

Az európai kutatóhatóságok (harmonikus) együttműködése – fókuszban a VSZI és az EPO

MIE 2023.05.12.



Harmonizációs eljárás



Harmonizációs ügyek 4 év alatt az alábbi területeken (HIPO):

Mechanika

Gyógyszeripar (C07D, A61K)

Éles PCT ügyek, melyekben az EPO kutatóhatóságként jár el

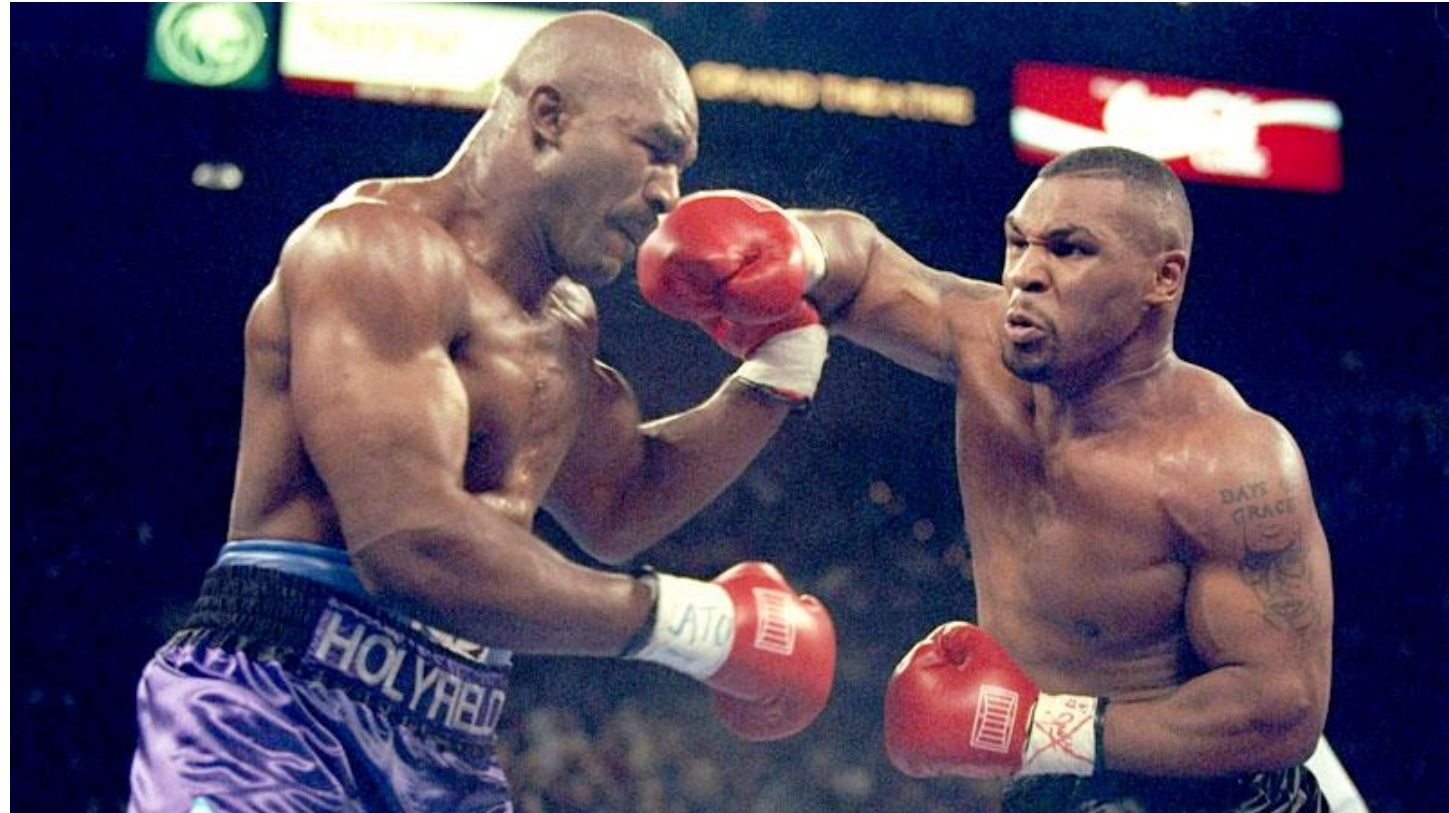
Az ügyek a 4 tagország hivatali közt oszlanak meg

