

lees

vonnis

RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 337519 / KG ZA 09-611

Vonnis in kort geding van 8 juli 2009

in de zaak van

de rechtspersoon naar vreemd recht

NOVARTIS A.G.,

gevestigd te Basel, Zwitserland,

eiseres,

advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te 's-Gravenhage,

tegen

1. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid

ACTAVIS B.V.,

gevestigd te Baarn,

gedaagde sub 1,

advocaat: mr. A. Killan te 's-Gravenhage;

2. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid

MYLAN B.V.,

gevestigd te Bunschoten,

gedaagde sub 2,

advocaat: mr. M.H.J. van den Horst te 's-Gravenhage.

Partijen zullen hierna (ook in het dictum) Novartis, Actavis en Mylan genoemd worden. Voor Novartis is de zaak behandeld door mrs. R.E. Ebbink en M.G.R. van Gardingen, advocaten te Amsterdam. Voor Actavis zijn opgetreden de advocaat voornoemd en mr. L.L. Huisman, advocaat te 's-Gravenhage. Mylan is bijgestaan door de advocaat voornoemd en mr. J.J.E. Bremer, advocaat te 's-Gravenhage.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding van 15 mei 2009;
- de brief van mrs. Ebbink en Van Gardingen aan de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 15 mei 2009 met de producties 1 t/m 22;
- de brief van mr. Killan aan de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 2 juni 2009 met de producties 1 t/m 45;
- de e-mail van mr. Ebbink aan de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 15 juni 2009 met de aanvullende productie 23;

337519 / KG ZA 09-611

2

8 juli 2009

-
- de fax en e-mail van mw. mr. Van den Horst aan de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 16 juni 2009 met een opgave en specificatie van de proceskosten ex artikel 1019h Rv;
 - de e-mail van mr. Ebbink de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 16 mei 2009 met een opgave van de tussen Novartis en Actavis overeengekomen proceskosten;
 - de e-mail van mr. Killan aan de voorzieningenrechter van deze rechtbank van gelijke datum waarin hij de door mr. Ebbink weergegeven afspraken bevestigt;
 - de mondelinge behandeling op 17 juni 2009;
 - de pleitnota van mrs. Ebbink en Van Gardingen, waarin doorgehaald de paragrafen 54-64, 88-91, 93-94, 99-104, 116, 118-120 en 125-128 welke niet zijn gepleit;
 - de pleitnota van mrs. Killan en Huisman;
 - de pleitnota van mw. mr. Van den Horst en mr. J.J.E. Bremer.

Tevens waren ter zitting aanwezig de octrooigemachtigde van Novartis, drs. K. Bijvank, de octrooigemachtigde van Actavis, dr. ir. H. Prins en de octrooigemachtigde van Mylan, dr. T. Wittop Koning. Voorts was voor Novartis aanwezig professor John Collet en voor Actavis Dr Peter Rue, die beiden in de Engelse procedure als deskundigen zijn opgetreden.

1.2. Ten slotte is vonnis bepaald op heden.

2. De feiten

- 2.1. Novartis is houdster van Europees octrooi EP 0 948 320 (hierna: EP 320 of het octrooi) dat betrekking heeft op ‘Pharmaceutical compositions for sustained release of the HMG-CoA Reductase inhibitor Fluvastatin’ (in de niet-bestreden Nederlandse vertaling: ‘farmaceutische samenstellingen voor langdurige afgifte van de HMG-CoA reductaseremmer fluvastatine’). Het octrooi is aan AstraZeneca verleend op 9 april 2003 op een aanvraag daartoe van 24 september 1997, onder inroeping van prioriteit van 8 oktober 1996 op basis van de Zweedse octrooi-aanvraag SE 9603667. Enkele jaren na verlening heeft Novartis het octrooi gekocht van AstraZeneca. Het octrooi designeert onder meer Nederland. Het octrooi is van kracht tot 2017.
- 2.2. De stof fluvastatine is eerder geoctrooieerd. Het basisoctrooi waarin fluvastatine werd geoctrooieerd is EP 0 114 027, met de prioriteitsdata 22 november 1982 en 4 november 1983 en met als publicatiedatum 7 juni 1984. Dat octrooi is geëxpireerd op 21 november 2003. Het ABC voor fluvastatine is geëxpireerd op 22 augustus 2008.
- 2.3. Tegen de verlening van EP 320 is door Ratiopharm GmbH oppositie ingesteld. De oppositieafdeling hield EP 320 in gewijzigde vorm in stand (de conclusies 1 en 10 werden gewijzigd en conclusie 11 kwam te vervallen). De in deze procedure relevante conclusies 1, 2, 9 en 10 van EP 320, zoals gewijzigd in oppositie, luiden in de oorspronkelijke Engelse tekst als volgt:

337519 / KG ZA 09-611
8 juli 2009

3

1. A sustained release pharmaceutical composition comprising a water soluble salt of fluvastatin as active ingredient and being selected from the group consisting of matrix formulations, diffusion-controlled membrane coated formulations and combinations thereof, wherein the sustained release formulation releases the active ingredient over more than 3 hours.

Het onderstreepte gedeelte is als kenmerk toegevoegd in de eerste ronde van de oppositieprocedure die plaatsvond op 27 maart 2007. Conclusie 2 is ongewijzigd gebleven en betreft het natrium zout. Deze conclusie luidt als volgt:

2. A pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the said water soluble salt of fluvastatin is the sodium salt.

Ook conclusie 9 is ongewijzigd gebleven en luidt als volgt:

9. A pharmaceutical composition according to any one of the claims 1 to 8 for use in the treatment of hypercholesterolemia.

Conclusie 10 is eveneens tijdens de eerste ronde van de oppositieprocedure gewijzigd. Het onderstreepte gedeelte is daarbij als kenmerk toegevoegd. De gewijzigde conclusie luidt als volgt:

10. The use of a water soluble salt of fluvastatin for the manufacture of a sustained release pharmaceutical composition for the treatment of hypercholesterolemia, said sustained pharmaceutical composition being selected of the group consisting of matrix formulations, diffusion-controlled membrane coated formulations and combinations thereof, wherein the sustained release formulation releases the active ingredient over more than 3 hours.

