

*Banská Bystrica 14.02.2025
EP 1845961/I-3-2025*

ROZHODNUTIE

Vo veci návrhu navrhovateľa Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA Spółka Akcyjna, Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Poľská republika, zastúpeného v konaní spoločnosťou ATTOR advokátska kancelária s. r. o., Plynárenská 1, 821 09 Bratislava – mestská časť Ružinov (ďalej navrhovateľ), na zrušenie európskeho patentu EP 1 845 961 s určením pre Slovenskú republiku, dokument E 19024, s názvom „Spôsob liečenia tromboembolických porúch pomocou rivaroxabánu“, majiteľa Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred-Nobel-Straße 10, 407 89 Monheim, Nemecko, zastúpeného v konaní spoločnosťou Allen Overy Shearman Sterling s. r. o., Eurovea Central 1, Pribinova 4, 811 09 Bratislava (ďalej majiteľ), rozhodol Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky (ďalej úrad) podľa § 46 ods. 1 písm. a) v spojení s § 65 ods. 5 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení neskorších predpisov takto:

návrh na zrušenie európskeho patentu EP 1 845 961 s určením pre Slovenskú republiku, dokument E 19024, sa zamieťa.

Odôvodnenie:

Úradu bol 20.12.2022 doručený návrh na zrušenie európskeho patentu EP 1 845 961 s určením pre Slovenskú republiku, dokument E 19024 (ďalej aj napadnutý patent). Predmetný návrh bol podaný v zmysle § 46 ods. 1 písm. a) zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení neskorších predpisov (ďalej aj patentový zákon) a bol odôvodnený tým, že napadnutý patent nespĺňa podmienky patentovateľnosti v zmysle ustanovenia § 8 patentového zákona.

V úvode odôvodnenia návrhu na zrušenie napadnutého patentu navrhovateľ uviedol, že napadnutý patent bol validovaný na základe európskeho patentu EP 1 845 961 B1 (ďalej aj európsky patent), ktorý bol v námietkovom konaní pred Európskym patentovým úradom (ďalej aj EPÚ) zrušený z dôvodu nedostatku vynálezcovskej činnosti. Majiteľ sa proti tomuto rozhodnutiu odvolal a odvolací senát EPÚ dané rozhodnutie zrušil a rozhodol o zachovaní európskeho patentu rozhodnutím č. T 1732/18 z 21.10.2021.

Navrhovateľ ďalej uviedol, že majiteľ dodáva na trh farmaceutické výrobky obsahujúce účinnú látku rivaroxabán pod označením Xarelto (dôkazy P4, P5 a P6), pričom rivaroxabán je chránený patentom č. P 287 272 (ďalej aj základný patent), ktorého doba platnosti uplynula 11.12.2020 a desaťročné obdobie exkluzivity na trhu výrobku Xarelto uplynulo 2.10.2018.

Navrhovateľ ďalej citoval znenie patentových nárokov napadnutého patentu:

1. Použitie tablety s rýchlym uvoľňovaním zlúčeniny 5-chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}metyl)-2-tiofénkarboxamid na výrobu liečiva na liečenie tromboembolickej poruchy,

podávaného nie častejšie ako jedenkrát denne počas najmenej piatich po sebe idúcich dní, pričom uvedená zlúčenina má polčas zmeny plazmatickej koncentrácie 10 hodín alebo menej, keď sa podáva orálne ľudskému pacientovi.

2. Použitie ako sa nárokuje v patentovom nároku 1, kde tromboembolickou poruchou je infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMT), infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu (NSTEMI), nestabilná angína, reoklúzia po angioplastike alebo po aortokoronárnom prepojení, pľúcne embólie, hlboké žilové trombózy alebo mŕtvica.

Predmetný návrh na zrušenie navrhovateľ opieral o nasledujúce dokumenty (bolo zachované číslovanie dokumentov, ako to uviedol navrhovateľ):

- P1:** printscreen výťažku z webovej stránky <https://polpharma.pl/> spoločnosti Polpharma;
- P2:** výťahok výpisu z registra ÚPV SR pre EP 1 845 961;
- P3:** výťahok výpisu z registra EPÚ pre EP 1 845 961 z 12.10.2022;
- P4:** printscreen z vyhľadávania na webovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv pre výrobok Xarelto;
- P5:** súhrn charakteristických vlastností lieku Xarelto 10 mg filmom obalené tablety;
- P6:** výťahok z webovej stránky European Medicines Agency (EMA) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto#overview-section> pre výrobok Xarelto zo 7.12.2022;
- P7:** výťahok výpisu z registra ÚPV SR pre PP 908-2022;
- P8:** P 287272, B6, zverejnený 1.4.2003;
- P9:** upravený opis a patentové nároky európskej patentovej prihlášky EP 06706291.9 A1 (ekvivalent napadnutého patentu) podaný 26.9.2012 v konaní o udelení pred EPÚ spolu so správou EPÚ z 13.11.2014 (communication under Rule 71(3) EPC);
- P10:** E 19024 T3, napadnutý patent – slovenský preklad európskeho patentu č. EP 1 845 961;
- P11:** Perzborn, E. et al.: „In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor“, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005, vol. 3, r. 2005, s. 514-521 a pdf súbor online verzie článku zverejneného 26.1.2005;
- P12:** „International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)“, WHO Drug Information, vol. 18. no. 1. 2004, Proposed INN: List 90;
- P13:** Leadley R. J., Jr.: „Coagulation factor Xa Inhibition: Biological Background and Rationale“, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2001, vol. 1, no. 2, str. 151-159;
- P14:** Kubitz, D. 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“, Abstract no. 3004, Poster Board - Session: 224-III, str. 811a a kópia faxovej správy z 1.10.2015 s abstraktom 3004 a doplnenou informáciou, že abstrakt 3004 bol zverejnený 16.11.2003 v Blood, vol. 102, no. 11;
- P15:** Kubitz, D. et al.: „Multiple dose escalation study investigating BAY 59-7939 - an oral, direct factor Xa inhibitor - in healthy male subjects“, Abstracts PO080, Pathophysiology of Haemostasis and Trombosis 2003, vol. 33, suppl. 2. str. 98;
- P16:** Ritschel, W. A. and Bauer-Brandl, A.: „Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung“, 2nd edition, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002, Kapitel 1, str. 1;
- P17:** Kubitz, D. et al.: „Single dose escalation study of BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor – in healthy male subjects“, Pathophysiol Haemost Thromb, vol. 33, suppl. 2, 2003, s. 98, Abstrakt PO081;
- P18:** Kubitz, D. et al.: „Single Dose Escalation Study Investigating the Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939 an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor in Healthy Male Subjects“ Abstract no. 3010, Poster Board - Session: 230-III a kópia faxovej správy z 1.10.2015 s abstraktom 3010 a doplnenou informáciou, že abstrakt #3004 bol zverejnený 16.11.2003 v Blood, vol. 102, no. 11;
- P19:** Harder, S. et al.: „Effects of BAY 59-7939, an innovative, oral, direct Factor Xa inhibitor, on trombin generation in healthy volunteers“, Abstracts PO078, Pathophysiology of Haemostasis and Trombosis 2003, vol. 33, suppl. 2, str. 97;

- P20:** Harder, S. et al.: „Effects of BAY 59-7939, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, on Thrombin Generation in Healthy Volunteers“, Blood, vol. 102, no. 11, 16.11.2003, Part 1 of 2 Parts, Abstract no. 3003, str. 811a;
- P21:** Eriksson, B. I. et al.: „A Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, Rivaroxaban (BAY 59-7939), for Thromboprophylaxis After Total Hip Replacement“, Circulation, American Heart Association, 2006, vol. 114, str. 2374-2381, zverejnené online 20.11.2006;
- P22:** „Dose-response information to support drug registration ICH Harmonised Tripartite Guideline“, European Medicines Agency, Doc. Ref.: CPMP/ICH/378/95, November 1994, str. 1-10 (ďalej všetky namietané dokumenty).

Navrhovateľ skonštatoval, že napadnutý patent sa týka oblasti koagulácie krvi a spôsobu liečenia tromboembolickej poruchy podávaním priameho inhibítora faktora Xa, pričom ďalej opísal kaskády zrážania krvi a uviedol, že napadnutý patent údajne rieši poskytnutie dávkového režimu pohodlného pre pacienta a umožňujúceho dodržiavanie liečby a definoval technické znaky vynálezu nasledovne:

- (1) tablety s rýchlym uvoľňovaním
- (2) obsahujúce zlúčeninu 5-chlór-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}metyl)-2-tiofénkarboxamid
- (3) na výrobu liečiva na liečenie tromboembolických porúch,
- (4) ktoré sa má podávať jedenkrát denne počas piatich po sebe idúcich dní,
- (5) pričom táto zlúčenina má polčas zmeny plazmatickej koncentrácie 10 hodín alebo menej, keď sa podáva orálne ľudskému pacientovi.

Navrhovateľ uviedol, že podľa napadnutého patentu sa liečivá podávajú v intervaloch zodpovedajúcich polčasu zmeny plazmatickej koncentrácie, teda v prípade rivaroxabánu by sa tento mal podávať dvakrát až trikrát denne, avšak vynález v ňom definovaný spočíva v podávaní rivaroxabánu jedenkrát denne. Navrhovateľ vyjadril presvedčenie, že predmetný vynález nespĺňa podmienky vynálezcovskej činnosti, pretože pre odborníka vyplýva zrejším spôsobom zo stavu techniky.

Podľa navrhovateľa v napadnutom patente nie je explicitne definovaný technický problém, ktorý mal byť vyriešený, avšak z textu na str. 3 a 4 vyplýva, že zámerom bolo vyrobiť účinné a bezpečné liečivo s účinnou látkou rivaroxabán na liečenie tromboembolických porúch, ktoré zároveň vedie k dodržiavaniu liečby pacientom.

Navrhovateľ ďalej uviedol, že k dátumu priority napadnutého patentu boli v stave techniky z dokumentu P13 odborníkovi zjrejmé nesporné výhody priamej inhibície faktora Xa v porovnaní s doterajšími spôsobmi liečby tromboembolických porúch, konkrétne ich vyššia účinnosť, dlhšie trvajúci účinok, s ohľadom na ktorý sa ponúka možnosť menej častého dávkovania a veľké terapeutické okno podporujúce záver o dobrom bezpečnostnom profile týchto zlúčenín. Podľa navrhovateľa boli známe aj možné terapeutické indikácie pre použitie priamych inhibítorov faktora Xa zodpovedajúce indikáciám definovaným v patentovom nároku 2 napadnutého patentu a stav techniky bol odborníkovi veľkou motiváciou na ďalšie rozsiahlejšie klinické skúmanie účinkov priamych inhibítorov faktora Xa.

Navrhovateľ ďalej predložil abstrakty 3004 (dôkaz P14) a PO080 (dôkaz P15) opisujúce rovnakú placebo kontrolovanú randomizovanú jednoducho zaslepenú klinickú štúdiu vo fáze I s paralelnými skupinami, v ktorej sa zdravým mužom podávala účinná látka BAY 59-7939. Navrhovateľ uviedol, že hoci sú tu prezentované iba testy na zdravých subjektoch, dosiahnuté výsledky boli z hľadiska nedostatkov doterajších spôsobov liečby opísaných v napadnutom patente veľmi sľubné, a preto predstavovali vysokú motiváciu na detailnejšiu analýzu účinnosti zlúčeniny BAY 59-7939 v liečbe pacientov trpiacich tromboembolickou poruchou. Podľa navrhovateľa výsledky štúdie odborníkovi poskytujú všetky informácie, ktoré potrebuje na preskúšanie konkrétneho dávkovania, preto pri stanovení dávkovej schémy (veľkosť jednotlivej dávky, spôsob, čas a frekvencia podávania) v klinickej štúdii vo fáze II by vychádzal z podmienok popísaných v abstraktoch z klinickej štúdie vo fáze I, vrátane perorálneho podania jedenkrát denne počas piatich dní. Navrhovateľ dodal, že polčas zmeny plazmatickej koncentrácie zlúčeniny BAY 59-7939 uvedený v abstrakte bol 4 až 6 hodín, čo spadá do rozsahu desať hodín a menej podľa patentového nároku 1 napadnutého patentu, pričom táto skutočnosť je uvedená aj v opise európskeho patentu na str. 4 odkazom na abstrakt

3004. Pre odborníka bolo podľa navrhovateľa známe aj to, že nové účinné látky bývajú v klinických štúdiách fázy I v zásade primárne podávané ako tablety s rýchlym uvoľňovaním, a preto sú podľa neho z namietaných dokumentov P17 a P18 zrejme všetky znaky patentového nároku 1 napadnutého patentu. Navrhovateľ dodal, že aj keby voľba tablety s rýchlym uvoľňovaním nebola považovaná za všeobecné vedomosti odborníka, nemôže byť na tom založená vynálezcovská činnosť vzhľadom na namietaný dokument P16, kde je v prvom riadku na str. 1 uvedené, že najpoužívanejšou liekovou formou je už dlho tableta.

Okrem toho bolo podľa navrhovateľa z inej klinickej štúdie opísanej v abstrakte PO081 (dôkaz P17) známe, že liečivo BAY 59-7939 sa môže formulovať ako tableta, a že tablety boli v danej štúdii úspešne testované, pretože z výsledkov štúdie, podľa ktorých bol nástup účinku zaznamenaný 1 až 2 hodiny po podaní tabliet, vyplýva, že boli použité tablety s rýchlym uvoľňovaním. Uvedené podľa navrhovateľa potvrdzuje aj informácia z dokumentu P14 o tom, že zlúčenina BAY 59-7939 vykazovala maximálnu koncentráciu po 2,5 až 4 hodinách.

Navrhovateľ ďalej opisoval štúdiu s eskaláciou dávky rivaroxabánu (dôkaz P18) z abstraktu 3010 a uviedol, že vzhľadom na excelentný bezpečnostný profil zlúčeniny opísanej v dokumentoch P17 a P18 a predikovateľné antikoagulačné účinky, by bol odborník motivovaný pokračovať s rivaroxabánom vo fáze II skúšania s tabletou s rýchlym uvoľňovaním vzhľadom na maximálne inhibičné účinky dosiahnuté v rozmedzí 1 až 2 hodín.

Navrhovateľ svoju argumentáciu opieral aj o abstrakty PO078 (dôkaz P19) a 3003 (dôkaz P20) opisujúce rovnakú placebo kontrolovanú randomizovanú klinickú štúdiu, ktorej cieľom bolo analyzovať účinky zlúčeniny BAY 59-7939 na tvorbu trombínu u zdravých subjektov. Navrhovateľ poukázal na tabuľku z dokumentu P20, z ktorej je podľa neho zrejmy dlhotrvajúci terapeutický účinok zlúčeniny BAY 59-7939 už po jedinom podaní, čo naznačuje, že zlúčenina BAY 59-7939 je vhodná na použitie ako antitrombotikum vzhľadom na veľké terapeutické okno potenciálne vedúce k možnému zníženiu počtu denných dávok.

V ďalšej časti navrhovateľ uviedol, že napadnutý patent sa od stavu techniky odlišuje iba tým, že rivaroxabán je podávaný vo forme tabliet jedenkrát denne, čo však už bolo v stave techniky, konkrétne v dôkaze P18 popísané, pričom v spojení so všeobecnými vedomosťami z neho nepriamo vyplýva aj to, že účinná látka by sa skúmala vo fáze II primárne vo forme tabliet s rýchlym uvoľňovaním. Zo stavu techniky sú podľa navrhovateľa predvídateľné aj farmakologické vlastnosti rivaroxabánu a z výsledkov štúdií vo fáze I je odborníkovi zrejmé, že rivaroxabán má pri perorálnom podaní vo forme tablety alebo roztoku rýchly nástup účinku a poskytuje predvídateľné antikoagulačné účinky pri výbornom bezpečnostnom profile, kedy pri žiadnej dávke nedochádza k predĺženiu času krvácania, pričom antitrombotický účinok je vyvolaný potlačením tvorby trombínu a inhibičný účinok trvá 12 hodín alebo až 24 hodín pri podaní jednej dávky 30 mg. Vzhľadom na uvedené je podľa navrhovateľa rivaroxabán vhodným kandidátom na liečenie aj z hľadiska zvýšeného pohodlia pre pacientov a s tým spojenou pravdepodobnosťou dodržiavania liečby, preto by odborník začal skúšania vo fáze II na pacientoch trpiacich niektorými z ochorení definovanými v patentovom nároku 2 napadnutého patentu aj vzhľadom na preukázaný výborný bezpečnostný profil rivaroxabánu a lepšie farmakologické vlastnosti v porovnaní s konvenčnou liečbou.

Navrhovateľ doplnil, že výsledky klinických štúdií vo fáze I sú relevantným parametrom pri rozhodovaní o prechode do fázy II skúšania, a preto zistené široké terapeutické okno vedie k záveru, že vo fáze II sa môže rivaroxabán relatívne bezpečne testovať s rovnakým dávkovaním vrátane dávkovania jedenkrát denne, keďže klinické štúdie popísané v stave techniky preukázali bezpečnosť podávania rivaroxabánu v rozmedzí dávok 5 až 30 mg.

V nadväznosti na uvedené navrhovateľ predložil dokument P21 publikovaný krátko po dátume priority napadnutého patentu, v ktorom je opísaná klinická štúdia vo fáze II s rivaroxabánom podávaného pacientom, ktorí podstúpili celkovú náhradu bedrového kĺbu. Navrhovateľ poukázal na str. 2 predmetného dokumentu, kde sa uvádza, že dôkazy nasvedčujú tomu, že rivaroxabán by mohol byť vhodný na podávanie jedenkrát denne, keďže štúdie fázy I preukázali, že farmakodynamické účinky jednej dávky pretrvávajú aj po 24 hodinách, pričom tu bol uvedený odkaz na štúdie, ktoré navrhovateľ predložil ako dôkazy P19 a P20. Podľa navrhovateľa je v dokumente výslovne potvrdené, že 24-hodinová účinnosť zdôvodňuje očakávanie úspechu pri podaní liečiva jedenkrát denne.

Navrhovateľ ďalej k znaku polčasu zmeny plazmatickej koncentrácie uviedol, že dávkový režim nie je primárne určený polčasom zmeny plazmatickej koncentrácie účinnej látky, pretože prednosť pri stanovení dávkovej schémy má účinok liečiva na ľudský organizmus pri zohľadnení biochemických a fyziologických účinkov, a preto farmakodynamické parametre hrajú omnoho podstatnejšiu úlohu ako farmakokinetické parametre (odkaz na dôkaz P22, str. 3 posledný odsek), čo vyplýva aj z dokumentu P13, ktorý všeobecne popisuje vlastnosti a mechanizmus účinku priamych inhibítorov faktora Xa. Podľa navrhovateľa polčas zmeny rivaroxabánu 10 hodín alebo menej neindikuje pri inhibítore faktora Xa ako je rivaroxabán nevyhnutne podávanie viackrát denne. Navrhovateľ vyjadril presvedčenie, že tento znak nie je technickým znakom vynálezu, a že účinnosť zlúčeniny rivaroxabán vzhľadom na mechanizmus účinku nie je viazaná na polčas zmeny plazmatickej koncentrácie.

K patentovému nároku 2 navrhovateľ skonštatoval, že tento uvádza len zoznam známych príkladov tromboembolických porúch bez uvedenia ďalšieho znaku, ktorý by vykazoval prídavný technický účinok nad rámec nároku 1, pričom zo stavu techniky je známe, že priame inhibítory faktora Xa sú indikované na liečbu a prevenciu tromboembolických porúch, preto nie je ani tento výsledkom vynálezovskej činnosti. Podľa navrhovateľa bol rivaroxabán v stave techniky zrejme použitý na rovnakú terapeutickú indikáciu, ako je uvedené v patentovom nároku 2 napadnutého patentu.

Vzhľadom na uvedené navrhovateľ skonštatoval, že napadnutý patent nie je výsledkom vynálezovskej činnosti, a preto navrhol, aby úrad zrušil napadnutý patent v celom rozsahu.

Podaním doručeným úradu 12.4.2023 navrhovateľ doplnil návrh na zrušenie o nasledujúce dôkazy (bolo zachované číslovanie dokumentov, ako to uviedol navrhovateľ):

- P23:** titulná strana a strana 277 programu z „45th Annual Meeting and Exposition, December 6-9, 2003, San Diego, California“, vytlačené v USA, The American Society of Hematology, 2003;
- P24:** kópia letáku Harder, S. et al.: „Effects of BAY 59- 7939, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, on Thrombin Generation in Healthy Volunteers“, BAYX218-0009942, (NIK22);
- P25:** záznam z výpovede Dr. Dagmar [REDACTED] zo súdneho konania v USA medzi spoločnosťami Bayer a Mylan v súvislosti s ekvivalentným patentom US 9 539 218 (NIK23).

V doplnení návrhu na zrušenie navrhovateľ uviedol, že sa mu podarilo získať doplňujúce dokumenty podporujúce tvrdenia z návrhu na zrušenie napadnutého patentu, konkrétne kópiu letáku Harder k abstraktu 3003 prezentovaného na konferencii American Society of Hematology v roku 2003 (dôkaz P24) a kópiu strán 1 a 277 úplného programu predmetnej konferencie, kde sú v programe uvedené abstrakty 3003, 3004 a 3010 k letákom prezentovaným na konferencii (dôkaz P23).

K dodatočne doloženému dôkazu P24 navrhovateľ uviedol, že ide o leták, ktorý bol predložený v sporovom konaní o americkom ekvivalente napadnutého patentu medzi spoločnosťami Bayer a Mylan v USA a dodal, že abstrakt 3003 predložený v návrhu na zrušenie (dôkaz P20) je zhrnutím tohto letáku, pretože sa zhoduje názov štúdie a aj autori sú uvedení v rovnakom poradí, a preto je dôkaz P27 podľa navrhovateľa úplným zverejneným dokumentom popisovaným v abstrakte 3003 (dôkaz P20).

Navrhovateľ ďalej uviedol, že v konaní pred americkým súdom bola vypočúvaná aj jedna z autoriek letáku (Dr. [REDACTED]), ktorá v spoločnosti majiteľa zodpovedala za vývoj liečiva Xarelto (dôkaz P25). Z vyjadrení na str. 501 podľa navrhovateľa vyplýva, že leták Harder bol zverejnený pred dátumom priority napadnutého patentu.

Navrhovateľ poukázal na niektoré informácie zverejnené v letáku, najmä na výrazne dlhší polčas 9 až 12 hodín po jedinej a viacnásobnej dávke 30 mg rivaroxabánu, na základe čoho by bol prípadný argument majiteľa, že odborník by považoval dávkovanie jedenkrát denne za problematické vzhľadom na plazmatický polčas v rozpätí 4 až 6 hodín neobhájiteľný. Podľa navrhovateľa je dôležitá aj informácia uvedená na obrázkoch 3 a 4 letáku, že zodpovedajúce parametre boli vykazované po dobu 24 hodín a nie len po dobu 12 hodín, čo preukazuje dlhotrvajúcu účinnosť rivaroxabánu po dobu 24 hodín. V súvislosti s uvedeným navrhovateľ

poukázal na závery letáku, kde je uvedené, že niektoré parametre ukazujú na dlhotrvajúci farmakodynamický účinok zlúčeniny BAY 59-7939, čo naznačuje vhodnosť dávkovania jedenkrát denne.

Uvedené argumenty podľa navrhovateľa podporujú jeho návrh na zrušenie napadnutého patentu v celom rozsahu.

Listom úradu z 26.1.2023 bol predmetný návrh odoslaný majiteľovi na vyjadrenie.

Vyjadrenie majiteľa k predmetnému návrhu bolo úradu doručené 27.7.2023. Spolu so samotným vyjadrením majiteľ na podporu svojich tvrdení predložil nasledujúci dôkazný materiál (bolo zachované číslovanie dokumentov, ako to uviedol majiteľ):

- B1:** rozhodnutie EPÚ č. T 1732/18, originál v anglickom jazyku;
- B1a:** rozhodnutie EPÚ č. T 1732/18, slovenský preklad;
- B3:** kópia letáku Kubitza, D. et al.: „Single Dose Escalation Study Investigating the Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor in Healthy Male Subjects“;
- B4:** kópia letáku Kubitza, D. et al.: „Single dose escalation study of BAY 59-7939 - an oral, direct factor Xa inhibitor - in healthy male subjects“;
- B5:** kópia letáku Kubitza, D. 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“;
- B6:** kópia letáku Kubitza, D. et al.: „Multiple dose escalation study investigating of BAY 59-7939 - an oral, direct factor Xa inhibitor - in healthy male subjects“;
- B7:** kópia letáku Harder, S. et al.: „Effects of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor, on thrombin generation in healthy volunteers“;
- B8:** lekársky znalecký posudok Prof. Dr. med. Sylvie [REDACTED] z 5.8.2022, originál v nemeckom jazyku;
- B8a:** znalecký posudok Prof. Dr. med. Sylvie [REDACTED] z 5.8.2022, anglický preklad;
- B8-1:** životopis Prof. Dr. med. Sylvie [REDACTED] z 5.8.2022, originál v anglickom jazyku a slovenský preklad;
- B8-2:** Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h.c. Mutschler, E. et al.: „Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie“, 8. vydanie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001, str. 495-500 (príloha k znaleckému posudku B8), originál v nemeckom jazyku a slovenský preklad;
- B8-3:** Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h.c. Mutschler, E. et al.: „Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie“, 8. vydanie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001, ISBN 3-8047-1763-2, str. 48-51 (príloha k znaleckému posudku B8), originál v nemeckom jazyku a slovenský preklad;
- B8-4:** Hardman, J. G., Limbird, L. E.: „Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics“, 10th edition, 2001, str. 1519-1531 (príloha k znaleckému posudku B8);
- B8-5:** Hardman, J. G., Limbird, L. E.: „Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics“, 10th edition, 2001, str. 3-29 (príloha k znaleckému posudku B8);
- B8-6:** Fülgraff, G., Palm D.: „Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie“, 11th edition, Urban & Fischer Verlag München, 2001, str. 114-123 (príloha k znaleckému posudku B8), originál v nemeckom jazyku a slovenský preklad;
- B8-7:** Schmutzler, R., Novotny, U.: „Antikoagulation in Klinik und Praxis“, ComMed Basel, Verlagsagentur, 1999, str. 7-102 (príloha k znaleckému posudku B8), originál v nemeckom jazyku a slovenský preklad;
- B8-8:** Kubitza, D. et al.: „Effect of Enoxaparin on the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939 - an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor“, Journal of Thrombosis and Haemostasis, vol. 3, suppl. 1, ISSN: 1740-3340, Abstract no. P1704 (príloha k znaleckému posudku B8);
- B8-9:** Jaehde et al.: „Lehrbuch der Klinischen Pharmazie“, 2nd edition, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2003, Chapter 9, str. 129-139 (príloha k znaleckému posudku B8), originál v nemeckom jazyku a slovenský preklad;
- B8-10:** „Viagra“, Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC), 1998 (príloha k znaleckému posudku B8), originál v nemeckom jazyku a slovenský preklad;