Függetlenül SR+WO-t készít az EPO (normál ügymenet szerint) és a VPI közzététel előtt

Az eredményeket összehasonlítják, statisztika készül és konklúzió

Egy közösen kiválasztott ügyet részletekbe menően elemeznek

Tyson és Holyfield nem küzdöttek egymással, csupán harmonizálták az álláspontjukat a világbajnok személyét illetően...

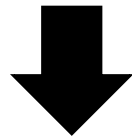


C07D, A61K jellegzetességek



Gyógyszeripari (C07D, A61K) jellegzetességek:

A bejelentés tárgya, maga a megoldás általában jól azonosítható
Igen nagy teljesítőképességű adatbázisok (Reaxys, CA)
Nagymértékben harmonizált módszertan és jogszabályok



Várható a nagy átfedés az eredmények közt
Vagy mégsem!?

Azért vegyületeknél az igen tág és határozatlan oltalmi kör probléma lehet..
És rendszerint az is

Plusz az a néhány mikrogramm különbség az elbíráló megközelítésében

Statisztika számszerűsíti az átfedést a felhozott dokumentumok és..
A WO-ban levont következtetések terén

Minimális, lényegtelen különbségek is megjelennek

Torzul a statisztika

Kevés elemzés történik mélységében

Nehéz releváns konklúziót levonni

Az EPO elemzése szerint – amit megerősít a saját tapasztalatunk is – az EPO nem szívesen támadja csak a feltalálói tevékenységet, kétség esetén mindenképp újdonságrontó dokumentum felhozására törekszik

Eredmények



Azért néhány dolgot érdemes megemlíteni:

4 év alatt (2018-2022) 16 db C07D és A61K ügy került feldolgozásra
Ebből 12-ben (75%) lényegében azonos végső konklúzió született a WO-ban
4 esetben jelentősen eltérő vélemény született
A 4-ből kettő részletes bemutatásra kerül

Amit nem mutatunk be:

1 esetben a VPI szerkezetkutatása újdonságrontó vegyületet hozott fel, mely az EPO kutatása során nem merült fel

1 esetben a VPI nem találta feltalálóinak egy ismert vegyület dozírozásához kapcsolódó alkalmazását, miközben az EPO igen (mindkét álláspont indokolható)

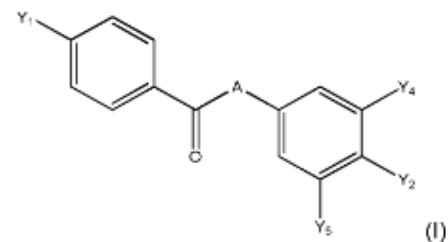
1. Eset, igénypont

Röviden: (I) általános képletű vegyületből –
ami lehet elafibranor - és
ACC inhibitorból álló kombináció.

Gyulladások, fibrózis ellen hatásos.

1. A combination product comprising:

5 (i) a compound of formula (I), a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof:



in which:

Y1 represents a halogen, a Ra, or Ga-Ra group;

10 A represents a CH=CH or a CH2-CH2 group;

Y2 represents a Gb-Rb group;

Ga and Gb, identical or different, represent an atom of oxygen or sulfur;

Ra represents a hydrogen atom, an unsubstituted (C1-C6)alkyl group, a (C6-C14)aryl group or a (C1-C6)alkyl group that is substituted by one or more halogen atoms, a (C1-C6)alkoxy or a (C1-C6)alkylthio group, (C3-C14)cycloalkyl groups, (C3-C14)cycloalkylthio groups or heterocyclic groups;

Rb represents a (C1-C6)alkyl group substituted by at least a -COORc group, wherein Rc represents a hydrogen atom, or a (C1-C6)alkyl group that is substituted or not by one or more halogen atoms, (C3-C14)cycloalkyl groups, or heterocyclic groups; and

20 Y4 and Y5, identical or different, representing a (C1-C6)alkyl group that is substituted or not by one or more halogen atoms, (C3-C14)cycloalkyl groups or heterocyclic groups.

and

25 (ii) an ACC inhibitor.

