



ČESKÁ REPUBLIKA
ROZSUDEK
JMÉNEM REPUBLIKY

Městský soud v Praze rozhodl v senátě složeném z předsedy Mgr. Martina Lachmanna a soudců Mgr. Jana Ferneckého a Mgr. Aleše Sabola ve věci

žalobce: **Halozyme, Inc.**
sídlem 11388 Sorrento Valley Road, San Diego, CA 92121, USA
zastoupený advokátkou JUDr. Petrou S. de Brantes
sídlem Korunní 810/104E, Praha 10

proti
žalovanému: **Úřad průmyslového vlastnictví**
sídlem Antonína Čermáka 2a, Praha 6

o žalobě proti rozhodnutí předsedy Úřadu průmyslového vlastnictví ze dne 6. 11. 2020,
č. j. SPC/CZ2015/420/D19018548/2019/ÚPV

takto:

- I. Žaloba **se zamítá**.
- II. Žalobce **nemá právo** na náhradu nákladů řízení.
- III. Žalovanému **se nepřiznává** náhrada nákladů řízení.

Odůvodnění:

I. Základ sporu

1. Žalobce se podanou žalobou domáhal zrušení v záhlaví označeného rozhodnutí předsedy Úřadu průmyslového vlastnictví (dále též „**předseda Úřadu**“), kterým byl zamítnut rozklad a potvrzeno rozhodnutí Úřadu průmyslového vlastnictví (dále jen „**Úřad**“) ze dne 11. 1. 2019, č. j. SPC/CZ2015/420/D15065043/2015/ÚPV (dále jen „**prvostupňové rozhodnutí**“).

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

Tím byla zamítnuta žádost žalobce ze dne 21. 7. 2015 o udělení dodatkového ochranného osvědčení k CZ/EP patentu č. 2163643 o názvu: *Rozpustný hyaluronidázový glykoprotein (sHASEGP), způsob jeho přípravy, použití a farmaceutické kompozice, které ho obsahují*, a to podle čl. 10 odst. 2 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 469/2009 o dodatkových ochranných osvědčeních pro léčivé přípravky (dále jen „**nařízení o DOO**“).

2. Podle Úřadu je rekombinantní lidská hyaluronidáza (rHuPH20) pomocnou látkou a trastuzumab jedinou léčivou látkou registrovaného léčivého přípravku HERCEPTIN SC ve smyslu čl. 3 písm. b) a d) ve spojení s čl. 1 písm. b) nařízení o DOO. Trastuzumab navíc není uveden v patentových nárocích základního patentu, zmínka o této jediné účinné látce registrovaného přípravku není ani v popisu tohoto patentu. S odkazem na rozsudek Soudního dvora Evropské unie (rovněž jen „SDEU“) ve věci C-493/12, *Eli Lilly* (dále jen „*Eli Lilly*“) tak není splněna ani podmínka čl. 3 písm. a) téhož nařízení.

II. Napadené rozhodnutí

3. K rozkladu žalobce předseda Úřadu nejprve shrnul, že žádost o DOO byla podána dne 21. 7. 2015 s odkazem na základní patent CZ/EP 2163643, platný v České republice a s odkazem na registraci humánního léčivého přípravku HERCEPTIN SC s účinnou látkou trastuzumab a rekombinantní humánní hyaluronidázou jako pomocnou látkou pro použití při léčení nádoru prsu. Podle podané žádosti žalobce je registrovaný léčivý přípravek chráněn mimo jiné patentovým nárokem 21 základního patentu, který je závislý na nárocích 20, 19, 18 a 12 a který se týká farmaceutické kompozice pro použití při léčení nádoru prsu, přičemž kompozice obsahuje hyaluronidázový peptid, jak je definován v nárocích 1 až 4, a protirakovinné činidlo, kterým je trastuzumab jako monoklonální protilátka.
4. Předseda Úřadu se v první řadě zabýval splněním podmínky uvedené v čl. 3 písm. b) a d) nařízení o DOO, respektive v čl. 1 písm. b) stejného nařízení. Předseda Úřadu na základě rozkladové námítky přezkoumal, zda lze rekombinantní enzym rHuPH20 v rozporu s rozhodnutím o registraci přípravku, určeného pouze pro subkutánní podání, pohlížet jako na účinnou látku. Předseda Úřadu přitom dospěl k závěru, že rHuPH20 sice vykazuje enzymatický účinek na hypodermis, nicméně ve smyslu terapeutické indikace léčivého přípravku HERCEPTIN SC jde o pomocnou látku, výrazně usnadňující po subkutánním podání distribuci trastuzumabu jako účinné látky pro léčbu metastatického karcinomu prsu. Předseda Úřadu dále odkázal na rozsudek SDEU ve věci C-431/04 *Massachusetts Institute of Technology* (dále jen „MIT“), v němž SDEU rozhodl, že pojem „kombinace účinných látek“ léčivého přípravku nezahrnuje kombinaci dvou látek, z nichž pouze jedna má vlastní terapeutické účinky pro vymezenou indikaci a druhá umožňuje získat lékovou formu léčivého přípravku, která je nezbytná pro terapeutickou účinnost první látky pro tutéž indikaci.
5. Předseda Úřadu se rovněž vyjádřil k přílohám B3, B4 a B5 rozkladu, přičemž dospěl k závěru, že dle přílohy B3 přípravek HERCEPTIN SC obsahuje lidskou rekombinantní hyaluronidázu rHuPH20, nikoliv PEGylovanou rekombinantní hyaluronidázu. Z argumentace žalobce v rozkladu, která se opírá zároveň o přílohu B5 (Souhrn údajů o přípravku), přitom vyplývá, že funkcí rHuPH20 je zlepšení distribuce trastuzumabu v séru pacienta po subkutánním podání uvedeného léčivého přípravku. Článek v příloze B3 byl ale zveřejněn v roce 2014 s velkým časovým odstupem po datu práva přednosti základního patentu. Příloha B4 dle předsedy Úřadu potvrzuje argumentaci žalobce o enzymatickém

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

účinku rHuPH20, a tím snadnějším transportu chemoterapeutika k maligním buňkám, tedy funkci pomocnou, naznačuje ovšem i možnost vlastního protinádorového účinku hyaluronidázy. Nicméně jedná se o nedoloženou možnost, přičemž z přílohy B5 možnost takového účinku nelze seznat. Za jedinou účinnou látku registrovaného léčivého přípravku HERCEPTIN lze proto považovat trastuzumab.

6. Předseda Úřadu se podrobně zabýval rovněž splněním podmínky podle **čl. 3 písm. a)** nařízení o DOO, tedy závěrem Úřadu, dle něž trastuzumab není uveden v patentových nárocích základního patentu. Předseda Úřadu se na základě rozkladových námitek zabýval rozsudkem SDEU *Eli Lilly* a rozsudkem ve věci C-322/10 Medeva (dále jen „*Medeva*“). Předseda Úřadu zohlednil i § 12 odst. 1 zákona č. 527/1990 Sb., o vynálezech, ve znění pozdějších předpisů (dále též „**zákon č. 527/1990 Sb.**“), podle něhož rozsah ochrany vyplývající z patentu je vymezen zněním patentových nároků, přičemž k jejich výkladu se použije i popis a výkresy, resp. ustanovení čl. 69 odst. 1 Úmluvy o udělování evropských patentů (Evropská patentová úmluva; dále jen „**EPÚ**“), podle něhož rozsah ochrany z evropského patentu nebo z evropské patentové přihlášky je vymezen nároky, k výkladu nároků se však použije i popis a výkresy.
7. S ohledem na čl. 69 EPÚ týkající se výkladu rozsahu ochrany patentu předseda Úřadu připomněl, že patentový nárok patentu CZ/EP 2163643 uvádí farmaceutickou kompozici pro použití při léčení nádoru, v níž je protinádorovým činidlem protilátka, kterou je dle nároku 20 monoklonální protilátka, popsána v nároku 21 svojí funkcí, tj. použitím chráněné farmaceutické kompozice pro léčení rakoviny prsu. Přitom ani z popisu základního patentu nelze vysledovat, o jakou konkrétní monoklonální protilátku by se pro léčbu rakoviny prsu mohlo jednat. I s přihlédnutím k popisu základního patentu se tak patentové nároky ani implicitně nemohou týkat trastuzumabu, který tudíž do rozsahu ochrany nespadá. Dle předsedy Úřadu přínos vynálezu žalobce podle základního patentu spočívá v nalezení pomocné látky, důkladně purifikovaného hyaluronidázového polypeptidu sHASEGP, způsobu jeho přípravy a farmaceutických kompozic s jeho obsahem, nikoliv nalezení trastuzumabu jako protirakovinného léčiva, který byl k datu práva přednosti základního patentu již součástí známého stavu techniky.
8. Trastuzumab byl registrován pro léčbu rakoviny prsu již v roce 1998 v USA, resp. v roce 2000 v Evropě, jak vyplývá z přílohy B1 rozkladu. Předseda Úřadu se proto zabýval námitkou, dle které vzhledem ke známosti trastuzumabu ve stavu techniky je nerealistické, že by odborník v oboru neidentifikoval trastuzumab jako spadající do rozsahu ochrany základního patentu (rozsudek SDEU ve věci C-121/17 *Teva v Gilead*; dále jen „*Teva v Gilead*“). Předseda Úřadu shledal, že se léčivý přípravek HERCEPTIN SC netýká kombinace dvou účinných látek, ale jediné účinné látky – trastuzumabu, přičemž přínos vynálezu podle základního patentu spočívá v nalezení látky pomocné, nikoliv látky v registrované léčebné indikaci. Uvedená účinná látka ze základního patentu nezbytně nevyplývá, tuto účinnou látku nelze ve světle informací z popisu tohoto patentu konkrétně identifikovat. Předseda Úřadu přisvědčil žalobci, že trastuzumab byl registrován jako léčivo již před datem práva přednosti základního patentu, nicméně stav techniky k datu práva přednosti zahrnuje všechny veřejně dostupné prameny informací, nejen registrační údaje o látkách již schválených. Patentový nárok 21 základního patentu uvádí, pokud jde o protinádorové činidlo, pouze funkční znak použití chráněné farmaceutické kompozice při léčení rakoviny prsu, a ani z popisu patentu nelze vysledovat, o jakou konkrétní protilátku by se mohlo jednat.

