SØ- OG HANDELSRETTEN
DOM

afsagt den 18. februar 2025

Sag BS-53353/2023-SHR

STADA Arzneimittel AG
(advokat Anders Valentin)

mod

Takeda Pharmaceuticals USA, Inc.
(advokat Sture Rygaard)

og

Takeda Pharmaceutical Company Ltd.
(advokat Sture Rygaard)

Denne afgørelse er truffet af vicepræsident Harald Micklander sammen med de sagkyndige medlemmer Henrik Bendiksen og Marianne Johansen.

Sagens baggrund og parternes påstande

Sagen, der er anlagt af sagsøger, STADA Arzneimittel AG, den 26. oktober 2023, drejer sig navnlig om, hvorvidt sagsøgte, Takeda Pharmaceuticals USA, Inc.'s, supplerende beskyttelsescertifikat CR 2013 00043 (stridscertifikatet), er ugyldigt, herunder i første række om lisdexamfetamin kan være og er det beskyttede produkt omfattet af stridscertifikatet i henhold til SPC-forordningen, eller det reelt er dexamfetamin, som er det beskyttede produkt efter SPC-forordningen.

STADA Arzneimittel AG har nedlagt følgende påstand:

Principalt: Supplerende beskyttelsescertifikat med det danske registrering nummer CR 2013 00043 erklæres ugyldigt.

Subsidiært: Takeda skal anerkende, at supplerende beskyttelsescertifikat med det danske registreringsnummer CR 2013 00043 er udløbet den 7. juni 2023.

Takeda Pharmaceuticals USA, Inc. og Takeda Pharmaceutical Company Ltd. har i forhold til STADA Arzneimittel AG's principale påstand påstået frifindelse.

I forhold til STADA Arzneimittel AG's subsidiære påstand er der principalt nedlagt påstand om afvisning og subsidiært frifindelse.

Oplysningerne i sagen

Sagens parter
STADA Arzneimittel AG (herefter STADA) er en lægemiddelvirksomhed i Tyskland, som har fokus på produktion, markedsføring og salg af generiske lægemidler.

Takeda Pharmaceuticals USA, Inc. og Takeda Pharmaceutical Company Ltd. (herefter Takeda) er selskaber i en lægemiddelkoncern, der har hovedsæde i Japan. Koncernen udvikler, producerer, markedsfører og sælger lægemidler. Takeda er indehaver af det i sagen omstridte supplerende beskyttelsescertifikat CR 2013 00043 (stridscertifikatet). Takedas danske patent DK/EP 1644019 T4 er grundpatent for stridscertifikatet.

Stridscertifikatet
Af registerudskrift for stridscertifikatet CA 2013 00043 fremgår blandt andet, at det er udstedt for produktet "Lisdexamfetamin, eventuelt i form af et mesylat eller hydrochlorid salt deraf" med ikrafttrædelsesdato den 2. juni 2024 og udløb den 1. februar 2028. Ansøgningen blev indgivet den 12. august 2013, og certifikatet blev udstedt den 6. juni 2018. Handelsnavnet er Elvanse.

Det er i ansøgning om stridscertifikatet af 12. august 2013 blandt andet anført, at den første markedsføringstilladelse for produktet som lægemiddel i Danmark var af 14. februar 2013, og at den første markedsføringstilladelse for produktet som lægemiddel i Fællesskabet var af 1. februar 2013.

Grundpatentet

Grundpatentet, DK/EP 1644019 T4 har benævnelsen: "Amfetaminforbindelser, der er resistente over for misbrug". Patentets europæiske indleveringsdag var den 1. juni 2004.

Af patentskriftet for DK/EP 1644019 T4 fremgår blandt andet:

> "…
>
> **DESCRIPTION**
>
> **BACKGROUND OF THE INVENTION**
>
> **(i) Field of the Invention**
>
> **[0001]** The invention relates to amphetamine compounds, compositions and methods of delivery and use comprising amphetamine covalently bound to a chemical moiety, the chemical moiety being L-lysine.
>
> **[0002]** The invention relates to compounds comprised of amphetamine covalently bound to a chemical moiety in a manner that diminishes or eliminates pharmacological activity of amphetamine until released. The conjugates are stable in tests that simulate procedures likely to be used by illicit chemists in attempts to release amphetamine. The invention further provides for compositions for use in therapeutic delivery of amphetamine compositions by oral administration. Additionally, release of amphetamine following oral administration occurs gradually over an extended period of time thereby eliminating spiking of drug levels. When taken at doses above the intended prescription, the bioavailability of amphetamine, including peak levels and total amount of drug absorbed, is substantially decreased. This decreases the potential for amphetamine abuse which often entails the use of extreme doses (1 g or more a day). The compositions are also resistant to abuse by parenteral routes of administration, such as intravenous "shooting", intranasal "snorting", or inhalation "smoking", that are often employed in illicit use. The invention thus provides a stimulant based treatment for certain disorders, such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), which is commonly treated with amphetamine. Treatment of ADHD with compositions of the invention results in substantially decreased abuse liability as compared to existing stimulant treatments.
> …
>
> **[0178]** … Based on the results of this clinical study, L-lysine-d-amphetamine would be an effective once-daily treatment for ADHD. Moreover, L-lysine-d-amphetamine afforded similar pharmacokinetics in humans and animal models, namely, delayed release of d-amphetamine resulting in extended release kinetics. Based on these observations L-lysine-d-amphetamine should also have abuse-resistant properties in humans.
> …"

Der fremgår af patentkravene blandt andet:

> "…
>
> Patentkrav
>
> 1. L-lysin-d-amfetamin.
>
> 2. L-lysin-d-amfetaminmesylat.
>
> 3. L-lysin-d-amfetaminhydrochlorid.
>
> 4. Farmaceutisk sammensætning i oral doseringsform, der omfatter en forbindelse udvalgt fra: L-lysin-damfetamin, L-lysin-d-amfetaminmesylat og et eller flere farmaceutisk acceptable tilsætningsstoffer."
> …
>
> 11. Forbindelse ifølge et hvilket som helst af kravene 1 til 3 til anvendelse i behandling af ADHD hos et individ.
> …
>
> 16. Amfetamin i form af L-lysin-d-amfetamin eller mesylat eller hydrochloridsalt deraf til anvendelse ved reduktion af misbrug af amfetaminer eller salte deraf hos et individ med behov derfor deraf.
>
> 17. L-lysin-d-amfetamin eller mesylat eller hydrochloridsalt deraf til tilvejebringelse af amfetamin i en steady-state serumfrigivelseskurve uden højt stigende blodserumkoncentrationer, hvor amfetaminet er L-lysin-d-amfetamin eller et mesylat eller hydrochloridsalt deraf, og hvor amfetaminet opretholder en steadystate serumfrigivelseskurve, der tilvejebringer terapeutisk effektiv biotilgængelighed af amfetaminet, men forhindrer højt stigende blodserumkoncentrationer af amfetaminet, nar det sammenlignes med administrationen til individet af den samme mængde amfetamin i form af D-amfetamin.
> …"

<u>Sagsforløb</u>

Den danske markedsføringstilladelse af 14. februar 2013, som ligger til grund for stridscertifikatet, er meddelt efter den decentrale procedure med Storbritannien som referenceland.

Af den britiske markedsføringstilladelse af 1. februar 2013 fra Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, for "Elvanse 70 mg capsules, hard" fremgår blandt andet, at "Submission Category" er "New Active Substance".

I grundlaget for den britiske markedsføringstilladelse indgik "RMS Day 210 Final Assessment Report" af 16. december 2012, hvoraf fremgår blandt andet:

"…

II.6 New active substance status

The application has been submitted under Article 8.3 as a new active substance. The current legislation, Article 10.2.b of Directive 2001/83/EC, as amended, states that the *different salts, esters, ethers, isomers, mixture of isomers, complexes or derivatives of an active substance shall be considered to be the same active substance unless they differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy. In such cases additional information providing proof of the safety and/or efficacy of the various salts, esters or derivatives of an authorised active substance must be supplied by the applicant.* The applicant provided a package of documentation to support their position that lisdexamfetamine is considered to be a new active substance.

Lisdexamfetamine was determined to be a new active substance, considering the requirements of Article 10.2.b of Directive 2001/83/EC and of the CHMP reflection paper on new active substance designation (EMA/651649/2010). The grounds for this designation are summarised as follows.

- Lisdexamfetamine is a derivative of dexamfetamine. In order for the applicant to justify the claim that the former is a new active substance it is necessary to show that it differs significantly from dexamfetamine in properties with regard to safety and/or efficacy.

- Lisdexamfetamine is an inactive pro-drug that is converted, predominantly in red blood cells, to the active dexamfetamine. The time course and location of the conversion from pro-drug to active drug are highly relevant. The conversion occurs gradually and within the systemic circulation, resulting in a significantly prolonged PK profile compared to orally administered dexamfetamine. This is the basis for the significant differences in the efficacy profiles of the two active substances.

- The fact that the circulating active moiety is the same following administration of both lisdexamfetamine and dexamfetamine is not considered relevant to the issue of designation of lisdexamfetamine as a new active substance. The active substance under consideration is that contained in the pharmaceutical form, not what its metabolite(s) might be. Administration of a pro-drug instead of the active moiety can have important advantages such as enabling oral bioavailability. There are a number of examples of pro-drugs developed as derivatives of an existing active substance in order to achieve a demonstrable therapeutic benefit. In such cases the new

drug has been considered to be a new active substance. There is nothing stated or implied in either Article 10.2.b of Directive 2001/83/EC or in the CHMP reflection paper (EMA/651649/2010) to indicate that pro-drug precursors of a single existing active substance cannot be designated as new active substances, provided that they differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy.

- Head-to-head comparisons between lisdexamfetamine and IR dexamfetamine are lacking. The CHMP reflection paper states that, although direct comparative data is the preferred way to demonstrate the differences claimed, "indirect, non-comparative evidence may be acceptable, if scientifically justified". The data provided to support the applicant's position are considered to be in line with these stated principles.

- The applicant has provided data correlating pharmacodynamic and clinical efficacy measures with plasma levels. The plasma concentration – response curve was thus characterised, including the minimum effective plasma level and that beyond which additional efficacy was not seen. These data were then related to the plasma concentration – time curves for lisdexamfetamine and dexamfetamine. It was demonstrated that the half life of dexamfetamine was too short for a single therapeutic dose to maintain effective plasma levels into the late afternoon and evening. This is in line with well established clinical experience that symptoms recur when plasma levels of stimulants fall below therapeutic levels. It is the reason why dosing with dexamfetamine needs to be twice or three times daily. Collectively these data were considered to establish clearly that there will be an efficacy difference between equivalent doses of lisdexamfetamine and dexamfetamine in the latter part of the day, based on equivalent posology. This constitutes a significant difference in properties with regard to efficacy. Article 10.2.b of Directive 2001/83/EC does not require the efficacy of lisdexamfetamine to be superior to that of dexamfetamine.

- As a result of these PK differences, and the resulting differences in efficacy properties, lisdexamfetamine is suitable for once daily dosing while dexamfetamine requires twice or three times daily divided dosing. This significant change to the dosing frequency represents an important clinical advantage for lisdexamfetamine over dexamfetamine. The need to give a child dose of stimulant medication at school is a well known problem in clinical practice. This difference between lisdexamfetamine and dexamfetamine is considered to meet the criteria of the first bullet point of section 2.3.1 of the CHMP Reflection Paper.

…"

Af den danske markedsføringstilladelse af 14. februar 2013, som var for hårde kapsler, 30 mg, 50 mg og 70 mg lisdexamfetamin som lisdexamfetamindimesilat, fremgår blandt andet, at "ovennævnte lægemiddel i dag er optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddelregister **under navnet Elvanse** på de vilkår, der fremgår af vedlagte produktresumé.

Af det nævnte produktresumé fremgår blandt andet:

> **"…**
>
> **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**
>
> 30 mg
> Hver kapsel indeholder 30 mg lisdexamfetamindimesylat, svarende til 8,9 mg dexamfetamin.
>
> 50 mg
> Hver kapsel indeholder 50 mg lisdexamfetamindimesylat, svarende til 14,8 mg dexamfetamin.
>
> 70 mg
> Hver kapsel indeholder 70 mg lisdexamfetamindimesylat, svarende til 20,8 mg dexamfetamin.
> …
>
> **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**
> Behandlingen skal påbegyndes under overvågning af en passende specialist i adfærdssygdomme hos børn og unge.
>
> Dosering
> Doseringen bør tilpasses individuelt i forhold til patientens behandlingsbehov og respons. Omhyggelig dosistitrering er nødvendig i starten af behandlingen med Elvanse.
>
> Startdosis er 30 mg, som alle patienter skal tage en gang daglig om morgenen, uanset om de starter behandling for ADHD eller skifter fra anden medicin.
> …"

Artikler
Der er fremlagt følgende artikler:

- Jasinski m.fl., *Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse*, 2009.
- Michael Pennick, *Absorption of lisdexamfetamine dimesylate and its enzymatic conversion to d-amphetamine*, 2010.

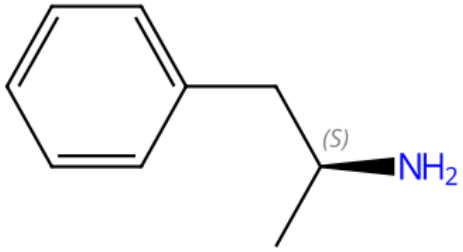
- Gregory Mattingly, *Lisdexamfetamine Dimesylate: A Pro drug Stimulant for the Treatment of ADHD in Children and Adults*, 2010.
- Ermer m.fl., *Lisdexamfetamine Dimesylate: Linear Dose-Proportionality, Low Intersubject and Intrasubject Variability, and Safety in and Open-Label Single-Dose Pharmacokinetic Study in Healthy Adult Volunteers*, 2010
- Pottegård m.fl., *The use of medication against attention deficit-hyperactivity disorder in Denmark,* 2012.
- Dolder m.fl., *Pharmacokonetics and Pharmacodynamics of Lisdexamfetamine Compared with D-Amphetamine in Healthy Subjects,* 2017.

Øvrigt Materiale

Det fremgår af indlægsseddel fra juli 2023 for Elvanse blandt andet

> "…
> **Virkning**
> Elvanse indeholder det aktive stof lisdexamfetamindimesilat, som hjælper på din hjerneaktivitet. Den kan forbedre din opmærksomhed, hjælpe på din koncentration og gøre dig mindre impulsiv.
> Elvanse er langtidsvirkende medicin, som virker gradvist over en 13-timers periode.
> …
>
> **Elvanse indeholder**
> Aktivt stof: lisdexamfetamindimesilat.
>
> Hver 20 mg kapsel indeholder 20 mg lisdexamfetamindimesilat svarende til 5,9 mg dexamfetamin.
> …"

Af udskrift af 25. september 2024 fra CAS om d-amphetamin fremgår blandt andet:

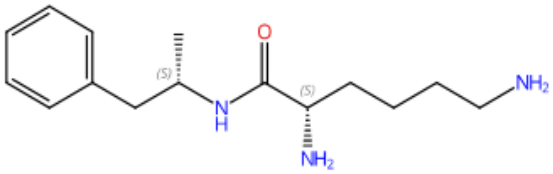


CAS Name
D-Amphetamine

Molecular Formula
$C_9H_{13}N$

Molecular Mass
135.21

Det fremgår af udskrift af 25. september 2024 fra CAS om lisdexamfetamin blandt andet:



CAS Name
Lisdexamfetamine

Molecular Formula
$C_{15}H_{25}N_3O$

Molecular Mass
263.38

Parternes synspunkter

STADA har i det væsentlige procederet i overensstemmelse med sit sammenfattende processkrift af 3. december 2024, hvoraf fremgår blandt andet:

> "…
>
> **1. SAGENS HOVEDSPØRGSMÅL**
>
> Det centrale spørgsmål i denne sag, er om det "produkt", der beskyttes af Stridscertifikatet, er LDX eller DEX.
>
> Begrebet "produkt" i SPC-forordningen skal forstås som den "aktive ingrediens" i det beskyttede lægemiddel, jf. SPC-forordningen artikel 1(b) (MS12).
>
> Det er STADAs standpunkt, at "produktet" i henhold til SPC-forordningens regler – og EU-Domstolens fortolkning heraf – ikke kan være LDX, men derimod kun DEX og, at Stridscertifikatet derfor aldrig burde have været udstedt og nu skal kendes ugyldigt af Sø- og Handelsretten.
>
> EU-Domstolen har fastslået, at begrebet "aktiv ingrediens" efter SPC-forordningen ikke kan omfatte bestanddele, der måtte indgå i sammensætningen af et lægemiddel, hvis de er uden selvstændig virkning (se bl.a. C-443/17 (Abraxis) (MS181) og C-673/18 (Santen) (MS189). Det er ubestridt, at L-Lysin i LDX ikke udøver nogen selvstændig virkning, og Sø- og Handelsretten bør derfor følge EU-Domstolens retspraksis og lægge til grund, at "produktet" i Stridscertifikatet er DEX.

Takedas udlægning af EU-Domstolens retspraksis om "produkt"-begrebet i SPC-forordningen er misvisende, og de britiske lægemiddelmyndigheders vurdering er irrelevant, fordi den er foretaget efter reglerne i lægemiddeldirektivet.

Hertil kommer, at LDX og DEX – under alle omstændigheder - ikke er væsentligt forskellige. Dette bekræftes af, at den videnskabelige litteratur, der sammenligner LDX og DEX, viser, at der ikke er væsentlige forskelle mellem LDX og DEX. Tværtimod fremgår det af den videnskabelige litteratur, at LDX og DEX har stort set samme effekt (målt over lige lang tid), og at den eneste reelle forskel er, at effekten af LDX først indtræder ca. en time senere end med DEX.

Hvis Sø-og Handelsretten giver STADA medhold i, at "produktet" i Stridscertifikatet er DEX, så gør STADA gældende, at Stridscertifikatet alligevel er ugyldigt - af tre selvstændige grunde:

- *For det første* er Stridscertifikatet udstedt i strid med artikel 2 i SPC-forordningen (MS12), fordi den oprindelige markedsføring af dexamfetamin i EU ikke overholdt de administrative procedurer fastsat i artikel 2 i SPC-forordningen (MS12).

- *For det andet* er Stridscertifikatet udstedt i strid med artikel 3(d) i SPC-forordningen (MS12), fordi Stridscertifikatet ikke beror på den første markedsføringstilladelse for "produktet".

- *For det tredje* er Stridscertifikatet udstedt med en negativ beskyttelsesperiode jf. artikel 13 i SPC-forordningen) (MS13).

2. SAGENS PARTER OG BAGGRUND

2.1. Sagens parter

STADA er en lægemiddelvirksomhed med hovedsæde i Tyskland med fokus på produktion, markedsføring og salg af generiske lægemidler. STADAs lægemidler sælges i mere end 25 lande i Europa, herunder Danmark, hvor STADA også har sit nordiske hovedkontor.

Takeda, som har hovedsæde i Japan, er en af verdens største lægemiddelkoncerner. Takeda, der både udvikler, producerer, markedsfører og sælger lægemidler, har siden 2011 været aktiv på det danske marked.

Takeda Pharmaceuticals USA, Inc. er indehaver af patent EP 1644019 B2 ("Grundpatentet") (Bilag 1, E111), som blev overdraget til Takeda fra Shire LLC (Shire Pharmaceuticals) i 2020. Takeda er ligeledes indehaver af det danske supplerende beskyttelsescertifikat CR 2013 00043 ("Stridscertifikatet") (Bilag 2, E531), der er udstedt på baggrund af Grundpatentet (Bilag 1,

E111) og markedsføringstilladelsen for ®Elvanse (Bilag 4, E399). Stridscertifikatet er ligeledes overdraget til Takeda.

2.2. Grundpatentet og Stridscertifikatet

Grundpatentet blev ansøgt den 1. juni 2004 som international patentansøgning WO 2005/000334 (Bilag 1, E111). Grundpatentet hævder prioritet fra to amerikanske patentansøgninger (US 60/473,929 og US 60/567,801), den tidligste af disse er ansøgt den 29. maj 2003.

Grundpatentets titel er (oversat til dansk): "*Amfetaminforbindelser, der er resistente over for misbrug*". Grundpatentet indeholder 17 patentkrav, heraf 6 uafhængige krav og 11 afhængige krav. Samtlige krav angår forbindelsen "Lis-Lysin-Dex-Amfetamin" ("LDX"), som er en prodrug af forbindelsen dexamfetamin ("DEX") tilsat l-lysin ("L-Lysin"). Både LDX og DEX er amfetamin-forbindelser, der primært bruges i behandlingen af ADHD.

Den hævdede fordel ved LDX frem for DEX er, at LDX optages langsommere end DEX i den menneskelige organisme. Det er Takedas anbringende, at LDX derfor alene skal tages én gang om dagen modsat 2-3 gange om dagen for DEX for at opnå samme virkning og, at LDX desuden har et lavere misbrugspotentiale, da det langsommere optag betyder, at patienten vil have en lavere maksimal koncentration af aktivingrediensen, som er en amfetaminforbindelse. Det er STADAs modanbringende, at den videnskabelige litteratur viser, at den eneste reelle forskel på DEX og LDX er, at effekten af LDX indtræder en time senere sammenlignet med DEX, men i øvrigt med i alt væsentligt identiske virkningsprofiler.

Shire LLC indsendte ansøgningen om et supplerende beskyttelsescertifikat den 12. august 2013 med ansøgningsnummeret CA 2013 00043 ("Stridscertifikatet") (Bilag 3, E427). Stridscertifikatet blev udstedt af Patent- og Varemærkestyrelsen den 6. juni 2018 med registreringsnummer CR 2013 00043 og titlen "*Lisdexamfetamin, eventuelt i form af et mesylat eller hydrochlorid salt deraf*" på grundlag af markedsføringstilladelsen for lægemidlet Elvanse® (MT499080), (MT499081), (MT499082) (Bilag 4, E399), hver især med forskellige styrker.

Stridscertifikatet, som træder i kraft den 2. juni 2024 og udløber den 1. februar 2028, er udstedt med henvisning til markedsføringstilladelse PL 08081/0050-0052 (Bilag B, E393), angivet af ansøger som den første markedsføringstilladelse for "produktet" i EU.

Der verserer en række sager i Europa om gyldigheden af Stridscertifikatet efter SPC-forordningen. Vigtigst for denne sag er afgørelserne i Tyskland (Bilag 13, E741 og Bilag 18, E793), der har omhandlet de samme problemstillinger, som Sø- og Handelsretten skal tage stilling til her.

3. "PRODUKTET" I STRIDSCERTIFIKATET ER DEX OG IKKE LDX

Det afgørende i denne sag er, hvilket "produkt", der – i henhold til SPC-forordningen – er beskyttet af Stridscertifikatet. Både SPC-forordningens eneretsbeskyttelse og kravene til at opnå denne beskyttelse knytter sig til "produkt"-begrebet.

Som nævnt i afsnit I, er det STADAs standpunkt, at det i retspraksis er fastslået, at begrebet "aktiv ingrediens" efter SPC-forordningen ikke kan omfatte bestanddele, der indgår i sammensætningen af et lægemiddel, hvis de er uden selvstændig virkning. Det er ubestridt, at L-Lysin i LDX ikke udøver nogen selvstændig virkning, og Sø- og Handelsretten bør derfor følge EU-Domstolens retspraksis på dette område og fastslå, at "produktet" i Stridscertifikatet er DEX. Dette behandledes nedenfor i afsnit 3.2.

Hvis Sø-og Handelsretten derimod er enig i Takedas udlægning (eller nærmere afvisning) af retspraksis, så er det afgørende, om der er en væsentlig forskel på LDX og DEX med hensyn til sikkerhed og virkning. Det er STADAs anbringende – ud fra den videnskabelige litteratur – at dette ikke er tilfældet, se nærmere herom nedenfor i afsnit 3.3.

Disse to problemstillinger er forskellige i og med, at der i forhold til STADAs anbringende ikke består nogen "teknisk" tvist mellem parterne, men alene en juridisk tvist. Parterne er nemlig enige om, Lis-forbindelse ikke har en selvstændig virkning, men de er uenige om, hvad den retlige konsekvens skal være.

Problemstillingen med en væsentlig forskel i virkning og/eller sikkerhed mellem LDX og DEX er derimod udelukkende af teknisk karakter, og parternes argumentation hviler hovedsageligt på myndighedsvurderinger (særligt Takedas henvisning til de britiske lægemiddelmyndigheders vurdering – Bilag G, E395) og videnskabelige artikler (særligt STADAs henvisning til Dolder, et al. – Bilag 14, E717).

Det er dog værd at have for øje, at de britiske lægemiddelmyndigheders vurdering ikke er foretaget ud fra af SPC-forordningen (og den særlige retspraksis), men i stedet ud fra lægemiddeldirektivet.

STADA vil i øvrigt gøre Retten opmærksom på, at Takeda - kort tid førn fristen for indlevering af sammenfattende processkrifter - har indleveret de to reviderede erklæringer af Tsang og Robin, som Takeda har tilkendegivet vil indgå i Takedas materialesamling. Disse erklæringer må anses for rene partsindlæg, og det er STADAs vurdering, at Sø- og Handelsretten ikke skal tillægge disse nogen bevismæssig vægt.

Robin Jacobs erklæring indeholder desuden fortsat teknisk argumentation (hovedsageligt på side 3-10) – i strid med Rettens tilkendegivelse i retsbog af 31. oktober (E15). Retten bør derfor helt se bort fra denne del af erklæringe. Jacobs' erklæring indeholder endvidere argumentation om nationale

afgørelser om stoffet paliperidonpalmitat (side 47-50). Erklæringer om udenlandsk ret og retspraksis behandles som bekendt efter retsplejelovens § 341 a (MS17) på samme måde som tekniske erklæringer (se § 341 a modsætningsvis, MS17) og Retten bør også af denne grund se bort fra Jacobs erklæring i dens helhed.

I det følgende redegøres for SPC-forordningens (og særligt "produkt"-begrebets) forhold til den immaterialretlige patentret og den regulatoriske lægemiddelret.

3.1. "Produkt"-begrebets og SPC-forordningens forhold til patentretten og lægemiddelretten

I SPC-forordningen defineres et "produkt" i artikel 1(b) som: *"en aktiv ingrediens eller en sammensætning af aktive ingredienser i et lægemiddel"* (MS12). SPC-forordningens anvendelsesområde er mere snævert end i den almindelige patentret, hvor der kan gives beskyttelse til eksempelvis doseringsformer eller nye indikationer af allerede kendte stoffer. SPC-beskyttelsen kan udelukkende opnås for en ny aktiv ingrediens eller ny sammensætning af aktive ingredienser.

SPC-beskyttelse gives – som en undtagelse – til rettighedshavere for at kompensere for den tid, der ved udviklingen af et helt nyt lægemiddel kan gå fra en patentansøgning indgives og indtil regulatorisk godkendelse måtte foreligge.

Uanset samspillet med patentretten og lægemiddelretten, er det væsentligt at have for øje, at SPC-systemet hviler på et *selvstændigt* retsgrundlag i forhold til såvel det immaterialretlige patentsystem som det regulatoriske, lægemiddelretlige system. Dette fremgår tydeligt af EU-Kommissionens Explanatory Memorandum til forslaget til den oprindelige SPC-forordning (COM (90) 101 final - SYN 255, 11 April 1990, MS26, MS31 og MS34):

> *"11. The proposal for a Regulation therefore concerns only new medicinal products.* ***It does not involve granting a certificate for all medicinal products that are authorized to be placed on the market. Only one certificate may be granted for any one product, a product being understood to mean an active substance in the strict sense. Minor changes to the medicinal product such as a new dose, the use of a different salt or ester or a different pharmaceutical form will not lead to the issue of a new certificate.***
>
> *(…)*
>
> *24.* ***The system established by the proposal does not apply to all patented medicinal products placed on the market, but only to those which consist in new medicinal products.*** *A large proportion of the medicinal products sold on the market have only few innovative features, or*

none at all. These are not covered by the scope of the proposal. Each year, only about 50 new medicinal products are authorized worldwide, it is these that are covered by the proposal for a Directive.

(…)

28. The concept of a medicinal product as used in everyday speech is more difficult to define in legal terms.

Furthermore, since the objectives of the patent system are different from those of the system of marketing authorization, the definition of a medicinal product in pharmaceutical law cannot be taken to be exactly the same as that in patent law.

What is authorized to be placed on the market is referred to as a "proprietary medicinal product", i.e. "any ready-prepared medicinal product placed on the market under a special name and in a special pack" (Article 1.1 of Directive 65/65/EEC).

However, it may be the medicinal product that is patented, meaning the active ingredient, the process by which the medicinal product is obtained, or an application or use of the medicinal product.

For the purposes of the certificate, which lies at the interface of the two systems, the terms "product" has been chosen as a common denominator. The exact meaning given to it is defined in Article 1, which is based on the definition of a medicinal product laid down [in] Directive 65/65/EEC. However, the qualifier "active" is added to the term "substance" in order to include the concept of an "active ingredient or "active substance" used in patent law.

Consequently, the term "product" is not understood to mean a proprietary medicinal product or a medicinal product in the wider sense, but in the narrower sense of product used in patent law which, when applied to the chemical and pharmaceutical field, means the active ingredient." [Fremhævet].

EU-Kommissionen understreger altså, at begrebet "aktiv" er blevet indført for at skabe en forbindelse til begreber fra patentretten. Men selvom regelsættet har en vis, begrænset, forbindelse til lægemiddelretten og patentretten, så kan der ikke herske tvivl om, at "produkt" og "aktiv ingrediens" er selvstændige begreber i henhold til SPC-forordningen.

De britiske lægemiddelmyndigheder har i forhold til Takedas *markedsføringstilladelse* for Elvanse® vurderet LDX som en "ny aktiv ingrediens" – på lægemiddelretligt grundlag.

Takeda hævder, at dette forhold skulle medføre, at LDX ligeledes skal kvalificeres som en "aktiv ingrediens" efter SPC-forordningen. Men der er tale om to væsensforskellige regelsæt, og allerede derfor er den britiske lægemiddelmyndigheds *lægemiddelretlige* skøn af begrænset betydning for en dansk domstols fortolkning af *SPC-forordningen* – og helt uden betydning for den del af sagen, der alene omhandler forståelsen af EU-Domstolens fortolkning af "produkt"-begrebet".

3.2. L-Lysin har ingen selvstændig virkning, og er dermed ikke en del af "produktet"

3.2.1. Rettens vurdering, bevisbyrde og gyldighedsformodning

Det er ubestridt, at L-Lysin – altså den tilføjede bestanddel, der udgør forskellen imellem LDX og DEX – er uden selvstændig virkning (se hertil nederst på side 5 af Takedas duplik, E51). L-Lysin er en aminosyre, der forekommer naturligt.

Der er derfor enighed om denne tekniske del af parternes tvist, men derimod uenighed om retsfølgen.

Tvisten angår derfor alene, hvordan EU-Domstolens retspraksis skal forstås – altså et spørgsmål om *jus*. Der er dermed ingen af partnerne, der har bevisbyrden for dette anbringende, se hertil Takedas argumentation i Takeda's reviderede afsluttende processkrift side 16 om bevisbyrden for, om der gælder en gyldighedsformodning for SPC'er (E106):

> *"Takeda gør gældende, at Takeda ikke har en sådan bevisbyrde.* ***Der er tale om et juridiske anbringende, og Sø- og Handelsretten skal selvfølgelig blot lægge den korrekte jus til grund.***" [Fremhævet].

De britiske lægemiddelmyndigheders vurdering af LDX' tekniske egenskaber er heller ikke relevant for dette anbringende. Patent- og Varemærkestyrelsen har heller ikke taget stilling til dette spørgsmål, og der kan dermed ikke gælde nogen form for gyldighedsformodning (som Takeda gør gældende i forhold til spørgsmålet om væsentlig forskel i virkning og/eller sikkerhed).

Hvis Sø- og Handelsretten er enig med STADA i nedenstående udlægning af EU-Domstolens retspraksis (se pkt. 3.2.2), så er retsfølgen, at "produktet" i Stridscertifikatet efter SPC-forordningen er DEX og ikke LDX.

3.2.2. Retspraksis viser, at bestanddele uden selvstændig virkning ikke kan kvalificeres som en del af "produktet"

Det er STADAs standpunkt, at EU's retspraksis om "produkt"-begrebet utvivlsomt kan siges at fastslå, at:

- "produkt"-begrebet skal forstås snævert eller strengt.

- det afgørende i fastsættelsen af "produktet" i et SPC er, om tilføjede bestanddele har en selvstændig virkning.

- sammensætningen af en allerede kendt aktiv ingrediens med et andet stof (eller en anden forbindelse) uden selvstændig virkning, der skal bevirke en øget effektivitet eller lignende af den allerede kendte aktive ingrediens, ikke udgør et nyt "produkt" efter SPC-forordningen.

EU-Domstolen har afsagt en række domme om fortolkning af "produkt"-begrebet. De nyeste domme – C-673/18 (Santen) (MS189) og C-443/17 (Abraxis) (MS181) – rekapitulerer og fastsætter retsstillingen.

C-673/18 (Santen) (MS189) omhandlede SPC-beskyttelsen af en aktivingrediens til behandling af en øjensygdom, idet der tidligere var udstedt en markedsføringstilladelse for samme aktivingrediens til behandling af eftervirkningerne af organtransplantation.

I præmis 42 af C-673/18 (Santen) (MS196) fastslår EU-Domstolen (med henvisning til C-631/13 (Forsgren) (MS163) og C-431/04 (MIT) (MS103)), at:

> *"Domstolen har i denne forbindelse allerede fastslået, at begrebet »aktiv ingrediens« ikke efter sin sædvanlige farmakologiske betydning omfatter de bestanddele, der indgår i sammensætningen af et lægemiddel, men som ikke har en selvstændig indvirkning på organismen hos mennesker eller dyr (…), og at dette begreb med henblik på anvendelsen af forordning nr. 469/2009 omhandler stoffer, som har en selvstændig farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning (…). Heraf følger, at dette begreb henviser til stoffer, som i det mindste har en selvstændig terapeutisk virkning."*

Denne præmis opsummerer gældende retspraksis – nemlig, at det er afgørende for vurderingen af, hvad der er det SPC-beskyttede "produkt", hvilke ingredienser (eller stoffer), der har en selvstændig virkning.

EU-Domstolen statuerede i C-673/18 (Santen) (MS189), at det var uden betydning for udstedelsen af et SPC, at lægemidlet nu skulle bruges til behandling af en øjensygdom i stedet for behandling af eftervirkninger i patienter med organtransplantation. Derfor var den tidligere udstedte markedsføringstilladelse med samme aktivingrediens – men til en anden indikation – til hinder for, at det pågældende lægemiddel kunne opnå SPC-beskyttelse.

Det fremgår i øvrigt af præmisserne 45-46 i C-673/18 (Santen) (MS196), at definitionen af "produkt" i SPC-forordningens artikel 1(b) (MS12) skal fortolkes snævert eller strengt.

C-443/17 (Abraxis) (MS181) angik lægemidlet Abraxane, der indeholdt nab-paclitaxel til behandling af visse kræftformer. Nab-paclitaxel er imidlertid blot en sammensætning af albumin og paclitaxel. Albumin har ingen selvstændig virkning, og fungerede i lægemidlet blot som bærestof for paclitaxel, som var den egentlige virkende aktiv ingrediens. Sammensætningen af albumin og paclitaxel forøgede imidlertid mærkbart effekten i patienterne i forhold til behandling med paclitaxel alene.

Paclitaxel var allerede en almindeligt anvendt aktivingrediens i andre lægemidler (med udstedte markedsføringstilladelser), og spørgsmålet for EU-Domstolen blev herefter, om SPC-beskyttelsen af lægemidlet med nab-paclitaxel var udstedt i strid med SPC-forordningens artikel 3 (MS12).

EU-Domstolen udtalte indledningsvist i præmis 26-27 (MS185), at "produkt"-begrebet i SPC-forordningen *"skal forstås i snæver betydning som det aktive stof"*.

EU-Domstolen udtalte videre i præmis 28-30 (MS186), at:

> *"28. Et stof, der ikke selv har nogen terapeutisk virkning, og som anvendes til at opnå en bestemt lægemiddelform, er således ikke omfattet af begrebet »aktiv ingrediens«, som for sin del ligger til grund for definitionen af begrebet »produkt« (…)*
>
> *29. Det følger for det første heraf, at et sådant stof, der er forbundet med et andet stof, der selv har terapeutiske virkninger, ikke kan føre til, at der består en »sammensætning af aktive ingredienser« i den forstand, hvori udtrykket er anvendt i artikel 1, litra b), i forordning nr. 469/2009.* ***For det andet ændrer den omstændighed, at det stof, der ikke selv har nogen terapeutisk virkning, gør det muligt at opnå en bestemt lægemiddelform, som er nødvendig for den effektive terapeutiske virkning af det stof, der selv har en sådan virkning, ikke denne fortolkning*** *(…)*
>
> *30.* ***Disse betragtninger gælder ligeledes for et stof, som i lighed med albumin, der er omhandlet i hovedsagen, ifølge de oplysninger i anmodningen om præjudiciel afgørelse, der er nævnt i nærværende doms præmis 21, fungerer som bærer af den aktive ingrediens****.* [Fremhævet].

Det forhold, at albumin ikke udviste nogen selvstændig terapeutisk virkning, men udelukkende påvirkede, hvordan aktivingrediensen paclitaxel blev optaget i patienten, medførte, at SPC'et var ugyldigt.

Det er STADAs standpunkt, at Abraxis-sagen og denne sag har adskillige lighedspunkter, fordi albumin i Abraxis-sagen og L-Lysin i denne sag tjener samme formål i de pågældende lægemidler. Formålet er nemlig at påvirke, hvordan aktivingrediensen optages i den menneskelige organisme. Abraxis-dommen er derfor et særdeles stærkt præjudikat for denne sag.

Endelig bemærkes, at PhD. Ulla Klinge i sin erklæring (fremlagt som Bilag 6, MS289) bekræfter den samme udlægning af EU-Domstolens retspraksis for "produkt"-begrebet særligt med henvisning til EU-Domstolens afgørelser i C-431/04 (MIT) (MS103) og C-443/17 (Abraxis) (MS181). Ulla Klinges konklusion er ligeledes, at DEX må anses for at være den aktive ingrediens i Stridscertifikatet, fordi L-Lysin ikke har nogen selvstændig terapeutisk virkning (Bilag 6, s. 6-7, MS294-295).

3.2.3. Takedas argumentation ad retspraksis om "produkt"-begrebet

Takeda har i sine processkrifter fremsat en række argumenter for, hvorfor Abraxis-dommen (og den øvrige retspraksis fra EU-Domstolen) er irrelevant i forhold til denne sag. I duplikken skriver Takeda på side 3 (E49):

> *"I et lægemiddel er et bærestof forskellig fra den aktive ingrediens, fordi et bærestof ikke har nogen virkning efter indtagelse, hvorimod en aktiv ingrediens indtages for at opnå en terapeutisk virkning.*
>
> *(…)*
>
> *[D]en praksis, som STADA påberåber sig, handler således kun om forskellen på hjælpestoffer og aktiv ingredienser."*

Men den sondring, som Takeda her prøver at indføre, genfindes overhovedet ikke i EUDomstolens retspraksis:

For det første anvendes "hjælpestof" slet ikke som begreb i SPC-forordningen (det samme gælder "bærestof"). Takeda sammenblander begreber og kriterier fra den regulatoriske lægemiddelret med begreber fra SPC-forordningen.

For det andet angår præmis 28 i C-443/17 (Abraxis) (MS186) hverken "hjælpestoffer" eller "bærestoffer". Præmissen angår et stof, der ikke selv har nogen terapeutisk virkning, hvilket jo gælder for både albumin og L-Lysin. Hvis man læser præmis 28 C-443/17 (Abraxis) (MS186) er det tydeligt, at afgørelsen lige så godt kunne passe på denne sags faktum ved vurderingen af, om L-Lysin skal medregnes som en del af "produktet":

> *"28. Et stof, der ikke selv har nogen terapeutisk virkning, og som anvendes til at opnå en bestemt lægemiddelform, er således ikke omfattet af begrebet »aktiv ingrediens«, som for sin del ligger til grund for definitionen af begrebet »produkt«."*

For det tredje fremgår det af Public Assessment Report for Abraxane (som Takeda selv har fremlagt), at bærestoffet albumin har virkning *in vitro* på optagelsen af aktivstoffet "paclitaxel" (Bilag Q, s. 41, E361):

> *"Albumin is known to mediate endothelial transcytosis of plasma constituents and in vitro studies demonstrated that the presence of albumin enhances transport of paclitaxel across endothelial cells."*

Den forskel, som Takeda her hævder skulle være afgørende mellem albumin og L-Lysin, er slet ikke til stede.

Fuldstændig ligesom L-Lysin i LDX har albumin i Abraxane til formål at bevirke, hvordan den egentlige aktiv-ingrediens (i Abraxane paclitaxel) optages i kroppen. EU-Domstolen fandt – uagtet de fordele, som tilføjelsen af albumin gav til lægemidlets virkning, se præmis 9 af 443/17 (Abraxis) (MS183) – at der ikke kunne gives SPC-beskyttelse, da albumin ikke har nogen selvstændig virkning, præmis 31 og 44 af 443/17 (Abraxis) (MS186 og MS188).