- 2.4. Ratiopharm GmbH heeft op 3 augustus 2007 tegen de beslissing van de oppositieafdeling beroep aangetekend. Actavis heeft zich daarna in de beroepsprocedure gevoegd. Omdat de opposanten vervolgens in hoger beroep bij de Technische Kamer van Beroep (TKB) een grote hoeveelheid nieuwe documenten indienden, onder meer strekkende tot bepaling van de meest nabije stand van de techniek, heeft de TKB bij beslissing van 3 februari 2009 de zaak voor een eerste beoordeling van die documenten terugverwezen naar de oppositieafdeling.
- 2.5. Actavis houdt zich bezig met de productie van generieke geneesmiddelen. Actavis heeft eind 2007 in een procedure voor deze rechtbank de vernietiging van het Nederlandse deel van EP 320 gevorderd. In de dagvaarding heeft Actavis aangegeven voornemens te zijn een generiek product op de markt te brengen in de tweede helft van 2008. Novartis heeft er om haar moverende en ten pleidooie toegelichte redenen voor gekozen geen reconventionele inbreukvordering in te stellen. In de nietigheidsprocedure is de inbreukvraag niet aan de orde geweest.
- 2.6. Bij vonnis van 4 juni 2008 (hierna ook: het bodemvonnis) heeft de rechtbank het Nederlandse deel van EP 320 vernietigd wegens gebrek aan inventiviteit.

337519 / KG ZA 09-611

4

8 juli 2009

2.7. De rechtbank heeft voor zover hier relevant onder meer het volgende overwogen:

4.11. Deze afbraak door het CYP-enzym verloopt snel en reduceert de werkzaamheid van fluvastatine aanmerkelijk. Om effectief te zijn moet fluvastatine zich immers binden met het HMG-CoA in de lever. De mate van binding is afhankelijk van de concentratie fluvastatine in de lever. Er is sprake van een (reversibel) evenwicht waarbij de aangeboden concentratie fluvastatine bepaalt in hoeverre het HMG-CoA reductase is geblokkeerd. Voor een maximale verzadiging is een bepaalde concentratie van de actieve stof wenselijk. Tegelijkertijd wordt de actieve stof echter afgebroken door het CYP-enzym. Omdat er sprake is van een evenwicht waardoor de mate van verzadiging van het HMG-CoA enzym afhankelijk is van de concentratie, zal de metabolisatie voeren tot een verminderde verzadiging. Het evenwicht kan slechts worden hersteld door toevoer van nieuw fluvastatine door de poortader. Voor een constante verzadiging is daarom een voortdurende aanvoer van nieuw fluvastatine gewenst in een hoeveelheid die tenminste overeenkomt met de voortdurende afbraak door het CYP-enzym. In werkelijkheid is er een nog grotere aanvoer nodig omdat de lever ook een bloedafvoer heeft via de leveraders. De langs die weg afgevoerde fluvastatine komt in de systemische bloedcirculatie terecht en speelt vrijwel geen rol meer. In feite is deze afvoer zelfs onwenselijk omdat de actieve stof in het systeem kan bijdragen aan bijwerkingen. Het beschreven mechanisme tezamen voert ten aanzien van fluvastatine tot een zogenaamd "extensief first-pass metabolisme", dat wil zeggen een hoge mate van afbraak van fluvastatine bij de eerste keer dat de stof de lever passeert, en andere farmacokinetische eigenschappen.

(...)

4.25. Actavis vecht uitdrukkelijk de inventiviteit van EP 320 aan.

4.26. Niet in geschil is dat het natriumzout van fluvastatine met zijn werking als cholesterolverlager door de remming van HMG-CoA-reductase als zodanig bekend was op de prioriteitsdatum. Het geschil concentreert zich op de vraag of het voor de gemiddelde vakman voor de hand lag om het natriumzout van fluvastatine op te nemen in een sustained release formulering.

4.27. De rechtbank is met Actavis van oordeel dat de sustained release formulering voor het natriumzout van fluvastatine voor de hand lag op de prioriteitsdatum. Actavis heeft in dit verband gewezen op de volgende documenten uit de stand van de techniek die de gemiddelde vakman – op zijn minst – wijzen op de mogelijkheid van een sustained release formulering voor het natriumzout van fluvastatine.

4.28. Ten eerste wijst Actavis op WO 95/06470 (hierna: WO 470) dat onmiskenbaar mede ziet op het natriumzout van fluvastatine. De verwijzing naar de merknaam LESCOL® bevestigt dit. Omtrent de wijze van toediening van geneesmiddelen met de actieve stof waar WO 470 op ziet – dus ook natrium fluvastatine – wordt in dat document aangegeven: "The orally administered medicament may be administered in the form of a time-controlled release vehicle, including diffusion controlled systems, osmotic devices, dissolution controlled matrices and erodible/degradable matrices." (WO 470, pagina 11, regel 7)

337519 / KG ZA 09-611

5

8 juli 2009

4.29. Dat de wijze van toediening ook ziet op vertraagde afgifte formuleringen zoals bedoeld in EP 320 blijkt uit de gegeven voorbeelden welke ook begrepen kunnen worden als verwijzend naar *matrix formulations* en *diffusion-controlled membrane coated formulations*. In feite noemt WO 470 op pagina 11, regels 8-10, al de beschikbare bekende technieken om tot een vertraagde afgifte te komen. De rechtbank verwijst naar het overzicht hierboven in de overwegingen 4.19 – 4.22, welk overzicht is ontleend aan de opinie van professor Frijlink. Het enkele feit dat dit document is gericht op de behandeling van de ziekte van Alzheimer zal niet maken dat de gemiddelde vakman deze duidelijke aanwijzing zal missen, nu het op de prioriteitsdatum welbekend was dat fluvastatine evenzeer voor de verlaging van cholesterol ingezet kan worden.

