Badania kliniczne a nowość wynalazku

Czy badania kliniczne nowego leku, które są prowadzone przed dokonaniem zgłoszenia patentowego mogą skutkować utratą przymiotu nowości przez wynalazek? Orzecznictwo Europejskiego Urzędu Patentowego (EPO) pokazuje, że jest to dość poważne ryzyko, z którym należy się liczyć, przygotowując się do wprowadzenia produktu leczniczego na rynek europejski.

W niniejszym raporcie przedstawiamy jedno z najważniejszych orzeczeń wydanych przez EPO w tym przedmiocie do tej pory: **decyzję Technicznej Komisji Odwoławczej z dnia 7 lipca 2011 r. w sprawie Yasmin.** Na jej mocy doszło do unieważnienia patentu posiadanego przez niemiecką spółkę Bayer Pharma Aktiengesellschaft, ponieważ ustalono, że **wcześniej prowadzone badania kliniczne sprawiły, że testowany produkt leczniczy przestał spełniać kryterium nowości przed datą pierwszeństwa.**

Wszelkie prawa zastrzeżone

Komentujemy również **nowszą decyzję Technicznej Komisji Odwoławczej z dnia 2 grudnia 2022 r.** która może w istotny sposób rozwijać istniejącą linię orzeczniczą. Komisja oceniała bowiem ważność posiadanego Daiichi Sankyo patentu EP-B 2 140 867 na środek przeciwzakrzepowy *Lixiana*. Stan faktyczny w sprawie był dość podobny do tego znanego ze sprawy *Yasmin* i Komisja w swojej analizie dokonała ich porównania; końcowe wnioski były jednak odmienne, a patent Daiichi Sankyo został utrzymany. Motywy decyzji T 0670/20 zostały opublikowane w styczniu 2023 roku.

W oparciu o wskazane orzecznictwo EPO, spróbujemy zrekapitulować najistotniejsze aspekty problemu.

Definicja nowości jako przesłanki zdolności patentowej

Na samym wstępie należy przypomnieć, że nowość jest jednym z kryteriów zdolności patentowej. Zgodnie z art. 52 Konwencji o udzielaniu patentów europejskich sporządzonej w Monachium dnia 5 października 1973 r. (dalej: EPC), patenty europejskie udziela się na wynalazki we wszystkich dziedzinach techniki, pod warunkiem, że są one nowe, posiadają poziom techniczny i nadają się do przemysłowego zastosowania. Postanowienie art. 54 w szczegółowy sposób rozwija regulację dotyczącą kryterium nowości na gruncie EPC. Po pierwsze **wynalazek uważa się za nowy, jeśli nie jest on częścią stanu techniki** (ust. 1); **stan techniki obejmuje natomiast wszystko to, co przed datą dokonania europejskiego zgłoszenia patentowego zostało udostępnione do wiadomości powszechnej w formie ustnego lub pisemnego opisu, przez zastosowanie bądź w każdy inny sposób (ust. 2).**

Oczywiście, powyższa regulacja została odzwierciedlona w polskim porządku prawnym w ustawie z dnia 30 czerwca 2000 r. - Prawo własności przemysłowej. Art. 24 tak tak samo ujmuje przesłanki zdolności patentowej, natomiast art. 26 poświęcony nowości powtarza, że wynalazek uważa się za nowy, jeśli nie jest on częścią stanu techniki (ust. 1). Podobnie definiuje się stan techniki jako obejmujący wszystko, co przed datą, według której oznacza się pierwszeństwo do uzyskania patentu, zostało udostępnione do wiadomości powszechnej w formie pisemnego lub ustnego opisu, przez stosowanie, wystawienie lub ujawnienie w inny sposób (ust. 2). Zgodnie z utrwalonym orzecznictwem polskich sądów, ujawnienie wynalazku następuje wtedy, gdy mógł (choć niekoniecznie musiał) zapoznać się z nim nieoznaczony krąg osób (wyr. NSA z 15 czerwca 2016 r., sygn II GSK 2854/14).