Takeda har i det reviderede afsluttende processkrift på side 4 anført et beslægtet argument imod Abraxis-dommens præjudikatsværdien, idet man hævder, at LDX er et samlet molekyle, og at EU-Domstolens retspraksis derfor skulle være irrelevant (E94):

> *" Til støtte for sit anbringende om, at LDX ikke er den aktive ingrediens i Elvanse®, men at det derimod er DEX, har STADA henvist til praksis vedrørende bestanddele (kaldet hjælpestoffer (på engelsk "excipients") i produktresuméer) af lægemidler uden selvstændig virkning.*
>
> *(…)*
>
> *Det som STADA omtaler som "L-Lysin" er kun L-lysin molekylet for sig. L-lysin indgår imidlertid ikke som separat bestanddel/hjælpestof i Elvanse®.*
>
> *Den aktive ingrediens i Elvanse® er lisdexamfetamin (LDX), som er ét samlet molekyle, hvor dexamfetamin er kovalent bundet med L-lysin."*

Takeda sammenligner herefter LDX's og DEX's molekylære formler og molekylære masser (Takedas reviderede afsluttende processkrift side 4-5, E94-95), men begrunder ikke, hvordan det kan udledes, at dette er relevant i forhold til den vurdering, som Sø- og Handelsretten skal foretage i denne sag.

Det er tydeligt, at EU-Domstolens retspraksis i forhold til SPC-forordningen er fokuseret på bestanddelenes faktiske funktion og ikke blot deres tekniske betegnelser. Det afgørende er ikke, om der er tale om et samlet molekyle eller et hjælpestof eller et prodrug eller en helt fjerde kemisk betegnelse – det afgørende er bestanddelens funktion, jf. præmis 28-30 i C-443/17 (Abraxis) (MS186).

Afslutningsvis henvises til præmis 42 i C-673/18 (Santen) (MS196), der opsummerer retstillingen på området. Dette er den relevante målestok, som Sø- og Handelsretten skal anvende i denne sag:

> *"Domstolen har i denne forbindelse allerede fastslået, at begrebet »aktiv ingrediens« ikke efter sin sædvanlige farmakologiske betydning omfatter de bestanddele, der indgår i sammensætningen af et lægemiddel, men som ikke har en selvstændig indvirkning på organismen hos mennesker eller dyr."*

Når parterne er enige om, at L-Lysin ikke har nogen selvstændig virkning, så er resultatet – efter EU-Domstolens fortolkning af "produkt"-begrebet" i SPC-forordningen – at "produktet" i Stridcertifikatet er DEX og ikke LDX.

3.2.4. Nationale afgørelser om "produkt"-begrebet

Til støtte for sin argumentation peger Takeda i sit reviderede, afsluttende processkrift på nationale afgørelser fra Tyskland og England om *paliperidonpalmitat* (Bilag V – MS267, Bilag Va – MS279 og Bilag W – MS415) samt en hollandsk kendelse i en midlertidig forbudssag om *valaciclovir* (Bilag X – MS243 og Bilag Xa – MS255). Det er STADAs standpunkt, at disse afgørelser er af begrænset præjudikatmæssig betydning for denne sag:

- I *paliperidonpalmitat*-sagen tog de nationale domstole i Tyskland og England stilling til en ny formulering af det allerede kendte stof paliperidon, men hvor palmitat var tilføjet. Det ses ikke af det fremlagte, at de nationale domstole fandt, at palmitat var uden selvstændig virkning. Derudover betød tilføjelsen af palmitat blot, at stoffet skulle indtages intravenøst frem for oralt, og at det kun skulle indtages én gang om måneden frem for det eksisterende daglige indtagelsesregime (Bilag Va, side 3, MS281).

- *Valaciclovir*-afgørelsen er givet i 2009 ved byretten i Haag – altså inden EU-Domstolens domme i C-673/18 (Santen) (MS189) og C-443/17 (Abraxis) (MS181), og endda i en midlertidig forbudssag. Det kan heller ikke læses ud af det fremlagte fra Takeda, om det blev vurderet, at den tilføjede bestanddel havde en selvstændig virkning.

Takeda har ligeledes fremlagt Bilag AB (E827) om de ovenstående sager sammen med information om SPC'er udstedt for lægemidlet Famciclovir. Famciclovir-SPC'erne blev ansøgt i midten af 90'erne (altså inden den relevante del af EU-Domstolens afgørelser), og det fremgår ikke, at der blev afsagt domme om Famciclovir-SPC'erne. Dermed har de problemstillinger, som denne sag angår slet ikke været vurderet ved udstedelsen af disse SPC'er.

I stærk kontrast til den manglende præjudikatsværdi af de ovenstående afgørelser og SPCudstedelser, står den tyske patentdomstols afgørelse i den parallelle sag om den tyske udgave af Stridscertifikatet (Bilag 18, E793) –

her afvises *paliperidonpalmitat*-sagens relevans for LDX-sagen i øvrigt også (Bilag 18, s. 30-31, E822-823).

Den tyske patentdomstol har ud fra den samme retspraksis fra EU-Domstolen (og til trods for de samme anbringender, som Takeda har fremført i denne sag) fundet, at "produktet" i Stridscertifikatet er DEX og ikke LDX (Bilag 18, s. 28, E820):

> *"The regulatory authorities have thus also clearly established that lisdexamfetamine is a prodrug of dexamfetamine, which itself has no pharmacological activity.* ***Consequently, the actual active substance of lisdexamfetamine is the already authorized active substance dexamfetamine and with lysine only a further substance has been added to dexamfetamine, which has no effect of its own on the human or animal organism and for which the granting of a new SPC is therefore excluded*** *(ECJ, loc. cit.loc. cit. para. 25 - Abraxis; loc. cit. para. 42 - Santen),* ***whereby it is irrelevant whether the additive lysine is covalently bound to the solely therapeutic active substance dexamfetamine*** *(ECJ, loc. cit. para. 25 - Forsgren)."* [Fremhævet].

Det fremgår tydeligt af dommen (og i øvrigt også af den regionale domstol i Dusseldorfs afgørelse – Bilag 13, E741), at den tyske patentdomstol har sidestillet faktum i Abraxanesagen med faktum i denne sag, og fundet, at "produktet", som følge af L-Lysins manglende selvstændige virkning, var DEX og ikke LDX, og at konsekvensen var, at den tyske pendant til Stridscertifikatet er ugyldigt.

3.3. LDX og DEX er ikke væsentligt forskellige (virkning og/eller sikkerhed)

3.3.1 Indledende bemærkninger om kriteriets relevans

Takeda bestrider STADAs udlægning af EU-retspraksis. Det er Takedas anbringende, at Sø- og Handelsretten i stedet skal tage stilling til, om LDX og DEX er væsentligt forskellige med hensyn til virkning og/eller sikkerhed.

Det fremgår dog ikke, hvordan det ud fra EU-Domstolens retspraksis om "produkt"-begrebet – særligt C-673/18 (Santen) (MS189) og C-443/17 (Abraxis) (MS181) – kan udledes, at dette er det relevante kriterie.

Det er STADAs forståelse, at Takeda gør gældende, at fordi LDX er et samlet molekyle, så finder retspraksis fra EU-Domstolen, som redegjort for ovenfor, ikke anvendelse. Det relevante kriterium bliver herefter, om der er en tilstrækkelig stor forskel imellem LDX og DEX, fordi det er målestokken efter den regulatoriske lægemiddelret i forhold til om et stof, der søges markedsføringstilladelse for, kan betegnes som en New Active Substance ("NAS").

Det er STADAs synspunkt, at Takedas tankegang beror på en fejlslutning - af flere grunde:

For det første fremgår det ikke af Takedas argumentation hvorfor det faktum, at LDX er et samlet molekyle, betyder, at de kriterier, som EU-Domstolen har fastlagt for SPC-forordningen bliver irrelevante. Dette følger ikke af EU-Domstolens praksis, der - som beskrevet ovenfor - fokuserer på tilføjede bestanddeles funktion og ikke deres kemiske betegnelser eller kategorier.

Det afgørende er således ikke, om den tilføjede bestanddel må kategoriseres som et hjælpestof, et bærestof, eller en tilføjelse, der giver et samlet prodrug, men om den tilføjede bestanddel har en selvstændig virkning. Ligesom albumin i Abraxis-dommen, har L-Lysin ikke en selvstændig virkning, men påvirker, hvordan den egentlige aktivingrediens (i Abraxis paclitaxel og i denne sag DEX) optages i kroppen.

For det andet lader Takeda grundlæggende til at tillægge den regulatoriske lægemiddelret en betydning for vurderingen efter SPC-forordningen, der hverken fremgår af SPC-forordningen eller af retspraksis om SPC-forordningen. Det faktum, at de britiske lægemiddelmyndigheder efter den regulatoriske lægemiddelret (altså lægemiddeldirektivet) har vurderet, at LDX er en New Active Substance (”NAS”), betyder ikke, at EU-Domstolens fortolkning af SPC-forordningens ”produkt”-begreb, som gengivet ovenfor, bliver irrelevant.

I den forbindelse henviser STADA igen til Abraxis, hvor den nye formulering (nab-paclitaxel) havde betydelige fordele med hensyn til effekt over den allerede kendte aktiv ingrediens ”paclitaxel”, jf. præmis 9 i C-443/17 (Abraxis) (MS183), men alligevel ikke kunne være genstand for SPC-beskyttelse.

Hvis denne sag angik markedsføringstilladelsens gyldighed, så ville dette kriterium utvivlsomt have betydning, men det er ikke tilfældet. Dette er en sag om (u)gyldighed af et SPC, hvilket bør – og skal – vurderes efter SPC-forordningens regler og EU-Domstolens fortolkning heraf.

Hvis Sø- og Handelsretten alligevel er enige med Takeda i, at LDX’ og DEX’ indbyrdes forskellighed er det relevante kriterium i denne sag, så er det STADAs modanbringende, at LDX og DEX ikke er væsentligt indbyrdes forskellige med hensyn til virkning og/eller sikkerhed.

3.3.2. Rettens vurdering, bevisbyrde og gyldighedsformodning

Parterne er uenige om, hvorvidt der for denne problemstilling gælder en formodning for Stridscertifikatets gyldighed. Takedas argument er her, at de britiske lægemiddelmyndigheder allerede har vurderet, at der er en væsentlig forskel imellem LDX og DEX (se hertil Bilag G, side, E395).

Omvendt gør STADA gældende, at de britiske lægemiddelmyndigheder indiskutabelt har foretaget en vurdering af markedsføringstilladelsen (men ikke Stridscertifikatet), og at denne vurdering derfor ikke kan medføre en gyldighedsformodning i denne sag, der udelukkende angår (u)gyldighed efter SPC-forordningen og dennes særlige krav.

Med andre ord må de britiske lægemiddelmyndigheders vurdering indgå som et forhold, der støtter Takedas argumentation, men vurderingen kan ikke medføre en egentlig gyldighedsformodning.

Hertil må det kort bemærkes, at de britiske lægemiddelmyndigheders uanset hvad er irrelevant i forhold til argumentationen ovenfor i afsnit 3.2. om problemstillingen om forståelsen af EU-Domstolens retspraksis, da de britiske lægemiddelmyndigheders vurdering udelukkende er teknisk og møntet på lægemiddeldirektivet.

Det bør tillægges vægt, at de britiske lægemiddelmyndigheder i deres vurdering alene tager stilling til det materiale som ansøgeren af markedsføringstilladelsen indleverer til myndighederne. Takeda har i denne sag indleveret Bilag G (E395), som er de britiske lægemiddelmyndigheders Final Assessment Report i forhold til markedsføringstilladelsen for ®Elvanse. Det fremgår af denne rapport, at den er 44 sider lang, men Takeda har kun indleveret forsiden og to øvrige sider, hvoraf den ene af disse to sider er næsten fuldstændig ekstraheret.

Hvis man ser på den ene side, som faktisk er synlig, så finder de britiske lægemiddelmyndigheder, at der er en væsentlig forskel imellem LDX og DEX med hensyn til virkning ("efficacy"), se Bilag G, side 2, (E396).

Det er vigtigt at notere, at de britiske lægemiddelmyndigheder, altså ikke konkluderer, at der er en signifikant forskel med hensyn til sikkerhed imellem LDX og DEX, hvilket Takeda ellers fejlagtigt har skrevet i en række processkrifter, se eksempelvis Takedas reviderede afsluttende processkrift, s. 7, E97: *"Lægemiddelmyndighederne vurderede, at der var væsentlig forskel med hensyn til virkning og/eller sikkerhed mellem LDX og DEX."*

Takeda har tidligere – korrekt – angivet, at den primære og væsentlige forskel identificeret af de britiske lægemiddelmyndigheder angår virkning (Takedas duplik, s. 5, E51)

> *"De relevante lægemiddelmyndigheder har således allerede fastlagt, at selvom LDX er et prodrug, så er det stadig den aktive ingrediens i Elvanse®, og derudover er det en ny aktiv ingrediens i lægemiddeldirektivets forstand, der er forskellig fra DEX, som tidligere godkendt i visse europæiske lande. Den primære årsag til dette er, at LDXs virkning (efficacy) afviger betydeligt fra DEX på grund af dets meget anderledes farmakokinetiske profil, der*

muliggør, at LDX – i modsætning til DEX – kun skal administreres én gang dagligt for at opnå virkning hele dagen."

Det fremgår desuden også af Public Assessment Rapport for ®Elvanse, der var vedlagt SPC-ansøgningen (Bilag 3, s. 37 og 57 i Public Assessment Rapport, E488 og E508), at der ikke var tale om en væsentlig forskel i sikkerhed i sammenligningen imellem LDX og DEX:

"Combining the two oral administration studies, it can be concluded that there is reasonable evidence that SPD489 [LDX] does indeed have slightly or moderately reduced abuse potential compared to an equivalent dose of d-amfetamine, although the evidence is inconsistent and statistically rather weak.

(…)

"In the small exploratory study 201, the only study that included D-amfetamine product as an active comparator, the number of subjects reporting any AE was just 8 for SPD489 and 9 for Adderal XR, so meaningful comparisons are impossible and the applicant is not able to claim that SPD489 [LDX] has a superior safety profile to D-amfetamine."

Når man læser selve begrundelsen for, hvorfor LDX blev givet NAS-status af de britiske lægemiddelmyndigheder, så er det tydeligt, at det er forskellen i farmakokinetik (i Bilag G omtalt som "PK differences", E395), der udgør den afgørende forskel mellem LDX og DEX, da dette leder til et lavere doseringsregime. LDX skal herefter indtages én gang om dagen mod 2-3 gange om dagen for DEX – altså alene en forskel i virkning og ikke i sikkerhed (Bilag G, s. 3, E397):

"As result of these PK differences, and the resulting differences in efficacy properties, lisdexamfetamine is suitable for once daily dosing while dexamfetamine requires twice or three tunes daily divided dosing. This significant change to the dosing frequency represents an important clinical advantage for lisdexamfetamine over dexamfetamine."

Sø- og Handelsretten kan dermed lægge til grund, at den afgørende forskel, som de britiske lægemiddelmyndigheder påpegede mellem LDX og DEX, alene gjaldt virkning, og derfor er Takedas argumentation om sikkerhed irrelevant, fordi den strider imod den konklusion fra de britiske lægemiddelmyndigheder, som Takeda i øvrigt påberåber sig.

Hvis vi herefter alene fokuserer på forskellen i virkning, så er det vigtigt at være opmærksom på, at de britiske lægemiddelmyndigheder selv problematiserer, at man ikke har modtaget data, der direkte sammenholder DEX og LDX, og at vurderingen derfor er baseret på indirekte data (Bilag G, s. 2, E396):

> *"Head-to-head comparisons between lisdexamfetamine and IR dexamfetamine are lacking. The CHMP reflection paper states that, although direct comparative data is the preferred way to demonstrate the differences claimed, "indirect, non-comparative evidence may be acceptable, if scientifically justified". The data provided to support the applicant's position are considered to be in line with these stated principles."*

I forhold til spørgsmålet om væsentlig forskel i virkning på LDX og DEX har STADA som Bilag 14 (E717) fremlagt artiklen *"Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lisdexamfetamine Compared with D-Amphetamine in Healthy Subjects"* af Dolder, et al ("Dolder"). I artiklen gengives et studie, hvor de farmakokinetiske profiler af LDX og DEX sammenholdes – altså netop det, der fik de britiske lægemiddelmyndigheder til at tildele NAS-status til LDX, og netop den direkte sammenligning, som de britiske lægemiddelmyndigheder manglede ved sin vurdering.

3.3.3. En "skæringsdato" for SPC'er

Takeda har gjort gældende, at Dolder ikke kan tages i betragtning, fordi artiklen først er udgivet efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen (Takedas reviderede afsluttende processkrift, side 9, E99). Altså en form for SPC-retlig skæringsdato. Dette savner hjemmel.

For det første angår denne sag (u)gyldighed efter SPC-forordningen. Gyldighedsvurderingen angår alene Stridscertifikatet, og derfor må der ved gyldighedsvurderingen kunne – og skulle – tages højde for alt materiale, der var offentliggjort, inden SPC'et blev udstedt. Der findes ikke nogen immaterielle rettigheder, hvor prioritetsdagen er knyttet til udstedelsen af en anden rettighed eller regulatorisk tilladelse.

For det andet kan Takeda ikke pege på en konkret hjemmel, der kunne understøtte dette anbringende. En sådan væsentlig begrænsning i muligheden for at anfægte et SPC ville skulle fremgå udtrykkeligt af SPC-forordningen.

Takeda forsøger at understøtte sit anbringende med at henvise til præmis 37, 38 og 42 i C-631/13 (Forsgren) (MS169), præambelbetragtning 7 i SPC-forordningen (MS11) og EUKommissionens Explanatory Memorandum (MS19).

Dette kan dog ikke udledes af præmis 37, 38 og 42 i C-631/13 (Forsgren) (MS169), og Takeda har da heller ikke uddybet dette yderligere.

I præambelbetragtning 7 i SPC-forordningen (MS11) og EU-Kommissionens Explanatory Memorandum (MS19) fremgår det alene, at medlemsstaterne i EU ved vurderingen af SPC'er skal anvende en ensartet løsning på fælleskabsplan for således at undgå en uensartet udvikling. Der er tale om en meget vidtgående fortolkning, hvis den skal kunne føre til, at materiale

offentliggjort efter markedsføringstilladelsens udstedelse, men inden udstedelsen af SPC'et, ikke skal kunne bruges i vurderingen af (u)gyldighed.

Sø- og Handelsretten bør derfor ikke udelukke Dolder fra bevisførelsen; det er der helt åbenlyst ikke hjemmel til, ligesom det vil være uhensigtsmæssigt og ulogisk at skabe en "skæringsdato", der ligger før den omtvistede rettighed overhovedet var ansøgt.

3.3.4. Resultaterne hos Dolder

Dolder sammenholder de farmakokinetiske profiler for LDX og DEX (i artiklen kaldet Lisdexamfetamine og D-amphetamine). Artiklen er udgivet 5 år efter de britiske lægemiddelmyndigheders vurdering i forhold til markedsføringstilladelsen.

Dette er særligt relevant for denne sag, fordi Takeda (og de britiske lægemiddelmyndigheder, Bilag G, s. 2-3, E396-397) netop henviser til forskellen i farmakokinetiske profiler, som den afgørende forskel på LDX og DEX, der medvirker til, at LDX alene skal indtages én gang om dagen, mens DEX skal indtages 2-3 gange for at opnå samme effekt.

Dolder undersøger og sammenholder stoffernes farmakokinetiske profiler efter forsøg i mennesker (for første gang). Artiklens abstract opsummerer forsøgets rationale, resultater og konklusion (Bilag 14, s. 1, E717):

> *"Rationale: Lisdexamfetamine is a prodrug of D-amphetamine used for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Lisdexamfetamine is thought to have a prolonged pharmacokinetic profile compared with oral D-amphetamine, possibly associated with lower drug liking and a lower risk of oral misuse**. However, differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lisdexamfetamine and D-amphetamine have not been directly compared**.*
>
> *Results: The increase in plasma concentrations of amphetamine had a 0.6 ± 0.6 h (mean ± SD) longer lag time and reached peak levels 1.1 ± 1.5 h later after lisdexamfetamine administration compared with D-amphetamine administration, but no differences in maximal concentrations or total exposure (AUC) were found between the two treatments. Consistent with the pharmacokinetics, the subjective and cardiovascular stimulant effects of lisdexamfetamine also occurred later compared with D-amphetamine. However, no differences in peak ratings of potentially abuse-related subjective drug effects (e.g., drug liking, drug high, stimulation, happy, well-being, and self-confidence) were observed after lisdexamfetamine administration compared with D-amphetamine administration. Lisdexamfetamine and D-amphetamine also produced similar peak increases in mean arterial blood pressure, heart rate, body temperature, pupil size, and adverse effects.*

> *Conclusion:* ***The pharmacokinetics and pharmacodynamics of lisdexamfetamine are similar to D-amphetamine administered 1h later. Lisdexamfetamine is likely associated with a similar risk of oral abuse as D-amphetamine.*** *"* [Fremhævet].

Forsøget påviser altså, at LDX og DEX har lignende farmakokinetiske profiler og ikke *"meget anderledes farmakokinetiske profiler"*, som Takeda hævder (Takedas duplik, s. 5, E51). LDX udviser i øvrigt ikke nogen fordele sammenlignet med DEX, for så vidt angår risikoen for misbrug.

Dolder påviser, at forskellen i virkning imellem LDX og DEX alene er, at lisdexamfetamins effekt indtræder én time senere med en derudover fuldkommen identisk effekt (se b.la. figur 1 på side 4 af artiklen, Bilag 14, E720):

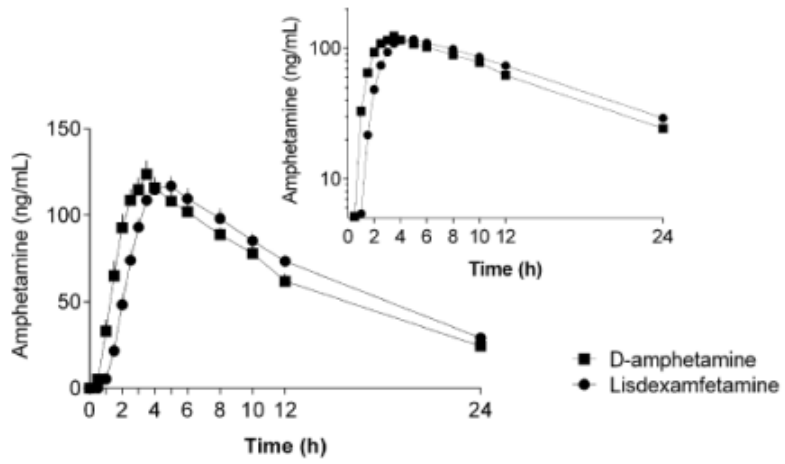


FIGURE 1 | Amphetamine concentration-time curves (mean ± SEM) in 24 and 23 subjects after administration of lisdexamfetamine and D-amphetamine, respectively. The onset and peak times of the amphetamine concentration-time curve were longer after lisdexamfetamine administration compared with D-amphetamine administration, but no differences were found in the maximal concentrations, areas under the concentration-time curves, or absorption or elimination constants between the two treatments. The inset shows the semilogarithmic plot. The amphetamine concentration-time curves were shifted to the right after lisdexamfetamine administration compared with D-amphetamine administration but were otherwise almost identical. The drugs were administered at $t = 0$. The corresponding pharmacokinetic parameters were derived from compartmental and non-compartmental analyses and are shown in **Table 1** and Supplementary Table S1, respectively.

Figuren viser koncentrationen af aktivstof i blodet for LDX (cirkler) og DEX (firkanter). Som det kan ses, ligger koncentrationerne meget tæt, dog med den forskel, at effekten for LDX indtræder senere (ud fra beregninger hos Dolder, ca. en time senere – Bilag 14, s. 1, E717).

Dolder viser således, at der ikke er nogen afgørende forskel i den maksimale plasmakoncentration af aktivingrediensen (Cmax) når LDX og DEX sammenholdes (Bilag 14, s. 1, E717) eller en forskel i den samlede mængde af aktiv ingrediens i kroppen (AUC) (Bilag 14, s. 1, E717).

Forklaringen på dette er, at når en vis mængde LDX er til stede i kroppen, så sker omdannelsen fra LDX til DEX meget hurtigt – se hertil artiklen fremlagt af Takeda som Bilag Å af Ermer, et al., s. 8 E704):

> *"Although the Cmax and AUC of the parent prodrug lisdexamfetamine dimesylate did not display doseproportionality throughout the dosage range,*

> *this was not unexpected* ***because lisdexamfetamine dimesylate is converted rapidly*** *(ie, t1/2 ranged from 0.6 to 0.9 hour) via an enzymatic process to active d-amphetamine, which did display dose-proportionality throughout the dose range."* [Fremhævet].

Dette stemmer overens med resultaterne hos Dolder (Bilag 14, s. 6, E722):

> *"Thus, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a high dose of the newly marketed medication lisdexamfetamine were practically identical to an equimolar dose of the classic immediate-release D-amphetamine administered 1 h later. The present data indicate that the conversion of the prodrug lisdexamfetamine to D-amphetamine slightly delays the onset of the increase in amphetamine concentrations in the body without causing relevant alterations in the slope or maximal concentrations."*

Når konklusionen hos Dolder er så klar og viser en så ubetydelig forskel på LDX og DEX, bliver spørgsmålet, hvordan de britiske lægemiddelmyndigheder kunne komme frem til, at en patient skal indtage DEX 2-3 gange om dagen for at opnå samme virkning som ved at indtage LDX én gang om dagen?

Svaret er, at de britiske lægemiddelmyndigheder, som angivet ovenfor, aldrig modtog direkte data eller sammenligning af de farmakokinetiske profiler for LDX og DEX (Bilag G, s. 2, E396). I stedet måtte de britiske lægemiddelmyndigheder anvende indirekte data, herunder rotteforsøg (se figur 6 i Grundpatentet, E174) som er helt irrelevante, fordi LDX optages anderledes i rotter (Bilag 14, s. 9, E725), for at nå frem til sin konklusion.

Undersøgelsen gengivet hos Dolder er lavet efter samtlige de studier, som de britiske lægemiddelmyndigheder har foretaget deres vurdering ud fra, og Dolder forholder sig derfor også til de tidligere studier (Bilag 14, s. 2 og s. 9, E718 og E725). Hypotesen i Dolder inden studiet foretages var derfor også, at LDX har en "prolonged" (altså forlænget) farmakokinetisk profil i forhold til DEX. Dolder fremhæver dog samtidig, at der aldrig er blevet lavet en direkte sammenligning af de to stoffers profiler efter forsøg i mennesker (Bilag 14, s. 1, E717).

Efter studiets resultat – og dermed afkræftelsen af hypotesen – kommenterer Dolder de studier, der har målt farmakokinetik for enten DEX eller LDX, men uden at sammenligne dem. Her konkluderes, at resultaterne hos Dolder stemmer overens med resultater fra andre studier, herunder studier, som Takeda påberåber sig i denne sag (Bilag 14, s. 9, E725):

> *"We are unaware of published direct comparisons of the pharmacokinetics of lisdexamfetamine and D-amphetamine. The present pharmacokinetic data for lisdexamfetamine and D-amphetamine are consistent with previous investigations of either formulation alone (Brown et al., 1979; Brauer et al., 1996;*

Krishnan et al., 2008; Ermer et al., 2010; Steer et al., 2012; Comiran et al., 2016; Adler et al., 2017).”

Sø- og Handelsretten har nu – i modsætning til de britiske lægemiddelmyndigheder i 2010 – adgang til de direkte sammenligninger, som myndighederne efterspurgte ved udstedelsen af markedsføringstilladelsen, og konklusionen er tydelig: Der er ikke nogen afgørende forskel i de farmakokinetiske profiler for LDX og DEX.

3.3.5. Takedas kritik af metoden anvendt hos Dolder

Takeda har i sine processkrifter fremhævet forskellige kritikpunkter af metoden anvendt hos Dolder. Nogle af disse er møntet på de metodiske mangler, som selv fremhæves i artiklen af dets forfattere (Bilag 14, s. 8, E724).

Langt de fleste – seriøse - videnskabelige artikler indeholder et sådant afsnit, hvor svagheder ved studiets metode fremhæves. Det er ikke ensbetydende med, at forfatterne bag studiet med dette mener, at studiet ikke kan anvendes, men at det er almindelig videnskabelig redelighed at forklare, hvorfor man har taget visse metodiske valg frem for andre, og hvilke svagheder der i så fald kan være ved disse valg.

Inden STADA går nærmere ind i, hvorfor disse metodiske valg ikke undergraver resultaterne fremlagt i Dolder, er det vigtigt at gentage, hvorfor Dolder er afgørende i denne sag:

- De britiske lægemiddelmyndigheder vurderede på baggrund af materiale fra den daværende ansøger af markedsføringstilladelsen for Elvanse ®, at der er en væsentlig forskel på LDX og DEX, da deres farmakokinetiske profiler er så forskellige, at LDX kun skal indtages én gang dagligt, mens DEX skal indtages 2-3 gange dagligt (Bilag G, s. 3, E397).

- De britiske lægemiddelmyndigheder fremhævede dog også, at man i denne vurdering savnede studier, der direkte sammenlignede de farmakokinetiske profiler for LDX og DEX (Bilag G, s. 3, E397).

- Dolder præsenterer resultaterne fra et studie, hvor de farmakokinetiske profiler for LDX og DEX sammenlignes. Dolder finder, at de farmakokinetiske profiler er ensartede med den enkelte forskel, at virkningen af LDX først indtræder en time senere end DEX (Bilag 14, s. 1, E717). Med andre ord: En meget anderledes og langt mindre væsentlig forskel imellem LDX og DEX end den, de britiske lægemiddelmyndigheder lagde til grund.

Takeda har på side 11 i det reviderede afsluttende processkrift (E101) fremsat tre kritikpunkter:

(i) Den indgivne dosis LDX i forsøge var højere end den højeste godkendte terapeutiske dosis LDX (overdosering)

I Dolder anvendes 100 mg LDX, hvor den normale dosis er 70 mg. Dette er dog uden betydning for undersøgelsens relevans for denne sag.

Dolder undersøger forskellen på ækvimolære mængder af LDX og DEX, det bør derfor ikke have betydning for farmakokinetikken, at denne dosis er en smule over den normalt anvendte dosis så længe sammenligningen angår ækvimolære doser.

Dette understøttes yderligere af, at Ermer (Bilag Å, E697) finder, at LDX's farmakokinetik er lineær mellem 50 mg og 250 mg (Bilag Å, s. 8, E704), samt at Takeda selv henviser til undersøgelsen i Jasinski (Bilag AA, E663), som ligeledes anvendte 100 mg LDX.

(ii) Kun én enkelt dosis af LDX og DEX blev testet

Af de samme grunde som nævnt lige ovenfor er det irrelevant, at kun én dosis blev testet. Målet med Dolder var at fastslå forskellene i farmakokinetiske profiler mellem LDX og DEX, og disse vil være de samme uanset om dosissen blev ændret – særligt når der tages højde for, at LDX's farmakokinetik er lineær mellem 50 mg og 250 mg (Bilag Å, s. 8, E704).

(iii) Forsøgspersonerne blev udvalgt til misbrugsundersøgelsen uden at de havde erfaring med stof- eller substansmisbrug.

Takeda har gjort gældende, at undersøgelsen i Dolder burde have anvendt forsøgspersoner med stofmisbrugserfaring.

For det første er det relevante i Dolder for denne sag de farmakokinetiske profiler, og de påvirkes ikke af, om forsøgspersonen har misbrugserfaring – plasmakoncentrationen af det aktive stof bliver hverken lavere eller højere af, at testpersonen har stofmisbrugserfaring.

For det andet, og som påpeget, er de britiske lægemiddelmyndigheders tildeling af NASstatus til LDX ikke relateret til mindre misbrugsrisiko i sammenligningen af LDX og DEX (Bilag G, s. 2-3, E396-397).

Takeda har endvidere fremsat kritik af metoden hos Dolder:

(iv) Dobbelt-indkapsling af prøverne

Dolder anvender en helt almindelig dobbelt-indkapsling af prøverne (altså af både LDX og DEX). Dette gøres for, at testpersoner ikke skal kunne kende forskel på LDX og DEX som følge af deres forskelle i størrelse og vægt. Takeda angiver, at det kan have betydning for resultaterne, at disse

kapsler skal opløses samt, at markedsføringstilladelsen er for tabletter og ikke kapsler.

Igen må STADA henvise til, at det som vurderes hos Dolder er forskellene i farmakokinetiske profiler, der måles. Når begge aktivstofformuleringer var dobbeltindkapslede, kan dette forhold ikke i sig selv være udslagsgivende ved en sammenligning af stoffernes farmakokinetiske egenskaber.

(v) Manglende hensyn til misbrug ad andre administrationsveje end oralt

Endelig hævder Takeda, at Dolder burde have undersøgt andre indgivelsesformer end peroral, fordi der er større misbrugsfare ved DEX end ved LDX, når LDX indtages intravenøst eller intranasalt.

Dette argument er irrelevant, fordi de britiske lægemiddelmyndigheder netop ikke fandt, at den væsentlige forskel imellem LDX og DEX angik sikkerhed, men derimod forskellen i farmakokinetiske profiler, og dermed at LDX kun skulle tages én gang om dagen mens DEX skulle indtages 2-3 dagligt for at opnå samme effekt (Bilag G, s. 3, E397).

Det må derfor anses for at være af særdeles begrænset relevans for denne sag om SPC'et, om LDX er mere sikkert end DEX ved ikke-oral indtagelse, fordi Takeda ikke kan påberåbe sig, at de britiske lægemiddelmyndigheder har fundet, at dette var en væsentlig forskel imellem LDX og DEX.

Derudover er et SPCs beskyttelsesomfang begrænset til det, som udtrykkeligt er omfattet af markedsføringstilladelsen, jf. SPC-forordningens artikel 4 (MS12). Markedsføringstilladelsen til Elvanse angår udelukkende peroral indtagelse, og allerede derfor falder alle andre indgivelsesformer end netop den perorale uden for SPC'ets beskyttelsesomfang.

Samlet set ændrer Takedas kritik af metoden i Dolder ikke ved hverken resultaterne eller ved Dolders relevans for denne sag.

3..3.6. Takedas argument om, at Dolder hverken udtaler sig om virkning eller de faktorer som den britiske lægemiddelmyndigheder tillagde vægt ift. NAS-status

Takeda hævder på side Takedas reviderede afsluttende processkrift (E100):

> *"Dolder kommenterer overhovedet ikke på de faktorer, som førte til, at MHRA tilkendte LDX NAS-status. Dolder behandler ikke LDX' sikkerhed eller virkning sammenlignet med DEX, ligesom Dolder ikke kommenterer på de forskellige dosisregimer for henholdsvis LDX og DEX. Dolder behandler kun farmakokinetik og i et begræs-net omfang farmakodynik (herunder misbrugspotentialet ved oral administration) for enkeltdoser af LDX og DEX hos raske forsøgspersoner. Dolder-artiklen har således ikke indflydelse på LDX' status som ny aktiv ingrediens."*

(…)

> *"Som nævnt ovenfor, måler Dolder ikke virkning (efficacy), og det kan derfor ikke underminere MHRA's konklusion om, at LDX adskiller sig markant fra DEX med hensyn til effektivitet."*

Det er svært at se, hvordan Takeda er nået frem til dette anbringende. Virkning (*efficacy*) måles jo netop ved at undersøge de farmakokinetiske profiler, herunder Cmax. De britiske lægemiddelmyndigheder (som Takeda betegner "MHRA") refererer netop til dette i deres konklusion vedrørende LDX's NAS-Status.

Nedenfor er de britiske lægemiddelmyndigheders konklusion (Bilag G, s. 2-3, E396-397) til venstre sidestillet med konklusionen hos Dolder (Bilag 18, s. 6 E798) til højre [fremhævet]:

The applicant has provided data correlating ***pharmacodynamic*** *and clinical efficacy measures with* ***plasma levels****. The plasma concentration – response curve was thus characterised, including the* ***minimum effective plasma level*** *and that beyond which additional efficacy was not seen. These data were then related to the* ***plasma concentration*** *– time curves for lisdexamfetamine and dexamfetamine. It was demonstrated that the half life of dexamfetamine was too short for a single therapeutic dose to maintain effective plasma levels into the late afternoon and evening. This is in line with well established clinical experience that symptoms recur when plasma levels of stimulants fall below therapeutic levels. It is the reason why* ***dosing with dexamfetamine needs to be twice or three times daily****. Collectively these data were considered to establish clearly that there will be an efficacy difference between equivalent doses of lisdexamfetamine and dexamfetamine in the latter part of the day, based on equivalent posology. This constitutes* ***a significant difference*** *in properties with regard to efficacy.*

As result of these ***PK differences****, and the resulting differences in efficacy properties, lisdexamfetamine is suitable for* ***once daily dosing while dexamfetamine requires twice or three tunes daily divided dosing****. This significant change to the dosing frequency represents an important clinical advantage for lisdexamfetamine over dexamfetamine."*

"The present study compared the ***pharmacokinetics*** *and* ***pharmacodynamics*** *of lisdexamfetamine and D-amphetamine within-subjects in healthy volunteers. In contrast to our hypothesis, no differences were found in the* ***peak plasma concentrations*** *of amphetamine and the associated subjective and cardiovascular peak effects between lisdexamfetamine and D-amphetamine. Increases in the* ***plasma concentrations*** *of amphetamine occurred an average of* ***0.6 h later and reached peak levels 1.1 h later*** *after lisdexamfetamine administration compared with D-amphetamine administration, but the amphetamine concentration-time and drug effect-time curves were otherwise comparable between treatments. Thus, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a high dose of the newly marketed medication lisdexamfetamine were* ***practically identical*** *to an equimolar dose of the classic immediate-release D-amphetamine administered 1 h later. The present data indicate that the conversion of the prodrug lisdexamfetamine to D-amphetamine* ***slightly delays*** *the onset of the increase in amphetamine concentrations in the body without causing relevant alterations in the slope or maximal concentrations."*

Det er tydeligt ud fra ovenstående, at Dolder behandler virkningen af LDX sammenlignet med DEX, og at Dolder netop undersøger de samme forhold som de britiske lægemiddelmyndigheder lagde vægt på i deres vurdering.

3.3.7. Lavere misbrugspotentiale

Endelig bør det kort addresseres, at Takeda i det reviderede afsluttende processkrift på side 12 (E102) angiver, at Dolder ikke ændrer ved, at LDX har et lavere misbrugspotentiale end DEX.

Det må, som nævnt, anses for at være af begrænset betydning for sagen, om LDX er mere sikkert end DEX, fordi de britiske lægemiddelmyndigheder har fundet, at dette var en væsentlig forskel imellem LDX og DEX – på trods af, at dette tydeligt blev gjort gældende for de britiske lægemiddelmyndigheder. Hvis Sø- og Handelsretten måtte nå frem til, at dette er en væsentlig forskel på LDX og DEX, så vil det stride imod de britiske lægemiddelmyndigheders konklusion.

Derudover er STADA uenig i, at Dolder ikke kan bruges i forhold til vurdering af misbrugspotentiale.

Dolder bekræfter en nærmest identisk, maksimal plasmakoncentration (Cmax) ved sammenligning af LDX og DEX. Det såkaldte "*boost*" som opnås ved indtagelse af DEX, henholdsvis LDX, er med andre ord umiddelbart sammenligneligt – blot optræder dette "*boost*" ca. en time senere ved indtagelse af LDX end ved DEX. Det bemærkes, *ex tuto*, at mange typer misbrug netop beror på en effekt, der indtræder med en vis forsinkelse, f.eks., cannabis og alkohol.

Takeda henviser som støtte for sit anbringende til artiklen af Jasinski, et al. (Bilag AA, E663). Dette studie angår imidlertid udelukkende misbrugsrisiko, men ikke farmakokinetik (altså det forhold som de britiske lægemiddelmyndigheder tildelte NAS-status på baggrund af), hvilket også fremhæves af forfatterne selv (Bilag AA, s. 8, E670).

Undersøgelsen i Jasinski omfatter næsten udelukkende kokain-misbrugere, som må formodes at være mere "tiltrukket" af DEX's omgående effekt frem for LDX's "forsinkede" effekt (en time senere).

Sø- og Handelsretten bør ligeledes være opmærksom på, at Jasinski-artiklens resultater og konklusioner blev finansieret af Shire Pharmaceuticals – den daværende indehaver af såvel markedsføringstilladelsen som Stridscertifikatet.

Det er desuden besynderligt, at Takeda mener, at Dolder skulle være irrelevant for denne sag, fordi man i det studie anvendte en dosis på 100 mg LDX, mens det hverken problematiseres eller bare nævnes, at den samme dosis anvendes i Jasinski.

