækkelig beskrivelse afgøres efter patentlovens § 52, stk. 1, nr. 2, jf. § 8, stk. 2, jf. Den Europæiske Patentkonventions artikel 100, litra b, og praksis herom, og at landsretten som anført ovenfor finder, at formodningen for stridspatentets gyldighed ikke kan anses for afkræftet som følge af utilstrækkelig beskrivelse.

Som tidligere anført lægger landsretten efter den skete bevisførelse til grund, at Bayer på prioritetsdagen var bekendt med, at halveringstiden for rivaroxaban i hvert fald under visse omstændigheder var højere end de 4-6 timer, som er angivet i patentansøgningen, og at det ikke beroede på en fejl, når halveringstiden i en række interne dokumenter om Bayers forsøg, i Harder Posteren og i de efter prioritetsdagen offentliggjorte artikler og produktresuméer for Xarelto var angivet til 9-12 timer eller længere.

Landsretten lægger videre til grund, at Bayer under sagsbehandlingen ved EPO oplyste over for Examining Division, at der i visse forsøg var konstateret en terminal halveringstid af rivaroxaban på 11-13 timer, jf. Bayers svar af 24. januar 2011 på Examining Divisions indsigelser.

Der er dermed ikke grundlag for at antage, at EPO i forbindelse med patentets udstedelse ikke var bekendt med, at den terminale halveringstid i visse tilfælde kunne være højere end de 4-6 timer, som nævnes i patentbeskrivelsens afsnit [0017].

Landsretten bemærker videre, at Bayer i sit indlæg af 16. november 2016, pkt. 172, for Opposition Division, anførte, at det efter indgivelse af patentansøgningen var konstateret, at rivaroxaban har en halveringstid på 11-13 timer hos ældre. At halveringstiden er længere hos ældre fremgår også af artiklen Kubitza m.fl. 2013, der indgik i indsigelsessagen for Technical Board of Appeal som dokument D107. Technical Board of Appeal må dermed have været bekendt med, at halveringstiden hos ældre var 11-13 timer og dermed længere end angivet i patentansøgningen, da appelkammeret traf afgørelse i indsigelsessagen.

Landsretten finder på den ovennævnte baggrund, at det, som Sandoz m.fl. har gjort gældende om Bayers adfærd i forbindelse med patentudstedelsen, ikke kan føre til, at Bayer ikke kan støtte ret på patentet og opnå forbud og påbud som påstået.

Forbud og påbud

På den nævnte baggrund tages de af Bayers principale påstande, som angår tabletter, til følge som nedenfor bestemt, mod at Bayer stiller sikkerhed som anført.

Ved fastsættelsen af sikkerhedernes størrelse har landsretten taget udgangspunkt i det af Bayer oplyste om det nuværende prisniveau under generisk konkurrence og den herudfra af Bayer skønnede samlede årlige omsætning på det danske marked for rivaroxaban på ca. 56 mio. kr. Det bemærkes, at Sandoz m.fl. ikke har bestridt det, Bayer har oplyst om de nuværende priser, og heller ikke selv har oplyst noget om de fire selskabers omsætning og fortjeneste under de nuværende markedsforhold med generisk konkurrence. Det er indgået, at de midlertidige forbud senest vil ophøre den 26. februar 2026, når stridspatentet udløber.

Sagsomkostninger og tilbagebetalingspåstande

Bayer har i forhold til Sandoz, Teva og Glenmark i det hele vundet kæresagerne, og de tre selskaber skal derfor betale sagsomkostninger for begge retter til Bayer. Ved fastsættelsen heraf må det imidlertid indgå, at Bayer har foranstaltet en omfattende og overflødig bevisførelse om forståelsen af det i patentets krav 1 anvendte udtryk "halveringstid" og har sået tvivl om rigtigheden af det, som Bayer selv har oplyst om terminal halveringstid i forsøgsprotokoller mv. og over for regulatoriske myndigheder. Det må endvidere indgå, at de fire kæresager i al væsentlighed har angået samme indsigelser, at kæresagerne er blevet behandlet sammen for landsretten, og at sagerne mod Sandoz, Stada og Glenmark ligeledes er blevet sambehandlet ved Sø- og Handelsretten, hvor sagen mod Teva i overensstemmelse med parternes procesaftale blev afgjort på skriftligt grundlag efter resultatet i de tre andre sager.

På den baggrund og under hensyn til sagernes givetvis betydelige værdi og til, at sagsomkostningerne skal fastsættes i lyset af artikel 14 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv af 29. april 2004 om håndhævelsen af intellektuelle ejendomsrettigheder (2004/48), som fortolket af EU-Domstolen i navnlig dom af 28. juli 2016 i sag C-57/15 (United Video Properties), skal Sandoz til Bayer betale 2.713.250 kr., Teva til Bayer betale 2.013.250 kr. og Glenmark til Bayer betale 2.713.250 kr.