4.30. Ten tweede heeft Actavis een beroep gedaan op US 4,739,073 (hierna ook US 073). Dit octrooi heeft de titel *Intermediates in the Synthesis of Indole Analogs of Mevalonolactone and Derivates thereof*. Dit octrooi, dat is aangevraagd op 4 maart 1985, ziet op de synthese van stoffen zoals fluvastatine. Actavis doet een beroep op US 073 vanwege het daarin opgenomen voorbeeld 8 dat natrium fluvastatine betreft. Met betrekking tot dat voorbeeld is in US 073 (kolom 34, regels 33-41) het volgende opgenomen:

For the compound of Example 8, the oral daily dosage is indicated to be 0.01-10 mg./kg. body weight, preferably 0.1-5 mg./kg. body weight, or, for most larger primates, it is indicated to be 0.1-140 mg. and preferably 1.5-10 mg. The daily dosage is usually divided into two to four equal portions or administered in sustained release form. A typical oral dosage of the compound of Example 8 is indicated to be 1 mg.¹ three times a day.

4.31. Voor zover de voornoemde verwijzingen naar de mogelijkheid om het natriumzout van fluvastatine vorm te geven in een sustaine[d] release formulering niet reeds meebrengen dat EP 320 nietig is omdat de uitvinding waarvoor het is verleend, niet nieuw is, moet gelet op die verwijzingen in ieder geval worden aangenomen dat de gemiddelde vakman op basis daarvan op de prioriteitsdatum tot die uitvinding zonder inventieve denkarbeit zou zijn gekomen. Dat zou naar het oordeel van de rechtbank slechts anders kunnen zijn, indien er sprake is van een vooroordeel dat de gemiddelde vakman daarvan zou weerhouden.

4.32. De rechtbank stelt in dit verband voorop dat het aan Novartis is om de aanwezigheid van een eventueel vooroordeel voldoende gemotiveerd te stellen, en zo nodig te bewijzen, en dat daarbij als maatstaf de volgende criteria gelden:

- het moet gaan om opvattingen die in de betrokken vakkringen heersen;
- het moet gaan om een algemene, ingewortelde, lang nawerkende, technische 'Fehlvorstellung', die de vakman ervan weerhoudt voorstellen te doen waarvan de uitvoerbaarheid bij voorbaat voor onmogelijk wordt gehouden;
- in de vakwereld moet algemeen de opvatting bestaan dat de weg onbegaanbaar is en geen voordelen biedt; de vakman moet ervan worden weerhouden tegen de opvatting in te handelen;

¹ Dat wil zeggen per "kg. body weight"

337519 / KG ZA 09-611
8 juli 2009

6

- er is een vooroordeel als de vakman niet eens zou overwegen proeven te doen om vast te stellen of het misschien toch anders is.

4.33. Zoals hierna zal worden toegelicht kunnen de redenen die Novartis heeft aangevoerd waarom de gemiddelde vakman natrium fluvastatine niet in een vertraagde afgifte formulering zou brengen, niet worden aangemerkt als een vooroordeel in hiervoor bedoelde zin. Novartis noemt in deze procedure drie gronden, te weten de zeer korte halfwaarde tijd, het extensieve first-pass metabolisme, en de hoge oplosbaarheid. Terzijde noemt Novartis ook nog de hogere productiekosten als een grond die de vakman zo van de uitvinding zou weg leiden.

Korte halfwaarde tijd

4.34. Novartis stelt dat de halfwaarde tijd van fluvastatine zeer kort is en dat stoffen met een korte halfwaarde tijd in het algemeen "poor candidates" zijn voor *sustained release preparations*. Hiermee is naar oordeel van de rechtbank niet gezegd dat een stof met een korte halfwaardetijd door de gemiddelde vakman ook als kandidaat zal worden uitgesloten. De door Novartis aangehaalde literatuur leert geenszins dat een vertraagde afgifte formulering wordt uitgesloten bij een korte halfwaarde tijd. De stof is een *poor candidate* maar geen uit te sluiten kandidaat.

4.35. Daar komt bij dat een korte halfwaarde tijd van de actieve stof op zich juist ook weer een drijfveer kan zijn om te besluiten tot een vertraagde afgifte formulering. In Banker en Rhodes, *Modern Pharmaceutics* (1990), p. 639, wordt een en ander als volgt beschreven:

Therapeutic compounds with short half-lives are excellent candidates for sustained release preparations since this can reduce dosing frequency and hopefully increase patient compliance. There is, however, a limit to this approach. Drugs with very short half-lives will require excessively large amounts of drug in each dosage unit to maintain sustained effects. The large amount of drug required to create a prohibitive situation, forcing the dosage form itself to become too large to be administered. In general, drugs with half-lives shorter than 2 hr, such as furosemide or levodopa, are poor candidates for sustained release preparations.

4.36. De door Novartis genoemde literatuur maakt niet inzichtelijk of de genoemde bezwaren gelijkelijk gelden voor stoffen die in de lever werken en worden afgebroken en voor stoffen die na opname in de systemische circulatie elders werken. De door Banker en Rhodes genoemde voorbeelden, furosemide en levodopa, zijn stoffen die in de nieren respectievelijk hersenen hun werking moeten hebben.

4.37. Wat betreft fluvastatine merkt de rechtbank de korte halfwaarde tijd en het hierna te bespreken extensief first-pass metabolisme aan als loten van de zelfde stam. De korte halfwaarde tijd van fluvastatine is het rechtstreekse gevolg van het extensieve first-pass metabolisme, zodat deze argumenten in elkaar opgaan.

4.38. Daarnaast zou de gemiddelde vakman begrijpen dat hij niet behoefde te zoeken naar een formulering die zou leiden tot een bepaalde en voortdurende concentratie van de stof in de systemische circulatie maar dat hij niet meer behoefde te bereiken dan een bepaald en

337519 / KG ZA 09-611
8 juli 2009

7

voortdurend aanbod van de actieve stof in de lever. Die vakman zou ook begrijpen dat het probleem niet zo groot was als door Novartis geschetst. De gemiddelde vakman was immers ook bekend met het onder 4.14 beschreven verschijnsel dat de verlaging van de cholesterolspiegel het meest effectief is bij inname in de avond. Er is kennelijk sprake van een bioritme waardoor de cholesterolvorming voornamelijk gedurende de nachtrust plaatsvindt. Dat betekent dat de gemiddelde vakman wist dat hij niet behoefde te zoeken naar een formulering die gedurende 24 uur een bepaald aanbod van actieve stof zou doen voortduren, maar dat voldoende was de aanvoer gedurende enige uren in de nacht te controleren, bijvoorbeeld meer dan drie uur overeenkomstig conclusie I van EP 320.