Som nævnt er Dolder senere i tid end de andre videnskabelige artikler i denne sag, og Dolder forholder sig derfor også til Jasinski (Bilag 14, s. 2, E718):

> *"In current stimulant users, 100 mg lisdexamfetamine produced significantly lower subjective "drug liking" than an equivalent dose of 40 mg D-amphetamine (Jasinski and Krishnan, 2009a). However, subjective drug effects were comparable on the morphinebenzedrine scale (euphoria), amphetamine scale, and Benzedrine (stimulation) scale of the Addiction Research Center Inventory (ARCI) (Jasinski and Krishnan, 2009a). Nonetheless, this previous study (Jasinski and Krishnan, 2009a) did not assess the pharmacokinetics of amphetamine to demonstrate the equivalence of the doses used."*

Som det ses af beskrivelsen hos Dolder af Jasinski er resultaterne i Jasinski ikke så utvetydige, som Takeda hævder. Derudover går Dolder ind i en mere generel vurdering af misbrugsrisikoen ved LDX sammenlignet med DEX, hvor resultaterne i Jasinski ligefrem bruges til at understøtte, at LDX ikke nødvendigvis er mere sikkert end DEX (Bilag 14, s. 9, E724):

> *"In the present study, mean ratings reached 51 and 48% of peak scale levels in the healthy and mostly stimulant naive subjects after D-amphetamine and lisdexamfetamine administration, respectively. Additionally, lisdexamfetamine and D-amphetamine produced similar peak euphoria and amphetamine effects on the ARCI and cardiovascular effects and were reported by stimulant users to have similar abuse related monetary street value (Jasinski and Krishnan, 2009a). These latter findings in stimulant users are consistent with our results, in which we found no relevant differences between the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lisdexamfetamine and D-amphetamine. A study in adults with ADHD also reported comparable cardiovascular stimulation after administration of 50 mg lisdexamfetamine and 20 mg of mixed immediate release amphetamine salts (Martin et al., 2014). An analysis of exposures that were reported to poison centers reported overall similar clinical effects of lisdexamfetamine and D-amphetamine, including agitation, tachycardia, and hypertension (Kaland and Klein-Schwartz, 2015). A marked increase in reported lisdexamfetamine misuse cases was reported to poison centers between 2007 and 2012, resulting in more cases associated with lisdexamfetamine than extended-release D-amphetamine (Kaland and Klein-Schwartz, 2015)."*

3.3.8. Dolders resultater sammenholdt med den øvrige videnskabelige litteratur og grundpatentet

I kritikken af Dolder hævder Takeda flere gange, at Dolder ikke stemmer overens med den videnskabelige litteratur og resultaterne gengivet i Grundpatentet.

Som nævnt henviser Takeda til Jasinski, der omhandler misbrugsrisiko, men ikke farmakokinetik. Alligevel prøver Takeda at bruge Jasinski i sin

argumentation om farmakokinetik. På side 17 af det reviderede, afsluttende processkrift henviser Takeda to gange til nedenstående citat fra Jasinski, som argument for, at Jasinski kan bruges i spørgsmålet om farmakokinetik (Bilag AA, s. 2, E664):

> *"An initial pharmacokinetic study of orally administered LDX found a longer Tmax and a lower Cmax for d-amphetamine from LDX than from immediaterelease d-amphetamine, which may be at-tributed to the absorption of LDX and its conversion to d-amphetamine via rate-limited hydrolysis (Jasinski and Krishnan, 2006)"* [Fremhævet].

Der er altså tale om, at der i Jasinski henvises til en helt anden kilde (med samme forfattere) fra 2006. Hvis man ser i fodnoterne til Jasinski, fremgår det, at der er en "Poster" (præsenteret på en kongres i 2006), som skulle angå "Abuse liability of intravenous Llysine-d-amphetamine".

Takeda har aldrig fremlagt denne Poster, hverken i Danmark eller i andre lande.

Det forekommer højst besynderligt, hvis denne Poster skulle kunne bruges i forhold til spørgsmålet om farmakokinetik, når Takeda end ikke vil fremlægge den. Derudover fremgår det tydeligt af titlen, at den omhandler "abuse liability" – altså misbrugsrisiko – ved "intravenous" – altså intravenøs – brug af LDX. Selv hvis Takeda havde fremlagt denne Poster ville resultaterne altså ikke kunne være relevante for de spørgsmål som Sø- og Handelsretten her skal tage stilling til.

Takeda hævder også, at resultaterne hos Dolder adskiller sig fra resultaterne i Ermer, hvad angår Cmax (Takedas reviderede afsluttende processkrift s. 11, E101). Takeda forklarer dog ikke videre, hvorfor man mener, at dette skulle være tilfældet, og STADA fremhæver, at det Dolder netop nævner, at resultaterne stemmer overens med resultaterne i Ermer (Bilag 14, s. 9, E725).

Endelig er der selve Grundpatentet – her henviser Takeda primært til figur 6 i Grundpatetent (Bilag 1, s. 64, E174). Men forsøget, der gengives i figur 6 i Grundpatentet er et rotteforsøg (tilmed et forsøg foretaget på kun 4 rotter) (Bilag 1, s. 14.15, E124-125).

Det er åbenbart, at betydningen af dette forhold er yderst begrænset, og blot kan bruges til at fastslå, at LDX optages anderledes i mennesker end i rotter, hvilket også er konklusionen hos Dolder (Bilag 14, s. 9, E725).

Som nævnt forholder forfatterne af Dolder sig til resultaterne hos samtlige af de kilder, som Takeda hævder skulle modsige Dolder (Bilag 14, s. 2 og s. 9, E718 og E725), men faktum er, at enten rokker disse studier ikke ved konklusionen hos Dolder eller også understøtter disse studier udtrykkeligt resultaterne.

3.4. Delkonklusion: "Produktet" i Stridcertifikatet er DEX og ikke LDX

STADA gør overordnet gældende, at "produktet" i Stridscertifikatet er DEX og ikke LDX.

Dette skyldes navnlig, at EU-Domstolen – blandt andet i sagerne C-443/17 (Abraxis) (MS181) og C-673/18 (Santen) (MS189) – har fastslået, at "produktet", efter SPC-forordningen ikke kan omfatte bestanddele, der indgår i sammensætningen af et lægemiddel, hvis sådanne bestanddele er uden selvstændig virkning. Det er ubestridt, at **L-Lysin** i LDX ikke udøver nogen selvstændig virkning, og Sø- og Handelsretten må derfor følge EU-Domstolens retspraksis på dette område og lægge til grund, at "produktet" i Stridscertifikatet er DEX.

Takeda synes i stedet at mene, at det er afgørende, om der er en væsentlig forskel på LDX og DEX med hensyn til virkning og/eller sikkerhed.

Hvis Sø- og Handelsretten er enig med Takeda i, at det er afgørende i forhold til, hvad der er "produktet" i Stridscertifikatet, om der er en væsentlig forskel på LDX og DEX med hensyn til sikkerhed og virkning, så er det STADAs modanbringende, at LDX og DEX ikke er væsentligt forskellige.

STADA støtter navnlig dette modanbringende på Dolder, som konkluderer, at der ikke er en signifikant forskel i de farmakokinetiske profiler for DEX og LDX.

Dolder konkluderer, at LDX og DEX har stort set samme effekt (og over lige lang tid), men at effekten af LDX først indtræder ca. en time senere sammenholdt med DEX. Dette resultat står i kontrast til det resultat de britiske lægemiddelmyndigheder kom frem til, nemlig at der var forskel i de farmakokinetiske profiler, og at LDX derfor kun skulle indtages én gang dagligt, mens DEX skal indtages 2-3 for at få samme effekt.

Dette kan imidlertid forklares ved, at de britiske lægemiddelmyndigheder ikke havde adgang til data, der muliggjorde en direkte sammenligning af LDX og DEX, hvilket myndighederne også fandt problematisk.

4. KONSEKVENSEN AF, AT "PRODUKTET" I STRIDSCERTIFIKATET ER DEX

Hvis Sø- og Handelsretten er enig med STADA i, at DEX – og ikke LDX – er den "aktive ingrediens" og dermed "produktet" i Elvanse®, vil Stridscertifikatet være ugyldigt af følgende grunde:

- For det første er Stridscertifikatet udstedt i strid med artikel 2 i SPC-forordningen (MS12), fordi den oprindelige markedsføring af DEX i EU ikke

overholdt de administrative procedurer fastsat i artikel 2 i SPC-forordningen (MS12).

- For det andet er Stridscertifikatet udstedt i strid med artikel 3(d) i SPC-forordningen (MS12), fordi Stridscertifikatet ikke beror på den første markedsføringstilladelse for "produktet".

- For det tredje er Stridscertifikatet (jf. artikel 13 i SPC-forordningen) (MS13) udstedt med en negativ beskyttelsesperiode.

4.1. Stridscertifikatet er udstedt i strid med artikel 2 i SPC-forordningen

STADA gør gældende, at hvis den "aktive ingrediens" og dermed "produktet" i Elvanse® efter SPC-forordningen er DEX, så er Stridscertifikatet udstedt i strid med artikel 2 i SPCforordningen (MS12).

Artikel 2 i SPC-forordningen (MS12) lyder:

> *"For ethvert produkt, der er patentbeskyttet i en medlemsstat, og som i sin egenskab af lægemiddel er underlagt kravet om meddelelse af en administrativ tilladelse forud for markedsføringen, jf. Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (2) eller Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler (3), kan der på de i nærværende forordning fastsatte betingelser udstedes et certifikat."*

EU-Domstolen har fortolket artikel 2 i SPC-forordningen i sagerne C-195/09 (Synthon) (MS127) og C-427/09 (Generics) (MS137).

Sag C-195/09 (Synthon) (MS127) angik aktivingrediensen memantin, der havde været markedsført under en tysk markedsføringstilladelse fra 1976 og en luxembourgsk markedsføringstilladelse fra 1983. I 2002 blev der udstedt nye markedsføringstilladelser for memantin og de tidligere tyske og luxembourgske markedsføringstilladelser blev trukket tilbage.

De ældre markedsføringstilladelser fra 1976 og 1983 var ikke udstedt efter en forudgående undersøgelse af lægemidlets virkning og effekt, i modsætning til markedsføringstilladelsen fra 2002.

EU-Domstolen konstaterede i præmis 49-51 (MS135), at dette faktum betød, at der ikke kunne gives SPC-beskyttelse på baggrund af 2002-markedsføringstilladelsen, fordi de oprindelige markedsføringstilladelser ikke var udstedt efter den angivne procedure i artikel 2 af SPC-forordningen:

> *"49. I den foreliggende sag er det ubestridt, at memantin er blevet markedsført som lægemiddel i Fællesskabet i medfør af de i hovedsagen omhandlede tyske og luxembourgske markedsføringstilladelser uden at have været under-*

lagt den forudgående undersøgelse af sikkerhed og virkning, der er foreskrevet ved direktiv 65/65. En sådan undersøgelse blev for første gang foretaget i forbindelse med udstedelsen af markedsføringstilladelsen af 2002.

50. Heraf følger, at et sådant produkt ikke er omfattet af anvendelsesområdet for forordning nr. 1768/92, som dette er defineret i sidstnævntes artikel 2, og at ***produktet dermed ikke kan være genstand for et supplerende beskyttelsescertifikat****.*

51. Henset til det ovenstående skal det tredje spørgsmål bevares med, at artikel 2 i forordning nr. 1768/92 skal fortolkes således, at et produkt som det i hovedsagen omhandlede, der som humanmedicinsk lægemiddel er blevet markedsført i Fællesskabet, inden det har fået markedsføringstilladelse i overensstemmelse med direktiv 65/65, og navnlig ***uden at det har været underlagt en undersøgelse af dets sikkerhed og virkning, ikke er omfattet af denne forordnings anvendelsesområde og ikke kan være genstand for et supplerende beskyttelsescertifikat.****"* [Fremhævet].

Sø-og Handelsretten bør her notere sig, at EU-Domstolen i sag C-195/09 (Sython) (bl.a. dommens præmis 42 – MS134) også fastslog, at det afgørende for vurderingen her var om de tidligere lægemidler, der havde været markedsført uden tilstrækkelig forudgående undersøgelse, havde været markedsført i EU – og ikke alene i den pågældende medlemsstat.

EU-Domstolens konklusion var, at det pågældende SPC var ugyldigt. Det er STADAs standpunkt, at sag C-195/09 (Synthon) (MS127) er et stærkt præjudikat for denne sag.

I sag C-427/09 (Generics) (MS137) blev EU-Domstolens konklusion i sag C-195/09 (Synthon) (MS127) bekræftet. Her havde lægemidlet galantamin været markedsført i 1960'erne i Tyskland og Østrig. Omkring år 2000 blev der herefter udstedt nye markedsføringstilladelser i Storbritannien og Sverige samtidig med, at de gamle markedsføringstilladelser blev trukket tilbage.

EU-Domstolen fandt, at der ikke kunne opnås SPC-beskyttelse på baggrund af disse nye markedsføringstilladelser, fordi "produktet" galantamin ikke lå indenfor anvendelsesområdet for SPC-forordningen, idet de ældre (oprindelige) markedsføringstilladelser ikke var udstedt efter forudgående undersøgelser af lægemidlets sikkerhed og virkning.

DEX er ligesom memantin og galantamin en aktivingrediens, der allerede var kendt og anvendt lang tid inden markedsføringstilladelsen, som det ønskede SPC skulle udstedes på baggrund af, var ansøgt.

DEX har været anvendt som lægemiddel i Europa længe før ®Elvanse kom på markedet. Som eksempler på dette har STADA fremlagt Bilag 10 (E591), som er oversigter fra de svenske lægemiddelmyndigheder for lægemidlerne Sympametin (godkendt den 14. juli 1939), Fenedrin (godkendt den 26.

september 1940), Pafazedrin (godkendt den 12. december 1940) og Dextenal (godkendt den 14. december 1964). For alle de nævnte lægemidler er den angivne aktivingrediens DEX.

Takeda hævder (duplikken, side 10-11, E56-57), at Sympametin, Fenedrin, Pafazderin og Dextenal ikke er relevante, fordi de er markedsført i Sverige, inden Sverige blev medlem af EU.

Men et sådant krav kan hverken udledes af SPC-forordningen eller EU-Domstolens retspraksis om SPC-forordningens artikel 2 i C-195/09 (Synthon) (MS127) eller C-427/09 (Generics) (MS137).

STADA henviser endvidere til C-427/09 (Generics) (MS137), der angik et lægemiddel, som blev godkendt i 1963 i Østrig. Østrig blev ligesom Sverige først medlem af EU i 1995, men EU-Domstolen konkluderede alligevel, at "produktet" i sagen *ikke* kunne være genstand for SPC-beskyttelse (præmis 36 af C-427/09, Generics) (MS142).

Derudover er DEX blevet udskrevet til behandling af ADHD som magistrelt lægemiddel i både Danmark og Sverige siden år 2000. Som Bilag 11 (E593) har STADA fremlagt en udskrift fra de svenske lægemiddelmyndigheder for lægemidlet Metamina, som blev udskrevet mere end 13.000 gang i Sverige imellem 2000 og 2013.

Som Bilag 12 (E707) har STADA fremlagt den videnskabelige artikel "*The use of medication against attention deficit/hyperactivity disorder in Denmark: a drug use study from a patient perspective*" af Pottegård, et al. fra juli 2012, hvor det fremgår, at DEX på daværende tidspunkt blev anvendt i Danmark til behandling af ADHD som et magistrelt lægemiddel, ligesom det var tilfældet i Sverige.

Pottegård-artiklen (Bilag 12, E707) siger ikke noget om, hvornår DEX er blevet udskrevet magistrelt i Danmark, men allerede fordi artiklen omhandler forsøg i perioden 1995-2011, må det lægges til grund, at denne omtale af DEX også omfatter brug inden 6. juni 2008, hvor Tevas markedsføringstilladelse (Bilag 7, E367) blev givet.

Som yderligere bevis for, at der længe har været magistrel udskrivning i Danmark af dexamfetamin har STADA fremlagt Bilag 15 (E595), som er en oversigt fra Sundhedsdatastyrelsen over magistrel udskrivning af DEX fra 1996-2008 i Danmark (1996 er det tidligste år, hvor der er tilgængelig data).

Oversigten viser, at der har været magistrel udskrivning i alle årene i perioden. Som Bilag 16 (MS401) har STADA fremlagt Indenrigs- og Sundhedsministeriets "Vejledning om medikamentel behandling af børn og unge med psykiske lidelser" (VEJ nr 10332 af 10/12/2007). Vejledningen (offentliggjort i 2007) nævner DEX som led i behandlingen af ADHD, og at dette fremstilles magistrelt.

Det bemærkes i øvrigt, at den regionale domstol i Düsseldorf (Bilag 13, s. 11, E751) lægger til grund, at DEX har været anvendt siden 1960'erne til behandling af ADHD. Dette faktum synes da heller ikke at være bestridt af Takeda.

Takeda hævder (duplikken, side 10-11, E56-57) endvidere, at STADAs argumentation i forhold til magistrelle lægemidler er irrelevant, fordi magistrelle lægemidler ikke er omfattet af lægemiddeldirektivet. Men denne sag omhandler SPC-forordningen og ikke lægemiddeldirektivet – der står intet i SPC-forordningen eller den udviklede retspraksis fra EUDomstolen om, at magistrelle lægemidler skulle være irrelevante i forhold til artikel 2 i SPC-forordningen (MS12).

Dermed er det ubetænkeligt at lægge til grund, at DEX var en kendt "aktiv ingrediens" anvendt til behandling af ADHD længe inden den første markedsføringstilladelse blev udstedt for DEX, og også af denne årsag er Stridscertifikatet ugyldigt, jf. artikel 2 i SPC-forordningen (MS12) og EU-Domstolens fortolkning heraf i C-427/09 (Generics) (MS137) og C-195/09 (Sython) (MS127).

4.2. Stridscertifikatet er udstedt i strid med artikel 3(d) i SPC-forordningen

De tidligere markedsføringstilladelser fra Storbritannien (Bilag 7, E367) og Tyskland (Bilag 8, E377), der begge beskytter DEX, medfører, at Stridscertifikatet ikke er den første markedsføringstilladelse for "produktet". Stridscertifikatet er derfor ugyldigt jf. SPC-forordningens artikel 3(b) og (d) (MS12), jf. SPC-forordningens artikel 15(1)(c) (MS13).

Takeda gør i sit svarskrift gældende, at de tidligere tyske og britiske markedsføringstilladelser er irrelevante, fordi alene danske markedsføringstilladelser skulle være relevante i henhold til SPC-forordningens artikel 3(b) og (d) (MS12).

Men hverken SPC-forordningens artikel 3 eller 15 er begrænset til markedsføringstilladelser i den pågældende medlemsstat.

En sådan retstilling ville da også stride mod et af de centrale formål bag SPC-forordningen, som er ensartethed og harmonisering af SPC-beskyttelsen indenfor EU. Det fremgår således af SPC-forordningens præambelbetragtninger 7 og 8 (MS11), at:

> *"(7) Der bør indføres* ***en ensartet løsning på fællesskabsplan for således at undgå en uensartet udvikling af de nationale lovgivninger, som kan føre til nye forskelle, der vil kunne hindre den frie bevægelighed for lægemidler i Fællesskabet og dermed direkte påvirke det indre markeds funktion.***

> *(8) Det er nødvendigt at fastsætte bestemmelser for et supplerende beskyttelsescertifikat for lægemidler, for hvilke der er udstedt en gyldig markedsføringstilladelse, og som kan tildeles indehaveren af et nationalt eller et europæisk patent* ***på samme vilkår i alle medlemsstater****. En forordning er derfor det mest hensigtsmæssige instrument."* [Fremhævet].

Det er uforeneligt med SPC-forordningen og dens formål, at en SPC-beskyttelse skulle kunne have virkning i Danmark, men samtidig være ugyldig i andre EU-lande, såsom Tyskland.

4.3. Stridscertifikatet har i henhold til SPC-forordningens artikel 13 en negativ beskyttelsesperiode

SPC-forordningens artikel 13 bestemmer et SPC's gyldighedsperiode. Det fremgår af artikel 13(1) (MS13), at:

> *"Certifikatet får retsvirkning ved udløbet af grundpatentets lovhjemlede gyldighedsperiode og har gyldighed i en periode svarende til det tidsrum, der er forløbet mellem datoen for indleveringen af ansøgningen om grundpatentet og datoen for meddelelsen af den første tilladelse til markedsføring i Fællesskabet, minus fem år."*

De relevante datoer er altså:

- Datoen for indlevering af ansøgningen om Grundpatentet: 1. juni 2004 (Bilag 1, E111).

- Datoen for meddelelsen af den første tilladelse til markedsføring i Fællesskabet: 6. juni 2008 (Teva markedsføringstilladelsen – Bilag 7, E367).

Tidsrummet mellem disse to datoer er 4 år og 5 dage. Dette tidsrum skal i henhold til sidste led i artikel 13(1) (MS13) fratrækkes 5 år, og det fører til en negativ gyldighedsperiode på ca. et år.

Dette resultat stemmer også overens med præambelbetragtning 9 i SPC-forordningen (MS11), hvorefter en beskyttelsesperiode højst må vare 15 år efter den første markedsføringstilladelse er givet i EU for det pågældende "produkt".

Ud fra Takedas argumentation i duplikken (E47) (og STADAs replik, E33) må det anses som ubestridt, at hvis Sø- og Handelsretten når frem til, at "produktet" i Stridscertifikatet er LDX, så er beskyttelsesperioden 3 år og 8 måneder, og hvis Sø- og Handelsretten når frem til, at "produktet" i Stridscertifikatet er DEX, så er beskyttelsesperioden negativ.

Hvis Sø- og Handelsretten er enig med STADA i, at "produktet" i Stridscertifikatet er DEX – og ikke LDX – så burde Stridscertifikatet aldrig have væ-

ret udstedt, fordi det så vil have en negativ gyldighedsperiode. Stridscertifikatet vil i så fald være ugyldigt i medfør af SPCforordningens artikel 15 (MS13).

I modsætning til SPC-forordningens artikel 3 (MS12) er artikel 13 (MS13) ikke angivet som formel ugyldighedsgrund (i artikel 15, (MS13)). Men en negativ beskyttelsesperiode må *de facto* betragtes som en ugyldighedsgrund efter SPC-forordningen.

Dette understøttes af EU-Domstolens dom i C-127/00 (Hässle) (MS87), hvor EU-Domstolen i præmis 90 og 91 fastslog, at en tilsidesættelse af artikel 19 (i den daværende version af SPC-forordningen) (MS16) var en ugyldighedsgrund på trods af, at artikel 19 ikke fremgik som en ugyldighedsgrund af artikel 15.

EU-Domstolen nåede, som nævnt, frem til en lignende konklusion i C-195/09 (Synthon) (MS135), hvor EU-Domstolen i præmis 55 fastslog, at manglende overholdelse af SPCforordningens artikel 2 også var en ugyldighedsgrund, selvom denne bestemmelse ikke er nævnt i SPC-forordningens artikel 15.

Det vil være i overensstemmelse med EU-Domstolens praksis og formålet med SPC-forordningen, hvis Stridscertifikatet findes ugyldigt på grund af den negative gyldighedsperiode på ca. et år. SPC-forordningen artikel 13 (MS13) har en tæt sammenhæng med SPCforordningens artikel 3 (MS12), idet begge bestemmelser kan anses for at være betingelser for udstedelsen af et SPC - Stridscertifikat var aldrig blevet udstedt, hvis de relevante myndigheder havde været bekendt med, at gyldigbedsperioden var negativ med ca. et år.

4. 3.1 STADAs subsidiære påstand

200.STADA har nedlagt følgende subsidiære påstand:

> *"Takeda skal anerkende, at supplerende beskyttelsescertifikat med det danske registreringsnummer CR 2013 00043 er udløbet den 7.juni 2023."*

Den subsidiære påstand er nedlagt for det tilfælde, at Sø- og Handelsretten måtte nå frem til, at den "aktive ingrediens" i Elvanse@ er DEX, men at Stridscertifikatet ikke er ugyldigt i henhold til artikel 2, 3(d) og 13 i SPC-forordningen (MS12 og MS13), og at grunden til, at Stridscertifikatet ikke er ugyldigt i medfør af artikel 13 i SPC-forordningen (MS13) er, at artikel 13 i SPC-forordningen (MS13) ikke er en egentlig ugyldighedsgrund. I den situation er Stridscertifikatet teknisk set gyldigt, men selve beskyttelsesperioden vil være negativ. Derfor har STADA nedlagt subsidiær påstand om, at Takeda skal anerkende, at beskyttelsesperioden er negativ.

5. SAGSOMKOSTNINGER

STADA påstår sig tillagt sagsomkostninger, som (i) afspejler de satser, der tilkendes for advokatbistand i immaterialretssager, og (ii) udgør en væsentlig og passende del af de rimelige udgifter, der reelt er afholdt, jf. EU Domstolens dom af 28. juli 2016 i sag C-57/15 (United Video Properties Ine), præmis 26 og 29-30 (MS177 og MS178) samt Højesterets dom af 30. november 2020 (gengivet i U.2021.958 H) (MS201).
…"

Stada gjorde under proceduren gældende, at det følger af markedsføringstilladelse af 6. juni 2008 udstedt til TEVA UK Limited for "Dexamfetamine Sulfate 5 mg Tablets", at dexamfetamin kan tages som "once daily dose". Takeda bestred, at det er et nyt anbringende.

Desuden har STADA oplyst, at det ikke bestrides, at der kan udstedes et supplerende beskyttelsescertifikat for et prodrug.

Takeda har i det væsentlige procederet i overensstemmelse med sit påstandsdokument af 3. december 2024, hvoraf fremgår blandt andet:

"…

2 INDLEDNING

Sagen angår gyldigheden af Takedas supplerende beskyttelsescertifikat CR 2013 00043 (bilag 2, **E531**) ("Stridscertifikatet") med Takedas danske patent nr. DK/EP 1 644 019 T4 (bilag A, **E225**) som "Grundpatent" og i særdeleshed navnlig myndighedernes afgørelse om, at Lisdexamfetamin ("LDX") og ikke dexamfetamin ("DEX") udgør den "aktive ingrediens" i Elvanse® og dermed "produktet" i SPC-forordningens artikel 1(b)'s forstand, og at LDX derved opfylder betingelserne i artikel 2 og 3 i SPC-forordningen, og at markedsføringstilladelsen for LDX er den relevante markedsføringstilladelse til beregning af Stridscertifikatets varighed efter SPC-forordningens artikel 13.

2.1 **Stridscertifikatet**

Stridscertifikatet har titlen "*Lisdexamfetamin, eventuelt i form af et mesylat eller hydrochlorid salt deraf*" og blev udstedt den 6. juni 2018 på grundlag af Grundpatentet, den europæiske "Product Assessment Report" og den danske markedsføringstilladelse for lægemidlet Elvanse® (bilag 3 og bilag 4, **E431 og E399**), der indeholder den aktive ingrediens LDX. Ansøgningen om SPC er sagens bilag 3, **E427**.

Den danske markedsføringstilladelse var baseret på den "decentrale procedure" med Storbritannien som referenceland (bilag 4, **E399**) og Danmark som en af de "concerned member states". De britiske lægemiddelmyndigheder ("MHRA") udstedte den 1. februar 2013 markedsføringstilladelse for Elvanse® (bilag B, **E393**). Det er ubestridt, at dette var den første markedsføringstilladelse, der blev udstedt for Elvanse® og for LDX i Europa.

Markedsføringstilladelser for Elvanse® med LDX som den aktive ingrediens er blevet udstedt af samtlige "concerned member states", og efterfølgende er SPC for LDX udstedt i følgende europæiske lande (udover Danmark): Østrig, Belgien, Schweiz, Tjekkiet, Sverige, Spanien, Tyskland, Finland, Storbritannien, Luxembourg, Holland, Polen, Irland og Portugal.

2.2 **Opsummering af faktum og Takedas anbringender**

Der gælder en formodning for, at Stridscertifikatet er gyldigt, se afsnit 3 nedenfor. STADA har på ingen måde tilsidesat denne formodning.

Takeda gør overordnet gældende, at Stridscertifikatet er gyldigt, da LDX er en selvstændig *ny aktiv ingrediens*, som udgør "produktet" omfattet af SPC-forordningens artikel 1(b). LDX er et prodrug derivat af DEX, og er et andet stof (molekyle) end DEX, og LDX har væsentlig forskellig virkning fra DEX inden for virkning (efficacy), hvilket vil blive forklaret i detaljer nedenfor.

Takedas anbringender kan opsummeres på følgende måde

1. For det første fremgår det eksplicit af SPC-reglerne, at der kan udstedes SPC for derivater, såfremt der særskilt er meddelt patenter der specifikt går på de pågældende derivater, jf. SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler præambelbetragtning (14), der specifikt er indført i SPC-systemet for at tillade udstedelse af SPC for derivater (som LDX) af tidligere godkendte aktivstoffer (som DEX) (se afsnit 5.1 og 5.2 nedenfor).

   I den udstrækning, at der gælder øvrige krav efter præambelbetragtning (14) (udover at der skal være udstedt et særskilt patent for derivatet) må disse krav i hvert fald være opfyldt for derivater, der af lægemiddelmyndighederne er klassificeret som et "*nyt virksomt stof*" i henhold til de lægemiddelregulatoriske regler (dvs. det udgør en "*new active substance*" (NAS)) i henhold til artikel 10, stk. 2, litra b), i lægemiddeldirektivet, jf. afsnit 5.1 nedenfor. I så fald kan der heller ikke være tale om en "minor change" i forhold til det tidligere godkendt aktivstof, se afsnit 5.1 nedenfor.

   LDX er både beskyttet af særskilt patent og er vurderet at være en "*new active substance*", jf. se afsnit 5.3 og 5.4. Den omstændighed at LDX er et prodrug derivat betyder ikke, at LDX ikke er en "aktiv

ingrediens" i henhold til SPC-forordningens artikel 1(b). STADAs argument herom er forkert.

2. For det andet betragtes LDX (og ikke DEX) som det virksomme stof i Elvanse® i markedsføringstilladelsesdokumenterne (f.eks. produktresuméet, den offentlige vurderingsrapport ('PAR') og indlægssedlen ('PIL')). Se afsnit 5.4.2 nedenfor. I modsætning til det af STADA anførte skal "virksomt stof" iregulatorisk lovgivning forstås på samme måde som "aktiv ingrediens" efter SPC-forordningen, som fastslået af EU-Domstolen i C-631/13 (Forsgren (se også EU-Domstolens afgørelse i C-431/04 (MIT) og afsnit 5.4.1 nedenfor).

3. For det tredje er LDX blevet klassificeret som et "nyt virksomt stof" ("New Active Substance" eller "NAS") af lægemiddelmyndighederne efter en omfattende vurdering foretaget af de kompetente regulatoriske myndigheder i henhold til regulatoriske lægemiddelregler. Denne klassificering blev foretaget på baggrund af, at LDX og DEX adskiller sig væsentligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning, jf. afsnit 5.5 nedenfor.

4. For det fjerde har LDX sine egne farmakologiske og metaboliske egenskaber (se sag C-631/13 (Forsgren" og definitionen af virksomt stof lægemiddeldirektivets artikel 1(3a)). Dette bekræftede lægemiddelmyndighederne også ved at tildele LDX NAS-status. Det påhviler STADA at bevise på et sikkert grundlag, at LDX og DEX *ikke* adskiller sig væsentligt med hensyn til sikkerhed og/eller virkning (efficacy), og at beslutningen om at tildele SPC'erne var forkert. Dette har STADA ikke gjort, jf. afsnit 7 nedenfor.

Disse unikke egenskaber ved LDX adskiller denne sag fra al den retspraksis fra EU-Domstolen, som STADA har påberåbt sig. Generelt vedrører den af STADA påberåbte retspraksis situationer, hvor spørgsmålet er, om en kendt aktiv ingrediens formuleret (dvs. blandet) med et hjælpestof (på engelsk "excipient"), som ikke har farmakologisk virkning, tilsammen kan anses at udgøre "produktet" eller en kombination af "produkter" i henhold til artikel 1(b) i SPC-forordningen. Ingen af de af STADA påberåbte sager vedrører situationer, hvor der er tale om et prodrug, endnu mindre hvor dette prodrug er vurderet af de relevant lægemiddelmyndigheder at "afvige betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning", som LDX er sammenlignet direkte med DEX i overensstemmelse med artikel 10, stk. 2, litra b), i lægemiddeldirektivet. Der henvises til afsnit 5.5 og 6.

Elvanse® er *ikke* et kombinationsprodukt (af DEX og L-lysin), det er *ikke* en formulering af DEX, og L-Lysin er *ikke* et hjælpestof (excipient) i Elvanse®. Det vil være faktuelt og juridisk forkert, hvis noget af dette lægges til grund. STADA hævder, at L-Lysin er en bestanddel af Elvanse®, men hvis

STADA dermed mener, at L-Lysin findes selvstændigt i Elvanse®, er det faktuelt forkert.

Det vil være i strid med retspraksis fra EU-Domstolen, hvis Sø- og Handelsretten kommer frem til, at Stridscertifikatet er ugyldigt, fordi LDX og DEX anses at være den samme aktive ingrediens eller af enhver anden årsag. Hvis Sø- og Handelsretten er sindet at komme til en sådan konklusion, anmoder Takeda om, at Sø- og Handelsretten henviser spørgsmålet til EU-domstolen, se afsnit 10 nedenfor.

Da LDX er den aktive ingrediens, er LDX også produktet i henhold til artikel 1(b). Stridscertifikatet er således gyldigt, eftersom:

1. Markedsføringstilladelsen, som blev indgivet sammen med SPC-ansøgningen (bilag 3, **E431**), er den første i Danmark for LDX, hvorfor Stridscertifikatet gyldigt er udstedt i overensstemmelse med SPC-forordningens artikel 3(b) og 3(d).

2. LDX har ikke været markedsført før udstedelsen af den første markedsføringstilladelse for Elvanse® (bilag B, **E393**), hvorfor Stridscertifikatet også er gyldigt udstedt i overensstemmelse med SPC-forordningens artikel 2.

3. SPC-forordningens artikel 13 er ikke en ugyldighedsgrund for SPC. Når den første markedsføringstilladelse for Elvanse® (bilag B, **E393**) tages i betragtning, er udløbsdatoen for Stridscertifikatet desuden korrekt beregnet i henhold til SPC-forordningens artikel 13. Artikel 13 kan derfor hverken føre til, at Stridscertifikatet er ugyldigt, eller at Takeda skal anerkende, at Stridscertifikatet er udløbet.

På den baggrund er Stridscertifikatet gyldigt.

3 DER ER EN FORMODNING FOR, AT STRIDSCERTIFIKATET ER GYLDIGT

Der gælder en formodning for, at Stridscertifikatet er gyldigt. Stridscertifikatet i nærværende sag er udstedt efter en grundig prøvelse foretaget af Patent- og Varemærkestyrelsen. Der er således i sagen en fagkyndig myndighed, der allerede har foretaget en administrativ prøvelse af rettighedens gyldighed.

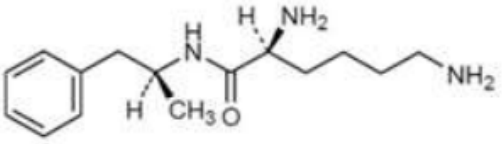
Det er et almindeligt princip i dansk ret, at det kræver fremlæggelse af tungtvejende beviser for, at en dansk domstol kan tilsidesætte en afgørelse truffet af en kompetent myndighed, jf. *Forvaltningsret* af Niels Fenger (2018, s. 924, **M1133**). Højesteret har i forhold til sager om patenter, samt om forvaltningsret i øvrigt, slået fast, at det kræver "et sikkert grundlag" at tilsidesætte patentmyndighedens afgørelse om, at patentet er gyldigt, jf. ek-

sempelvis U 2012.2649 H, **M442**, og U 2008.2554 H, **M414**. Der gælder med andre ord en formodning for, at den fagkyndige myndighed har truffet en rigtig afgørelse. Der er tale om et almindeligt forvaltningsretligt princip, som gælder inden for såvel patentretten som for SPC-retten. Dette er også tiltrådt for så vidt angår SPC i Østre Landsrets afgørelse af den 7. marts 2018 i sag BS-2420-17 (Gilead mod Accord), **M474**.

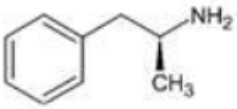
Der gælder derfor den samme formodning for, at myndighedernes afgørelse om at meddele SPC er gyldig, som der gør i patentretten, hvorfor Sø- og Handelsretten skal have et *sikkert grundlag* for at tilsidesætte Patent- og Varemærkestyrelsens afgørelse.

4 LDX OG DEX ER FORSKELLIGE MOLEKYLER

LDX og DEX har følgende kemiske strukturer:



Lisdexamfetamin



Dexamfetamin

Selv ved en simpel visuel sammenligning af de kemiske strukturer for LDX og DEX er det indlysende, at der er tale om to forskellige molekyler, jf. bilag R og S, **E789 og E791**. I LDX-molekylet er L-Lysin kovalent bundet til DEX. LDX udgør et selvstændigt molekyle/stof - både kemisk og funktionelt. Egenskaberne af LDX adskiller sig væsentligt fra egenskaberne for DEX separat, jf. afsnit 5.5.1.1

DEX har den molekylære formel $C_9H_{13}N$ og en molekylær masse på 135.21 (bilag R, **E789**), mens LDX har den molekylære formel $C_{15}H_{25}N_3O$ og en molekylær masse på 263.38 (bilag S, **E791**). Det er tydeligt, at LDX er sit eget selvstændige molekyle og ikke en formulering indeholdende DEX og L-lysin eller en kombination af DEX og L-lysin.

Hverken L-lysin eller DEX findes som separate/selvstændige stoffer/ingredienser i Elvanse®. Elvanse® indeholder kun stoffet LDX-dimesilat, samt hjælpestofferne mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat, gelatine, blæk og farvestoffer, jf. produktresuméet for Elvanse® (bilag T, afsnit 6.1, **E418**).

Det er derfor en afgørende misforståelse, når STADA anfører i replikken, at L-Lysin er en "ingrediens" i LDX. L-Lysin er ikke en "ingrediens" eller et "hjælpestof" i Elvanse®, som STADA forkert anfører, pkt. 30f i replikken, **E37**.

STADA betegner således L-lysin molekylet - i fri form - som "lis-forbindelsen". STADA overser, at L-lysin og DEX *ikke* er "ingredienser" eller "komponenter" i Elvanse®, idet hverken DEX eller L-lysin indgår som ingrediens, komponent, eller hjælpestof i Elvanse®, jf. pkt. 6.1 i produktresumeet for Elvanse, bilag T, **E418**.

Da hverken DEX eller L-lysin er ingrediens i Elvanse®, kan de heller ikke være den "aktive ingrediens" i Elvanse®.

5 DERIVATER, DER ER PRODRUGS, KAN VÆRE GENSTAND FOR SPC-BESKYTTELSE

5.1 **Formålet med og virkning af præambelbetragtning (14) i SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler**

STADA har i sine processkrifter anført, at DEX og LDX skal anses som den samme aktive ingrediens og dermed det samme produkt i SPC-forordningens artikel 1(b)'s forstand. STADA synes at gøre gældende, at dette skulle følge af, at LDX er et prodrug, som omdannes til DEX i kroppen, og at L-Lysin, når først det i kroppen er blevet spaltet fra LDX-molekylet, ikke har nogen selvstændig terapeutisk virkning (jf. pkt. 10-18 af STADAs stævning, **E19-E20**, afsnit II af STADAs replik, **E34-E39**, og afsnit III af STADAs afsluttende processkrift, **E65-E70**).

Denne argumentation, som STADA bygger hele sin sag på, er helt grundlæggende forkert.

STADA's påstand om, at der ikke kan opnås et SPC for LDX, fordi det er et prodrug, er klart forkert og i strid med SPC-lovgivningen, den etablerede praksis og formålet med SPC-ordningen med hensyn til derivatprodukter (som udtrykt af Rådet og Kommissionen).

Det er fast og gældende ret, at der kan udstedes SPC for derivater som LDX.

Allerede under udarbejdelsen af SPC-forordningen slog Kommissionen og Rådet fast, at det skulle være muligt for salte og estere (der er typer af derivater) at være genstand for SPC-beskyttelse, se referat fra Kommissionens møde den 13. februar 1992, **M51**:

> "A. Statements by the Counci1 and the Commission on the interpretation of certain provisions of the Regulation
>
> 1. Re Article 1(b):
>
> "The **Council and the Commission consider** that the **definition of a "product"** does **not mean** that **salts or esters are excluded** from pro-

> tection and **does not rule out the possibility** of obtaining a **new certificate for a salt or an ester** regarded as a **new active ingredient**."" (fed tilføjet)

Betragtning (14) i SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler, **M88**, har følgende ordlyd:

> "(14) **udstedelsen af et certifikat for et produkt**, der er et aktivt stof, **forhindrer ikke, at der kan udstedes andre certifikater for derivater** (salte eller estere) heraf, såfremt der særskilt er meddelt patenter på de pågældende derivater;" (vores understregning og fed)

Det er velkendt i SPC-retten, at der et direkte samspil mellem SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler og SPC-forordningen for lægemidler, hvilket også bekræftes af præambetragtning (17) til SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler:

> (17) **betragtning** 12, 13 og **14** samt artikel 3, stk. 2, artikel 4, artikel 8, stk. 1, litra c), og artikel 17, stk. 2, i denne [plantebeskyttelses]forordning **finder tilsvarende anvendelse på fortolkningen af** navnlig betragtning 9 og **artikel 3**, artikel 4, artikel 8, stk. 1, litra c), og artikel 17 i **Rådets forordning (EØF) nr. 1768/92** [dvs. SPC-forordningen for lægemidler]" (vores understregning og fed)

Det fremgår eksplicit af betragtning (17) til SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler, **M88**, at betragtning (14) finder anvendelse på fortolkningen af bl.a. artikel 3 i SPC-forordningen for lægemidler.