Wszelkie prawa zastrzeżone

Postępowanie w sprawie patentu udzielonego na *Yasmin*

EPO znany jest z dość restrykcyjnego podejścia do kryterium nowości (zwłaszcza w porównaniu do sądów amerykańskich, o czym więcej poniżej), czego dobitny wyraz dało **orzeczenie Technicznej Komisji Odwoławczej EPO w sprawie T 0007/07 z dnia 7 lipca 2011 r.** Tak jak zapowiadaliśmy we wstępie, warto zapoznać się uważnie z tą decyzją, ponieważ daje ona dobre wyobrażenie na temat problemu, z którym mamy tutaj do czynienia.

Niemiecka spółka Bayer Pharma Aktiengesellschaft posiadała patent europejski EP 1 214 076 na *Yasmin* — doustny hormonalny środek antykoncepcyjny (mieszanina obejmująca 2 aktywne składniki: etynyloestradiol oraz drospirenon)**. Zgłoszenia patentowego dokonano 31 sierpnia 1999. Badania kliniczne leku przeprowadzono natomiast w Stanach Zjednoczonych w okresie od grudnia 1996 do lipca 1998 r.**

Postępowanie sprzeciwowe przed EPO zostało zainicjowane na gruncie art. 100(a) EPC — niemiecka spółka Hexal AG, wnosząc sprzeciw, zarzuciła, że przedmiot patentu nie posiada zdolności patentowej poprzez niespełnienie dwóch spośród trzech kryteriów: nowości oraz poziomu wynalazczego. Skupmy się na pierwszym ze spornych wątków.

W pierwszej instancji, Wydział ds. sprzeciwów decyzją z dnia 23 października 2006 r. **oddalił sprzeciw.** Co do przesłanki nowości, uznano, że przedmiot zastrzeżeń patentowych ją wypełniał, ponieważ **żaden z dokumentów wskazanych jako przedstawiających stan techniki nie ujawniał w jednoznaczny sposób zmikronizowanego drospirenonu** (jeden z dwóch składników aktywnych), w przeciwieństwie do tego, co twierdziła Hexal.

Od tej decyzji Hexal wniosła **odwołanie**. Na skutek interwencji trzeciej strony, spółki Stragan Pharma, do postępowania został wprowadzony nowy wątek w zakresie kryterium nowości. Stragan Pharma przedłożyła bowiem datowany na 3 marca 2008 r. wyrok Sądu Okręgowego dla New Jersey w sprawie amerykańskiego patentu nr 6 787 531, którego przedmiot ochrony był tożsamy z europejskim patentem stanowiącym przedmiot sporu. Postępowanie dotyczyło badań klinicznych, które odbyły się w Stanach Zjednoczonych przed datą pierwszeństwa patentu europejskiego. W jego toku ustalono kilka kluczowych faktów na temat badań, jak choćby to że ich uczestniczki poinformowano o składnikach produktu, jednak nie podpisały oni umów o poufności. Co więcej, wykazano, że nie wszystkie spośród tabletek, które pacjentki zabrały do swoich domów, zostały zwrócone.

Wszelkie prawa zastrzeżone

Znaczenie umów o poufności

W braku umów nakładających na uczestników badań obowiązek zachowania tajemnicy, bardzo prawdopodobne jest, że będziemy mieli do czynienia z sytuacją kwalifikującą się jako podanie wynalazku do publicznej wiadomości w rozumieniu art. 54 ust. 2 EPC.

W przypadku badań klinicznych *Yasmin* w Stanach Zjednoczonych umowy takie zostały zawarte tylko z głównymi badaczami, jednak nie podpisano ich z uczestniczkami. Uczestniczki tymczasem otrzymały informacje na temat składników aktywnych *Yasmin*; nie powiadomiono ich tylko, że drospineron został wykorzystany w zmikronizowanej postaci.