Extensief first-pass metabolisme

4.39. Hierboven heeft de rechtbank al opgemerkt dat het extensieve first pass metabolisme en de korte halfwaarde tijd loten van dezelfde stam zijn. Omdat de korte halfwaarde tijd in het geval van fluvastatine wordt verklaard door het extensieve first pass metabolisme, is het vooral deze loot die aandacht verdient. Het exposé van professor Frijlink leert immers dat er bij deze stof sprake is van een massale afbraak bij de first-pass van de lever. Het is bij de eerste passage van de lever, onmiddellijk na opname in het darmstelsel, dat de toegediende hoeveelheid fluvastatine voor meer dan de helft (70 – 80 %, vergelijk hierboven 4.12) wordt gemetaboliseerd in afbraak-producten.

4.40. Zonder meer valt niet goed in te zien waarom een extensief first-pass metabolisme de gemiddelde vakman zou wegleiden van een vertraagde afgifte formulering. Onder 4.15 is weergegeven hoe professor Frijlink constateert dat het probleem van de extensieve first-pass metabolisatie van fluvastatine eigen is aan die stof. Fluvastatine is de enige statine die in de lever extensief wordt gemetaboliseerd in inactieve metabolieten. Dit is een onwenselijke eigenschap en in die zin een probleem. Novartis heeft onvoldoende toegelicht waarom de gemiddelde vakman niet zou verwachten dat hij de effectiviteit van deze matig actieve stof zou kunnen verbeteren door te zorgen voor een voortdurende aanvoer en integendeel daartegen een vooroordeel zou hebben. De geciteerde literatuur is hiertoe onvoldoende en sluit niet uit dat dit met name een probleem is, indien beoogd wordt dat het geneesmiddel zijn werking systemisch, buiten de lever, uitoefent. In dat geval kan een enkelvoudige dosering het voordeel hebben dat gedurende een korte termijn zoveel van de stof wordt aangeboden dat de afbraakenzymen in verzadiging raken waardoor een aanmerkelijk deel van de stof wordt doorgelaten. Fluvastatine dient echter zijn werking nu juist op de plek waar het tegelijkertijd wordt afgebroken te hebben, te weten in de lever.

4.41. Ditzelfde mechanisme wat een nadeel is voor een stof die zijn werkzaamheid buiten de lever uitoefent, maakt een vertraagde formulering juist voordelig indien de stof in de lever werkzaam is en daar ook wordt gemetaboliseerd. De gemiddelde vakman zal immers begrijpen dat hij daardoor het door Tse e.a. beschreven nadeel (vergelijk 4.12) zou kunnen vermijden. Tse wijst immers op het effect dat een verhoogde dosering (de rechtbank begrijpt in *immediate release formulation*) leidt tot een disproportionele toename van ongemetaboliseerd fluvastatine in de systemische bloedcirculatie. Dit is toe te schrijven aan de oververzadiging van het afbraak mechanisme waardoor van de verhoogde dosering een relatief groter deel 'doorschiet' in het systeem en feitelijk als actieve stof verloren is. Dit doorschieten wordt vermeden in een vertraagde afgifte formulering die niet alleen het

337519 / KG ZA 09-611
8 juli 2009

8

aanbod van actieve stof over een langere periode spreidt maar ook de eerste piek na toediening zal afvlakken.

4.42. De rechtbank concludeert dan ook dat Novartis niet aannemelijk heeft gemaakt dat de gemiddelde vakman vanwege de hem bekende extensieve first-pass metabolisatie en korte halfwaarde tijd zou hebben nagelaten een vertraagde afgifte formulering te ontwikkelen (van het natriumzout) van fluvastatine.

4.43. De rechtbank merkt nog op dat op geen enkele plaats in de beschrijving van EP 320 wordt gesignaleerd dat korte halfwaarde tijd en de extensieve first-pass metabolisatie op enigerlei wijze de uitvinders van de oplossing hebben afgehouden.

Hoge oplosbaarheid.

4.44. In de beschrijving van EP 320 wordt wel een probleem gesignaleerd met betrekking tot de grote oplosbaarheid van de stof natrium fluvastatine. In paragraaf 0004 van EP 320 wordt aangehaald dat een hoge oplosbaarheid in water problemen kan induceren bij de ontwikkeling van een vertraagde afgifte formulering. Immers hoe hoger de oplosbaarheid, hoe sneller de afgifte en hoe korter de geneesmiddellevensduur (paragraaf 0008). Daardoor kan de gewenste snelheid en duur niet worden verkregen waarmee de gunstige effecten via langdurige afgifte niet worden verkregen.

4.45. In de paragrafen 0012 - 0015 van EP 320 wordt verder toegelicht dat fluvastatine zouten een hoge oplosbaarheid kennen (meer dan 50g/l). Het octrooi stelt dat problemen moeten worden verwacht met een onoplosbare matrix nu dat zal leiden tot hoge afgifte snelheden door de hoge oplosbaarheid die hoge concentratiegradiënten als drijvende kracht voor diffusie uit de matrix vormen. Een oplosbare matrix zou evenmin het probleem verhelpen gezien de hoge concentraties van het geneesmiddel in oplossing die het gevolg kunnen zijn wanneer de maagdarmlaag de matrix binnendringt. Bovendien is een formulering op basis van gecontroleerde osmotische druk geen oplossing nu de hoge oplosbaarheid de werking ervan zou kunnen compliceren.

4.46. Waar het echter om gaat is of deze problematiek van dien aard is dat de gemiddelde vakman ervan zou worden weerhouden een oplossing te zoeken in vertraagde afgifte als voormeld. De deskundige van Novartis, professor Frijlink gaat hier niet op in. Actavis heeft van haar kant een rapport ingebracht van Peter Rue, *pharmaceutical consultant and visiting lecturer in the department of Pharmacy at the university of Aston*. Onder 4.25 van zijn rapport stelt deze:

In any sustained release formulation, there are several factors that can affect release rate; solubility of the drug is only one. Others include the molecular weight of the drug, the diffusion coefficient of the drug in the matrix or membrane and any interactions between the drug molecules and the excipients used to formulate the sustained release product. In view of all of these considerations, I do not consider that any conclusions can be drawn from the results reported in the examples of the Novartis Patent. The fact that the release rates of the three compounds appear not to be proportional to their solubilities merely shows that other physico-chemical factors are equally important and

337519 / KG ZA 09-611
8 juli 2009

9

that the particular formulation being developed must be optimised for each drug.