Lovgiver har således bestemt, at selvom der er udstedt SPC for et aktivstof, så forhindrer det ikke, at der kan udstedes et gyldigt SPC for et derivat af det kendte virksomme stof.

Der er således taget stilling til, at selvom en aktiv ingrediens allerede er kendt, og den har fået SPC-certifikat (og dermed også har markedsføringstilladelse), så kan der stadig opnås **endnu et SPC** for et derivat heraf (som f.eks. kunne være et salt eller en ester).

Det følger endvidere af **pkt. 11 i Explanatory Memorandum**, **M18**, at sådanne derivater ikke blot skal medføre "minor changes", dvs. at der må skulle *signifikante* ændringer til, for at derivater kan få SPC-beskyttelse:

> "11. The proposal for a Regulation therefore concerns only new medicinal products. It does not involve granting a certificate for all medicinal products that are authorized to be placed on the market. Only one certificate may be granted for any one product, a product being understood to mean an active substance in the strict sense. **Minor changes** to the medicinal product such as a new dose, the use of a

> different salt or ester or a different pharmaceutical form **will not lead to the issue of a new certificate**." (vores understregning og fed)

Det kan udledes heraf, at det har været lovgivers intention, at det skal være muligt at få SPC-beskyttelse for et derivat (som f.eks. salte, estere m.v.) også i tilfælde, hvor der allerede er udstedt et SPC for aktivstoffet, som derivatet nedbrydes til (dvs. er et derivat af), jf. præambelbetragtning (14). Men dette forudsætter dog, at derivatet ikke kun leder til en "minor change", som det f.eks. vil være tilfældet med nogle salte og estere. I overensstemmelse med denne tilgang fastsætter betragtning 14 en betingelse for tildeling af et efterfølgende SPC for et derivat ved at kræve, at et sådant derivat er patenterbart og derfor genstand for et patent, der specifikt dækker det.

Spørgsmålet, om der er tale om en "minor change" eller ej, må afgøres ud fra, om derivatets effekter og virkninger adskiller sig signifikant fra den aktive metabolit. Det ville således ikke give mening at vurdere, om størrelsen af molekylet, den kemiske forbindelsestype, eller lignende måtte anses at være en "minor change", idet dette ikke nødvendigvis vil korrelere med de effekter, som ændringen vil have.

Om en ændring en "minor change" eller ikke, må derfor nødvendigvis afhænge af, om derivatet har en **signifikant anden virkning**.

5.2 **Omfattende støtte for at vurderingen af nyt produkt efter SPC-forordningen artikel 1(b) og lægemiddeldirektivets artikel 10(2)b) er den samme**

Hvis der gælder en yderligere betingelse ved anvendelsen af præambelbetragtning (14) for at afgøre, om et derivat er en "ny aktiv ingrediens" og ikke kun en "minor change", er det mest logiske og ligetil at vurdere, om et derivat er blevet betragtet som en "nyt virksomt stof" ("New Active Substanse" eller "NAS") i henhold til den lægemiddelregulatoriske lovgivning. Et derivat med NAS-status er ikke kun en "minor change" da det nødvendigvis har en **væsentlig anderledes virkning**.

Hvis der ansøges om markedsføringstilladelse for et derivat af en kendt aktiv forbindelse, skal lægemiddelmyndighederne netop foretage en vurdering af, om derivatet anses at have en signifikant anden virkning i henhold til **artikel 10.2.b i lægemiddeldirektivet, M106**:

> "[…] De forskellige salte, estere, ætere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller derivater af et virksomt stof betragtes som samme virksomme stof, medmindre de afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning. Er dette tilfældet, forelægger ansøgeren yderligere oplysninger, der godtgør, at de forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof er sikre og/eller virkningsfulde" (vores understregning)

Hvis derivatet "afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning", betegnes derivatet som et "nyt virksomt stof" (på engelsk "new active substance" ellers "NAS"), og konsekvensen heraf er, at der skal indleveres et såkaldt fuldt "dossier" for derivatet, dvs. at der skal indgives alle de kliniske data, herunder alle de kliniske forsøg, som skal indgives for andre (helt anderledes) kemiske stoffer. Dette betyder konkret, at den kliniske testning normalt vil tage væsentlig længere tid og være væsentligt mere omkostningskrævende, end hvis der er tale om et derivat, som ikke anses at være en "nyt virksomt stof".

For at ensrette praksis om udstedelse af NAS-status til derivater mv. af tidligere godkendte virksomme stoffer i medfør af lægemiddeldirektivet artikel 10, stk. 2, litra b, har det europæiske lægemiddelagentur (European Medicines Agency, "EMA") udarbejdet sit *Reflection paper on considerations given to designation of a single stereo isomeric form (enantiomer), a complex, a derivative, or a different salt or ester as new active substance in relation to the relevant reference active substance*, **M329,** hvoraf det fremgår, at:

> "**1. introduction**
>
> The scope of this paper is restricted to consideration of differences between a single enantiomer, a complex, a derivative or a different salt or ester and the corresponding reference active substance. The questions being addressed are "when should such an active substance be regarded as a new active substance (NAS) in relation to the relevant reference active substance and what level of evidence would be required to confirm the designation as a new active substance"?
>
> [...]
>
> The current legislation, Article 10.2.b of Directive 2001/83/EC, as amended, states that the different salts, esters, ethers, isomers, mixture of isomers, complexes or derivatives of an active substance shall be considered to be the same active substance unless they differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy. In such cases additional information providing proof of the safety and/or efficacy of the various salts, esters or derivatives of an authorised active substance must be supplied by the applicant.
>
> [...]
>
> **2. Discussion**
>
> This paper aims at providing a harmonised approach to evaluate whether development of enantiomers, complexes, derivatives or different salts or esters of an existing active substance should be considered as a NAS or not for the following reasons:

- To provide a consistent interpretation across Europe, so that mutual recognition, decentralised and centralised procedures can operate effectively;

- To enable industry to have a clear understanding of what will, and what will not constitute a new active substance, such that this can be taken into account when deciding on development programmes and the supporting data package .

[...]

2.4 Significance of filing route or legal basis of marketing authorisation application

It is the properties of the product, not the filing route or legal basis of the marketing authorisation application that determine whether an active substance is deemed to be a NAS or not compared to a reference active substance. Filing under Article 8(3) of Directive 2001/83/EC, does not automatically confer a NAS status, nor does filing through the centralised route. Agreement on designation as a NAS can only be made after a detailed assessment of the application.

3 Conclusion

This reflection paper presents criteria in deciding on whether the development of an enantiomer, complex, derivative or different salt or ester should be considered as a NAS or not from a scientific viewpoint, with the intention of achieving a harmonised approach across the centralised and national/MR/DCP procedures. It is also considered that such determinations/opinions should be made at the time of first authorisation, agreed at a European level, and published in the relevant Public Assessment Report." [Understreget her, **M329- M331**]

Igen er det meget tydeligt og fremgår eksplicit, at EMA, som er et agentur under EU, fastslår, at bl.a. derivater kan anses at være selvstændige nye "active substances", forudsat at de opfylder betingelserne i lægemiddeldirektivets art. 10, stk. 2, litra b, om at deres egenskaber adskiller sig væsentlig fra den tidligere kendte aktive ingrediens'.

EMA udtrykker eksplicit, at de med reglerne ønsker at opnå en harmoniseret tilgang til dette spørgsmål netop for at sikre en ensartet fortolkning af reglerne, og for at den centrale og decentrale procedure kan fungere effektivt (se pkt. 2, **M329**). Vejledningen har også til formål at give industrien en klar forståelse af, hvad der skal til, for at der er tale om en "new active substance" ("nyt virksomt stof") i henhold til lægemiddeldirektivet, så lægemiddelvirksomhederne kan tage dette i betragtning ved fastlæggelsen af udviklingsprogrammer og den understøttende datapakke.

Med andre ord er det hensigten med EMAs *Reflection Paper* **M327** at ensrette praksis om at tilkende NASstatus til derivater, herunder prodrugs, så lægemiddelvirksomhederne kan gennemføre de præ-kliniske- og kliniske forsøg og samle den datapakke, der må forventes at være nødvendig for at få markedsføringstilladelse til derivatet. Da det er det overordnede mål med SPC-reglerne at kompensere lægemiddeludviklerne for den "ekstra" tid, som det tager, fra et produkt opfindes, og der indgives patentansøgning på det, og indtil markedsføringstilladelse opnås, giver det meget god mening, hvis betingelsen for, at der ikke er tale om en "minor change", og der dermed kan opnås SPC-beskyttelse, er den samme betingelse, som gælder for, om der skal indgives "fuldt dossier" efter lægemiddelreglerne, dvs. artikel 10, stk. 2, b, i lægemiddeldirektivet.

Man sikrer derved også, at incitamentet til at udvikle medicin - som SPC-reglerne skal give - kun omfatter derivater, som kan give patienterne en fordel, og hvor ansøgeren samtidig er forpligtet til indgive alle de kliniske data, herunder alle de kliniske forsøg, som skal indgives for andre nye kemiske stoffer.

Samtidig giver det mening at anvende denne betingelse/"threshold" i artikel 10, stk. 2, b, i lægemiddeldirektivet, idet dette er en vurdering af derivatets effekter, som lægemiddelmyndighederne faktisk er forpligtet til at foretage i forbindelse med behandlingen af markedsføringstilladelsen, og som vil fremgå af dokumenterne fra myndighedernes behandling af sagen. Som det fremgår af citatet fra EMA's Reflection Paper, pkt. 3, citeret ovenfor, at "*opinions should be made at the time of first authorisation, agreed at a European level, and published in the relevant Public Assessment Report*". Det er således tydeligt, at der ønskes sikret en ensartet og fælleseuropæisk praksis på området, og at resultatet af de relevante lægemiddelmyndighedernes vurdering af spørgsmålet skal fremgå af "Public Assessment Report" ("PAR").

Ved at anvende lægemiddelmyndighedernes vurderingen af NAS-status efter artikel 10, stk. 2, litra b, i lægemiddeldirektivet, som skal fremgå af Public Assessment Report, sikres det netop, at patentmyndighederne kan afgøre, om der skal udstedes SPC på baggrund af ansøgningsdokumenterne, som bl.a. omfatter markedsføringstilladelsesdokumenterne, herunder Public Assessment Report (jf. også konkret ansøgningen om SPC for Elvanse® i bilag 3). Patentmyndighederne vil derved kunne afgøre, om betingelsen er opfyldt på baggrund af lægemiddelmyndighedernes vurdering efter artikel 10, stk. 2, b.

Omvendt modtager patentmyndigheden ikke de underliggende kliniske data, som ligger til grund for markedsføringstilladelsen, så patentmyndigheden vil ikke have mulighed for selvstændigt at vurdere, om effekterne af derivatet adskiller sig signifikant fra den aktive metabolit.

Endvidere har patentmyndighederne ganske enkelt ikke de lægefaglige kvalifikationer, der skal til for at vurdere, om en række kliniske data er udtryk for en "minor change", eller om derivatet afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning.

Endelig vil anvendelsen af lægemiddelmyndighedernes vurdering efter artikel 10, stk. 2, litra b, i lægemiddeldirektivet føre til et enkelt og transparent system baseret på objektive data, der er lette at verificere for patentmyndigheden, som det fremgår af *Explanatory Memorandum*, **M11**, er hensigten, jf. afsnit 5.5 nedenfor. Et sådant system opnås ikke, hvis hver enkelt patentmyndighed skulle foretage en skønsmæssig vurdering af, om den fandt, at der var tale om en "minor change" eller ej.

Ud over at det ville føre til en uensartet praksis, ville denne praksis heller ikke længere flugte med, når lægemiddelmyndighederne finder, at der er tale om signifikant andre effekter, og derfor kræver fuld datapakke/dossier og dermed forlænger tid og ressourcer, der skal investeres i at opnå markedsføringstilladelse.

Der er endvidere ikke nogen vejledning i forarbejderne, i SPC-reglerne eller i retspraksis, som fastsætter, hvad betingelserne for, at et derivat skulle kunne opnå selvstændig SPC, skulle være, hvis man ikke anvender samme betingelser, som lægemiddelmyndighederne anvender efter artikel 10, stk. 2, litra b, til at afgøre, om der er tale om en "*new active substance*", som kræver fuldt dossier.

Det er bemærkelsesværdigt, at STADA *ikke* har foreslået, hvad en eventuel anden test skulle være. STADA har heller ikke forholdt sig til, hvordan patentmyndighederne skulle kunne vurdere, om sådanne alternative betingelser var opfyldt, når lægemiddelmyndighederne ikke ville have forholdt sig til det i markedsføringstilladelsesdokumenterne.

I denne sag er LDX netop et derivat, som lægemiddelmyndighederne har fundet, *adskiller sig signifikant fra DEX* i forhold til effektivitet og/eller sikkerhed. Denne sag angår netop *ikke* mindre ændringer i forhold til DEX.

Det er givet forkert, når STADA hævder, at der ikke kan opnås SPC for et derivat, når det aktive stof, som stoffet er et derivat af, allerede har markedsføringstilladelse og SPC, idet det fremgår eksplicit af den citerede præambelbetragtning (14), at dette er muligt.

Dette er også bekræftet af f.eks. den tyske Bundespatentgericht i paliperidonpalmitat-sagen i 2017 (sag 14 W (pat) 25/16), bilag Va, side 6, første afsnit, **M990**, samt de parallelle spanske, **M941**, græske, **M995**, og britiske **M1011**) sager om paliperidonpalmitat, den engelske Court of Appeal afgørelse [2009] EWCA Civ 646, para 50, **M884**, retten i Haags afgørelse i sag 43771 (bilag Xa, **M909**) og den svenske patentappeldomstols afgørelse om lægemidlet ceftiofur af den 28. februar 2011 (PBR 07/278), **M921**. Det

beskrives også i, Uexküll og Ridderbusch, m.fl., European SPCs Unravelled, A Practitioner's Guide to Supplementary Protection Certificates in Europe, s. 111-112, artiklen von Morze, *SPCs and the "Salt" Problem No.2*, 2010, Intellectual Property Quarterly, Issue 4, p. 373-379, **M1119-1125**, samt i Romandini, Roberto, m.fl., Study on the Legal Aspects of Supplementary Protection Certificates in the EU, Max Planck Instituttet, 2018, s. 148. Det forklares også af Lindgreen, Schovsbo, m.fl. i Patentloven og brugsmodelloven med kommentarer, 1. udgave, 2024, s. 639, **M1244**.

Generaladvokat Henrik Saugsmandgaard Øe beskriver i sit **forslag til afgørelse i sag C-443/17 (Abraxis)**, **M685**, fodnote 76, at der er **to mulige tilgange**, når det skal vurderes, om der kan udstedes SPC for derivater, **M700**:

> "76. Domstolen har endnu ikke taget stilling til spørgsmålet om, under hvilke betingelser selve derivatet af en aktiv ingrediens skal anses for en selvstændig aktiv ingrediens. Dels er det muligt at argumentere for, at et derivat, der i sig selv er beskyttet ved et patent, nødvendigvis må anses for en ny aktiv ingrediens. Dels er det blevet hævdet, at et derivat udgør en ny aktiv ingrediens i den forstand, hvori dette udtryk er anvendt i EU-lovgivningen om SBC under de samme betingelser som dem, der er omhandlet i EU-lovgivningen om markedsføring af lægemidler. Jf. H. von Morze, »SPCs and the »Salt« Problem No. 2«, Intellectual Property Quarterly, nr. 4, 2010, s. 375 og 376. Jf. ligeledes i denne retning Bundespatentgericht (forbundsdomstol i patentretlige sager, Tyskland), dom af 5.9.2017, 14 W (pat) 25/16, præmis 5. Artikel 10, stk. 2, litra b), i direktiv 2001/83 bestemmer, at de forskellige salte, estere og andre derivater af en aktiv ingrediens betragtes som samme virksomme stof, medmindre de afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed eller virkning. Jf. ligeledes Commission, »The rules governing medicinal products in the European Union«, Notice to Applicants, Volume 2A, Procedures for marketing authorization, Kapitel 1, juni 2018 (herefter »vejledningen for ansøgere om markedsføringstilladelse«), s. 32."

Ifølge Generaldvokaten er der dermed to mulige tilgange, når det skal vurderes, om der kan udstedes SPC for derivater. Generaladvokaten foreslår, at der **1) kan udstedes SPC for et derivat, når det specifikt er omfattet af et patent; 2) kan udstedes SPC for et derivat, når derivatet skal anses som en ny aktiv ingrediens** (virksomt stof) i medfør af EU-retlige lægemiddelregler, dvs. opfylder betingelsen i lægemiddeldirektivets **artikel 10(2)(b)**, om at det "afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning".

Denne fortolkning er også støttet af Rt. Hon. Professor Sir Robin Jacob, som er Sir Hugh Laddie Chair i immaterialret ved University College London og har afgivet et juridisk responsum til brug for indeværende sag, se afsnit 64-70 af hans juridiske erklæring, **M1284-M1287**.

Som det fremgår af Generaladvokatens forslag, har den tyske **Bundespatentgericht** også fundet, at det afgørende for, om et derivat skal anses at udgøre et selvstændigt produkt i henhold til SPC-forordningen, må afgøres efter samme betingelse, som efter lægemiddelreglerne er afgørende for, om et derivat anses at være en "new active substance", jf. **Paliperidonpalmitatdommen** (bilag Va, punkt 5, **M990**):

> "5. Whether product identity has to be assumed for an active ingredient and its derivatives or whether they have to be considered as different products is governed by the criteria developed in connection with Art. 1 (b) AMVO [red.: SPC-forordningen]. This presumes that the compounds which are to be compared with each other exert different pharmaceutical effects. According to the decision "Forsgren", a pharmaceutical effect presupposes that a compound produces a pharmacological, immunological or metabolic action of its own (see EuGH, GRUR Int. 2015, 272, margin no. 25). It has therefore to be decided in the present case whether the ester (paliperidone palmitate) is to be considered as a product which differs from the free alcohol (paliperidone) in terms of its pharmacological and/or metabolic action.
>
> Although the term "product" as used in the SPC law has to be determined independently (German Supreme Court (BGH), GRUR 2002, 415, section lll.4.b "Sumatriptan"), evaluations from the pharmaceutical legislation which are in alignment with the SPC law can be considered for the interpretation of Art. 1 (b) AMVO (see EuGH, PharmR 2014, 98, margin no. 36-38 "GlaxoSmithKline"). The question discussed in the SPC law whether or when the different product forms of an active ingredient are considered to be one and the same active ingredient was decided by the legislator of the European Union in the regulatory law pertaining to drug approval in Art. 10 (2) b) 2nd sentence of Directive 2001/83 stating that an active ingredient and its derivatives are to be considered as the same active ingredient "unless they differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy" (see also Kortland in Kügel/Müller/Hofmann, Arzneimittelgesetz, 2nd Ed. 2016, § 24 (b), margin no. 70). Accordingly, when answering the question whether two active ingredients must be regarded as different products in the sense of Art. 1 (b) AMVO from the perspective of the SPC law, one must determine whether the material characteristics of those active ingredients differ from each other such that a different pharmacological, immunological or metabolic action can be observed. [understregning tilføjet]

Max Planck Instituttet i Tyskland gennemførte i 2018 et "**Study on the Legal Aspsects of Supplementary Protection Certificates in the EU**". Forskerne ved Max Planck Instituttet kom i deres studie frem til samme resultat som Generaladvokat Øe og det tyske **Bundespatentgericht**, **M1174**:

> "The SPC legislation was conceived to foster research on new active ingredients. The number of certificates shall have matched the number of the authorised new active substances (at that time, an average of 50 each year). As such, the SPC was to be issued on the basis of an MA granted after extensive clinical trials directed to assess the safety and the efficacy of the product. This result was ensured by Art. 3(d) Reg. 469/2009, according to which the MA supplied in support of the certificate shall be the first granted in the Member State concerned (and therefore, a stand-alone MA).
>
> If one considers this approach still valid, then it would be consistent with it to admit an SPC for the derivatives of an active substance that was already authorised in the past for medicinal use and even subject of a previous certificate only when such derivative represents a new active substance under regulatory law, and the corresponding authorisation supplied in support of the application for a certificate was based on complete clinical tests. There are different technical ways for implementing such policy choice, as requesting at least an MA granted under Art. 8(3) Dir. 2001/83 or that the derivative has received the status of new active substance according to the criteria laid down in regulatory law, or requesting the NPOs to make its own assessment on the basis of similar or identical criteria.
>
> If one considers by contrast that the mere existence of a patent specifically claiming the derivative and the grant of an MA for its exploitation shall be the necessary and sufficient requirement for granting the certificate on the derivative, then neither the status of new active substance nor the requirement of a stand-alone MA shall be required for considering the derivative eligible for a certificate. Which of the two approaches deserves support is a policy question. The first approach is more consistent with the original purposes of the SPC legislation." (vores understregning)

Den samme opfattelse fremgår af **tidsskriftsartiklen** af von Morze, ***SPCs and the "Salt" Problem No.2***, 2010, Intellectual Property Quarterly, Issue 4, p. 373-379, **M1119-1125**. Både von Morze og Sir Robin Jacob giver - ligesom Bundespatentgericht - udtryk for, at den anden løsning (hvor betingelsen i SPC-forordningen svarer til betingelsen i lægemiddeldirektivets artikel 10(2)(b)) er den mest korrekte.

I tråd med dette og særligt relevant for nærværende sag anfører **Uexkull og Ridderbusch, m.fl. i European SPCs Unravelled: A Practitioners Guide to Supplementary Protection Certificates, 2. udgave, 2021**, s. 91, at:

> "It is nevertheless conceivable that an SPC may be granted for a new salt or other derivative of a previously approved product.

> Thus, the European Commission's Notice to Applicants supplements the list of products falling under the concept of the 'global marketing authorization' and develops the concept of a 'new active substance' (NAS) for regulatory purposes. Accordingly, a product will be considered to be a NAS, even if it is 'an isomer, mixture of isomers, a complex or derivative or salt of a chemical substance previously authorized in a medicinal product for human use in the European Union' as long as it differs 'significantly in properties with regard to safety and/or efficacy from that chemical substance previously authorized'.
>
> It is thus conceivable that a marketing authorization for a new salt, ester or other derivative of a previously approved active ingredient may form the basis of an SPC application, whereby, however, the new derivative must exhibit significantly different pharmacological properties from a regulatory perspective in terms of its therapeutic profile.
>
> Such a possibility would also be supported by recital 14 of the SPC Regulation for Plant Protection Products, which is likewise applicable to the SPC Regulation for Medicinal Products and provides that the issue of an SPC for an active substance does not prejudice the issue of other SPCs for derivatives (salts and esters) of that active substance, provided that the derivatives are the subject of patents specifically covering them." (vores understregning)

LDX opfylder begge de nævnte betingelser. LDX opfylder derfor kravene til, at få selvstændigt SPC for et derivat. Uanset hvilken af de to betingelser, der lægges til grund, vil konklusionen i denne sag være, at LDX er den aktive ingrediens, der udgør produktet, jf. SPC-forordningens artikel 1(b), som er omfattet af Stridscertifikatet. Der henvises til afsnit 5.3 og 5.4.

Der er således meget omfattende støtte for, at der kan udstedes SPC for et derivat, hvis derivatet anses som en ny aktiv ingrediens (virksomt stof) i medfør af EU-retlige lægemiddelregler, dvs. opfylder betingelsen i lægemiddeldirektivets artikel 10(2)(b) om, at det "afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning".

Det bemærkes, at ingen af de domme fra EU-Domstolen, som STADA påberåber sig, er i strid med dette, idet ingen af de af STADA påberåbte domme vedrører et prodrug derivat, hvor hele derivatet er særskilt patenteret, og som er fundet at være en NAS.

5.3 **LDX er dækket af et særskilt grundpatent**

Krav 1-3 af Grundpatentet går på LDX, herunder i forskellige saltforme, jf. bilag A, **E264**, og bilag 1 **E166**. Det er således klart, at det opfindelsen i Grundpatentet er LDX (og ikke DEX). Det første af de to mulige betingel-

ser, der kan stilles til et derivat for at være berettiget til SPC, jf. Generaladvokatens indstilling i sag C-443/17 (Abraxis), er således opfyldt, hvorfor produktet i medfør af SPC-forordningens artikel 1(b) af den grund er LDX.

5.4 **LDX er aktivstoffet i Elvanse®**

5.4.1 Den lægemiddelregulatoriske klassificering af et stof er afgørende under SPC-forordningen

Begrebet "aktiv ingrediens" i SPC-forordningens artikel 1(b) er ikke nærmere defineret i SPC-forordningen.

I henhold til praksis fra EU-Domstolen skal begrebet "aktiv ingrediens" tolkes i overensstemmelse med definitionen af "virksomt stof" i lægemiddeldirektivets artikel 1(3a).

Det følger blandt andet af EU-Domstolens afgørelse i C-631/13 (Forsgren), **M641**, som henviser til sag C- 431/04 (MIT), **M551-552**, hvorefter det er klart, at EU-Domstolen i præmis 23 til 25 anser det som fastlagt, at "aktiv ingrediens" i henhold til SPC-forordningen skal forstås på samme måde som definitionen af "virksomt stof" i lægemiddeldirektivets artikel 1(3a) **M93**:

"23. Begrebet »produkt« defineres i artikel 1, litra b), i forordning nr. 469/2009 som »en aktiv ingrediens eller en sammensætning af aktive ingredienser i et lægemiddel«. Begrebet »aktiv ingrediens« er imidlertid ikke defineret i forordningen. Begrebet er ligeledes indeholdt i artikel 1, litra b), i Rådets forordning (EØF) nr. 1768/92 af 18. juni 1992 om indførelse af et supplerende beskyttelsescertifikat for lægemidler (EFT L 182, s. 1), som blev ophævet ved forordning nr. 469/2009, og Domstolen er allerede blevet forelagt et spørgsmål vedrørende sidstnævnte bestemmelse. Domstolen fastslog ved denne lejlighed, at udtrykket »aktiv ingrediens« ikke efter sin sædvanlige farmakologiske betydning omfatter de bestanddele, der indgår i sammensætningen af et lægemiddel, men som ikke har en selvstændig indvirkning på organismen hos mennesker eller dyr (jf. dom Massachusetts Institute of Technology, EU:C:2006:291, præmis 18).

24. Det bemærkes, at denne fortolkning senere i det væsentlige er blevet gentaget af EU-lovgiver. Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2011/62/EU af 8. juni 2011 (EUT L 174, s. 74) har ændret artikel 1 i direktiv 2001/83 således, at begrebet »virksomt stof« – som skal forstås som »aktiv ingrediens« (dom Massachusetts Institute of Technology, EU:C:2006:291, præmis 21) – heri defineres som »ethvert stof eller enhver blanding af stoffer, der påtænkes anvendt i fremstillingen af et lægemiddel, og som ved at indgå i produktionen heraf bliver en aktiv bestanddel af det pågældende lægemiddel, der skal udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning med henblik på at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner eller at stille en medicinsk diagnose«"

Der henvises også til præmis 21 i sag 431/04 (MIT):

> "Det fremgår nemlig af begrundelsen, at produktets dispenseringsform, hvortil et bærestof kan bidrage — således som anført af generaladvokaten i punkt 11 i forslaget til afgørelse og af den franske regering under retsmødet — ikke er omfattet af definitionen af begrebet »produkt«, idet dette begreb skal forstås i snæver betydning som »aktivt stof« eller som »aktiv ingrediens«." (vores understregning)

Der henvises tilsvarende til præmis 38 i sag C-210/13 (GlaxoSmithKline), **M627**, hvor EU-Domstolen henviser til, at aktiv ingrediens skal forstås på samme måde som virksomt stof:

> "I forbindelse med direktiv 2001/83, som ændret ved direktiv 2003/63, er begreberne »aktivt stof« og adjuvans klart forskellige, og det bør være på samme måde i forbindelse med forordning nr. 469/2009 for så vidt angår begrebet »aktiv ingrediens«, der således ikke kan omfatte en adjuvans som sådan." (vores understegning)

EU-Domstolen har således udtrykkeligt slået fast, at begrebet "aktiv ingrediens" i artikel 1(b) i SPC-forordningen, **M282**, skal fortolkes i overensstemmelse med definitionen af "virksomt stof" i artikel 1(3a) i lægemiddeldirektivet, **M93**, dvs. som et stof, der kan udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk effekt.

Denne tilgang er også støttet i det *Explanatory Memorandum*, der blev udarbejdet af Kommissionen i forbindelse med forslaget om indførelse af SPC-forordningen for lægemidler, hvori Kommissionen udtrykkeligt understregede, at begrebet "produkt" skal fortolkes i lyset af tilsvarende lovgivning vedrørende regulatoriske forhold, og i punkt 28 henvises der særligt til det tidligere lægemiddeldirektiv 65/65/EEC, **M26**, der nu er kodificeret som direktiv 2001/83/EF (lægemiddeldirektivet), **M26**:

> "For the purposes of the certificate, which lies at the interface of the two systems, the terms "product" has been chosen as a common denominator. The exact meaning given to it is defined in Article 1, which is based on the definition of a medicinal product laid down Directive 65/65/EEC. However, the qualifier "active" is added to the term "substance" in order to include the concept of an "active ingredient" or "active substance" used in patent law."

SPC-forordningen henviser da også selv flere steder til lægemiddeldirektivet. Sammenhængen mellem "aktiv ingrediens" i SPC-forordningen og "virksomt stof" (eller "aktivt stof") i den regulatoriske lovgivning for lægemidler bekræftes i artikel 8(1)(b) og 9(2)(d) i SPC-forordningen, **M286-M288**, hvoraf det fremgår, at markedsføringstilladelsen er det dokument,"[…] *hvori produktet identificeres* […]", og som angiver "*nummeret på*

[…] ***samt det i tilladelsen identificerede produkt***". SPC-forordningen henviser således netop til vurderingen af den aktive ingrediens i henhold til den regulatoriske lovgivning, herunder særligt lægemiddeldirektivet. Den regulatoriske klassificering af LDX er således af afgørende betydning for, om LDX er et "produkt" efter SPC-forordningens artikel 1(b).

Det fremgår også tydeligt af *Explanatory Memorandum*, **M19**, at formålet bag SPC-forordningen er:

> "for a **simple, transparent system** which can easily be applied by the parties concerned"

og, at

> "Examination of the conditions to be fulfilled for the certificate to be granted involves the **use of objective data that are easy to verify**" (afsnit 16, tredje afsnit, **M20**)

baseret på de dokumenter, der kræves for at indgive en ansøgning om SPC. SPC-systemet kræver derfor, at den vurdering, der foretages, skal være enkel, objektiv og let at efterprøve for alle nationale patentmyndigheder.

Disse hensyn understreges også i præmisserne 55 til 56 af generaladvokatens forslag til afgørelse i C-673/18 (Santen), **M751**. Generaladvokaten bemærkede her, at komplicerede og subjektive vurderinger foretaget af nationale patentmyndigheder skal undgås, herunder også for at fremme retssikkerheden og ensartetheden i medlemsstaternes lovgivning.

SPC-forordningens præambelbetragtninger bekræfter, at hensynet bag SPC-systemet er at harmonisere medlemsstaternes lovgivning for at "*undgå en uensartet udvikling af de nationale lovgivninger*" (præambelbetragtning 7) og for at sikre, at SPC udstedes "på samme vilkår i alle medlemsstater" (præambelbetragtning 8).

Forskerne ved Max Planck Instituttet foreslog her, at "aktiv ingrediens" i SPC-forordningen skal forstås i overensstemmelse med definitionen af "virksomt stof" i lægemiddeldirektivet:

> "If the purpose of the SPC Regulation is deemed to be to offer compensation for a delay that is caused by the prerequisite of the authorisation for placing on the market a new active ingredient, the SPC should be granted only for active substances within the meaning of Dir. 2001/82 and Dir. 2001/83.
>
> <u>The assessment of whether or not a substance is an active ingredient for the purposes of the SPC granting proceedings must be based on the result of the MA granting proceedings and not on the result of a technical discussion conducted before the NPOs.</u>

> A provision that is able to translate this opinion into a binding rule must equate the active ingredient under Art. 1(b) Reg. 469/2009 with the active substance identified in the MA submitted in support of the application for a certificate.
>
> This definition would imply that in a situation where the SPC is requested for a substance as such that was identified as a carrier of an active ingredient or as an adjuvant in the MA, the grant of an SPC would not be possible. This result is independent of whether or not the applicant can provide evidence that the substance has a pharmacological effect and that this effect falls under the indication of the MA." (vores understregning)

Forskerne ved Max Planck instituttet gav tre begrundelser for dette forslag:

> "First, the reason for granting the SPC is that the product has undergone a regulatory approval procedure.
>
> […]
>
> Second, one purpose of the SPC is to establish a simple system for granting SPCs where the decision to grant or to refuse the certificate is based on two main documents: the MA and the basic patent.
>
> […]
>
> Thirdly, the purpose of establishing a system that is transparent and where any competitor can predict whether or not an SPC will be granted or, if granted, it is valid, on the basis of the documents submitted under Art. 8 Reg. 469/2009 would be jeopardised if one accepted that the NPOs have the task to assess on the basis of evidence submitted by the applicant whether a substance that is not the active substance of the medicinal product according to the MA supplied in support of the application for a certificate, is an active ingredient within the meaning of SPC law. As pointed out by an NPO in answering the MPI Questionnaire for the NPOs and as also stated by one speaker at the MPI Workshop with the NPOs, a special agency competent for this assessment has already decided on this issue by granting the MA. There is no reason for reopening this technical discussion before the NPOs.

Sir Robin Jacob forklarer tilsvarende sammenhængen mellem SPC-systemet og det lægemiddelregulatoriske system i pkt. 39-71, se bilag P, **M1276-M1288**.

Begrebet må således fortolkes med udgangspunkt i lægemiddeldirektivet.

Artikel 1 i Lægemiddeldirektivet, **M93**, har følgende ordlyd:

"Artikel 1

I dette direktiv forstås ved:

2) *Lægemiddel:*

a) Ethvert stof eller enhver sammensætning af stoffer, der præsenteres som et egnet middel til behandling eller forebyggelse af sygdomme hos mennesker

eller

b) Ethvert stof eller enhver sammensætning af stoffer, der kan anvendes i eller gives til mennesker med henblik på enten at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner ved at udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning, eller at stille en medicinsk diagnose.

[…]

3a) *Virksomt stof*

ethvert stof eller enhver blanding af stoffer, der påtænkes anvendt i fremstillingen af et lægemiddel, og som ved at indgå i produktionen heraf bliver en aktiv bestanddel af det pågældende lægemiddel, der skal udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning med henblik på at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner eller at stille en medicinsk diagnose.

3b) *Hjælpestof*

enhver bestanddel af et lægemiddel bortset fra det virksomme stof og emballeringsmaterialerne." (vores understregning)

Lægemiddeldirektivet skelner således mellem "virksomme stoffer" og "hjælpestoffer" (på engelsk: excipients).

Den lægemiddelregulatoriske forståelse af "stof" og "virksomt stof" er nærmere beskrevet i pkt. 17-28 af Dr. Lincoln Tsangs juridiske responsum, **M1328**-**M1331**. Dr. Lincoln Tsang er advokat og ekspert i lægemiddelregulatorisk jura hos advokatfirmaet Ropes & Gray. Dr. Lincoln Tsang har udover sit advokatarbejde blandt andet også virket som rådgiver for det Europæiske Råd, Kommissionen, EMA og WHO. Tsang forklarer i sin juridiske erklæring, at:

> "23. The Court of Justice has considered a medicinal product by function according to Article 1(2)(b) of the Directive must be interpreted as meaning that having regard to its composition, including its content in active substances, and if used as intended, it is capable of appreciably restoring, correcting, or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological, or metabolic action'.
>
> 24. However, this does not necessarily mean that the active substance is the structural entity that interacts with the site of action in the human body to bring about the therapeutic effect. Rather, it is the active or therapeutic moiety which interacts with the site of action to bring about such a therapeutic effect. An active or therapeutic moiety can be a metabolite of the active substance. An active moiety is synonymous with a therapeutic moiety and these terms are used interchangeably to describe as the moiety of the active substance found at the site of the biological activity'.
>
> 25. A prodrug — which is a chemical derivative that is inactive and must be `activated' by enzymatic and/or chemical transformation in vivo to release the active moiety — can nonetheless be considered an active substance according to EU pharmaceutical law. It is the prodrug itself that is the active substance that is contained within the medicinal product, as reflected in the SmPC and package leaflet." (**M1330**)

Derfor bekræftede Lincoln Tsang, at et prodrug kan blive betraget som et virksomt stof selvom det kræver enzymatisk transformation *in vivo* for at frigøre dets metabolit.

Derudover siger **EU-Kommissionens** "A **Guideline** on Summary of Product Characteristics (**SmPC**)", September 2009, eksplicit, at **prodrugs kan udgøre "active substances", M301**:

> "Esters and pro-drugs
>
> If the active substance is an ester or pro-drug, the quantitative composition should be stated in terms of the quantity of the ester or pro-drug. When the active moiety is an active substance of an already approved medicinal product, the quantitative composition should also be stated in terms of the quantity of this active moiety (e.g. 75 mg of fosphenytoin is equivalent to 50 mg of phenytoin)." [understreget her]

Det er derfor givet, at EU-Kommissionen (ligesom lægemiddelmyndighederne) fortolker lægemiddelreglerne sådan, at estere og andre prodrugs kan udgøre "active substances". Det fremgår endvidere eksplicit heraf, at EU-Kommissionen skelner mellem prodruget og "the active moiety", jf. også Tsangs erklæring, punkt 26, **M1330**.

5.4.2 LDX er angivet som det virksomme stof i Elvanse® i de lægemiddelregulatoriske dokumenter

Ved beslutningen om, hvorvidt der skulle meddeles en markedsføringstilladelse for lægemidlet Elvanse® i henhold til Lægemiddeldirektivet, har de kompetente myndigheder gentagne gange klassificeret LDX som det virksomme stof i Elvanse® i overensstemmelse med definitionen i artikel 1(3a).

Det er klart ud fra følgende:

1. Brevet om tildeling af markedsføringstilladelse af den 14. februar 2013, bilag 4, **E399**, hvoraf det fremgår, at lægemidlet Elvanse® indeholder 30 mg, 50 mg eller 70 mg "*lisdexamfetamine som lisdexamfetamindimesilat*", hvilket bekræfter, at LDX er det virksomme stof

2. Det danske produktresume for Elvanse®, bilag T, **E401**, hvoraf det fremgår:

   "2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

   30 mg

   Hver kapsel indeholder 30 mg lisdexamfetamindimesylat, svarende til 8,9 mg dexamfetamin.

   50 mg

   Hver kapsel indeholder 50 mg lisdexamfetamindimesylat, svarende til 14,8 mg dexamfetamin.

   70 mg

   Hver kapsel indeholder 70 mg lisdexamfetamindimesylat, svarende til 20,8 mg dexamfetamin."

Lincoln Tsang forklarer i sin juridiske erklæring (punkt 26, s. 10, **M1330**), at produktresuméet for Elvanse® henviser til LDX og ækvimolære mængder DEX i afsnit 2 "Kvalitativ og kvantitativ sammensætning" eftersom denne tilgang følger af EMA's guideliens for produktresumé, jf. citatet om "Esters and pro-drugs" citeret lige ovenfor **M301**:

3. Det fremgår på s. 2 af den *Public Assesment Report* som MHRA udarbejde (bilag 3, **E452**), at:

   "Elvanse contains the active substance lisdexamfetamine dimesylate which helps with your brain activity. It helps improve your attention, helps you concentrate and makes you less impulsive. Elvanse is a

> long acting medicine which works gradually over time. In clinical studies conducted in children and adults, the effects of Elvanse were ongoing at 13 hours after dosing in children and at 14 hours in adults when the product was taken once daily in the morning."

Public Assesment Report, bilag 3 **E452**, klassificerer eksempelvis også LDX som det virksomme stof i tabeller på s. 5 og s. 26 (s. 29 og 51 af bilag 3, **E456** og **E477**).Dette er desuagtet den omstændighed, at LDX i *Public Assesment Report* anerkendes som et prodrug (se s. 37 af *Public Assesment Report* [s. 62 af bilag 3, **E488**).