- B8-11:** Aktories et al.: „Allgemeine und spezielle, Pharmakologie und Toxikologie“, 9th edition, Elsevier GmbH, München, 2005, str. 72-74 a 82-84 (príloha k znaleckému B8), originál v nemeckom jazyku;
- B8-12:** doklad o zverejnení dokumentu B8-11 na webovej stránke www.amazon.de, pevná väzba – 19.10.2004 (príloha k znaleckému posudku B8);
- B8-13:** Linkins, L. A., Weitz, J. I.: „New Anticoagulant Therapy“, The Annual Review of Medicine, vol. 56, 2005, str. 63-77 (príloha k znaleckému posudku B8);
- B8-14:** Weitz, J. I., Crowther, M.: „Direct thrombin inhibitors“, Thrombosis research, 106, 2002, str. V275-V284 (príloha k znaleckému posudku B8);
- B8-15:** Birkett, D. J., „Pharmacokinetics made easy“, The McGraw-Hill Companies, Inc., 2002, str. 20-23 (príloha k znaleckému posudku B8);
- B8-15a:** pdf dokument výtlačku z webovej stránky <http://www.australianprescriber.com/magazine/19/3/76/8/> zo 6.1.2016 s článkom Birkett, D. J.: „Pharmacokinetics made easy 11“, Designing dose regimens“, Aust Prescr, vol. 19, 1996 (príloha k znaleckému posudku B8);
- B8-16:** Rowland, M., Tozer, T. N.: „Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications, Williams and Wilkins, third edition, 1995, str. 83-105 (príloha k znaleckému posudku B8);
- B9:** prehlásenie Bengt I. [REDACTED] MD, PhD z 15.7.2022;
- B9-1:** životopis Bengt I. [REDACTED] MD, PhD z 25.2.2020;
- B10:** znalecký posudok Dr. Franka [REDACTED] MD, PhD z 28.7.2022, originál v nemeckom jazyku;
- B10a:** znalecký posudok Dr. Franka [REDACTED] MD, PhD z 28.7.2022, anglický preklad;
- B10-1:** životopis Dr. Franka [REDACTED] MD, PhD v nemeckom jazyku a slovenský preklad;
- B10-2:** kópia potvrdzovacieho emailu od Daniely [REDACTED] AdisInsight Product Manager z 28.7.2021 (príloha k znaleckému posudku B10);
- B10-3:** výtlačok z webovej stránky <https://adisinsight.springer.com/print/drugs/800015564> z 27.7.2021 s profilom liečiva „Razaxaban“ (príloha k znaleckému posudku B10);
- B10-4:** výtlačok z webovej stránky <https://adisinsight.springer.com/print/drugs/800010890> z 2.7.2021 s profilom liečiva „Fidexaban“ (príloha k znaleckému posudku B10);
- B10-5:** výtlačok z webovej stránky <https://adisinsight.springer.com/print/drugs/800014748> z 2.7.2021 s profilom liečiva „JTV 803“ (príloha k znaleckému posudku B10);
- B10-6:** email Spanish medical investigator zo 17.11.2004 (príloha k znaleckému posudku B10);
- B11:** odborný posudok Prof. Dr. med. Sylvie [REDACTED] z 5.8.2022, originál v nemeckom jazyku;
- B11a:** odborný posudok Prof. Dr. med. Sylvie [REDACTED] z 5.8.2022, anglický preklad;
- B11-1:** prehlásenie Prof. Dr. med. Sylvie [REDACTED] zo 7.9.2018 predložené ku konaniu o odvolaní proti rozhodnutiu EPÚ o zrušení európskeho patentu (v tom konaní dokument D122) (príloha k posudku B11);
- B11-2:** Linkins, L. A. et al.: „In vitro comparison of the effect of heparin, enoxaparin and fondaparinux on tests of coagulation“, Thrombosis Research, vol. 107, 2002, str. 241-244 (príloha k prehláseniu B11);
- B11-3:** Haas, S.: „Aprotinin - a Blood-Saving Substance“, Infus Ther Transfus Med, vol. 29, 2002, str. 151-155 (príloha k posudku B11);
- B11-4:** nekrológ Professor Dr. med. Dr. h.c. Hans Klaus [REDACTED] 1928-2006, Platelets, 17(8), december 2006; str. 507-508 (príloha k posudku B11);
- B11-5:** Basic-Micic, M. et al.: „Platelet-Induced Thrombin Generation Time: A New Sensitive Global Assay for Platelet Function and Coagulation“, Haemostasis, vol. 22, 1992; str. 309-321 (príloha k posudku B11);
- B11-6:** Pötzsch, B., Madlener, K.: „Gerinnungskonsil, Rationelle Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen“, GeorgThieme Verlag, 2002, str. 193 (príloha k posudku B11), originál v nemeckom jazyku a slovenský preklad;
- B12:** prehlásenie Prof. Dr. med. Dr. Phil. H. Coenraada [REDACTED] zo 17.6.2022;
- B12-1:** životopis Prof. Dr. med. Dr. Phil. H. Coenraada [REDACTED];
- B12-2:** informačný pdf dokument „Appendix B: The essentials of thrombin generation measurement“ (príloha k prehláseniu B12);
- B12-3:** Hemker, H. C., Kremers, R.: „Data management inThrombin Generation“, Thrombosis Research, vol. 131, 2013, str. 3-11 (príloha k prehláseniu B12);
- B12-4:** Hemker, H. C. et al.: „The Calibrated Automated Thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability“, Pathophysiol Haemost Thromb, vol. 32, 2002, str. 249-253 (príloha k prehláseniu B12);

- B12-5:** Hemker, H. C. et al.: „Calibrated Automated Thrombin Generation Measurement in Clotting Plasma“, Pathophysiol Haemost Thromb, vol. 33, 2003, str. 4-15 (príloha k prehláseniu B12);
- B12-6:** Rumsey, D.: „Statistics Workbook For Dummies“, Wiley Publishing, Inc., 2005, str. 59 (príloha k prehláseniu B12);
- B13:** doplňujúci znalecký posudok Prof. Dr. med. Sylvie [REDACTED] z 24.4.2023 k letákom o štúdii Harder predložený v súdnom spore vo veci európskeho patentu, originál v anglickom jazyku;
- B14:** doplňujúce prehlásenie Prof. Dr. med. Dr. Phil. H. Coenraada [REDACTED] zo 14.4.2023 predložený v súdnom spore vo veci európskeho patentu, originál v anglickom jazyku;
- B15:** doplňujúce prehlásenie Prof. Dr. med. Dr. Phil. H. Coenraada [REDACTED] z roku 2023 k letákom o štúdii Harder predložený v súdnom spore vo veci európskeho patentu, v anglickom jazyku;
- B16:** rozhodnutie Okresného súdu v Osle z 9.6.2023 vo veci č. 22-159799TVI-TOSL/05 o zachovaní platnosti patentu nórskeho ekvivalentu európskeho patentu, originál v anglickom jazyku;
- B16a:** rozhodnutie Okresného súdu v Osle z 9.6.2023 vo veci č. 22-159799TVI-TOSL/05 o zachovaní platnosti patentu nórskeho ekvivalentu európskeho patentu, slovenský preklad;
- B21:** znalecký posudok Professor Dr. med. [REDACTED] z 12.10.2023 k štúdii Harder a kol. predložený v súdnom spore vo veci európskeho patentu, originál v anglickom jazyku;
- B22:** znalecký posudok Prof. Dr. med. Dipl. Phys. [REDACTED] „What was known about the Pharmacokinetics and Half-Life of BAY 59-7939 at the relevant date of 31.1.2005“ z 20.4.2023, originál v anglickom jazyku;
- B23:** miestoprísažné vyhlásenie Dr. [REDACTED] z 26.6.2023;
- D48a:** SPC – súhrn charakteristických vlastností lieku Xarelto 10 mg film-coated tablets, dátum prvej registrácie 30.9.2008, European Medicines Agency;
- D48b:** SPC – súhrn charakteristických vlastností lieku Xarelto 20 mg film-coated tablets, dátum prvej registrácie 30.9.2008, European Medicines Agency;
- odborná správa Professor M. D. Weitz, originál v anglickom jazyku.

V úvode vyjadrenia majiteľ skonštatoval, že vývoj zlúčeniny rivaroxabán a jej dávkového režimu jedenkrát denne bol míľnikom v medicíne, a že rivaroxabán bol syntetizovaný spoločnosťou majiteľa napadnutého patentu a vyvinutý spoločne so spoločnosťou Janssen Research & Development, LLC. Liek s obsahom rivaroxabánu je dostupný na trhu pod označením Xarelto®. Majiteľ dodal, že liek Xarelto® v dávkovom režime podľa hlavného patentového nároku napadnutého patentu bol schválený vo viac ako 130 krajinách a uvedený na trh vo viac ako 80 krajinách, pričom Európska agentúra pre lieky (ďalej aj len EMA) povolila rivaroxabán ako antitrombotické činidlo podávané jedenkrát denne vo forme tablety s rýchlym uvoľňovaním pre nasledujúce indikácie: prevencia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov podstupujúcich elektívnu operáciu náhrady bedrového alebo kolenného kĺbu (dôkaz D48a, časť 4.1), prevencia mozgovej príhody a systémovej embólie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení (SPAF) s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (dôkaz D48b, časť 4.1 odsek 18) a liečba hlbokej žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurentnej DVT a PE u dospelých (dôkaz D48b, časť 4.1 odsek 2).

Majiteľ ďalej poukázal na rozhodnutie veľkého sťažnostného senátu EPÚ č. G 2/08 v súvislosti s patentovateľnosťou druhého lekárskeho použitia v medicíne a akceptovateľnosti patentových nárokov na dávkový režim, pričom zdôraznil, že aj keď sa zlúčenina alebo dávkový režim ukáže ako úspešný a sľubný v jednej fáze vývoja, nie je možné predpovedať a predpokladať, či prejde aj ďalšou vývojovou fázou a či bude úspešný v neskorom štádiu klinického vývoja. Majiteľ dodal, že posúdenie vynálezov z obdobia klinického vývoja lieku je náchylné na neprípustnú ex post facto analýzu, pričom upozornil na judikatúru EPÚ súvisiacu s patentovateľnosťou dávkových režimov, ako napr. rozhodnutia EPÚ č. T 715/03, T 293/07 a T 847/07.

Majiteľ zhrnul, že napadnutý patent je založený na medzinárodnej patentovej prihláške PCT/EP2006/000431 podanej 19.1.2006, ktorá si nárokuje prioritu z európskej patentovej prihlášky č. EP 05001893.6 z 31.1.2005 a dodal, že v námietkovom konaní pred EPÚ bolo preskúmaných najmenej 160 dokumentov vrátane publikácií, ktoré navrhovateľ cituje v predmetnom návrhu na zrušenie, a to dokumenty D6, D2, D11, D18, D12, D15, D17, D91, D119 a D3, ktorým zodpovedajú dokumenty P13, P14, P15, P16, P17, P19, P20, P21, P22 a P18 citované navrhovateľom. Majiteľ uviedol, že všetky dôvody a dôkazy uplatnené navrhovateľom v tomto konaní boli dôkladne preskúmané v odvolacom konaní proti rozhodnutiu EPÚ o zrušení európskeho patentu, v ktorom bola potvrdená platnosť európskeho patentu.

V ďalšej časti majiteľ napadnutého patentu definoval znaky patentových nárokov nasledovne:
patentový nárok 1 zahŕňa znaky:

- 1 použitie
- 1.1 tablety s rýchlym uvoľňovaním
- 1.2 zlúčeniny 5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}metyl)-2-tiofénkarboxamid [zlúčenina (I), rivaroxabán]
- 1.3 na výrobu liečiva na liečenie tromboembolickej poruchy
- 1.4 podávaného nie častejšie než jedenkrát denne počas najmenej piatich po sebe idúcich dní,
- 1.5 pričom uvedená zlúčenina má polčas zmeny plazmatickej koncentrácie 10 hodín alebo menej, keď sa podáva orálne ľudskému pacientovi.

patentový nárok 2 zahŕňa znaky:

- 2 použitie ako sa nárokuje v patentovom nároku 1
- 2.1 kde tromboembolickou poruchou je:
 - infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI),
 - infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu (NSTEMI),
 - nestabilná angína,
 - reoklúzia po angioplastike alebo po aortokoronárnom prepojení,
 - pľúcne embólie,
 - hlboké žilové trombózy alebo
 - mŕtvica.

Majiteľ sa ďalej zaoberal namietanými dokumentmi P13 až P20, ku ktorým uviedol, že neobsahujú žiadne kvantitatívne údaje o rivaroxabáne a ani v jednom z nich neboli zverejnené tablety s rýchlym uvoľňovaním rivaroxabánu a navyše použitie rivaroxabánu bolo obmedzené na zdravých dobrovoľníkov bez zvýšeného rizika krvácania, pričom vzhľadom na krátky polčas rozpadu by odborník na zachovanie účinnosti a bezpečnosti považoval za nutné použiť dávkovanie dvakrát alebo trikrát denne, resp. použiť formuláciu s predĺženým uvoľňovaním účinnej látky.

K namietanému dokumentu P21 majiteľ uviedol, že tento bol publikovaný po dátume priority napadnutého patentu, a preto nie je relevantným na posúdenie vynálezcovskej činnosti, keďže nebol dostupný odborníkovi ku dňu priority a dodal, že sú v ňom uvedené vyhlásenia autorov až po preukázaní klinického úspechu rivaroxabánu.

K namietanému dokumentu P22 majiteľ uviedol, že tento sa týka všeobecných poznatkov o vzťahu medzi liečivom, koncentráciou liečiva v krvi a klinickou odpoveďou za účelom bezpečného a efektívneho používania liečiv u pacientov, a preto neposkytuje žiadne nečakané odpovede alebo poznatky týkajúce sa technických záležitostí dôležitých pre posúdenie vynálezcovskej činnosti napadnutého patentu.

Majiteľ poukázal aj na ním predložené dokumenty B8 až B15 a B20 až B23, ktorými sú odborné posudky expertov a svedecké výpovede a ďalej sa venoval znaku polčasu rozpadu plazmatickej koncentrácie 10 hodín alebo menej, pričom uviedol, že polčas rozpadu je inherentnou vlastnosťou rivaroxabánu, preto ide o nadbytočný znak. Podľa majiteľa tento znak nedefinuje skupinu pacientov, ako to vyplýva aj z opisu európskeho patentu (odseky 0001, 0012, 0013), pričom odborník v prípade akejkoľvek referenčnej molekuly odkazuje na polčas rozpadu meraný u zdravých dospelých osôb (odkaz na učebnicu The Pharmacological Basis of Therapeutics citovanú v európskom patente v odseku 0009 a 0011).

V ďalšej časti sa majiteľ napadnutého patentu vyjadril k posúdeniu vynálezcovskej činnosti, pričom zopakoval podstatné znaky patentového nároku 1 a definoval priemerného odborníka v danej oblasti ako tím odborníkov aktívnych v klinickom vývoji antikoagulačných liečiv a v liečbe tromboembolických ochorení, pričom sa odvolal na znalecký posudok z dokumentu B8.

Majiteľ ďalej uviedol, že najbližší stav techniky predstavuje namietaný dokument P14 alebo P15 a dodal, že znakom patentového nároku 1 napadnutého patentu odlišujúcim sa od dokumentu P14 alebo P15

je medicínske použitie tabliet rivaroxabánu s rýchlym uvoľňovaním, ktoré sa dosiahlo so špecifikovaným dávkovým režimom jedenkrát denne počas najmenej piatich po sebe idúcich dní.

Podľa majiteľa dokumenty stavu techniky nie sú na prekážku vynálezcovskej činnosti, pretože v nich neboli uverejnené žiadne konkrétne údaje o klinických skúšaniach rivaroxabánu vo fáze II a III (vrátane údajov o použitom dávkovom režime). Majiteľ dodal, že odvolací senát EPÚ nepovažoval znak tablety za relevantný pri posúdení vynálezcovskej činnosti a podstatu videl v navrhovanom dávkovom režime.

Majiteľ ďalej definoval objektívny technický problém ako poskytnutie účinného a bezpečného podávania účinnej látky rivaroxabánu pacientovi na liečbu tromboembolických ochorení a podotkol, že dávkový režim podľa napadnutého patentu je vôbec prvým režimom podávania rivaroxabánu pacientom a k dátumu priority boli k dispozícii len údaje zo štúdií na zvieratách a z klinických štúdií na zdravých jedincoch (fáza I) ale neboli dostupné žiadne informácie o účinnosti a bezpečnosti u pacientov (fázy II a III).

Majiteľ ďalej zhrnul, prečo nájdenie účinného a bezpečného spôsobu podávania rivaroxabánu predstavovalo výzvu v čase priority napadnutého patentu. Ide o nasledujúce dôvody:

- tromboembolické ochorenia sú obzvlášť závažné a život ohrozujúce ochorenia (dôkaz B8, obrázky 1-3, odseky 8-36),
- aj mierne predávkovanie alebo poddávkovanie antikoagulantami môže viesť k život ohrozujúcim stavom pre pacienta (dôkaz B8, obrázok 2, odseky 17-21),
- je nutné zabezpečiť, aby plazmatické hladiny boli čo najkonštantnejšie každý deň počas 24 hodín v spojení s krátkym polčasom rozpadu iba 3 až 6 hodín (dôkaz B8, odseky 22, 28, 47, dôkaz B10, odsek 11),
- koagulačný systém u zdravých jedincov reaguje odlišne od koagulačného systému u pacientov s tromboembolickým rizikom, preto výsledky štúdie na zdravých jedincoch vo fáze I neumožňujú bezpečnú predikciu týkajúcu sa špecifického rizika u pacientov, a to z hľadiska účinnosti aj rizika krvácania (dôkaz B8, odseky 30, 68, 72-78, 89-90),
- v čase klinického vývoja rivaroxabánu neexistoval žiadny iný schválený inhibítor faktora Xa (dôkaz B8, odseky 62, 126-127, 140-142),
- vývoj paralelných kandidátov priamych inhibítorov faktora Xa, ako je razaxabán, bol prerušený z dôvodu závažných neúspechov (závažné krvácanie) v klinických štúdiách vo fáze II a vývoj fidexabánu a idraparinu bol ukončený z dôvodu závažných vedľajších účinkov (dôkaz B8, str. 131-135). Uvedené podľa majiteľa potvrdzuje aj miestoprísažné vyhlásenie Dr. [REDAKOVANÉ] (dôkaz B23, str. 2) týkajúce sa štúdie s razaxabánom vo fáze II.

Majiteľ opätovne poukázal na časti rozhodnutia sťažnostného senátu EPÚ č. T 715/03, v ktorom odvolací senát potvrdil splnenie podmienky vynálezcovskej činnosti a zdôraznil, že zásadu zohľadňovania rozhodnutí vydaných EPÚ by mali dodržiavať aj ostatné zmluvné štáty európskeho patentového systému, a to najmä v prípade posudzovania v podstate tej istej otázky, kedy navrhovateľ vystupoval v pozícii jedného z oponentov v konaní pred EPÚ. Majiteľ zopakoval, že nový dôkaz P24 predložený navrhovateľom neobsahuje iné skutočnosti, ako len tie, ktoré boli predložené v konaní pred EPÚ.

V ďalšej časti majiteľ reagoval na argumenty navrhovateľa, že v doterajšom stave techniky bolo zrejmé, že perorálnym podávaním tablety rivaroxabánu s rýchlym uvoľňovaním jedenkrát denne sa dosiahne požadovaný terapeutický účinok a zabezpečí sa vysoký stupeň bezpečnosti a pohodlia pre pacienta a uviedol, že:

- nie je možné očakávať úspech zo skúšok zverejnených v dokumentoch P14 a P15 alebo z dokumentov P19 a P20, pričom odkázal na posudky z dokumentov B8, B10, B11 a B12, pretože neexistujú dôkazy, že testy opísané v predmetných dokumentoch by mohli korelovať alebo predpovedať klinickú účinnosť a bezpečnosť podávania priameho inhibítora faktora Xa ako je rivaroxabán na základe výsledkov laboratórnych testov získaných z krvi zdravých jedincov vo fáze I klinického skúšania. Majiteľ zdôraznil, že odborník by okrem toho prihliadal aj na štúdiu rivaroxabánu vo fáze I zverejnenú v ním predložených dokumentoch B3 a B4, kde bol účinok všetkých dávok, vrátane jednorazovej dávky 80 mg, takmer úplne eliminovaný 24 hodín po podaní a aktivita faktora Xa sa pri dávke 40 mg vrátila na východiskovú hodnotu, preto by sa odborník snažil o podanie opätovnej dávky v čase, keď sú ešte výsledky viditeľné,

- nie je možné očakávať úspech z informácií uvedených v dokumente P13, v ktorom sa rivaroxabán vôbec neuvádza, a ktorý bol zverejnený v roku 2001, kedy bol vývoj perorálnych priamych inhibítorov faktora Xa ešte v predklinickej fáze a do nového mechanizmu účinku sa vkladali veľké nádeje, čo vysvetľuje jeho euforický tón, pričom tvrdenia o širokom terapeutickom okne označil majiteľ za špekulatívne pred vykonaním skúšok fázy II a dodal, že všetky potenciálne priame perorálne inhibítory faktora Xa uvedené ako predklinické kandidátske zlúčeniny v P13 v roku 2001 buď zlyhali v klinickom vývoji do dátumu priority, teda o štyri roky neskôr alebo sa nedostali do prehľadu aktívnych kandidátskych látok pre klinický vývoj v spoločnosti Linkins & Weitz v roku 2004 (odkaz na B8-13). Majiteľ uviedol, že odborník v danej oblasti by v riešení problému napadnutého patentu považoval za smerodajný dokument B8-13, ktorý sa týka klinických kandidátov na nové koagulanciá vrátane faktora Xa,
- nie je možné očakávať úspech z informácií uvedených v dokumente P24 (ďalej aj leták Harder), keďže sa týka tiež len štúdie vo fáze I, preto nemohol slúžiť ako podklad na určenie dávkového režimu pre prvé klinické skúšanie u pacientov. Majiteľ dodal, že v ňom uvedený polčas 9 až 12 hodín je uvedený len v úvode, pričom odborník by si všimol, že štúdia v ňom opísaná nebola zameraná na stanovenie polčasu rozpadu na rozdiel od iných letákov prezentujúcich štúdie s rivaroxabánom so zameraním na stanovenie polčasu, v ktorých bol uvedený polčas rivaroxabánu 3 až 6, resp. 4 až 6 hodín. Z letáku Harder by odborník podľa majiteľa odvodil len skutočnosť, že rivaroxabán má po 12 hodinách malý a neistý farmakodynamický účinok.

Majiteľ ďalej uviedol, že zistenia, ktoré viedli majiteľa k testovaniu rivaroxabánu s tabletami s rýchlym uvoľňovaním podávanými jedenkrát denne, neboli odborníkovi dostupné a zdôraznil, že boli vykonané interakčné štúdie so záchranným liekom enoxaparínom, teda pacient nebol vystavený veľkému nebezpečenstvu, pričom v prvých štúdiách vo fáze II s dávkovaním rivaroxabánu dvakrát denne bolo zistené rozsiahlejšie terapeutické okno rivaroxabánu, ako sa pôvodne predpokladalo. Napriek tomu sa návrh na testovanie dávkovania jedenkrát denne stretol s veľkým odporom v spoločnosti majiteľa a v externom riadiacom výbore pre štúdie vo fáze II.

Majiteľ ďalej odôvodňoval, že dokument P24 nie je relevantným stavom techniky, pretože nezverejňuje žiadne podstatné nové skutkové okolnosti. Majiteľ odmietol tvrdenie navrhovateľa, že leták Harder zverejňuje, že rivaroxabán má dlhotrvajúci účinok z dôvodu, že v štúdii Harder neboli vykonané žiadne farmakokinetické merania, a preto informácia o polčase rozpadu rivaroxabánu 9 až 12 hodín sa javí ako nezdokumentovaná. Majiteľ uviedol, že odborník by ako východisko pre riešenie technického problému použil výsledky z dokumentu P14 prezentovaného na rovnakej konferencii (leták Kubitza), a to aj z dôvodu, že v štúdii Harder len ôsmim osobám z dvanástich bol skutočne aplikovaný rivaroxabán v rôznych dávkach a v plazme bohatej na trombocyty (PRP) sa merali rôzne testy koagulácie (tvorba fibrínu) alebo tvorby trombínu (endogénny trombínový potenciál, ETP) po stimulácii tkanivovým faktorom (TF) alebo kolagénom pred podaním lieku alebo placebo a v rôznych časoch až do 24 hodín po jeho podaní. V štúdii Harder sa nevykonali žiadne farmakokinetické merania. Majiteľ dodal, že rôzne testy tvorby trombínu (stimulácia PRP kolagénom a TF) s následným meraním rôznych parametrov trombogramu (peak ETP) boli experimentálne bez korelácie s účinnosťou (prevencia vzniku krvných zrazenín) alebo bezpečnosťou (riziko krvácania) v čase priority napadnutého patentu. Majiteľ poukázal na výsledky z obr. 3 v letáku Harder, z ktorých podľa neho vyplývajú veľké rozdiely vo výsledkoch merania (veľké štandardné odchýlky), najmä v prípade kolagénom indukovaného vrcholu trombínu a ETP, čo naznačuje veľké interindividuálne rozdiely a pravdepodobne aj veľké technické rozdiely v samotnej metóde merania. Tieto obmedzenia znamenajú, že odborník by si mohol položiť otázku, nakoľko by tieto výsledky mohli skutočne prispieť k nájdeniu rozsahu dávok rivaroxabánu, ktorú sú bezpečné a účinné. Leták Harder podľa majiteľa tak neposkytuje základ pre záver o možnej vhodnosti režimu dávkovania jedenkrát denne.

Majiteľ ďalej zdôraznil, že pred zverejnením údajov zo štúdií vo fáze II a III nebolo o terapeutickom okne rivaroxabánu nič známe. Terapeutické okno antikoagulancií môže byť úzke, pretože za terapeutický účinok (antikoaguláciu) a potenciálne smrteľný vedľajší účinok krvácania je zodpovedný rovnaký mechanizmus. Existovali by oprávnené obavy, že kolísanie koncentrácie lieku by mohlo viesť buď k nadmernému krvácaniu (v dôsledku predávkovania) alebo k tromboembólii (v dôsledku poddávkovania). Odborník v danej oblasti techniky by sa preto snažil o prístup, ktorý by minimalizoval takéto výkyvy. Aby sa vyhol nadmernému alebo nedostatočnému dávkovaniu, zväžil by polčas rozpadu liečiva, pretože ten je podľa všeobecných znalostí

základným faktorom pri určovaní frekvencie dávkovania. Vzhľadom na uvedené by odborník pre fázu II testovania rivaroxabánu nezvolil dávkovanie jedenkrát denne.

Majiteľ ďalej uviedol, že leták Harder sa týka jednej z troch štúdií s rivaroxabánom vo fáze I, ktoré boli prezentované na konferencii organizovanej Americkou hematologickou spoločnosťou v decembri 2003 (ďalej aj konferencia) a na Medzinárodnom kongrese o trombóze (ICT) v Ľubľane v júni 2004 (ďalej aj kongres) a zhrnul abstrakty predmetných štúdií nasledovne:

- „Štúdia zvyšovania jednej dávky BAY 59-7939...“, výsledky ktorej boli zverejnené v abstrakte 3010 na konferencii a v abstrakte PO081 na kongrese,
- „Štúdia viacnásobného zvyšovania dávky BAY 59-7939...“, výsledky ktorej boli zverejnené v abstrakte 3004 na konferencii a v abstrakte PO080 na kongrese,
- „Účinky BAY 59-7939...“, výsledky ktorej boli zverejnené v abstrakte 3003 na konferencii a v abstrakte PO078 na kongrese.

Majiteľ dodal, že okrem abstraktov boli na konferencii na obmedzený čas vystavené aj letáky s údajmi z troch štúdií a zdôraznil, že navrhovateľ predložil jediný leták spojený s abstraktom 3003, avšak nepredložil aj letáky Kubitza k abstraktom 3004 a 3010 vystavené na tej istej konferencii v rovnakom čase a ani novší leták Harder k abstraktu PO078, ktorý bol vystavený na neskôr konanom kongrese, ale stále pred dátumom priority napadnutého patentu (to isté platí pre letáky Kubitza k abstraktom PO080 a PO081, ktoré boli tiež vystavené na kongrese).

Majiteľ doplnil, že doložil uvedené vystavené letáky všetkých troch štúdií vo fáze I na zdravých dobrovoľníkoch (dôkazy B3 až B7) a zastal názor, že v prípade prístúpenia k posudzovaniu a analýze letákov z konferencie by sa mali posúdiť všetky letáky, ktoré boli vystavené na konferencii aj na kongrese (letáky Harder aj Kubitza).