4.47. De rechtbank begrijpt hieruit dat de (hoge) oplosbaarheid een van vele factoren is die van belang zijn bij de ontwikkeling van een vertraagde afgifte formulering. Hoge oplosbaarheid maakt zodanige ontwikkeling geenszins onmogelijk. De vakman neemt die eigenschap in aanmerking bij de keuzes die hij moet maken ter zake van de formuleringstechniek en keuzes van ander[e] parameters binnen een bepaalde techniek. Dat dat geen onmogelijke taakstelling is blijkt uit het overzicht door Rue, opgenomen onder nummer 4.19 van zijn rapport, van geneesmiddelen die in 1996 verkrijgbaar waren in vertraagde afgifte formulering en waarbij sprake is van oplosbaarheden van de actieve stof die aanmerkelijk hoger zijn dan die van fluvastatine. Zodoende zal de relatief hoge oplosbaarheid van het natriumzout van fluvastatine de gemiddelde vakman niet weerhouden van formulering met vertraagde afgifte en het is het vinden van een geschikte formulering voor hem niet meer dan routine werkzaamheden.

(...)

Conclusie

4.50. Op grond van het voorgaande moet worden geconcludeerd dat er geen sprake is van een vooroordeel tegen de toepassing van een sustained release formulering voor het natriumzout van fluvastatine, terwijl die toepassing wel voor de hand lag. Dit alles brengt mee dat er geen sprake was van uitvinderswerkzaamheid. EP 320 is zodoende ongeldig omdat het inventiviteit mist. De overige argumenten van Actavis kunnen verder onbesproken blijven.

4.51. EP 320 zal worden vernietigd voorzover het octrooi ziet op Nederland.

- 2.8. Van het bodemvonnis heeft Novartis bij dagvaarding van 3 september 2008 hoger beroep ingesteld bij het gerechtshof alhier (rolnummer hof: 200016327). Zij heeft negen grieven voorgesteld en geconcludeerd dat het vonnis, waarvan beroep, zal worden vernietigd. De zaak is uitgeconcludeerd en staat thans voor pleidooi op 10 december 2009.
- 2.9. Actavis heeft voor de High Court of England and Wales een nietigheidsprocedure aanhangig gemaakt tegen Novartis op grond van het Britse deel van EP 320. Mr Justice Warren heeft bij vonnis van 16 januari 2009¹ geoordeeld dat de conclusies 1, 2, 3 en 10 van het Britse deel van EP 320 nietig zijn bij gebrek aan inventiviteit. Novartis is van deze uitspraak in beroep gekomen bij de Court of Appeal, alwaar de zaak begin 2010 zal worden behandeld.
- 2.10. Daarnaast hebben er procedures gespeeld in Oostenrijk, Finland, Spanje en Italië. Bij beslissing van 16 maart 2009 heeft de Oostenrijkse rechter een voorlopig verbod tegen Actavis geweigerd omdat de ingeroepen conclusies volgens het

¹ <http://www.bailii.org/ew/cases/EWHC/Patents/2009/41.html>

337519 / KG ZA 09-611
8 juli 2009

10

Handelsgericht te Wenen uitvinderswerkzaamheid ontbeert. Novartis heeft op 8 april 2009 bij het Oberlandesgericht beroep ingesteld tegen dit vonnis. De rechtbank van Helsinki heeft bij uitspraak van 9 april 2009 geoordeeld dat zij EP 320 voorlopig geldig acht en heeft daarbij een in december 2008 tegen Mylan verleend ex parte verbod in stand gelaten. De Rechtbank te Milaan heeft bij uitspraak van 15 april 2009 een voorlopig verbod tegen Mylan en Generics geweigerd bij gebreke van een dreiging van inbreuk. Datzelfde deed de rechtbank te Milaan bij vonnis van 5 mei 2009 in een procedure tegen Ratiopharm. De rechtbank te Madrid ten slotte heeft bij vonnis van 27 april 2009 in een procedure tegen Medis, Ratiopharm en Stada een verbod geweigerd wegens het ontbreken van een dreiging van inbreuk, waarbij zij voorts heeft overwogen dat *'there must be considered to be sufficient data and circumstances to form a prima facie judgement in favour of the lack of validity or revocation'*.

- 2.11. Mylan is een producent van generieke geneesmiddelen.
- 2.12. Actavis en Mylan zijn beide recent begonnen generieke versies van Lescol® XL op de markt te brengen in Nederland. Het product van Actavis is genaamd 'Fluvastatine Actavis 80 mg SR, tabletten met verlengde afgifte'. Het product van Mylan heet 'Fluvastatine Retard Mylan 80 mg, tabletten met verlengde afgifte. Zij doen dat tegen een prijs die ten tijde van de mondelinge behandeling ongeveer 22% lager ligt dan de prijs van Lescol® XL.

3. Het geschil

- 3.1. Novartis vordert bij vonnis, uitvoerbaar bij voorraad:
- A. Actavis en Mylan, ieder afzonderlijk, te verbieden, met onmiddellijke ingang na betekening van het in deze zaak te wijzen vonnis, in Nederland inbreuk te maken op EP 0 948 320, meer in het bijzonder door het middel Fluvastatine Actavis 80 mg SR, respectievelijk Fluvastatine Retard Mylan 80 mg, in of voor hun bedrijf te vervaardigen, te gebruiken, in het verkeer te brengen of verder te verkopen, te verhuren, af te leveren of anderszins te verhandelen, dan wel voor een of ander aan te bieden, in te voeren of in voorraad te hebben, op straffe van verbeurte van een onmiddellijk opeisbare dwangsom van € 100.000,00 voor elke schending door de betrokken gedaagde van dit verbod of, dit naar de keuze van Novartis, per dag of gedeelte van een dag dat de betrokken gedaagde de genoemde veroordelingen niet volledig is nagekomen, met bepaling dat dit verbod geldt zolang het Gerechtshof 's-Gravenhage in de procedure tussen Novartis en Actavis (rolnummer 200016327) het vonnis van de rechtbank niet heeft bekrachtigd, althans tot het hof EP (NL) 0 948 320 zal hebben vernietigd;
- B. Actavis en Mylan, ieder afzonderlijk, te veroordelen in de helft van de redelijke en evenredige kosten van deze procedure op de voet van artikel 1019h Rv.