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

9. Předseda Úřadu odkázal rovněž na rozsudek SDEU ve věci C-443/17 *Abraxis* (dále jen „*Abraxis*“), v němž SDEU dospěl k závěru, že žádost o DOO týkající se nové formulace starší účinné látky nelze považovat za první registraci dotyčného výrobku jako léčivého přípravku, jestliže tato účinná látka je již takto registrována. To dle předsedy Úřadu velmi dobře odpovídá situaci léčivého přípravku HERCEPTIN SC, kde pomocná látka rHuPH20 umožňuje při subkutánním podání přípravku, aby účinná látka trastuzumab měla vyšší terapeutickou účinnost. Kombinaci rHuPH20 s trastuzumabem tak nelze považovat za výrobek, odlišný od výrobku, tvořeného výlučně trastuzumabem (obdobně rozsudek SDEU ve věci C-674/18 *Santen*).

III. Žaloba

10. Žalobce se v podané žalobě predestřel, že napadené rozhodnutí je příliš formální a v rozporu s hlavním účelem, pro který nařízení o DOO vzniklo. Žalobce poukázal na pozdější rozsudek SDEU ve věci C-650/17 *Royalty Pharma* (dále jen „*Royalty Pharma*“) ze dne 30. 4. 2020, který sice nemohl být brán v potaz v dosavadním řízení, ale potvrzuje správnost žalobcovy argumentace.
11. Žalobce v první řadě nesouhlasil s nesplněním podmínek dle **čl. 3 písm. a) nařízení o DOO**, tedy že trastuzumab není uveden v patentových nárocích základního patentu. Žalobce k tomu poukázal na rozsudek SDEU ve věci *Eli Lilly*, z něž má vyplývat, že funkční definice mohly být pro splnění požadavků čl. 3 písm. a) nařízení o DOO dostačující. Termín „nevyhnutelně a specifickým způsobem“ musí dle žalobce nutně zahrnovat více než právě jednu sloučeninu, neboli zahrnuje přesně ten typ látky, který je předmětem registrace. Podle rozsudku *Teva v Gilead* je třeba, aby odborník mohl konkrétně identifikovat příslušnou látku ve světle všech informací uvedených v patentu na základě stavu techniky. Důkazy o obecných znalostech odborníka byly dle žalobce již uvedeny v dokumentu B1 „Seznam schválených monoklonálních protilátek k roku 2013“ s vyznačenou indikací rakoviny prsu. Ze seznamu vyplývá, že jedinou a zcela první monoklonální protilátkou schválenou pro léčbu rakoviny prsu před datem priority základního patentu 5. 3. 2003 byl trastuzumab. Odborníkovi musí být ihned zřejmé, že do rozsahu vynálezu by mělo spadat použití právě protilátky, jako je trastuzumab, jestliže se použije v kombinaci s lidskou rekombinantní hyaluronidázou. Z rozsudku *Eli Lilly* pak nevyplývá, že by se funkční definice musela vztahovat pouze na jediný výrobek a žádné jiné.
12. V nárocích 19 až 21 základního patentu je trastuzumab dle žalobce definován obecně a funkčně, tj. jako monoklonální protilátka pro použití při léčbě rakoviny prsu. Dle žalobce rozsudek SDEU ve věci *Royalty Pharma* ukazuje, že projednávaný případ je případem, který požadavky na čl. 3 písm. a) splňuje, a to navzdory použití obecné a funkční definici v nároku. Trastuzumab v kombinaci s rHuPH20 nutně spadá do rozsahu vynálezu, na který se vztahuje základní patent, a odborník je schopen, na základě informací v patentu v kombinaci s obecnými znalostmi odborníka a stavem techniky k příslušnému datu priority, trastuzumab konkrétně identifikovat.
13. Žalobce se dále zaměřil na **čl. 1 písm. b), čl. 3 písm. b) a d) nařízení o DOO**, tedy zda je rHuPH20 druhou účinnou látkou ve smyslu nařízení o DOO. Dle žalobce má být rekombinantní lidská hyaluronidáza rHuPH20 ve smyslu judikatury SDEU, konkrétně ve smyslu věcí C-631/11 *Forsgren* (dále jen „*Forsgren*“) a C-11/13 *Bayer CropScience* (dále jen „*CropScience*“) považována za účinnou látku *de facto*. Dle žalobce je kombinace

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

trastuzumabu a rekombinantní lidské hyaluronidázy novou kombinací aktivních složek. Dle žalobce nelze rozsudek *MIT* zcela vztáhnout na projednávaný případ, neboť v pozdějších rozsudích SDEU své závěry dále rozvinul. Pouhá terminologie použitá v registraci není dle SDEU rozhodující pro klasifikaci účinné látky. Spíše to závisí na tom, zda má látka ve skutečnosti svůj relevantní účinek na lidské nebo zvířecí tělo a na tom, zda bylo pro látku s takovým účinkem z důvodu doby nezbytné k získání rozhodnutí o registraci odloženo komerční využití základního patentu. Dle žalobce rHuPH20 splňuje kritéria pro „vlastní působení“ ve smyslu věci *Forsgren*, vzhledem k jeho účinku jako enzymu, který svou specifickou aktivitou mění pro terapeutické účely fyziologickou funkci těla člověka.

14. Jakkoli se věc *Bayer CropScience* týkala rostlinolékařských přípravků, je pro projednávaný případ dle žalobce vysoce relevantní. Vyplývá z ní, že pro udělení DOO není rozhodující, zda je látka v registraci formálně označena jako účinná. Jediným zavedeným způsobem účinku rHuPH20 je to, že aktivní modifikací struktury a fyziologické funkce subkutánní extracelulární matrice v důsledku specifické enzymatické aktivity podporuje rHuPH20, a umožňuje nový subkutánní typ léčby rakoviny kombinovaným přípravkem složeným z rHuPH20 a trastuzumabu. S ohledem na tento způsob působení je rHuPH20 přinejmenším stejně způsobilý jako „účinná složka“ pro účely DOO, jako „safaner“ s nepřímým podpůrným účinkem ve věci *Bayer CropScience*. Složka rHuPH20 kombinovaného přípravku není pouze pomocná látka ve smyslu zcela inertní, pasivní nosné látky.
15. Žalobce dále v podané žalobě upozornil na to, že využití současného patentu bylo ve významné míře zpožděno. Mezi podáním patentové přihlášky základního patentu a udělení registrace č. EU/1/00/145/002, která pokrývá směs rekombinantní lidské hyaluronidázy a trastuzumabu, uplynulo deset let. Ani k této skutečnosti, která dle žalobce dokládá přístup Evropské lékové agentury k hyaluronidáze jako k účinné látce a nikoliv látce pomocné, žalovaný v napadeném rozhodnutí nepřihlédl. Evropská agentura pro léčivé přípravky požadovala, aby v rámci řízení o registraci byly provedeny klinické experimenty pro studium účinků přidání rHuPH20 v rozsahu, který nelze odlišit od experimentů pro hodnocení účinné látky. Dle žalobce vede složka rHuPH20 k významnému pokroku v léčbě rakoviny prsu a má být chráněna.
16. Žalobce závěrem navrhnul, aby soud napadené i prvostupňové rozhodnutí zrušil.