Decyzja ws. *Yasmin* zawiera **odwołanie do utrwalonego orzecznictwa komisji odwoławczych EPO, zgodnie z którym, jeżeli chociaż jeden przedstawiciel ogółu, na którym nie ciąży obowiązek zachowania tajemnicy, ma teoretyczną możliwość uzyskania dostępu do określonych informacji, oznacza to, że taka informacja jest publicznie dostępna.**

Należy zaznaczyć, że **umowy o poufności mogą zostać zawarte nie tylko wprost, ale również w sposób dorozumiany.** Zgodnie z orzecznictwem EPO, taki dorozumiany obowiązek zachowania tajemnicy będzie ciążył na personelu medycznym uczestniczącym w badaniu. Bayer twierdził, że uczestniczki badań *Yasmin* również zostały w sposób dorozumiany zobowiązane do zachowania poufności. Techniczna Komisja Odwoławcza, powołując się na decyzje **T 0152/03** z dnia 22 kwietnia 2004 r. oraz **T 0906/01** z dnia 28 września 2004 r., wskazała jednak, że możliwość uznania, że umowa o poufności została zawarta z uczestnikami w sposób dorozumiany dotyczy szczególnego rodzaju sytuacji. W badaniach, których dotyczyły wydane orzeczenia, małej grupie uczestników wszczepiono prototypowe urządzenia (spirale embolizacyjne w przypadku pierwszej z przytoczonych spraw; stabilizator kręgosłupa w odniesieniu do drugiej) — **nie byli oni w stanie przekazać ich osobom trzecim ani zgłębiać tajników ich działania.** Podobne okoliczności nie zachodziły w sprawie *Yasmin.*

Warto na marginesie odnotować, że o dorozumiane poufności nie będzie mogło być mowy, jeżeli podmiot prowadzący badania zachęca uczestników, by konsultowali się w przedmiocie badań ze swoimi bliskimi oraz lekarzami rodzinnymi — wówczas uznaje się, że informacje w tym zakresie stały się publicznie dostępne (tak stwierdziła Komisja Odwoławcza w sprawie **T 0239/16**).

Zabranie tabletek do domu

Charakter samych badań ma zasadnicze znaczenie. Techniczna Komisja Odwoławcza wyciągnęła doniosłe konsekwencje z faktu, że **przeprowadzone badania dotyczące *Yasmin* obej-**

Wszelkie prawa zastrzeżone

mowały szerokie grono pacjentek, które przyjmowały tabletki w swoich domach przez znaczny czas. Komisja odnotowała ustalenia sądu amerykańskiego o braku zwrotu wszystkich tabletek. Stwierdziła, że „wydaje się, iż po tym, jak tabletki zostały przekazane, [Bayer] w istocie stracił kontrolę nad nimi, jako że uczestniczki badań klinicznych nic nie ograniczało w dysponowaniu lekiem w dowolny sposób". Biorąc pod uwagę wspomniane okoliczności, **Komisja stwierdziła, że przekazanie pacjentkom tabletek uczyniło je publicznie dostępnymi.**

Czy znawca byłby w stanie ustalić skład produktu leczniczego

Pozostawała **kwestia niepoinformowania uczestniczek badania, że jeden z dwóch składników aktywnych znajdował się w zmikronizowanej postaci.** W tym wypadku Techniczna Komisja Odwoławcza musiała ustalić, czy znawca (*the skilled person*) byłby w stanie ustalić, że drospirenon został poddany mikronizacji. Pozytywna konkluzja oznaczałaby, że lek stanowił część stanu techniki przed datą zgłoszenia.