2. The combination product according to claim 1, wherein component (i) is elafibranor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

1. Eset, VPI álláspont



D1: WO 2016112305 A1 (NIMBUS APOLLO INC. [US/US]), ACC inhibitorok, azonos indikációval, kombinálhatók rengeteg mindennel, többek közt elafibrannal is

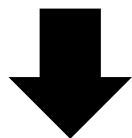
Nincs klinikai, biológiai adat, az ACC inhibitor van konkretizálva, dózisok, formulázási módok vannak példaként megemlítve

D2: WO 2004005233 A1 (GENFIT [FR/FR]) : elafibrannal feltárva, mint PPAR α/δ agonista, kombinációk nincsenek konkrétan megemlítve

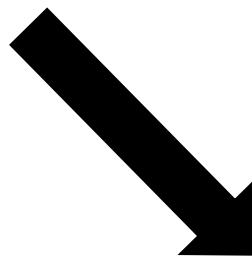
1. Eset, VPI álláspont



A D1-ben ugyan az oltalmi körbe beleesik az igényelt kombináció, de példaszerűen nincs feltárva

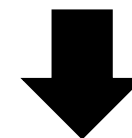


Kiválasztás a D1 dokumentumból

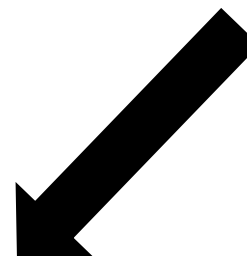


A bejelentés tárgya új

A D2-ben nincs feltárva kombináció



A D2 nem újdonságrontó



A bejelentés tárgya új

1. Eset, VPI álláspont

Feltalálói tevékenység:

Az elafibránor szinergikus hatást mutatott több ACC inhibitorral

Ez a hatás nem volt levezethető

Viszont csak az elafibránorral van kiviteli példa



A feltalálói tevékenység elismerhető az oltalmi kör egy részére (elafibránor+ACC inhibitor)

1. Eset, EPO álláspont



D1(WO2016112305) claim 15, claim 13

discloses ACC inhibitors (preferably 1434635-54-7, see below, see claims 6 or 35 of D1; = **Firsocostat** = ND 630 = GS-0976) in combination with **GFT-505** (=elafibranor, claims 27, 34; [0063], [0075], [0081]) to treat non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [0001], preferably NASH. [The document does not seem to mention any of MK-4074 =1039758-22-9; PF05221304=1301214-47-0; gemcabene=183293-82-5; CP-640186 = 591778-68-6] or salts thereof. the term "in combination" with regard to administration of an ACC inhibitor and one or more therapeutic agents means that each of the ACC inhibitor and the one or more therapeutic agents can be administered to the patient in any order (i.e., simultaneously or sequentially = "Kit") or together in a single composition, formulation, or unit dosage form [0087]. In some embodiments, a composition comprising an ACC inhibitor is separate from a composition comprising a therapeutic agent, [= "Kit"], see [00121]. Anticipates the subject-matter of claims 1-12.

1. Eset, EPO álláspont



Novelty(Art. 33(2) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-12 is not new in the sense of Article 33(2) PCT, see D1 above.

Inventive step (Art. 33(3) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-12 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Being not novel, no inventive step may be acknowledged for any of claims 1-12.

1. Eset, Bejelentői álláspont



- In the attached set of claims, the following amendments have been made:
 - Claim 1 has been limited to a combination product comprising:
 - (i) elafibránor or a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof; and
 - (ii) an ACC inhibitor selected from the group consisting of CP-640186, Gemcabene, GS-0976, or a pharmaceutical salt thereof.

1. Eset, Bejelentői álláspont



Prior art D1 fails to explicitly disclose CP-640186, Gemcabene or GS-0976 in combination to elafibranor or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in a method for treating an inflammatory, metabolic, fibrotic or cholestatic disease. Moreover, D1 fails to disclose or suggest the synergistic effect reported in the instant experimental part for the claimed combinations.