IV. Vyjádření žalovaného

17. Žalovaný ve vyjádření k žalobě setrval na své argumentaci v napadeném rozhodnutí. Ve světle rozhodnutí *Royalty Pharma* měl za to, že by žalobce musel prokázat, že odborník v oboru by trastuzumab jako účinnou látku implicitně a specifickým způsobem považoval za splňující podmínku funkční definice uvedené v nároku 21. Žalovaný opět shrnul, že trastuzumab není uveden v patentových nárocích základního patentu. Z jeho popisu nelze vysledovat, o jakou konkrétní monoklonální protilátku by se pro léčbu rakoviny prsu mohlo jednat. Připomněl, že i recitály nařízení o DOO nesměřují k zajištění ochrany pro pomocné látky, ale jen pro léčivé látky.
18. Žalovaný se dále vyjádřil k přesvědčení žalobce o tom že rHuPH20 je *de facto* považována za účinnou látku léčivého přípravku HERCEPTIN SC a spolu s trastuzumabem má spadat pod rozsah ochrany základního patentu, i když v něm trastuzumab není výslovně uveden. Žalovaný uvedl, že z informací týkajících se subkutánního podávání důkladně purifikovaného hyaluronidázového polypeptidu chráněného základním patentem a z údajů

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

o registraci léčivého přípravku HERCEPTIN SC vyplývá, že účelem rHuPH20 je kinetické zlepšení, resp. zrychlení distribuce molekul trastuzumabu v séru po subkutánním podání injekčního roztoku na základě enzymatického působení na tkáň podkoží. Tento účel sám o sobě představuje ve farmaceutické kompozici podle patentového nároku 21 základního patentu jen pomocnou funkci.

19. Žalovaný upozornil opět na rozsudek ve věci *Forsgren*, dle kterého lze (v daném případě proteinový nosič) kvalifikovat jako účinnou látku pouze tehdy, pokud je prokázáno, že tento nosič vyvolává farmakologický, imunologický či metabolický účinek, který patří mezi léčebné indikace uvedené v rozhodnutí o registraci. Žalovaný se rovněž vyjádřil k příloze B4, která sice naznačuje možnost vlastního protinádorového účinku hyaluronidázy, ani z přílohy B5 možnost takového účinku nelze seznat. Z přílohy B5 naopak vyplývá, že funkcí rHuPH20 je zlepšení distribuce trastuzumabu v séru pacienta po subkutánním podání uvedeného léčivého přípravku.
20. Žalovaný s ohledem na uvedené navrhnul, aby soud žalobu zamítl.

V. Replika žalobce

21. Žalobce reagoval replikou, s níž předložil znalecký posudek Dr. T. a rozsudek Vrchního soudu v Madridu ze dne 28. 12. 2020, č. 696, kterým bylo rozhodnuto kladně o žádosti o DOO ve Španělsku, týkající se stejného léčiva. Španělský soud dle žalobce potvrdil splnění podmínek čl. 3 písm. a) nařízení o DOO a zkoumal otázku splnění podmínky v čl. 3 písm. b) téhož nařízení. Žalobce uvedl, že s ohledem na úpravu DOO na evropské úrovni prostřednictvím nařízení by mělo být rozhodování národních soudů v rámci EU konzistentní.
22. Žalobce dále uvedl, že se žalovaný nezabýval jeho věcnou argumentací týkající se rozsudku ve věci *Royalty Pharma*. Žalobce dále uvedl, že nepopírá, že odborník mohl znát před datem práva přednosti i jiné monoklonální protilátky pro léčení rakoviny prsu, avšak argumentoval, že trastuzumab byl jedinou reálně použitelnou monoklonální protilátkou pro léčení rakoviny prsu, což dokládá dokument B1. Rovněž rozsudek Vrchního soudu v Madridu považoval dle žalobce pro účely čl. 3 písm. a) nařízení o DOO za jednoznačně prokázané, že trastuzumab je v patentu implicitně obsažen.
23. Fakt, že hyaluronidáza má vlastní terapeutický účinek alespoň ve spojení s trastuzumabem, kdy pomáhá další látce (trastuzumabu), která je účinnou látkou, lze odvodit i ze studie BO22227, která je součástí dokumentu B5. V této studii je dle žalobce uvedenou kombinací dosaženo lepšího terapeutického výsledku než u samotného trastuzumabu. Podle této studie nebyly přítomny nádorové buňky ve tkáni prsu u 40,7 % patientek, které dostávaly pouze trastuzumab intravenózně, zatímco rakovinné buňky nebyly přítomny u 45,5 % patientek, které dostávaly trastuzumab subkutánně, tj. v kombinaci hyaluronidázy a trastuzumabu. To dle žalobce dokazuje, že hyaluronidáza pomáhá účinné látce trastuzumabu dosáhnout protirakovinný účinek, který by sám nedosáhl. Hyaluronidázu je dle žalobce třeba považovat za aktivní látku, která má vlastní účinek. Žalobce dodal, že hyaluronidáza může mít protirakovinný účinek i zcela samotná, což potvrzují i předložené podklady.
24. Žalobce dále uvedl, že Vrchní soud v Madridu dospěl na základě stejných dokumentů, které žalobce předložil žalovanému v průběhu řízení, a s přihlédnutím ke znaleckému posudku Dr. T., k závěru, že látka má vlastní terapeutické účinky, pokud sama poskytuje

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

příznivé výsledky při léčbě onemocnění, nebo pokud pomáhá jinému výrobku při provádění jeho vlastní funkce. To je podle znaleckého posudku funkce hyaluronidázy při inhibování růstu tumoru, protože umožňuje akumulaci chemoterapeutických činidel, tedy funkci, kterou nevykonává samotná monoklonální protilátka trastuzumab.

25. Žalobce se dále zabýval znaleckým posudkem Dr. T., přičemž uvedl, že v kapitole 5 znalecký posudek analyzuje, zda má rekombinantní lidská hyaluronidáza sama o sobě terapeutický účinek při léčbě rakoviny prsu či nikoliv. Znalecký posudek v této souvislosti odkazuje přímo na základní patent a uvádí, že hyaluronidáza je účinná jakožto samostatná terapeutická látka při léčbě rakoviny mozku. Podávání hyaluronidázy též zvyšuje citlivost nádorů slinivky břišní, žaludku, tlustého střeva, vaječníků a prsu, které byly dříve rezistentní vůči chemoterapii. Kromě jejich nepřímých protirakovinných účinků má hyaluronidáza pocházející z dobytka přímé protirakovinné účinky. Pasáže z práce Schustera a kol. dokazují, že má hyaluronidáza vlastní protirakovinné účinky, tj. vlastní účinek při léčbě rakoviny prsu. Žalobce dále odkázal na práci Osgood a kol., se kterou pracuje i znalecký posudek, a dle které měla rekombinantní lidská hyaluronidáza vlastní terapeutický účinek, kdy zastavila růst tumoru rakoviny slinivky.

VI. Průběh ústního jednání

26. Na jednání konaném dne 13. 6. 2022 soud nejprve rekapituloval podstatu věci a obsah soudního spisu. Strany ve svých vyjádřeních setrvaly na své dřívější argumentaci. K důkazu pak soud provedl:
- (i) Odborný posudek dr. Manuela Illseca T. ze dne 7. 10. 2019, který žalobce doložil v anglickém znění s českým překladem, opatřeným tlumočnickou doložkou. Jelikož posudek není opatřen znaleckou doložkou (nejde o znalce zapsaného v seznamu znalců v ČR), nemohl z něj soud vycházet jakožto ze znaleckého posudku. Soud uvedený posudek provedl jako listinný důkaz, reflektoval však jeho specifickou (odbornou) povahu. Autor měl zodpovědět, jestli má hyaluronidáza v kombinaci s trastuzumabem vlastní terapeutické účinky a také jestli má případně na léčbu rakoviny prsu takové účinky i sama. Dr. T. dospěl na základě přehledu odborných publikací a studií v obou případech ke kladnému závěru (v podrobnostech viz vlastní argumentaci soudu). Dle žalovaného nemůže posudek nahrazovat závěry Evropské lékové agentury, nehledě na to, že se jednalo o pouhé studie, a to na zvířatech, resp. s jinými druhy rakoviny;
 - (ii) Rozsudek Vrchního soudu v Madridu ze dne 28. 12. 2020, č. 696/2020. Ten žalobce přiložil jeho překlad do anglického a českého jazyka opatřeného tlumočnickou doložkou. Soud z veřejně dostupných zdrojů dohledal i jeho originální znění ve španělském jazyce (<https://www.poderjudicial.es/search/contenidos.action?action=contentpdf&database=match=AN&reference=9552245&optimize=20210603&publicinterface=true&tab=AN&calledfrom=searchresults&statsQueryId=179112990&start=1&links=%202696%2F2020%22>), čímž ověřil jeho autenticitu. Z rozsudku se podává, že španělský soud řešil rovněž kombinaci trastuzumabu a rekombinantní lidské hyaluronidázy chráněnou nároky španělského patentu. Považoval přitom za prokázanou podmínku dle čl. 3 písm. a) nařízení o DOO, tedy že i trastuzumab spadá do popisu patentových nároků. Vrchní soud v Madridu rovněž uzavřel, že rekombinantní lidská

hyaluronidáza má v kombinaci s trastuzumabem vlastní terapeutické účinky a správnímu orgánu uložil vydat DOO (v podrobnostech pak viz níže);

- (iii) Rozsudek Odvolacího soudu v Paříži (*Cour D'Appel de Paris*) ze dne 15. 12. 2020, č. 132/2020, předložený žalovaným. Z francouzského originálu lze dovodit, že žaloba téhož žalobce proti rozhodnutí francouzského úřadu průmyslového vlastnictví (taktéž v souvisejícím případě) byla zamítnuta;
- (iv) Výsledek vyhledávání v databázi Evropského patentového úřadu (EPODOC) s klíčovými slovy „*monoclonal w antibody*“ a „*breast w cancer*“ s datem předcházejícím dni 5. 3. 2004 a neobsahující pojem trastuzumab. Bylo zjištěno celkem 66 výsledků. Žalovaný rovněž předložil žádost k Evropskému patentovému úřadu (v anglickém originále) s datem podání 26. 11. 1985, kde je obecně vymezena monoklonální protilátka pro rakovinu prsu. Žalovaný z obou podkladů dovozoval, že trastuzumab nebyl jedinou protilátkou, kterou mohl odborník před datem přednosti patentu rozhodným v nynější věci identifikovat z popisu patentového nároku.