Komisja powołała się na orzeczenie w sprawie G 1/92, zgodnie z którym "**chemiczny skład produktu stanowi część stanu techniki, jeżeli produkt jako taki jest powszechnie dostępny, a znawca może poddać go analizie i dokonać jego odtworzenia bez względu na to, czy istnieją specjalne powody dla przeprowadzenia takiej analizy".** Jeżeli znawca jest w stanie odkryć skład lub wewnętrzną strukturę danego produktu i następnie odtworzyć go bez nadmiernych utrudnień (*without undue burden*), wówczas zarówno sam produkt, jak i jego skład lub wewnętrzna struktura stanowią część stanu techniki. **Techniczna Komisja Odwoławcza stwierdziła, że ustalenie rozmiaru cząsteczek drospinenonu mogło nastąpić dzięki wykorzystaniu spektroskopii RAMAN, co nie wiązało się bynajmniej z poważnymi trudnościami**.

Dodajmy, że Bayer podnosił jeszcze argument, iż schemat dawkowania leku wykorzystany w badaniach obejmował 21 tabletek zawierających hormony i 7 tabletek stanowiących placebo. Tym samym, nie można było z całkowitą pewnością stwierdzić, że wśród niezwróconych tabletek były takie, które zawierały drospirenon. Komisja nie oceniła tego argumentu jako przekonującego: uznała, że **skoro uczestniczki badania nie zostały zobowiązane do poufności, publiczny charakter wcześniejszego zastosowania leku nie odnosił się tylko do tabletek, które nie zostały zwrócone, ale do wszystkich wydanych uczestniczkom.** Znawca nie miałby przy tym żadnych problemów z rozróżnieniem pomiędzy tabletkami zawierającymi aktywne składniki, a tymi, które były ich pozbawione.

\

Wszelkie prawa zastrzeżone

Łagodniejszy standard oceny nowości w USA

Warto jeszcze odnotować, że Sąd Okręgowy w New Jersey, mimo że przyszło mu ocenić bardzo podobny stan faktyczny jak w sprawie Yasmin w odniesieniu do odpowiedniego patentu amerykańskiego, doszedł do **zupełnie innych wniosków w zakresie nowości.** Chociaż ostatecznie patent został unieważniony jako oczywisty, to jednak **Sąd uznał, że badania kliniczne nie stanowiły publicznego zastosowania leku.** Dokonał tego ustalenia, bazując na następujących okolicznościach: (1) zobowiązanie do zachowania poufności ciążące na badaczach, jak również (2) brak ujawnienia uczestniczkom badania, że lek zawiera drospirenon w formie zmikronizowanej.

W Stanach Zjednoczonych **badania kliniczne traktowane są łagodniej z punktu widzenia oceny nowości** niż w orzecznictwie EPO. Mogą one zostać uznane jako pozbawione wpływu na stan techniki ze względu na ich poufny bądź eksperymentalny charakter.

Wnioski płynące ze sprawy Daiichi Sankyo T 0670/20

Wracając do EPO: pomimo iż Komisja Odwoławcza rozpatrująca sprawę sprzeciwu złożonego wobec należącego do Daiichi Sankyo Company patentu EP 2140867 podjęła zasadniczo odmienne rozstrzygnięcie odnośnie spełnienia kryterium nowości niż we wcześniejszej sprawie *Yasmin* i potwierdziła nowość zastrzeganego wynalazku, to **niewątpliwie orzeczenie to jest zgodne z linią wytyczoną w poprzednich orzeczeniach EPO i stanowi jedynie jej rozwinięcie.**