Af de samlede beløb er 2.500.000 kr. for Sandoz og Glenmarks vedkommende og 1.800.000 kr. for Tevas vedkommende til dækning af udgift til advokat og patentagent ekskl. moms., og 212.500 kr. er for alle tre selskabers vedkommende til dækning af en fjerdedel af den del af de af Bayer afholdte udgifter til sagkyndige, som det efter landsrettens skønsmæssige vurdering har været rimeligt at afholde. Herudover indgår der i de samlede beløb for hver af de tre selskaber et beløb på 750 kr. til dækning af retsafgift for Sø- og Handelsretten.

Efter udfaldet af kæresagen mellem Bayer og Stada må begge parter anses for at have tabt og vundet i samme omfang. På den baggrund, og tillige henset til det ovenfor anførte om Bayers bevisførelse, skal ingen af parterne betale sagsomkostninger til den anden part.

De af Bayer over for Sandoz, Teva, Stada og Glenmark nedlagte tilbagebetalingspåstande tages til følge med tillæg af procesrente som påstået.

THI BESTEMMES:

De af Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S nedlagte subsidiære og mere subsidiære forbuds- og påbudspåstande 1-3 afvises.

Landsretten vil, hvis Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S senest den 27. marts 2025 stiller sikkerhed over for Sandoz A/S på 5.000.000 kr., meddele følgende forbud og påbud:

”Sandoz A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban ”Sandoz” i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt og anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 30504, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Sandoz A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban ”Hexal” i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 32333, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Sandoz A/S påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt og anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 30504, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Sandoz A/S.

Sandoz A/S skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Sandoz A/S påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Sandoz" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt og anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 30504, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk)."

Landsretten vil, hvis Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S senest den 27. marts 2025 stiller sikkerhed over for Teva Denmark A/S på 5.000.000 kr., meddele følgende forbud og påbud:

"Teva Denmark A/S forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt og anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 31578, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Teva Denmark A/S påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt og anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 31578, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Teva Denmark A/S.

Teva Denmark A/S skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Teva Denmark A/S påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Teva" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt og anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 31578, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk).

Landsretten vil, hvis Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S senest den 27. marts 2025 stiller sikkerhed over for Stada Nordic ApS på 2.500.000, meddele følgende forbud og påbud:

"Stada Nordic ApS forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrokkne tabletter godkendt og anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 32493, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Stada Nordic ApS påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrokkne tabletter godkendt og anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 32493, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Stada Nordic ApS.

Stada Nordic ApS skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Stada Nordic ApS påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg som filmovertrokkne tabletter godkendt og anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 32493, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk)."

Landsretten vil, hvis Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S senest den 27. marts 2025 stiller sikkerhed over for Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB på 5.000.000 kr., meddele følgende forbud og påbud:

"Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB forbydes i Danmark at udbyde, bringe i omsætning, markedsføre eller anvende lægemidlet Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt og anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 3573, eller importere eller besidde det med et sådant formål, så længe dansk patent nr. DK/EP 1 845 961 er i kraft.

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB påbydes at tilbagekalde allerede skete leverancer af lægemidlet Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt og anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 33573, fra samtlige kommercielle aftagere, herunder hospitaler, grossister, apoteker og sygehusapoteker, hvortil levering er foretaget af Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB.

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB skal samtidig sende kopi af alle tilbagekaldelser til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S' advokater.

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB påbydes omgående at afregistrere den indmeldte pris for Rivaxa i styrkerne 10 mg, 15 mg og 20 mg godkendt og anvendt til indgivelse højst en gang dagligt i mindst fem

på hinanden følgende dage, jf. dansk specialitetsnummer 33573, i det danske prisregister (www.medicinpriser.dk)."

De af Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S over for Stada Nordic ApS nedlagte forbuds- og påbudsstande angående lægemidlet Rivaroxaban "Stada" i styrkerne 15 mg og 20 mg som hårde kapsler, jf. dansk specialitetsnummer 32493, tages ikke til følge.

Sandoz A/S skal tilbagebetale sagsomkostninger til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S med 3.500.000 kr. med procesrente fra den 15. november 2024 og skal i sagsomkostninger for begge retter til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S betale 2.713.250 kr.

Teva Denmark A/S skal tilbagebetale sagsomkostninger til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S med 1.000.000 kr. med procesrente fra den 14. november 2024 og skal i sagsomkostninger for begge retter til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S betale 2.013.250 kr.

Stada Nordic ApS skal tilbagebetale sagsomkostninger til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S med i alt 1.575.000 kr. med tillæg af procesrente fra den 14. november 2024. I forholdet mellem Stada Nordic ApS og Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S skal ingen af parterne betale sagsomkostninger til den anden part for Sø- og Handelsretten eller for landsretten.

Glenmark Pharmaceuticals Nordic AB skal tilbagebetale sagsomkostninger til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S med 3.500.000 kr. med procesrente fra den 9. november 2024 og skal i sagsomkostninger for begge retter til Bayer Intellectual Property GmbH og Bayer A/S betale 2.713.250 kr.

De idømte beløb skal betales inden 14 dage. Sagsomkostningerne forrentes efter rentelovens § 8 a.

Kærefgifterne skal betales tilbage.

Publiceret til portalen d. 13-03-2025 kl. 10:33

Modtagere: Kærende Bayer Intellectual Property GmbH, Kærende Bayer
A/S, Indkærede Teva Denmark A/S