4. Det fremgår af indlægssedlen for Elvanse® (bilag F, **E569**), at "lisdexamfetamindimesilat" er det aktive stof i Elvanse®, se afsnit 1 "Virkning og anvendelse":

   "Virkning

   Elvanse indeholder det aktive stof lisdexamfetamindimesilat, som hjælper på din hjerneaktivitet. Den kan forbedre din opmærksomhed, hjælpe på din koncentration og gøre dig mindre impulsiv. Elvanse er langtidsvirkende medicin, som virker gradvist over en 13-timers periode."

5.4.2.2 STADAs anbringender om, at lægemiddelretten ikke er relevant for SPC-forordningen

STADA har i afsnit II, **E62**, af sit afsluttende processkrift gjort gældende, at de to begreber "virksomt stof" og "aktiv ingrediens" ikke skal forstås ens. STADA har ikke nogen støtte for det argument og postulerer kun, at vurderingen af "aktiv ingrediens" i henhold til SPC-forordningen ikke påvirkes af lægemiddelretten.

STADAs anbringende om SPC-forordningens forhold til den regulatoriske lægemiddelret kan allerede af den grund ikke tillægges vægt.

I et forsøg på at støtte sit anbringende om, at "aktiv ingrediens" og "virksomt stof" ikke skal forstås på samme måde, har STADA henvist til et citat fra EU-Kommissionens *Explanatory Memorandum*.

STADA har citeret pkt. 28 af *Explanatory Memorandum*, der lyder:

> "For the purposes of the certificate, which lies at the interface of the two systems, the terms "product" has been chosen as a common denominator. The exact meaning given to it is defined in Article 1, **which is based on the definition of a medicinal product laid down [in] Directive 65/65/EEC**. However, the qualifier "active" is added to the term "substance" in order to include the concept of an "active ingredient or "active substance" used in patent law.

> Consequently, the term "product" is not understood to mean a proprietary medicinal product or a medicinal product in the wider sense, but in the narrower sense of product used in patent law which, when applied to the chemical and pharmaceutical field, means the active ingredient." (vores understregning).

STADA har på den baggrund i pkt. 9 af sit afsluttende processkrift, **E64**, anført, at der ikke kan herske tvivl om, at "produkt" og "aktiv ingrediens" skal forstås selvstændigt i henhold til SPC-forordningen. Det bestrider Takeda. Det fremgår af citatet ovenfor, at definitionen af " product" i SPC-forordningen er baseret på definitionen heraf i direktiv 65/65/EØF, **M7**, som er forgængeren til det nuværende lægemiddeldirektiv, det gjaldt, da Kommissionen offentliggjorde *Explanatory Memorandum*.

Forklaringen bag, at Kommissionen fandt det nødvendigt at beskrive, at lægemiddelbegrebet fra det dagældende lægemiddeldirektiv skulle kvalificeres ved tilføjelsen af "aktiv", er, at direktiv 65/65/EØF, **M7**, ikke indeholdt en definition af "aktiv ingrediens" eller "virksomt stof". Direktivet indeholdt kun en definition af "lægemiddel" som værende "*ethvert stof eller enhver sammensaetning af stoffer, der betegnes som middel til helbredelse eller forebyggelse af sygdomme hos mennesker eller dyr*".

Med det nye lægemiddeldirektiv (direktiv 2001/83/EC) er der imidlertid nu indført en definition af virksomt stof i artikel 3a (der i den engelske udgave hedder "active substanse", som Kommissionen anvendte synonymt med "active ingredient"), **M93**. Den kvalificerende omstændighed om, at stoffet skal være aktivt eller virksomt, fremgår således nu af lægemiddeldirektivet for at adskille dem fra hjælpestoffer/excipienser.

Det er derfor ikke korrekt, når STADA påstår, at den lægemiddelregulatoriske forståelse af "virksomt stof" ikke er relevant for SPC-forordningen. Det er tværtimod sådan, at aktivt stof i henhold til artikel 1(b) af SPCforordningen skal forstås i overensstemmelse med definitionen af virksomt stof i lægemiddeldirektivets artikel 1(3a). Det ville være i strid med EU-Domstolens praksis at komme frem til et andet resultat.

Det bemærkes, at STADA ikke har været i stand til at fremlægge en eneste afgørelse fra EU-Domstolen, hvor et lægemiddel, der har modtaget status som "*new active substance*"/"NAS", er blevet nægtet SPC-beskyttelse, se afsnit 6 nedenfor.

5.5 **Lægemiddelmyndighederne har fundet, at LDX er et nyt virksomt stof ("New Active Substance"/"NAS"), fordi det "afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning"**

5.5.1 Betingelser for at opnå status som en "New Active Substance"

Som beskrevet kan prodrugs som f.eks. derivater findes at udgøre en "new active substance", men det forudsætter, at de opfylder kravet om, at de har signifikant andre egenskaber end det tidligere godkendte aktive stof, som prodrugget er et derivat af.

MHRA vurderede, at LDX og DEX er forskellige aktive ingredienser i lægemiddeldirektivets artikel 10(2)(b)'s forstand, og de øvrige lægemiddelmyndigheder i de lande, hvor Elvanse® har fået markedsføringstilladelse, har tilsluttet sig dette i forbindelse med godkendelsesproceduren for Elvanse®. Ansøgningen om markedsføringstilladelse blev indleveret til de britiske lægemiddelmyndigheder i henhold til artikel 8.3 i lægemiddeldirektivet, **M103-105**, hvilket er obligatorisk for lægemidler indeholdende et nyt virksomt stof.

Markedsføringstilladelsen til LDX blev opnået ved den såkaldte "decentrale procedure" (engelsk: "Decentralised Procedure"), jf. bilag B, **E393**. Den decentrale procedure er beskrevet nærmere i afsnit 14-16 af Dr. Lincoln Tsangs juridiske responsum, **M1327**-**M1328**, og er beskrevet således på EU Heads of Medicines Agencies hjemmeside, bilag K **E735**:

> "The decentralized procedure (DCP) is a European authorisation route resulting in a mutually recognised product (MRP).
>
> …
>
> One of the proposed Member States will be asked by the applicant company to act as Reference Member State (RMS). The RMS does the initial evaluation of the product and issues a draft assessment report. The other Member States, known as the Concerned Member States (CMS), either agree with the RMS's evaluation or they ask further questions/raise objections.
>
> If all the issues are resolved and the application is successful, each Member State will then issue a MA for that product permitting it to be marketed in their country." (vores understregning)

Som det fremgår af MHRAs *Final Assessment Report* (bilag G, **E396**), så vurderede de engelske lægemiddelmyndigheder - under hensyntagen til de anbefalinger, som Det Europæiske Lægemiddelagentur ("EMA") har angivet i deres *Reflection Paper* (EMA/651649/2010) **M327** - hvorvidt LDX opfyldte betingelserne for at blive kategoriseret som en "new active substance"/"NAS" i henhold til artikel 10.2.b af lægemiddeldirektivet, **M106**.

Kriterierne for at opnå NAS-status er beskrevet i pkt. 29-41 i Dr. Lincoln Tsangs juridiske responsum, **M1331**- **M1335**.

Se navnlig nedenstående afsnit:

> "32. The CHMP has developed a Reflection Paper9 ("CHMP Reflection Paper 2010") which was subsequently supplemented in 2015 ("CHMP Reflection Paper 2015") clarifying the scientific and regulatory approach to an evaluation of a NAS (collectively the "CHMP Reflection Papers").
>
> 33.The CHMP Reflection Paper 2010 clarifies at page 4/6 that, for the purposes of designation as a NAS, the default position is that an enantiomer, complex, derivative or a different salt or ester is not different from the reference active substance, unless demonstrated to be otherwise. Should an applicant not demonstrate the degree of difference required for such a designation, it would not be regarded as a NAS.
>
> [...]
>
> 37. Essentially, EU pharmaceutical law sets out a rebuttable presumption that different physicochemical forms, such as isomers or chemical derivatives, of an active substance should be treated as the same active substance, unless evidence is provided by the applicant to support an assessment that the two substances differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy. This position has been consistently applied in various versions of Chapter 1 of the Notice to Applicants (Volume 2A)13
>
> 38. If evidence which is adequately supportive of differential properties can be provided, a chemical derivative of an active substance ought to be considered a NAS as a matter of EU pharmaceutical law. It is against this evidentiary standard that the RMS considered that lisdexamfetamine was a NAS (see paragraph 62 et seq. below)." (**M1334**)

Artikel 10.2.b i lægemiddeldirektivet, M106, har følgende ordlyd:

> "[…] De forskellige salte, estere, ætere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller derivater af et virksomt stof betragtes som samme virksomme stof, medmindre de afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning. Er dette tilfældet, forelægger ansøgeren yderligere oplysninger, der godtgør, at de forskellige salte, estere eller derivater af et godkendt virksomt stof er sikre og/eller virkningsfulde" (vores understregning)

Det fremgår af bilag G, afsnit II.6 (med titlen *New active substance status*), **E396**, at lægemiddelmyndighederne vurdering af LDX som en "new active substance" skete på baggrund af **LDX' virkning (efficacy) afviger betydeligt fra DEX' virkning (efficacy)**, idet LDX har en signifikant anderledes farmakokinetisk profil end DEX, der muliggør, at LDX kun skal administreres én gang dagligt. De engelske lægemiddelmyndigheder gjorde det

også klart, at det forhold, at LDX omdannes til DEX *in vivo*, er uden betydning for vurderingen af, hvorvidt LDX opfylder betingelserne for at blive kategoriseret som en "new active substance".

MHRAs *Final Assessment Report*, E395, er helt central for forståelsen af, hvorfor lægemiddelmyndighederne anser LDX som en ny aktiv ingrediens, der har en virkning (efficacy), som afviger betydeligt fra virkningen af dexamfetamin. Det fremgår bl.a. heraf, bilag G, **E396-E397**, angivet nedenfor:

> "Lisdexamfetamine was determined to be a new active substance, considering the requirements of Article 10.2.b of Directive 2001/83/EC and of the CHMP reflection paper on new active substance designation (EMA/651649/2010). The grounds for this designation are summarised as follows.
>
> […]
>
> - Lisdexamfetamine is an inactive pro-drug that is converted, predominantly in red blood cells, to the active dexamfetamine. The time course and location of the conversion from pro-drug to active drug are highly relevant. The conversion occurs gradually and within the systemic circulation, resulting in a significantly prolonged PK profile compared to orally administered dexamfetamine. This is the basis for the significant differences in the efficacy profiles of the two active substances.
>
> - The fact that the circulating active moiety is the same following administration of both lisdexamfetamine and dexamfetamine is not considered relevant to the issue of designation of lisdexamfetamine as a new active substance. The active substance under consideration is that contained in the pharmaceutical form, not what its metabolite(s) might be. Administration of a prodrug instead of the active moiety can have important advantages such as enabling oral bioavailability. There are a number of examples of pro-drugs developed as derivatives of an existing active substance in order to achieve a demonstrable therapeutic benefit. In such cases the new drug has been considered to be a new active substance. There is nothing stated or implied in either Article 10.2.b of Directive 2001/83/EC or in the CHMP reflection paper (EMA/651649/2010) to indicate that pro-drug precursors of a single existing active substance cannot be designated as new active substances, provided that they differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy.
>
> […]
>
> - The applicant has provided data correlating pharmacodynamic and clinical efficacy measures with plasma levels. The plasma concen-

> tration – response curve was thus characterised, including the minimum effective plasma level and that beyond which additional efficacy was not seen. These data were then related to the plasma concentration – time curves for lisdexamfetamine and dexamfetamine. It was demonstrated that the half life of dexamfetamine was too short for a single therapeutic dose to maintain effective plasma levels into the late afternoon and evening. This is in line with well established clinical experience that symptoms recur when plasma levels of stimulants fall below therapeutic levels. It is the reason why dosing with dexamfetamine needs to be twice or three times daily. Collectively these data were considered to establish clearly that there will be an efficacy difference between equivalent doses of lisdexamfetamine and dexamfetamine in the latter part of the day, based on equivalent posology. This constitutes a significant difference in properties with regard to efficacy. Article 10.2.b of Directive 2001/83/EC does not require the efficacy of lisdexamfetamine to be superior to that of dexamfetamine.
>
> - As a result of these PK differences, and the resulting differences in efficacy properties, lisdexamfetamine is suitable for once daily dosing while dexamfetamine requires twice or three times daily divided dosing. This significant change to the dosing frequency represents an important clinical advantage for lisdexamfetamine over dexamfetamine. The need to give a child a dose of stimulant medication at school is a well known problem in the clinical practice. This difference between lisdexamfetamine and dexamfetamine is considered to meet the criteria of the first bullet point of section 2.3.1 of the CHMP Reflection Paper" (vores understregning)

I den efterfølgende britiske markedsføringstilladelse blev Elvanse® klassificeret i gruppen "ny aktiv ingrediens" ("new active substance"), jf. bilag B, side 1, **E393**.

Det fremgår ligeledes af side 5 i ***Public Assessment Report*** (bilag 3, **E456**), at lisdexamfetamindimesilat er anført som en "New Active Substance", og på side 23, næstsidste afsnit, forklares det, at:

> "These are full dossier applications for a New Active Substance (NAS), lisdexamfetamine dimesylate (LDX), submitted via the decentralised procedure in accordance with Article 8.3 of Directive 2001/83/EC, as amended. The United Kingdom acted as RMA and Denmark, Finland, Germany, Norway, Republic of Ireland, Spain and Sweden were CMSs" (vores understregning)

På side 4 (7. række) af EMAs *List of medicinal products under additional monitoring* (bilag H, **E538**) fremgår det, at Elvanse® indeholder LDX, der er kategoriseret som en "new active substance".

Endelig henvises til bilag I, **E553-E568**, der er **EMAs *List of nationally authorised medicinal products*** for **den aktive ingrediens LDX** (se forsiden). Elvanse® og de tilsvarende varemærker i andre europæiske lande (Aduvanz® og Tyvense®) er oplistet i dette dokument. Lægemidler, der indeholder DEX som den aktive ingrediens (såsom Attentin®, der er nævnt i bilag 8 (**E377**), er oplistet i et separat dokument (bilag J, **E549- E552**).

De relevante lægemiddelmyndigheder har således allerede fastlagt, at selvom LDX er et prodrug af DEX, så udgør LDX stadig en ny og aktiv ingrediens, der er forskellig fra DEX. Den primære årsag til dette er, at LDX' virkning (efficacy) afviger betydeligt fra DEX', der muliggør, at LDX - i modsætning til DEX - kun skal administreres én gang dagligt for at opnå symptomkontrol over hele dagen.

Der henvises yderligere til pkt. 53-70 af Dr. Lincoln Tsangs juridiske erklæring, **M1338-M1342**.

Den omstændighed, at LDX er blevet klassificeret som et "new active substance" i forhold til DEX på grundlag af, at de to stoffer adskiller sig væsentligt med hensyn til sikkerhed og/eller virkning (efficacy), bør afslutte enhver debat om, hvorvidt det er en ny "aktiv ingrediens". Sir Robin Jacob forklarer, hvorfor dette er tilfældet, i punkt 82 af sin juridiske erklæring, **M1292**. Kort sagt er det fordi (i) Undersøgelsen udført af den britiske MHRA blev gennemført af videnskabelige og kliniske eksperter; (ii) Ansøgningen om NAS-status skal understøttes af videnskabelig dokumentation og repræsenterer en investering fra Shire (Takeda) og myndigheden i at gennemføre en omfattende vurdering; (iii) SPC-ordningen er tiltænkt som enkel og gennemsigtig, men dette ville ikke blive opnået, hvis patentkontorer (og nationale domstole) forventes at genvurdere, hvorvidt et derivat er en ny aktiv ingrediens, når den regulerende myndighed allerede har gjort dette.

5.5.1.1 Den britiske lægemiddelmyndigheds undersøgelser

LDX' farmakologiske effekter er vurderet af lægemiddelmyndighederne på baggrund af et omfattende materiale herunder 16 kliniske forsøg med LDX, se s. 33 af *Public Assesment Report* (**E484**) (såkaldt fuld dossier), som det fremgår blandt andet af "Uddrag fra Reference Member State Day 210-report om Elvanse®", bilag G, **E395**, Public Assessment Report, Decentralised Procedure, bilag 3 fra side 26, **E477**, og Produktresume for Elvanse®, bilag T, **E401,** indlægsseddel for Elvanse®, bilag F, **E569**, og List of medicinal products under additional monitoring, bilag H, **E535**.

Lægemiddelmyndighederne har på den baggrund vurderet, bl.a. at LDX og DEX ("differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy") har markant forskellige egenskaber, jf. bilag G, side 6-7, **E396- 397**, og bilag 3. De har endvidere vurderet, er LDX reducerer misbrugspotentialet i

forhold til DEX, jf. bilag 3, s. 55 og 62 (side 30 og 37 af *Public Assesment Report*), **E481** og **E488**, og bilag T, s. 15, **E415**.

Der er således ingen tvivl om, at LDX og DEX er forskellige molekyler, der har væsentligt forskellige egenskaber for så vidt angår virkning (efficacy), hvilket igen medfører betydelige kliniske fordele ved anvendelse af LDX fremfor DEX. LDX og DEX er således forskellige aktive ingredienser som bekræftet af lægemiddelmyndighederne, se afsnit 5.4.

Til støtte for, at LDX og DEX er forskellige molekyler med markant forskellige egenskaber i forhold til effektivitet, fremgår det af de britiske retningslinjer fra National Institute for Health and Care Excellence ("NICE") for behandling af ADHD, at dexamfetaminsulfat skal doseres 2-3 gange dagligt (hos børn) til 2-4 gange dagligt (hos børn som vedligeholdelsesdosis og hos voksne), se bilag Z, **E651**.

Til sammenligning fastslår NICE's retningslinjer for LDX (bilag Æ, **E657**), at LDX skal doseres én gang dagligt. Ligeledes fremgår det af de svenske retningslinjer for behandling af ADHD (bilag Ø, **E515**), at LDX skal doseres én gang dagligt i modsætning til den "flergangsdoseringsprocedure", der gælder for DEX.

Det er således nødvendigt at tage DEX-produkter flere gange om dagen, hvis man ønsker at opretholde symptomkontrol hele dagen, mens LDX kun skal tages én gang dagligt, om morgenen – og at misbrugsrisikoen for DEX er højere end for LDX.

Dette støttes endvidere i den videnskabelige litteratur og af Grundpatentet, og STADAs kritik baseret på Dolder-artiklen ændrer ikke herpå, jf. nærmere nedenfor afsnit 7.3.2.

STADA har kritiseret, at MHRA har udstedt markedsføringstilladelse med NAS-status på baggrund af oplysninger indgivet af Shire (nu Takeda) (bl.a. i pkt. 41 og pkt. 51-52 i sit afsluttende processkrift, **E68-E70**). Det er der imidlertid ikke noget betænkeligt ved. Som forklaret af Dr. Lincoln Tsang i hans juridiske responsum (**M1278-M1282**), pkt. 42-52, så foretager lægemiddelmyndighederne en selvstændig vurdering af lægemidlet med henblik på at fastslå, om lægemidlet kan tildeles NAS-status. Når det kommer til prodrugs af tidligere godkendte virksomme stoffer (som LDX), så gælder der endda en formodning for, at prodruget ikke er en NAS. Proceduren for, hvordan NAS-status tildeles, kan således ikke føre til, at MHRAs vurdering af LDX som ny aktiv ingrediens er mindre pålidelig.

Der henvises til pkt. 29-52 af Dr. Lincoln Tsangs juridiske responsum (**M1331-1338**).

5.5.2 Takeda skal kompenseres for den tid, der er gået fra patentansøgning er indgivet og indtil regulatorisk godkendelse

SPC-beskyttelse gives til rettighedshavere for at kompensere for den tid, der ved udviklingen af et nyt lægemiddel kan gå, fra en patentansøgning indgives, og indtil regulatorisk godkendelse måtte foreligge, for de omkostninger, der er til at gennemføre blandt andet præ-kliniske og kliniske forsøg, samt den forskningsindsats det kræver at udvikle nye lægemidler. Dette skal forøge lægemiddelvirksomheders incitament til at lave langvarig og omkostningskrævende forskning og testning for at finde nye og forbedrede lægemidler, jf. bl.a. SPC-forordningens præambelbetragtning (3) til (5), **M295**.

Det er forudsat i SPC-reglerne, at selv hvis et lægemiddel indeholdende en aktiv ingrediens har opnået SPCbeskyttelse, så forhindrer det ikke, at der udstedes SPC for *derivativer* af samme aktive ingrediens, jf. afsnit 5.2 ovenfor.

Når en lægemiddelproducent ansøger om markedsføringstilladelse, er der to muligheder. Man kan *enten* ansøge om, at det virksomme stof (active substance) får status som et nyt virksomt stof ("new active substance" eller "NAS-status"), *eller* at det behandles som et kendt virksomt stof ("known active substance"), se Lincoln Tsangs forklaring herom i hans juridiske responsum, pkt. 13, **M1325**, hvoraf fremgår at:

> "When applying for marketing authorisation, the applicant must positively declare in the application form whether the product contains either an NAS or a known active substance (as defined just above) - there are no other categories of active substances"(vores understregning)

Er der tale om en "new active substance" (NAS), skal der indgives et fuldt og selvstændigt dossier for det nye lægemiddel, og myndigheden foretager en fuld prøvelse af det nye lægemiddel som ved ethvert andet nyt lægemiddel, se pkt. 13 og 42 til 52 af Dr. Lincoln Tsangs juridiske responsum, **M1325** og **M1335- M1338**. Blandt andet fremgår det af pkt. 13 (**M1325**) og 46 (**M1336**):

> "13. […] All NASs are treated the same way, whether they are structurally related (e.g. derivatives) of an already approved active substance or whether they are not related from a chemical structure point of view to any other authorised substances. […]
>
> 46. A full stand-alone dossier is required for a medicinal product containing an NAS because such a medicinal product is subject to full product development according to industry practice to generate the requisite data to satisfy the evidential requirement in support of an assessment of the safety, quality, and efficacy of the medicinal product. Unlike a generic medicinal product, cross-referencing the originator's dossier is not available to a medicinal product containing an

> NAS, given that an NAS differs significantly in properties from a previously approved active substance." (vores understregning)

Når et derivat anses som en "new active substance", gælder der således de samme tidskrævende og omkostningstunge krav til dokumentationen, der skal indgives, som der gælder for alle andre lægemidler, der indeholder en ny aktiv ingrediens. Begrundelsen for ordningen med supplerende beskyttelsescertifikater gælder derfor på samme måde for et *derivat*, der anses at være en "new active substance" (NAS), som for alle andre nye lægemidler, der indeholder et nyt virksomt stof.

Da der stilles de samme regulatoriske krav til de kliniske forsøg og dokumentationsmaterialet for et derivat, der vurderes af lægemiddelmyndigheden at være en "ny aktiv substans" (ligesom Elvanse®), må lægemiddelmyndighedens vurdering af et derivat som en "ny aktiv substans" også medføre, at derivatet kan nyde SPC-beskyttelse på samme måde som andre nye lægemidler, der indeholder et nyt virksomt stof.

Til støtte for Takedas argumenter om, at Elvanse® er berettiget til SPC-beskyttelse, henviser Takeda endvidere til pkt. 78-82 i Sir Robin Jacobs juridiske responsum, **M1291**-**M1292**. Dette er også i overensstemmelse med SPC-forordningens grundlæggende formål om at kompensere for den forsinkelse, der opstår, når man bringer nye aktivstoffer på markedet. Det blev forklareret af generaladvokaten i deres forslag til afgørelser i sag C-443/17 (Abraxis) og sag C-673/18 (Santen):

> - Generaladvokatens forslag i C-443/17 (Abraxis):
>
> "82. Når dette er sagt, kan den omstændighed, at markedsføring af lægemidler, der indeholder et nyt produkt i den forstand, hvori dette udtryk er anvendt i artikel 1, litra b), i forordning nr. 469/2009, i modsætning til markedsføring af lægemidler, der består i nye formuleringer af allerede godkendte produkter, nødvendigvis kræver, at der indgives et fuldstændigt dossier om markedsføringstilladelsen, bidrage til at forklare, hvorfor lovgiver har valgt at forbeholde muligheden for at opnå et SBC til de produkter, der markedsføres for første gang. Som det fremgår af Synthondommen, har den beskyttelse, som SBC'et giver, i denne forbindelse til formål at kompensere for den forsinkelse, der er forbundet med, at opnåelsen af en markedsføringstilladelse »kræver en lang og omkostningsfuld undersøgelse af det omhandlede lægemiddels sikkerhed og virkning«."
>
> - Generaladvokatens forslag i C-673/18 (Santen):
>
> "48 […] Selve formålet med forordning nr. 469/2009, således som det fremgår af præamblen, er i øvrigt at afhjælpe den utilstrækkelige beskyttelse, som patentet giver på grund af afkortningen af dets varighed som følge af den langvarige godkendelsesprocedure. Denne frist

> er imidlertid generelt længere, når der er tale om lægemidler indeholdende aktive ingredienser, som endnu ikke er blevet markedsført, hvilket kræver fremlæggelse af et fuldstændigt dossier vedrørende sådanne lægemidlers virkning og sikkerhed til støtte for ansøgningen om en markedsføringstilladelse (76). Den omstændighed, at EU-lovgiver har valgt at gøre begrebet »produkt« i den snævre betydning aktiv ingrediens (77) til hjørnestenen i den ordning, der blev indført ved forordning nr. 469/2009, og affattelsen af nævnte forordnings artikel 3, der selv er baseret på dette udtryk, taler herfor."

For at blive klassificeret som et NAS måtte der gennemføres sikkerheds- og virkningsstudie for LDX, hvorfor det også er passende, at LDX kompenseres med SPC-beskyttelse.

5.6 **Der er udbredt praksis for at udstede SPC for derivater og progrugs og denne praksis støttes af national retspraksis**

Det er udbredt praksis, at der kan udstedes SPC for derivater. Takeda henviser til bilag C, **E729**, som er et uddrag af nogle af de mange SPC'er, der i Danmark er udstedt for prodrugs. Den europæiske lægemiddelmyndighed (EMA) forklarer i Reflection Paper (EMA/CHMP/QWP/104223/2015), **M337**, on the chemical structure and properties criteria to be considered for the evaluation of new active substance (NAS) status of chemical substances, at prodrugs regulatorisk set skal opfattes som derivater:

> "**2.4. Derivatives**
>
> The term derivative, in the context of this reflection paper, includes related active substances which expose the patient to the same therapeutic moiety.
>
> This includes notably situations:
>
> a. Where the original substance or its active metabolite(s) in vivo will be derived from the new applied substance in such a manner that the patients are exposed to the same therapeutic moiety of the original substance (the applied substance is a prodrug). …"

Takeda henviser derudover også til bilag AB, **E827-E830**, som er et overblik over **en række SPC'er, der er udstedt for derivater af aktive ingredienser**, der tidligere har modtaget markedsføringstilladelse og SPC-beskyttelse. Bilag AB viser klart, at STADA **ikke** har ret i sit argument om, at der ikke kan udstedes SPC for et produkt, der er et derivat af et tidligere godkendt virksomt stof.

5.6.1 Paliperidonpalmitat-sagerne

Paliperidonpalmitat-sagerne er relevante i og med, at sagerne - på samme måde som nærværende sag - angik gyldigheden af et SPC, der dækkede et *prodrug*.

Rent kemisk består Paliperidonpalmitat af et enkelt molekyle bestående af paliperidon (en alkohol), der gennem en esterbinding er kovalent bundet til palmitat (en mættet fedtsyre). *In vivo* hydrolyseres paliperidonpalmitat til paliperidon. Det er paliperidon, der binder til de relevante receptorer i hjernen.

Paliperidon var en allerede kendt aktiv ingrediens, der blev markedsført under varemærket Inevga® til behandling af skizofreni.

På samme måde som i nærværende sag var paliperidonpalmitat genstand for særskilt patentbeskyttelse og var indeholdt i lægemidlet Xeplion®, der ligesom Inevga® havde opnået markedsføringstilladelse til behandling af skizofreni. De kliniske fordele, der var forbundet med brugen af paliperidonpalmitat (Xeplion®) fremfor paliperidon (Inevga®), var (på samme måde som i nærværende sag) knyttet til en væsentligt anderledes farmakokinetisk profil, der gjorde, at paliperidonpalmitat ikke skulle administreres lige så ofte som paliperidon.

Omstændighederne i paliperidonpalmitat-sagen er således meget lig omstændighederne i nærværende sag.

Paliperidonpalmitat-sagen blev ført flere steder i Europa, bl.a. i Tyskland og Storbritannien (se nedenfor), men også i Spanien og Grækenland, hvor SPC'et i alle tilfælde blev opretholdt.

I **Spanien** afviste det spanske patentkontor at give SPC, men det blev indbragt for Madrid High Court of Justice (**M929**), som fandt, at SPC kunne udstedes, blandt andet med henvisning til; at paliperidonpalmitat og paliperidon er forskellige kemiske forbindelser, det er paliperidonpalmitat, der er genstand for patentet og markedsføringstilladelsen for Xeplion, paliperidonpalmitat skal betragtes som et "produkt" i henhold til SPCforordningen, og paliperidonpalmitat er et andet "produkt" end paliperidon på grund af dets kliniske fordel i forhold til paliperidon.

Den spanske højesteret stadfæstede denne afgørelse, se **M941**.

Se gennemgangen heraf i Sir Robin Jacob juridiske responsum, bilag P, punkt 128 og 129, **M1314,** og i relation til de øvrige paliperdonpalmitat-afgørelser, punkt 123-125, **M1313**. På samme måde blev SPC for paliperidonpalmitat opretholdt i Grækenland, **M995** og i Storbrittannien af UKPTO, jf. bilag W, **M1011**.

5.6.1.1 Paliperidonpalmitat-sagen i Tyskland

Den tyske patentdomstol ("*Bundespatentgericht*") har bekræftet gyldigheden af SPC'et for paliperidonpalmitat (bilag V, med engelsk oversættelse i bilag Va, **M985)**.

Som nævnt slog den tyske patentdomstol fast, at betragtning (14) og (17) i SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler finder anvendelse ved fortolkning af SPC-forordningen for lægemidler, jf. punkt 4, første sætning, i den engelske oversættelse, **M989**:

> "Indications how an active ingredient and its derivatives can be evaluated in view of the SPC law can be taken from recitals 13 and 14 of the Regulation EC No. 1610/96 (PSMVO) which, according to recital 17, also have to be considered when interpreting the AMVO […]"

Den tyske patentdomstol forklarede herefter - med henvisning til EU-Domstolens afgørelse i C-631/13 (Forsgren), at hvorvidt paliperidonpalmitat opfyldte betingelserne i artikel 1(b) i SPC-forordningen, skulle afgøres ud fra en vurdering af, om paliperidonpalmitat udøvede en farmakologisk og/eller metabolisk virkning, der var anderledes end paliperidons (bilag Va, punkt 5, første afsnit, **M990**). Det anføres endvidere i punkt 5, andet afsnit, **M990**, at en sådan fortolkning af artikel 1(b) i SPC-forordningen er i overensstemmelse med artikel 10.2.b i lægemiddeldirektivet.

I den efterfølgende vurdering af paliperidonpalmitats og paliperidons farmakologiske virkning konkluderede den tyske patentdomstol, at paliperidonpalmitat havde en yderligere terapeutisk virkning sammenlignet med paliperidon, idet de to stoffer opførte sig forskelligt i kroppen, den langsommere frigivelse medførte den kliniske fordel, at administrationshyppigheden kunne nedsættes, og den lavere maksimale plasmakoncentration medførte den kliniske fordel, at risikoen for de bivirkninger, der er forbundet med det høje plasmaniveau, der optræder kort efter administration af paliperidon, blev formindsket.

Den tyske patentdomstol konkluderede, at både paliperidonpalmitat og paliperidon var "aktive ingredienser" i henhold til artikel 1(b) i SPC-forordningen, og at virkningen af paliperidonpalmitat og paliperidon afveg så meget fra hinanden, at de ikke kunne betegnes som værende det samme "produkt". Den tidligere udstedte markedsføringstilladelse for paliperidon (Inevga®) var således irrelevant i forhold til artikel 3(b) og (d) i SPCforordningen i og med, at markedsføringstilladelsen for paliperidon (Inevga®) ikke kunne anses for at være den første tilladelse til markedsføring af paliperidonpalmitat som lægemiddel.

5.6.1.2 Paliperidonpalmitat-sagen i Storbritannien

I den britiske sag blev den engelske patentmyndighed ("UKPTO") bedt om at vurdere, hvorvidt det udstedte SPC for paliperidonpalmitat var gyldigt. Vurderingen er vedlagt som bilag W, **M1011**.

UKPTO's vurdering var i store træk sammenfaldende med den tyske patentdomstols vurdering i og med, at også de engelske patentmyndigheder fandt, at EU-Domstolens afgørelse i sag C-631/13 (Forsgren), **M641**, og betragtning (14) og (17) i SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler, **M88**, ikke kunne føre til andet resultat end, at SPC'et for paliperidonpalmitat var gyldigt.

I afsnit 19-24 overvejede UKPTO, hvorvidt paliperidonpalmitat kunne opfattes som værende en kombination af to dele, dels en aktiv del (paliperidon) og en inaktiv del (palmitat) på samme måde som i sag C-431/04 (MIT), **M541**, hvor produktet var en kombination af carmustin (et kræftlægemiddel) og en biologisk nedbrydelig polymerkomponent. Som nævnt tidligere fandt UKPTO ingen støtte for den betragtning i sag C-431/04 (MIT) - tværtimod (se punkt 23 i bilag X, **M1018**).

UKPTO lagde vægt på, at paliperidonpalmitat gav anledning til reelle kliniske forbedringer for de skizofrenipatienter, der blev behandlet med paliperidonpalmitat fremfor paliperidon, paliperidonpalmitat blev dermed anset for ikke blot at være en simpel variant af paliperidon, men derimod en anden aktiv ingrediens, der selvstændigt var blevet godkendt af lægemiddelmyndighederne til behandling af skizofreni (punkt 25 i bilag W, **M1018**).

5.6.2 Valaciclovir-sagen i Holland

I Holland lagde GlaxoSmithKline ("GSK") sag an mod Pharmachemie ved retten i Haag med påstand om nedlæggelse af forbud mod Pharmachemies lancering af en generisk version af GSKs valaciclovir-produkt, der var beskyttet af et udstedt SPC (bilag Xa, **M909**).

Rent kemisk består *valaciclovir* af et enkelt molekyle bestående af *aciclovir* (en alkohol), der gennem en esterbinding er kovalent bundet til *valin* (en aminosyre). *In vivo* hyrdrolyseres valaciclovir til aciclovir. Det er aciclovir, der hæmmer DNA-replikationen.

Aciclorvir var en allerede kendt aktiv ingrediens, der bl.a. blev markedsført under varemærket Zovirax® til behandling af virusinfektioner, såsom herpesinfektioner.

På samme måde som i nærværende sag var valaciclovir genstand for særskilt patentbeskyttelse og var indeholdt i lægemidlet Zelitrex®, der ligesom Zovirax® havde opnået markedsføringstilladelse til behandling af virusinfektioner, såsom herpesinfektioner.

Pharmachemie argumenterede for, at både GSKs grundpatent og det efterfølgende udstedte SPC var ugyldige.

Pharmachemie argumenterede blandt andet for, at eftersom valaciclovir er et prodrug af aciclovir, så var betingelserne i SPC-forordningens artikel

1(b) ikke opfyldt, og SPC'et for valaciclovir dermed ugyldigt (se punkt 4.1-4.6 i afgørelsens præmisser, **M914-915**). Pharmachemie støttede sig især til EU-Domstolens afgørelse i sag C-431/04 (MIT) (punkt 4.5, **M915**).

Pharmachemies argumenter blev afvist af retten i Haag (dommer Rian Kalden), der udtalte følgende i punkt 4.5 i afgørelsens præmisser:

> "In this provisional judgment, the cited considerations in the MIT case do not result in the conclusion that aciclovir should be considered as the "active ingredient" and "product" in this case. The MIT case concerned a compound consisting of an active ingredient and an excipient without any therapeutic effect. In the present case, however, there is no question of a combination of substances, but of a derivative of an active ingredient, as a result of which a different chemical compound is formed. The characteristics of a derivative can differ significantly from those of the active ingredient and can for instance be toxic, as the study of aciclovir derivatives has also demonstrated. Therefore the registration of such medicinal products requires that new clinical studies are performed. Thus a derivative cannot be equated, in the provisional opinion of the Preliminary Relief Judge, with a compound of an active ingredient with an inert excipient, to which the considerations in the MIT case relate" (vores understregning) (**M915**)

Retten i Haag fandt således, at det var afgørende hvilken aktiv ingrediens, der var identificeret i afsnit 2 produktresuméet:

> "Pursuant to Article 1(1)(b) of the Regulation and Article 8(1), opening sentence and (b), of the Regulation, viewed in connection with each other, the description of the active ingredient of the medicinal product in the marketing authorization is decisive for the question what should be considered as the "product" within the meaning of the Regulation. This is also in agreement with Article 4 of the Regulation, which provides that the protection conferred by the SPC extends only to the product for which the marketing authorization was granted.
>
> The marketing authorization relied on by GSK indicates, in the section Summary of theProduct Characteristics, under the heading qualitative and quantitative composition, that valaciclovir is the active ingredient. Therefore this substance must be considered in this case, in this provisional judgment, as the "active ingredient" and "product."" (**M915**, vores understregning)

6 DEN PRAKSIS, SOM STADA PÅBERÅBER SIG, KAN IKKE FØRE TIL, AT STRIDSCERTIFIKATET IKKE ER GYLDIGT

STADA har i sine processkrifter gjort gældende, at en række afgørelser fra EU-Domstolen skulle føre til den konklusion, at det er DEX, der er produktet omfattet af Stridscertifikatet, og altså ikke LDX (jf. pkt. 25-28 af STADAs stævning, **EE21**, pkt. 11-23 af STADAs replik, **E35-E36**, og pkt. 18-25 af STADAs afsluttende processkrift, **E65-E66**).

Det er imidlertid sådan, at den CJEU praksis, som STADA har påberåbt sig, ikke omhandler SPC for derivater, men derimod andre urelaterede faktiske omstændigheder, herunder navnlig situationen, hvor en patenthaver ansøger om SPC for en kendt aktiv ingrediens sammen med et hjælpestof, herunder et bærestof (STADA kalder dette praksis om "bestanddele"), se afsnit 6.1, samt om situationen, hvor en patenthaver ansøger om SPC på baggrund af et yderligere indikationskrav for en kendt aktiv ingrediens, se afsnit 6.2 nedenfor.

Den praksis, som STADA påberåber sig, er således ikke anvendelig for afgørelsen af nærværende sag som følge af de særlige faktiske omstændigheder vedrørende LDX. De tyske afgørelser vedrørende det supplerende beskyttelsescertifikat for Elvanse® er baseret på væsentlige fejl i den juridiske begrundelse, herunder en ukorrekt anvendelse af EU-Domstolens retspraksis, og bør ikke følges af den danske domstol. Den tyske forbundspatentdomstols afgørelse er blevet appelleret af Takeda.

6.1 **Den praksis, som STADA påberåber dig, handler om, at der ikke kan udstedes SPC for hjælpestoffer og bærestoffer**

Den CJEU retspraksis, som STADA har påberåbt sig, handler om forskellen på bestanddele/hjælpestoffer og aktive ingredienser. Den praksis er ikke relevant for nærværende sag.

STADA har som forsvar for dette anført, at begreberne "hjælpestof" og "bærestof" slet ikke anvendes i SPCsystemet. Selv om disse udtryk ikke er angivet i SPC-forordningen, anvendes de af EU-Domstolen i deres domme vedrørende fortolkningen af SPC-forordningen.

For eksempel anfører EU-Domstolen eksplicit i sin afgørelse i sag **C-210/13** (**GlaxoSmithKline**), præmis 29, **M626**, at hjælpestoffer ikke kan bidrage til, at der bliver tale om et nyt produkt, idet den anfører "*Således indgår et lægemiddels dispenseringsform, som et hjælpestof kan udgøre en del af, ikke i definitionen af begrebet »produkt«, idet dette skal forstås som »aktivt stof« eller »aktiv ingrediens« i snæver forstand*".

På den baggrund kom EU-Domstolen frem til, at der ikke kunne udstedes SPC i sagen, idet adjuvansen (som sagen omhandlede) var et hjælpestof (blandt andet under henvisning til lægemiddelregulatoriske kilder):

> "36. En sådan sondring mellem »aktiv ingrediens« og »adjuvans« fremgår endvidere udtrykkeligt af punkt 3.2.2.1 i del 1 med overskrif-

ten »Krav til standardansøgninger om markedsføringstilladelse« i bilag I til direktiv 2001/63 som ændret ved direktiv 2003/63 [lægemiddeldirektivet], hvilket bilag anfører de oplysninger og dokumenter, der skal fremlægges til støtte for en ansøgning om en markedsføringstilladelse i overensstemmelse med bl.a. direktivets artikel 8, stk. 3, med senere ændringer.