Majiteľ znovu uviedol, že štúdia Harder uvádzajúca terminálny polčas rozpadu rivaroxabánu 9 až 12 hodín neopisovala štúdiu a ani odkaz na štúdiu zameranú na objasnenie polčasu rozpadu, ktorý sa skúma vo farmakokinetických štúdiách. Takéto štúdie boli pred dátumom priority napadnutého patentu zverejnené iba vo vyššie uvedených dokumentoch predložených ako dôkaz P17 a P18 – abstrakty Kubitza PO081/3010 a ako dôkaz P14 a P15 – abstrakty Kubitza 3004/PO080, z ktorých vyplýva polčas rozpadu rivaroxabánu 3 až 4 hodiny po jednorazovej dávke užitej nalačno a 4 až 6 hodín po viacerých dávkach užitých s jedlom.

V nadväznosti na uvedené majiteľ poukázal na obrázok 5 v dokumente B5 (leták Kubitza k abstraktu 3004), z ktorého, ako uviedol, odborník môže na základe kriviek plazmatickej koncentrácie určiť, že účinný polčas je kratší ako 6 hodín, na základe čoho by odborník v danej oblasti predpokladal, že informácie o polčase z letáku Harder, v ktorom chýbajú údaje a odkazy, sú nesprávne. V tejto súvislosti majiteľ podotkol, že informácie o polčase rozpadu boli odstránené z letáku, ktorý navrhovateľ nepredložil, a ktorý bol vystavený na kongrese, čo možno interpretovať ako potvrdenie, že tieto informácie boli nesprávne. Majiteľ dodal, že na konferencii boli dostupné oba letáky, preto by si odborník všimol odlišné údaje o polčase rozpadu a nespoliehal by sa na nepodložené tvrdenia v letáku Harder.

V súvislosti s dostupnými údajmi o polčase rozpadu rivaroxabánu a jeho kinetike majiteľ predložil a podrobne ďalej rozoberal nasledujúce znalecké posudky a odborné vyjadrenia:

- znalecký posudok prof. [REDAKOVANÉ] (dôkaz B22), v ktorom je komplexne vysvetlená problematika výberu dávkového režimu vrátane základných pojmov, ako napr. efektívny polčas, terminálny polčas po jednorazovej dávke, ako aj vyjadrenia k štúdiám s rivaroxabánom (abstrakty 3004, PO080, 3010, PO081, 3003, PO078),
- odbornú správu prof. Weitza (dôkaz B20), v ktorej vysvetľuje dávkové režimy antikoagulancií a vzťah k terapeutickému oknu, pričom bolo zdôraznené, že klinické skúšky vo fáze I s rivaroxabánom pred dátumom priority napadnutého patentu zahŕňali malý počet zdravých dobrovoľníkov, a preto neodhalili jeho terapeutické okno a navyše údaje z testov na zdravých dobrovoľníkoch nemôžu poskytnúť informácie o účinnosti liečiva pri prevencii alebo liečbe trombózy, pretože zdraví dobrovoľníci nemajú tromboembolické ochorenie alebo nie sú tromboembolickým ochorením ohrození. Štúdie vo fáze I tiež neposkytujú informácie o bezpečnosti rivaroxabánu u pacientov, pretože zdraví dobrovoľníci vybraní na

účasť v takýchto štúdiách majú výrazne nižšie riziko krvácania ako pacienti, ktorí sú zvyčajne starší a majú komorbiditu, ako je hypertenzia alebo nedávna operácia.

Majiteľ sa ďalej vyjadroval ku zjavnej chybe na letáku Harder s informáciou o polčase rozpadu rivaroxabánu a odmietol tvrdenie navrhovateľa o veľkom terapeutickom okne rivaroxabánu, ktorý podľa majiteľa vychádzal z publikácie dokumentu P13, kde sa uvádzajú vo všeobecnosti vlastnosti viacerých priamych inhibítorov faktora Xa, avšak nie rivaroxabánu.

Podľa majiteľa leták Harder v súvislosti s farmakodynamickým účinkom odkazuje na určité parametre, napr. vrchol ETP (endogénny trombínový potenciál), pričom účelom testu ETP je zmerať množstvo trombínu, ktoré sa vytvorí po spustení zrážania krvi, a to buď vonkajšou cestou prostredníctvom tkanivového faktora alebo vnútornou cestou prostredníctvom kolagénu (kožného proteínu). Množstvo trombínu sa potom meria pomocou dvoch ukazovateľov, a to vrchol ETP (ETP-peak), ktorý zodpovedá maximálnemu množstvu vytvoreného trombínu a ETP-AUC, teda meraním plochy pod krivkou (AUC), ktorá zodpovedá celkovej kapacite tvorby trombínu za dané časové obdobie.

Majiteľ zdôraznil, že test ETP bol neznámy a klinicky neoverený test a upozornil na grafy na obrázkoch 3a až 3d v štúdiu Harder, ktoré podrobne rozoberal a v súvislosti s nimi odkázal aj na odborné stanovisko prof. [REDAKOVANÉ] (dôkaz B21, bod 23). Majiteľ uviedol, že medzi dvanástou a dvadsiatou štvrtou hodinou sa nevykonalo žiadne monitorovanie (obr. 3d) a nie je rozdiel medzi subjektmi, ktorí dostali perorálnu dávku rivaroxabánu (5 mg, 30 mg alebo placebo), pričom po 24 hodinách bolo množstvo trombínu vytvoreného po aktivácii tkanivového faktora rovnaké vo všetkých troch skupinách vrátane placeba. Majiteľ ďalej podrobne rozoberal, čo vyplýva z grafov na obrázkoch 3a až 3d v štúdiu Harder, pričom zdôraznil, že priemerná hodnota pozorovaná u osôb, ktoré dostávali 30 mg dávku rivaroxabánu je v rámci rozsahu chýb a dodal, že extrémna experimentálna variabilita, ktorá je vlastná testu ETP-kolagénu, je zrejmá z obrázku 5a, ktorý predstavuje koreláciu medzi hodnotami stanovenými pre každý subjekt, ktorý dostáva rivaroxabán (ktorý vyvoláva inhibíciu faktora Xa), v závislosti od stupňa inhibície faktora Xa. V súvislosti s uvedeným poukázal na dopĺňujúce prehlásenie prof. [REDAKOVANÉ] (dôkaz B15, bod 41 a nasl.). Majiteľ ďalej zdôraznil, že z analýzy grafov na obrázkoch 3b (vrchol ETP-tkanivový faktor), 3c (ETP-AUC-kolagén) a 4a sa nezistil žiadny významný rozdiel medzi subjektmi, ktorým bol skutočne podávaný rivaroxabán a subjektmi, ktorým bolo podávané len placebo a pripomenul, že sa nevykonali žiadne merania medzi dvanástou a dvadsiatou štvrtou hodinou.

Majiteľ ďalej analyzoval výsledky testov PITT (obrázok 4a) a PICT (obrázok 4b) opísané v letáku Harder (abstrakt 3003), z ktorých podľa neho vyplýva, že medzi dvanástou a dvadsiatou štvrtou hodinou sa nevykonávalo žiadne monitorovanie, že po dvadsiatich štyroch hodinách nie je medzi tromi skupinami žiadny rozdiel, a že test PICT podľa odborníkov (profesorka [REDAKOVANÉ] – dôkaz B11, body 40, 41, komentár k obrázku 4b; profesor [REDAKOVANÉ] – dôkaz B21, odsek 17, bod 33, 36; profesor Hmeker – dôkaz B14, odsek 23) nemal v čase priority a nemá ani teraz žiadny klinický význam.

K tvrdeniu z letáku Harder (jednorazová dávka 30 mg mala v niektorých testoch tvorby trombínu trvalý účinok až 24 hodín), na ktoré sa odvolával navrhovateľ, majiteľ uviedol nasledovné:

- graf vrcholu ETP-tkanivového faktora a ani graf vrcholu ETP-kolagénu neumožňujú preukázať významný účinok rivaroxabánu v porovnaní s placebom dvadsať štyri hodín po podaní 30 mg dávky,
- testy nepreukazujú žiadny významný účinok po dvanástich hodinách u zdravých osôb,
- cieľom štúdie Harder bolo získať ďalšie poznatky o mechanizme účinku rivaroxabánu, pričom rôzne použité testy boli navrhnuté tak, aby merali rôzne účinky s použitím rôznych induktorov antikoagulácie (kolagén ETP je kožný proteín a jed Russelovej zmiže - test PICT je hadí enzým, avšak kolagén exponovaný po reze do kože a hadí jed nie sú aktivátory, ktoré vyvolávajú tromboembolické príhody u pacientov),
- za vznik venóznej tromboembólie je zodpovedný tkanivový faktor, ktorý je najdôležitejším fyziologickým aktivátorom koagulácie u pacientov (graf na obrázku 3d jasne ukazuje návrat k východiskovej hodnote už po 12 hodinách),
- odborník v oblasti by pochopil, že stanovenie tkanivového faktora v štúdiu Harder, ktorý sa považuje za dôležitejší ako parameter vrcholu kolagénu ETP, nenaznačuje dávkový režim pre rivaroxabán v liekovej forme s rýchlym uvoľňovaním jedenkrát denne.

Majiteľ poukázal na ďalšie zjavné chyby v letáku Harder, a to:

- že obsahuje nielen odkaz na fluorogénny substrát, ale aj na chromogénny substrát, a preto sa zdá, že nie je možné určiť, ktorý termín je správny, a tak reprodukovat testy týkajúce sa endogénneho trombínového potenciálu,
- nesprávny samotný názov testu, keďže abstrakt a leták Harder, ako aj navrhovateľ odkazujú na dobu zrážania vyvolaného trombocyty/doštičkami (PICT, platelet induced clotting time), avšak článok v odkaze (3) uvádza, že ide o protrombinázou indukovaný čas zrážania (PiCT, prothrombinase induced clotting time), čo však neznamena, že test použitý v štúdiu Harder podľa odkazu (3) bol vykonaný bez úprav,
- odkaz v úvode na terminálny polčas rozpadu 9 až 12 hodín by odborník pochopil ako zjavnú chybu, ktorá je zrejmá z neskoršej verzie letáku Harder (dôkaz B7, abstrakt PO078) vystaveného na kongrese, ktorá neobsahuje údaj, že rivaroxabán má terminálny polčas 9 až 12 hodín, čo je možné jednoznačne považovať za odstránenie chyby z letáku vystaveného na konferencii,
- samotný leták Harder (abstrakt 3003) sa odvoláva na štúdie Kubitzu v letáku Kubitzu, kde sú uvedené polčasy 5,8 hodiny pre dávky 10 mg a 30 mg a 3,7 hodiny pre dávku 20 mg pri podávaní zdravým osobám s jedlom a 3 až 4 hodiny pre jednorazové dávky na lačno.

Z uvedeného je podľa majiteľa pre odborníka zrejmé, že polčas rozpadu rivaroxabánu uvedený na letáku Harder je nesprávny, keďže údaje zverejnené v letákoch Kubitzu prezentovaných na konferencii sa zachovali bez zmeny aj v ďalších verziách (dôkaz B6 a B4) prezentovaných na kongrese. Majiteľ dodal, že po odstránení letákov sú verejnosti prístupné len abstrakty, pričom abstrakty Kubitzu informujú o polčase rozpadu rivaroxabánu v zhode s letákmi Kubitzu, avšak abstrakty štúdie Harder neobsahujú žiadne informácie o polčase rivaroxabánu s tým, že v samotnej štúdiu Harder sa nemerali žiadne farmakokinetické parametre.

Majiteľ napadnutého patentu zhrnul, že vzhľadom na veľmi obmedzenú skupinu účastníkov štúdie Harder (12 subjektov, z ktorých 8 dostávalo rivaroxabán - jednorazovú perorálnu dávku 5 alebo 30 mg a 4 dostávali placebo) a veľké individuálne rozdiely, by odborník v danej oblasti považoval údaje za jednoznačne nedostatočné na odôvodnenie zaradenia režimu dávkovania tabliet s rýchlym uvoľňovaním jedenkrát denne do štúdií vo fáze II. Podľa majiteľa ďalšie údaje v letáku dávajú dôvod na väčšie pochybnosti vykonať pokusy s takýmto dávkovým režimom v porovnaní so všeobecným tvrdením v abstrakte 3003, pretože grafy v letáku vo všeobecnosti naznačujú, že účinok vo väčšine testov takmer úplne ustal po dvanástich hodinách a v dvoch testoch, kde bol zaznamenaný účinok po dvadsiatich štyroch hodinách, nevykazoval žiadne významné hodnoty. Jediný rozumný výklad tvrdenia o vhodnosti dávkového režimu jedenkrát denne v letáku Harder bol, že sa vzťahuje na liek s predĺženým uvoľňovaním alebo ide len o vyjadrenie nádeje, ktoré má ďaleko od poskytnutia odôvodneného očakávania úspechu.

K objasneniu informácií uvedených v letáku Harder majiteľ doložil doplňujúci znalecký posudok profesorky [REDAKOVANÉ] (dôkaz B13) a doplňujúce prehlásenie profesora [REDAKOVANÉ] (dôkaz B14 a B15).

Vzhľadom na uvedené majiteľ napadnutého patentu skonštatoval, že dokumenty P14, resp. P15 v kombinácii s dokumentom P24 neuvádzajú ani nenavrhujú používať rivaroxabán vo forme tablety s rýchlym uvoľňovaním, preto predmet napadnutého patentu spĺňa podmienku vynálezcovskej činnosti.

Majiteľ dodal, že ani použitie informácií z namietaného dokumentu P21 nevedie k odlišnému výsledku a navyše dokument P21 je publikovaný po dátume priority napadnutého patentu, teda nebol odborníkovi k dispozícii v relevantnom čase, pričom východiskový bod vo vývoji rivaroxabánu bol vzhľadom na vážne prekážky v oblasti vývoja inhibítorov faktora Xa odlišný v čase priority napadnutého patentu a v čase zverejnenia dokumentu P21. Preto podľa majiteľa nie je možné používať dokument P21 na interpretáciu vyhlásení a údajov poskytnutých v abstraktoch dokumentov P19 a P20. Majiteľ citoval zo stanoviska Dr. [REDAKOVANÉ] (dôkaz B10), ktorý sa k dokumentu P21 vyjadroval. Podľa vyjadrenia Dr. [REDAKOVANÉ] bez znalosti údajov z fázy II skúšania by informácie obsiahnuté v dokumentoch P19 a P20, že jeden skúšobný parameter - ETP bolo možné namerať až 24 hodín v určitom teste ETP, boli iba „záhadným kúskom v zložitom súbore nesúvisiacich výsledkov“.

Majiteľ ďalej odkázal na znalecké posudky v dôkazoch B8, B9 a B10 v súvislosti so skutočným klinickým vývojom rivaroxabánu, kedy odborníci spoločnosti majiteľa navrhli pre fázu II vývoja podávanie rivaroxabánu dvakrát denne alebo dokonca trikrát denne v dávkovej forme s rýchlym uvoľňovaním.

Majiteľ zdôraznil, že pre zabránenie použitia neprípustného spätného pohľadu je nutné posúdiť kombináciu znakov patentového nároku 1 spočívajúcu v dávkovaní rivaroxabánu jedenkrát denne v tablete s rýchlym uvoľňovaním, pretože odborník by pri známom polčase rozpadu 3 až 6 hodín neočakával, že rivaroxabán bude podľa chráneného dávkového režimu bezpečný a účinný 24 hodín. Podľa majiteľa navrhovateľ posudzoval jednotlivé prvky izolovane a nebral do úvahy skutočnosť, že napadnutý patent predstavuje kombináciu šiestich, vyššie definovaných znakov.

V závere majiteľ poukázal a rozoberal závery z rozhodnutia Okresného súdu v Osle (dôkaz B16), ktorý zamietol návrh na zrušenie ekvivalentu napadnutého patentu, pričom uviedol, že súhlasí s odôvodnením otázky vynálezcovskej činnosti súdom, a preto žiada, aby úrad predmetné závery, ktoré potvrdzujú aj analýzu EPÚ v ekvivalentnom konaní, zohľadnil pri rozhodovaní.

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti majiteľ skonštatoval, že napadnutý patent spĺňa podmienku vynálezcovskej činnosti, a preto navrhol, aby úrad zamietol návrh na zrušenie napadnutého patentu.

Listom úradu z 9.10.2023 bolo predmetné vyjadrenie majiteľa napadnutého patentu zaslané navrhovateľovi.

Navrhovateľ predložil stanovisko k vyjadreniu majiteľa, ktoré bolo doručené úradu 11.12.2023, pričom na podporu svojich tvrdení navrhovateľ predložil ďalšie dôkazy (bolo zachované číslovanie dokumentov, ako to uviedol navrhovateľ):

- P26:** „Active substance to prevent blood clots in clinical testing, Thrombosis – a life-threatening condition“, Bayer Report Magazine, 2/2004, str. 20-23;
- P27:** „Rivaroxaban Der erste orale Faktor-Xa-Hemmer“, MMP Pharmakologie aktuell, 11/2008, str. 412-146;
- P28:** súhrn charakteristických vlastností lieku Xarelto 2,5 mg filmom obalené tablety;
- P29:** výtlačok z internetovej stránky Asociácie inovatívneho farmaceutického priemyslu AIFP^{SK} <https://aifp.sk/sk/klinicke-skusanie-liekov/> zo 7.12.2023 s článkom „Klinické skúšanie liekov“.

V úvode stanoviska navrhovateľ uviedol, že trvá na zrušení napadnutého patentu a nesúhlasí s tvrdeniami majiteľa, pričom na podporu svojich argumentov predložil ďalšie dôkazy rozširujúce argumentáciu o nedostatku vynálezcovskej činnosti napadnutého patentu.

Navrhovateľ sa postupne vyjadroval k argumentom majiteľa z vyjadrenia, pričom zdôraznil, že napadnutý patent nechráni rivaroxabán ako taký, ale jeho druhé lekárske použitie, konkrétne špecifický dávkový režim, pri ktorom sa rivaroxabán podáva jedenkrát denne vo forme tablety s rýchlym uvoľňovaním. Navrhovateľ poukázal na to, že aj základný patent na rivaroxabán implicitne počíta s možnosťou dávkovania rivaroxabánu jedenkrát denne a zdôraznil, že nie je možné zamieňať požiadavky, ktoré je nutné splniť pri žiadosti o registráciu liečiva (istota o bezpečnosti a účinnosti liečiva) a požiadavky na splnenie podmienky vynálezcovskej činnosti (rozumné očakávanie úspechu).

Navrhovateľ opätovne vyslovil názor, že rozhodnutie EPÚ o ekvivalentnom európskom patente nie je aplikovateľné na predmetný prípad, pretože v danom konaní nebol posudzovaný kľúčový dokument stavu techniky - dodatočne doložený dôkaz P24, z ktorého podľa neho vyplýva trvanie účinkov rivaroxabánu 24 hodín, a v ktorom je predovšetkým zverejnené vyjadrenie o vhodnosti dávkovania rivaroxabánu jedenkrát denne.

Navrhovateľ sa v ďalšej časti venoval namietaným dokumentom, pričom vyjadril nesúhlas s tvrdeniami majiteľa, že dokumenty P14 a P15 neopisujú tablety s rýchlym uvoľňovaním a dodal, že v nich prezentovaný polčas rozpadu rivaroxabánu a skutočnosť, že tablety s rýchlym uvoľňovaním liečiva sú prvou voľbou pri návrhu štúdií, vedie k zrejmému záveru, že tablety opísané v daných dokumentoch uvoľňovali účinnú látku

okamžite. Použitie tabliet je podľa navrhovateľa výslovne uvedené v štúdiu Kubitzu (dôkazy P17 a P18), a z dôkazu P16 vyplýva, že tableta je najčastejšie používanou liekovou formou. Navrhovateľ poukázal aj na namietaný dokument P21, v ktorom je podľa neho uvedený priamy odkaz na štúdiu Harder ako na vierohodný zdroj poznatkov najmä o farmakodynamickom účinku rivaroxabánu pretrvávajúcom až 24 hodín.

Podľa navrhovateľa vzhľadom na výslovné odporúčanie z dokumentu P24 o dávkovaní rivaroxabánu jedenkrát denne je irelevantné, že klinické korelácie bolo možné stanoviť len v štúdiách s pacientmi, ako aj to, že po 24 hodinách bol inhibičný účinok rivaroxabánu úplne eliminovaný, pričom z výslovných informácií uvedených v štúdiu Harder (dôkazy P19, P20 a P24) je zrejmé, že výskumný tím majiteľa dospel k záveru, že ich výsledky odôvodňujú rozumné očakávanie, že rivaroxabán bude účinný a bezpečný pri podaní jedenkrát denne pacientom.

Navrhovateľ ďalej uviedol, že dodatočne doložený dokument P24 predstavuje najbližší stav techniky a dodal, že vzhľadom na rovnakú štúdiu prezentovanú aj v dokumentoch P19 a P20, bude v ďalšom texte o nich hovoriť ako o štúdiu Harder, resp. ako o dokumentoch Harder. Navrhovateľ zdôraznil, že dokumenty Harder vo svojom súhrne opisujú tri znaky patentového nároku 1 napadnutého patentu, a to (1) použitie rivaroxabánu, (2) na výrobu liečiva na perorálne liečenie tromboembolickej poruchy a najmä (3) podávanie jedenkrát denne, teda znak, ktorý v štúdiu Kubitzu chýba.

Navrhovateľ nesúhlasil s názorom majiteľa o odlišných záveroch ohľadom polčasu zmeny plazmatickej koncentrácie, pretože podľa neho polčas nie je parametrom, ktorý by primárne predurčoval frekvenciu dávkovania vo fáze II klinického skúšania. Podľa navrhovateľa leták Harder priamo odkazuje na letáky o štúdiách Kubitzu, a keďže letáky opisujú štúdie z rovnakého výskumného programu vo fáze I realizovaného majiteľom a majú do značnej miery rovnaký výskumný tím, je nutné ich posudzovať vo vzájomnej kombinácii.

Čo sa týka objektívneho technického problému, navrhovateľ doplnil, že pohodlie pre pacienta bolo v centre záujmu vo vývoji rivaroxabánu, preto je nutné zahrnúť ho do definície objektívneho technického problému, pretože to má podstatný vplyv na posúdenie zrejmosti riešenia chráneného napadnutým patentom. V súvislosti s uvedeným navrhovateľ poukázal na rozhodnutie EPÚ č. T 99/19 a na dôkaz P26.

K argumentom majiteľa súvisiacim s voľbou dávkovania rivaroxabánu dvakrát až trikrát denne vzhľadom na jeho polčas rozpadu navrhovateľ uviedol, že liečba rivaroxabánom je primárne určená starším pacientom, ktorí majú spravidla dlhší polčas zmeny plazmatickej koncentrácie v porovnaní so zdravými jedincami, pričom variabilita polčasu závisí aj od stavu a fungovania pečene pacienta, a preto informácia z letáku Harder o polčase rivaroxabánu 9 až 12 hodín, ktorá zodpovedá aj polčasu rivaroxabánu uvedenému v dôkaze P28 pre starších pacientov, pri uplatnení argumentov majiteľa, že liečivo na dosiahnutie konštantnej koncentrácie v plazme sa musí podávať každý 1 až 2 polčasy, vedie k záveru o podávaní rivaroxabánu jedenkrát denne. Podľa navrhovateľa je v letáku Harder záver o vhodnosti podávania jedenkrát denne založený na zistených farmakodynamických vlastnostiach, resp. na dlhotrvajúcom účinku (časť Závery) a nie na polčase zmeny plazmatickej koncentrácie. Navrhovateľ zdôraznil, že majiteľ nepreukázal, že by v stave techniky existovali predsudky proti dávkovaniu rivaroxabánu jedenkrát denne (odkaz na rozhodnutie EPÚ č. T 99/19, odseky 4.14 až 4.16, 4.26.3 a 4.26.4, 4.37), naopak výsledky prezentované v letáku Harder by vzbudzovali u odborníka rozumné očakávanie, že aplikácia dávkového režimu bude nielen účinná ale aj bezpečná. Podľa navrhovateľa ani nízky počet testovaných subjektov neznižuje význam štúdií z hľadiska ich klinického vývoja (odkaz na dôkaz P29) a neistota výsledku je neodmysliteľnou súčasťou klinického výskumu.

Navrhovateľ ďalej vysvetľoval rozdiely medzi požiadavkami, ktoré je nutné splniť pri uvádzaní liečiva na trh a pri posudzovaní vynálezcovskej činnosti, pri ktorej je podľa neho postačujúce rozumné očakávanie úspechu, pričom sa odvolal na rozhodnutia EPÚ č. T 237/15, T 293/07, T 149/93, T 249/88, T 1053/93, T 318/02, T 1877/08, T 2168/11 alebo T 867/13.

Čo sa týka argumentu majiteľa o vývoji paralelných kandidátov inhibítora faktora Xa a ukončení skúšania s razaxabánom, navrhovateľ skonštatoval, že neexistuje žiadne oficiálne vyhlásenie týkajúce sa ukončenia danej štúdie a zdôraznil, že z dôkazu B23 predloženého majiteľom vyplýva, že testovanie s nízkou dávkou razaxabánu pokračovalo a hoci bola neskôr štúdia zastavená, nebolo preukázané, že to bolo z dôvodu

zlyhania podania razaxabánu v nižších dávkach. Podľa navrhovateľa neúspech s vyššou dávkou razaxabánu je naopak motivujúcim faktorom pre odborníka pokračovať v štúdiu so zníženou dávkou alebo so zníženou frekvenciou podávania aj v prípade vývoja rivaroxabánu a priaznivé výsledky u zdravých subjektov v štúdiu Kubitzu by odborníka motivovali k prechodu do fázy II klinického testovania. Navrhovateľ nesúhlasil ani s tvrdením majiteľa, že nebolo nič známe o terapeutickom okne rivaroxabánu, pretože z vyhlásenia Dr. [REDAKOVANÉ] predloženého majiteľom (dôkaz B23) vyplýva, že šírka terapeutického okna priamych inhibítorov Xa bola známa zo štúdií s razaxabánom a zlúčeniny tejto triedy (antikoagulanciá vo všeobecnosti) majú spoločné vlastnosti. Podľa navrhovateľa by predbežné priaznivé výsledky bezpečnosti u zdravých subjektov (fáza I) opísané v dokumentoch Kubitzu podnietili odborníka k prechodu z fázy I do fázy II klinického testovania.

Navrhovateľ opakovane zdôraznil, že zahrnutie podmienky pohodlia pre pacienta do objektívneho technického problému má rozhodujúci význam pri posudzovaní vynálezcovskej činnosti, pretože má význam pri dodržiavaní liečby a tým pádom vplýva aj na účinnosť a bezpečnosť liečby, pričom v predmetnom prípade je vhodným režimom podávanie vo forme tabliet.

Podľa navrhovateľa by odborník vzhľadom na neúspechy štúdií s konkurenčnými priamymi inhibítormi Xa (krvácenie) neuprednostnil dávkovanie dvakrát alebo trikrát denne, keďže práve takáto frekvencia podávania viedla k fatálnym následkom u pacientov. Navrhovateľ dodal, že odborníkovi je zrejmé, že od štúdií na zdravých subjektoch nemôže očakávať závery o bezpečnosti a účinnosti skúšaného lieku, čo mu však nebráni vyvodiť závery o určitých vlastnostiach lieku a navrhnúť dávkový režim, v ktorom sa bude skúmať bezpečnosť a účinnosť u pacientov. Navrhovateľ zdôraznil, že odborník musel mať neustále na pamäti objektívny technický problém v celom rozsahu, teda aj pohodlnosť zvoleného režimu pre pacienta, čo by ho motivovalo skúmať možnosti podávania s čo najmenšou dennou frekvenciou.