337519 / KG ZA 09-611
8 juli 2009

11

-
- 3.2. Aan haar vorderingen in de procedure tegen Actavis legt Novartis ten grondslag dat het bodemvonnis klaarblijkelijk op één of meer misslagen berust, EP 320 geldig is en Actavis inbreuk maakt op haar uitsluitende recht. Novartis stelt daarbij dat de zaak dermate spoedeisend is dat de beslissing op een tegen het bodemvonnis ingesteld hoger beroep niet kan worden afgewacht. In de procedure tegen Mylan legt Novartis ten grondslag dat het generieke product van Mylan onder de beschermingsomvang valt van EP 320.
- 3.3. Actavis en Mylan voeren gemotiveerd verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

4. De beoordeling

De procedure tegen Actavis

- 4.1. Zoals partijen hebben onderkend, is de door Novartis ingestelde vordering uniek in octrooizaken. Wat Novartis met haar vordering voor ogen staat, is dat de voorzieningenrechter bij wijze van ordemaatregel, hangende het ingestelde hoger beroep, het octrooi van Novartis zal handhaven, niettegenstaande de vernietiging van dit octrooi door een meervoudige kamer van deze rechtbank in een bodemzaak bij vonnis van 4 juni 2008.
- 4.2. Bij de beoordeling van de toewijsbaarheid van de vordering van Novartis, dient het volgende te worden vooropgesteld. Indien, zoals hier, de voorzieningenrechter in kort geding moet beslissen op een vordering tot het geven van een voorlopige voorziening nadat de bodemrechter reeds een vonnis in de hoofdzaak heeft gewezen, dient de voorzieningenrechter in beginsel zijn vonnis af te stemmen op het oordeel van de bodemrechter, ongeacht of dit oordeel is gegeven in een tussenvonnis of in een eindvonnis, in de overwegingen of in het dictum van het vonnis, en ongeacht of het vonnis in kracht van gewijsde is gegaan. Onder omstandigheden kan er plaats zijn voor het aanvaarden van een uitzondering op dit beginsel, hetgeen het geval zal kunnen zijn indien het vonnis van de bodemrechter klaarblijkelijk op een misslag berust en de zaak dermate spoedeisend is dat de beslissing op een tegen dat vonnis aangewend rechtsmiddel niet kan worden afgewacht (zie HR 19 mei 2000, NJ 2001, 407 – Staat / Vereniging Nederlandse Vakbond Varkenshouders). Anders dan Novartis heeft betoogd, is onjuist dat de voorzieningenrechter bij het hiervoor verwoorde beginsel van afstemming op een eerder bodemvonnis de eventuele kans op vernietiging van het bodemvonnis in beroep dient te betrekken (vgl. r.o. 3.3. van voornoemd arrest).
- 4.3. Uit het hiervoor overwogene volgt dat de taak van de voorzieningenrechter in deze procedure beperkt is. Hij is in beginsel gebonden aan het oordeel van de bodemrechter in de bodemprocedure, welke procedure met meer waarborgen is omkleed dan het kort geding. De voorzieningenrechter mag dat oordeel niet terzijde stellen omdat hij een andere mening heeft en het ligt niet op zijn weg zich in de positie te stellen van de appèlrechter in het bodemgeschil. Dat, zoals Novartis heeft betoogd, het Oberlandesgericht Düsseldorf in de Olanzapine-zaak tussen Eli

337519 / KG ZA 09-611

12

8 juli 2009

Lilly en Stada² een voorlopig inbreukverbod heeft gegeven ondanks het feit dat het (in geldigheidskwesties exclusief bevoegde) Bundespatentgericht het octrooi had vernietigd – overigens een in Duitsland hoogst uitzonderlijk geval –, maakt het vorenstaande niet anders. De voorzieningenrechter heeft zich immers te richten naar Nederlands burgerlijk procesrecht.

- 4.4. Gelet op het hiervoor geschetste kader gaat het in het geding tussen Novartis en Actavis uitsluitend om de vraag of het bodemvonnis van deze rechtbank klaarblijkelijk op één of meer misslagen berust én de zaak dermate spoedeisend is dat de beslissing op het tegen het vonnis aangewende rechtsmiddel niet kan worden afgewacht.
- 4.5. Wat de spoedeisendheid betreft is de voorzieningenrechter van oordeel dat die is gegeven. Uit de door Novartis overgelegde productie 5A blijkt onweersproken dat Actavis eerst in week 14 (i.e. de week van 30 maart 2009) haar generieke geneesmiddel heeft geïntroduceerd. De dagvaarding in dit kort geding is op 15 mei 2009 betekend. Indien zou moeten worden aangenomen dat het vonnis, zoals Novartis betoogt, inderdaad klaarblijkelijk op een misslag zou berusten en het octrooi voorshands als geldig zou moeten worden aangemerkt, vermag de voorzieningenrechter niet in te zien dat Novartis bij haar vordering geen spoedeisend belang zou hebben. Dat Actavis, zoals zij stelt, al in de dagvaarding in de bodemzaak van 27 juli 2007 expliciet heeft aangegeven voornemens te zijn in de tweede helft van 2008 een fluvastatine-geneesmiddel op de markt te brengen, zodat Novartis een reconventionele inbreukvordering in de bodemzaak had kunnen instellen of, ten minste, onmiddellijk na het beschikbaar komen van het bodemvonnis in juni 2008 tegen Actavis had moeten ageren, maakt het vorenstaande niet anders. Novartis heeft ten pleidooie immers desgevraagd verklaard dat zij heeft afgezien van een reconventionele actie nu zij de precieze formulering van het generieke product op dat moment nog niet kende, zij geconfronteerd kon worden met verweren dat Actavis niet óf pas later op de markt zou komen en zij, gelet op die onduidelijkheid, geen kostbare pleittijd wilde ‘verspillen’ aan een inbreukdeel. Die verklaring komt de voorzieningenrechter plausibel voor. Het ten pleidooie nog gevoerde argument van Actavis dat Novartis dan toch uiterlijk in oktober 2008 na het beschikbaar komen van de SmPC’s had moeten ageren, wordt evenzeer verworpen. Volgens vaste rechtspraak is het enkel indienen of voorhanden hebben van een geneesmiddelenregistratie tijdens de looptijd van een octrooi immers geen (voldoende dreiging van) directe of indirecte octrooiinbreuk, terwijl de kennelijk limitatieve opsomming in de wet van de aan de octrooihouder voorbehouden handelingen meebrengt dat andere handelingen zonder bijkomende omstandigheden niet onrechtmatig zijn.
- 4.6. Daarmee wordt toegekomen aan de kern van de zaak, te weten of juist is de stelling van Novartis dat het bodemvonnis klaarblijkelijk op één of meer misslagen berust. Novartis heeft die stelling – kort en zakelijk weergegeven – als volgt onderbouwd.