Tym razem, Komisja skupiła się przede wszystkim na okolicznościach faktycznych, które pomimo prowadzenia drugiej fazy testów klinicznych z wykorzystaniem zgłoszonego później do ochrony patentowej preparatu, pozwoliły zachować jego nowość w dacie dokonywania zgłoszenia patentowego. Uwzględniono fakt, że wszyscy badacze uczestniczący w badaniach klinicznych byli zobowiązani do zachowania poufności. Ponadto, oceniając ryzyko ujawnienia preparatu stosowanego w trakcie testów klinicznych przez zażywających go **pacjentów odnotowano, że pacjenci byli zobowiązani do zażywania wszystkich przekazywanych im dawek preparatu, natomiast w przypadku rezygnacji z dalszego uczestniczenia w badaniach byli zobowiązani do zwrotu pozostałych dawek preparatu**. Szczególnie ta druga okoliczność okazała się kluczowa w ocenie Komisji. Pozwoliła ona bowiem uznać, że pacjenci uczestniczący w badaniach nie powinni być traktowani jako osoby trzecie (*members of the public*), które miały pozostawioną pełną swobodę do dysponowania przekazanymi im w trakcie testów tabletkami, w szczególności w zakresie dokonywania analizy ich składu i struktury. Zdaniem Komisji, bez znaczenia był tu fakt, że zobowiązanie do zwrotu niewykorzystanych tabletek nie skutkowało żadną sankcją w razie jego niespełnienia. Zdaniem Komisji, warunki prowadzenia badań klinicznych oraz zobowiązania przyjęte przez bada-

Wszelkie prawa zastrzeżone

czy i pacjentów stanowiły wystarczające okoliczności zabezpieczające przed uznaniem, że w trakcie tych badań mogło dojść do niekontrolowanego ujawnienia wynalazku osobom trzecim, a w rezultacie do utraty nowości.

W efekcie, uwzględniając powyższe okoliczności **Komisja potwierdziła nowość zastrzeganego preparatu.** Najistotniejszym wnioskiem płynącym z decyzji T 0670/20 jest **wskazanie pewnych minimalnych standardów, które powinny być spełnione aby w trakcie prowadzonych badań klinicznych nie doszło do publicznego stosowania wynalazku niweczącego nowość późniejszego zgłoszenia patentowego.** Kluczowym zagadnieniem wydaje się być ustalenie, czy wszyscy uczestnicy badania, a zwłaszcza pacjenci, nie mogą być uznani za osoby trzecie, które mogły w dowolny sposób dysponować otrzymanymi w trakcie badań tabletkami. W omawianej sprawie ryzyko takie zostało wykluczone poprzez zobowiązanie badaczy do zachowania poufności oraz zobowiązanie pacjentów do przestrzegania zalecanego dawkowania oraz **zobowiązanie do zwrotu niewykorzystanych tabletek**.

Im wcześniej dokonane zostanie zgłoszenie, tym lepiej?

W kontekście przytoczonego orzecznictwa pojawia się pytanie o najlepszy moment na dokonanie zgłoszenia patentowego. Oczywiście, należy uniknąć sytuacji, w której podczas gdy my będziemy zwlekać, dane rozwiązanie stanie się częścią stanu techniki. Czy jednak dokonanie zgłoszenia jeszcze przed rozpoczęciem badań uchroni nas skutecznie przed ryzykiem? Orzecznictwo EPO wyraźnie pokazuje, że nie jest to takie proste — może bowiem zdarzyć się i tak, że zgłoszenie zostanie dokonane *zbyt wcześnie*.

Pod tym względem kluczową rolę odgrywa **uprawdopodobnienie wywołania zamierzonego efektu przez wynalazek — koncept określany jako *plausibility*.** Podczas gdy nie stanowi on formalnej podstawy odmowy udzielenia patentu bądź unieważnienia patentu już przyznanego, to można zaobserwować, jak progresywnie rozwijany jest on w orzecznictwie EPO. Ma on służyć ograniczeniu praktyk zgłaszających, którzy wskazują całe obszerne listy spekulatywnych zastosowań danego wynalazku.