Navrhovateľ poznamenal, že prehlásenie profesora [REDAKOVANÉ] (dôkaz B12) nie je relevantným stavom techniky, pretože podľa textu prehlásenia profesor [REDAKOVANÉ] nemal prístup k letáku Harder.

Navrhovateľ ďalej uviedol, že význam abstraktov je len pomocný, pretože ponúka len skrátený súbor informácií, pričom odborník, ktorý nájde v abstrakte zaujímavú informáciu, preskúma aj príslušný pôvodný dokument (odkaz na rozhodnutie EPÚ T 77/87). Vzhľadom na uvedené je nutné v prípade rozporu medzi informáciami uvedenými v abstraktoch Harder a letáku Harder považovať za relevantný zdroj informácií leták Harder, ktorý obsahuje aj znak patentového nároku 1 – podávanie jedenkrát denne, čo by viedlo odborníka skúšať takéto dávkovanie z dôvodu sľubných výsledkov na zdravých jedincoch, čo do účinnosti aj bezpečnosti. Navyše podľa navrhovateľa cieľom štúdie Harder bolo vyhodnotenie účinkov rivaroxabánu a leták Harder obsahuje výslovné odporúčanie na terapeutické dávkovanie rivaroxabánu jedenkrát denne, pričom farmakodynamické údaje sú pre odborníka kľúčové na prechod do fázy II skúšania.

Navrhovateľ opakovane uviedol, že absencia znalostí o potrebnom farmakodynamickom účinku nepredstavuje pre odborníka prekážku, ktorá by ho odradila od prechodu do fázy II klinického skúšania, pričom zdôraznil, že odborník nemusí mať úplnú istotu, že technické riešenie opísané v napadnutom patente povedie k vyriešeniu objektívneho technického problému, teda že dávkovanie rivaroxabánu jedenkrát denne úspešne poskytne bezpečnú a účinnú liečbu a prevenciu tromboembolických ochorení a liečba bude pre pacienta pohodlná. Navrhovateľ dodal, že názory odborníkov poskytnuté majiteľom nereprezentujú priemerného odborníka v danej oblasti, pretože priemerný odborník by nespochybňoval testovacie metódy opísané v letáku Harder.

Navrhovateľ uviedol, že aj štúdie Kubitzu jasne opisujú skúšky s dávkou rivaroxabánu jedenkrát denne a v nich uvedené výsledky nenaznačujú menšiu úspešnosť jednej dávky v porovnaní s inými dávkami, na rozdiel od letáku Harder s výslovným odporúčaním dávkovania jedenkrát denne.

Navrhovateľ vyslovil domnienku, že v prípade antikoagulancií, teda aj rivaroxabánu, sú riziká spojené s nedostatočnou dávkou oveľa nižšie ako v prípade predávkovania, preto ak na základe údajov zo štúdií vo fáze I sa nedá predpokladať, aká dávka bude účinná a bezpečná u pacientov, odborník by bol motivovaný skúmať predovšetkým nižšiu frekvenciu podávania, vrátane dávkovania jedenkrát denne, vzhľadom na bezpečnosť pacientov. Podľa navrhovateľa postačuje, ak je dávkovanie stanovené tak, aby sa dalo rozumne

očakávať, že úspešne splní podmienky bezpečnosti a účinnosti. Aj z tohto hľadiska sa odborníkovi ako primárna voľba javí dávkovanie rivaroxabánu jedenkrát denne, nehovoriac o tom, že ak sa režim dávkovania jedenkrát denne ukáže ako bezpečný a účinný, dosiahne sa tým aj pohodlie pre pacienta.

Navrhovateľ dodal, že riziko poddávkovania a predávkovania nie je podľa neho totožné, ako to tvrdil majiteľ, preto by odborník navrhol dávkový režim tak, aby minimalizoval riziko predávkovania, ktoré je relatívne vyššie ako riziko poddávkovania.

Navrhovateľ odmietol spochybňovanie odporúčania z letáku Harder o vhodnosti dávkovania rivaroxabánu jedenkrát denne majiteľom z dôvodu, že tento leták bol vypracovaný skupinou autorít v danej oblasti (vrátane prof. Kubitzu) a ani jeden z ďalších namietaných dokumentov neodrádza od takéhoto dávkovania, naopak opisujú vlastnosti rivaroxabánu, ktoré ho robia na takéto dávkovanie vhodným. Podrobná analýza v nich použitých testov je podľa navrhovateľa mimo vedomostí a záujmu priemerného odborníka.

K argumentu majiteľa, že informácia v letáku Harder bola chybná, navrhovateľ uviedol, že podľa rozhodovacej praxe EPÚ medzi stav techniky patria v zásade aj dokumenty obsahujúce chyby, keďže stav techniky tvorí všetko, čo bolo pred dátumom priority sprístupnené verejnosti (odkaz na rozhodnutie EPÚ č. T 591/90, bod 4.2.1).

Navrhovateľ ďalej spochybnil odborné vyjadrenia a prehlásenia predložené majiteľom a uviedol, že daní odborníci sa osobne podieľali na vývoji rivaroxabánu, a preto sú ich vyjadrenia neobjektívne a zámerne zavádzajúce, pričom ignorujú skutočnosť, že leták Harder výslovne potvrdil vhodnosť podávania rivaroxabánu jedenkrát denne, a preto nie je možné hovoriť ani o spätnom pohľade pri posudzovaní vynálezcovskej činnosti navrhovateľom.

Navrhovateľ napokon skonštatoval, že odlišujúcim znakom napadnutého patentu od dokumentu najbližšieho stavu techniky, teda letáku Harder, je použitie tabliet s okamžitým uvoľňovaním pri liečbe pacientov v dávke jedenkrát denne, pričom štúdia Harder a leták Harder nabáda k použitiu rivaroxabánu na liečenie tromboembolických porúch (keďže práve na to bol rivaroxabán vyvinutý) a k podávaniu jedenkrát denne. Podľa navrhovateľa je použitie tabliet s rýchlym uvoľňovaním zrejmé zo štúdie Kubitzu, kde boli jednoznačne takéto tablety použité a navyše použitie tabliet s rýchlym uvoľňovaním je štandardným postupom.

V závere stanoviska navrhovateľ poukázal na rozhodnutie Obvodného súdu Oslo, ktorý potvrdil platnosť nórskeho ekvivalentu napadnutého patentu, a na ktoré sa odvolával majiteľ, pričom uviedol, že z odôvodnenia predmetného rozhodnutia vyplýva, že znak pohodlnosti liečby pre pacienta nebol považovaný za samostatný znak objektívneho technického problému, nebol posudzovaný leták Harder a bol použitý nesprávny postup posúdenia vynálezcovskej činnosti, kedy bola požadovaná istota, že rivaroxabán by pri podávaní jedenkrát denne úspešne fungoval ako bezpečný a účinný liek u pacientov. Informácie o pláne majiteľa testovať vo fáze II dávkovanie dvakrát alebo trikrát denne, na ktoré sa súd odvolal, neboli podľa navrhovateľa sprístupnené verejnosti pred dátumom priority napadnutého patentu, a preto ich nemožno považovať za stav techniky.

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti navrhovateľ vyjadril presvedčenie, že napadnutý patent nespĺňa podmienky patentovateľnosti, pretože nevyhovuje podmienke vynálezcovskej činnosti podľa § 8 ods. 1 patentového zákona, a preto by mal byť zrušený podľa § 46 ods. 1 písm. a) patentového zákona.

Listom úradu z 13.12.2023 bolo stanovisko navrhovateľa odoslané majiteľovi.

Vyjadrenie majiteľa k stanovisku navrhovateľa bolo na úrad doručené 11.6.2024, pričom na podporu svojich tvrdení majiteľ predložil ďalšie dôkazy (bolo zachované číslovanie dokumentov, ako to uviedol majiteľ):

B24: kópia výtlačku tlačovej správy z kancelárie spolkového prezidenta z 2.12.2009 z webovej stránky www.deutscher-zukunftspreis.de s článkom „Deutscher Zukunftspreis 2009 für Frank [REDACTED] Dagmar [REDACTED] und Elisabeth [REDACTED]“

B25: MUDr. Musil, D.: „Rizika a prevence tromboembolickej choroby“, Interní Med. 2009, 11(12), str. 544-548.

V úvode vyjadrenia majiteľ zdôraznil, že informácie uvedené v dokumente P21 o prelomovej povahe napadnutého patentu by mali byť považované za relevantné, pretože tento úspech vyplýva z technických znakov vynálezu a dodal, že základný patent nechráni dávkový režim definovaný v napadnutom patente, ako to tvrdil navrhovateľ, keďže časť opisu základného patentu týkajúca sa podávania zlúčenín je formulovaná všeobecne pre podávanie všetkých zlúčenín chránených základným patentom.

Majiteľ súhlasil s argumentom navrhovateľa o odlišnom prístupe k posudzovaniu vynálezcovskej činnosti a žiadosti o registráciu liečiva, avšak dodal, že v predmetnom prípade odborníka so všeobecnými vedomosťami tvorí tím, súčasťou ktorého je aj klinický lekár, ktorý by s klinickým skúšaním vo fáze II súhlasil len vtedy, ak by bola podľa neho skúška pravdepodobne úspešná, teda poskytla by bezpečnú a účinnú liečbu. Preto aj podmienka vysokého očakávania úspechu by bola nižším štandardom v porovnaní s regulačnými požiadavkami na schválenie protokolu štúdie, kde by bolo potrebných viac údajov.

Majiteľ sa ďalej vyjadroval k vynálezcovskej činnosti, pričom uviedol, že leták Harder zverejňuje iba jednorazové užívanie na rozdiel od chráneného užívania jedenkrát denne, pretože v letáku Harder nie je uvedené užívanie počas piatich nasledujúcich dní. Podľa majiteľa leták Harder zverejňuje menej informácií ako základný patent, pričom vyjadril nesúhlas s označením tohto dokumentu ako najbližšieho stavu techniky z dôvodu, že jeho účel je vzdialený napadnutému patentu, pretože sa týka určitých testov na vyhodnotenie účinku rivaroxabánu na tvorbu trombínu u zdravých dobrovoľníkov. Majiteľ ďalej zopakoval a doplnil argumentáciu v súvislosti s údajom o polčase rozpadu rivaroxabánu 9 až 12 hodín a dodal, že na rozdiel od letáku Harder, štúdia Kubitz sa zaoberá stanovením farmakokinetických údajov, ktoré tvoria logický a nevyhnutný súbor údajov potrebných na prechod do fázy II klinických skúšaní.

Majiteľ ďalej zdôraznil, že znak polčasu rozpadu je nadbytočný, keďže je vlastný samotnej zlúčenine, ak sa podá ľudskému pacientovi, pričom zvyšné znaky, ako rýchlosť uvoľňovania z tabliet a frekvencia dávkovania, sú funkčne spojené.

Majiteľ sa ďalej vyjadroval k zahrnutiu znaku pohodlia do objektívneho technického problému a uviedol, že tento nemá na posúdenie zrejmosti taký vplyv, ako sa snaží navrhovateľ naznačiť, ktorý navyše najskôr tvrdil, že v zmysle rozhodnutia EPÚ č. T 99/19 pohodlie nemá prednosť pred účinnosťou a bezpečnosťou. Majiteľ nesúhlasil ani s názorom navrhovateľa, že starší pacienti, ktorým je rivaroxabán primárne určený, budú mať dlhší polčas koncentrácie v plazme, pretože to vychádza z nesprávneho výkladu daného pojmu (odkaz na odsek 17 európskeho patentu) a predstavuje spätný pohľad, a preto aj údaje o polčase zverejnené v dôkaze P31 sú pre toto konanie irelevantné, vzhľadom na jeho zverejnenie po dátume priority napadnutého patentu. Pokiaľ ide o lepšie dodržiavanie liečby zo strany pacientov, podľa majiteľa toto možno dosiahnuť liekom s predĺženým uvoľňovaním, čo by aj odborník pri prechode do fázy II urobil.

Ďalej majiteľ v nadväznosti na argumenty navrhovateľa zopakoval, prečo by odborník na základe výsledkov dosiahnutých v štúdii vo fáze I nepokračoval v štúdii vo fáze II s dávkovaním rivaroxabánu jedenkrát denne ale dvakrát alebo aj trikrát denne. K spochybňovaniu čestného vyhlásenia z dôkazu B23 navrhovateľom o ukončení skúšok s razaxabánom z dôvodu krvácania majiteľ uviedol, že si nevie predstaviť, že by testovanie bolo ukončené, pokiaľ by na to neexistovali dôvody, ako riziko závažných komplikácií spôsobených krvácaním a nebola by aspoň nejaká nádej na úspech.

V ďalšej časti majiteľ pripustil, že EPÚ v rozhodnutí o európskom patente nemal k dispozícii dokument P24 namietaný navrhovateľom, avšak opätovne zdôraznil, že v tomto dokumente nie sú žiadne informácie, ktoré by rozhodnutie EPÚ mohli ovplyvniť, resp. zmeniť. Podľa majiteľa by odborník z obrázkov 3b a 3d zistil, že účinok rivaroxabánu po 12 hodinách je už veľmi obmedzený alebo žiadny, a preto aj vzhľadom na polčas rivaroxabánu 4 až 6 hodín uvedený v štúdii Kubitz by nebol motivovaný pokračovať v štúdii vo fáze II s dávkovaním rivaroxabánu jedenkrát denne, keďže v stave techniky bola dostupná informácia o tom, že napriek nádejiam na široké terapeutické okno razaxabánu vo fáze I skúšania podanie razaxabánu vo fáze II spôsobilo závažné krvácanie.

Majiteľ ďalej podrobne rozoberal konštatovania a závery z rozhodnutia EPÚ č. T 1732/18, ktoré sú podľa neho plne uplatniteľné aj na leták Harder a k argumentu navrhovateľa, že neznalosť potrebnej úrovne farmakodynamického účinku nepredstavuje pre odborníka prekážku na začatie skúšok vo fáze II, dodal, že práve nedostatok vedomostí o stupni farmakodynamického účinku požadovanom na zabezpečenie klinickej účinnosti (prevencia trombózy) a bezpečnosti (prevencia krvácania) bol jeden z dôvodov na potvrdenie vynálezcovskej činnosti európskeho patentu veľkým sťažnostným senátom EPÚ. Daný záver je správny aj vzhľadom na prílohu 19, kde je uvedené, že farmakodynamické parametre zohrávajú pri určovaní dávkovacieho plánu oveľa dôležitejšiu úlohu ako farmakokinetické parametre.

Majiteľ dodal, že podávanie dvakrát denne nie je prekážkou v klinickom vývoji, o čom svedčí komerčne úspešnejší inhibítor faktora Xa apixabán, ktorý sa podáva dvakrát denne. Majiteľ nesúhlasil ani s tvrdením navrhovateľa, že odborník by mal odôvodnené očakávanie, že použitie dávkového režimu jedenkrát denne poskytne pacientom bezpečnú a účinnú liečbu, a to vzhľadom na predpokladané relatívne úzke terapeutické okno a skutočne namerané experimentálne výsledky – polčas 4 až 6 hodín a takmer úplne eliminovaný inhibičný účinok po 24 hodinách.

K dôkazu P11 predloženému navrhovateľom majiteľ uviedol, že eufória autorov vyjadrená v článku z dôkazu P11 o vývoji antikoagulancií sa neodrážala v neskoršej publikácii predloženej majiteľom (B8-13), v ktorej autori písali o smrteľných krvávacích udalostiach zo štúdií vo fáze II s idraparinuxom alebo o prerušení troch ramien dávkovania razaxabánu zo štyroch z dôvodu závažného krvácania. Majiteľ dodal, že odborník v oblasti pri riešení problému napadnutého patentu by vychádzal z novších informácií zverejnených k dátumu priority, teda z dokumentu B8-13.

Majiteľ sa ďalej vyjadroval k letáku aj abstraktu Harder, z ktorých, ako uviedol, ani jeden nie je originál, ale skrátená verzia úplnej správy o danej štúdií. Keďže predmetná správa nie je k dispozícii, odborník nie je schopný posúdiť správnosť informácií o polčase rivaroxabánu uvedených v letáku a abstrakte štúdie, ktorá je zameraná na menej klinicky relevantný účel a neposkytuje údaje na odvodenie farmakokinetických a/alebo farmakodynamických parametrov. Majiteľ zopakoval, že polčas uvedený v letáku Harder je v rozpore s údajom z farmakokinetických štúdií Kubitz, kde obrázok 5a letáku v spojení s abstraktom Kubitz 3004 (dokument B5) potvrdzuje, že účinný polčas plazmatickej koncentrácie v rovnovážnom stave bol kratší ako 6 hodín. Majiteľ dodal, že pri stanovení relevantnosti dokumentu (Harder vs. Kubitz) je podstatné zameranie štúdie Kubitz na získanie údajov potrebných na postup do druhej fázy skúšania na rozdiel od letáku Harder, ktorý neobsahuje žiadnu zmienku o farmakokinetických meraniach a nie dôveryhodnosť dokumentu, o ktorú opieral argumentáciu navrhovateľ.

K argumentu navrhovateľa, že príliš nízka dávka antikoagulancia pacientovi nezhorší jeho stav, majiteľ uviedol, že tromboembólia spôsobená nedostatočnou dávkou antikoagulancia zhoršuje stav pacienta a je neetické riskovať testovanie spodnej hranice dávky na zistenie, že určitá dávka je neúčinná. Podľa majiteľa je preto testovanie proti placebo v druhej fáze antikoagulačných štúdií zakázané (dôkaz B8). Skutočnosť, že tromboembóliu spôsobenú nedostatočnou dávkou nemožno podceňovať, vyplýva aj z článku predloženého ako dôkaz B25 (str. 546). Preto odpoveďou na argument navrhovateľa, že postačuje, ak je dávkovanie stanovené tak, že možno očakávať bezpečnosť a účinnosť liečby, je, že dávkový režim jedenkrát denne nebol zrejmy vzhľadom na farmakokinetické a farmakodynamické údaje dostupné k dátumu priority.

Majiteľ opakovane zdôraznil, že leták Harder je zameraný na iný účel ako napadnutý patent, pretože sa zaoberá pochopením mechanizmu účinku rivaroxabánu a zavedením nových testov na skúmanie tohto mechanizmu, a preto nemôže predstavovať najbližší stav techniky, pričom ďalej stručne zopakoval dôvody, prečo by odvolací orgán EPÚ ani pri posudzovaní letáku Harder nemohol dospieť k inému záveru.

K argumentu navrhovateľa, že zahrnutie pohodlia do definovania objektívneho technického problému je rozhodujúce pre posúdenie vynálezcovskej činnosti, majiteľ uviedol, že problém, ktorý má vynález vyriešiť, sa určuje vzhľadom na najbližší stav techniky a určite nie je možné pohodlie povýšiť nad bezpečnosť a účinnosť liečby.

Majiteľ odmietol aj argumenty navrhovateľa o zrejmosti použitia tabliet s okamžitým uvoľňovaním liečiva a uviedol, že znaky rýchle uvoľňovanie, dávkový režim a jedenkrát denne spolu súvisia a musia sa posudzovať spoločne s ohľadom na polčas rozpadu. Majiteľ dodal, že vzhľadom na krátky polčas a dávkovanie jedenkrát denne (ako cieľ, ktorý sa má dosiahnuť) by zrejмым bolo použitie prípravku s predĺženým uvoľňovaním liečiva, pričom k dátumu priority napadnutého patentu mal odborník s bežnými znalosťami pri stanovení dávkového režimu pre liečivo s polčasom 3 až 6 hodín dve možnosti, a to použiť prípravok s predĺženým uvoľňovaním jedenkrát denne alebo použiť prípravok s rýchlym uvoľňovaním niekoľkokrát denne.

Majiteľ v závere s vedomím, že zahraničné rozhodnutia nie sú v Slovenskej republike formálne záväzné, avšak môžu prispieť k objasneniu problematiky, poukázal a rozoberal závery z rozhodnutia Okresného súdu v Osle, ktorý zamietol návrh na zrušenie nórskeho ekvivalentu napadnutého patentu. V danom konaní, ako uviedol majiteľ, bol na rozdiel od konania pred EPÚ posudzovaný aj leták Harder.

Majiteľ napokon poukázal a rozoberal závery z rozhodnutia Úradu priemyselného vlastníctva Českej republiky (rozhodnutie č. CZ/EP 1845961/D22107687/2022/ÚPV), ktorým bol zamietnutý návrh na zrušenie českého ekvivalentu napadnutého patentu.

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti majiteľ skonštatoval, že napadnutý patent spĺňa podmienky patentovateľnosti a požiadal úrad, aby zamietol návrh na zrušenie napadnutého patentu a aby bol napadnutý patent zachovaný tak, ako bol udelený.

Podaním doručeným úradu 16.4.2024 navrhovateľ doplnil návrh na zrušenie o kópiu rozsudku Parížskeho súdneho dvora z 28.3.2024 vo veci č. RG 22/08612 N° Portalis 352J-W-B7G-CXEQ2 o zrušení patentu francúzskeho ekvivalentu európskeho patentu EP 1 845 961 (kópiu vo francúzskom jazyku a slovenský preklad).

Podaním doručeným úradu 18.6.2024 navrhovateľ doplnil návrh na zrušenie o kópiu rozsudku Súdu komisára pre patenty Juhoafrickej republiky z 12.12.2023 vo veci č. 2007/06238, ktorým bol v rámci žaloby o zákaz predaja generického liečiva s účinnou látkou rivaroxabán zrušený juhoafrický ekvivalent európskeho patentu EP 1 845 961 (kópiu v anglickom jazyku a slovenský preklad) a o kópiu rozsudku britského Vrchného súdneho dvora z 12.4.2024 vo veci č. HP-2022-000029 (kópiu v anglickom jazyku a slovenský preklad), ktorým bol prehlásený za neplatný britský ekvivalent európskeho patentu EP 1 845 961.

Podľa navrhovateľa sú závery predmetných rozhodnutí relevantné pre konanie o napadnutom patente, preto stručne poukázal na niektoré argumenty súdov, ktoré viedli ku konštatovaniu, že riešenie chránené jednotlivými ekvivalentmi európskeho patentu je pre odborníka zrejme zo stavu techniky a všeobecných vedomostí dostupných k dátumu priority odborníkovi v oblasti.

Rozhodnutie úradu sa opiera o nasledovné skutočnosti a dôvody:

Podľa § 65 ods. 5 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení neskorších predpisov úrad zruší patent s určením pre Slovenskú republiku za podmienok podľa § 46 a postupom podľa § 47, ak sa v konaní začatom na návrh alebo z úradnej moci preukáže dôvod zrušenia patentu podľa čl. 138 v spojení s čl. 139 Európskeho patentového dohovoru za predpokladu, ak

- a) márne uplynula lehota na podanie námietok podľa Európskeho patentového dohovoru, alebo
- b) v konaní o námietkach pred Európskym patentovým úradom nebol európsky patent zrušený.

Podľa čl. 138 ods. 1 písm. a) Európskeho patentového dohovoru (ďalej aj EPD) môže byť európsky patent s účinkom pre zmluvný štát zrušený podľa ustanovení článku 139 z dôvodu, že nie je patentovateľný podľa článkov 52 až 57.

Podľa čl. 52 ods. 1 EPD európske patenty sa udeľujú na vynálezy zo všetkých oblastí techniky, ktoré sú nové, zahŕňajú vynálezcovskú činnosť a sú priemyselne využiteľné.

Podľa čl. 56 EPD vynález sa považuje za vynález zahŕňajúci vynálezcovskú činnosť, ak nie je vzhľadom na stav techniky pre odborníka obvyklý.

Podľa § 46 ods. 1 písm. a) zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení neskorších predpisov úrad zruší patent, ak sa v konaní začatom na návrh tretej osoby alebo z úradnej moci preukáže, že neboli splnené podmienky na jeho udelenie podľa § 5 až 9.

Podľa § 7 ods. 2 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení neskorších predpisov sa za stav techniky považuje všetko, čo bolo kdekoľvek pred dňom, od ktorého patrí prihlasovateľovi právo prednosti, sprístupnené verejnosti akýmkoľvek spôsobom.

Podľa § 8 ods. 1 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení neskorších predpisov sa vynález považuje za výsledok vynálezcovskej činnosti, ak pre odborníka nevyplýva zrejým spôsobom zo stavu techniky.

Podľa § 53 ods. 3 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení neskorších predpisov úrad rozhoduje na základe skutkového stavu, zisteného z vykonaných dôkazov, ktoré boli účastníkmi predložené alebo navrhnuté.

Z obsahu podaného návrhu na zrušenie napadnutého patentu jednoznačne vyplýva, že navrhovateľ podáva návrh na zrušenie patentu z dôvodu nesplnenia podmienky vynálezcovskej činnosti predmetu chráneného napadnutým patentom v zmysle ustanovenia § 8 patentového zákona.

Napadnutý patent EP 1 845 961 s určením pre Slovenskú republiku, dokument E 19024, s právom prednosti od 31.1.2005, bol udelený na 2 patentové nároky v nasledujúcom znení:

1. Použitie tablety s rýchlym uvoľňovaním zlúčeniny 5-chlór-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)metyl}-2-tiofénkarboxamid na výrobu liečiva na liečenie tromboembolickej poruchy, podávaného nie častejšie ako jedenkrát denne počas najmenej piatich po sebe idúcich dní, pričom uvedená zlúčenina má počas zmeny plazmatickej koncentrácie 10 hodín alebo menej, keď sa podáva orálne ľudskému pacientovi.

2. Použitie ako sa nárokuje v patentovom nároku 1, kde tromboembolickou poruchou je infarkt myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMT), infarkt myokardu bez elevácie ST segmentu (NSTEMI), nestabilná angína, reoklúzia po angioplastike alebo po aortokoronárnom prepojení, pľúcne embólie, hlboké žilové trombózy alebo mŕtvica.

Z dôvodu zjednotenia terminológie je nutné uviesť, že zlúčenina 5-chlór-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)metyl}-2-tiofénkarboxamid predstavuje liečivo s medzinárodným nechráneným názvom rivaroxabán, pričom daná zlúčenina je v oblasti techniky známa aj pod označením BAY 59-7939.