VII. Posouzení věci Městským soudem v Praze

27. Městský soud v Praze ověřil, že žaloba byla podána včas, osobou k tomu oprávněnou a jedná se o žalobu přípustnou, splňující všechny formální náležitosti na ni kladené. Napadené rozhodnutí žalovaného soud přezkoumal na základě skutkového a právního stavu v době vydání rozhodnutí a v mezích uplatněných žalobních bodů (§ 75 odst. 1 a 2 s. ř. s.), jakož i z pohledu vad, k nimž je povinen přihlížet z úřední povinnosti. Dospěl přitom k závěru, že žaloba **není důvodná**.

A. Teoretická východiska

28. Smyslem dodatkového ochranného osvědčení je prodloužit dobu ochrany řešení dosaženého vynálezem, neboť v důsledku období, které uplyne mezi podáním patentové přihlášky na nový léčivý přípravek a jeho registrací, nepostačuje doba skutečné patentové ochrany k pokrytí investic vložených do výzkumu.
29. Na evropské úrovni jsou dodatková ochranná osvědčení pro léčivé přípravky regulována přímo použitelným nařízením – nařízením o DOO. Ustanovení § 35h a násl. zákona č. 527/1990 Sb. upravující dodatková ochranná osvědčení v České republice se tak stala obsoletní. Ke zmíněnému nařízení se vyvinula obsáhlá judikatura SDEU. Ta se týká zejména podmínek udělení dodatkového ochranného osvědčení.
30. Podmínky pro udělení dodatkového ochranného osvědčení jsou stanoveny v čl. 3 nařízení o DOO, dle něžž „(o)svědčení se vydá, pokud v členském státě, ve kterém je podána žádost uvedená v článku 7, ke dni předložení žádosti:
- a) je výrobek chráněn platným základním patentem;
 - b) byl výrobek platně registrován jako léčivý přípravek v souladu se směrnicemi 2001/83/ES, popřípadě 2001/82/ES;
 - c) výrobek nebyl dosud předmětem osvědčení;
 - d) je registrace uvedena v písmenu b) první registrací tohoto výrobku jako léčivého přípravku.“
31. Podle čl. 1 stejného nařízení „(p)ro účely tohoto nařízení se rozumí:
- a) „**léčivým přípravkem**“ jakákoliv látka nebo kombinace látek určená k léčení nebo k předcházení nemoci u lidí nebo zvířat a jakákoliv látka nebo kombinace látek, kterou lze

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

podat lidem nebo zvířatům za účelem stanovení lékařské diagnózy nebo k obnově, zlepšení nebo úpravě fyziologických funkcí lidí nebo zvířat;

b) „výrobkem“ účinná látka nebo kombinace účinných látek léčivého přípravku;

c) „základním patentem“ patent, který chrání výrobek jako takový, postup získání výrobku nebo způsob použití výrobku, a který je svým majitelem určen pro účely řízení o vydání osvědčení; [...]“

32. Dále je vhodné odkázat na § 12 odst. 1 zákona č. 527/1990 Sb., dle něž „(r)ozsah ochrany vyplývající z patentu nebo z přihlášky vynálezu je vymezen zněním patentových nároků. K výkladu patentových nároků se použije i popis a výkresy.“ Stejně tak dle čl. 69 EPÚ platí, že „(r)ozsah ochrany plynoucí z evropského patentu nebo z evropské patentové přihlášky je vymezen zněním nároků. K výkladu nároků se však použije i popis a výkresy.“

i. Judikatura SDEU k čl. 3 písm. a) nařízení o DOO

33. Co se týče čl. 3 písm. a) nařízení DOO, v rozsudku *Medeva* SDEU konstatoval, že DOO nelze vydat pro takové účinné látky, které nejsou uvedeny ve znění nároků základního patentu, který byl uplatněn na podporu takové žádosti. SDEU kromě výše uvedeného konstatoval, že pokud je v patentových nárocích uvedena kombinace dvou účinných látek, avšak není v nich uvedena jedna z těchto účinných látek posuzovaná jednotlivě, DOO nemůže být na základě takového patentu vydáno pro jednu z těchto účinných látek posuzovanou odděleně. V rozsudku *Eli Lilly* pak SDEU dále rozvedl, že k tomu, aby bylo možné považovat účinnou látku za chráněnou platným základním patentem, není nezbytné, aby byla účinná látka uvedena ve znění nároků tohoto patentu pomocí vzorce její struktury. Je-li tato účinná látka ve znění nároků evropského patentu pokryta formulací její funkce, lze na základě takových patentových nároků vykládaných mj. s ohledem na popis vynálezu a protokol o jeho výkladu; takovou látku pod znění patentových nároků podřadit. To za podmínky, že se tyto patentové nároky sice implicitně ale nevyhnutelně a specifickým způsobem týkají předmětné účinné látky, což přísluší ověřit předkládajícímu soudu.
34. Ve věci *Teva v Gilead* SDEU upřesnil, že čl. 3 písm. a) nařízení o DOO musí být vykládán v tom smyslu, že výrobek, jenž se skládá z několika účinných látek, které mají kombinovaný účinek, je chráněn platným základním patentem, pokud se nároky základního patentu nezbytně a specifickým způsobem týkají kombinace účinných látek, z nichž je složen, ač není výslovně uvedena v těchto nárocích. Za tímto účelem z pohledu odborníka a na základě stavu techniky k datu podání přihlášky základního patentu nebo k datu vzniku práva přednosti téhož patentu musí kombinace účinných látek nezbytně vyplývat ve světle popisu a výkresů tohoto patentu z vynálezu, na který se patent vztahuje, a každou z uvedených účinných látek musí být možné konkrétně identifikovat ve světle veškerých informací zveřejněných uvedeným patentem. Konečně v rozsudku *Royal Pharma*, na který odkazoval žalobce, SDEU navázal, že výrobek je chráněn platným základním patentem, vyhovuje-li všeobecné funkční definici a nezbytně spadá pod vynález, na který se tento patent vztahuje, a to i tehdy nelze-li jej v individualizované podobě jako konkrétní realizovanou formu vyvodit z metody, která je chráněna uvedeným patentem, jestliže jej může odborník specificky identifikovat. Výrobek ovšem není chráněn platným základním patentem ve smyslu tohoto ustanovení, pokud sice spadá pod funkční definici uvedenou ve znění nároků tohoto patentu, avšak vyvinut byl na základě samostatné vynálezecké činnosti po dni podání přihlášky základního patentu.