Kluczowa w tym zakresie jest decyzja Komisji Odwoławczej EPO wydana 1 lutego 2017 r. sprawie T 488/16 dotyczącej unieważnienia patentu europejskiego nr 1 169 038 posiadanego przez Bristol-Myers Squibb Holdings Ireland. Samo zgłoszenie obejmowało dość szeroki zbiór związków chemicznych, jednak przedmiot postępowania przed Komisją Odwoławczą ograniczony był do jednego z tych związków — dazatynibu. Dazatynib, sprzedawany pod nazwą handlową *Sprycel*, należy do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej i znajduje zastosowanie jako lek przeciwnowotworowy. Należy jednak zaznaczyć, że **zgłoszenie wskazywało, iż wszystkie ujęte w nim związki działają jako inhibitory — nie przedstawiono jednak szczegółowych danych potwierdzających ten efekt.** W opisie patentowym ograniczono się natomiast zaledwie do ogólnego

Wszelkie prawa zastrzeżone

stwierdzenia, że „związki chemiczne (…) zostały przetestowane w jednej lub większej liczbie prób i wykazały aktywność".

Komisja Odwoławcza EPO stwierdziła, że „jeżeli natura wynalazku jest taka, że bazuje on na technicznym efekcie, który nie jest ani ewidentny, ani przewidywalny, ani oparty na definitywnej teoretycznej koncepcji, **wymagane jest przedstawienie co najmniej pewnych technicznych dowodów, by wykazać, że techniczny problem rzeczywiście został rozwiązany".** Następnie Komisja oświadczyła, że niedopuszczalne jest ograniczenie się w zgłoszeniu do przedstawienia ogólnej formuły, nieprecyzyjnego wskazania efektu i „pozostawienie wyobraźni czytającego znawcy lub dalszym badaniom ustalenia, które związki chemiczne są inhibitorami jakich kinaz, a zatem nadają się do leczenia właściwych chorób z nimi kojarzonych".

Tym samym, unieważnienie patentu przez Wydział ds. sprzeciwów zostało podtrzymane w sprawie *Sprycel*: wynalazek pozbawiony był poziomu wynalazczego, ponieważ wskazywał zaledwie nową strukturą chemiczną i w istocie nie określał w wystarczający sposób jej zastosowania.

Innymi słowy, **im więcej danych pozyskanych w trakcie badań może zostać przedstawionych w zgłoszeniu, tym większa szansa, że patent zostanie udzielony, a następnie, w razie sprzeciwu, jego obrona będzie skuteczna.** Pojawia się więc tutaj napięcie pomiędzy presją, by dokonać zgłoszenia jak najszybciej, a koniecznością zgromadzenia danych badawczych potwierdzających efekt wynalazku.

Podsumowanie: rekomendowane kroki

Dokonanie zgłoszenia przed rozpoczęciem badań wiąże się z ryzykiem — jest to jednak atrakcyjne rozwiązanie, o ile jesteśmy w stanie przedstawić wyniki badań przedklinicznych i badań przeprowadzonych *in vitro*. Wydaje się, że **najbardziej rozsądnym postępowaniem jest odpowiednie zabezpieczenie badań od strony prawnej — upewnienie się, że na uczestnikach ciąży obowiązek zachowania poufności.** Z pewnością zasadne jest podpisanie z każdym spośród nich umów zobowiązujących ich do zachowania tajemnicy, jednak również **w zakresie samego planowania badań należy rozważyć, jakie informacje w jaki sposób udostępniane są uczestnikom.** Najbezpieczniejsze pod tym względem będą badania kliniczne odbywające się w zamkniętym środowisku (np. szpitalu), gdzie wydostawanie się informacji na zewnątrz znajduje się pod kontrolą. Badania, w których pacjenci zabierają tabletki do swoich domów, wiążą się ze szczególnymi trudnościami w zakresie zadbania o to, by produkty lecznicze nie stały się częścią stanu techniki. Decyzja w sprawie Daiichi Sankyo pokazuje jednak, że i w wypadku takich badań można ochronić wynalazek przed utratą nowości: Techniczna Komisja Odwoławcza uznała, że zobowiązanie pacjentów do przestrzegania określonego reżimu dawkowania i zwrotu niewykorzystanych tabletek (nawet w braku sankcji) stanowi pod tym względem wystarczające zabezpieczenie.

Wszelkie prawa zastrzeżone