V predmetnom konaní o zrušení napadnutého patentu navrhovateľ namietal proti vynálezcovskej činnosti napadnutého patentu nasledujúcimi dokumentmi (bolo zachované číslovanie dokumentov, ako to uviedol navrhovateľ):

- P1:** printscreen výtlačku z webovej stránky <https://polpharma.pl/> spoločnosti Polpharma;
- P2:** výtlačok výpisu z registra ÚPV SR pre EP 1 845 961;
- P3:** výtlačok výpisu z registra EPÚ pre EP 1 845 961 z 12.10.2022;
- P4:** printscreen z vyhľadávania na webovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv pre výrobok Xarelto;
- P5:** súhrn charakteristických vlastností lieku Xarelto 10 mg filmom obalené tablety;

- P6:** výtlačok z webovej stránky European Medicines Agency (EMA) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto#overview-section> pre výrobok Xarelto zo 7.12.2022;
- P7:** výtlačok výpisu z registra ÚPV SR pre PP 908-2022;
- P8:** P 287272, B6, zverejnený 1.4.2003;
- P9:** upravený opis a patentové nároky európskej patentovej prihlášky EP 06706291.9 A1 (ekvivalent napadnutého patentu) podaný 26.9.2012 v konaní o udelení pred EPÚ spolu so správou EPÚ z 13.11.2014 (communication under Rule 71(3) EPC);
- P10:** E 19024 T3, napadnutý patent – slovenský preklad európskeho patentu č. EP 1 845 961;
- P11:** Perzborn, E. et al.: „In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor“, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2005, vol. 3, r. 2005, s. 514-521 a pdf súbor online verzie článku zverejneného 26.1.2005;
- P12:** „International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)“, WHO Drug Information, vol. 18. no. 1. 2004, Proposed INN: List 90;
- P13:** Leadley R. J., Jr.: „Coagulation factor Xa Inhibition: Biological Background and Rationale“, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2001, vol. 1, no. 2, str. 151-159;
- P14:** Kubitza, D. 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“, Abstract no. 3004, Poster Board - Session: 224-III, str. 811a a kópia faxovej správy z 1.10.2015 s abstraktom 3004 a doplnenou informáciou, že abstrakt 3004 bol zverejnený 16.11.2003 v Blood, vol. 102, no. 11;
- P15:** Kubitza, D. et al.: „Multiple dose escalation study investigating BAY 59-7939 - an oral, direct factor Xa inhibitor - in healthy male subjects“, Abstracts PO080, Pathophysiology of Haemostasis and Trombosis 2003, vol. 33, suppl. 2. str. 98;
- P16:** Ritschel, W. A. and Bauer-Brandl, A.: „Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung“, 2nd edition, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002, Kapitel 1, str. 1;
- P17:** Kubitza, D. et al.: „Single dose escalation study of BAY 59-7939 – an oral, direct factor Xa inhibitor – in healthy male subjects“, Pathophysiol Haemost Thromb, vol. 33, suppl. 2, 2003, s. 98, Abstrakt PO081;
- P18:** Kubitza, D. et al.: „Single Dose Escalation Study Investigating the Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939 an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor in Healthy Male Subjects“ Abstract no. 3010, Poster Board - Session: 230-III a kópia faxovej správy z 1.10.2015 s abstraktom 3010 a doplnenou informáciou, že abstrakt #3004 bol zverejnený 16.11.2003 v Blood, vol. 102, no. 11;
- P19:** Harder, S. et al.: „Effects of BAY 59-7939, an innovative, oral, direct Factor Xa inhibitor, on trombin generation in healthy volunteers“, Abstracts PO078, Pathophysiology of Haemostasis and Trombosis 2003, vol. 33, suppl. 2, str. 97;
- P20:** Harder, S. et al.: „Effects of BAY 59-7939, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, on Thrombin Generation in Healthy Volunteers“, Blood, vol. 102, no. 11, 16.11.2003, Part 1 of 2 Parts, Abstract no. 3003, str. 811a;
- P21:** Eriksson, B. I. et al.: „A Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, Rivaroxaban (BAY 59-7939), for Thromboprophylaxis After Total Hip Replacement“, Circulation, American Heart Association, 2006, vol. 114, str. 2374-2381, zverejnené online 20.11.2006;
- P22:** „Dose-response information to support drug registration ICH Harmonised Tripartite Guideline“, European Medicines Agency, Doc. Ref.: CPMP/ICH/378/95, November 1994, str. 1-10.

Navrhovateľ dodatočným podaním z 12.4.2023 doplnil návrh na zrušenie o nasledujúce dôkazy:

- P23:** titulná strana a strana 277 programu udalosti „45th Annual Meeting and Exposition, December 6-9, 2003, San Diego, California“, vytlačené v USA, The American Society of Hematology, 2003;
- P24:** kópia letáku Harder, S. et al.: „Effects of BAY 59- 7939, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, on Thrombin Generation in Healthy Volunteers“, BAYX218-0009942, (NIK22);
- P25:** záznam z výpovede Dr. Dagmar Kubitza zo súdneho konania v USA medzi spoločnosťami Bayer a Mylan v súvislosti s ekvivalentným patentom US 9 539 218 (NIK23).

Navrhovateľ neskôr v stanovisku z 11.12.2023 k vyjadreniu majiteľa doložil nasledujúce dôkazy:

- P26:** „Active substance to prevent blood clots in clinical testing, Thrombosis – a life-threatening condition“, Bayer Report Magazine, 2/2004, str. 20-23;
- P27:** „Rivaroxaban Der erste orale Faktor-Xa-Hemmer“, MMP Pharmakologie aktuell, 11/2008, str. 412-146;
- P28:** súhrn charakteristických vlastností lieku Xarelto 2,5 mg filmom obalené tablety;
- P29:** výtlačok z internetovej stránky Asociácie inovatívneho farmaceutického priemyslu AIFP^{SK} <https://aifp.sk/sk/klinicke-skusanie-liekov/> zo 7.12.2023 s článkom „Klinické skúšanie liekov“.

Najskôr je potrebné sa vyjadriť k relevantnosti navrhovateľom predložených namietaných dokumentov, najmä vo vzťahu k dátumu ich zverejnenia.

Namietané dokumenty P8, P11, P12, P13, P14, P15, P16, P17, P18, P19, P20 a P22 predložené navrhovateľom boli zverejnené k dátumu, ktorý je skorší než ten, od ktorého prislúcha napadnutému patentu právo prednosti (31.1.2005), t. j. vyhovujú uvedenej podmienke podľa § 7 ods. 2 patentového zákona a predstavujú známy stav techniky k dátumu prednosti napadnutého patentu a zároveň nepredstavujú materiály podľa § 8 ods. 2 patentového zákona, podľa ktorého sa pri posudzovaní vynálezcovskej činnosti neprihliada na obsah patentových prihlášok, európskych patentových prihlášok a prihlášok úžitkových vzorov, ktoré ku dňu, od ktorého patrí prihlasovateľovi právo prednosti, neboli zverejnené, a teda môžu byť posudzované aj vo vzťahu k naplneniu podmienky vynálezcovskej činnosti napadnutého patentu.

Dôkazy P1, P4, P5, P6, P21 predložené navrhovateľom a dodatočne doložené dôkazy P27, P28 a P29 doplnené navrhovateľom v stanovisku z 11.12.2023 boli zverejnené po dátume priority napadnutého patentu alebo nie sú označené žiadnym dátumom, tieto nemožno pokladať za dokumenty spĺňajúce podmienku skoršieho stavu techniky, a nemožno ich teda brať do úvahy ako relevantné dôkazné prostriedky, ale len ako informatívne a doplňujúce materiály.

Dokumenty P3 a P9 predložené navrhovateľom, ktoré boli zverejnené po dátume priority napadnutého patentu, nemožno pokladať za dokumenty spĺňajúce podmienku skoršieho stavu techniky [P3: výtlačok výpisu z registra EPÚ pre európsky patent a P9: upravený opis a patentové nároky európskej patentovej prihlášky EP 06706291.9 A1 (ekvivalent napadnutého patentu) podaný 26.9.2012 v konaní o udelení pred EPÚ spolu so správou EPÚ z 13.11.2014 - communication under Rule 71(3) EPC], a nemožno ich teda brať do úvahy ako relevantný dôkazný prostriedok, ale len ako informatívny a doplňujúci materiál.

Čo sa týka dôkazu P25 doloženého navrhovateľom podaním z 12.4.2023, ktorým je záznam z výpovede Dr. Kubitzu zo súdneho konania v USA zo 14.5.2019 medzi spoločnosťami Bayer a Mylan v súvislosti s ekvivalentným patentom, tento môže byť považovaný len za materiál doplňujúci samotné stanovisko navrhovateľa. Znalecký posudok Dr. Kubitzu nie je v tomto konaní znaleckým posudkom v zmysle ustanovenia § 36 zákona č. 71/1967 Zb. o správnom konaní (správny poriadok) v znení neskorších predpisov, keďže podľa tohto ustanovenia môže ustanoviť znalca len správny orgán, preto ho možno považovať len za listinný dôkaz, ktorý je potrebné vyhodnotiť v súlade s pravidlami hodnotenia dôkazov.

Namietaný dokument P25 bol vypracovaný po dátume prednosti napadnutého patentu, a nemožno ho preto pokladať za dokument spĺňajúci podmienku skoršieho stavu techniky a za relevantný dôkazný prostriedok, ale predstavuje len informatívny a doplňujúci materiál, ktorý môže slúžiť na prípadné objasnenie sporných skutočností, pričom je potrebné dodať, že úrad v rozhodnutí na základe správnej úvahy posúdi každý relevantný namietaný dokument stavu techniky samostatne a v jeho úplnosti, ako aj rozsah vyplývajúci z riešenia definovaného v napadnutom patente, a to bez ohľadu na závery a zdôvodnenia vyplývajúce z predloženého dokumentu.

Navrhovateľ predložil aj kópiu napadnutého patentu (dôkaz P10) a výtlačky výpisu z registra ÚPV SR pre napadnutý patent (dôkaz P2) a pre základný patent (dôkaz P7).

Nakoniec je potrebné uviesť, že prípustnosť dôkazov P23, P24 a P26, ktoré navrhovateľ doplnil dodatočným podaním z 12.4.2023 (P23 a P24), a ktoré boli súčasťou jeho stanoviska k vyjadreniu majiteľa (dôkaz P26) bude zhodnotená až po analýze dôkazov predstavujúcich relevantný stav techniky k dátumu prednosti napadnutého patentu, ktoré boli predložené v návrhu, z dôvodu, že dodatočné podania je v zmysle

zákonných ustanovení potřebné posoudit z hlediska toho, či len doplňajú pôvodný návrh alebo pôvodné dôkazné prostriedky alebo ide o nové dôkazy, t. j. či idú nad rámec pôvodného podania, čo je neprípustné.

Ďalej rozhodnutia Sťažnostného senátu EPÚ citované navrhovateľom a aj majiteľom je možné považovať len za dokumenty objasňujúce prístup EPÚ k posudzovaniu podmienok patentovateľnosti v konkrétnych sporových konaniach pred EPÚ. Vzhľadom na harmonizáciu praxe úradu s praxou EPÚ pri posudzovaní patentovateľnosti úrad vo všeobecnosti uplatňuje princípy plynúce z rozhodnutí Sťažnostného senátu a Veľkého sťažnostného senátu EPÚ, avšak je potrebné zdôrazniť, že v každom konaní je nutné prihliadať na špecifiká konkrétneho sporového konania, pretože aj v prípadoch, v ktorých sa môže zdanlivo javiť ako prípustné aplikovať konkrétne rozhodnutie, môžu existovať špecifické okolnosti vylučujúce jeho priamu aplikáciu, napr. vzhľadom na odlišné skutkové zistenia v danom konkrétnom prípade.

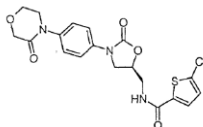
Rovnako dôkazy predložené majiteľom napadnutého patentu, ktorými sú znalecké posudky a čestné, resp. miestoprísažné prehlásenia (dôkazy B8, B9, B10, B11, B11-1, B12, B13, B14, B15, B21, B22 a B23), tieto nepredstavujú relevantný stav techniky a môžu byť považované len za materiál dopĺňujúci samotné vyjadrenie majiteľa, pričom dokumenty, ktoré sú prílohami k vyhláseniam a boli zverejnené k dátumu priority napadnutého patentu, môžu byť považované za informácie slúžiace na dokreslenie celkového obrazu stavu techniky v danej oblasti techniky pred dátumom priority napadnutého patentu.

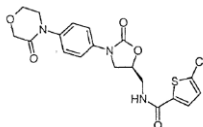
K dôkazom predloženým majiteľom napadnutého patentu súvisiacim so sporovými konaniami o analogickom patente v iných krajinách (dôkazy B1 a B16 a rozhodnutie č. CZ/EP 1845961/D22107687/2022/ÚPV), ako aj k dodatočne doloženým dôkazom navrhovateľa, ktorými sú rozsudky o analogickom patente v iných krajinách (rozsudok Parížskeho súdneho dvora z 28.3.2024 vo veci č. RG 22/08612 N° Portalis 352J-W-B7G-CXEQ2, rozsudok Súdu komisára pre patenty Juhoafrickej republiky z 12.12.2023 vo veci č. 2007/06238 a rozsudok britského Vrchného súdneho dvora z 12.4.2024 vo veci č. HP-2022-000029) je nutné uviesť, že tieto nie sú pre úrad záväzné, pretože konanie o návrhu na zrušenie patentu č. E 19024 prebieha na území Slovenskej republiky samostatne a nezávisle od konaní pred inými úradmi, či súdmi. Úrad je pri rozhodovaní v konaniach vo veciach patentov autonómny a nie je viazaný rozhodnutiami iných patentových úradov alebo inštitúcií v rovnakých či obdobných veciach. V súvislosti s uvedeným je dôležité dodať, že napriek snahe o harmonizáciu rozhodovacej praxe aj v podobných prípadoch je každé konanie individuálne a pri rozhodovaní v ňom zohráva úlohu národná právna úprava, pričom sú vždy zohľadňované konkrétne faktory tej ktorej veci a rad konkrétnych skutkových okolností daného prípadu, ktoré musia byť zbrané do úvahy, pričom významnú úlohu majúcu vplyv na výsledok konania môžu zohrávať aj drobné rozdiely.

Aj napriek skôr uvedenému úrad zdôrazňuje, že pri samotnom rozhodovaní o návrhu na zrušenie napadnutého patentu úrad posúdi a zhodnotí každý namietaný dokument a vyvodí závery vyplývajúce z ich obsahu na základe správnej úvahy.

Ďalej budú analyzované dokumenty, ktoré boli posúdené ako také, ktoré možno považovať za tvoriace relevantný stav techniky vo vzťahu k posudzovaniu vynálezcovskej činnosti napadnutého patentu.

Vo vynáleze definovanom v namietanom dokumente P8 sú opísané nové substituované oxazolidinóny všeobecného vzorca I, spôsob ich výroby a ich použitie ako účinných látok v liekoch v oblasti zrážania krvi (časť Oblasť techniky). V doterajšom stave techniky sú opísané známe antikoagulanty, ako heparín a antagonisti vitamínu K, a ich nevýhodné vlastnosti v profylaxii a liečbe tromboembolických ochorení, preto cieľom vynálezu z P8 bolo pripraviť nové zlúčeniny so širokým terapeutickým spektrom, ktoré inhibujú so zvýšenou selektivitou faktor zrážania krvi Xa, a ktoré budú účinné na profylaxiu a/alebo ošetrovanie tromboembolických ochorení, výhodne obzvlášť závažných ochorení, ako je srdcový infarkt, angína pectoris (za zahrnutia instabilnej angíny), reoklúzie a restenózy po angioplastii alebo aortokoronárnom bypasse, mozgová mŕtvica, tranzitorické ischemické ataky, periférne arteriálne záverové ochorenia, pľúcne embólie alebo hlboké žilové trombózy, pričom by mali byť odstránené nevýhody stavu techniky (str. 3, riadky 5 až 10). Na str. 3 sú definované substituenty všeobecného vzorca I, teda množstvo zlúčenín spadajúcich do rozsahu všeobecného vzorca I. Predmetom vynálezu sú aj farmaceuticky prijateľné soli a hydráty uvedených zlúčenín (str. 3, riadok 37), ako aj ich stereoizoméry, racemické a tautomérmne formy (str. 5, posledný odsek a str. 6, prvý odsek), pričom na str. 4 až 7 sú opísané ich spôsoby výroby. Na str. 3 a 4 je ako obzvlášť výhodné



uskutočnenie definovaná zlúčenina vzorca , teda rivaroxabán, a jej farmaceuticky prijateľné soli a hydráty. Na str. 7, riadky 40 a 41, je uvedené, že zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa vyznačujú nepredpokladateľným cenným spektrom účinku, a preto sú vhodné obzvlášť na profylaxiu a/alebo ošetrovanie ochorení, pričom v nasledujúcich odsekoch je vymenované množstvo indikácií, medzi inými aj ich použitie v liečivách na profylaxiu a/alebo ošetrovanie tromboembolických ochorení. Vynález definovaný v P8 sa týka aj spôsobu profylaxie a/alebo ošetrovania ochorení ľudského alebo zvieracieho tela, výhodne ochorení definovaných na str. 7, riadky 42 až 45 a na str. 8, riadky 1 až 10, za použitia zlúčenín všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu, ako aj farmaceutických prípravkov, ktoré obsahujú aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu spolu s farmaceuticky prijateľnými pomocnými látkami a môžu byť použité na uvedené indikácie (str. 8, riadky 25 až 27). Vynález definovaný v P8 zahŕňa aj spôsob zabránenia koagulácie krvi in vitro, obzvlášť krvných konzerv alebo biologických vzoriek obsahujúcich faktor Xa, ktorého podstata spočíva v tom, že sa pridávajú zlúčeniny všeobecného vzorca I (str. 8, riadky 16 až 18). Na str. 5, riadky 52 až 57, sú uvedené výhody zlúčenín všeobecného vzorca I v porovnaní s konvenčnými prípravkami na liečenie tromboembolických ochorení, najmä väčší terapeutický rozsah dosiahnutý selektívnou inhibíciou faktora Xa, čo pre pacientov znamená nižšie riziko krvácania, rýchlejší nástup účinku a možnosť orálnej aplikácie zlúčenín podľa predloženého vynálezu.

V príkladoch uskutočnenia je v časti A vyhodnotená fyziologická účinnosť zlúčenín podľa vynálezu (inhibícia faktora Xa, selektivita, antikoagulačný účinok) v in vitro testoch a stanovený antitrombotický účinok in vivo v arteriovenóznom Shunt-modeli pri potkanoch, v arteriálnom modeli trombózy a vo venóznom modeli trombózy pri potkanoch. V časti B sú uvedené príklady prípravy rôznych 254 zlúčenín (príklady 1 až 254) spadajúcich do rozsahu všeobecného vzorca I, pričom v príklade 44 je uvedený spôsob prípravy rivaroxabánu. V tabuľke 1 na str. 10 je uvedený výsledok testovania antitrombotického účinku v modeli arteriovenózneho shuntu pri potkanoch po orálnej alebo intravenózne dávke ôsmich zlúčenín, medzi ktorými bola aj zlúčenina č. 44, teda rivaroxabán, pre ktorú bolo zistené ED₅₀ (stredná účinná dávka, ktorá vyvolá požadovaný účinok u 50 % sledovaných jedincov, v tomto prípade potkanoch) 3 mg/kg po orálnej dávke.

Zlúčenina rivaroxabán a jej farmaceuticky prijateľné soli a hydráty sú definované aj v patentovom nároku 2, v patentovom nároku 4 je definovaný liek obsahujúci aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I vrátane rivaroxabánu a jednu alebo viac farmaceuticky prijateľných pomocných látok alebo nosičov a v patentovom nároku 5 je definované použitie substituovaných oxazolidinónov všeobecného vzorca I na výrobu liekov na profylaxiu a/alebo ošetrovanie tromboembolických ochorení, obzvlášť srdcového infarktu, angíny pectoris (vrátane instabilnej angíny), reoklúzií a restenóz po angioplastike alebo aortokoronárnom bypasse, mozgovej mŕtvice, tranzitórnych ischemických atakov, ochorení periférnej arteriálnej nepriechodnosti, pľúcnej embólie alebo hlbkej žilovej trombózy.

V namietanom dokumente P11 autori opisujú in vitro a in vivo štúdie s novým antitrombotickým činidlom BAY 59-7939, orálnym priamym inhibítorom faktora Xa. V časti Zhrnutie (Summary) autori uviedli, že zlúčenina BAY 59-7939 je orálny, priamy inhibítor faktora Xa vyvíjaný na prevenciu a liečenie arteriálnych a žilových trombóz, pričom daná zlúčenina bola na základe výsledkov štúdií vybratá pre ďalší klinický vývoj. V úvodnej časti (Introduction) autori zhrnuli antikoagulantia používané v súčasnej klinickej praxi (antagonista vitamínu K warfarín a heparíny), ktoré vykazujú určité nedostatky, a preto je stále nenaplnená potreba bezpečného orálneho antikoagulantia na krátkodobé aj dlhodobé používanie. Vzhľadom na objavenie faktora Xa ako sľubného cieľa pre účinnú antikoaguláciu sa výskum zameral na získanie malých molekúl inhibujúcich faktor Xa s dobrou orálnou biodostupnosťou a predvídateľnou farmakokinetikou, medzi ktoré patrí aj zlúčenina BAY 59-7939, ktorá je v súčasnej dobe v klinickom vývoji na prevenciu a liečbu tromboembolických ochorení. Autori dodali, že v článku sú zhrnuté in vitro vlastnosti zlúčeniny BAY 59-7939, jej antitrombotická účinnosť na zvieracích modeloch arteriálnej a žilovej trombózy a jej účinok na hemostázu – farmakologický profil, na základe ktorého bola daná zlúčenina vybratá pre klinický vývoj.

Z časti Materiály a metódy (Materials and Methods) je zrejmé, že v štúdiách bola testovaná zlúčenina BAY 59-7939 (syntetizovaná spoločnosťou majiteľa) a ľudský, potkaní a zajačí purifikovaný faktor Xa bol získaný od spoločnosti Kordia. Ďalej sú tu opísané testy (enzýmový, protrombínový a koagulačný test) a príprava

plazmy z krvi zdravých ľudí, krvi zajaca a potkana pre in vitro štúdie. In vivo štúdie boli vykonané na laboratórnych potkanoch a zajacoch.

V ďalšej časti autori zhrnuli výsledky in vitro a aj in vivo štúdií a v časti diskusia (Discussion) uviedli, čo výsledky naznačujú. Konkrétne výsledky in vivo štúdie podľa autorov naznačujú, že zlúčenina BAY 59-7939 môže byť vysoko účinnou v prevencii arteriálnej aj žilovej trombózy, pričom čas krvácania u potkanov a zajacov nebol významne dlhý pri antitromboticky účinnej dávke. Autori zdôraznili, že aby sa dalo uvažovať o účinku zlúčeniny BAY 59-7939 u ľudí na základe in vivo výsledkov, je však nutné objasniť druhové rozdiely (potkan vs. zajac vs. človek), pretože afinita zlúčeniny BAY 59-7939 na purifikovaný faktor Xa človeka a zajaca bola podobná, avšak päťnásobne nižšia u potkana.

V poslednom odseku autori skonštatovali, že zlúčenina BAY 59-7939 je orálny, priamy inhibítor faktora Xa, ktorý inhibuje tvorbu trombov v trombóзовom modeli potkanov a zajacov v dávkach, ktoré nezvyšujú významne čas krvácania, že klinický význam týchto údajov musí byť preskúmaný, a že na základe sily, selektivity a účinkov môže zlúčenina BAY 59-7939 ponúknuť bezpečnú a účinnú orálnu terapiu v prevencii a liečbe arteriálnej a žilovej trombózy, pričom predmetná zlúčenina sa v súčasnosti podrobuje klinickému skúšanju.

Z namietaného dokumentu P12, ktorým je výpis zo str. 90 časopisu WHO Drug Information, vyplýva, že zlúčenina 5-chlór-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}metyl)-2-tiofénkarboxamid je inhibítorom krvného koagulačného faktora Xa a predstavuje liečivo s medzinárodným nechráneným názvom rivaroxabán.

V článku v namietanom dokumente P13 sa autori venovali koagulačnému faktoru Xa a zisteniu, že nové antitrombotické zlúčeniny, ktoré sú priamymi inhibítormi faktora Xa, sa začali testovať v predklinických štúdiách, pričom počiatočné údaje naznačujú ich výhody v porovnaní s konvenčnou terapiou, tieto však musia byť stanovené v ďalších fázach klinického skúšania. V článku sú opísané kľúčové štúdie, ktoré upriamili pozornosť na faktor Xa ako terapeutický cieľ so zámerom vyvíjať účinné a selektívne priame inhibítory faktora Xa (abstrakt). V úvodnej časti autori uviedli, že nové technologické a testovacie postupy umožnili identifikovať a vyvíjať bezpečnejšie a účinnejšie antitrombotické činidlá, ktorými sú priame inhibítory trombínu a faktora Xa, inhibítory dráh tkanivového faktora, protilátky proti špecifickým koagulačným faktorom a syntetické nepriame inhibítory faktora Xa. V ďalšej časti autori definovali faktor Xa a jeho úlohu v koagulačnej kaskáde, objavenie prirodzene sa vyskytujúcich inhibítorov faktora Xa (antistasín – Ki 0,3 až 0,6 nM, TAP – Ki 0,5 nM), ich úlohu pri tvorbe a raste trombínu, čo viedlo k myšlienke, že priama inhibícia faktora Xa môže byť účinná pri prevencii rastu trombov. V článku sú opísané aj in vitro testy s priamymi inhibítormi faktora Xa (CI-1031 – fidexabán, FXV673 – otamixabán) a vplyv pozitívnych výsledkov s prirodzene sa vyskytujúcimi inhibítormi faktora Xa na vývoj syntetických inhibítorov farmaceutickými spoločnosťami, ktorými boli napr. DX9065a, SR90107A/ORG31540 (selektívne pentasacharidy). Ďalej autori opísali výhody priamych inhibítorov faktora Xa v porovnaní s konvenčnou terapiou, ako relatívne veľké terapeutické okno medzi antitrombotickou účinnosťou a tendenciou krvácania (štúdia na zvieracom modeli s YM-60828), mierna zmena markerov PT, APTT a trombínového času (štúdie na zvieracom modeli s C921-78, RPR208566, YM-60825, DX-9065a, SK549), pričom v tabuľke I. na str. 155 je uvedené porovnanie priamych inhibítorov faktora Xa s doteraz dostupnými antikoagulantami. Na str. 156 autori uviedli, že na základe dostatočných údajov z predklinických štúdií o bezpečnosti a účinnosti priamych inhibítorov faktora Xa boli začaté klinické štúdie s DX-9065a a SR90107A/ORG31540, pričom ďalej sú vymenované indikácie použitia priamych faktorov Xa, ktoré sú podľa autorov prakticky neobmedzené a zahŕňajú napr. koronárne akútne syndrómy, prídavnú liečbu trombolitikami na akútne infarkt myokardu, mŕtvicu, periférne cievne ochorenie, diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu a hlbokú trombózu žíl. V časti Záver autori zhrnuli, že zatiaľ je dostupných málo dát z klinických štúdií priamych inhibítorov faktora Xa, avšak tretia fáza klinického skúšania SR90107A/ORG31540 naznačuje, že inhibícia faktora Xa je sľubným prístupom, pričom konečné výsledky dlhotrvajúceho výskumu budú jasne známe po ukončení rozsiahlych klinických štúdií porovnávajúcich priame inhibítory faktora Xa so súčasnou štandardnou liečbou pre každé špecifické ochorenie. Na základe doteraz dostupných predklinických a klinických údajov bude podľa autorov v nasledujúcich rokoch vyhodnocovaný potenciál novej generácie antitrombotických činidiel – priamych inhibítorov faktora Xa.

Namietaným dokumentom P14 je abstrakt 3004 štúdie skúmajúcej farmakodynamiku, bezpečnosť a farmakokinetiku viacnásobného zvyšovania dávky zlúčeniny BAY 59-7939, orálneho priameho inhibítora

faktora Xa u zdravých mužov. V paralelnej skupine v predmetnej randomizovanej, jednoducho zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii dostalo 64 subjektov viacnásobne sa zvyšujúce orálne dávky zlúčeniny BAY 59-7939, a to: 5 mg jedenkrát, dvakrát alebo trikrát denne alebo 10, 20 alebo 30 mg dvakrát denne počas piatich dní s jedlom. Kompletne profily všetkých farmakodynamických parametrov (inhibícia faktora Xa, PT, PTT, HepTest) boli vykonávané v dňoch 1 a 7, pričom navyše okrem štandardných bezpečnostných parametrov bol meraný čas krvácania. Zároveň bola hodnotená farmakokinetika pomocou štandardných parametrov.

Výsledky štúdie boli zhodnotené konštatovaním, že boli pozorované porovnateľné profily pre všetky farmakodynamické parametre, neboli zistené žiadne rozdiely farmakodynamických účinkov v prvom dni vs. v siedmom dni v ktoromkoľvek kroku dávkovania, relevantné zmeny v parametroch PD boli stále prítomné aj po 12 hodinách, štandardné bezpečnostné parametre neboli ovplyvnené dávkou a neboli pozorované žiadne známky alebo príznaky krvácania pri akejkoľvek dávke, pričom zlúčenina BAY 59-7939 nemala vplyv na čas krvácania pri akejkoľvek dávke.