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

ii. Judikatura k čl. 1 písm. b) nařízení DOO a čl. 3 písm. b), d) nařízení o DOO

35. Judikatura SDEU se vyvíjela rovněž v otázce, co spadá pod pojem „účinná látka“ ve smyslu čl. 1 písm. b) nařízení DOO ve spojení s čl. 3 písm. b), d) nařízení o DOO. V rozhodnutí *MIT* dospěl SDEU k závěru, že pojem „kombinace účinných látek léčivého přípravku“ nezahrnuje kombinaci dvou látek, z nichž pouze jedna má vlastní terapeutické účinky pro vymezenou indikaci a druhá umožňuje získat lékovou formu léčivého přípravku, která je nezbytná pro terapeutickou účinnost první látky pro tutéž indikaci. Obecněji přitom není výjimečné, aby látky umožňující získat určitou lékovou formu léčivého přípravku měly vliv na terapeutickou účinnost účinné látky, kterou obsahují. V již zmíněném rozsudku *Medeva* se SDEU zabýval rovněž kombinací účinných látek. SDEU uvedl, že DOO lze vydat pro kombinaci dvou účinných látek, která odpovídá kombinaci uvedené ve znění nároků uplatněného základního patentu, pokud léčivý přípravek, jehož registrace byla předložena na podporu žádosti o dodatkové ochranné osvědčení, obsahuje nejen tuto kombinaci dvou účinných látek, nýbrž i další účinné látky.
36. Věc *Bayer CropScience* se týkala přípravků na ochranu rostlin. Otázkou bylo, zda lze udělit DOO na safener, jehož cílem je zabránit škodlivým účinkům účinné herbicidní látky za účelem zvýšení její účinnosti. SDEU vyložil, že pojem účinné látky se pro účely použití příslušného nařízení vztahuje na látky, které vyvolávají vlastní toxický, fyto toxický či fytofarmaceutický účinek. Dle SDEU safenery nacházející se ve složení přípravků na ochranu rostlin jsou určeny k tomu, aby snižovaly toxické účinky, mohou tak zvýšit účinnost přípravku na ochranu rostlin. Konkrétní posouzení účinku však ponechal na předkládacím soudu. S ohledem na skutečnost, že sám SDEU odkazuje ve věci *Bayer CropScience* na judikaturu vztahující se k léčivým přípravkům, je i uvedené rozhodnutí analogicky použitelné na oblast humánních léčivých přípravků.
37. Pojmu účinná látka se věnoval SDEU rovněž v rozsudku *Forsgren*, v němž zopakoval, že pojem „účinná látka“ se vztahuje na látky, které vyvolávají vlastní farmakologický, imunologický či metabolický účinek. Uzavřel, že je nerozhodné, jestli je látka jako účinná uvedena v rozhodnutí o registraci léčivého přípravku. Dodal pak, že vzhledem k tomu, že nařízení o DOO nijak nerozlišuje formu či vazbu látky (zde byla látka v kovalentní vazbě s ostatními látkami), není proto namístě vyloučit z tohoto důvodu vydání DOO pro takovou účinnou látku. Pro účinnou látku, jejíž terapeutické účinky nepatří mezi léčebné indikace, které byly registrovány, ale DOO nelze vydat. Explicitně pak uzavřel, že pojem „účinná látka“ se nevztahuje na adjuvans, stejně jako pojem „kombinace účinných látek“ ve smyslu uvedeného ustanovení se nevztahuje na kombinaci dvou látek, z nichž jedna má vlastní terapeutické účinky, zatímco druhá je adjuvans, který umožňuje zvýšit tyto terapeutické účinky, aniž by sám měl vlastní terapeutický účinek.
38. Konečně ve věci *Abraxis* SDEU dovodil, že pojem „účinná látka“, který umožňuje definovat pojem „výrobek“, se nevztahuje na látku, která nemá vlastní terapeutický účinek a slouží k získání určité lékové formy léčivého přípravku. Tyto úvahy dle něj platí rovněž pro látku, která stejně sehrává úlohu nosiče léčivé látky. Vzhledem k tomu, že takový nosič nemá vlastní terapeutické účinky, nemůže být považován za účinnou látku, třebaže umožňuje účinné látce, s níž je spojen, mít vyšší terapeutickou účinnost.

B. Aplikace teoretických východisek na skutkový stav projednávané věci

39. Výše byly rozebrány jednotlivé rozsudky SDEU, který blíže osvětlil ustanovení čl. 1 a čl. 3 nařízení o DOO. V projednávané věci je mezi stranami sporné, zda jsou v nich uvedené

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

podmínky splněny. Žalobce požádal o DOO na léčivý přípravek HERCEPTIN SC k základnímu patentu s názvem: „Rozpustný hyaluronidázový glykoprotein (sHASEGP), způsob jeho přípravy, použití a farmaceutické kompozice, které ho obsahují.“ HERCEPTIN SC obsahuje kombinaci látek, a to rekombinantní lidskou hyaluronidázu (rHuPH20) a trastuzumab (monoklonální protilátka). Podle žalovaného je však rHuPH20 pouze pomocnou látkou (nikoliv látkou účinnou) a trastuzumab jakožto účinná látka do rozsahu ochrany základního patentu nespadá.

i. Podmínka čl. 3 písm. a) nařízení o DOO

40. Soud se v první řadě zaměřil na posouzení otázky, zda je trastuzumab chráněn základním patentem. Jak uvedl již žalovaný, přičemž žalobce uvedené nerozporoval, trastuzumab není v popisu základního patentu ani v jeho nárocích uveden výslovně.

41. Základní patent CZ/EP 2163643 obsahuje nezávislé patentové nároky 1, 5 a 12, přičemž v žádosti uváděné nároky jsou následujícího znění:

„21. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoliv z nároků 19 nebo 20 pro použití při léčení nádoru, přičemž nádorem je rakovina prsu.

20. Farmaceutická kompozice podle nároku 19 pro použití při léčení nádoru, přičemž protilátkou je monoklonální látka.

19. Farmaceutická kompozice podle nároku 18 pro použití při léčení nádoru, přičemž protirakovinným činidlem je protilátka.

18. Farmaceutická kompozice podle nároku 12 pro použití při léčbě nádoru, přičemž kompozice dále obsahuje protirakovinné činidlo vybrané z chemoterapeutika, protilátky, peptidu, vektoru genové terapie, viru nebo molekuly DNA.

12. Farmaceutická kompozice obsahující důkladně purifikovaný hyaluronidázový polypeptid podle kteréhokoliv z nároků 1-4.“

42. Z patentových nároků 1 až 4 základního patentu je znění nezávislého patentového nároku 1 následující:

„1. Důkladně purifikovaný hyaluronidázový polypeptid, ve kterém: polypeptid obsahuje alespoň jednu cukernou skupinu, která je kovalentně vázaná k asparaginovému (N) zbytku polypeptidu; polypeptid je neutrálně aktivní; polypeptid obsahuje sekvenci aminokyselin, která má alespoň 98% aminokyselinovou sekvenci identitu se sekvencí aminokyselin uvedenou jako aminokyselin 1-448 SEK. ID Č 4; a polypeptid je rozpustný.“

43. Z uvedeného vyplývá, že trastuzumab není uveden v patentových nárocích základního patentu doslovně ani svou strukturou. Jak ale vyplývá z výše uvedené judikatury SDEU, taková skutečnost ještě nutně nebrání vydání DOO na zmíněnou účinnou látku za podmínky, že lze na základě patentových nároků, vykládaných mj. s ohledem na popis vynálezu a protokol o jeho výkladu, konstatovat, že se tyto patentové nároky *sice implicitně, ale nevyhnutelně a specifickým způsobem* týkají předmětné účinné látky. Výrobek může být v některém z patentových nároků popsán funkční definicí. Odborník jej ale musí být schopen specificky identifikovat ve světle veškerých informací zveřejněných tímto patentem na základě svých obecných znalostí v dané oblasti ke dni podání přihlášky nebo ke dni vzniku práva přednosti základního patentu a stavu techniky k tomuto dni.

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

44. Seznam monoklonálních protilátek schválených EMA a FDA z roku 2013 (důkaz B1), který je založen ve správním spise, uvádí, že účinnou látkou HERCEPTINU pro indikaci rakoviny prsu je trastuzumab, který byl Evropskou lékovou agenturou schválen v roce 2000 a FDA v roce 1998. Datum práva přednosti základního patentu rozhodného v nynější věci připadá na 5. 3. 2003. Trastuzumab byl tedy znám již před vznikem práva přednosti základního patentu chránícího rekombinantní lidskou hyaluronidázu a její farmaceutické kompozice. Otázkou zůstává, zda by jej byl odborník schopen specificky identifikovat ve světle veškerých informací zveřejněných tímto patentem (a na základě svých obecných znalostí v dané oblasti). Tedy zda trastuzumab vyplývá sice implicitně, ale nevyhnutelně a specifickým způsobem z patentových nároků s ohledem na popis vynálezu.
45. Z obsahu základního patentu v dané věci vyplývá, že patentový nárok 19 uvádí farmaceutickou kompozici pro použití při léčení nádoru, v níž je protinádorovým činidlem protilátka, kterou je dle nároku 20 monoklonální protilátka, jež je popsána v nároku 21 svojí funkcí, tj. použitím chráněné farmaceutické kompozice při léčení rakoviny prsu.
46. Popis základního patentu v odstavci 0458 uvádí, že „*sHASEGP jsou vhodné pro účely efektivnějšího pronikání chemoterapeutických látek do pevných nádorů. sHASEGP mohou být injektovány do nádorů společně s protirakovinnými látkami nebo intravenózně u diseminovaných forem rakovin nebo obtížně dosažitelných nádorů. Protirakovinnou látkou může být chemoterapeutikum, protilátka, peptid nebo vektor genové terapie, virus nebo DNA. Dále mohou být sHASEGP použity k odvedení nádorových buněk do cirkulujícího bloku za účelem zvýšení citlivosti u nádorů dříve odolných vůči chemoterapii, které získaly rezistenci vůči rozmanitým lékům St Croix et al Cancer Lett 1998 Sep 11; 131(1): 35-44). sHASEGP se též používají ke zvýšení dodávky biologických látek, jako například monoklonálních protilátek, cytokinů a dalších léčiv k nádorům, které akumulují glykosaminoglykany.*“ (zvýraznění doplněno)
47. Jestliže je trastuzumab monoklonální protilátkou používanou pro léčbu rakoviny prsu, přičemž patentové nároky uvádí, že se vztahují na farmaceutickou kompozici při léčení rakoviny prsu, kde protilátkou je monoklonální protilátka, potom lze konstatovat, že se nároky týkají i trastuzumabu (srov. rozhodnutí SDEU ve věci *Royal Pharma*). Ten je uveden sice implicitně, ale funkční definici základního patentu vyhovuje (jakkoli jde o definici obecnou, z níž nelze přímo dovodit právě látku trastuzumab či její konkrétní složení). Otázkou tak zůstává, zda jej mohl odborník *specificky* identifikovat ve světle veškerých informací zveřejněných tímto patentem na základě svých obecných znalostí v dané oblasti ke dni podání přihlášky nebo ke dni vzniku práva přednosti základního patentu a stavu techniky k tomuto dni.
48. Žalobce přitom tvrdil, že z přílohy B1 vyplývá, že jedinou a zcela první monoklonální protilátkou schválenou pro léčbu rakoviny prsu před datem priority základního patentu 5. 3. 2003 byl trastuzumab. Dle žalobce musí být tato skutečnost považována za součást běžných všeobecných znalostí odborníka. Soud musí v tomto ohledu přisvědčit žalobci, že z uvedeného Seznamu vyplývá, že trastuzumab byl k datu přednosti základního patentu první schválenou cílenou monoklonální protilátkou pro léčbu rakoviny prsu. Tato skutečnost je dohledatelná i z veřejně dostupných zdrojů (např. <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/01/05.pdf>). V současné době existují i jiné monoklonální protilátky používané pro léčbu rakoviny prsu, ty byly nicméně schváleny až po roce 2003.

