

附表 1：系爭專利技術分析

(一)系爭專利技術內容：

本發明提供一種治療適於治療受治者之關節損傷的方法，其涉及將與 B 細胞表面標記結合的拮抗劑諸如 CD20 抗體，以可有效減緩關節損傷進程之量投予至該受治者，其中該關節損傷程度係由放射線照相法來量測。本發明進一步提供適用於該等方法之製品。(參系爭專利摘要)

本發明係關於向患有關節損傷之患者投予提供安全及有效治療療法之 CD20 拮抗劑，其包括選擇有效給藥療法及定期或不定期再治療。該拮抗劑於初步療法與處理難治性疾病中係有效的。

因此，本發明主張如下。在第一態樣中，本發明係關於一種用於治療患者之關節損傷的方法，其包含向患者投予 CD20 抗體且在給藥之後至少約一個月給與患者放射線檢驗，該放射線檢驗量測關節損傷與給藥前之初始時間相比之減少量，其中經投予之 CD20 抗體的量係對達到降低關節損傷有效。

在另一態樣中，本發明係關於一種監控治療患者之關節損傷的方法，其包含向患者投予有效量之 CD20 抗體且在自給藥至少約一個月之後由放射線照相法量測關節損傷是否比給藥前之初始時間降低，其中在治療後之患者中與初始時間比較的減少量表明 CD20 抗體對關節損傷具有作用。在一較佳實施例中，在投予 CD20 抗體之後第二次量測與初始時間比較之減少程度。

在另一態樣中，本發明提供一種測定是否繼續向患有關節損傷之患者投予 CD20 抗體的方法，其包含第一次在投予 CD20 抗體之後由放射線照相法量測患者之關節損傷減少量、第二次在投予 CD20 抗體之後由放射線照相法量測患者之關節損傷減少量、比較患者第一次與第二次之放射線照相法分數且若第二次比第一次分

數低，則繼續投予 CD20 抗體。

在另一態樣中，本發明係關於一種製品，其包含：(a)一容器，其包含 CD20 抗體；及(b)一具有治療患者關節損傷之用法說明的藥品說明書，其中該等用法說明表明向患者投予 CD20 抗體且隨後在給藥後至少約一個月使患者接受量測關節損傷與給藥前之初始時間相比之減少量的放射線檢驗，其中經投予之 CD20 抗體的量係對達到降低關節損傷有效。

在一較佳態樣中，物品進一步包含一包含第二藥劑之容器，其中 CD20 抗體為第一藥劑，另外包含於藥品說明書上以有效量之第二藥劑治療患者的用法說明。

在本發明之另一實施例中，提供治療患者關節損傷之方法，其包含向患者投予 CD20 抗體且在給藥後至少約 52 週給與患者放射線檢驗，該放射線檢驗量測關節損傷與給藥前之初始時間相比的減少量，其中經投予之 CD20 抗體的量係對達到降低關節損傷有效。

在另一實施例中，本發明提供一種監控治療患者關節損傷的方法，其包含向患者投予有效量之 CD20 抗體且在自給藥至少約 52 週之後由放射線照相法量測關節損傷是否比給藥前之初始時間降低，其中該受治者在治療後關節損傷與基礎值相比減少表示 CD20 抗體對關節損傷具有作用。

此外，本發明提供一種製品，其包含：(a)一容器，其包含 CD20 抗體；及(b)一具有治療患者關節損傷之用法說明的藥品說明書，其中該等用法說明表明向患者投予 CD20 抗體且隨後在給藥後至少約 52 週使患者接受量測關節損傷與給藥前之初始時間相比之減少量的放射線檢驗，其中經投予之 CD20 抗體的量係對達到降低關節損傷有效。

在另一態樣中，本發明提供一種治療患者關節損傷之方法，其中(a)患者顯示對一或多種抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑之不充分應答；(b)患者接受至少一個使用 CD20 抗體之預先療程且(c)治療包含投予至少另一具有 CD20 抗體之療程。(詳參系爭專利說明書第 38 至 40 頁之【發明內容】)

(二)系爭專利申請專利範圍分析：

系爭專利原公告時請求項共計 5 項，其中請求項 1 為獨立項，請求項 2 至 5 皆為直接依附於請求項 1 之附屬項，專利權人於 108 年 4 月 19 日申請更正，智慧局業於 108 年 8 月 1 日公告准予更正，系爭專利更正後之請求項僅計 1 項，其內容如下：

【請求項 1】

一種利妥昔單抗(rituximab)之用途，其係用於製備於治療患有類風濕性關節炎(RA)之個體之關節損傷中防止或減慢由 RA 引起之結構性關節損傷和侵略的進展之醫藥品，其中：
(a)該個體對一或多種抗腫瘤壞死因子(TNF)抑制劑呈現不適當反應；

(b)該個體接受至少一個利妥昔單抗之預先療程且具有基於 28 個關節之疾病活性分數(DAS28)-紅血球沉降速率(ESR) ≥ 2.6 之活性疾病；且

(c)該治療包含投予至少一個額外的利妥昔單抗療程，其中該額外的療程係在該利妥昔單抗之預先療程開始後 24 至 40 週投予，且各療程包含相隔 14 天之 2 次 1000mg 劑量靜脈內投予，且其中該治療包含投予利妥昔單抗及甲胺喋呤(methotrexate)。