² http://www.justiz.nrw.de/nrwe/olgs/duesseldorf/j2008/I_2_W_47_07urteil20080529.html

337519 / KG ZA 09-611

13

8 juli 2009

-
- 4.7. Volgens Novartis is de rechtbank (i) uitgegaan van de verkeerde stand van de techniek. Zij had niet als vertrekpunt moeten nemen de publicaties WO 95/06470 (hierna: Scolnick) en US 4,739,073 (hierna: Kathawala), maar had uit moeten gaan van het op de prioriteitsdatum beschikbare immediate release geneesmiddel Lescol®. Daarbij heeft, aldus Novartis, de rechtbank (ii) de stand van de techniek verkeerd beoordeeld. De kern van haar bezwaar, zo begrijpt de voorzieningenrechter, is gelegen in het feit dat (iii) de rechtbank op basis van Scolnick en Kathawala in r.o. 4.27. overweegt dat deze documenten de vakman “– op zijn minst – wijzen op de mogelijkheid van een *sustained release* formulering voor het natriumzout van fluvastatine [onderstreping toegevoegd, vzr.]”, terwijl de rechtbank, nadat zij de inhoud van beide documenten heeft besproken in r.o. 4.29. en 4.30., vervolgens in r.o. 4.31. overweegt dat “voor zover de voornoemde verwijzingen naar de mogelijkheid om het natriumzout van fluvastatine vorm te geven in een *sustaine[d]* release formulering niet reeds meebrengen dat EP 320 nietig is omdat de uitvinding waarvoor het is verleend, niet nieuw is, moet gelet op die verwijzingen in ieder geval worden aangenomen dat de gemiddelde vakman op basis daarvan op de prioriteitsdatum tot die uitvinding zonder inventieve denkbaarheid zou zijn gekomen [onderstreping toegevoegd, vzr.]”. Novartis klaagt erover (iv) dat in het bodemvonnis iedere motivering ontbreekt waarom de vakman op basis van Scolnick en Kathawala een *sustained release* formulering voor het natriumzout van fluvastatine zou maken. Volgens Novartis lag dat niet voor de hand, zodat de rechtbank ook ten onrechte is toegekomen aan de vraag of er een vooroordeel bestond. Ten slotte berust het bodemvonnis volgens Novartis (v) ook op feitelijke misslagen. Die stelling heeft zij in deze procedure evenwel slechts gemotiveerd onderbouwd voor haar bezwaren tegen r.o. 4.11. van het bodemvonnis. Volgens Novartis gaat de rechtbank daar uit van informatie die op de prioriteitsdatum niet bekend was en derhalve geen onderdeel uitmaakt van de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman. De in r.o. 4.11. opgenomen informatie is voorts niet gebaseerd op enig processtuk, aldus Novartis.
- 4.8. Naar het oordeel van de voorzieningenrechter zijn de kritiekpunten die Novartis heeft aangevoerd niet aan te merken als klaarblijkelijke misslagen omdat zij geen betrekking hebben op aperte, zó in het oog springende vergissingen in het recht of in de feiten dat daarover, zonder nader onderzoek, geen redelijke twijfel kan bestaan. Daartoe is het volgende redengevend.
- 4.9. Of de rechtbank, zoals Novartis stelt (onder verwijzing naar de uitspraak van Warren J die het octrooi niet ‘*obvious over Scolnick*’ vond en het eens was – ‘*I agree with that conclusion*’ – met het standpunt van de Engelse advocaat van Novartis dat Kathawala ‘*hopeless*’ was ‘*as a starting point for an obvious attack*’), is uitgegaan van de verkeerde stand van de techniek is zonder gedetailleerde bestudering van die techniek, het octrooi en de volgens Novartis wel relevante techniek – en derhalve uitgebreid nader onderzoek – niet vast te stellen. Datzelfde geldt voor de klacht dat de rechtbank die techniek – i.e. Scolnick en Kathawala – verkeerd heeft beoordeeld. Alleen al daarom is van een aperte, in het oog springende vergissing in vorenbedoelde zin naar voorlopig oordeel geen sprake. Deze klacht moet niet worden aangemerkt als een klaarblijkelijke misslag doch als een grief tegen een bodemvonnis, van de kennisneming waarvan slechts de bodemrechter in hoger beroep kennis dient te nemen.