37. Ifølge dette punkt 3.2.2.1 kræves følgende:

»Der skal forelægges en beskrivelse af det færdige lægemiddel og dets sammensætning. Oplysningerne skal indbefatte en beskrivelse af dispenseringsformen og sammensætningen, herunder alle det færdige lægemiddels indholdsstoffer, mængden af dem pr. enhed, funktionen af:

– indholdsstofferne i det virksomme stof/de virksomme stoffer

– indholdsstofferne i hjælpestofferne, uanset deres art eller mængde, herunder farvestoffer, konserveringsmidler, tilsætningsstoffer, stabilisatorer, fortykkelsesmidler, emulgatorer, smagskorrigerende stoffer, aromastoffer osv.

– …

[…]«

38. I forbindelse med direktiv 2001/83, som ændret ved direktiv 2003/63, er begreberne »aktivt stof« og adjuvans klart forskellige, og det bør være på samme måde i forbindelse med forordning nr. 469/2009 for så vidt angår begrebet »aktiv ingrediens«, der således ikke kan omfatte en adjuvans som sådan." (vores understregning, **M627**)

Det samme fandt EU-Domstolen i sag **C-431/04** (**MIT**)**, M550-M553**:

"21. Det fremgår nemlig af begrundelsen, at produktets dispenseringsform, hvortil et bærestof kan bidrage – således som anført af generaladvokaten i punkt 11 i forslaget til afgørelse og af den franske regering under retsmødet – ikke er omfattet af definitionen af begrebet »produkt«, idet dette begreb skal forstås i snæver betydning som »aktivt stof« eller som »aktiv ingrediens«.

[…]

28. Således som det fremgår af denne doms præmis 6 og 7 er carmustin en aktiv ingrediens, som nødvendigvis skal forbindes med andre stoffer, bl.a. inerte bærere, for at have en effektiv terapeutisk virkning.

[…]

29. Det bemærkes, at såfremt begrebet »sammensætning af aktive ingredienser« således i et lægemiddel skulle anses for at omfatte en sammensætning bestående af to stoffer, hvoraf kun den ene har terapeutiske virkninger for en bestemt indikation, og hvor den anden bestanddel gør det muligt at anvende lægemidlet i en lægemiddelform, der er nødvendig for den effektive terapeutiske virkning af det førstnævnte stof for denne indikation, ville det under alle omstændigheder – således som den franske regering har gjort gældende under retsmødet – indebære, at der opstår et vist mål af retsusikkerhed ved anvendelsen af forordning nr. 1768/92. Den omstændighed, at et stof, som ikke har selv har nogen terapeutisk virkning, er nødvendigt for at sikre den effektive terapeutiske virkning af den aktive ingrediens, kan nemlig ikke i den foreliggende sag anses for at være et kriterium med et tilstrækkeligt præcist indhold.

[…]

31. Under disse omstændigheder skal de forelagte spørgsmål besvares med, at artikel 1, litra b), i forordning nr. 1768/92 skal fortolkes således, at begrebet »sammensætning af aktive ingredienser i et lægemiddel« ikke omfatter en sammensætning, som består af to stoffer, hvoraf kun det ene har egne terapeutiske virkninger for en bestemt indikation, og hvor det andet stof gør det muligt at opnå en lægemiddelform for lægemidlet, der er nødvendig for den effektive terapeutiske virkning af det førstnævnte stof for denne indikation." (vores understregning, **M554**)

Det bemærkes, at både "bærestof" og "bærere" i den engelsksprogede version af afgørelsen omtales "excipient", hvilket hjælpestof også omtales som i sag C-210/13 (GlaxoSmithKline), **M621**, og lægemiddeldirektivet, **M93**. "Bærestof" og "bærere" skal således i denne kontekst forstås som "hjælpestof".

Ud fra de citerede præmisser er det klart, at EU-Domstolen har taget stilling til, at sammensætningen af et kendt aktivstof og et hjælpestof i et lægemiddel ikke kan begrunde meddelelse af et nyt SPC. Det er også klart, at begreberne "hjælpestof" og "bærestof" er blevet taget i betragtning af de højeste domstole ved fortolkningen af SPC-reglerne og endda har en afgørende rolle i EU-Domstolens praksis.

6.1.1 Sag C-431/04 (MIT), **M541**

Der henvises til pkt. 92-99 af Sir Robin Jacobs juridiske responsum, **M1295-M1299**, for yderligere omtale af sag C-431/04 (MIT).

6.1.2 C-202/05 (Yissum), **M555**

Der henvises til pkt. 100-102 af Sir Robin Jacobs juridiske responsum, **M1299-M1300**.

6.1.3 C-210/13 (GlaxoSmithKline), **M621**

Der henvises til pkt. 103-108 af Sir Robin Jacobs juridiske responsum (bilag P, **M1300-M1303**) for yderligere omtale af sag C-210/13 (GlaxoSmithKline), **M621**.

6.1.4 C-631/13 (Forsgren), **M641**

Der henvises til punkt 109-113 af Sir Robin Jacobs juridiske erklæring, **M1303**-**M1306**.

6.1.5 C-443/17 (Abraxis), **M709**

STADA har i flere af sine processkrifter, herunder senest i sit processkrift II af 14. november 2024, **E85-86**, hævdet, at Abraxis-sagen skulle være særligt relevant for nærværende sag.

Spørgsmålet, der blev henvist til EU-Domstolen i C-443/17 (Abraxis), handlede om, hvorvidt en markedsføringstilladelse til en ny formulering af en ældre aktiv ingrediens sammen med et hjælpestof kunne anses for at være den første markedsføringstilladelse for "produktet" i henhold til SPC-forordningens artikel 3(d), jf. sagens præmis 13.

Sagen angik, om den kendte aktive ingrediens paclitaxel formuleret sammen med hjælpestoffet albumin kunne beskyttes af SPC. Albumin er et hjælpestof, hvilket fremgår af *Public Assessment Report* for Abraxane (bilag Q, s. 5, afsnit 2.2, **E326**) og af produktresuméet for Abraxane (bilag U, afsnit 6.1, **E621**):

> "**6.1 List of excipients**
>
> Human albumin solution (containing sodium caprylate and N-acetyl-L-tryptophan)" (original fremhævning, vores understregning)

"Excipients" er den engelske betegnelse for hjælpestoffer, og disse oplistes altid i punkt 6.1 i produktresuméet.

I et lægemiddel er et hjælpestofstof forskellig fra den aktive ingrediens, fordi et hjælpestof ikke har nogen virkning efter indtagelse, hvorimod en aktiv ingrediens indtages for at opnå en terapeutisk virkning. Denne forskel er også klar ud fra lægemiddeldirektivets art. 1(3a) til 1(3b), **M93**, som også reflekteres i præmis 21 af C-443/17 (Abraxis), **M713**, og præmis 42 af C-673/18 (Santen), **M783**, som STADA selv har henvist til.

Den praksis, som STADA påberåber sig, handler kun om forskellen på hjælpestoffer og virksomme stoffer. Som redegjort for i afsnit 4 er det, som STADA kalder lis-forbindelsen (dvs. stoffet L-lysin separat), ikke et stof, der findes i Elvanse®. Det fremgår ikke nogen steder, at der er l-lysin i fri form i Elvanse®. Hvis det var tilfældet, ville det fremgå af punkt 6.1 i produktresuméet for Elvanse® (bilag T, E**418**) (som det var tilfældet for Abraxane, jf. bilag U, **E621**), hvilket det ikke gør.

Praksis kræver ikke og tillader ikke STADA at adskille LDX i forskellige dele og afgøre hvilke af disse, der har en virkning, særligt under omstændighederne i nærværende sag, hvor Stridscertifikatet blev udstedt for LDX som *helhed*, og grundpatentet beskytter LDX som *helhed* (dette står naturligvis i skarp kontrast til C-631/13 (Forsgren), hvor patenthaveren kun havde ansøgt om et SPC for en del af molekylet (protein D), da det var den eneste del af molekylet, der var beskyttet af patenthaverens grundpatent).

Uanset hvordan bærestoffer klassificeres under lægemiddeldirektivet, er LDX ikke et hjælpestof i Elvanse®. LDX er den aktive ingrediens i Elvanse®, som indtages for at opnå en terapeutisk effekt ved behandling af ADHD. Takeda bestrider derfor, at bærestoffet i form af albumin-forbindelsen i C-443/17 (Abraxis) er sammenlignelig med l-lysin i nærværende sag, da l-lysin hverken er et bærestof i Elvanse® eller er til stede i Elvanse® som en separat del af produktet. Elvanse® indeholder derimod LDX, der, som redegjort for i afsnit 4, er et nyt molekyle og en *ny aktiv ingrediens* i sig selv.

I pkt. 14-16 af sit afsluttende processkrift, **E65**, har STADA derudover anført, at EU-Domstolens afgørelse i sag C-443/17 (Abraxis), **M709**, på mange måder er identisk med denne sag, da aktivstoffet i Abraxane også havde status som en "ny aktiv ingrediens" i henhold til de lægemiddelregulatoriske regler.

Det er også forkert. Abraxis-sagen omhandler tydeligvis blot en **ny formulering af en kendt aktiv ingrediens**. Det kan konstareres blot ved at se på EU-Domstolens "headnote" til afgørelsen, hvor det fremgår "*betingelser for tildeling – opnåelse af en første tilladelse til markedsføring af produktet som lægemiddel – tilladelse, som gælder for et produkt som et lægemiddel, der udgør en ny formulering af en allerede kendt aktiv ingrediens*". **Abraxis-sagen omhandlede ikke en ny aktiv ingrediens**.

Den omstændighed, at en ansøgning om markedsføringstilladelse for et lægemiddel er blevet indgivet i henhold til lægemiddeldirektivets artikel 8(3), **M103-105**, betyder ikke, at det indeholder et nyt virksomt stof eller er ansøgt med NAS-status. Dette fremgår da også udtrykkeligt af citatet fra Reflection paper (2010), pkt. 2.4, citeret ovenfor i afsnit 5.1. Aktivstoffet i Abraxane (paclitaxel) blev betragtet som et kendt virksomt stof. Status som kendt virksomt stof er den eneste anden status, et virksomt stof kan have, ud over status som et nyt virksomt stof (NAS), jf. Tsangs juridiske re-

sponsum pkt. 13 (**M1325**). Det fremgår direkte af EMA's *Public Assesment Report* for Abraxane (bilag Q, **E326**), at aktivstoffet i Abraxane allerede var kendt:

> "**Active Substance**
>
> Paclitaxel is a known active substance described in the Ph. Eur. and the USP." (bilag Q, afsnit 2.2, s. 6 **E326**. Original fremhævning, vores understregning.

Lægemidlet Abraxane var kun en ny formulering af et allerede *kendt* virksomt stof, som havde til formål at undgå de problemer, aktivstoffet paclitaxel havde i relation til vandopløselighed og til at undgå hypersensitivitetsreaktioner:

> "**About the product**
>
> Abraxane is a cremophor-free colloidal suspension of paclitaxel and human serum albumin. Abraxane is a new formulation developed to overcome the water insolubility of the active component paclitaxel and prevent hypersensitivity reactions associated with solvent-containing formulations." (bilag Q, afsnit 2.2, s. 5 **E325**. Original fremhævning, vores understregning).

Det fremgår altså tydeligt af EU-Domstolens "headnote" af det præjudicielle spørgsmål henvist til EU-domstolen i sagen, **M709**, at Abraxane var en ny formulering af en kendt aktiv ingrediens.

Det følger også af præmis 80 af Generaladvokatens forslag til afgørelse i Abraxis-sagen, **M703**, citeret af STADA. Præmis 82 af Generaladvokatens forslag til afgørelse forklarer videre, at der er en grundlæggende forskel i SPC-ret mellem nye formuleringer og nye aktive ingredienser. STADAs forsøg på at sammenblande disse to koncepter er vildledende.

Abraxis-sagen adskiller sig således afgørende fra omstændighederne i nærværende sag, idet albumin i Abraxis-sagen var et hjælpestof, hvorimod L-Lysin ikke er til stede i Elvanse® eller er et hjælpestof i Elvanse®, men derimod indgår i selve det prodrug-molekyle, der udgør den aktive ingrediens i Elvanse®.

Resultatet i C-443/17 (Abraxis) har derfor ingen betydning for nærværende sag.

STADA har ikke kommenteret på Takedas udførlige bemærkninger om Abraxis-sagen fra det afsluttende processkrift, selvom STADA fik frist til at komme med nye bemærkninger til Takedas afsluttende processkrift.

Der henvises også til afsnit 114-119 i Sir Robin Jacobs juridiske responsum, **M1306-M1310**, for yderligere omtale af sag C-443/17 (Abraxis), **M709**.

6.2 **C-673/18 (Santen), M775**

C-673/18 (Santen) omhandlede ikke gyldighed af et SPC for et derivat som et prodrug.

C-673/18 (Santen) omhandlede, hvorvidt Santen kunne få udstedt et SPC for den aktive ingrediens *ciclosporin* til behandling af svær keratitis hos voksne på baggrund af en markedsføringstilladelse udstedt i 2015 på trods af, at der i 1985 var udstedt en markedsføringstilladelse for ciclosporin til en række forskellige terapeutiske anvendelser, herunder endogen uveitis, jf. afgørelsens præmis 14-16. Både keratitis og uveitis er øjensygdomme. Det var i C-673/18 (Santen) ubestridt, at både 1985- og 2015-markedsføringstilladelsen havde den samme aktive ingrediens.

EU-Domstolen skulle således tage stilling til, om Santen kunne få udstedt SPC til en ny terapeutisk anvendelse af en kendt aktiv ingrediens, som tidligere havde opnået markedsføringstilladelse til en anden indikation, i henhold til EU-Domstolens dom i C-130/11 (Neurim), jf. præmis 32. EU-domstolen kom i C-673/18 (Santen) frem til, at en ny terapeutisk anvendelse af den *ubestridt* samme aktive ingrediens ikke udgør et nyt "produkt" i medfør af SPC-forordningen, og at en markedsføringstilladelse til en terapeutisk anvendelse af et produkt ikke skal anses for den første markedsføringstilladelse for produktet, når der foreligger en tidligere markedsføringstilladelse for det samme produkt til en anden terapeutisk anvendelse, jf. præmisserne 47 og 60.

De faktiske omstændigheder i Santen-sagen er derfor helt forskellige fra de faktiske omstændigheder i den foreliggende sag, og afgørelsen er ikke relevant.

Der henvises også til afsnit 120-122 i Sir Robin Jacobs juridiske responsum (bilag P, **M1310-1313**) for yderligere omtale af sag C-673/18 (Santen).

6.3 **C-11/13 (Bayer CropScience), M631**

STADA henviste til EU-Domstolens dom i sag C-11/13 (Bayer CropScience), **M631**, vedr. SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler som et præjudikat for, at aktiv ingrediens i henhold til SPC-forordningen og virksomt stof i henhold til lægemiddeldirektivet ikke skal forstås på samme måde.

Det bemærkes for det første, at STADA i sin replik gjorde gældende, at SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler ikke er relevant for fortolkningen af SPC-forordningen for lægemidler (referencen til betragtning (14)), men at STADA herefter i sit afsluttende processkrift har påberåbt sig afgørelser vedr. SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler. STADA

må således være enig i, at SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler bestemt er relevant for SPC-forordningen for humanlægemidler.

Sag C-11/13 (Bayer CropScience), **M631**, støtter ikke STADAs sag. Sagen handler om, hvorvidt SPC kan meddeles på en såkaldt "safener" i et plantebeskyttelsesmiddel. En safener er en organisk forbindelse, der anvendes i selektive ukrudtsmidler for at minimere ukrudtsmidlets effekt mod afgrødeplanter, hvorved selektiviteten mellem afgrødeplanter og ukrudtsplanter forbedres. Der findes ikke nogen pendant til safeners indenfor lægemidler.

Derudover *udvidede* EU-Domstolen i C-11/13 (Bayer CropScience), **M631**, definitionen af "aktiv ingrediens" i SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler, så den også omfatter safenere, der ellers ikke på tidspunktet blev betragtet som "aktive ingredienser" i den regulatoriske plantebeskyttelsesret. Hvis sag C-11/13 (Bayer CropScience) viser noget om samspillet mellem SPC-forordningen og de regulatoriske regler, så er det, at SPC-instituttet har en mere lempelig forståelse af aktiv ingrediens end de regulatoriske regler.

Der henvises også til pkt. 48-54 af Sir Robin Jacobs juridiske responsum, **M1281-M1282**, for yderligere omtale af sag C-11/13 (Bayer CropScience), **M631**.

6.4 **Afgørelsen i sagen om midlertidigt forbud fra Düsseldorf**

STADA har i sit afsluttende processkrift henvist til præmisserne i en sag fra den regionale domstol i Düsseldorf (bilag 13, **E741**). Takeda har nedenstående bemærkninger til afgørelsen.

Sagen angik en anmodning om midlertidigt forbud. Afgørelsen kom efter, at den tyske patentdomstol i første instans i en sag om gyldighed af SPC'et mundtligt havde tilkendegivet sin foreløbige opfattelse af, at den tyske pendant til Stridscertifikatet ansås for ugyldigt. Den tyske domstol afsagde efterfølgende dom i sagen, og den omtales i afsnit 6.5 nedenfor.

I tysk ret er det muligt at anlægge en midlertidig forbudssag på grundlag af en rettighed, selvom den efter en mundtlig tilkendegivelse er fundet ugyldig. Beviskravet i sådanne forbudssager er imidlertid ekstremt højt, nemlig at den regionale domstol - uden brug af ekspertviden eller de samme redskaber som den tyske domstol - skal komme frem til, at patentdomstolens afgørelse er "manifestly incorrect". Den regionale domstol udtalte i sagen, at dette sædvanligvis ikke er muligt, men at der dog kan være undtagelser, hvor den regionale domstol (der *ikke* har deltagelse af tekniske eksperter) kan se, at en tilkendegivelse er "manifestly incorrect":

> "This is generally prohibited because it would - in fact - involve a review of declarations of nullity by the Federal Patent Court by the infringement court, which would run counter to the hierarchy of in-

> stances established by the legislator in the nullity appeal proceedings and the resulting allocation of jurisdiction in favour of the Federal Court of Justice
>
> […]
>
> However, an exception to the principle of priority of the first-instance opposition or nullity decision is mandatory where the revocation or declaration of nullity is manifestly incorrect and the infringement court, which is not itself composed of experts, can reliably recognise this incorrectness, because the technical questions arising are accessible to it in view of the parties' submissions and can be conclusively answered by it on the basis of sufficient experience in the assessment of technical and patent law issues" (**E774** vores understregning)

På den baggrund kom den regionale domstol frem til, at allerede fordi begrundelsen for dommen fra den tyske domstol ikke var kendt endnu, kunne den regionale domstole ikke vurdere, at den tyske domstols afgørelse var "manifestly incorrect":

> "The injunction certificate was destroyed by the Federal Patent Court in the first instance in its ruling of 4 June 2024. It cannot be established that this decision is manifestly incorrect, as the reasons for the judgement are not yet available." (**E774** vores understregning)

Domstolen i Düsseldorf har endvidere i sin afgørelse fejlagtigt lagt til grund, at DEX må anses at være den aktive ingrediens, og ikke LDX, jf. punkt bb), side 13 i afgørelsen, **E777**. Retten i Düsseldorf har således antaget, at DEX (og ikke LDX) er den aktive ingrediens.

I afsnit (4), side 19, **E783**, synes retten også at antage, at den aktive ingrediens i relation til SPC-forordningens, artikel 1(b), **M282**, skulle være DEX, uanset at lægemiddelmyndighederne har vurderet, at den aktive ingrediens er LDX.

Retten synes endvidere finde, at faktum er parallelt med faktum i sag C-443/17 (Abraxis), som Takeda ovenfor i afsnit 6.1.5 har beskrevet ikke er relevant for nærværende sag, hvor albumin alene udgjorde et hjælpestof (en coating) og ikke en del af det aktive stof/molekyle.

Faktum i Abraxis-sagen er derfor afgørende forskelligt fra nærværende sag.

Derudover er LDX klassificeret som en "*new active substance*"/"NAS", mens det virksomme stof i sag C- 443/17 (Abraxis) var klassificeret som en "*known* active substance".

Retten i Düsseldorf har således hverken vurderet faktum eller jus korrekt og fejlagtigt ment, at nærværende sag svarer til situationen i Abraxis-sagen.

Allerede af disse grunde kan den regionale domstol i Düsseldorfs afgørelse ikke tillægges nogen vægt.

6.5 **Afgørelsen om ugyldighed fra den tyske patentdomstol i første instans**

I relation til den skriftlige afgørelse fra den tyske patentdomstol, som STADA har indleveret som bilag 18, gør Takeda gældende, at der er en række fejl i afgørelsen, der fører til, at afgørelsen ikke er korrekt. Disse fejl omfatter punkterne gennemgået i punkt 6.5.1 til 6.5.6 nedenfor.

6.5.1 LDX er et samlet molekyle

Først anerkendte den tyske domstol korrekt, at LDX er et samlet molekyle:

> "Damit handelt es sich bei Lisdexamfetamin urn einen Einzelwirkstoff nach Art. 1 lit. b AMVO sowie um ein typisches Beispiel far ein Prodrug" (bilag 18, s. 10 **E803**)

> "Lisdexamfetamine is therefore a single active substance according to Art. 1 lit. b TPLRO [zic: SPC Regulation] and a typical example of a prodrug" (bilag 18, s. 28 **E820**)

Men da patentdomstolen efterfølgende skal analysere praksis fra EU-Domstolen, foretager patentdomstolen en hypotetisk opdeling af LDX som værende l-lysin og DEX for sig. På den baggrund kommer patentdomstolen frem det følgende:

> "Folglich handelt es sich beim eigentlichen Wirkstoff von Lisdexamfetamin urn den bereits zugelassenen Wirkstoff Dexamfetamin und mit Lysin ist lediglich ein weiterer Stoff zu Dexamfetamin hinzugefugt warden, der keine eigene Wirkung auf den menschlichen oder tierischen Organismus hat und fur den mithin die Erteilung eines neuen ESZ ausgeschlossen ist (EuGH, a.a.O. Rn. 25 — Abraxis; a.a.O. Rn. 42 — Santen), wobei es unbeachtlich ist, ob der Zusatzstoff Lysin an den allein therapeutischen Wirkstoff Dexamfetamin kovalent gebunden ist (EuGH, a.a.0. Rn. 25 — Forsgren)." (bilag 18, s. 11, **E804**)

> "Consequently, the actual active substance of lisdexamfetamine is the already authorized active substance dexamfetamine and with lysine only a further substance has been added to dexamfetamine, which has no effect of its own on the human or animal organism and for which the granting of a new SPC is therefore excluded (ECJ, loc. cit.loc. cit. para. 25 -Abraxis; loc. cit. para. 42 - Santen), whereby it is irrelevant whether the additive lysine is covalently bound to the solely therapeutic active substance dexamfetamine (ECJ, loc. cit. para. 25 - Forsgren)." (bilag 18, s. 28, **E820**) [understreget her]

De to udsagn er indbyrdes modstridende. Der er intet i praksis fra EU-Domstolen, der giver hjemmel til at foretage en opdeling af et molekyle, SPC-beskyttelse søges for molekylerne som helhed. I nærværende sag går SPC ansøgningen og Grundpatentet kun på LDX og altså ikke på hverken l-lysin eller DEX. Der er således ingen støtte i sagen for, at retten kan foretage en opsplitning af det samlede LDX-molekyle. Det er en afgørende fejl, der har direkte indflydelse på det resultat, retten kommer frem til.

6.5.2 SPC for prodrugs

Effekten af den tyske patentdomstols afgørelse er for det første, at der ikke kan udstedes SPC for prodrugs:

> "Die bei einem Prodrug übliche Abspaltung des (selbst nicht reaktiven) Molekulteils zur in vivoFreisetzung des aktiven Wirkstoffs, stellt zwar formal einen eigenstandigen metabolischen Schritt dar, der bei Darreichung des aktiven Wirkstoffs selbst zwangslaufig nicht auftritt. Damit ist aber gemag der EuGH-Rechtsprechung keine eigene therapeutische Wirkung verbunden" (bilag 18, s. 13, **E806**).
>
> "The cleavage of the (itself inactive) part of the molecule for the in vivo release of the active ingredient, which is usual for a prodrug, formally constitutes an independent metabolic step which does not necessarily occur when the active ingredient itself is administered. However, according to ECJ case law, this is not associated with a separate therapeutic effect." (bilag 18, s. 30 **E822**).

Det er ikke korrekt. Takeda har redegjort for denne problemstilling i afsnit 6 ovenfor.

SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler skal anvendes ved fortolkningen af SPC-forordningen for lægemidler og fastsætter udtrykkeligt, at den omstændighed, at der er udstedt SPC for en aktiv ingrediens, ikke udelukker udstedelse af andre SPC'er for derivater. I den forbindelse bemærkes det, at patentdomstolen slet ikke har henvist til præambelbetragtning 14 af SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler. Det er en åbenlys fejl, da præambelbetragtning 14 og 17 udtrykkeligt slår fast, at der kan meddeles SPC for et derivat af et aktivstof, som allerede har SPC-beskyttelse som beskrevet ovenfor.

Prodrugs, der vurderes at være NAS, herunder LDX, giver ikke blot mindre ændringer til et kendt lægemiddel. De kræver deres egen fulde dossieransøgning om markedsføringstilladelse for en NAS uafhængigt af tidligere markedsføringstilladelser for den aktive metabolit, der henvises til afsnit 29-52 af Lincoln Tsangs juridiske responsum. Med en sådan MA følger en langvarig regulatorisk forsinkelse som opfylder formålet (såvel som betingelserne) for SPC. SPC-systemet eksisterer netop for at kompensere for så-

danne forsinkelser. Der er al mulig grund til, at ordningen skal gælde for prodrugs som LDX og i endnu højere grad i tilfælde som dette, hvor prodruget giver en betydelig forskel i effekt sammenlignet med DEX og anerkendes af de kompetente myndigheder som et nyt aktivt stof i sig selv.

Der henvises også til afsnit 4 ovenfor.

6.5.3 Forskellen på lægemiddelretten og SPC-systemet

Den tyske patentdomstol foretager en forkert opdeling mellem lægemiddelretten og SPC-systemet på et forkert grundlag:

> "Eine „Neuheitspr0fung", also eine Prüfung, ob ein Wirkstoff, fur den eine Zulassung beantragt wird, sich im zulassungsrechtlichen Hinblick von fruheren Wirkstoffen unterscheidet, findet bei der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht statt. Vielmehr ist Ziel der Arzneimittelzulassung allein der Schutz der Offentlichkeit (vgl. Erwagungsgrund 2 RL 2001/83/EG). Dabei sind stets Belege fur die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des zuzulassenden Wirkstoffs einzureichen (Art. 8 Abs. 3 lit. i) RL 2001/83/EG; fur Zulassungen nach deutschem Recht vgl. § 22 Abs. 1 Nr. 5, Abs. 2 Satz 1 Nr. 1 bis 3 AMG). Hiervon wird der Antragsteller entbunden, wenn er die Zulassung eines — von ihm nachzuweisenden - Generikums beantragt (Art. 10 Abs. 1 Unterabs. 1 RL 2011/83/EG; § 24b Abs. 1 AMG). Eine Prüfung der Zulassungsbehorde, ob sich der Wirkstoff, fur den eine Zulassung beantragt wird, von fruheren Wirkstoffen unterscheidet, findet mithin nur statt, sofern ein Generikum beantragt wird; ist dies nicht der Fall, findet demgegenuber eine solche PrOfung nicht statt, die aber fur den Fall der Erteilung eines ESZ nach Art. 3 lit. b) und d) AMVO erforderlich ist; insoweit unterscheidet sich mithin die zulassungs- von der zertifikatsrechtlichen Priffung. Dies schlieflt es aus, aus zulassungsrechtlichen Ausführungen auf eine zertifikatsrechtliche Erteilbarkeit schliessen zu konnen." (bilag 18, s. 11-12, **E804-E805**, vores understregning)

> "A "novelty test", i.e. a test as to whether an active substance for which a marketing authorization is applied for differs from previous active substances in terms of marketing authorization law, does not take place in the case of marketing authorization under pharmaceutical law. Rather, the sole aim of marketing authorization is to protect the public (see recital 2 Directive 2001/83/EC). Evidence of the safety and efficacy of the active substance to be authorized must always be submitted (Art. 8 para. 3 lit. i) Directive 200 1/83/EC; for authorizations under German law, see Section 22 para. 1 no. 5, para. 2 sentence 1 nos. 1 to 3 AMG). The applicant is released from this obligation if he/she applies for the authorization of a generic product - to be proven by him/her (Art. 10 para. 1 subpara. 1 Directive 2011/83/EC; Section 24b para. 1 AMG). An examination by the approval authority

> as to whether the active substance for which approval is sought differs from previous active substances therefore only takes place if a generic is applied for; if this is not the case, no such examination takes place, which is, however, required in the case of the granting of an SPC pursuant to Art. 3 lit. b) and d) AMVO; in this respect, the examination under approval law differs from the examination under certification law. This rules out the possibility of concluding that a certificate can be granted on the basis of statements under licensing law." (bilag 18, s. 29, **E821**, vores understregning)

Den tyske patentdomstol angiver her, at en undersøgelse fra de regulatoriske myndigheder af, om et virksomt stof adskiller sig fra et tidligere godkendt virksomt stof, kun finder sted, hvis der ansøges om en generisk markedsføringstilladelse. På baggrund af dette hævder patentdomstolen, at undersøgelsen under den lægemiddelregulatorisk lovgivning adskiller sig fra undersøgelsen efter SPC-reglerne, og at konklusioner fra den regulatoriske procedure for LDX bør udelukkes.

Det er helt simpelt ikke korrekt.

Ved ansøgning om markedsføringstilladelse med henblik på at vurdere, om et stof er et nyt virksomt stof i forhold til et tidligere virksomt stof, vurderer de kompetente regulerende myndigheder netop, om produktet er nyt eller generisk. Der henvises til afsnit 5.4.1 og afsnit 5.5 ovenfor, samt til afsnit 42-52 af Lincoln Tsangs juridiske responsum, **M1335-M1338**. Som nævnt ovenfor blev den relevante vurdering foretaget specifikt for LDX i forhold til DEX, og LDX blev følgelig tildelt status som "*new active substance*", se afsnit 5.5.

Den tyske domstols forståelse af de lægemiddelregulatoriske regler er forkert, og det er en afgørende juridisk fejl, da det fører til, at patentdomstolen drager en forkert afgrænsning mellem de lægemiddelregulatoriske regler og SPC-lovgivningen. Afgørelsen fra den lægemiddelregulatoriske godkendelsesproces bør indgå i vurderingen efter SPC-lovgivningen og bør ikke udelukkes, som den tyske patentdomstol har gjort.

Det er på baggrund af dette forkerte udgangspunkt om, at lægemiddelmyndighederne ikke vurderer, om et derivat er "nyt", dvs. har signifikant anderledes egenskaber, at den tyske patentdomstol herefter bortforklarer LDX' NAS-status.

Den tyske domstol anerkender ellers på afgørelsens side 12, **E804** (engelsk version på side 30, **E822**), at artikel 3(b) og 3(d) af SPC-forordningen, **M283**, kræver, at de regulatoriske myndigheder foretager en vurdering af om det virksomme stof, som der er udstedt markedsføringstilladelse for, adskiller sig fra tidligere virksomme stoffer. Patentdomstolen undlader dog at identificere, at en sådan vurdering rent faktisk er blevet foretaget.

Såfremt den tyske domstol ikke havde misforstået den lægemiddelregulatoriske jura, var den med al sandsynlighed kommet frem til, at LDX var produktet i medfør af SPC-forordningens artikel 1(b) **M282**.

Det er derudover også en væsentlig mangel ved afgørelsen, at den tyske domstol ikke forholder sig til, hvorfor SPC-reglerne og de lægemiddelregulatoriske regler skulle anvende to forskellige kriterier/"thresholds".

Som der er udførligt redegjort for i afsnit 5.1 ovenfor, må det være sådan, at hvis et stof er et nyt "aktivt stof" under de lægemiddelretlige regler, så må det også være en ny "aktiv ingrediens" under SPC-systemet, som den tyske patentdomstol da også lagde til grund i Paliperidonpalmitat-sagen.

6.5.4 Paliperidonpalmitatafgørelserne

Den tyske patentdomstol anerkender i sin afgørelse præjudikatet fra den tyske afgørelse i paliperidonpalmitsagen (bilag V, **M973**, og Va, **M985**). Den tyske patentdomstol konkluderer ikke, at paliperidonpalmitatafgørelsen er forkert, selvom afgørelsen opretholder et SPC for et prodrug som gyldigt. I stedet forsøger patentdomstolen at differentiere de to sager fra hinanden (hhv. LDX/Elvanse® og paliperidonpalmitat/Xeplion®):

> "An dieser Beurteilung andert auch die Paliperidonpalmitat-Entscheidung des 14. Senats des Bundespatentgerichts (Urt. v. 5. September 2017 - 14 W (pat) 25/16, GRUR Int 2017, 961) nichts, auf welche sich die Beklagte berufen hat. In dieser Entscheidung wurde ein ESZ fOr das Prodrug Paliperidonpalmitat erteilt, obwohl es bereits ein ESZ und eine fruhere Zulassung fur den Wirkstoff Paliperidon gab. Begründet wurde dies damit, dass eine eigene pharmakologische und metabolische Wirkung aufgrund einer deutlich verminderten Dosierungshaufigkeit, einer auflergewahnlich langsamen und kontinuierlichen Freisetzung sowie einer deutlich verlangerten, therapeutisch angestrebten mittleren Wirkungsdauer, verbunden mit einer erleichterten Einhaltung der arztlichen Behandlungsrichtlinien und einer sehr viel hoheren Bioverfugbarkeit beim Wirkstoffderivat gegenuber dem nicht derivatisierten Wirkstoff vorlag. Solche deutlichen und umfangreichen neuen pharmakologischen und metabolischen Eigenschaften weist Lisdexamfetamin aber nicht auf." (s. 13-14, bilag 18, **E806- E807**)

> "This assessment is not altered by the paliperidone palmitate decision of the 14th Senate of the Federal Patent Court (Urt. v. September 5, 2017 - 14 W (pat) 25/16, GRUR lnt 2017, 961), on which the defendant relied, does not change anything. In this decision, an SPC was granted for the prodrug paliperidone palmitate, although there was already an SPC and an earlier authorization for the active ingredient paliperidone. This was justified by the fact that a separate pharmacological and metabolic effect was present due to a significantly reduced dosing frequency, an exceptionally slow and continuous re-

> lease and a significantly longer, therapeutically targeted average duration of action, combined with easier compliance with medical treatment guidelines and a much higher bioavailability of the active substance derivative compared to the non-derivatized active substance. However, lisdexamfetamine does not exhibit such clear and extensive new pharmacological and metabolic properties." (s. 30, bilag 18 **E822-E823**)

Den tyske domstols udtalelse om, at LDX "*does not exhibit such clear and extensive new pharmacological and metabolic properties*" som paliperidonpalmitat, er helt ubegrundet. Oplysningerne i Grundpatentet, de regulatoriske dokumenter og de videnskabelige artikler i sagen viser, at denne tekniske vurdering er forkert. Der er væsentlige ligheder mellem effektprofilen for LDX som vurderet af MHRA, da MHRA kom frem til, at LDX skulle have "NAS"-status, og effektprofilen for paliperidonpalmitat som beskrevet i Paliperidonpalmitatsagerne. Kort sagt udgjorde paliperidonpalmitat et betydeligt terapeutisk fremskridt, og det samme gælder for LDX, se afsnit 5.4 ovenfor. Patentdomstolens ubegrundede skelnen mellem LDX og paliperidonpalmitat bør derfor ikke tillægges vægt.

Desuden fastslog den tyske dom i paliperidonpalmitat-sagen, at et SPC kan udstedes for et prodrug, og baserede denne afgørelse på lægemiddeldirektivet, SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidlers præambelbetragtning (14) **M88** og sag C-631/13 (Forsgren) **M641**.

Det er selvmodsigende, at den tyske patentdomstol i LDX-sagen anerkender Paliperidonpalmitat-dommen uden at kritisere den, mens patentdomstolen i LDX-sagen tager det modsatte standpunkt ved tilsyneladende at afvise muligheden for SPC'er for prodrugs og samtidig at benytte en uhjemlet og faktuelt forkert tilgang med at opdele LDX, uanset at det ubestridt er et samlet molekyle.

6.5.5 Den tyske domstol anvender EU-praksis forkert

Den tyske patentdomstol drager fejlagtigt konklusioner på baggrund af sag C-443/17 (Abraxis) **M709** og sag C-673/18 (Santen) **M775**, selvom de afgørende adskiller sig fra faktum i denne sag. Der henvises til afsnit 6.1.5 og 6.2 ovenfor.

6.5.6 Den tyske domstol anvender sin egen test for at vurdere, hvad der er en ny aktiv ingrediens efter SPC-forordningens artikel 1(b)

Den tyske patentdomstol anerkendte, at paliperidonpalmitat var den aktive ingrediens i paliperidonpalmitatsagen, idet der var en række separate farmakologiske og metaboliske virkninger til stede. Imidlertid anfører patentdomstolen herefter, at LDX ikke har sådanne klare og omfattende nye farmakologiske og metaboliske egenskaber. Det vil sige, at den tyske patentdomstol har anvendt et nyt krav, hvorefter den aktive ingrediens skal ud-

vise "clear and extensive new pharmacological and metabolic properties" dvs. udvise "klare og omfattende nye farmakologiske og metaboliske egenskaber" ("den foreslåede test"). Der er imidlertid flere problemer med denne test:

i. Der er ingen støtte for den foreslåede test i SPC-forordningen, lægemiddeldirektivet, deres forarbejder eller retspraksis.

ii. SPC ansøgningerne indeholder ikke oplysning, om denne test er opfyldt.

iii. Vurderingen af, om der er "klare og omfattende nye farmakologiske og metaboliske egenskaber", kræver lægefaglig kundskab, som EU's patentkontorer ikke råder over.

iv. Den foreslåede test kan ikke foretages på grundlag af et enkelt og objekt grundlag, og patentkontorernes individuelle skøn kan ikke forventes at lede til en ensartet praksis og vil derfor lede til betydelig retsusikkerhed og uensartet praksis i medlemsstaterne.

7 STADA HAR IKKE LØFTET SIN BEVISBYRDE FOR, AT AFGØRELSEN OM AT MEDDELE SPC VAR FORKERT

STADA har i afsnit B af sit afsluttende processkrift den 30. august 2024, **E67-E70**, gjort gældende, at der ikke skulle være en væsentlig forskel mellem LDX og DEX med hensyn til virkning og sikkerhed, og at LDX derfor ikke kan anses som en ny aktiv ingrediens. Dette er på trods af, at Takeda allerede den 12. januar 2024 gjorde gældende, at der er væsentlig forskel på virkning og/eller sikkerhed for LDX og DEX. Stridscertifikatet var blandt andet også udstedt på dette grundlag, hvorfor STADA også burde have været klar over, at STADA skulle modbevise denne omstændighed, hvis de ville gøre gældende, at Stridscertifikatet er ugyldigt.

STADA har i forbindelse med ovenstående hævdet, at det er Takedas bevisbyrde at demonstrere denne forskel. STADAs anbringende herom er imidlertid forkert og bestrides.

Takeda gør gældende, at det er STADAs bevisbyrde at bevise - på et sikkert grundlag - at patentmyndighedens afgørelse om at udstede Stridscertifikatet er forkert, se afsnit 7.1 nedenfor.

7.1 **Vedrørende bevisbyrden**

STADA bærer utvivlsomt bevisbyrden for deres anbringende om, at myndighedernes afgørelse om at tildele LDX NAS-status er forkert, og at Stridscertifikatet for LDX er ugyldigt. Hvis danske domstole skal tilsidesætte en myndigheds afgørelse, kræver det, at domstolen har et *sikkert grundlag* for at tilsidesætte afgørelsen, navnlig når afgørelsen beror på et fagkyndigt skøn fra den sagkyndige myndighed, som det er tilfældet her.

For så vidt angår spørgsmålet om, hvorvidt der er væsentlig forskel mellem LDX og DEX med hensyn til virkning og sikkerhed, så er dette et teknisk spørgsmål, som beror på en fagkyndig (herunder lægefaglig) skønsmæssig vurdering på baggrund af viden og praktisk erfaring indenfor området.

I relation til lægemiddelmyndighedernes skøn bemærkes det, at det følger af Rettens Syvende Afdelings dom i sag T-611/18 (Polpharma v EMA), præmis 164, at domstolene har en begrænset adgang til at efterprøve lægemiddelmyndighedernes skøn på det EU-retlige område:

> "164 Når den administrative myndigheds afgørelse er resultatet af komplekse tekniske vurderinger, f.eks. på det medicinsk-farmakologiske område, kan disse principielt kun underkastes en begrænset domstolskontrol, der indebærer, at Unionens retsinstanser ikke kan sætte deres vurdering af de faktiske omstændigheder i stedet for myndighedens vurdering" (**M813**, vores understregning)

Sagen omhandlede EMA's nægtelse af at udstede en markedsføringstilladelse efter den centrale procedure for Polpharmas lægemiddel. Det bemærkes, at Rettens afgørelse blev appelleret i sag C-438/21 P for EUDomstolen, men at EU-Domstolen ikke tilsidesatte præmisserne om omfanget af domstolsprøvelsen.