Ďalej bolo v abstrakte konštatované, že zvýšenie AUC v závislosti od dávky sa pozorovalo po prvej dávke a v rovnovážnom stave, C_{max} bolo dosiahnuté po 2,5 až 4 hodinách a terminálny polčas bol 4 až 6 hodín, pričom nebol zaznamenaný náznak nadmernej akumulácie liečiva po rovnovážnom stave pre všetkých šesť dávkových režimov. V závere abstraktu je uvedené, že predmetná štúdia preukázala, že zlúčenina BAY 59-7939 má predvídateľnú farmakodynamiku v závislosti od dávky a farmakokinetiku bez náznakov alebo symptómov krvácania a orálne podanie BAY 59-7939 bolo bezpečné a dobre tolerované v dávkach až do 30 mg dvakrát denne.

Namietaným dokumentom P15 je abstrakt PO080 štúdie skúmajúcej farmakodynamiku, bezpečnosť a farmakokinetiku viacnásobného zvyšovania dávky zlúčeniny BAY 59-7939, orálneho priameho inhibítora faktora Xa u zdravých mužov. Informácie uvedené v predmetnom abstrakte sa zhodujú s informáciami uvedenými v abstrakte z dokumentu P14. Rozdiel spočíva len v doplnení časti abstraktu o cieľ štúdie, ktorým bolo vyhodnotenie farmakodynamiky, bezpečnosti a farmakokinetiky viacnásobne sa zvyšujúcich dávok zlúčeniny BAY 59-7939 u zdravých mužov (časť Aim). V časti Metódy (Methods) je uvedený typ štúdie, dávky skúmanej zlúčeniny a vyhodnocované parametre sú v zhode s údajmi z dokumentu P14. Výsledky štúdie boli uvedené v časti Výsledky (Results) v zhode s výsledkami štúdie z dokumentu P14, pričom navyše je v P15 uvedené, že zlúčenina BAY 59-7939 inhibuje aktivitu faktora Xa v závislosti od dávky, s maximálnym účinkom 2 až 3 hodiny po podaní, pričom účinok bol zachovaný 8 až 12 hodín pri dávke 5 mg a približne 12 hodín pri dávkach 10, 20 a 30 mg.

V namietanom dokumente P16, ktorým je učebnica o tablete a jej vývoji, výrobe a kvalitatívnych parametroch, je v úvodnej časti vo všeobecnosti uvedené, že tableta je najpoužívanejšou liekovou formou, pričom za posledných desať rokov bol dosiahnutý veľký pokrok z hľadiska rozpustnosti a dezintegrácie tabliet, pričom je nutné uvažovať o tabletách ako o jednotke, ktorá musí byť skúmaná z chemického, fyzikálneho a farmaceuticko-technologického pohľadu, ako aj z farmakologického hľadiska. V učebnici je ďalej poukázané na dôležitosť výberu excipientov tabliet na dosiahnutie požadovaného účinku tablety, kedy je nutné vziať do úvahy rôzne faktory, ktoré majú vplyv na účinnosť tabliet.

Namietaným dokumentom P18 je abstrakt 3010 štúdie skúmajúcej bezpečnosť, tolerovateľnosť, farmakodynamiku a farmakokinetiku jednej orálnej dávky zlúčeniny BAY 59-7939 u 103 zdravých mužov. V jednoducho zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii dostalo 103 subjektov tabletu obsahujúcu 1,25 až 80 mg zlúčeniny BAY 59-7939 nalačno alebo 5 alebo 10 mg dávku vo forme orálneho roztoku. Po 24 hodinách od podania bol stanovený farmakodynamický profil (inhibícia faktora Xa, PT, aPTT, HepTest), pričom bol vyhodnotený čas krvácania a Rumpel-Leede test, ako aj štandardné farmakokinetické parametre. V časti Výsledky je uvedené, že všetky farmakodynamické profily boli závislé od dávky a zlúčenina BAY 59-7939 ukázala rýchly nástup účinku s maximálnym inhibičným účinkom 2 hodiny po podaní tablety a 45 minút po podaní roztoku. Pri najvyššej dávke 80 mg maximálna inhibícia faktora Xa bola 60 % a maximálne zmeny PT boli dvojnásobok individuálnych východiskových hodnôt. V abstrakte je ďalej uvedené, že štandardné bezpečnostné parametre neboli ovplyvnené a čas krvácania nebol predĺžený pri žiadnej dávke. Čo sa týka farmakokinetiky, po podaní roztoku C_{max} bolo pozorované po 30 minútach s pomerne rýchlym poklesom a terminálny polčas bol 3 až 4 hodiny. Najnižšia koncentrácia okolo 50 % bola pozorovaná 2 hodiny po podaní tablety, a ako po podaní orálneho roztoku, tak aj po podaní tablety boli dosiahnuté podobné hodnoty AUC.

V závere je uvedené, že v tejto štúdii bola zlúčenina BAY 59-7939 bezpečná a dobre tolerovaná pri skúmaných orálnych dávkach, s predvídateľnou farmakodynamikou a farmakokinetikou v závislosti od dávky, a že údaje naznačujú, že BAY 59-7939 poskytuje predvídateľnú antikoaguláciu s výborným bezpečnostným profilom.

Namietaným dokumentom P17 je abstrakt PO081 rovnakej štúdie ako bola opísaná v abstrakte dokumentu P18. Informácie uvedené v abstrakte PO081 sa zhodujú s informáciami uvedenými v abstrakte z dokumentu P18, rozdiel spočíva len v doplnení časti abstraktu o cieľ štúdie, ktorým bolo vyhodnotenie farmakodynamiky, farmakokinetiky a bezpečnosti jednej dávky zlúčeniny BAY 59-7939 u zdravých mužov. V abstrakte PO081 je navyše uvedené, že faktory IIA a ATIII neboli zlúčeninou BAY 59-7939 ovplyvnené a inhibičný účinok BAY 59-7939 bol skoro úplne zvrátený po 24 hodinách a aktivita faktora Xa sa vrátila do normálnych hodnôt pri dávkach do 40 mg.

Namietaným dokumentom P19 je abstrakt č. PO078 štúdie skúmajúcej účinky zlúčeniny BAY 59-7939, inovatívneho, priameho inhibítora faktora Xa, na tvorbu trombínu u zdravých dobrovoľníkov, prezentovanej na kongrese v Ľubľane. V úvode je uvedené, že zlúčenina BAY 59-7939 je orálny, priamy inhibítor faktora Xa vyvíjaný na prevenciu a liečenie tromboembolických ochorení. Cieľom štúdie bolo vyhodnotiť účinok zlúčeniny BAY 59-7939 na tvorbu trombínu u zdravých dobrovoľníkov. V predmetnej randomizovanej, krížovej, placebom kontrolovanej štúdii dostalo 12 zdravých dobrovoľníkov jednu dávku 5 mg alebo 30 mg zlúčeniny BAY 59-7939. Na meranie tvorby trombínu bolo použitých niekoľko testov vrátane ETP (endogenous thrombin potential), PITT (platelet-induced thrombi-generation time) a PICT (platelet-induced clotting time). V časti Výsledky je uvedené, že zlúčenina BAY 59-7939 vykazovala inhibičné účinky na tvorbu trombínu v závislosti od dávky v krvných doštičkách aj v plazme, použitím vonkajšieho (tkanivového faktora) alebo vnútorného (kolagénu) stimulu na aktiváciu doštičiek. Výsledky sú zhrnuté nasledovne:

- jedna dávka 30 mg mala trvalý účinok na tvorbu trombínu do 24 hodín,
- faktor Xa bol inhibovaný v závislosti od dávky,
- maximálna inhibícia, pozorovaná 2 hodiny po podaní, bola 28 % pri dávke 5 mg a 56 % pri dávke 30 mg,
- ETP bolo významne redukované zo základnej línie po dávke 5 aj 30 mg BAY 59-7939, pričom maximálny účinok bol dosiahnutý po 2 až 4 hodinách,
- významné predĺženie PITT bolo generované po dávke 30 mg a bolo trvalé počas 12 hodín, pričom maximálne štvornásobné predĺženie oproti základnej línii bolo pozorované 2 až 4 hodiny po podaní,
- PICT bolo významne predĺžené po dávke 5 aj 30 mg BAY 59-7939 a bolo trvalé počas 12 hodín pri oboch dávkach, pričom maximálny účinok bol pozorovaný po 2 hodinách od podania,
- úzka korelácia bola medzi koncentráciou BAY 59-7939 v plazme a inhibíciou aktivity faktora Xa, ako aj so znížením ETP,
- mierna korelácia bola pri PITT a
- zlúčenina BAY 59-7939 nemala žiadny účinok na skutočný obsah trombínu v plazme.

V časti Záver je zhodnotené, že zistené údaje naznačujú, že zlúčenina BAY 59-7939 účinne inhibuje tvorbu trombínu vnútornou aj vonkajšou cestou.

Namietaným dokumentom P20 je abstrakt č. 3003 štúdie skúmajúcej účinky zlúčeniny BAY 59-7939, inovatívneho, priameho inhibítora faktora Xa, na tvorbu trombínu u zdravých dobrovoľníkov. Informácie uvedené v predmetnom abstrakte sa zhodujú s informáciami uvedenými v abstrakte z dokumentu P19. Rozdiel spočíva len v doplnení tabuľky s dosiahnutými výsledkami, ktoré sú slovné popísané zhodne v oboch namietaných dokumentoch.

Namietaným dokumentom P22 sú pokyny EMA opisujúce všeobecné postupy vývoja dávkového režimu na podporu pri registrácii liekov, pričom cieľom je pomôcť identifikovať vhodnú štartovaciu dávku a najlepší spôsob prispôbenia dávky potrebám konkrétnych pacientov. V úvodnej časti je uvedená dôležitosť poznania vzťahu medzi dávkou, koncentráciou liečiva v krvi a klinickou odpoveďou (účinnosť a nežiadúce účinky) pre bezpečnosť a účinné použitie liečiv u individuálnych pacientov, pričom pokyny sa ďalej venujú otázkam ako sú použitie informácie odozvy na dávku pri výbere dávkovania, použitie údajov odozvy na koncentráciu liečiva, problémy s návrhom titrácie dávky, získanie informácie odozvy na dávku ako súčasť vývoja lieku. V časti opisujúcej štúdie život ohrozujúcich stavov je uvedené, že placebom kontrolované štúdie nie sú akceptovateľné v štúdiách, ako sú život ohrozujúce infekcie alebo napríklad v štúdiách potenciálne liečiteľných tumorov, minimálne v prípade, že účinná liečba je dostupná. Tretia časť pokynov je venovaná

návrhu štúdie na stanovenie odpovede na dávku a štvrtá časť je venovaná pokynom a radám, ako využiť informácie získané v cielených štúdiách.

Navrhovateľ v doplnení návrhu z 12.4.2023 a v stanovisku k vyjadreniu majiteľa z 11.12.2023 doplnil ďalšie dôkazné materiály. Ako už bolo uvedené, dodatočné podania je v zmysle zákonných ustanovení najskôr potrebné posúdiť z toho hľadiska, či len dopĺňajú pôvodný návrh alebo pôvodné dôkazné prostriedky alebo ide o nové dôkazy a argumenty, keďže doplnené podania nesmú ísť nad rámec pôvodného podania. Z ich obsahu alebo poukazu účastníka konania musí byť vždy zrejmé, že sa vzťahujú k rozsahu návrhu tak, ako bol uplatnený alebo ku konkrétnym skutočnostiam už uvedeným v pôvodnom návrhu. Doplnenie nových dôkazov, ktoré rozširujú rozsah pôvodného návrhu (napr. doplnenie nového dokumentu, ktorý nijako nenadväzuje na pôvodné dôkazy), bude úrad v zmysle § 47 ods. 9 patentového zákona považovať za nepripustné, pričom tieto môžu byť uplatnené len v novom návrhu. V prípade, ak doložené dôkazné prostriedky úrad neposúdi ako rozšírenie pôvodného návrhu, vyhodnotí ich vo vzťahu k predmetu konania a zohľadní ich v rámci správnej úvahy.

V dodatočne predloženom dokumente P26, ktorým je článok s informáciami o klinickom testovaní účinnej látky BAY 59-7939 zabráňujúcej vzniku krvných zrazenín, a ktorý je správou spoločnosti majiteľa, sú uvedené informácie o vzniku krvných zrazenín a rizikových faktoroch trombózy. Dr. [REDAKOVANÉ] vysvetľuje, že donedávna jediným antikoagulačným liečivom dostupným v tabletkovej forme boli kumaríny, ktoré sú však spojené s problémom stanovenia optimálnej dávky (príliš vysoká dávka zvyšuje riziko krvácania a príliš nízka dávka zvyšuje riziko mŕtvice) a so stravovacími obmedzeniami pre pacientov a navyše kumaríny interagujú aj s inými liečivami. V článku je ďalej uvedené, že výskumníci spoločnosti majiteľa vyvinuli novú účinnú látku BAY 59-7939, ktorá má množstvo výhod oproti konvenčnej liečbe, a ktorá je vyvíjaná na prevenciu a liečbu arteriálnych trombóz, pričom cieľovou skupinou sú pacienti, ktorí potrebujú antikoagulačnú liečbu. Autor článku uviedol, že zistenia zo štúdií naznačujú, že zlúčenina BAY 59-7939 je bezpečná a dobre tolerovaná a jej účinok je predvídateľný. Dr. [REDAKOVANÉ] ďalej vysvetľuje nevýhody konvenčnej liečby heparínmi (nemožnosť podávať v tabletkovej forme), čo ju viedlo k myšlienke začať hľadať alternatívu dostupných antikoagulancií. Jej cieľom bolo nájsť účinnú látku, ktorá môže byť na rozdiel od heparínov podávaná orálnou cestou vo forme tabliet, pričom nová zlúčenina BAY 59-7939 už preukázala svoju účinnosť a bezpečnosť v prvej fáze klinického skúšania a od roku 2004 bola zahrnutá do štúdií na stanovenie optimálnej dávky. Uvedené je odrazovým mostíkom do záverečnej fázy pred uvedením na trh, kde bude musieť v štúdiách vo fáze III zlúčenina preukázať, že je aspoň taká účinná a bezpečná ako liečivá, ktoré sa v súčasnosti používajú na prevenciu a liečbu trombózy. V závere je uvedené, že vedci spoločnosti majiteľa majú malé pochybnosti, že táto posledná prekážka bude prekonaná. Dr. [REDAKOVANÉ] to zhrnula slovami, že naše inhibítory faktora Xa majú potenciál nastaviť nový terapeutický štandard na trhu antikoagulancií.

Namietaný dokument P26 predstavuje veľmi stručné zhrnutie informácií dostupných o rivaroxabáne v stave techniky do roku 2004, ktoré boli s najväčšou pravdepodobnosťou pre odborníka v danej oblasti zaoberajúceho sa problematikou antikoagulancií známe. Vzhľadom na uvedené je možné prijať záver, že dodatočne predložený dokument P26 možno akceptovať ako informatívny a doplňujúci materiál, ktorý môže slúžiť len na prípadné objasnenie sporných skutočností, resp. na dokreslenie celkového obrazu stavu techniky v danej oblasti techniky pred dátumom priority napadnutého patentu.

Dodatočne doložený dokument P23 poskytuje informácie o programe na 45. výročnej konferencii Americkej hematologickej spoločnosti v San Diegu konanej v decembri 2003 a na nej prezentovanom abstrakte č. 3003 (Harder). Predmetný dôkaz navrhovateľ predložil na preukázanie zverejnenia dodatočne doloženého dôkazu P24, ktorým je leták prezentujúci klinickú štúdiu vo fáze I s orálnym, priamym inhibítorom faktora Xa na zdravých dobrovoľníkoch s názvom „Effects of BAY 59- 7939, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, on Thrombin Generation in Healthy Volunteers“.

V letáku P24 (leták Harder), ktorý poskytuje informácie zo štúdie opísanej aj v abstraktoch PO078 (dôkaz P19) a 3003 (dôkaz P20), je navyše uvedená informácia o terminálnom polčase zlúčeniny rivaroxabán 9 až 12 hodín (časť Introduction) a informácia, že niektoré parametre (napr. ETP-peak) indikujú dlhotrvajúci farmakodynamický účinok danej zlúčeniny, čo naznačuje vhodnosť podávania jedenkrát denne (časť Conclusion). Zároveň je však nutné dodať, že v závere letáku je uvedené, že zlúčenina BAY 59-7939 je sľubným antikoagulanciom, ktorý si zaslúži ďalšie klinické skúšanie. V letáku je upresnené, že z 12 zdravých mužov,

bola zlúčenina BAY 59-7939 podávaná ôsmim z nich a štyria dostávali placebo. V poslednom odseku pred záverom je uvedené, že v zhode s ďalšími výsledkami štúdií vo fáze I (Kubitza) publikovanými v abstraktoch 3004 (dôkaz P14) a 3010 (dôkaz P18), faktor Xa bol inhibovaný v závislosti od dávky zlúčeniny BAY 59-7939, pričom maximálna inhibícia bola pozorovaná 2 hodiny po podaní (28 % po podaní 5 mg a 56 % po podaní 30 mg) a inhibícia faktora Xa úzko kolerovala s ETP, čo dokazujú hodnoty ETP-peak.

K predloženému letáku je nutné uviesť, že tento nie je označený žiadnym dátumom, teda nie je možné preukázať jeho zverejnenie. Zároveň je nutné dodať, že nikde na predložennom letáku nie je možné nájsť informáciu, že ide o leták, ktorý bol na konferencii prezentovaný. Hoci v dodatočne doloženom dokumente P23 je v programe konferencie konajúcej sa pred dátumom priority napadnutého patentu uvedené, že v pondelok 8.12.2003 boli k dispozícii letáky na pozretie v čase od 10:30 do 19:00 (str. 32) a prezentované v rovnakom čase, a že k abstraktu 3003 bol priložený leták „# 223-III“, nikde na dodatočne predložennom dôkaze P24 nie je takéto označenie uvedené, a teda nie je možné jednoznačne a bez pochybností konštatovať, že predložená verzia letáku bola na danej konferencii zverejnená. Dodatočne doložený dôkaz P24 tak nemožno považovať za priamy dôkaz spĺňajúci podmienku skoršieho stavu techniky.

Predmetom ochrany napadnutého patentu, tak ako to vyplýva z nezávislého patentového nároku 1, je použitie tablety s rýchlym uvoľňovaním zlúčeniny rivaroxabán (BAY 59-7939, resp. 5-chlór-N-({(5S)-2-oxo-3-4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)metyl)-2-tiofénkarboxamid) na výrobu liečiva na liečenie tromboembolickej poruchy, podávaného nie častejšie ako jedenkrát denne počas najmenej piatich po sebe idúcich dní, pričom uvedená zlúčenina má polčas zmeny plazmatickej koncentrácie 10 hodín alebo menej, keď sa podáva orálne ľudskému pacientovi, teda ide o medicínske použitie známej zlúčeniny.

Z opisu napadnutého patentu na str. 1 odsek 1 napadnutého patentu je zrejmé, že vynález definovaný v napadnutom patente súvisí s problematikou koagulácie krvi a tromboembolickými poruchami, kde kľúčovú úlohu zohráva faktor Xa (str. 1 odsek 2 napadnutého patentu). V stave techniky pred dátumom priority napadnutého patentu bol opísaný nový terapeutický prístup na liečbu a profylaxiu tromboembolických porúch, a to inhibovaním faktora Xa (str. 2 odsek 5 napadnutého patentu), pričom takýmto priamym inhibítorom faktora Xa, ktorý môže byť podávaný orálne, je rivaroxabán, teda zlúčenina 5-chlór-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)metyl)-2-tiofénkarboxamid, resp. zlúčenina (I), čo je zverejnené v dokumente WO 01/47919 a v článku zverejnenom pod DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x (str. 3 odsek 6 a str. 4 odsek 1 napadnutého patentu).

Na základe uvedeného je možné konštatovať, že patentový nárok 1 je formulovaný v zmysle rozhodnutia Veľkého sťažnostného senátu EPÚ č. G 5/83, teda ako použitie známej zlúčeniny na výrobu lieku na terapeutické použitie v definovanom režime dávkovania. Nárokovaný režim dávkovania predstavuje funkčný technický znak nároku v zmysle rozhodnutí Veľkého sťažnostného senátu EPÚ č. G 2/88 a G 6/88.

Napadnutý patent bol udelený pred vydaním rozhodnutia Veľkého sťažnostného senátu EPÚ č. G 2/08, ktorým bola tzv. švajčiarska definícia nároku zakázaná, avšak predmetné rozhodnutie nemá retrospektívny účinok, preto je nutné pri posudzovaní hmotnoprávnych podmienok aplikovať pravidlá posudzovania nárokov definovaných tzv. švajčiarskou definíciou.

V hlavnom patentovom nároku napadnutého patentu boli identifikované nasledujúce technické znaky:

- (1) použitie tablety s rýchlym uvoľňovaním zlúčeniny 5-chlór-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morfolinyl)fenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)metyl)-2-tiofénkarboxamid,
- (2) na výrobu liečiva na liečenie tromboembolickej poruchy,
- (3) podávaného nie častejšie ako jedenkrát denne počas najmenej piatich po sebe idúcich dní,
- (4) pričom uvedená zlúčenina má polčas zmeny plazmatickej koncentrácie 10 hodín alebo menej,
- (5) keď sa podáva orálne ľudskému pacientovi.

Predmetný terapeutický účinok, teda funkčný technický znak nároku, ktorého súčasťou je liečenie tromboembolickej poruchy (klinický prínos), zahŕňa v zmysle výkladu termínov/znakov v opise vynálezu v odseku 3 na str. 5 napadnutého patentu terapeutickú a/alebo profylaktickú liečbu tromboembolických porúch. Bez akýchkoľvek pochybností je možné konštatovať, že aby bola liečba účinná, musí byť okrem klinického prínosu aj bezpečná, teda nesmie vykazovať neprijateľné vedľajšie účinky, preto pri posudzovaní

musia byť brané do úvahy oba aspekty znaku „liečenie“, teda účinnosť aj bezpečnosť (pozri rozhodnutie EPÚ č. T 2506/12).

Pri posudzovaní vynálezcovskej činnosti úrad postupoval v zmysle zásad metódy „problém – riešenie“, na základe ktorej je v maximálnej možnej miere zachovaná objektivita v procese hodnotenia tohto kritéria patentovateľnosti, t. j. hodnotenie vynálezcovskej činnosti na základe stanovenia objektívneho technického problému. Vlastný postup hodnotenia vynálezcovskej činnosti na základe tejto metódy je možné rozdeliť na nasledujúce časti:

- identifikácia dokumentu predstavujúceho najbližší stav techniky,
- definovanie objektívneho technického problému, ktorý mal byť vyriešený napadnutým patentom na základe technických účinkov dosiahnutých technickými znakmi napadnutého patentu, ktoré sú rozdielne od technických znakov predmetu definovaného v dokumente najbližšieho stavu techniky,
- posúdenie, či predmetné riešenie napadnutého patentu je, resp. nie je zrejme pre odborníka v danej oblasti techniky na základe stavu techniky a objektívneho technického problému.

Otázka vynálezcovskej činnosti sa posudzuje z pohľadu odborníka v danej oblasti techniky. Pojem „odborník“ má byť chápaný tak, že ide o osobu vzdelanú v danej oblasti techniky, ktorá disponuje priemernými vedomosťami a zručnosťami v tejto oblasti a uvedomuje si, čo patrí k bežným všeobecným vedomostiam v danej oblasti techniky v relevantnom čase (T 4/98; T 143/94; T 426/88). Informácie uvedené v základných učebniciach a monografiách sú považované za bežné všeobecné vedomosti odborníka (T 171/84). Ak takéto učebnice obsahujú odkazy na ďalšie články, ktoré sa zaoberajú špecifickým problémom, tieto sú tiež považované za všeobecné vedomosti (T 206/83). V špeciálnych prípadoch aj články publikované v odborných časopisoch môžu predstavovať všeobecné vedomosti (T 595/90). Predpokladá sa tiež, že odborník má prístup ku všetkému, čo tvorí stav techniky, ďalej má k dispozícii pre relevantnú oblasť techniky bežné prostriedky a schopnosti na vykonávanie rutínnej práce a experimentovania a zúčastňuje sa na neustálom rozvoji v tejto oblasti techniky (T 774/89; T 817/95), avšak nedisponuje tvorivými schopnosťami. Odborník je rovnako schopný na podnet hľadať návrhy na riešenie aj v príbuzných alebo všeobecných oblastiach techniky (T 176/84; T 560/89). Ak má úloha komplexný charakter, môže byť pri hodnotení vynálezcovskej činnosti, resp. zrejmosti, fiktívna osoba „odborníka“ reprezentovaná skupinou odborníkov rôzneho odborného zamerania (T 164/92; T 986/96). V predmetnom prípade je odborníkom skupina odborníkov tvorená lekárom, klinickým farmakológom a/alebo medicínskym chemikom a farmaceutickým technológom, všetci z oblasti antitrombotík.

Vzhľadom na uvedenú definíciu nie je možné súhlasiť s názorom navrhovateľa, že odborník v danej oblasti techniky by nespochybňoval testovacie metódy opísané v štúdiu Harder z dôvodu, že odborník pracujúci v oblasti antikoagulačnej liečby je schopný analyzovať a interpretovať výsledky testov bežne používaných v danej oblasti, ako aj ich grafické zobrazenie, a to bez vynaloženia tvorivého úsilia.

Zo str. 1 opisu napadnutého patentu je zrejmé, že koagulácia krvi je obranný mechanizmus organizmu, ktorý rýchlo a spoľahlivo pomáha zablokovať poruchy v stenách krvných ciev. Hemostáza po poškodení krvných ciev sa uskutočňuje hlavne koagulačným systémom, v ktorom je spustená enzymatická kaskáda komplexných reakcií plazmatických proteínov, pričom pri koagulácii krvi sa tradične rozlišujú vnútorné a vonkajšie dráhy, ktoré končia spoločnou reakčnou dráhou. Kľúčovú úlohu pri tom zohráva faktor Xa, ktorý sa vytvára z proenzýmového faktora X, pretože spája tieto dve koagulačné dráhy. Aktivovaná serínová proteáza Xa štiepi protrombín na trombín. Výsledný trombín následne štiepi fibrinogén na fibrín, vlákniť/gélový koagulant. Trombín je okrem toho potenciálnym efektorom agregácie krvných doštičiek, ktorá pravdepodobne významne prispieva k hemostáze. Zo str. 2 opisu napadnutého patentu je ďalej zrejmé, že antikoagulanciá, ako heparín a antagonisti vitamínu K, používané pred dátumom prednosti napadnutého patentu, majú rôzne a často závažné nedostatky, pričom nedávno bol opísaný nový terapeutický prístup na liečbu a profylaxiu tromboembolických porúch, a to inhibovaním faktora Xa. Na zvieracích modeloch sa preukázalo, že rôzne peptidové ako aj nepeptidové zlúčeniny sú účinné ako inhibítory faktora Xa.

Z dôkazov predložených navrhovateľom, ako aj z podporných dokumentov predložených majiteľom, vyplýva, že v čase priority napadnutého patentu boli v stave techniky dostupné len výsledky štúdií s rivaroxabánom vo fáze I klinického skúšania alebo predklinického skúšania.