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

49. Žalovaný k tomu uvedl, že stav techniky k datu práva přednosti zahrnuje všechny veřejně dostupné prameny informací, nejen registrační údaje o látkách již schválených příslušnými povolovacími institucemi k uvedení na trh a k prodeji (v průběhu ústního jednání pak předložil podklady k prokázání toho, že před datem práva přednosti základního patentu existovala – přinejmenším v režimu patentových žádostí – řada monoklonálních protilátek určených k léčbě rakoviny prsu). Přestože je toto tvrzení obecně správné, žalovaného podle soudu nezbavovalo povinnosti zabývat se „stavem techniky“ s ohledem na možnost identifikace konkrétní monoklonální protilátky, a to již ve správním řízení. Tvrzení, že vymezení této látky v patentových nárocích i popisu patentu je zcela obecné a může zahrnovat řadu monoklonálních protilátek, by jistě nebylo dostatečné, pokud by v rozhodné době a za daného stavu techniky existovala jen jediná monoklonální protilátka, jež by odpovídala patentovým nárokům a byla odborníkem identifikovatelná.
50. Žalobce ve správním řízení předložil relevantní podklady k prokázání toho, že trastuzumab byl první a v rozhodné době jedinou „povolenou“ monoklonální látkou určenou k léčbě rakoviny prsu. Je přitom logické, že pro léčbu onemocnění jsou používány primárně látky schválené příslušnými institucemi (s výjimkou např. klinických studií). Jestliže jakožto monoklonální protilátka byl k datu práva přednosti základního patentu pro léčbu rakoviny prsu schválen pouze trastuzumab (což důkazy předložené žalovaným teprve v průběhu soudního řízení v reakci na žaobní argumentaci samy o sobě jednotlivě ani v jejich vzájemné souvislosti a ve spojení s jinými skutkovými poznatky nevyvrátily), lze předpokládat, že by odborník ze základního patentu dovodil primárně právě jej. To samozřejmě nevede k jednoznačnému závěru, že by byl schopen identifikovat pouze trastuzumab (a žádnou jinou, byť experimentální protilátku), nicméně žalovaný nijak podrobněji nezkoumal, jestli v dané době existovaly i jiné monoklonální protilátky (podklady v tomto směru předložil až v řízení před soudem), čímž dle soudu pochybil. Soud jinými slovy hodnotí jako nedostatečné, pokud by měl být závěr, že trastuzumab nespadá pod rozsah patentových nároků, činěn jen na základě jejich obecného znění (jak činil zejména prvostupňový orgán).
51. Předseda Úřadu pak ovšem v této souvislosti akcentoval i skutečnost, že jedinou účinnou látkou přípravku HERCEPTIN je trastuzumab, na nějž patentové nároky primárně jistě nemíří. Vzhledem k tomu, že s tímto závěrem se soud ztotožnil, nepovažoval za nutné napadené rozhodnutí rušit a věc jen kvůli tomuto dílčímu pochybení vracet žalovanému (k dalšímu posouzení stavu techniky k datu práva přednosti základního patentu), neboť by takové nové posouzení této otázky nebylo s to z dále rozvedených důvodů na meritorním závěru ničeho změnit. Relevance této otázky pro rozhodnutí ve věci totiž závisí na posouzení druhé rozhodné otázky, a to zda rekombinantní lidská hyaluronidáza společně s trastuzumabem tvoří ve smyslu patentových nároků kombinaci účinných látek (patentové nároky se přitom týkaly právě hyaluronidázy, nikoli samostatně látky trastuzumab). Pokud by byl jedinou účinnou látkou přípravku HERCEPTIN právě trastuzumab, byly by jakékoliv shora učiněné závěry soudu nerozhodné. V takovém případě by ostatně též nebylo možné považovat kombinaci hyaluronidázy a trastuzumabu za výrobek odlišný od výrobku obsahujícího čistě trastuzumab a nejednalo by se tak o první registraci výrobku ve smyslu čl. 3 písm. d) nařízení o DOO
- ii. *Podmínka dle čl. 1 písm. b) nařízení DOO a čl. 3 písm. b), d) nařízení o DOO*
52. Podmínky stanovené v čl. 3 nařízení o DOO musí být tedy splněny kumulativně – v každém případě musí být splněn předpoklad, že se jedná o léčivý přípravek obsahující

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

účinnou látku, resp. kombinaci účinných látek. Ve světle judikatury SDEU je proto nezbytné, aby byl účinnou látkou v přípravku HERCEPTIN SC nejen trastuzumab, ale i rekombinantní lidská hyaluronidáza (potažmo aby se jednalo o kombinaci účinných látek).

53. Podle žalovaného rHuPH20 sice vykazuje enzymatický účinek na hypodermis, nicméně ve smyslu terapeutické indikace léčivého přípravku HERCEPTIN SC jde o pomocnou látku, výrazně usnadňující po subkutánním podání distribuci trastuzumabu v séru pacienta jako účinné látky pro léčbu metastatického karcinomu prsu.
54. V popisu základního patentu v odstavci 0372 je uvedeno, že „*zde poskytnuté sHASEGP polypeptidy mohou být například použity jakožto dopravní nebo „rozšiřovací“ látka v kombinaci s druhou aktivní složkou, jako například terapeuticky účinnou látkou, zahrnující, aniž by to bylo limitující, léčivo nebo proléčivo, aby usnadnily dopravení nebo zvýšení aktivity druhé aktivní složky.*“
55. V odstavci 0447 je dále uvedeno, že „*(h)yaluronidázy hovězího a bakteriálního původu byly též použity jakožto „rozváděcí látka“, která má zvýšit aktivitu chemoterapeutik a/nebo dostupnost nádorů pro chemoterapeutika (Schuller et al., 1991, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 32:173, abstrakt č. 1034; Czejka et al., 1990, Pharmazie 45:H.9). Kombinovaná chemoterapie s hyaluronidázou je účinnou léčbou řady typů rakovin zahrnujících rakovinu močového měchýře (Horn et al., 1985, J. Surg. Oncol. 28:304-307), spinobazocelulárního karcinomu (Kobno et al., 94, J. Cancer Res. Oncol. 120:293-297), rakoviny prsu (Beckenlehner et al., 1992, J. Cancer Res. Oncol. 118:591-596), a rakoviny gastrointestinálního traktu (Scheithauer et al., 1988, Anticancer Res. 8:391-396). Hyaluronidáza je účinná jakožto samostatná terapeutická látka při léčbě rakoviny mozku (gliomas) (PCT publikovaná přihláška č. WO88/02261, publikovaná 7. dubna 1988) Podávání hyaluronidázy též zvyšuje citlivost nádorů slinivky břišní, žaludku, tlustého střeva, vaječníků a prsu, které byly dříve rezistentní vůči chemoterapii, (Baumgartner et al., 1988, Reg. Cancer Treat. 1:55-58; Zanker et al., 1986, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 27:390). Naneštěstí kontaminanty a jiný než lidský původ těchto hyaluronidáz má za následek anafylaktické reakce.*“ Z odstavce 0448 se podává, že „*(k)romě jejich nepřímých protirakovinných účinků má hyaluronidáza pocházející z dobytka přímé protirakovinné účinky. Hyaluronidáza zabraňuje růstu nádorů transplantovaných do myši (De Maeyer et al., 1992, Int. J. Cancer 51:657-660) a inhibuje tvorbu nádorů po vystavení karcinogenům (Pawlowski et al., 1979, Int. J. Cancer 23:105-109; Haberman et al., 1981, Proceedings of the 17th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Washington, D.C., 22:105, abstrakt č. 415).*“
56. Z popisu základního patentu nelze dle soudu vyvodit, že by rekombinantní lidská hyaluronidáza měla vlastní terapeutické účinky a že by základní patent takové účinky předpokládal (tím spíše tomu tak není přímo ve vztahu k léčbě rakoviny prsu). Naopak z popisu vyplývá, že je hyaluronidáza primárně používána jako „rozšiřovací látka“, tedy jako látka, která má pouze dopravit terapeuticky účinnou látku. V popisu základního patentu není na žádném místě uvedeno, že by samotná rekombinantní lidská hyaluronidáza měla vlastní terapeutické účinky při léčbě rakoviny prsu. V popisu patentu se hovoří o hyaluronidáze hovězího a bakteriálního původu a jejich případných přímých účincích, nicméně se nejedná o hyaluronidázu lidského původu. Jak je kromě toho uvedeno, jiný než lidský původ těchto hyaluronidáz má za následek anafylaktické reakce.
57. Ze znění samotného patentu rovněž vyplývá, že rekombinantní lidská hyaluronidáza má být používána v kombinaci s jinými látkami, např. jako dopravní či rozváděcí látka. Jak