Tilsvarende fremgår det af præmis 51 til Rettens afgørelse i sag T-211/18 (Vanda Pharmaceuticals mod Kommissionen):

> "Hvad angår Kommissionens udøvelse af sit skøn bemærkes, at det fremgår af fast retspraksis, at Unionens retsinstanser, når Unionens myndigheder har en vid skønsbeføjelse, navnlig vedrørende vurderingen af faktuelle forhold af videnskabelig og teknisk meget kompliceret karakter, til at bestemme karakteren og omfanget af sine tiltag, bør begrænse sig til at undersøge, om udøvelsen af dette skøn er behæftet med en åbenbar fejl, om der foreligger magtfordrejning, eller om disse myndigheder åbenbart har overskredet grænserne for deres skøn. I en sådan situation kan Unionens retsinstanser således ikke sætte deres egen vurdering af de faktiske omstændigheder af videnskabelig og teknisk karakter i stedet for Unionens myndigheders, som i henhold til EUF-traktaten varetager denne opgave alene (jf. i denne retning dom af 21.7.2011, Etimine, C-15/10, EU:C:2011:504, præmis 60, af 30.4.2015, Polynt og Sitre mod ECHA, T-134/13, ikke trykt i Sml., EU:T:2015:254, præmis 52, og af 11.5.2017, Deza mod ECHA, T-115/15, EU:T:2017:329, præmis 163)." **M725**

Der henvises også til pkt. 64 af Dr. Lincoln Tsangs juridiske responsum, **M1340**.

Sag T-611/18 **M787** og T-211/18 **M719** omhandlede skøn fra de europæiske lægemiddelmyndigheder i henhold til "den centrale procedure", men det er af hensyn til den EU-konforme fortolkning klart, at samme formodning for rigtighed af lægemiddelmyndighedernes fagkyndige skøn også må gælde for lægemiddelmyndighedernes skøn under den "decentrale procedure".

Det samme udgangspunkt gør sig også gældende i almindelig dansk forvaltningsret om domstolsprøvelse af fagmyndighedens skøn, se blandt andet Niels Fenger, Forvaltningsret, 1. udgave, 2018, s. 924-927 **M1133-M1136**.

Det følger af praksis fra Højesteret, at det kræver *et sikkert grundlag* at tilsidesætte afgørelser truffet på baggrund af et fagligt skøn truffet af myndighederne, herunder også på det patentretlige område, jf. blandt andet U 2000.645 H **M395**, U 2008.2554 H **M405** og U 2012.2649 H **M417**.

7.2 **Begrænset prøvelse af lægemiddelmyndighedernes faglige vurdering**

Lægemiddelmyndigheden i Storbritannien ("MHRA") bekræftede, at LDX var et nyt virksomt stof (NAS), idet betingelserne i artikel 10.2.b i Lægemiddeldirektivet er opfyldt (se uddraget fra *Final Assessment Report*, bilag G, **E396-E397**) og afsnit 5.4 ovenfor. Det var MHRAs vurdering, at LDX' virkning (efficacy) afviger betydeligt fra DEX' virkning. MHRA anførte helt specifikt, at det forhold, at den aktive del ("active moiety"), der cirkulerer rundt i kroppen, er den samme efter administration af både LDX og DEX, ikke blev anset for at være relevante i forhold til beslutningen om at klassificere LDX som en ny aktiv ingrediens (bilag G, side 6, tredje bullet point, **E396**).

MHRA var således fuldt ud klar over, hvad der var "active moiety", da MHRA foretog sin vurdering og bemærkede udtrykkeligt, at "*The active substance under consideration is that contained in the pharmaceutical form, not what its metabolite(s) might be*", se bilag G, **E396**.

MHRA og de øvrige lægemiddelmyndigheder i de berørte medlemsstater (herunder Lægemiddelstyrelsen i Danmark) har på baggrund af en omhyggelig teknisk prøvelse af materialet indgivet til lægemiddelmyndighederne i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse foretaget denne lægefaglige skønsmæssige vurdering. Lægemiddelmyndighederne vurderede, at der var væsentlig forskel med hensyn til virkning mellem LDX og DEX.

Selvom det er referencemedlemsstatens (Storbritanniens) myndigheder, der foretager undersøgelsen af ansøgningen om markedsføringstilladelse, herunder NAS-status, så skal lægemiddelmyndighederne i de berørte medlemsstater (Concerned Member States) være enige i afgørelsen, før der kan udstedes en markedsfø- ringstilladelse med NAS-status, jf. duplikken

punkt 3.2 og Dr. Lincoln Tsangs juridiske responsum, pkt. 13, **M1325**, 48, **M1337** og 54, **M1338**.

STADA har ipå ingen måde bevist, at myndighedernes lægefaglige vurdering er forkert på en måde, som giver retten *et sikkert grundlag* for at tilsidesætte MHRA og Lægemiddelstyrelsens skøn.

I den forbindelse bemærkes, at patentmyndighederne ikke har de relevante kvalifikationer til at vurdere, om LDX' egenskaber "afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning" fra DEX. Prøvelsen heraf må derfor være yderst begrænset, hvis patentmyndighederne overhovedet er i stand til at prøve dette.

STADA har på den baggrund ikke på nogen måde løftet sin (tunge) bevisbyrde for, at MHRA og de øvrige lægemiddelmyndigheders lægefaglige vurdering var forkert.

7.3 **Dolder, et al. (bilag 14, E717)**

I forhold til artiklen af Dolder, m.fl. (bilag 14, "Dolder", **E717**) gør Takeda gældende, at Dolder ikke bør tages i betragtning, da den blev offentliggjort, efter at lægemiddelmyndighederne havde udstedt markedsføringstilladelsen for Elvanse, og at Dolder under alle omstændigheder ikke ændrer ved, at LDX er en ny aktiv ingrediens, jf. SPC-forordningens artikel 1(b), **M282**, fordi Dolder en enkelt, fejlbehæftet undersøgelse, der ikke modbeviser, at der er en signifikant forskel i farmakologisk virkning mellem LDX og DEX og ikke modbeviser, at der er en signifikant forskel mellem LDX og DEX med hensyn til sikkerhed og/eller virkning.

7.3.1 Dolder, et al. (bilag **E717**) er udgivet efter Lægemiddelstyrelsens afgørelse om udstedelse af markedsføringstilladelse for Elvanse®

Takeda gør dels gældende, at materiale offentliggjort efter meddelelse af den underliggende markedsføringstilladelse vedr. det tekniske grundlag for at udstede SPC ikke kan tages i betragtning under SPC-forordningens artikel 15.

Dolder (bilag 14, **E717**) er udgivet den 7. september 2017, mens den første markedsføringstilladelse for Elvanse® i Danmark blev udstedt den 14. februar 2013. (se bilag 3, **E431**).

Spørgsmål om, hvad der udgør produktet beskyttet af SPC, skal afgøres på grundlag af det, der fremgår af de dokumenter, som dannede grundlag for markedsføringstilladelsen, på hvilken der blev udstedt et SPC. Det ses blandt andet af præmis 37, 38 og 42 af sag C-631/13 (Forsgren), **M647-648**, at EU-Domstolen her kun inddrog oplysninger tilgængelige på tidspunktet for udstedelsen af markedsføringstilladelsen.

Europa-Kommissionen opsummerede i præmis 31 af C-631/13 (Forsgren), **M646**, retstilstanden om yderligere dokumentation ud over de regulatoriske dokumenter:

> "Kommissionen har tilføjet, at den ordning, der følger af forordning nr. 469/2009, har til formål at fastsætte en vis enkelhed og gennemsigtighed. Dette formål kan ikke opnås, hvis den kompetente myndighed på baggrund af andre kilder end markedsføringstilladelsen er forpligtet til at efterprøve, om det omhandlede stof er en aktiv ingrediens." [understregning tilføjet, **M647**]

EU-Domstolen tilsidesatte ikke dette udsagn men inddrog det derimod i sin afgørelse, hvormed EU-Domstolen må siges at have tiltrådt Kommissionens bemærkning.

Tilsvarende har den engelske Court of Appeal (Lord Justice Birss) ræsonneret i UK Court of Appeals sag [2024] EWCA Civ 128 af 15. februar 2024, **M1115**:

> "35. I agree with counsel for the Comptroller that the fact the SPC scheme is meant to be relatively simple to administer by a patent office has a bearing here, in that it ought not require minute analysis of the lengthy detailed annex to a marketing authorisation to answer the relevant question." (vores understregning)
>
> Dette finder også støtte i de svenske afgørelser PMÖÄ 12516-21, **M1025** og **M1027-M1030**, og PMÖÄ 10788-22, **M1070-M1074**, fra den svenske Patent- och marknadsöverdomstolens ved Svea Hövrett, samt i pkt. 4.4 af rettens afgørelse i valaciclovir-sagen for retten i Haag, bilag Xa,, **M915**. Det støttes ydermere i Max Planck Instituttets *Study on the Legal Aspects of SPC*, 2018, s. 142-143, **M1161-1162**.

Der er således omfattende støtte for, at patentmyndighederne ikke skal foretaget en fornyet teknisk og lægefaglig vurdering, når de skal vurdere, om der kan udstedes SPC.

Patentmyndighederne bør således ikke efterprøve SPC-ansøgningers underliggende tekniske data, som lægemiddelmyndighederne har prøvet i forbindelse med behandling af ansøgningen om markedsføringstilladelse. Følgelig kan en artikel udgivet efter udstedelse af markedsføringstilladelsen ikke tages i betragtning, når Sø- og Handelsretten skal vurdere, om Stridscertifikatet er ugyldigt i medfør af SPC-forordningens artikel 15(1). Der henvises også til pkt. 12 til 17 af Sir Robin Jacobs juridiske responsum, **M1270**, herom.

Takeda har brugt betydelig tid og forskningsomkostninger på at udvikle LDX og Elvanse®. Til brug for NASstatus måtte Shire (nu Takeda) således indlevere fuldt regulatorisk dossier. Det indebærer, at Shire (nu Takeda)

måtte gennemføre alle de farmaceutiske (fysisk-kemiske, biologiske og mikrobiologiske) tests, præ-kliniske forsøg, samt fase I, -II og -III kliniske forsøg. Der henvises til pkt. 42 til 52 af Dr. Lincoln Tsangs juridiske responsum, **M1335- M1338**.

Efter lægemiddelmyndighederne kom frem til, at LDX havde NAS-status, måtte Shire (nu Takeda) herefter også vente 8,5 år med at udnytte eneretten tildelt ved Grundpatentet frem til, at lægemiddelmyndighederne udstedte markedsføringstilladelsen for Elvanse®. Denne forsinkelse af udstedelsen af en markedsføringstilladelse for et *nyt virksomt stof* er præcis den type forsinkelse, som SPC-forordningen blev indført for at kompensere for.

Hvis et lægemiddel vurderes af de regulatoriske myndigheder til at være et "nyt aktivt stof", gælder der samme krav til markedsføringstilladelsesansøgningen som for andre (ikke-derivativ) nye aktive stoffer, herunder at der skal laves fulde kliniske forsøg og indgives fuldt dossier. Den direkte konsekvens af at søge en markedsføringstilladelse for et "nyt aktivt stof" er derfor, at ansøgeren skal investere i de fulde forsøg og vente den yderligere periode, der er nødvendig for at vurdere en "new active substance". Når ansøgeren har måttet acceptere og efterleve de konsekvenser, ville det ikke give mening, hvis lægemiddelmyndighedens vurdering ikke blev lagt til grund, når patentmyndigheden skal vurdere, om der kan meddeles SPC. Desuden er denne tilgang helt i overensstemmelse med EU-Domstolens fortolkning af "aktivt stof" som "aktivt stof" i henhold til den regulatoriske lægemiddellovgivning.

Målet om en ensartet løsning taler for, at patentmyndighederne og domstolene ikke skal inddrage materiale udgivet efter, dokumenterne der ligger til grund for markedsføringstilladelsen, idet patentmyndighederne ikke kan og derfor ikke bør efterprøve det lægemiddelfaglige skøn. Patentmyndighederne har ikke har den fornødne lægefaglige kompetence til at vurdere, om lægemiddelmyndighedernes vurdering, må anses for (åbenbart) forkert, i lyset af efterfølgende dokumenter. Dertil kommer, at patentmyndighederne som udgangspunkt ikke foretager litteratursøgning mv. for at fastslå, om lægemiddelmyndighedernes skøn er korrekt.

Det må derfor forventes at ville føre til forskellige afgørelser i de enkelte lande, hvis patentmyndighederne skulle foretage en sådan skønsmæssig vurdering af lægemiddelmyndighedernes vurdering. Dette ville være i strid med hensigten bag SPC-reglerne, som er, at SPC-systemet skal være simpelt og transparent, som uddybet i afsnit 5.4 og 7.1 og pkt. 41(d) af Sir Robin Jacobs responsum (**M1277-1278**).

STADA har derudover i pkt. 8 og 9 af STADAs processkrift II anført, at fordi lægemiddelmyndighederne tager stilling til ansøgers egne videnskabelige data, skulle det også begrunde, at der må inddrages materiale fra perioden frem til udstedelse af SPC.

Dertil kommer, at lægemiddelmyndighederne vil efterspørge yderligere information, hvis de finder, at det er relevant. Dette er der taget hensyn til i ansøgningsprocedurerne ved at give mulighed for "clock stop"-perioder, hvilket er perioder, hvor vurderingen af en ansøgning officielt stoppes, mens ansøgeren forbereder svar på spørgsmål fra lægemiddelmyndighederne. Lægemiddelmyndighederne træffer altid deres afgørelser på baggrund af de data, som ansøger har indleveret.

STADA anførte i punkt 5 i sit processkrift II, at Takedas standpunkt er forkert, idet STADA bl.a. henviste til den tyske patentdomstols afgørelse om LDX, som STADA hævder citerer Dolder-artiklen (tillæg 13). Dette er dog noget overraskende for Takeda, da STADA er part i den tyske sag. Der henvises i den tyske afgørelse (bilag 13) slet ikke til Dolder-artiklen (bilag 14), og artiklen blev ikke lagt til grund, idet den var blevet udgivet for sent (som fremhævet af retten under hovedforhandlingen).

Det bemærkes, at STADA i pkt. 10 af processkrift II har bemærket, at Takeda ikke har "løftet sin bevisbyrde" for, at materiale udgivet efter udstedelse af markedsføringstilladelsen ikke er relevant. Takeda har ikke en sådan bevisbyrde. Der er tale om et juridiske anbringende, og Sø- og Handelsretten skal selvfølgelig blot lægge den korrekte jus til grund.

7.3.2 Dolder, et al. (bilag 14, **E717**) modbeviser ikke, at der er væsentlig forskel på LDX og DEX i relation til sikkerhed og/eller virkning

7.3.2.1 Hovedpunkter

Takeda gør yderligere gældende, at STADA med Dolder (bilag 14, **E717**) under alle omstændigheder ikke har løftet sin bevisbyrde for, at Sø- og Handelsretten kan tilsidesætte lægemiddelmyndighedernes afgørelse om, at LDX adskiller sig væsentligt fra DEX for så vidt angår sikkerhed og/eller virkning.

Den tekniske tvist omhandler, hvorvidt lægemiddelmyndighederne har truffet en forkert afgørelse ved at fastslå, at LDX er et NAS, da LDX er væsentligt forskellig fra DEX for så vidt angår effektivitet og/eller sikkerhed. Det er STADAs bevisbyrde at bevise, at det er tilfældet. Der gælder en formodning for, at lægemiddelmyndighedernes afgørelse er korrekt, og STADA skal bevise på *et sikkert grundlag*, at lægemiddelmyndighedernes afgørelse var forkert.

Myndigheden har truffet sin afgørelse på baggrund af en række tekniske dokumenter og kliniske forsøg. STADA kan ikke løfte den bevisbyrde ved at henvise til ét enkeltstående studie, der i øvrigt har en række kritikpunkter, som forfatterne selv har nævnt, se nedenfor.

Det er først værd at nævne, at den beslutning, der er truffet af den britiske MHRA, støttes bl.a. af de videnskabelige artikler af Mattingly (bilag Y, of-

fentliggjort i 2010, **E685**), Ermer bilag Å, offentliggjort i 2010, **E697**) og Jasinski (bilag AA, offentliggjort i 2009, **E663**), der beskriver LDX' metaboliske og farmakologiske egenskaber i detaljer samt den deraf følgende kliniske effekt.

Dette støttes ligeledes af beskrivelsen og de eksperimentelle data i Grundpatentet, jf. bilag 1. Figur 6 i Grundpatentet, **E174**, der er gengivet nedenfor, viser den gennemsnitlige plasmakoncentration af LDX og DEX efter oral administration som forklaret i afsnit [0029] i Grundpatentet. Figur 6 viser, at administration af LDX fører til en langsommere frigivelse og en lavere maksimal plasmakoncentration (C_{max}) end ved administration af DEX. Derved opnås, at virkningen holder længere, ligesom det høje "boost" i plasmakoncentrationen, der normalt ses umiddelbart efter administration af dexamfetamin, undgås, hvilket nedsætter risikoen for misbrug af lægemidlet.

De eksperimentelle data, der er vist i figur 6, er også vist i tabel 3 i afsnit [0110] i Grundpatentet, **E125**, hvoraf det ses, at den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) efter administration af LDX ("Lys-Amp") kun udgør 55% af den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) efter administration af DEX ("Amp").

I overensstemmelse hermed forklares det i afsnit [0110], **E125**, at:

> "Extended release was observed in all four L-lysine-d-amphetamine dosed animals and C_{max} was substantially decreased compared to animals treated with d-amphetamine sulfate" (vores understregning)

En lignende PK-profil for LDX i mennesker fremgår af figur 54 i Grundpatentet, **E222**. Baseret på de studier, herunder kliniske studier, der er rapporteret i Grundpatentet, blev det konkluderet i tredjesidste og sidste sætning i afsnit [0178], **E152**, at:

> "Based on the results of this clinical study, L-lysine-d-amphetamine would be an effective oncedaily treatment for ADHD […] Based on these observations L-lysine-d-amphetamine should also have abuse-resistant properties in humans." (vores understregning)

Der er også støtte for dette i den videnskabelige litteratur, hvor det er velbeskrevet, at LDX' metaboliske og farmakologiske egenskaber og den deraf følgende kliniske effekt gør LDX til den foretrukne behandling af ADHD (se eksempelvis Mattingly, bilag Y, **E685**). Endvidere, som diskuteret ovenfor, er Elvanse® godkendt til én daglig administration, hvorimod DEX skal doseres flere gange dagligt for at varetage symptomkontrol igennem hele dagen (se blandt andet de engelske og svenske doseringsvejledninger i bilag Z, **E651**, og Ø, **E515**). Denne forskel i doseringsregime bekræfter forskellen i effektprofiler. Egenskaberne ved LDX var klinisk bevist i talrige storskala kliniske forsøg, der involverede 1941 deltagere, der blev administreret LDX (se bilag 3, s. 48, af *Public Assesment Report*, **E499**).

I punkt 49 i sit afsluttende indlæg anfører STADA, at Dolder-artiklen (bilag 14, **E717**) viser, at "med hensyn til virkning og sikkerhed adskiller lisdexamfetamin sig ikke fra dexamfetamin".

Dolder adresserer imidlertid ikke de faktorer, der fik MHRA til at give NAS-status til LDX. Dolder omhandler ikke sikkerheden eller effekten af LDX sammenlignet med DEX, og Dolder kommenterer heller ikke de forskellige doseringsregimer for LDX og DEX. Dolder adresserer kun snævert farmakokinetik og i meget begrænset omfang farmakodynamik (hos raske patienter), men siger intet om effekt eller sikkerhed hos patienter, der lider af ADHD. Artiklen omhandler derfor ikke direkte nogen af de faktorer, der ligger til grund for de kompetente regulatoriske myndigheders vurdering af det nye aktivstof.

STADA hævder, at britiske MHRA nåede frem til en anden konklusion end Dolder, fordi MHRA i modsætning til Dolder ikke havde adgang til en direkte sammenligning af de farmakokinetiske profiler for LDX og DEX hos mennesker. De regulatoriske myndigheder har imidlertid ikke brug for en head-to-head undersøgelse mellem DEX og LDX for at vurdere, om LDX er et nyt aktivstof. Det anerkendte MHRA selv og bemærkede:

> "Head-to-head comparisons between lisdexamfetamine and IR dexamfetamine are lacking. The CHMP reflection paper states that, although direct comparative data is the preferred way to demonstrate the differences claimed, "indirect, non-comparative evidence may be acceptable, if scientifically justified". The data provided to support the applicant's position are considered to be in line with these stated principles." (bilag G, s. 2, vores understregning, **E396**).

På grundlag af de fremlagte data anså de regulatoriske myndigheder LDX for at være et »nyt virksomt stof«, og at der forelå tilstrækkelige data til videnskabeligt at begrunde dette. Det forhold, at MHRA ikke havde nogen head-to-head undersøgelse, er ikke et problem. Som det fremgår af de regulatoriske dokumenter, havde MHRA effektivitets- og sikkerhedsdata, der viste, at LDX var sikkert og effektivt, hvis det blev administreret én gang dagligt. Det var også velkendt i klinisk praksis, at DEX skal administreres flere gange om dagen for at opnå symptomkontrol i løbet af dagen. At de regulerende myndigheder havde ret i deres vurdering, bekræftes derfor også af forskellene i doseringshyppighed mellem LDX og DEX, jf. afsnit 7.2.2 nedenfor.

I modsætning til MHRA's omfattende vurdering og de mange supplerende undersøgelser, der er i overensstemmelse med denne vurdering, er Dolder derimod et enkelt studie. Takeda gør derudover gældende, at der er en række mangler, forhold og svagheder ved Dolder (bilag 14, **E717**), som medfører, at den ikke kan anses at give et sikkert grundlag for, at lægemiddelmyndighederne tog fejl ved deres vurdering af, at LDX adskiller sig væ-

sentligt fra DEX i forhold til effektivitet og/eller sikkerhed. Dolder-artiklen, som har en række metodiske fejl, og som ikke engang måler effektivitet, giver ikke sikkert grundlag for at tilsidesætte lægemiddelmyndighedernes skøn.

STADA har i forhold til den mekanisme, hvormed LDX omdannes i kroppen i pkt. 13 til 17 af processkrift II anført, at "*der skal være opnået en vis koncentration af lisdexamfetamin i kroppen, før den menneskelige organisme enzymer begynder at omdanne lisdexamfetamin til dexamfetamin (ved fraspaltning af L-lysin), og at denne omdannelse herefter sker uden ophold*.".

STADA imidlertid ikke har nogen støtte for det. Det bemærkes hertil, at enzymet, der står for hydrolyse af LDX, er ukendt både i mennesker og rotter. Der er således tale om ikke-underbyggede tekniske argumenter fremført af STADAs advokater.

Dertil kommer, at STADAs konklusion om, hvordan LDX hydrolyseres "flow-dependent", er modsagt af en række videnskabelige artikler se eksempelvis Jasinski (bilag AA, **E664**), s. 420:

> "An initial pharmacokinetic study of orally administered LDX found a longer Tmax and a lower Cmax for d-amphetamine from LDX than from immediate-release d-amphetamine, which may be attributed to the absorption of LDX and its conversion to d-amphetamine via rate-limited hydrolysis (Jasinski and Krishnan, 2006)" (vores understregning)

Uanset hvordan LDX rent teknisk hydrolyseres, ændrer det imidlertid ikke på, at LDX er egnet til at doseres en enkelt gang om dagen, mens DEX skal gives 2 til 3 gange om dagen for at få symptombehandling hele dagen, hvilket MHRA har vurderet resulterer i, at LDX er væsentligt forskellig fra DEX inden for virkning (efficacy).

Det er heller ikke korrekt, når STADA i pkt. 24 har kritiseret, at Jasinski (bilag AA) ikke omtaler farmakokinetiske data. Som nævnt ovenfor nævner Jasinski på s. 420, **E664**, at

> "An initial pharmacokinetic study of orally administered LDX found a longer Tmax and a lower Cmax for d-amphetamine from LDX than from immediate-release d-amphetamine, which may be attributed to the absorption of LDX and its conversion to d-amphetamine via rate-limited hydrolysis (Jasinski and Krishnan, 2006)" (vores understregning)

STADA har i pkt. 25 af processkrift II anført, at Jasinski-artiklen er finansieret af Shire (nu Takeda). Takeda finder, at dette er irrelevant og helt som forventet. Studierne er foretaget, før LDX fik markedsføringstilladelse, hvorfor det er naturligt, at Shire som udvikler af og med adgang til læge-

midlet på det pågældende tidspunkt ville bidrage til studiet. Endvidere så er Jasinski-artiklen offentliggjort i et velanset tidsskrift efter *peer-review*.

7.3.2.2 Ingen vurdering af virkning (efficacy)

Som nævnt ovenfor måler Dolder ikke virkning (efficacy), og det kan derfor ikke underminere MHRAs konklusion om, at LDX adskiller sig markant fra DEX med hensyn til effektivitet. Det kan heller ikke underminere den videnskabelige konsensus, der er i de regulatoriske dokumenter og retningslinjerne for ADHD-behandling om de signifikante forskelle i effektivitet mellem LDX og DEX (bilag Z og Ø). På dette punkt siger Dolderartiklen ikke noget relevant.

7.3.2.3 Metodiske mangler

Når forfatterne i Dolder (bilag 14, **E717**) diskuterer resultaterne, peger forfatterne selv på en række metodiske mangler i undersøgelsen (bilag 14, side 8, venstre spalte, sidste afsnit til side 9, venstre spalte, første afsnit, **E725**), herunder:

> (i) den administrerede dosis af LDX i forsøget var højere end den højeste godkendte terapeutiske dosis af LDX (overdosering),
>
> (ii) kun én enkelt dosis af LDX og DEX blev testet, og
>
> (iii) forsøgspersonerne blev udvalgt til misbrugsundersøgelsen uden at de havde erfaring med stof- eller substansmisbrug.

7.3.2.3.2 Udvælgelse af dosis

Deltagerne blev administreret ækvimolære mængder af LDX (100 mg), DEX (40 mg) eller placebo. Forfatterne påpeger, at de kun brugte én relativt høj dosis af LDX og DEX, hvor LDX-dosis var højere end den maksimalt anbefalede dosis på 70 mg/dag. Dosen på 100mg LDX er således heller ikke omfattet af Elvanses® markedsføringstilladelse. Forfatterne nævner videre, at de ikke kan udelukke mulige forskelle i farmakokinetikken og farmakodynamikken for LDX og DEX ved lavere eller højere doser end dem, der blev brugt i den aktuelle undersøgelse, og at yderligere undersøgelser med højere og lavere doser af LDX og DEX ville være nødvendige for at validere deres resultater:

> "The present study has limitations. We used only <u>one relatively high dose</u> of lisdexamfetamine and D-amphetamine. <u>We cannot exclude possible differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lisdexamfetamine and D-amphetamine at lower or higher doses</u> than those used in the present study. Additional studies that administer 50 and 150 mg lisdexamfetamine and 20 and 60 mg D-ampheta-

> mine, respectively, would be needed to further validate the present findings" (vores understregning, bilag 14, s. 8, **E724**)

7.3.2.3.3 Udvælgelse af deltagere

Til undersøgelsen blev deltagere udvalgt, som ikke havde erfaring med euforiserende stoffer (med undtagelse af lejlighedsvis cannabisbrug). Dog påpeger forfatterne af publikationen udtrykkeligt, at misbrugsundersøgelser af denne type typisk udføres på personer med erfaring indenfor substansmisbrug (bilag 14, side 9, venstre spalte, første afsnit, **E725**):

> "Finally, we assessed the subjective effects of the substances in healthy subjects while abuse liability studies are typically conducted in substance-experienced subjects."

I modsætning hertil blev Jasinski-undersøgelserne (bilag AB) udført på grundlag af den mere typiske patientpopulation af forsøgspersoner med erfaring med stofmisbrug.

7.3.2.3.4 Dobbelt-indkapsling af prøverne

I Dolder (bilag 14, **E717**) anvendtes specialformuleringer af LDX og DEX. For at fremstille disse formuleringer blev DEX først indkapslet i gelatinekapsler "lignende" (dvs. ikke identiske med) de markedsførte LDX-kapsler. Derefter blev kapslerne af DEX og LDX indkapslet i endnu en gelatinekapsel (bilag 14, side 3, venstre spalte, **E720**). Dermed var de formuleringer, der blev administreret i undersøgelsen, dobbelt-indkapslede og er derfor ikke repræsentative for de markedsførte formuleringer, som er godkendt af lægemiddelmyndighederne, hvorfor resultaterne af undersøgelsen ikke med rette kan ekstrapoleres til de regulatorisk godkendte og markedsførte produkter. For eksempel gør produktresuméet for DEX (bilag 8, afsnit 2, **E377**) det klart, at den markedsførte formulering er en tablet og ikke en kapsel, og bestemt ikke en dobbeltindkapslet kapsel. Efter oral administration skal både den ydre og indre kapsel opløses i mave-tarmkanalen, før DEX frigives, i modsætning til DEX-tabletter, som er med øjeblikkelig frigivelse. Dolder-artiklen forsøger end ikke at validere, at dobbelt-indkapslingen ikke påvirker de rapporterede data, herunder plasmakoncentrations profilen.

Som diskuteret nedenfor i afsnit 7.3.2.4 er der væsentlige forskelle mellem de farmakokinetiske data for DEX (især Tmax), som blev opnået i Dolder (bilag 14, **E721**), og værdierne for markedsførte DEX-produkter.

7.3.2.4 Farmakokinetiske data

Der henvises til Figur 1 i Dolder (bilag 14, **E717**).

Figuren viser to kurver (en for DEX og en for LDX), der ved første øjekast har en lignende form. Efter administration af DEX er den maksimale plas-

makoncentration af d-amphetamine på ca. 120 ng/ml. Efter administration af LDX opstår den maksimale plasmakoncentration af d-amphetamin senere og er ifølge Tabel 1 i bilag 14, **E721**, på 118 ng/ml.

Cmax-værdien efter administration af 100 mg LDX (118 ng/ml) adskiller sig tydeligt fra den, der er beskrevet i anden videnskabelig litteratur, se for eksempel Ermer et al. 2010 (bilag Å, **E701**). Ermer et al. fandt en gennemsnitlig Cmax-værdi på 85 ng/ml efter administration af 100 mg LDX. Cmax-værdien rapporteret af Dolder et al. er derfor næsten 40 % højere end den, der tidligere er rapporteret, men på side 9 konkluderer Dolder et al., at *"[d]e foreliggende farmakokinetiske data for lisdexamfetamin og D-amfetamin er i overensstemmelse med tidligere undersøgelser* […]", med henvisning til bl.a. Ermer et al., 2010, bilag Å, **E726**. Dette er åbenlyst ikke korrekt på grundlag af de ovenfor citerede tal, men dette er ikke kommenteret af Dolder et al.

Den Tmax, der beskrives i Dolder (bilag 14, **E721**)**,** stemmer i øvrigt heller ikke med, hvad der i øvrigt beskrives andre steder om DEX. Dolder beskriver Tmax for DEX til at være på 3,3 timer (interval: 2,7-3,9 timer). Til sammenligning er Tmax for DEX-lægemidlet Attentin® kun 1,5 time, altså ikke engang halvt så lang (se produktresumeet for Attentin® bilag 8**,** afsnit 5.2, **E390**). Dette kunne igen forklares med en utilsigtet ændring i opløsningsprofilen på grund af den dobbelte indkapsling.

De farmakokinetiske data, der fremgår af Dolder-artiklen, er dermed ikke overensstemmende med, hvad andre studier viser. Det bestrides derfor, at den maksimale plasmakoncentration er næsten identisk for LDX og DEX, som Dolder-artiklen angiveligt skulle vise.

7.3.2.5 Lavere misbrugspotentiale

LDX har et markant lavere misbrugspotentiale sammenlignet med DEX ved oral og parenteral administration. Resultaterne i Dolder (bilag 14, **E717**) ændrer ikke herved.

I pkt. 17 af processkrift II, **E85**, har STADA angivet, at Dolder-artiklen viser den maksimale plasmakoncentration, og hævder, at dette viser styrken af den euforiske effekt.

Takeda bestrider dette. Der henvises til Jasinskis studie, der testede risikoen for oralt misbrug af 100 mg LDX mod 40 mg DEX (ækvimolære mængder) i misbrugserfarne forsøgspersoner og viste, at LDX har betydeligt lavere misbrugspotentiale (se Jasinski m.fl., 2009, bilag AA, s. 426, 3. afsnit, **E670**). Jasinski m.fl. fandt en signifikant forskel i vurderinger af stoffets tiltrækningsværdi, hvor forsøgspersoner vurderede 40 mg DEX signifikant højere end 100 mg LDX. Den euforiske effekt påvirkes således også af hastigheden, hvorved plasmaniveauet opnås.

STADA har i pkt. 22 henvist til, at "DRQO Liking Scores" for LDX og DEX ikke er væsentligt forskellige, jf. Jasinski, 2009 (bilag AA, **E422**), med henvisning til side 4 af artiklen. Det er ikke korrekt.

STADA refererer sandsynligvis her til sammenligningen mellem 40 mg DEX og 150 mg LDX, men da Jasinski forklarer i abstract til artiklen, at 40 mg DEX svarer til 100 mg LDX (hvilket STADA også selv har angivet flere gange), er det ikke overraskende, at "drug liking" for en 40mg DEX dosis ikke er væsentlig forskellig fra en dosis på 150 mg LDX (som svarer til 150% af den anvendte dosis DEX). Selv dette resultat bekræfter, at det kræver meget (50%) mere LDX for at opnå den samme "drug liking" som med DEX. Dertil kommer, at Jasinski på side 4 af sin artikel også angiver, at

> "On the primary pairwise comparison, a 2.4-unit greater maximum liking response was observed for d-amphetamine sulfate 40 mg than for LDX 100 mg (P = 0.0390)" **E422**

P-værdien i studiet var <0,05, hvormed forskellen var statistisk signifikant. Det er således ikke korrekt, når STADA anfører, at forskellen i tiltrækningsværdi ikke var væsentlig. STADA kritiserer herefter også i pkt. 23 af processkrift II, at Jasinskis studie blev gennemført på personer, der var stofmisbrugere, og at disse er mere "tiltrukket" af DEX' hurtige effekt. Det er igen en helt forkert kritik. Det er omvendt almindeligt og at foretrække at benytte forsøgspersoner, der har erfaring med stofmisbrug i forsøg omkring misbrugspotentiale. Det henviser Dolder således også selv til, se Dolder, bilag 14, s. 9 , hvor begrænsningerne af Dolder studiet diskuteres.

7.3.2.5.1 Konklusionerne i Dolder (bilag 14, **E717**) har ingen basis i de farmakokinetiske data

Den konklusion, som forfatterne i Dolder (bilag 14, **E717**) drager, with respect to the potential for oral har ingen basis i publikationens egne data. Hverken studiedesignet (som beskrevet ovenfor med hensyn til dosis, deltagerne i undersøgelsen og instrumentet til at måle "drug liking"), de rapporterede data, farmakokinetiske egenskaber eller den statistiske analyse, der blev anvendt, tillader en sådan konklusion.

7.3.2.5.2 Manglende hensyn til misbrug ad andre administrationsveje end oralt

Det er ikke tilstrækkeligt udelukkende at evaluere misbrugspotentialet ved oral administration. For at opnå en hurtigere og stærkere farmakologisk effekt indtager personer, der ønsker at misbruge lægemidler, ofte lægemidlet via andre administrationsveje, såsom intranasalt eller ved intravenøs injektion. På denne måde undgås fordøjelse og absorption via mave-tarmkanalen, hvorfor en stærkere effekt på centralnervesystemet opnås inden for kortere tid (se Jasinski et al., 2009, bilag AA, s. 488, højre spalte, andet afsnit, **E725**).

Forfatterne til Dolder (bilag 14, **E717**) testede ikke misbrug via ikke-orale administrationsveje. De anerkender dog, at LDX har et reduceret misbrugspotentiale, når det administreres intravenøst eller intranasalt sammenlignet med DEX, **E718**.

Desuden kan LDX-formuleringer, i modsætning til DEX-formuleringer, ikke manipuleres, for eksempel ved pulverisering og/eller opløsning og efterfølgende intravenøs administration, på en sådan måde, at en euforisk effekt opnås (se bl.a. bilag A, para [0020], **E229**, [0090], **E237**, [0116], **E242**, og [0147]-[0148], **E251- E252**).

At misbrugspotentialet er relevant, fremgår tydeligt af den Public Assessment Report, der var en del af SPCansøgningen, idet den bl.a. viser, at myndighederne har anerkendt og fremhævet misbrugspotentialet (se SPC-ansøgningen (bilag 3, s. 48 og 62 [s. 23 og 37 i Public Assessment Report] **E474** og **E488**]):

"Module 5

Scientific discussion during initial procedure

…

Elvanse is not indicated in all children with ADHD and the decision to use the drug must be based on a very thorough assessment of the severity and chronicity of the child's symptoms in relation to the child's age and potential for abuse, misuse or diversion.

" (vores understregning)

Misbrugspotentialet er således blevet drøftet og fundet relevant. Misbrugspotentialet drøftes videre fra s. 53f i Public Assessment Report (bilag 3, s. 78f **E504-E507**). STADA anfører herefter, at der ikke er eksempler på, at administration i pulveriseret form er sammenlignet. Det undrer dog Takeda, at STADA gør dette gældende. Det fremgår eksplicit af Dolder-artiklen, som STADA påberåber sig i sagen, at:

"When lisdexamfetamine is misused intranasally or intravenously, the pharmacokinetics are similar to oral use (Jasinski and Krishnan, 2009b; Ermer et al., 2011), and the subjective effects are not enhanced by parenteral administration in contrast to D-amphetamine (Lile et al., 2011) thus reducing the risk of parenteral misuse of lisdexamfetamine compared with D-amphetamine." (bilag 14, s.2, venstre spalte, vores understregning) **E718**

og

> "Intranasal and intravenous lisdexamfetamine use has been shown to result in delayed and reduced subjective effects (Jasinski and Krishnan, 2009b; Ermer et al., 2011)." (bilag 14, s. 7-8) **E723-724**

Dolder beskriver således selv med henvisning til studierne i Ermer og Jasinski, at intravenøs og intranasal administration af LDX har mindre misbrugspotentiale end DEX.

STADA har således på ingen måde godtgjort, at der ikke er reduceret misbrugspotentiale ved intravenøs eller intranasal administration af LDX, og disse artikler viser, at det modsatte gør sig gældende, og at LDX har mindre misbrugspotentiale sammenlignet med DEX. Der henvises til afsnit 5.4.2.4 i Takedas afsluttende processkrift **E102**.

STADAs henvisning til alkohol giver ingen støtte for, at LDX har et relevant misbrugspotentiale, eller at det ikke er væsentligt reduceret i forhold til DEX.

7.3.2.6 Dolder (bilag 14, E717) modbeviser ikke, at der er væsentlig forskel indenfor sikkerhed og virkning mellem DEX og LDX

Undersøgelsen i Dolder (bilag 14, **E717**) har flere metodiske mangler, hvorfor den data, der udledes ikke er retvisende eller relevant. Som følge heraf kan denne enkeltstående undersøgelse ikke modbevise de påviste forskelle i metabolisk og farmakologisk aktivitet mellem DEX og LDX, særligt de væsentlige forskelle indenfor virkning (efficacy), som konsekvent er blevet beskrevet i Grundpatentet (bilag A, **E225**), produktresumeet (bilag T **E401**), samt de øvrige regulatoriske dokumenter (herunder *Public Assesment Report* (bilag 3, **E452**) og *210 Day Report* (bilag G) (**E395**), og som også er støttet af review-artikler (Mattingly, bilag Y, **E685**).

Derudover har STADA i pkt. 31 af processkrift II af den 14. november 2024 hævdet, at Dolder omfatter sikkerhedsprofilerne for DEX og LDX. Det er forkert. Dolder forholder sig ingen steder til sikkerheden af LDX eller DEX, og artiklen nævner således heller ikke noget sted ordet "safety". Under alle omstændigheder fandt MHRA-vurderingen signifikante forskelle i effektivitet mellem LDX og DEX. Som nævnt ovenfor undersøgte Dolder kun raske forsøgspersoner og måler ikke effekten hos ADHD-patienter. Ordet "efficacy" er heller ikke nævnt i artiklen.

7.4 **Forskellige doser**

I pkt. 56 til 58 af det afsluttende processkrift, **E70**, har STADA gjort gældende, at såfremt de forskellige farmakokinetiske profiler for DEX og LDX indebærer forskellig dosering (hvilket de gør), så er det ikke tilstrækkeligt til, at de to stoffer kan kvalificeres som forskellige aktive ingredienser. Som støtte herfor har STADA henvist til pkt. 11 af Kommissionens Explanatory Memorandum, som er citeret ovenfor i punkt 5.1.

Når hele afsnit 11 læses, er det imidlertid tydeligt, at Kommissionens Explanatory Memorandum kun forhindrer SPC for et derivat, hvis det kun giver anledning til "minor changes".