Navrhovateľ v odôvodnení návrhu na zrušenie neoznačil explicitne žiaden dokument ako dokument predstavujúci najbližší stav techniky, iba konštatoval, že výsledky štúdie uvedené v abstraktoch 3004 (dôkaz P14) a PO080 (dôkaz P15) poskytujú odborníkovi všetky informácie, ktoré potrebuje na preskúšanie konkrétneho dávkovania, preto pri stanovení dávkovej schémy (veľkosť jednotlivej dávky, spôsob, čas a frekvencia podávania) by v klinickej štúdii vo fáze II vychádzal z podmienok popísaných v abstraktoch z klinickej štúdie vo fáze I. Navrhovateľ argumentáciu opieral aj o abstrakty PO078 (dôkaz P19) a 3003 (dôkaz P20) opisujúce rovnakú placebo kontrolovanú randomizovanú klinickú štúdiu a uviedol, že je z nich zrejмый dlhotrvajúci terapeutický účinok zlúčeniny BAY 59-7939 už po jednom podaní, čo naznačuje, že zlúčenina BAY 59-7939 je vhodná na použitie ako antitrombotikum vzhľadom na veľké terapeutické okno potenciálne vedúce k možnému zníženiu počtu denných dávok. V stanovisku k vyjadreniu majiteľa navrhovateľ za dokument predstavujúci najbližší stav techniky označil leták Harder (dôkaz P24), resp. aj rovnaké štúdie prezentované v abstraktoch z dôkazov P19 a P20, pretože podľa neho opisujú tri znaky patentového nároku 1 napadnutého patentu, a to (1) použitie rivaroxabánu, (2) na výrobu liečiva na perorálne liečenie tromboembolickej poruchy a najmä (3) podávanie jedenkrát denne, teda znak, ktorý v štúdii Kubitz (dôkazy P14 a P15) chýba.

Dokument predstavujúci najbližší stav techniky, ktorý je základom pre posúdenie otázky zrejmosti v zmysle rozhodnutia sťažnostného senátu EPÚ č. T 606/89 by mal patriť do rovnakej alebo príbuznej oblasti techniky ako napadnutý patent, mať podobný cieľ, účel alebo technický účinok, zodpovedať podobnému použitiu a mať s napadnutým patentom čo najviac spoločných znakov. Dokument predstavujúci najbližší stav techniky predstavuje teda dokument, ktorý by si vynálezca/odborník v danej oblasti pre dosiahnutie cieľa (vyriešenie predmetného technického problému) vybral ako najslubnejší východiskový bod, pretože rieši rovnaký technický problém ako vynález/napadnutý patent.

V súvislosti so stanovením dokumentu najbližšieho stavu techniky je potrebné uviesť, že v napadnutom patente je na str. 3 v prvom odseku konštatované, že výhodnou cestou podávania liečiva je orálne podávanie a žiaduci je menej častý dávkový režim. Predovšetkým je preferované orálne podávanie jedenkrát denne kvôli priaznivému pohodliu pre pacienta a kvôli dodržiavaniu liečby. Dosiahnuť tento cieľ je však v závislosti od špecifického správania a špecifických vlastností liečiva, najmä od jeho polčasu zmeny plazmatickej koncentrácie, niekedy problematické. V štvrtom odseku na rovnakej strane napadnutého patentu je konštatované zistenie, že u pacientov bola po orálnom podávaní priameho inhibítora faktora Xa rivaroxabánu s polčasom zmeny plazmatickej koncentrácie 10 hodín alebo menej jedenkrát denne v porovnaní so štandardnou terapiou preukázaná účinnosť a zároveň taká účinnosť ako po podávaní dvakrát denne (bid).

Po preskúmaní všetkých namietaných dokumentov, ich cieľov/účelov, účinkov alebo použití, ako aj ich technických znakov je potrebné konštatovať, že ani jeden z dokumentov nezverejňuje klinické štúdie vo fáze II alebo III vývoja rivaroxabánu. Keďže pri vývoji liečiv je štandardne zachovaná istá nevyhnutná postupnosť zaradenia zlúčeniny do jednotlivých fáz vývoja, klinickým štúdiám vo fáze II alebo III predchádzajú klinické štúdie vo fáze I, ktoré sú už uskutočňované na ľudských jedincoch, a ktorým predchádzajú predklinické štúdie na zvieratách. Vzhľadom na uvedené bude v predmetnom prípade najbližším stavom techniky dokument, ktorý zverejňuje klinické štúdie vo fáze I s rivaroxabánom, preto by odborník v danej oblasti techniky nepovažoval za najlepší východiskový bod pre dosiahnutie cieľa definovaného v napadnutom patente namietaný dokument P8 a P11, ktorý zverejňuje výsledky predklinických, in vitro a in vivo štúdií na zvieračích modeloch, ako ani všeobecné alebo súhrnné informácie zverejnené v dôkazoch P13, P16 a P22 alebo v namietanom dokumente P12, ktorý len definuje zlúčeninu rivaroxabán.

Ako vyplýva z detailného rozboru namietaných dokumentov tvoriacich skorší stav techniky, informácie o klinických štúdiách s rivaroxabánom vo fáze I sú zverejnené v dôkazoch P14, P15, P17, P18, P19, P20 a P26 pričom najviac spoločných technických znakov s napadnutým patentom je zverejnených v namietanom dokumente P14.

Ako bolo uvedené pri rozbere dokumentov, v namietaných dokumentoch P14 a P15, ktoré sú takmer identické, je opísaná rovnaká randomizovaná, jednoducho zaslepená a placebo kontrolovaná klinická štúdia vo fáze I s rivaroxabánom, priamym inhibítorom faktora Xa vo vývoji na prevenciu a liečenie

tromboembolických porúch. Danou štúdiou bola sledovaná farmakodynamika, bezpečnosť a farmakokinetika viacnásobne sa zvyšujúcich dávok rivaroxabánu, kedy orálne dávky 5 mg jedenkrát, dvakrát alebo trikrát denne alebo 10, 20 alebo 30 mg dvakrát denne boli počas piatich dní podávané s jedlom zdravým jedincom. Záverom štúdie bolo okrem iného konštatovanie, že bolo preukázané, že rivaroxabán má predvídateľnú farmakodynamiku v závislosti od dávky a farmakokinetiku bez náznakov a symptómov krvácania a orálne podanie bolo bezpečné a dobre tolerované v dávkach až do 30 mg dvakrát denne.

Nie je možné súhlasiť s názorom navrhovateľa, že dokumenty P19 a P20 (abstrakty štúdie Harder) predstavujú najbližší stav techniky z dôvodu, že cieľom štúdie Harder bolo vyhodnotiť účinnosť rivaroxabánu na tvorbu trombínu, kedy 12 dobrovoľníkov dostalo iba jednú dávku 5 alebo 30 mg a záverom štúdie bolo zhodnotenie, že rivaroxabán účinne inhibuje tvorbu trombínu vnútornou aj vonkajšou cestou, pričom tu chýbajú akékoľvek údaje farmakokinetických parametrov. Výsledky uvedené v tabuľke, na ktorú poukázal navrhovateľ, nepodávajú relevantnú informáciu, ktorá by korelovala s klinickou účinnosťou a bezpečnosťou u pacientov. Preto by odborník vychádzajúc z parametrov testovaných v štúdii Harder nebol schopný vysloviť predpovede týkajúce sa frekvencie podávania rivaroxabánu pacientom a nepovažoval by dokument P19 alebo P20 za najlepší východiskový bod pre dosiahnutie cieľa definovaného v napadnutom patente.

Vzhľadom na to, že v štúdii opísanej v abstraktoch dokumentov P14, resp. P15 sú sledované parametre nevyhnutné na nastavenie režimu dávkovania liečiva v ďalších fázach vývoja liečiva, teda zaoberajú sa stanovením farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti podávania rivaroxabánu, odborník v oblasti by považoval namietaný dokument P14 za najslubnejší východiskový bod pre vyriešenie technického problému vynálezu definovaného v napadnutom patente (bezpečné, účinné a pre pacienta pohodlné podávanie rivaroxabánu), a preto je nutné považovať ho za dokument predstavujúci najbližší stav techniky pre predmet riešenia hlavného patentového nároku. Uvedený záver súhlasí aj s názorom navrhovateľa z odôvodnenia návrhu na zrušenie, kde uviedol, že výsledky dosiahnuté v predmetnej štúdii (dôkazy P14 a P15) boli z hľadiska nedostatkov doterajších spôsobov liečby opísaných v napadnutom patente veľmi sľubné, a preto predstavovali vysokú motiváciu na detailnejšiu analýzu účinnosti zlúčeniny BAY 59-7939 v liečbe pacientov trpiacich tromboembolickou poruchou. Podľa navrhovateľa výsledky štúdie odborníkovi poskytujú všetky informácie, ktoré potrebuje na preskúšanie konkrétneho dávkovania, preto pri stanovení dávkovej schémy (veľkosť jednotlivej dávky, spôsob, čas a frekvencia podávania) v klinickej štúdii vo fáze II by vychádzal z podmienok popísaných v abstraktoch z klinickej štúdie vo fáze I.

Namietaný dokument P14, ako bolo uvedené pri rozbere namietaných dokumentov, sa týka klinickej štúdie rivaroxabánu vo fáze I, v ktorej boli 64 zdravým mužom v randomizovanej, jednoducho zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii podávané viacnásobne zvyšujúce sa orálne dávky rivaroxabánu. Nikde v abstrakte nie je zverejnené, že orálnou formou podávania boli tablety, a už vôbec nie tablety s rýchlym uvoľňovaním rivaroxabánu a nie je tu ani zverejnený klinický prínos podávania tablety s rýchlym uvoľňovaním rivaroxabánu v dávkovom režime jedenkrát denne na liečenie alebo prevenciu tromboembolických ochorení. V namietanom dokumente P14 teda nie je zverejnený znak patentového nároku 1, a to použitie tablety s rýchlym uvoľňovaním rivaroxabánu a znak 3, podávanie nie častejšie ako jedenkrát denne počas najmenej piatich po sebe idúcich dní na liečenie tromboembolickej poruchy, čo v konečnom dôsledku spolu predstavuje funkčný technický znak nároku definujúci dávkový režim, pretože vlastnosti dávkovej formy súvisiace s rýchlosťou uvoľňovania liečiva a frekvencia dávkovania sú funkčne prepojené. Predmetnými technickými znakmi, ktorými sa riešenie definované v patentovom nároku 1 napadnutého patentu odlišuje od dokumentu najbližšieho stavu techniky je dosiahnutý jediný technický účinok, a to poskytnutie účinnej a bezpečnej liečby pacientov a objektívnym technickým problémom je teda poskytnutie bezpečného, účinného a pre pacienta pohodlného dávkového režimu rivaroxabánu na preventívnu a terapeutickú liečbu tromboembolickej poruchy. K poznámke navrhovateľa o nutnosti zahrnúť otázku pohodlia pre pacienta do objektívneho technického problému je nutné dodať, že otázka pohodlia pre pacienta je úzko prepojená a súvisiaca s dávkovým režimom, ktorého hlavným cieľom je zabezpečiť účinnú a bezpečnú preventívnu a terapeutickú liečbu. Z experimentálnej časti napadnutého patentu je zrejmé, že uvedený technický problém bol v napadnutom patente skutočne vyriešený, čo preukazujú výsledky účinnosti na str. 8 a výsledky bezpečnosti na str. 9 napadnutého patentu.

Pre posúdenie splnenia podmienky vynálezcovskej činnosti vzhľadom na stav techniky a vzhľadom na definovaný objektívny technický problém je ďalej potrebné určiť, či by odborníkovi v danej oblasti techniky bolo vyriešenie objektívneho technického problému zrejmé z dokumentu P14 samotného alebo v kombinácii s ktorýmkoľvek z namietaných dokumentov predstavujúcich relevantný stav techniky pred dátumom prednosti napadnutého patentu.

Navrhovateľ v predložennom návrhu uviedol, že v stave techniky boli z dokumentu P13 odborníkovi zrejmé nesporné výhody priamej inhibície faktora Xa v porovnaní s doterajšími spôsobmi liečby tromboembolických porúch, konkrétne ich vyššia účinnosť, dlhšie trvajúci účinok, s ohľadom na ktorý sa ponúka možnosť menej častého dávkovania a veľké terapeutické okno podporujúce záver o dobrom bezpečnostnom profile týchto zlúčenín. Navrhovateľ ďalej uviedol, že tablety s rýchlym uvoľňovaním sú primárne používané v klinických skúškach vo fáze I, preto je tento znak podľa neho nepriamo zverejnený aj v dokumente P14 a dodal, že na tomto znaku nemôže byť založený vynálezcovský krok aj vzhľadom na namietaný dokument P16, kde je uvedené, že tableta je najpoužívanejšou liekovou formou.

Podľa navrhovateľa aj zo štúdie opísanej v abstrakte PO081 z dokumentu P17 bolo známe, že liečivo BAY 59-7939 sa môže formulovať ako tableta, a že tablety boli v danej štúdii úspešne testované, pretože z výsledkov štúdie, podľa ktorých bol nástup účinku zaznamenaný 1 až 2 hodiny po podaní tabliet, vyplýva, že boli použité tablety s rýchlym uvoľňovaním.

Navrhovateľ uviedol, že odborník by bol motivovaný pokračovať s rivaroxabánom vo fáze II skúšania s tabletou s rýchlym uvoľňovaním vzhľadom informácie zverejnené v namietaných dokumentoch P17 a P18 (excelentný bezpečnostný profil rivaroxabánu a maximálne inhibičné účinky dosiahnuté v rozmedzí 1 až 2 hodín) a P19 a P20 (dlhotrvajúci účinok rivaroxabánu po jedinom podaní a veľké terapeutické okno) a dodal, že zo stavu techniky sú predvídateľné aj farmakologické vlastnosti rivaroxabánu a z výsledkov štúdií vo fáze I je odborníkovi zrejmé, že rivaroxabán má pri perorálnom podaní vo forme tablety alebo roztoku rýchly nástup účinku a poskytuje predvídateľné antikoagulačné účinky pri výbornom bezpečnostnom profile, kedy pri žiadnej dávke nedochádza k predĺženiu času krvácania, pričom antitrombotický účinok je vyvolaný potlačením tvorby trombínu, inhibičný účinok trvá 12 hodín alebo až 24 hodín pri podaní jednej dávky 30 mg. Podľa navrhovateľa klinické štúdie popísané v stave techniky preukázali bezpečnosť podávania rivaroxabánu v rozmedzí dávok 5 mg až 30 mg.

Pri hodnotení zrejmosti, resp. nezrejmosti vynálezu sa skúma, či **by** (would) pred dátumom práva prednosti odborník, s ohľadom na stav techniky v danom čase, zrejmým spôsobom dospel k riešeniu (**nie či by mohol dospieť k riešeniu** - could), ktoré spadá do rozsahu posudzovaného patentového nároku (tzv. „could-would approach“ - pozri rozhodnutia EPÚ č. T 2/83; T 257/98; T 35/04).

K tvrdeniam navrhovateľa o zrejmosti napadnutého riešenia je potrebné uviesť, že vychádzajúc z namietaného dokumentu P14 ako dokumentu najbližšieho stavu techniky, kde je uvedené, že rivaroxabán je priamy inhibítor faktora Xa vyvíjaný na preventívnu a terapeutickú liečbu tromboembolických porúch, by odborník v danej oblasti techniky zrejme mal všeobecné očakávania, že daná zlúčenina by mohla byť klinicky účinná na predmetnú indikáciu, keďže sú tu zverejnené predbežné priaznivé výsledky ohľadom jej bezpečnosti po podaní zdravým subjektom. Vzhľadom na uvedené úrad nerozporuje, že odborník v danej oblasti by postúpil vo vývoji rivaroxabánu a začal by klinické skúšania vo fáze II (could).

Otázka zrejmosti, resp. nezrejmosti napadnutého riešenia však súvisí s odpovedaním na otázku, či by priemerný odborník v danej oblasti techniky bol motivovaný a mal odôvodnené očakávania (would) klinického úspechu použitím špecifického dávkového režimu definovaného v patentovom nároku 1 napadnutého patentu, teda podaním dávky s rýchlym uvoľňovaním rivaroxabánu nie častejšie ako jedenkrát denne počas najmenej piatich po sebe idúcich dní pacientom, teda subjektom so zvýšeným rizikom tromboembolickej poruchy. Je potrebné zodpovedať otázku, či je v doterajšom stave techniky zverejnené také poučenie, náznak, odporúčenie alebo návod, ktorý by odborníka, čeliaceho danému objektívnemu technickému problému, podnietil zmeniť alebo upraviť najbližší stav techniky na základe tohto poučenia tak, aby dospel k riešeniu, ktoré spadá do rozsahu posudzovaného patentového nároku, a teda k výsledku alebo účinku, ktorý bol dosiahnutý vynálezom. Otázkou nie je, či odborník k vynálezu mohol dospieť, ale či by k nemu dospel, pretože ho k tomu nabádal doterajší stav techniky v očakávaní vyriešenia objektívneho technického problému (could-would princíp).

Navrhovateľ v odôvodnení návrhu na zrušenie tvrdil, že napadnutý patent sa od stavu techniky odlišuje iba tým, že rivaroxabán je podávaný vo forme tabliet jedenkrát denne, čo však už bolo v stave techniky, konkrétne v dôkaze P18 popísané, pričom v spojení so všeobecnými vedomosťami z neho nepriamo vyplýva aj to, že účinná látka by sa skúmala vo fáze II primárne vo forme tabliet s rýchlym uvoľňovaním.

Vychádzajúcej z detailného rozboru namietaných dokumentov nie je možné súhlasiť s navrhovateľom, že priemerný odborník v danej oblasti techniky by na základe informácií zverejnených v namietaných dokumentoch bol motivovaný vykonať klinické skúšanie podávania rivaroxabánu s rýchlym uvoľňovaním jedenkrát denne u pacientov z nasledujúcich dôvodov.

Abstrakt dokumentu najbližšieho stavu techniky P14 sa týka klinického skúšania vo fáze I na zdravých dobrovoľníkoch, t. j. v čase do dátumu priority napadnutého patentu nebolo v stave techniky zverejnené, že rivaroxabán bol účinný a bezpečný po podaní pacientom, teda subjektom, ktorí potrebujú terapeutickú alebo preventívnu antikoagulačnú liečbu. Navrhovateľ nepredložil žiadny dôkaz svedčiaci o opaku. V stave techniky pred dátumom priority boli dostupné len údaje zo štúdií na zvieratách a z klinických skúšaní vo fáze I na zdravých subjektoch (dôkazy P8, P11, P14/P15, P17/P18, P19/P20) a o tom, že rivaroxabán vo vývoji postúpil do fázy II klinických skúšaní vzhľadom na sľubné výsledky fázy I klinického skúšania, ako to vyplýva aj z dôkazov predložených navrhovateľom:

- abstrakty rovnakej štúdie z dokumentov P19 a P20 prezentujú výsledky štúdie na zdravých dobrovoľníkoch, ktoré naznačujú, že zlúčenina BAY 59-7939 účinne inhibuje tvorbu trombínu vnútornou aj vonkajšou cestou,
- abstrakty rovnakej štúdie z dokumentov P17 a P18 prezentujú výsledky štúdie na zdravých dobrovoľníkoch, ktoré naznačujú, že zlúčenina BAY 59-7939 poskytuje predvídateľnú antikoaguláciu s výborným bezpečnostným profilom,
- klinický význam výsledkov viacerých štúdií na zvieracích modeloch prezentovaných v namietanom dokumente P11 musí byť preskúmaný, pričom v článku je naznačené, že na základe sily, selektivity a účinkov môže zlúčenina BAY 59-7939 ponúknuť bezpečnú a účinnú orálnu terapiu v prevencii a liečbe arteriálnej a žilovej trombózy,
- v článku z dokumentu P26 spoločnosť majiteľa informuje o klinickom testovaní účinnej látky BAY 59-7939 zabraňujúcej vzniku krvných zrazenín, pričom zistenia zo štúdií naznačujú, že zlúčenina BAY 59-7939 je bezpečná a dobre tolerovaná a jej účinok je predvídateľný. V danom článku je konštatované len to, že nová zlúčenina BAY 59-7939 už preukázala svoju účinnosť a bezpečnosť v prvej fáze klinického skúšania a od roku 2004 bola zahrnutá do štúdií na stanovenie optimálnej dávky. Uvedené je odrazovým mostíkom do záverečnej fázy pred uvedením na trh, kde bude musieť zlúčenina v štúdiách vo fáze III preukázať, že je aspoň taká účinná a bezpečná ako liečivá, ktoré sa v súčasnosti používajú na prevenciu a liečbu trombózy. Zároveň je v závere uvedené, že vedci spoločnosti majiteľa majú malé pochybnosti, že táto posledná prekážka bude prekonaná.

Vychádzajúc z uvedeného, boli v čase pred prioritou napadnutého patentu dostupné len informácie o prebiehajúcich skúškach vo fáze II, čo však neznamená automatické zverejnenie účinného a bezpečného podávania rivaroxabánu pacientom, preto vyriešenie objektívneho technického problému zahŕňa poskytnutie dávkového režimu rivaroxabánu po prvý krát u pacientov – teda ide o prvú indikáciu rivaroxabánu v medicíne.

V nadväznosti na uvedené je nutné uviesť, že v prípade antikoagulačnej liečby, by bol odborník v danej oblasti techniky veľmi opatrný pri stanovovaní prvého dávkového režimu pre zlúčeninu, ktorá ešte nebola podávaná pacientom so zvýšeným rizikom tromboembólie, u ktorých je vysoké riziko ako krvácania tak i trombózy v závislosti od dávky liečiva. Výber zdravých dobrovoľníkov pre klinickú štúdiu vo fáze I je podriadený otázke bezpečnosti v súvislosti s rizikom krvácania, preto by odborník bol opatrný a nespoliehal sa na skutočnosť, že pri skúmaní farmakokinetiky a farmakodynamiky zlúčeniny vo vývoji nebolo pozorované krvácanie pri konkrétnom dávkovom režime, a to aj z toho dôvodu, že v stave techniky, napr. v dokumente B8-13 (str. 68 a 69), boli dostupné informácie, že napriek pozitívnym výsledkom štúdie s razaxabánom – priamym inhibítorom faktora Xa vyvíjaným spoločnosťou majiteľa, sa v štúdii vo fáze II objavili početné prípady krvácania, čo len potvrdzuje to, že úspešné závery klinických skúšaní vo fáze I neznamenajú automatický úspech aj v ďalších fázach skúšania.

Uvedené vyplýva aj z vyjadrenia majiteľa, že v čase pred prioritou napadnutého patentu, bol vývoj ďalších inhibítorov faktora Xa (razaxabán, fidexabán, idraparinux) prerušený z dôvodu krvácania v klinických štúdiách vo fáze II, a to napriek pozitívnym výsledkom vo fáze I vývoja. Navrhovateľ nepredložil dôkaz, na základe ktorého by bolo možné konštatovať, že niektorá z vyššie uvedených vyvíjaných zlúčenín – inhibítorov faktora Xa, by bola u pacientov účinná a bezpečná. Nie je možné súhlasiť ani s argumentom navrhovateľa z jeho stanoviska, že odborník by vzhľadom na neúspechy štúdií s konkurenčnými priamymi inhibítormi Xa (krvácanie) neuprednostnil dávkovanie dvakrát alebo trikrát denne, keďže práve takáto frekvencia podávania viedla k fatálnym následkom u pacientov, pretože ide o štrukturálne odlišné molekuly s rozdielnymi farmakokinetickými parametrami a neexistuje žiaden všeobecný návod v doterajšom stave techniky ani dôkaz hovoriaci o vzťahu medzi konkurenčnými priamymi inhibítormi faktora Xa, čo sa týka ich dávkovania a frekvencie podávania, ktorý by predstavoval jednotný návod na dizajn klinických štúdií bez zohľadnenia štruktúry molekuly a s ňou súvisiacimi farmakokinetickými a farmakodynamickými parametrami.

Podstatná informácia pre odborníka v danej oblasti techniky pred dátumom priority napadnutého patentu bola, že po podaní razaxabánu pacientom boli zaznamenané prípady masívneho krvácania a skutočnosť, kedy bolo oficiálne oznámené ukončenie vývoja razaxabánu je pre posúdenie vynálezcovskej činnosti napadnutého patentu bezpredmetné.

Ďalej je nutné zdôrazniť, že terapeutické okno rivaroxabánu nebolo pred dátumom priority napadnutého patentu známe, avšak vo všeobecnosti odborník v danej oblasti vedel, že v prípade antikoagulačných liečiv môže byť toto okno úzke vzhľadom na to, že rovnaký regulačný mechanizmus je zodpovedný za terapeutický účinok (antikoagulačný účinok) aj za nežiadúci účinok krvácania (udržiavanie hemostázy – str. 1 odsek 3 napadnutého patentu), a preto kolísanie v koncentrácii liečiva môže viesť ku krvácaniu alebo naopak tromboembólii. Vzhľadom na uvedené by odborník v danej oblasti techniky postupoval opatrne a vychádzal by z dostupných informácií v stave techniky, teda zo zverejneného polčasu 4 až 6 hodín (dôkaz P14) a v súlade so všeobecnými znalosťami v danej oblasti techniky súvisiacimi so stanovovaním dávkového režimu, ako je uvedené napr. na str. 3 odsek 2 napadnutého patentu (*„Keď sa liečivo aplikuje v množstve nie väčšom než je terapeuticky účinné množstvo, čo je zvyčajne preferované, aby sa minimalizovalo vystavenie pacienta liečivu s cieľom zabrániť potenciálnym vedľajším účinkom, liečivo sa musí podávať približne pri každom polčase zmeny (pozri napríklad: Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer v „Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications“, 3rd Edition, Lea and Febiger, Philadelphia 1995, str. 83“)*), alebo na str. 89 posledný odsek dokumentu B8-16 predloženého majiteľom (*„Pre liečivá s polčasom medzi 30 minút a 8 hodín sú hlavnými faktormi terapeutický index a výhody dávkovania, liečivo s veľkým terapeutickým indexom stačí podávať raz za 1 až 3 polčasy a liečivo s malým terapeutickým indexom musí byť podávané približne každý polčas alebo častejšie“*). Vzhľadom na tieto skutočnosti je možné uzavrieť, že odborník v danej oblasti techniky, vychádzajúc z namietaného dokumentu P14 a všeobecných znalostí v danej oblasti, by skôr uvažoval o podávaní rivaroxabánu dvakrát alebo trikrát denne alebo by zvažoval dávkovú formu s postupným uvoľňovaním liečiva pre dosiahnutie účinnosti v celom požadovanom úseku, ale aj bezpečnosti. K argumentu navrhovateľa, že z namietaného dokumentu P13 je zrejmé, že terapeutické okno priamych inhibítorov faktora Xa je veľké, čo podporuje záver o dobrom bezpečnostnom okne týchto zlúčenín, a že šírka terapeutického okna priamych inhibítorov faktora Xa bola známa zo štúdií s razaxabánom (odkaz na dôkaz B23), pričom zlúčeniny tejto triedy (antikoagulanciá vo všeobecnosti) majú spoločné vlastnosti, je nutné uviesť, že dokument P13 je prehľadový článok zverejnený štyri roky pred dátumom priority napadnutého patentu, kde sú zhrnuté dáta z predklinických štúdií prvých kandidátskych zlúčenín z triedy priamych inhibítorov faktora Xa, kde rivaroxabán nebol zahrnutý. Informácie, na ktoré sa odvolával navrhovateľ, sa týkajú priamych inhibítorov faktora Xa všeobecne bez uvedenia akýchkoľvek konkrétnych kvantitatívnych údajov pre rivaroxabán (výhody priamych inhibítorov faktora Xa v porovnaní s konvenčnou terapiou, ako relatívne veľké terapeutické okno medzi antitrombotickou účinnosťou a tendenciou krvácania bolo konštatované autormi článku na základe výsledkov štúdie na zvieracích modeloch so zlúčeninou YM-60828). Odborník v oblasti by preto na základe týchto všeobecných a viac menej špekulatívnych záverov nemal odôvodnené očakávanie, že rivaroxabán by vykazoval dlhotrvajúcu účinnosť a dostatočne široké terapeutické okno, ktoré by umožnilo jeho podávanie jedenkrát denne v tablete s rýchlym uvoľňovaním. Z dokumentu B23, na ktorý sa odvolával navrhovateľ, vyplýva, že výskumný tím bol sklamaný zo zistenia, že terapeutické okno razaxabánu bolo dosť úzke s krehkou rovnováhou medzi antikoaguláciou a krvácaním, ktorá je charakteristická pre antikoagulanciá ako také.