Consequently, the subject-matter of the claims implies an inventive step over the cited prior art D1.

1. Eset, Összegzés



Az igényelt – amúgy szinergikus – kombinációk az EPO szerint nem újak

A VPI és a bejelentő álláspontja szerint az igényelt, konkrét kombinációk nincsenek explicit módon feltárva, listában szerepelnek (kiválasztási találmány)

Az ügy nincs lezárva, jelenleg az EPO térfelén pattog a labda

Megadott US

2. Eset, igénypont



Röviden: inavolisib (i), palbociclib (ii), és fulvestrant (iii) alkalmazása 28 napos ciklusban rák ellen

CLAIMS

We claim:

1. A method of treating hormone receptor positive and HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer in a patient having PIK3CA mutant, hormone receptor positive and HER2 negative locally advanced or metastatic breast cancer, the method comprising administering to the patient a combination therapy comprising:

- (i) inavolisib;
- (ii) palbociclib; and
- (iii) fulvestrant,

wherein said combination therapy is administered over a 28-day cycle.

2. Eset, VPI álláspont

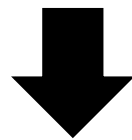


Újdonság: a 3 konkrét vegyület kombinációjának alkalmazása nincs feltárva, tehát új

Feltalálói tevékenység: fel van tárva egy releváns dokumentumban a 3 db hatóanyagból 2 db és a 3. hatóanyag analógjának (megegyező hatásmechanizmus) a kombinációja, megegyező ráktípusra, 28 napos ciklusban történő adagolással

Szinergikus hatás is feltárva

Másik releváns dokumentum: a 3. hatóanyag előnyösen helyettesíthető az igénypontban szereplővel



Az igényelt alkalmazás feltalálói tevékenységen alapulása megkérdőjelezhető

2. Eset, EPO álláspont



Újdonság (és feltalálói tevékenység): a 3 konkrét vegyület kombinációjának alkalmazása a megadott ráktípus ellen fel van tárva egy dokumentumban, ezért az 1, 16 és 17 igénypontok nem újak. Az összes többi új és amúgy feltalálói tevékenységen is alapul

2. Eset, Bejelentői álláspont



D1 states (emphasis added):

*“In vivo efficacy in a PI3Kalpha inhibitor that demonstrates robust efficacy in PIK3CA-mutant human breast cancer xenograft model was also improved when GDC-0077 was combined with therapies for hormone-receptor positive (HR+) breast cancer such as anti-estrogens (fulvestrant) **or** a CDK4/6 inhibitor (palbociclib).”*

Therefore, D1 describes the combination of inavolisib and fulvestrant and the combination of inavolisib and palbociclib. However, D1 does not describe the combination of all three of inavolisib, fulvestrant, *and* palbociclib as required by claim 1. D1 also does not describe the 28 day cycle of administration of the combination.

2. Eset, Összegzés



Az EPO álláspontja szerint az igényelt 3-as kombináció alkalmazása adott ráktípusra, 28 napos ciklusban **nem új!**

Viszont abban a pillanatban, hogy a 28 napos ciklusban megadjuk a dozírozás ütemét, az igénypont egyszerre lesz új és feltalálói tevékenységen alapuló!

A VPI álláspontja szerint sehol sincs a konkrét 3-as kombináció feltárva, emiatt új, ugyanakkor ahhoz nagyon hasonló, azonos indikációval és dozírozással fel van tárva, emiatt nem alapul feltalálói tevékenységen

Az ügy nincs lezárva, jelenleg az EPO térfelén pattog a labda

Eddig sehol sem adták meg

Végső konklúzió



- Az esetek nagy (75 %) részében lényegében azonos eredmény született
- Az esetek kis részében hiba csúszhat az újdonságkutatásba
- Az esetek kis részében eltérhet a feltalálói tevékenység megítélése
- Az újdonságrontó dokumentum felhozásának mindenáron történő erőltetése visszaüthet

Köszönöm a figyelmet!