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

například uvádí odstavec 0371 „(n)ejvhodnější cesta podání bude záviset na zamýšleném použití, jako například použití jakožto dopravní látky, která má usnadnit subkutanní dopravení tekutin, používaných ke snížení nitroočního tlaku v očích pacientů trpících zeleným zákalem, kteří dostávají viskoelastické látky, nebo použití jakožto „rozváděcí látka“ zvyšující aktivitu chemoterapeutik, a oblasti zájmu, jako například příslušném vnitřním orgánu, růst nádoru, intraokulární kavitě a pokožce.“ Soud nerozporuje, že rekombinantní lidská hyaluronidáza může zvyšovat terapeutické účinky účinných látek. Rozhodovací praxe SDEU (srov. rozhodnutí ve věci *MIT a Forsgren*) nicméně jasně stanoví, že „kombinace účinných látek“ se nevztahuje na kombinaci dvou látek, z nichž jedna je účinnou látkou, která má vlastní terapeutické účinky, zatímco druhá pouze umožňuje zvýšit tyto terapeutické účinky, aniž by sama měla vlastní terapeutický účinek. Právě o takovou situaci se však z dále rozvedených důvodů jednalo v nyní posuzované věci.

58. Je třeba zmínit, že žalobce doložil i posudek dr. T., který soud provedl k důkazu. V uvedeném dokumentu je vycházeno např. z článku od autora Schustera a kol. „*Hyaluronidase reduce human breast cancer xenografts in SCID mice*“, který byl doložen již v rámci rozkladu. Dr. T. dochází k tomu, že tvrzení autorů je důkazem toho, že tito autoři již demonstrovali terapeutický účinek hyaluronidázy na buňkách rakoviny prsu *in vitro* (u geneticky modifikovaných myši). Uvádí, že autoři v části „diskuze“ na straně 196 uvedeného článku tvrdí, že „*hyaluronidáza byla použita jako pomocná látka při léčbě rakoviny chemoterapeutickými látkami. Předpokládali usnadnění penetrace a snížení tlaku intersticiální tekutiny, což umožní léčivům proti rakovině dostat se ke zhoubným buňkám. Jak zde bylo ovšem dokázáno, ke zmenšení tumorů může dojít i bez chemoterapeutických léků, což naznačuje, že hyaluronidáza má vlastní protirakovinné účinky.*“ Posudek dále vychází z článku od autora Osgood a kol. „*Pegylated recombinant human hyaluronidase PH20 enhance cetuximab in BxPC-3/HAS3 human pancreatic cancer xenografts*“, který byl k rozkladu přiložen jako příloha č. B3. Dle autora posudku z článku vyplývá, že samotná PEGPH20 a samotný CET inhibovaly růst tumoru. Jednalo se o studii na myších, které byly naočkovány buňkami rakoviny slinivky. Osgood dle T. uvádí, že hyaluronidáza zesiluje protitumorový účinek monoklonálních protilátek, například cetuximabu. Osgood dle něj hovoří o „následném“ protitumorovém účinku monoklonální protilátky cetuximab. Stejně výsledky má popisovat práce Sourathy a kol. nazvaná „*PO-298 Pegylated recombinant human hyaluronidase PH20 (PEGP20) increase tumour uptake and efficacy of cetuximab in human pancreatic cancer xenograft model*“.
59. Práce Thompson a kol. má uvádět, že opakované podávání samotné pegylované rHuPh20 (PEGPH20) u několika zvířecích modelů s xenoštěpovými tumory (včetně prsních tumorů 4T1) vyskytujícími se u všech z nich vedlo k významné inhibici růstu tumorů. V článku Jacobetze a kol. se uvádí, že autoři provedli studie u geneticky upraveného modelu myši, který demonstruje, že pegylová rekombinantní lidská hyaluronidáza PH20 znovu rozšiřuje krevní řečiště duktálního adenokarcinomu slinivky a zvyšuje akumulaci chemoterapeutických činidel. Jacobetz a kol. uvádějí, že při podávání PEGPH20 s gemcitabinem dochází k synergii. Posudek odkazuje na další odborné články, na jejichž základě T. dochází k závěru, že samotná rekombinantní lidská hyaluronidáza může mít terapeutický účinek omezující růst tumoru. Bahn a kol. dle něj kupříkladu tvrdí, že PEGPH20 dokáže sama inhibovat růst tumoru u zvířecího modelu s trojitě negativní rakovinou prsu s vysokým obsahem nahromaděného hyaluronanu. Vědecký článek od Chena a kol. nazvaný „*Expression of W domain-containing oxidoreductase WOX1 in the developing murine nervous system*“ uvádí, že hyaluronidáza PH20 zvyšuje výskyt WOX1,

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

proapoptické bílkoviny potlačující tumory. Huang a kol. měli zase dokázat, že rekombinantní lidská hyaluronidáza blokuje interakci hyaluronanu s antigenem CD44, která se podílí na aktivaci a oběhu lymfocytů, krvetvorbě a metastázování. Protizánětlivé účinky rekombinantní lidské hyaluronidázy má rovněž potvrzovat článek od Ma a kol.

60. T. uzavírá, že podle jeho přesvědčení má rekombinantní lidská hyaluronidáza vlastní terapeutický účinek při léčbě rakoviny prsu, protože blokuje interakci hyaluronan-CD44 a zvyšuje výskyt proapoptického genu WOX1, tudíž je účinnou látkou. T. dále s odkazem na G. Frosta (jeho odborný článek byl přilžen jako důkaz B2) uvádí, že hyaluronidáza upravuje rovněž fyziologické funkce extracelulární matrice a má vlastní farmakologický, imunologický nebo metabolický účinek relevantní pro rakovinu prsu.
61. Podle soudu ovšem z výše uvedeného důkazu nelze jednoznačně dovodit, zda má rekombinantní lidská hyaluronidáza v kombinaci s trastuzumabem při léčbě rakoviny prsu sama o sobě vlastní farmakologický, imunologický či metabolický účinek (tato otázka je přitom otázkou právní, samotný závěr odborníka není pro soud v tomto směru relevantní, relevantní mohou být jen jím předestřené odborné východiska). Jak vyplývá z výše uvedené judikatury Soudního dvora, DOO lze udělit pouze na účinnou látku či kombinaci účinných látek. Terapeutický účinek přitom musí být zřejmý a musí se vztahovat k léčebné indikaci předmětného přípravku. Uvedený posudek vychází z již zmíněných odborných článků. Odborné články ani posudek ale nereagují na pojetí rekombinantní lidské hyaluronidázy v projednávaném případě, tj. v podobě rekombinantní lidské hyaluronidázy jako pomocné látky při boji s rakovinou prsu, resp. pokud tak v některých případech činí, zůstávají v tomto pouze v rovině potenciálních účinků. Ani z jedné z odborných publikací použitých ve zmíněném posudku nevyplývají naprosto zřejmé poznatky o tom, že by rekombinantní lidská hyaluronidáza měla sama o sobě vlastní terapeutické účinky při léčbě rakoviny prsu u lidí, pokud je používána v kombinaci s trastuzumabem. Dle soudu byla doložena pouhá možnost, že by rekombinantní lidská hyaluronidáza mohla mít potenciálně vlastní terapeutické účinky, což však nedokládá, že rekombinantní lidská hyaluronidáza takové terapeutické účinky v projednávaném případě skutečně má. Pouze v takovém případě by přitom bylo možno o naplnění klíčové podmínky vydání dodatkového ochranného osvědčení uvažovat. Pokud má posudek dokládat, že hyaluronidáza pomáhá zvýšit terapeutické účinky jiné látky, to (jak uvádí soud níže) samo o sobě nepostačuje.
62. Žalobce tedy nepředložil důkaz, který by s jistotou svědčil o tom, že se jedná o účinnou látku. Kromě toho, jak znění patentových nároků, tak rozhodnutí o registraci (Souhrn údajů o výrobku, předložené žalobcem jako důkaz B5) samy o sobě argumentaci žalobce zpochybňují, neboť rekombinantní lidskou hyaluronidázu popisují jako pomocnou látku. Byl to sám žalobce, kdo rekombinantní lidskou hyaluronidázu již v rámci vymezení patentových nároků označoval za látku pomocnou (dopravní), přičemž vlastní podstata (přínos) jeho vynálezu, jak správně zdůraznil již předseda Úřadu, spočívala právě v nalezení pomocné látky, nikoli v nalezení protirakovinného léčiva. Nelze také opomínat, že HERCEPTIN SC (HERCEPTIN 600) byl registrován jakožto léčivý přípravek obsahující účinnou látku trastuzumab, kde rekombinantní lidská hyaluronidáza je pouze látkou pomocnou (viz též bod 6.1 Souhrnu údajů o přípravku), přičemž přesně v tomto duchu je vymezena i funkce hyaluronidázy v léčivu (viz bod 5.1, kde je uvedeno, že hyaluronidáza je enzym používaný k vyšší disperzi a absorpci souběžně podaného léku). To jen potvrzuje závěry soudu uvedené výše, tj. že hyaluronidáza nemá sama ani v kombinaci

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

s trastuzumabem vlastní terapeutické účinky odpovídají tomu, jaká je léčebná indikace přípravku HERCEPTIN SC.