附表 2：舉發證據技術分析

證 據	內 容
證據 3	Rituximab in RA:DANCER study confirms efficacy，歐洲風濕病醫學會（2005）會議報告（ http://www.medscape.com/viewarticle/538249 ），其係於 2005 年 6 月 14 日公開。
證據 4	Pavelka et al., Ann Rheum Dis,2005,64 (Suppl III)：435，其係於 2005 年 6 月公開。
證據 5	美國食品藥物管理局核發利妥昔單抗仿單，公開日期為 1997 年 11 月 26 日。

(一)證據 3

2006 年 6 月 14 日公開的 **Rituximab in RA: DANCER study confirms efficacy**，歐洲風濕病醫學會（2005）會議報告（<http://www.medscape.com/viewarticle/538249>），其出版日期早於系爭專利最早優先權日 2005 年 11 月 15 日可為系爭專利之先前技術，得為主張系爭專利不具新穎性、進步性之適格證據。

證據 3 揭示 DANCER 研究的受試者，屬於中度至重度 RA 患者(平均病史為 10 年);所有患者均為類風濕因子陽性(RF+)，並且在至少一種疾病緩解性抗風濕藥(DMARD)的療程中失敗，其中可能包括 TNF 抑制劑（27%至 32%的患者在 TNF 抑制劑療程中失敗），這些患者也對 methotrexate 治療的反應不足，且所有的患者均在試驗過程中持續接受 methotrexate 治療。其中有一組是給予安慰劑，另外兩組則是除 methotrexate 之外還需接受 rituximab 輸液，其中一部份人是每兩週給予較低劑量的 500 毫克輸液，另一部份人則是每兩週給予較高劑量的 1000 毫克輸液。

另外，每一組中再次分三個小組，其中一個小組給予安慰劑，一個小組在 rituximab 輸液前先接受靜脈類固醇（200 毫克）注射，第三組則是接受靜脈類固醇注射加上口服類固醇（每天 570mg）。（參證據 3 第 2 頁第 1 段）

進一步的細節由 Karel Pavelka 教授等人發表在 EULAR 年會的海報（布拉格風濕病學研究所，捷克）【即證據 4】。重複治療的數據來自於 134 名接受第二次 rituximab 治療的患者以及 20 名接受第三次 rituximab 治療的患者。平均的隨訪時程（follow-up）為 92 週（範圍 2-185 週）。重複治療的方式為每兩週給予 100 毫克 rituximab 輸液，在此期間不定時預防性給予 IV 類固醇和口服類固醇。每次療程後 24 週才會進行下一次療程。需要提早重複治療的患者會被認為是「無反應患者」。所有患者會持續接受 methotrexate 治療（10-25mg/週），但可以無法耐受藥物為理由而降低劑量。（參證據 3 第 2 頁最末段至第 3 頁第 1 段）

（二）證據 4

2005 年 6 月公開之 Pavelka et al., *Ann Rheum Dis*, 2005, 64 (Suppl III) :435，其公開日期早於系爭專利最早優先權日 2005 年 11 月 15 日可為系爭專利之先前技術，得為主張系爭專利不具新穎性、進步性之適格證據。

背景：開放標籤延伸研究正評估活性類風濕關節炎（RA）患者給予 RTX 重複療程的長期安全性和有效性。在此提供進行中的延伸研究中期數據。

方法：試驗對象為對甲胺喋呤（MTX）反應不佳而給予單一療程的利妥昔單抗（療程一）後有明確改善之 RA 患者，隨後以間隔 2 週方式再給予注射 2 次利妥昔單抗 1g（即 1000mg），所有患者

每周繼續接受甲胺喋呤(10-25 毫克/週)。

結果：在進行當前分析時，患者平均接受了 96 週(範圍 2-185 週)的隨訪。有 183 名患者進入單一療程(療程一)，134 名患者進入第二療程，20 名患者進入第三療程，1 名患者進入第四療程。所有患者在每個療程期間均患有活性疾病。在數據截止前接受至少 24 週治療的患者的 ACR 反應率及 DAS 分數平均下降率相似(表)。在觀察期內對 DAS、CRP 和 RF 的連續評估顯示明顯的持續下降。RF+ve 的患者比例，在第 120 週時已從基線的 90%下降到 71%。RTX 的耐受性通常良好。沒有證據表明不良事件(AE)的總體發生率增加，大多數為輕度至中度事件。與以前的經驗一致，大多數不良事件與輸液有關。有 3 名患者經歷了與輸液相關的嚴重不良事件：療程一中有 2 名患者經歷的不良事件為藥物過敏與肌腱斷裂；療程二中有 1 名患者經歷支氣管痙攣。在觀察期內發生 5 個嚴重感染：闌尾炎、支氣管肺炎、中耳炎、尿道感染和細菌性關節炎。在 6/50 患者(12%)中，也觀察到了人類抗嵌合抗體反應(HACA)。

(三)證據 5

1997 年 11 月 26 日公開之美國食品藥物管理局核發利妥昔單抗仿單，其出版日期早於系爭專利最早優先權日 2005 年 11 月 15 日可為系爭專利之先前技術，得為主張系爭專利不具新穎性、進步性之適格證據。

證據 5 揭示利妥昔單抗可直接與正常 B 細胞或惡性 B 細胞表面之 CD20 抗原結合，藉以對抗該等 B 細胞而產生治療效果(參 Description)。利妥昔單抗之作用機轉係與 B 淋巴細胞上之 CD20 抗原結合藉以啟動免疫反應促進 B 淋巴細胞溶解(參 Pre-clinical Pharmacology and Toxicology 段落)。另，完成治療後的 6 個月內

會產生 B 細胞再生現象（參 Human Pharmacokinetics / Pharmacodynamics），產生治療復發性或難治之低級或濾泡性 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤之效果(參 Indications and Usage)。