Når Kommissionen henviser til "dose" i afsnit 11, er det klart, at den omtaler mindre dosis ændringer til et eksisterende produkt (f.eks. DEX/Attentin®), herunder hvis produktet godkendes i en ny dosis. For eksempel er DEX lige nu kun godkendt i nogle specifikke doser (f.eks. 5 mg). Opnås der godkendelse for en anden "dose" DEX, er der tale om en mindre ændring til produktet i form af en ny dosis, som ikke kan føre til, at der kan udstedes et nyt SPC. Pkt. 11 i Explanatory Memorandum **M18** handler forhindrer derimod ikke SPC for et nyt produkt med en anden aktiv ingrediens, der kan bruges i et andet doseringsregime.

7.5 **STADAs tekniske argumentation i processkrift II**

STADA har i afsnit II af sit processkrift I hævdet, at "*I såvel Takedas processkrifter* […] *gøres det gældende, at dexamfetamin og lisdexamfetamin ikke har forskellige farmakokinetiske profiler blandt andet med henvisning til figur 6 i Grundpatentet*" (vores understregning). Det gør Takeda ikke gældende, og det må formodes, at dette blot er en fejl fra STADAs side. Det fremgår f.eks. af figur 6 i grundpatentet, at de farmakokinetiske profiler for LDX og DEX er meget forskellige.

STADA har derudover i afsnit II hævdet, at Dolder-artiklen skulle være mere relevant end figur 6 i Grundpatentet, samt at f.eks. figur 33 **E298** og 54 **E319** i Grundpatentet ikke er lige så relevante som Dolder-studiet. Det bestrider Takeda. STADA har ingen støtte for disse argumenter.

Det passer således ikke, at det "boost" (høj Cmax og lav Tmax), der opleves ved DEX, er det samme for DEX og LDX. LDX opnår en lavere plasmakoncentration af DEX over betydeligt længere tid, hvilket betyder, at DEX plasmakoncentrationen stiger mindre stejlt, når der indgives LDX. Dette resulterer i et lavere misbrugspotentiale.
…

9 STRIDSCERTIFIKATET ER GYLDIGT

Som omtalt ovenfor i afsnit 3 gælder der en formodning for, at et udstedt SPC er gyldigt, jf. afsnit 3 ovenfor. Den formodning har STADA på ingen måde tilsidesat.

På baggrund af de ovenstående afsnit 3-7 står det klart, at LDX er den aktive ingrediens, der er omfattet af Stridscertifikatet. Da LDX er den aktive ingrediens, er det klart ud fra EU-Domstolens retspraksis, at LDX også er produktet i henhold til artikel 1(b) i SPC-forordningen. Stridscertifikatet er således gyldigt eftersom:

(i) Det er ubestridt, at markedsføringstilladelsen for LDX, som blev indgivet sammen med SPC-ansøgningen (bilag 3, E427), er den første i Danmark for LDX, hvorfor Stridscertifikatet gyldigt er udstedt i overensstemmelse med SPC-forordningens artikel 3(b) og 3(d).46

(ii) Det er ubestridt, at LDX ikke har været markedsført før udstedelsen af den første markedsføringstilladelse for Elvanse® (bilag B, E393) i Fællesskabet, hvorfor Stridscertifikatet også er gyldigt udstedt i overensstemmelse med SPC-forordningens artikel 2.

(iii) Når den første markedsføringstilladelse for Elvanse® (bilag B, E393) i Fællesskabet tages i betragtning, er udløbsdatoen for Stridscertifikatet desuden korrekt beregnet i henhold til SPC-forordningens artikel 13. Artikel 13 kan derfor hverken føre til, at Stridscertifikatet er ugyldigt, eller at Takeda skal anerkende, at Stridscertifikatet er udløbet.

Der henvises også til pkt. 72-82 af Sir Robin Jacobs juridiske responsum, **M1288-M1293**.

Stridscertifikatet er således klart gyldigt.

10 FORELÆGGELSE FOR EU-DOMSTOLEN

Det er givet, at der kan gives SPC-beskyttelse for derivater af kendte aktive ingredienser, jf. navnlig præambelbetragtning (14) og (17) til SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler, **M88**.

Som forklaret kan et derivat modtage SPC-beskyttelse hvis det er dækket af et særskilt grundpatent. Hvis særskilt patentbeskyttelse ikke er tilstrækkeligt, og et andet krav er påkrævet, så er et derivat, der er klassificeret som et nyt virksomt stof "new active substance" berettiget til SPC-beskyttelse, se afsnit 5.2 ovenfor. LDX opfylder åbenlyst begge kriterier.

I forhold til det første mulige kriterium beskytter Grundpatentet særskilt LDX (og ikke DEX), og LDX er opfindelsen i Grundpatentet. Hvis Sø- og Handelsretten finder, at dette kriterium er det rigtige at følge og er tilstrækkeligt, skal LDX anses som et andet produkt end DEX, jf. SPC-forordningens art. 1(b).

I forhold til det andet mulige kriterium er det på baggrund af SPC-forordningens samspil med de lægemiddelregulatoriske regler (se afsnit 5.4 ovenfor)sådan, at et derivat af en tidligere aktiv ingrediens bør anses som en selvstændig aktiv ingrediens efter SPC-forordningens art. 1(b) i henhold til samme kriterier, som gælder i medfør af de lægemiddelregulatoriske regler, herunder i relation til derivater og navnlig artikel 10(2)(b) i lægemiddeldirektivet.

Hvis et stof klassificeres som "new active substance"/"NAS" af lægemiddelmyndighederne, vil det således udgøre en selvstændig aktiv ingrediens efter SPC-forordningens regler. Dette kriterium opfylder LDX også.

Som konsekvens heraf stilles der samme krav til dokumentationsmaterialet herfor, som der gøres til andre nye lægemidler, der ikke er derivater af allerede godkendte aktive ingredienser.

Som omtalt i afsnit 5.5.2 og pkt. 10-17 af Sir Robin Jacobs juridiske responsum, **M1269-M1270**, er det formålet med SPC-forordningen at kompensere rettighedshavere for de investeringer (til prækliniske og kliniske forsøg m.m.) og den deraf følgende forsinkelse, det involverer at opnå regulatorisk godkendelse for nye lægemidler.

Det er netop for lægemidler med NAS-status, at disse hensyn gør sig gældende, og disse lægemidler vil alle være omfattet af SPC-forordningens formål.

Som uddybet i afsnit 5.4 og 7.1 og pkt. 41(d) af Sir Robin Jacobs responsum, **M1278**, er det hensigten, at SPC-systemet skal være simpelt og transparent. Patentmyndighederne kan og bør ikke gen-efterprøve lægemiddelmyndighedernes lægefaglige vurderinger fra den kompetente fagmyndighed. Patentmyndighederne har ikke den fornødne erfaring og ekspertise til at foretage en sådan prøvelse, og det vil ikke være i overensstemmelse med den simple og transparente tilgang. Derfor må det gælde, at eftersom lægemiddelmyndighederne efter en grundig lægefaglig vurdering har fundet, at LDX er en ny aktiv substans (NAS), som adskiller sig væsentligt med hensyn til effektivitet og/eller sikkerhed fra DEX, jf. lægemiddeldirektivets artikel 10, stk. 2, litra b, så skal LDX også anses at være en ny aktiv ingrediens efter SPC-forordningens art. 1(b). Takeda gør gældende, at det må anses for åbenbart, at dette er den rigtige fortolkning af reglerne.

Hvis Sø- og Handelsretten imidlertid er sindet at finde, at Stridscertifikatet er ugyldigt, fordi retten vurderer, at LDX og DEX skal anses som den samme aktive ingrediens og produkt i henhold til artikel 1(b) i SPC-forordningen, eller for enhver anden årsag, **anmoder** Takeda om, at Sø- og Handelsretten i så fald i medfør af artikel 267 i Traktaten om Den Europæiske Unions Funktionsmåde referer sagen til EU-Domstolen til præjudiciel afgørelse. Sø- og Handelsretten anmodes i så fald om at høre parterne i relation til formuleringen af de præjudicielle spørgsmål.

11 KONSEKVENSER HVIS LDX IKKE ER DEN AKTIVE INGREDIENS OMFATTET AF STRIDSCERTIFIKATET

STADA har gjort gældende, at der vil være en række retsvirkninger, såfremt Sø- og Handelsretten finder, at den aktive ingrediens omfattet af Stridscertifikatet er DEX og ikke LDX.

Takeda skal ex tuto imødegå STADAs anbringender nedenfor, da de angivelige konsekvenser heller ikke kan føre til, at Stridscertifikatet er ugyldigt.

11.1 **Stridscertifikatet er udstedt i overensstemmelse med artikel 2 af SPC-forordningen**

STADA har anført i punkt 43-54 af replikken, at Stridscertifikatet er ugyldigt som følge af, at DEX (ikke LDX) er markedsført uden en markedsføringstilladelse i henhold til lægemiddeldirektivet, før den første markedsføringstilladelse for DEX blev udstedt i EU. Takeda er uenig med STADAs udlægning af fortolkningen af SPCforordningens artikel 2, men ser for nuværende ikke grund til at indgå i en diskussion af dette af de nedenstående årsager.

11.2 **Tidligere markedsføring af Sympametin, Fenedrin, Pafazderin og Dextenal i Sverige er ikke relevant**

STADA fremlagde med bilag 10, **E591**, et overblik fra de svenske lægemiddelmyndigheder, der viser, at der var svenske markedsføringstilladelser for produkterne Sympametin, Fenedrin, Pafazderin og Dextenal, som ikke var udstedt efter de procedurer, der er angivet i SPC-forordningens artikel 2.

Det fremgår af præmis 49 og 51 i EU-Domstolens afgørelse i C-195/09 (Synthon), **M583**, som STADA citerer på side 9 af replikken, **E41**, at lægemidlet tidligere skal være markedsført i EU/Fællesskabet.

> "49. I den foreliggende sag er det ubestridt, at memantin er blevet markedsført som lægemiddel i **Fællesskabet** i medfør af de i hovedsagen omhandlede tyske og luxembourgske markedsføringstilladelser uden at have været underlagt den forudgående undersøgelse af sikkerhed og virkning, der er foreskrevet ved direktiv 65/65. En sådan undersøgelse blev for første gang foretaget i forbindelse med udstedelsen af markedsføringstilladelsen af 2002.
>
> […]
>
> 51. Henset til det ovenstående skal det tredje spørgsmål bevares med, at artikel 2 i forordning nr. 1768/92 skal fortolkes således, at et produkt som det i hovedsagen omhandlede, der som humanmedicinsk lægemiddel er blevet markedsført i **Fællesskabet**, inden det har fået markedsføringstilladelse i overensstemmelse med direktiv 65/65, og navnlig uden at det har været underlagt en undersøgelse af dets sikkerhed og virkning, ikke er omfattet af denne forordnings anvendelsesområde og ikke kan være genstand for et supplerende beskyttelsescertifikat." (vores fremhævning og understregning).

EU-Domstolen fastlægger i C-195/09 (Synthon), **M601**, at SPC-forordningen ikke vedrører lægemidler, som ikke har opnået markedsføringstilladelse efter lægemiddeldirektivet 65/65.

Lægemidlerne Sympametin, Fenedrin, Pafazderin og Dextenal blev afregistreret henholdsvis den 1. januar 1959, den 1. januar 1955, den 1. april 1943 og den 1. juli 1968, jf. bilag 10, **E591**. DEX-lægemidlerne oplistet i bilag 10, **E591**, er således ikke markedsført i Sverige siden senest den 1. juli 1968. Sverige indtrådte som bekendt først som EU-medlemsstat den 1. januar 1995 (bilag L, **E731**), på hvilket tidspunkt der ikke havde været en markedsføringstilladelse for DEX i mere end 26 år. Dette er i modsætning til omstændighederne i C-195/09 (Synthon) **M583** og C-427/09 (Generics), **M605**, da lægemidlerne i disse sager var markedsført i Luxembourg og Tyskland, som begge var medunderskrivere på Rom-erklæringen og således har været medlemmer af det Europæiske Økonomiske Fællesskab siden stiftelsen den 1. januar 1958, hvorfor de ældre lægemidler omtalt i de domme altså var markedsført i Fællesskabet.

STADA har heroverfor i pkt. 60 til 65 af det afsluttende processkrift, **E71**, anført, at i sag C-427/09 (Generics), **M605** var "produktet" markedsført i Østrig i 1960'erne **M614** uden markedsføringstilladelse i henhold til lægemiddeldirektivet, og at Østrig også først blev medlem af EU i 1995. "Produktet" i sag C-427/09 (Generics),, blev dog også markedsført i Tyskland i 1960'erne, og Vesttyskland blev medlem af EU i 1957 (dengang Kul- og Stålunionen). "Produktet" i C-427/09 (Generics), **M614**, var således markedsført i Fællesskabet (i Tyskland), før det modtog en markedsføringstilladelse i henhold til lægemiddeldirektivet.

STADA har således ikke med bilag 10, **E591**, dokumenteret, at der har været markedsført lægemidler med den aktive ingrediens DEX i EU før udstedelsen af Tevas markedsføringstilladelse i 2008 (bilag 7, **E367**), idet Sverige på tidspunktet for afregistreringen af lægemidlerne ikke var medlem af EU/det Europæisk Økonomiske Fællesskab.

11.2.1 Magistrel udskrivning af DEX

STADA har anført, at DEX er udskrevet magistrelt før, der er udstedt markedsføringstilladelse herfor. STADA har fremlagt bilag 10-12, (**E591**, **E593** og **E707**), 15, **E595**, og 16 herom.

Magistrel udskrivning er imidlertid irrelevant i relation til SPC-forordningens artikel 2, **M282-M2833**. Magistrel udskrivning er kun tilgængelig, når der ikke er noget produkt med en markedsføringstilladelse på markedet, jf. Lægemiddelstyrelsens hjemmeside om magistrelle lægemidler (bilag M, **E737**). Magistrelle receptudstedelser er således blot fremstilling af et lægemiddel på et apotek og udgør ikke markedsføring af et lægemiddel.

Det følger således af ordlyden af SPC-forordningens artikel 2, **M282-283**, at den kun gælder for produkter, der er underlagt krav om meddelelse af administrativ tilladelse forud for markedsføringen i medfør af lægemiddeldirektivet:

> "For ethvert produkt, der er patentbeskyttet i en medlemsstat, og som i sin egenskab af lægemiddel er underlagt kravet om meddelelse af en administrativ tilladelse forud for markedsføringen, jf. Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (2) eller Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for veterinærlægemidler (3), kan der på de i nærværende forordning fastsatte betingelser udstedes et certifikat" (vores understregning)

Foruden den omstændighed, at magistrel udskrivning af lægemidler ikke er "markedsføring", så følger det også af lægemiddeldirektivets artikel 3, at lægemiddeldirektivet ikke finder anvendelse på magistrelt fremstillede lægemidler:

> "Artikel 3
>
> Dette direktiv anvendes ikke på:
>
> 1) lægemidler, der tilberedes på et apotek efter lægerecept til en bestemt patient (almindeligvis benævnt magistrelle lægemidler)" (vores understregning) **M99**.

Magistrelle lægemidler er således *ikke* underlagt kravet om meddelelse af en administrativ tilladelse forud for markedsføringen, jf. lægemiddeldirektivet. SPC-forordningen artikel 2 gælder således heller ikke overfor magistrelle lægemidler. Det medfører, at den omstændighed, at der er udskrevet DEX som magistrelle lægemidler før 2008, ikke fører til, at Stridscertifikatet er udstedt i strid med SPC-forordningens artikel 2.

Dertil kommer, at STADA slet ikke har dokumenteret, at DEX har været udskrevet magistrelt i perioden.

11.3 **Stridscertifikatet blev ikke udstedt i strid med artikel 3(d) af SPC-forordningen**

STADA argumenterede i begyndelsen i pkt. 19-29 af sin stævning, **E20**-**E22** (og har opretholdt den argumentation i pkt. 55-61 af replikken, **E41**-**E43** og pkt. 71 af sit afsluttende processkrift, **E71**), at Stridscertifikatet er ugyldigt, eftersom Stridscertifikatet burde gå på DEX (og ikke LDX), og at markedsføringstilladelsen for Elvanse® ikke er den første i EU. STADA byggede denne argumentation ud fra markedsføringstilladelser for DEX, der var ud-

stedt i Tyskland og i Storbritannien i tillæg til den juridiske erklæring fra Ulla Klinge.

Takedas meneder, at selv hvis det var sådan, at produktet omfattet af Stridscertifikatet skulle opfattes som DEX (og ikke LDX), så er der under alle omstændigheder ikke nogen tidligere markedsføringstilladelser **i Danmark** omfattende DEX end den første markedsføringstilladelse for Elvanse®.

Det følger direkte af ordlyden til SPC-forordningens artikel 3 **M283**, at betingelserne i artikel 3(a)-(d) **M283** skal være opfyldt i den pågældende medlemsstat:

> "Der udstedes et certifikat, når følgende betingelser er opfyldt på ansøgningstidspunktet i den medlemsstat, hvor den i artikel 7 nævnte ansøgning indleveres
>
> […]" (vores understregning)

Dette bekræftes også af det *Explanatory Memorandum*, der blev udarbejdet i forbindelse med forslaget om indførelse af SPC for lægemidler, **M28-M30**, og som udtrykkeligt angiver om artikel 3, at eftersom et SPC er et nationalt dokument, så skal betingelserne i artikel 3 vurderes i forhold til den enkelte medlemsstat:

> "Article 3
>
> 32. This Article lays down the basic conditions to be met by a product in order to obtain a certificate. As the certificate is a national document, compliance with these conditions must be examined with respect to the Member State in which the certificate application is submitted and to the application
> date. […]
>
> "36.
>
> …
>
> In conclusion, it should be noted that, although one and the same product may be the subject of several patents and several authorizations to be placed on the market in on and the same Member State, the supplementary protection certificate will only be granted for the product on the basis of a single patent and a single authorization to be placed on the market, namely the first chronologically given in the State concerned (the first authorization in the Community being taken only to calculate a uniform duration of different certificates for one and the same product)." (vores understregning)

Det forhold, at markedsføringstilladelsen, der henvises til i SPC-forordningens artikel 3, skal være udstedt i den samme medlemsstat, hvor der er ansøgt om SPC, støttes også af Lindgreen m.fl. i *Patentloven og brugsmodelloven med kommentarer*, 1. udgave, 2024, side 634, **M1239** hvor det nævnes, at:

> "Der skal være udstedt en gyldig tilladelse til markedsføring af produktet i det pågældende land, jf. artikel 3, litra b" (vores understregning)

Det støttes også i Patent- og Varemærkestyrelsens vejledning i afsnittet Første markedsføringstilladelse for lægemidlet i Danmark, **M1127**:

> "På ansøgningstidspunktet skal der være udstedt en gyldig tilladelse til markedsføring af produktet som humant lægemiddel i Danmark i henhold til direktiv 2001/83/EF eller veterinært lægemiddel i henhold til direktiv 2001/82/EF, jf. LMF, artikel 3, litra b.
>
> Denne markedsføringstilladelse skal være den første tilladelse til markedsføring af produktet som lægemiddel i Danmark, jf. LMF, artikel 3, litra d" (vores understregning)

Denne fortolkning af SPC-forordningens artikel 3(d) er for nylig blevet bekræftet af EU-Domstolen i C-673/18 (Santen), præmis 49 **M784** :

> "According to the condition for the grant of an SPC laid down in that provision *[artikel 3(d) I SPC-forordningen*], the MA obtained for the product which is the subject of the SPC application must, at the date of that application, be the first MA for that product as a medicinal product in the Member State in which that application is submitted" (vores understregning)

EU-Domstolen anvendte samme fortolkning i den meget nylige sag C-181/24 (Genmab), præmis 31 **M858**:

> "Imidlertid er det den første tilladelse til markedsføring af produktet i den medlemsstat, hvor ansøgningen indgives, som tages i betragtning i forslaget til forordningen, navnlig med hensyn til beregningen af den frist på seks måneder, som indehaveren af grundpatentet har til at indgive en ansøgning om et SBC. Selv om samme produkt kan være genstand for flere patenter og flere tilladelser til markedsføring i samme medlemsstat, har EU-lovgiver således besluttet, at der kun kan udstedes et SBC for dette produkt på grundlag af et enkelt grundpatent og en enkel tilladelse til markedsføring, nærmere bestemt den tidsmæssigt første tilladelse til markedsføring, som er udstedt for denne medlemsstat"

STADA har herefter henvist i punkt 60 i replikken, **E42**, til, at SPC-forordningens artikel 13(1), **M289**, henviser til den første markedsføringstilladelse i Fællesskabet. Takeda gør gældende, at formuleringen i SPCforordningens 13(1) ikke er relevant for, om artikel 3 henviser til den første markedsføringstilladelse i EU eller i medlemsstaten. Det fremgår tydeligt af punkt 36 af *Explanatory Memorandum* citeret netop ovenfor. SPCforordningens artikel 13(1) handler om noget helt andet end artikel 3, nemlig udregning af et SPC' gyldighedsperiode, og ikke betingelserne for at opnå et SPC.

Selvom Takeda har oplyst STADA om, at markedsføringstilladelse udstedt i Tyskland og Storbritannien (dvs. i andre lande end der, hvor Stridscertifikatet er udstedt) ikke kan benyttes til at finde Stridscertifikatet ugyldigt i medfør af SPC-forordningens artikel 3(d), har STADA ikke identificeret nogle tidligere markedsføringstilladelser for hverken DEX eller LDX i Danmark. STADA har derimod introduceret yderligere anbringender til støtte for sin påstand om, at Stridscertifikatet også skulle være udstedt i strid med SPC-forordningens artikel 2 og/eller artikel 13.

Eftersom STADA har ikke fremlagt nogen tidligere danske markedsføringstilladelser for hverken LDX eller DEX, kan Sø- og Handelsretten derfor anse det som ubestridt, at der ikke foreligger nogle tidligere danske markedsføringstilladelser for hverken LDX eller DEX forud for markedsføringstilladelsen for Elvanse®.

STADA har derfor på ingen måde løftet bevisbyrden for, at Stridscertifikatet ikke opfylder betingelserne i artikel 3(b) og (d) i SPC-forordningen.

STADA har ikke indleveret nogen dokumentation for, at der tidligere skulle være udstedt en dansk markedsføringstilladelse for hverken LDX eller DEX. Der er med andre ord ingen dokumentation for STADAs påstand om, at den udstedte markedsføringstilladelse for LDX (bilag 4, **E399**) ikke er den første danske tilladelse til markedsføring af LDX som lægemiddel.

11.4 **Stridscertifikatet blev ikke udstedt i strid med artikel 13 af SPC-forordningen og beskyttelsesperioden er ikke negativ**

11.4.1 SPC-forordningens artikel 13 er ikke en ugyldighedsgrund

STADA argumenterer i pkt. 72 til 74 for, at Stridscertifikatet er ugyldigt, eftersom det har en negativ beskyttelsesperiode i henhold til SPC-forordningens artikel 13. Takeda bestrider, at SPC-forordningen, herunder artikel 13, giver hjemmel til at erklære et SPC ugyldigt på grund af en "fejl" i beregningen af et SPC's varighed.

Ugyldighedsgrundene for SPC'er er klart reguleret i artikel 15 i SPC-forordningen.

EU-Domstolens afgørelser i C-127/00 (Hässle) **M495** og C-195/09 (Synthon) **M583** er konkret begrundede for så vidt angår, om SPC-forordningens tidligere artikel 19 og nuværende artikel 2 udgør ugyldighedsgrunde, se præmis 87 af sag C-127/00 (Hässle) og præmis 55 og 56 af C-129/09 (Synthon).

EU-Domstolen har modsat for SPC-forordningens artikel 13 fastslået, at en forkert beregning af datoen ikke er en ugyldighedsgrund. I sag C-127/00 (Hässle) tog EU-Domstolen stilling sig til situationen, hvor datoen for den første markedsføringstilladelse er beregnet forkert (men hvor datoen er senere end afskæringsdatoen i medfør af overgangsbestemmelsen i artikel 19):

> "88. Det følger heraf, at når der er begået en fejl med hensyn til datoen for den første markedsføringstilladelse i Fællesskabet, men denne dato ligger senere end den i artikel 19, stk. 1, i forordning nr. 1768/92 fastsatte dato, således at denne artikel ikke er tilsidesat, er der alene grund til berigtige certifikatets udløbsdato (jf. i denne forbindelse syttende betragtning til og artikel 17, stk. 2, i forordning nr. 1610/96)." (vores understregning) **M525**

EU-Domstolen fastsatte således i sag 127/00 (Hässle), at indsigelser mod beregningen af beskyttelsesperioden skal håndteres efter præambelbetragtning 17 af SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler. Af denne præambelbetragtning fremgår det:

"(17) betragtning 12, 13 og 14 samt artikel 3, stk. 2, artikel 4, artikel 8, stk. 1, litra c), og artikel 17, stk. 2, i denne forordning finder tilsvarende anvendelse på fortolkningen af navnlig betragtning 9 og artikel 3, artikel 4, artikel 8, stk. 1, litra c), og artikel 17 i Rådets forordning (EØF) nr. 1768/92" M88

Af artikel 17, stk. 2 af SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler fremgår det:

> "Afgørelsen om udstedelse af certifikatet kan påklages med henblik på ændring af certifikatets gyldighedsperiode, når den i ansøgningen om certifikat anførte dato for meddelelse af den første tilladelse til markedsføring i Fællesskabet, jf. artikel 8, er ukorrekt." **M91**

Artikel 17, stk. 2 af SPC-forordningen for plantebeskyttelsesmidler, som nu findes i artikel 18, udgør således et supplement til SPC-forordningen for lægemidlers artikel 17, der i forordning 1768/92 havde følgende ordlyd:

> "De afgoerelser, som den i artikel 9, stk. 1, naevnte myndighed eller den i artikel 15, stk. 2, naevnte instans har truffet i medfoer af denne forordning, kan paaklages efter de i den nationale lovgivning fastsatte regler for klager over afgoerelser vedroerende nationale patenter." **M**

Det følger således af C-127/00 (Hässle), at indsigelser mod beregningen af beskyttelsesperioden for et SPC ikke er en ugyldighedsgrund, men i stedet skal håndteres ved klage til Patent- og Varemærkestyrelsen med henblik på at opnå berigtigelse af beskyttelsesperioden.

Selv hvis gyldighedsperioden for Stridscertifikatet skulle være beregnet forkert (hvilket Takeda bestrider), ville det således ikke kunne føre til, at Stridscertifikatet er ugyldigt.

11.4.2 Beregning af beskyttelsesperiodens udløb

Der er ikke hjemmel i SPC-forordningens artikel 15, stk. 2 **M290**, til at anlægge sag om anerkendelse af en anden beskyttelsesperiode i forhold til en enkelt tredjemand. Det følger derimod af sag C-127/00 (Hässle) præmis 88 **M525**, sml. forordning nr. 1610/96 præambelbetragtning 17 **M88** og artikel 17 **M291**, at STADA i stedet har hjemmel til at starte en klagesag ved Patent- og Varemærkestyrelsen om beregning af beskyttelsesperioden for Stridscertifikatet (forudsat at STADA har en væsentlig og individuel interesse heri).

Dertil kommer, at Patent- og Varemærkestyrelsens afgørelse om at udstede Stridscertifikatet er en myndighedsafgørelse. Udgangspunktet er, at en myndighedsafgørelse kun kan anfægtes af adressaten for afgørelsen. Før en tredjepart kan anfægte en afgørelse overfor myndigheden, kræver det, at tredjeparten har en væsentlig, individuel interesse i sagen, eller hvis søgsmålskompetence er tillagt ved lov.

En anerkendelsesdom om, at Takeda skal anerkende, at beskyttelsesperioden for Stridscertifikatet er negativ, vil ikke have retskraft over for Patent- og Varemærkestyrelsen, og anerkendelsespåstanden er ikke egnet til at ændre Stridscertifikatets beskyttelsesperiode. Selvom Takeda dømmes til at anerkende, at Stridscertifikatet har en negativ beskyttelsesperioden, vil Stridscertifikatet stadig først udløbe i 2028, eftersom det ikke kan berigtiges ved en anerkendelsesdom over for Takeda. STADA har derfor ikke adgang til at nedlægge sin subsidiære påstand over for Takeda. Sø- og Handelsretten bør derfor *afvise* STADAs subsidiære påstand.
…"

Takeda gjorde under proceduren gældende, at STADAS anbringende om, at det følger af markedsføringstilladelse af 6. juni 2008 udstedt til TEVA UK Limited for "Dexamfetamine Sulfate 5 mg Tablets", at dexamfetamin kan tages som "once daily dose", er et nyt anbringende, som ikke kan tillades fremsat.

Rettens begrundelse og resultat

Sagen drejer sig i første række om, hvorvidt lisdexamfetamin (herefter LDX) kan være og er det beskyttede produkt omfattet af Takedas supplerende beskyt-

telsescertifikat CR 2013 00043 (stridscertifikatet) i henhold til SPC-forordningen (Europa-Parlamentets og Rådets Forordning (EF) nr. 469/2009 af 6. maj 2009 om det supplerende beskyttelsescertifikat for lægemidler), eller det reelt er dexamfetamin (herefter DEX), som er det beskyttede produkt efter SPC-forordningen.

Efter forordningens artikel 3 er betingelserne for udstedelse af beskyttelsescertifikat for et produkt blandt andre, at der i medlemsstaten er udstedt markedsføringstilladelse for produktet efter lægemiddeldirektivet, og at der ikke tidligere er udstedt beskyttelsescertifikat for produktet.

Der er enighed om, at hvis produktet, som et sådant forstås i SPC-forordningen, omfattet af stridscertifikatet kan være og er LDX, da er betingelserne for udstedelse af certifikatet opfyldt, og det må anses for gyldigt.

Det afgørende spørgsmål er således, om produktet i henhold til forordningens artikel 3 er LDX, eller det reelt er DEX. Efter artikel 1, litra b, i forordningen forstås der ved "produkt" en aktiv ingrediens eller en sammensætning af aktive ingredienser i et lægemiddel. Det skal derfor vurderes, hvorvidt LDX er en aktiv ingrediens og således i sig selv kan være et produkt efter forordningen, eller DEX er den aktive ingrediens i LDX og dermed produktet i henhold til forordningen.

Af præambel betragtning 14 i Europa-Parlamentets og Rådets Forordning (EF) nr. 1610/96 af 23. juli 1996 om indførelse af et supplerende beskyttelsescertifikat for plantebeskyttelsesmidler fremgår, at udstedelsen af et certifikat for et produkt, der er et aktivt stof, ikke forhindrer, at der kan udstedes andre certifikater for derivater (salte eller estere) heraf, såfremt der særskilt er meddelt patenter på de pågældende derivater. Desuden fremgår det af betragtning 17, at betragtning 14 finder tilsvarende anvendelse på fortolkningen af blandt andet artikel 3 i den dagældende SPC-forordning, som svarer til den nugældende artikel 3.

Den danske markedsføringstilladelse af 14. februar 2013 for Elvanse, som ligger til grund for udstedelse af stridscertifikatet, er meddelt efter den decentrale procedure med Storbritannien som referenceland. Af den britiske markedsføringstilladelse af 1. februar 2013 fremgår, at den er givet i kategorien New Active Substance (NAS).

I grundlaget for den britiske markedsføringstilladelse indgik "RMS Day 210 Final Assessment Report"af 16. december 2012, hvoraf blandt andet fremgår, at LDX blev fundet at være en new active substance i henhold til Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler (lægemiddeldirektivet) artikel 10, stk. 2, litra b. Af denne bestemmelse fremgår blandt andet, at de forskellige salte, estere, ætere, isomerer, blandinger af isomerer, komplekser eller

derivater af et virksomt stof betragtes som samme virksomme stof, medmindre de afviger betydeligt i egenskaber med hensyn til sikkerhed og/eller virkning.

I begrundelsen i rapporten af 16. december 2012 for konklusionen om, at LDX var en new active substance, indgik, at LDX var et derivativ af DEX, og at ansøgeren derfor skulle vise, at LDX "differs significantly from dexamfetamine in properties with regard to safety and/or efficacy", hvilket fandtes at være vist, idet der var "a significant difference in properties with regard to efficacy". Af redegørelsen i rapporten herfor fremgår blandt andet:

> "Lisdexamfetamine is an inactive pro-drug that is converted, predominantly in red blood cells, to the active dexamfetamine. The time course and location of the conversion from pro-drug to active drug are highly relevant. The conversion occurs gradually and within the systemic circulation, resulting in a significantly prolonged PK profile compared to orally administered dexamfetamine. This is the basis for the significant differences in the efficacy profiles of the two active substances."

Det fremgår af redegørelsen yderligere blandet andet:

> "As a result of these PK differences, and the resulting differences in efficacy properties, lisdexamfetamine is suitable for once daily dosing while dexamfetamine requires twice or three times daily divided dosing. This significant change to the dosing frequency represents an important clinical advantage for lisdexamfetamine over dexamfetamine."

De britiske lægemiddelmyndigheder anså således LDX for at være et nyt virksomt stof i henhold til lægemiddeldirektivet.

Om sammenhængen mellem SPC-forordningen og lægemiddeldirektivet fremgår af præmis 23 og navnlig 24 i EU-Domstolens dom af 15. januar 2015 i sag C-631/13 (Forsgren) følgende:

> 23. Begrebet "produkt" defineres i artikel 1, litra b), i forordning nr. 469/2009 som "en aktiv ingrediens eller en sammensætning af aktive ingredienser i et lægemiddel". Begrebet "aktiv ingrediens" er imidlertid ikke defineret i forordningen. Begrebet er ligeledes indeholdt i artikel 1, litra b), i Rådets forordning (EØF) nr. 1768/92 af 18. juni 1992 om indførelse af et supplerende beskyttelsescertifikat for lægemidler (EFT L 182, s. 1), som blev ophævet ved forordning nr. 469/2009, og Domstolen er allerede blevet forelagt et spørgsmål vedrørende sidstnævnte bestemmelse. Domstolen fastslog ved denne lej-

> lighed, at udtrykket "aktiv ingrediens" ikke efter sin sædvanlige farmakologiske betydning omfatter de bestanddele, der indgår i sammensætningen af et lægemiddel, men som ikke har en selvstændig indvirkning på organismen hos mennesker eller dyr (jf. dom Massachusetts Institute of Technology, EU:C:2006:291, præmis 18).
>
> 24. Det bemærkes, at denne fortolkning senere i det væsentlige er blevet gentaget af EU-lovgiver. Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2011/62/EU af 8. juni 2011 (EUT L 174, s. 74) har ændret artikel 1 i direktiv 2001/83 således, at begrebet "virksomt stof" – som skal forstås som "aktiv ingrediens" (dom Massachusetts Institute of Technology, EU:C:2006:291, præmis 21) – heri defineres som "ethvert stof eller enhver blanding af stoffer, der påtænkes anvendt i fremstillingen af et lægemiddel, og som ved at indgå i produktionen heraf bliver en aktiv bestanddel af det pågældende lægemiddel, der skal udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning med henblik på at genoprette, ændre eller påvirke fysiologiske funktioner eller at stille en medicinsk diagnose".

Hertil kommer, at det ses af udskrifter af 25. september 2024 fra CAS, at DEX og LDX begge er selvstændige forskellige molekyler, som har forskellige kemiske strukturer, og at DEX ikke findes selvstændigt i LDX.

På dette grundlag finder Sø- og Handelsretten, at LDX må anses for at være en aktiv ingrediens i sig selv, som dermed kan være et produkt i henhold til SPC-forordningen, og at dette produkt adskiller sig så væsentligt fra DEX, at det er et andet produkt end DEX. Det bemærkes herved, at den fremlagte artikel "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lis-dexamfetamine Compared with D-Amphetamine in Healthy Subjects" af Dolder m.fl., som ikke vedrører "efficacy", og forsøgspersonerne var raske personer, ikke kan føre til en anden vurdering, ligesom den fremlagte markedsføringstilladelse af 6. juni 2008 til Teva for Dexamfetamine Sulfate 5 mg Tablets eller angivelsen på indlægssedler mv. om, hvad LDX ækvivalerer af DEX, ikke i sig selv afkræfter de britiske lægemiddelmyndigheders vurdering i forbindelse med udstedelsen af markedsføringstilladelsen.

Produktet omfattet af stridscertifikatet må derfor i forhold til SPC-forordningen anses for at være LDX og ikke DEX, og der er derfor ikke grundlag for at anse certifikatet for ugyldigt. De af STADA anførte domme fra EU-Domstolen vedrører ikke derivater og kan derfor ikke føre til en anden vurdering. Dommene vedrører kendte aktive stoffer i sammenblanding med ikke aktive ingredienser eller nye lægemiddelformuleringer af kendte aktive ingredienser, hvorimod LDX er et nyt selvstændigt stof, som ikke er en blanding.

Som følge heraf frifindes Takeda i det hele, hvorved bemærkes, at STADA's subsidiære påstand hviler på den forudsætning, at DEX er det beskyttede produkt. Af samme årsag er der ikke anledning til at tage stilling til Takedas afvisnings-påstand vedrørende STADA's subsidiære påstand.

Sagen er en ugyldighedssag og ikke en sag om håndhævelse af immaterielle rettigheder. Det følger herefter af præmis 77–81 i EU-Domstolens dom af 15. november 2012 C-180/11 (Bericap), at Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/48 om håndhævelsen af intellektuelle ejendomsrettigheder ikke finder anvendelse ved fastsættelse af sagens omkostninger. Omkostningerne skal derfor fastsættes efter de principper, der gælder for fastsættelsen af sagsomkostninger i andre civile sager, som ikke er omfattet af retshåndhævelsesdirektivet.

Herefter og henset til sagens værdi, omfang og komplekse karakter skal STADA betale 84.500 kr. i sagsomkostninger til Takeda til dækning af udgifter til advokatbistand med 75.000 kr. ekskl. moms og retsafgift med 9.500 kr. Det bemærkes for så vidt angår udgifter til indhentelse af juridiske erklæringer fra Robin Jacobs og Lincoln Tsang, at det ikke anses for at have været fornødent til sagens forsvarlige udførelse, og der er derfor ikke grundlag for at erstatte udgifterne hertil som sagsomkostninger, jf. retsplejelovens § 316, stk. 1.

THI KENDES FOR RET:

Takeda Pharmaceuticals USA, Inc. og Takeda Pharmaceutical Company Ltd. frifindes.

STADA Arzneimittel AG skal inden 14 dage betale 84.500 kr. i sagsomkostninger til Takeda Pharmaceuticals USA, Inc. og Takeda Pharmaceutical Company Ltd.

Sagsomkostningerne forrentes efter rentelovens § 8 a.

Vejledning

Retten har afsagt dom i sagen.

Hvis du er utilfreds med afgørelsen, kan du som udgangspunkt anke (klage over) dommen til landsretten. Hvis du kun er utilfreds med dommens afgørelse om sagsomkostninger, kan du kære (klage over) denne del af afgørelsen til landsretten.

Ikke alle afgørelser kan ankes eller kæres
Du kan kun anke dommen, hvis forskellen mellem byrettens dom og det resultat, du ønsker at opnå i landsretten, er over 50.000 kr. Hvis forskellen er mindre, skal du have tilladelse fra Procesbevillingsnævnet for at anke.

Landsretten kan afvise at behandle en ankesag, hvis landsretten vurderer, at der ikke er udsigt til, at sagen vil få et andet udfald i landsretten.

Du kan kun kære afgørelser om sagsomkostninger, hvis omkostningsbeløbet er fastsat til mere end 50.000 kr., eller hvis retten har bestemt, at ingen af parterne skal betale sagsomkostninger, og du kræver, at modparten skal betale mere end 50.000 kr. I andre situationer kan du kun kære omkostningsafgørelsen, hvis du får tilladelse fra Procesbevillingsnævnet.

Frister for at anke og kære
Fristen for at anke er **4 uger** fra dommens dato. Hvis du ikke kan anke uden en tilladelse fra Procesbevillingsnævnet, skal du indlevere en ansøgning til Procesbevillingsnævnet inden **4 uger**.

Fristen for at kære omkostningsafgørelsen er **2 uger** fra dommens dato. Hvis du ikke kan kære afgørelsen uden tilladelse fra Procesbevillingsnævnet, skal du indlevere en ansøgning til Procesbevillingsnævnet inden **2 uger** fra dommens dato.

Sådan gør du, hvis du vil anke eller kære
Du kan anke dommen på minretssag.dk ved at trykke på knappen "Opret appel" og derefter vælge "Anke" og følge vejledningen. Hvis du vil kære omkostningsafgørelsen, skal du vælge "Kære" og følge vejledningen.

Du kan læse mere på domstol.dk.

Hvis du ønsker at søge om tilladelse til anke eller kære, skal du indlevere en ansøgning til Procesbevillingsnævnet på www.procesbevillingsnaevnet.dk eller mail til post@procesbevillingsnaevnet.dk eller post@pbn.dk. Procesbevillingsnævnet har adresse på Store Kongensgade 1, 2. sal, 1264 København K. Du kan ikke indlevere ansøgningen på minretssag.dk.

Publiceret til portalen d. 18-02-2025 kl. 10:00
Modtagere: Advokat (H) Anders Valentin, Advokat (H) Sture Rygaard