63. Co se týče rozsudku Vrchního soudu v Madridu, z českého překladu se podává, že španělský soud s odkazem na Vademecum (španělský katalog léčivých přípravků) a posudek dr. T. (konkrétně pak studii Frosta) vycházel z toho, že hyaluronidáza zlepšuje disperzi a difuzi léčivého přípravku (rozuměj trastuzumabu). Soud přitom dovodil, že látka má „*vlastní terapeutické účinky, pokud sama poskytuje příznivé výsledky při léčbě onemocnění, pokud pomáhá jinému výrobku při provádění jeho vlastní funkce, což je dle znaleckého posudku funkce hyaluronidázy při inhibování růstu tumoru, protože umožňuje akumulaci chemoterapeutických činidel, tedy funkci, kterou nevykonává samotná monoklonální protilátka trastuzumab, z čehož vyplývá, že spojení těchto dvou látek musí být považováno za účinnou látku léčivého přípravku pro účely žádosti o DOO.*“ Vrchní soud v Madridu tedy považuje kombinaci trastuzumabu a rekombinantní lidské hyaluronidázy za kombinaci účinných látek. Přestože by mělo být nařízení o DOO vykládáno ve všech členských státech obdobně, není zdejší soud závěry Vrchního soudu v Madridu nijak vázán (nehledě na to, že soud ve Francii v související věci rozhodl rozdílně, jak vyplynulo z provedeného dokazování). Se závěry španělského soudu se zdejší soud nemohl z níže rozvedených důvodů ztotožnit.
64. Judikatura SDEU jasně stanoví, že účinná látka musí mít vlastní terapeutické účinky, přičemž látka, která pouze umožňuje zvýšit terapeutické účinky jiné účinné látky (aniž by sama měla vlastní terapeutický účinek), sama účinnou látkou není (srov. rozsudek SDEU ve věci MIT či Forsgren a další). Stejně tak účinnou látkou není látka, která nemá vlastní terapeutický účinek, ale slouží k získání určité lékové formy léčivého přípravku. Látky mající úlohu nosiče (obdobně dispenseru) léčivé látky proto nemohou být považovány za účinnou látku ve smyslu čl. 1 písm. b) nařízení o DOO, třebaže umožňují účinné látky, s níž jsou spojeny, mít vyšší terapeutickou účinnost (srov. rozsudek SDEU ve věci Abrisaxis). Zdejší soud proto nesouhlasí se závěrem Vrchního soudu v Madridu, že je látka účinnou látkou, pokud pomáhá jinému výrobku při provádění jeho vlastní funkce. Byť soud souhlasí s tvrzením, že rekombinantní lidská hyaluronidáza pomáhá zvýšit terapeutickou účinnost trastuzumabu (vliv enzymatické látky jako je hyaluronidáza na propustnost tkáně, případně disperzi účinné látky žalobce osvědčil a žalovaný ani tyto skutečnosti nečinil spornými), nevede to k závěru o tom, že je sama účinnou látkou (nejde zde přitom ani o situaci, že by hyaluronidáza zabraňovala škodlivým vlivům účinné látky, jako tomu bylo ve věci Bayer CropScience). Vrchní soud v Madridu vycházel z posudku zpracovaného dr. T., jak ale zdejší soud již výše uvedl, z uvedeného posudku nevyplývá jasně a nepochybně, že má rekombinantní lidská hyaluronidáza sama o sobě vlastní terapeutické účinky (španělský soud nadto fakticky ani nevycházel z tvrzení znalce o vlastním terapeutickém účinku, ale dovodil jej z povahy pomocné funkce rekombinantní lidské hyaluronidázy z hlediska zlepšení průniku látky tkání). Soud pouze nad rámec podotýká, že proti rozsudku Vrchního soudu v Madridu bylo možné podat opravný prostředek, tj. nemuselo se jednat o poslední rozhodnutí v dané věci. Zdejší soud přitom nedohledal informace o tom, zda byl takový prostředek podán, zda o něm bylo případně rozhodnuto a jakým způsobem.
65. Konečně, pokud jde o žalobcem odkazovanou studii BO22227, v níž byl porovnáván přípravek podáván intravenózně (HERCEPTIN 150) a subkutánně (tj. HERCEPTIN 600 obsahující i hyaluronidázu), soud nepochybně, že tato studie (zachycena v Souhrnu

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

údajů o přípravku na str. 50) dospívá k závěru o vyšší účinnosti v případě subkutánního podání přípravku. Podotýká však, že primárním cílem studie bylo vyloučení non-inferiority (nižší účinnosti) subkutánního podání, nikoli zkoumání vlivu hyaluronidázy. Shrnutí studie nijak nenaznačuje, že by vyšší účinnost o přibližně 5 % jakkoli souvisela právě s hyaluronidázou. Zjištění odchylka mohla souviset právě i s formou podání a s tím související pomocnou rolí hyaluronidázy. Jinými slovy tak danou studii nelze osvědčit jako důkaz vlastních terapeutických účinků hyaluronidázy, ale pouze vyšší účinnosti HERCEPTINU podávaného subkutánně.

66. Jelikož soud stejně jako žalovaný shledal, že kombinace trastuzumabu a rekombinantní lidské hyaluronidázy není kombinací účinných látek, resp. že rekombinantní lidská hyaluronidáza není účinnou látkou, a nejedná se proto o výrobek ve smyslu čl. 1 písm. b) nařízení DOO, nebyly splněny podmínky pro udělení DOO léčivému přípravku HERCEPTIN SC.
67. S ohledem na uvedené potom není relevantní námitka týkající se toho, zda bylo komerční využití HERCEPTINU odloženo o nezbytnou dobu k získání registrace, či nikoliv. Soud k tomu pouze podotýká, že otázky Evropské lékové agentury se týkaly, jak uvádí sám žalobce, dávkování a bezpečnosti rekombinantní lidské hyaluronidázy, nikoliv jejich případných terapeutických účinků. Případné zaměření Evropské lékové agentury i na hyaluronidázu podle soudu v žádném případě neimplikuje, že by snad příslušná agentura potvrdila její vlastní terapeutické účinky.

VIII. Závěr a náklady řízení

68. S ohledem na všechny shora uvedené skutečnosti shledal Městský soud v Praze žalobu nedůvodnou, a proto ji podle § 78 odst. 7 s. ř. s. zamítl.
69. O náhradě nákladů řízení soud rozhodl podle § 60 odst. 1 s. ř. s., podle něhož nestanoví-li tento zákon jinak, má účastník, který měl ve věci plný úspěch, právo na náhradu nákladů řízení před soudem, které důvodně vynaložil proti účastníkovi, který ve věci úspěch neměl. Žalobce ve věci úspěšný nebyl, a proto nemá právo na náhradu nákladů řízení. Žalovanému, kterému by jinak jakožto úspěšnému účastníku řízení právo na náhradu nákladů řízení příslušelo, soud náhradu nákladů řízení nepřiznal, neboť mu nad rámec jeho běžné administrativní činnosti žádné náklady nevznikly.

Poučení:

Proti tomuto rozhodnutí lze podat kasační stížnost ve lhůtě dvou týdnů ode dne jeho doručení. Kasační stížnost se podává ve dvou (více) vyhotoveních u Nejvyššího správního soudu, se sídlem Moravské náměstí 6, Brno. O kasační stížnosti rozhoduje Nejvyšší správní soud.

Lhůta pro podání kasační stížnosti končí uplynutím dne, který se svým označením shoduje se dnem, který určil počátek lhůty (den doručení rozhodnutí). Připadne-li poslední den lhůty na sobotu, neděli nebo svátek, je posledním dnem lhůty nejbližší následující pracovní den. Zmeškání lhůty k podání kasační stížnosti nelze prominout.

Kasační stížnost lze podat pouze z důvodů uvedených v § 103 odst. 1 s. ř. s. a kromě obecných náležitostí podání musí obsahovat označení rozhodnutí, proti němuž směřuje, v jakém rozsahu a z jakých důvodů jej stěžovatel napadá, a údaj o tom, kdy mu bylo rozhodnutí doručeno.

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.

V řízení o kasační stížnosti musí být stěžovatel zastoupen advokátem; to neplatí, má-li stěžovatel, jeho zaměstnanec nebo člen, který za něj jedná nebo jej zastupuje, vysokoškolské právnické vzdělání, které je podle zvláštních zákonů vyžadováno pro výkon advokacie.

Soudní poplatek za kasační stížnost vybírá Nejvyšší správní soud. Variabilní symbol pro zaplacení soudního poplatku na účet Nejvyššího správního soudu lze získat na jeho internetových stránkách: www.nssoud.cz.

Praha 13. června 2022

Mgr. Martin Lachmann v. r.
předseda senátu

Shodu s prvopisem potvrzuje P. F.