Vzhľadom na uvedené je potrebné konštatovať, že pre odborníka v danej oblasti techniky by bez vynaloženia vynálezcovského úsilia nebolo zrejmé, že by pri známom krátkom polčase rozpadu rivaroxabánu bolo jeho podávanie jedenkrát denne v tablete s rýchlym uvoľňovaním účinné a bezpečné, naopak takýto úspech by neočakával.

Navyše z návrhu štúdie na zdravých subjektoch z dokumentu P14 je pre odborníka zrejmý zámer podávania dvakrát až trikrát denne, keďže všetky zvyšujúce sa dávky od 5 do 30 mg boli podávané dvakrát denne. Jedine počiatočná dávka 5 mg bola podaná jedenkrát denne pravdepodobne z bezpečnostných dôvodov ako úvodná dávka, ktorá bola prvý krát podaná zdravým dobrovoľníkom.

Taktiež z informácie uvedenej v namietanom dokumente P14, na ktorú poukázal navrhovateľ, že zlúčenina BAY 59-7939 vykazovala maximálnu koncentráciu po 2,5 až 4 hodinách, a že štúdia preukázala bezpečnosť podávania rivaroxabánu v rozmedzí 5 až 30 mg, by odborníka v oblasti nevedlo k úvahe o bezpečnosti a účinnosti rivaroxabánu po podaní pacientom, pretože v čase priority napadnutého patentu nebolo známe, ktoré farmakodynamické skúšky sú potrebné na preukázanie dosiahnutia klinickej účinnosti a bezpečnosti rivaroxabánu u pacientov, keďže toto môže byť preukázané len v klinických skúškach na pacientoch. Vzhľadom na to, že farmakodynamické testovanie rivaroxabánu bolo uskutočnené na zdravých subjektoch, odborník v danej oblasti techniky by za relevantné a jednoznačné považoval len zistenie, že rivaroxabán priamo a selektívne inhibuje faktor Xa.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti nie sú akceptovateľné ani argumenty navrhovateľa, že rivaroxabán je podľa dokumentu P11 veľmi účinný liek, ktorý nezvyšuje riziko krvácania, že vzhľadom na excelentný bezpečnostný profil zlúčeniny a predikovateľné antikoagulačné účinky opísané v dokumentoch P17 a P18 by bol odborník motivovaný pokračovať s rivaroxabánom vo fáze II skúšania s tabletou s rýchlym uvoľňovaním vzhľadom na maximálne inhibičné účinky dosiahnuté v rozmedzí 1 až 2 hodín, a že aj základný patent (dôkaz P8) na rivaroxabán implicitne počíta s možnosťou dávkovania rivaroxabánu jedenkrát denne.

V namietaných dokumentoch P8 a P11, ako už bolo uvedené, sú prezentované výsledky predklinických štúdií s rivaroxabánom na zvieracích modeloch, teda ani základný patent (dôkaz P8) neuvádza režim dávkovania rivaroxabánu, pretože poskytuje len všeobecnú informáciu pre celú skupinu nárokových zlúčenín a v namietaných dokumentoch P13 a P26 sú zverejnené výsledky vývoja antikoagulancií, ktoré by odstránili nevýhody konvenčnej liečby. Z informácií, že výsledky štúdie naznačujú, že zlúčenina BAY 59-7939 môže byť vysoko účinnou v prevencii arteriálnej a žilovej trombózy, že zlúčenina BAY 59-7939 môže ponúknuť bezpečnú a účinnú orálnu terapiu v prevencii a liečbe arteriálnej a žilovej trombózy, pričom predmetná zlúčenina sa v súčasnosti podrobuje klinickému skúšaniu (dokument P11), a že zlúčenina BAY 59-7939 bola od roku 2004 zahrnutá do štúdií na stanovenie optimálnej dávky, čo je odrazovým mostíkom do záverečnej fázy pred uvedením na trh, kde bude musieť v štúdiách vo fáze III zlúčenina preukázať, že je aspoň taká účinná a bezpečná ako liečivá, ktoré sa v súčasnosti používajú na prevenciu a liečbu trombózy (dokument P26), by odborník v danej oblasti techniky nebol schopný bez vynaloženia vynálezcovského úsilia predpovedať zrejmým spôsobom, či by rivaroxabán vzhľadom na jeho zistený polčas zverejnený v dokumente P14 bol účinný a bezpečný pri podaní pacientom podľa dávkového režimu definovaného v hlavnom patentovom nároku napadnutého patentu. Odborník v danej oblasti techniky by pri riešení objektívneho technického problému nebol nabádaný postupovať v rozpore s poznatkami o rivaroxabáne v čase pred prioritou napadnutého patentu vyplývajúcimi napríklad aj z namietaných dokumentov P17 a P18, kde je zverejnený polčas rivaroxabánu 3 až 4 hodiny, aj z dôvodu existencie rizika nežiaducich účinkov pri predávkovaní alebo poddávovaní, podobne ako sa to stalo s vyššie uvedenými testovanými inhibítormi faktora Xa (razaxabán, fidexabán, idraparinux).

Nie je možné súhlasiť ani s tvrdeniami, ktoré navrhovateľ opakovane zdôrazňoval v odôvodnení návrhu aj v stanovisku k vyjadreniu majiteľa, že z výsledkov štúdie opísanej v dokumente P17 je zrejmé, že boli použité tablety s rýchlym uvoľňovaním, a že z dôkazu P16 vyplýva, že tableta je najčastejšie používanou liekovou formou, a teda použitie konvenčných tabliet na prípravu hotovej liekovej formy obsahujúcej rivaroxabán nie je vynálezcovské, a to aj z dôvodu, že objektívnym technickým problémom nebolo poskytnutie tabliet alebo dávkovej formy ako takej, ale cieľom vynálezu bolo poskytnúť dávkový režim, ktorého súčasťou tableta je. Nikde v opise ani experimentálnej časti nie je riešený technický problém v súvislosti s tabletami. Navyše, ako

bolo uvedené, pri formulovaní objektívneho technického problému položená otázka nesmie zahŕňať nárokovanie technické znaky (T 229/85). Takáto definícia objektívneho technického problému by predstavovala neprípustný ex post prvok (prvok vyplývajúci zo spätného pohľadu), ktorý je pri posudzovaní splnenia podmienky vynálezovskej činnosti neprípustný. Z rovnakých dôvodov je neakceptovateľné aj konštatovanie navrhovateľa, že nové účinné látky bývajú v klinických štúdiách fázy I v zásade primárne podávané ako tablety s rýchlym uvoľňovaním, keďže ide o nepodložené tvrdenia. Navyše namietaný dokument P16 je učebnica o vývoji, výrobe a kvalite tabliet ako takých, v ktorej je len skonštatované, že tableta je najpoužívanejšou liekovou formou. Takáto všeobecná poznámka zo stavu techniky by odborníka nemotivovala použiť práve tabletu s rýchlym uvoľňovaním účinnej látky, konkrétne rivaroxabánu, jedenkrát denne počas najmenej piatich po sebe idúcich dní.

Navrhovateľ ďalej odôvodňoval nedostatok vynálezovskej činnosti vzhľadom na namietané dokumenty P19 a P20, kde je, ako konštatoval, uvedené, že inhibičný účinok rivaroxabánu trvá 12 alebo až 24 hodín pri podaní jednej dávky 30 mg, a preto by odborník začal skúšania vo fáze II na pacientoch trpiacich niektorými z ochorení definovanými v patentovom nároku 2 napadnutého patentu, aj vzhľadom na preukázaný výborný bezpečnostný profil rivaroxabánu a lepšie farmakologické vlastnosti v porovnaní s konvenčnou liečbou, keďže rivaroxabán bol vhodným kandidátom na liečenie aj z hľadiska zvýšeného pohodlia pre pacientov, a s tým spojenej pravdepodobnosti dodržiavania liečby.

S uvedeným názorom navrhovateľa nie je možné súhlasiť z nasledovných dôvodov.

Ako bolo uvedené pri rozbere namietaných dokumentov, dokumenty P19 a P20 predstavujú abstrakty ďalšej štúdie klinického skúšania rivaroxabánu vo fáze I. V tejto randomizovanej, krížovej, placebom kontrolovanej štúdii bol skúmaný účinok jednej dávky rivaroxabánu (5 mg alebo 30 mg) na tvorbu trombínu u 12 zdravých dobrovoľníkov. Na meranie tvorby trombínu bolo použitých niekoľko testov vrátane ETP (endogenous thrombin potential), PITT (platelet-induced thrombi-generation time) a PICT (platelet-induced clotting time). Je nutné zdôrazniť, že prezentované výsledky, na ktoré poukázal navrhovateľ, boli stanovené u zdravých dobrovoľníkov, pričom nikde v P19 alebo P20 nie je poskytnutá informácia o možnej korelácii s klinickou účinnosťou a bezpečnosťou u pacientov, ktorí potrebujú antikoagulačnú liečbu, teda ich hyperkoagulačný stav je odlišný od zdravých jedincov a nie sú poskytnuté ani korelácie s relevantnými hraničnými hodnotami testovaných parametrov. Navrhovateľ neuviedol z akej časti namietaných dokumentov P19 alebo P20 by odborník v danej oblasti techniky dospel k záveru o klinickej účinnosti, resp. ktorá časť abstraktu zverejňuje takúto koreláciu, na základe ktorej by odborník v oblasti dospel k záveru o klinickej účinnosti a bezpečnosti podávania rivaroxabánu pacientom, a na základe ktorej by bol odborník priamo motivovaný vyskúšať nárokováný dávkový režim a ignorovať tak polčas rozpadu rivaroxabánu zverejnený v dokumentoch P14/P15 alebo P17/P18.

V súvislosti s uvedeným navrhovateľ poukázal na citáciu z namietaného dokumentu P21, kde je uvedené, že dôkazy naznačujú vhodnosť rivaroxabánu na podávanie jedenkrát denne, keďže jednotlivé dávky rivaroxabánu majú farmakodynamické účinky, ktoré pretrvávajú 24 hodín. Navrhovateľ zdôraznil, že uvedená informácia predstavuje citáciu z namietaného dokumentu P19 uvedeného odkazom v P21 pod č. 9. Podľa navrhovateľa uvedené odôvodňuje očakávanie úspechu pri podaní rivaroxabánu jedenkrát denne až do tej miery, že takýto dávkový režim bol skúmaný vo fáze II klinického skúšania.

V nadväznosti na uvedené je nutné uviesť, že daná interpretácia výsledkov z dokumentu P19 autormi článku z dokumentu P21 pochádza z obdobia po dátume prednosti napadnutého patentu a nebola teda odborníkovi v danej oblasti techniky dostupná v relevantnom období pred dátumom priority napadnutého patentu. Ide preto o hodnotenie obsahu so spätným pohľadom (kedy bola pravdepodobne klinická účinnosť preukázaná) a nie je akceptovateľné použiť takéto vyhlásenia na interpretáciu výsledkov prezentovaných v dokumente P19.

Vzhľadom na uvedené je nutné konštatovať, že odborník v oblasti by neinterpretoval údaje z namietaného dokumentu P19, resp. P20 spôsobom, ktoré by ho viedli k tomu, aby skúmal dávkovanie rivaroxabánu vo forme tablety s rýchlym uvoľňovaním jedenkrát denne vo fáze II klinických testov, resp. aby uvažoval o chránenom dávkovom režime s očakávaním klinického účinku (účinnosť a bezpečnosť) bez spätného pohľadu, resp. inak ako spôsobom pokus-omyl. Rovnako ani z jedného z namietaných dokumentov, ako to

vyplýva z ich rozboru, nie sú výsledky dosiahnuté riešením v napadnutom patente zrejme predvídateľné a neexistuje odôvodnené očakávanie úspechu ani napriek tomu, že v stave techniky sú známe pozitívne výsledky klinických skúšaní vo fáze I alebo informácie o prebiehajúcich skúšaní vo fáze II.

Navrhovateľ ďalej skonštatoval, že polčas zmeny plazmatickej koncentrácie nie je parametrom, ktorý by primárne predurčoval frekvenciu dávkovania vo fáze II klinického skúšania. Uvedený argument však nebol podložený žiadnym dôkazom, z ktorého by takýto záver vyplýval a navyše v ďalšej časti svoju argumentáciu opieral o domnienku, že liečba rivaroxabánom je primárne určená starším pacientom, ktorí majú spravidla dlhší polčas zmeny plazmatickej koncentrácie v porovnaní so zdravými jedincami. Podľa navrhovateľa farmakodynamické parametre hrajú omnoho podstatnejšiu úlohu ako farmakokinetické parametre (odkaz na dôkaz P22, str. 3 posledný odsek), preto informácia z letáku Harder (dôkaz P24) o polčase rivaroxabánu 9 až 12 hodín, ktorá zodpovedá aj polčasu rivaroxabánu uvedenému v dôkaze P28 pre starších pacientov, vedie k záveru o podávaní rivaroxabánu jedenkrát denne.

Pokiaľ ide o vývoj dávkového režimu, dokument P22, na ktorý sa odvolával navrhovateľ, poskytuje všeobecné informácie o reakcii na dávku na podporu registrácie lieku, neuvádza však konkrétny návod/postup pri vývoji antitrombotických liečiv, tobôž nie rivaroxabánu. Čo sa týka dôkazu P28, dátum prvého povolenia uviesť výrobok Xarelto obsahujúci rivaroxabán na trh je 30.9.2008, teda po dátume priority napadnutého patentu. Informácia o polčase rozpadu rivaroxabánu preto nebola odborníkovi v danej oblasti techniky dostupná v relevantnom období pred dátumom priority napadnutého patentu, a ide preto o hodnotenie obsahu so spätným pohľadom (kedy bola pravdepodobne klinická účinnosť preukázaná).

K argumentu navrhovateľa súvisiaceho s očakávaným predĺženým polčasom rozpadu rivaroxabánu po podaní starším ľuďom je nutné, vychádzajúc z opisu napadnutého patentu, uviesť, že znak polčasu zmeny plazmatickej koncentrácie je v napadnutom patente vždy uvedený len v kontexte definície **vlastnosti** priameho inhibítora faktora Xa nasledovným spôsobom:

- „... *po orálnom podávaní priameho inhibítora faktora Xa s polčasom zmeny plazmatickej koncentrácie 10 hodín alebo menej...*“ (str. 3 odsek 4),

- „...*pričom uvedený inhibítor má polčas zmeny plazmatickej koncentrácie 10 hodín alebo menej, keď sa podáva orálne ľudskému pacientovi*“ (str. 3 odsek 5),

resp. je definovaný všeobecne na str. 3 odsek 1 ako „*časový úsek, počas ktorého sa plazmatická koncentrácia alebo množstvo liečiva v tele zníži o 50 %*“, a to s odkazom na dokument stavu techniky (Goodman and Gillman' The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th Edition, Macmillan Publishing Company, New York, 1985, str. 27). Keďže preferovaným priamym inhibítorom faktora Xa podľa vynálezu je rivaroxabán a v predmete ochrany definovaného v patentovom nároku 1 je k zlúčenine rivaroxabán uvedené, že má polčas zmeny plazmatickej koncentrácie 10 hodín alebo menej, keď sa podáva orálne ľudskému pacientovi, objasnenie významu danej definície je nutné chápať v kontexte s opisom napadnutého patentu, ako aj informácií spadajúcich pod všeobecné vedomosti odborníka v danej oblasti. Podľa odseku 1 na str. 1 napadnutého patentu, zlúčeniny účinné na liečenie tromboembolickej poruchy sú priamymi inhibítormi faktora Xa, ktoré majú polčas zmeny plazmatickej koncentrácie zodpovedajúci intervalu podávania dvakrát denne (bid) alebo trikrát denne (tid), napr. 10 hodín alebo menej, ale napriek tomu sa tieto zlúčeniny podávajú jedenkrát denne. Z uvedeného je zřejmé, že v napadnutom patente je parameter polčasu vzťahovaný na zlúčeninu, resp. skupinu zlúčenín, pričom táto je definovaná plazmatickým (biologickým) polčasom, ktorý predstavuje jeden zo základných parametrov, ktorý sa v rámci farmakokinetiky liečiv stanovuje. Na str. 4 odsek 3 napadnutého patentu je tiež uvedené, že pre zlúčeninu (I) sa v štúdiu s viacnásobnými zvyšujúcimi sa dávkami (odkaz na štúdiu opísanú v namietanom dokumente P15) preukázal polčas zmeny plazmatickej koncentrácie 4 až 6 hodín. Je preto možné konštatovať, že v kontexte opisu pod údaj uvedený v patentovom nároku 1 o polčase rozpadu 10 hodín alebo menej spadá aj rivaroxabán. Z opisu napadnutého patentu nie je možné usudzovať, že by daný parameter mal význam pri aplikovaní liečby individuálne u každého pacienta. Nie je preto možné súhlasiť s argumentom navrhovateľa, že u starších ľudí sa v dôsledku pomalšieho metabolizmu dal očakávať predĺžený polčas rozpadu, keďže, ako bolo uvedené, **daný parameter definuje vlastnosti zlúčeniny**. Ako tvrdil majiteľ a ako vyplýva aj z opisu napadnutého patentu, v jeho experimentálnej časti bola vyhodnocovaná účinnosť a bezpečnosť zlúčeniny (I) v závislosti od dávky a nie od polčasu rozpadu, teda od inherentnej vlastnosti každého liečiva, pričom ani z definície

patentového nároku a ani z opisu nevyplyva žiadna korelácia medzi polčasom plazmatickej koncentrácie rivaroxabánu a metabolizmom jednotlivých pacientov.

Navrhovateľ v súvislosti s polčasom rozpadu rivaroxabánu poukázal na informáciu v dodatočne predloženom dôkaze P24 o zistenom terminálnom polčase zlúčeniny BAY 59-7939 9 až 12 hodín. K predloženému dôkazu je nutné pripomenúť, že tento nie je skorším stavom techniky z dôvodu chýbajúceho údaj o jeho zverejnení. Napriek tomu je nutné k argumentu navrhovateľa uviesť, že aj v tomto dokumente je údaj o polčase rozpadu uvedený len v úvode a je vzťahovaný na zlúčeninu BAY 59-7939 ako takú. Zároveň treba zdôrazniť, že cieľom štúdie bolo vyhodnotiť účinok danej zlúčeniny na tvorbu trombínu u zdravých ôsmich dobrovoľníkov, teda bol hodnotený farmakodynamický parameter a daná štúdia sa vyhodnocovaním farmakokinetických parametrov nezaoberala na rozdiel od štúdie prezentovanej v abstrakte dokumentu P15, ktorej cieľom bolo okrem vyhodnotenia farmakodynamických parametrov aj vyhodnotenie farmakokinetických parametrov, ktoré sú prezentované aj vo výsledkovej časti. V poslednom odseku pred záverom je v dokumente P24 uvedené, že v zhode s ďalšími výsledkami štúdií vo fáze I (Kubitz) publikovanými v abstraktoch 3004 (dôkaz P14) a 3010 (dôkaz P18), bol posudzovaný účinok zlúčeniny BAY 59-7939 na inhibíciu faktora Xa v závislosti od dávky zlúčeniny BAY 59-7939 (teda nie v závislosti od polčasu rozpadu), pričom nikde nie je upozornené na to, že v štúdii na ôsmich dobrovoľníkoch bolo zistené, že zlúčenina BAY 59-7939 je definovaná polčasom rozpadu 9 až 12 hodín, na rozdiel od štúdií na 64 dobrovoľníkoch v P14 a 103 dobrovoľníkoch v P18, v ktorých bola zlúčenina BAY 59-7939 definovaná polčasom rozpadu 4 až 6 hodín v P14 a 3 až 4 hodiny v P18 a nikde v danom dokumente (P24) neboli prezentované výsledky farmakokinetických sledovaní, medzi ktoré patrí sledovanie parametra plazmatického polčasu rozpadu liečiva.

Z rozboru namietaných dokumentov predložených navrhovateľom, ako aj z podporných dôkazových materiálov predložených majiteľom napadnutého patentu teda vyplýva, že ani dokument najbližšieho stavu techniky samotný (dokument P14), ako ani v kombinácii s namietanými dokumentmi P8, P11, P13, P16, P17/P18, P22, P26 alebo P19/P20 alebo v spojení so všeobecnými vedomosťami odborníka v danej oblasti techniky v čase priority napadnutého patentu by odborníka v danej oblasti nevedol zrejším spôsobom použiť rivaroxabán na liečenie tromboembolickej poruchy v nárokovanom dávkovom režime. V žiadnom z relevantných namietaných dokumentov nie je možné nájsť ani náznak akýchkoľvek predbežných pozitívnych alebo negatívnych terapeutických výsledkov u pacientov s patológiou, teda so zvýšeným rizikom tromboembolickej poruchy, pričom dávkový režim rivaroxabánu nie viac ako jedenkrát denne počas najmenej piatich po sebe idúcich dní v tablete s rýchlym uvoľňovaním nemôže byť odvodený na základe predklinických štúdií účinku rivaroxabánu na zvieracích modeloch ani na základe klinických skúšaní vo fáze I na zdravých subjektoch. K takémuto záveru by sa odborník mohol dopracovať len uplatnením vedomostí z napadnutého patentu, teda so spätným pohľadom, čo je neprípustné.

K rovnakým záverom by úrad dospel aj v prípade akceptovania dodatočne doloženého dôkazu P24 (dôkaz nie je opatrený dátumom). V súvislosti s názorom navrhovateľa, že dodatočne doložený dôkaz P24 predstavuje najbližší stav techniky, je nutné odkázať na vyššie uvedené dôvody, prečo štúdia Harder prezentovaná jednak v letáku Harder, ako aj v abstraktoch dokumentov P19 a P20 (abstrakty štúdie Harder) nemôže slúžiť odborníkovi ako najlepší východiskový bod pre vyriešenie technického problému.

Nie je možné súhlasiť s tvrdením navrhovateľa, že v letáku P24 bolo zverejnené, že výsledky klinických štúdií s rivaroxabánom vo fáze I preukázali dlhodobú účinnosť rivaroxabánu počas 24 hodín. Navrhovateľ predmetný záver vyslovil na základe informácie zverejnenej v dokumente P24, že tvorba trombínu a koagulácia vyvolaná trombocyty sa stanovovala počas 24 hodín a nie len počas 12 hodín, pričom odkázal na obrázky 3 a 4, ako aj na informáciu uvedenú v záverečnej časti letáku, že niektoré parametre (napr. vrchol ETP) preukazujú dlhodobé farmakodynamické účinky zlúčeniny BAY 59-7939, čo naznačuje vhodnosť dávkovania jedenkrát denne. V spojení s vyššie uvedeným odôvodnením nezrejmosti riešenia definovaného v patentovom nároku 1 vzhľadom na dokumenty P14/P15 a P19/P20 je nutné dodať, že obrázky 3 a 4 v letáku Harder sú len grafickým zobrazením výsledkov zverejnených v abstrakte dokumentu P20, pričom v popise k obrázkom sú uvedené rovnaké závery súvisiace s vplyvom rivaroxabánu na tvorbu trombínu (významné predĺženie PITT bolo generované po dávke 30 mg a bolo trvalé počas 12 hodín, pričom maximálne štvornásobné predĺženie oproti základnej línii bolo pozorované 2 až 4 hodiny po podaní; PICT bolo významne predĺžené po dávke 5 mg aj 30 mg BAY 59-7939 a bolo trvalé počas 12 hodín pri oboch dávkach, pričom maximálny účinok bol pozorovaný po 2 hodinách od podania). Nikde v letáku nie je uvedená a ani z grafov

nevyplýva informácia o dlhodobej účinnosti rivaroxabánu počas 24 hodín na prevenciu alebo liečbu trombotických ochorení a nie je tu poskytnutá ani informácia o korelácii účinkov zlúčeniny BAY 59-7939 na tvorbu trombínu u zdravých dobrovoľníkov s klinickou účinnosťou a bezpečnosťou u pacientov, teda s klinicky relevantnými účinkami ako je trombóza alebo krvácanie. Odborník v danej oblasti techniky by preto nebol priamo motivovaný vo fáze II klinického skúšania použiť nárokováný dávkový režim a ignorovať tak polčas rivaroxabánu zverejnený v dokumente P14/P15, a to ani na základe informácií zverejnených v dokumente P24.

Napokon je nevyhnutné zopakovať, že samotné zverejnenie, že výskum vývoja zlúčeniny pokračuje vo fáze II, neznamena automatické pokračovanie výlučne len s dávkovým režimom podľa napadnutého patentu, a to najmä v prípade, kedy by pre odborníka v oblasti na základe výsledkov klinického skúšania vo fáze I nebolo zrejme prístupné k dávkovému režimu rivaroxabánu jedenkrát denne. Navyše, v prípade závažných tromboembolických porúch by bol prístup skúšania, kedy by odborník nebral rovnocenným spôsobom do úvahy riziká vyplývajúce z predávkovania aj poddávkovania, jednak viac ako neetický a tiež by, vzhľadom na charakter klinického testovania, predstavoval neprimeranú námahu. Odborník by preto nepristúpil k takémuto testovaniu len z dôvodu, že pre pacienta je dávkovania jedenkrát denne pohodlné, navyše ak z dokumentu najbližšieho stavu techniky P14 boli ako sľubné prezentované výsledky po podaní rivaroxabánu dvakrát alebo trikrát denne zdravým subjektom (pozri záver v P14 - orálne podanie BAY 59-7939 bolo bezpečné a dobre tolerované v dávkach až do 30 mg dvakrát denne).

Na základe všetkých uvedených skutočností je teda nutné zhodnotiť voľbu dávkového režimu rivaroxabánu nie viac ako jedenkrát denne počas najmenej piatich po sebe idúcich dní v tablete s rýchlym uvoľňovaním na vyriešenie objektívneho technického problému ako nezrejmu, a teda je nutné konštatovať, že predmet riešenia definovaný v hlavnom patentovom nároku v čase udelenia spĺňal podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

K posúdeniu vynálezcovskej činnosti patentového nároku 2 je nutné uviesť, že tento je závislý na hlavnom patentovom nároku, t. j. obsahuje všetky znaky patentového nároku 1, ktorého vynálezcovská úroveň bola v rozhodnutí preskúmaná a potvrdená, teda aj závislý patentový nárok 2 spĺňa podmienku vynálezcovskej činnosti.

Vzhľadom na uvedené je možné konštatovať, že po posúdení všetkých predložených relevantných dôkazov a zohľadnení podporných dokumentov bol predmet napadnutého patentu posúdený ako spĺňajúci podmienku vynálezcovskej činnosti, a teda spĺňajúci podmienku § 8 patentového zákona, na základe čoho bolo rozhodnuté tak, ako je uvedené vo výrokovej časti tohto rozhodnutia.

Poučenie o opravnom prostriedku:

Podľa § 55 ods. 1 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení neskorších predpisov možno proti tomuto rozhodnutiu podať na úrade rozklad v lehote 30 dní od jeho doručenia. Včas podaný rozklad má odkladný účinok. Podľa § 55 ods. 5 uvedeného zákona podanie rozkladu len proti odôvodneniu rozhodnutia nie je prípustné. Toto rozhodnutie možno, po vyčerpaní riadnych opravných prostriedkov, preskúmať správnym súdom na základe správnej žaloby podanej podľa § 177 a nasl. zákona č. 162/2015 Z. z. Správny súdny poriadok.

Ing. Martin Král
podpredseda úradu

Doručiť:

ATTOR advokátska kancelária s.r.o., Plynárenská 4659/1, 821 09 Bratislava 2, Slovenská republika

Allen Overy Shearman Sterling s.r.o., Eurovea Central 1, Pribinova 4, 811 09 Bratislava 1, Slovenská republika