337519 / KG ZA 09-611
8 juli 2009

14

-
- 4.10. De stelling dat de rechtbank bij de beoordeling van de algemene vakkennis van de vakman op de prioriteitsdatum ten onrechte ook de informatie als weergegeven in r.o. 4.11. heeft betrokken, welke informatie volgens Novartis niet is gebaseerd op enig processtuk en kennelijk zelf door de rechtbank is bedacht om met hindsight te willen verklaren hoe het komt dat een sustained release formulering voor het natriumzout van fluvastatine werkt, kan de voorzieningenrechter, in het midden latend of deze omstandigheid zou kunnen worden aangemerkt als een klaarblijkelijke misslag, reeds daarom niet beoordelen nu hij – anders dan de appelrechter – niet de beschikking heeft over alle in eerste aanleg genomen processtukken. De voorzieningenrechter beschikt slechts over het bodemvonnis, de hoger beroep dagvaarding, de memorie van antwoord en de pleitnota van Actavis in eerste aanleg en mist bijvoorbeeld de dagvaarding in eerste aanleg, de conclusie van antwoord zijdens Novartis en haar pleitnota in die instantie, zodat dit voor hem niet controleerbaar is.
- 4.11. De voornaamste klacht van Novartis ziet – zo vat de voorzieningenrechter het samen – op het gestelde niet toepassen van de problem and solution approach. De voorzieningenrechter stelt hierbij voorop dat moet worden bedacht dat de problem and solution approach, welke, zoals Novartis terecht heeft gesteld, meestal door de rechtbank wordt toegepast, slechts een hulpmiddel is bij de beoordeling van de inventiviteit van een uitvinding, te weten een test om, zonder kennis van de uitvinding achteraf, anders gezegd: zonder *hindsight*, te beoordelen of een uitvinding voor de gemiddelde vakman niet op een voor de hand liggende wijze voortvloeit uit de stand van de techniek, in EPC termen ‘obvious’ is. Hoewel aan Novartis kan worden toegegeven dat uit de overwegingen van het bodemvonnis niet zonder meer kan worden afgeleid of de problem and solution approach door de rechtbank is toegepast, geldt dat niettemin naar voorlopig oordeel niet als een klaarblijkelijke misslag. Van belang is dat de vraag naar de mate van inventiviteit niet mag worden beantwoord door achteraf, voorzien van de kennis van het geöctrooieerde product, te zoeken naar eerdere openbaarmakingen waartoe dat product herleid kan worden, maar moet worden beantwoord door te onderzoeken of de gemiddelde vakman het door het geöctrooieerde product opgeloste probleem zou hebben onderkend en voor de oplossing te rade zou gaan bij de in casu door de rechtbank als vertrekpunt genomen publicaties en alsdan ook dit product als voor de hand liggende oplossing uit de toenmalige stand van de techniek, met gebruikmaking van zijn algemene vakkennis, (niet kon, maar) zou hebben afgeleid (vgl. HR 15 februari 2008, NJ 2008, 450 – Rockwool/Isover). Ook Novartis erkent (positum 19 pleitnota mr. Ebbink) dat de rechtbank in het bodemvonnis in r.o. 4.31. oordeelt dat de gemiddelde vakman op basis van Scolnick en Kathawala op de prioriteitsdatum tot de in EP 320 neergelegde uitvinding zonder inventieve denkbaarheid “zou zijn gekomen [onderstreeping toegevoegd, vzr]”. In wezen valt haar klacht over het niet toepassen van de problem and solution approach dan ook samen met haar klacht dat in het bodemvonnis iedere motivering ontbreekt waaróm de vakman een sustained release formulering van het natriumzout van fluvastatine zou maken. Deze klacht is voorshands evenmin aan te merken als een klaarblijkelijke misslag. De klacht over een motiveringsgebrek is een typisch appel-argument, en beoordeling daarvan is voorbehouden aan de rechter in hoger beroep, waarin de voorzieningenrechter niet kan treden.

337519 / KG ZA 09-611

15

8 juli 2009

-
- 4.12. Aanvaarden dat het bij deze door Novartis aangevoerde aspecten klaarblijkelijk om misslagen zou gaan, zou de betekenis die door de rechtspraak en doctrine aan dat begrip is gegeven, veel te ver oprekken en moet worden verworpen.
- 4.13. Het voorgaande leidt ertoe dat het bodemvonnis naar voorlopig oordeel niet klaarblijkelijk op één of meer misslagen berust. De voorzieningenrechter zal gelet op de in r.o. 4.2.-4.4. aangehaalde maatstaf derhalve moeten afgaan op het oordeel van de bodemrechter, hetgeen in dit geding betekent dat moet worden uitgegaan van de nietigheid van het Nederlandse deel van EP 320. Nu inbreuk op een nietig octrooi niet mogelijk is, worden de inbreukvorderingen jegens Actavis afgewezen.
- 4.14. Novartis zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de door Actavis gemaakte kosten, door partijen begroot op € 85.000,-.

De procedure tegen Mylan

- 4.15. Gelet op de onweersproken stelling van Novartis dat Mylan 9 maanden na het vonnis van de bodemrechter met haar generieke product op de markt is gekomen, i.e. in maart 2009, kan niet worden gezegd dat Novartis bij haar tegen Mylan ingestelde inbreukvorderingen geen spoedeisend belang zou hebben. Dat belang vloeit voort uit de voortdurende inbreuk op het door Novartis aan haar vordering ten grondslag gelegde uitsluitende recht.
- 4.16. Tussen partijen is niet in geschil, althans Mylan heeft de stellingen van Novartis daaromtrent onweersproken gelaten, dat het generieke product van Mylan onder de beschermingsomvang valt van de conclusies 1, 2, 9 en 10 van EP 320. Aldus beschouwd is nog slechts relevant of, zoals Mylan in het voetspoor van Novartis heeft aangevoerd, het Nederlandse deel van het octrooi ongeldig is.
- 4.17. Mylan is in de procedure tussen Novartis en Actavis, welke leidde tot het bodemvonnis van 4 juni 2008, geen partij geweest. Het in r.o. 4.2 t/m 4.4. verwoorde beginsel van afstemming op het bodemvonnis, speelt in deze procedure dan ook niet. Dat laat evenwel onverlet dat de vernietiging van het Nederlandse deel van EP 320 door de bodemrechter niet slechts tussen Novartis en Actavis als partijen geldt, maar *erga omnes* werking heeft. Dat, zoals Novartis heeft betoogd, die werking pas intreedt zodra het vonnis in kracht van gewijsde is gegaan, is onjuist. De uitspraak waarbij een octrooi wordt vernietigd ontnemt aan dat octrooi onmiddellijk zijn rechtsgevolgen, op voorwaarde dat die uitspraak te zijner tijd in kracht van gewijsde gaat (HR 13 mei 1988, NJ 1988, 953 m.nt. LWH; BIE 1988, 70 m.nt. vNH – Enka/Du Pont). Anders gezegd is het in kracht van gewijsde gaan van het vonnis niet constitutief voor het onmiddellijk aan het octrooi ontnemen van zijn rechtsgevolgen. Gelet daarop zal de voorzieningenrechter ook in de procedure tegen Mylan de inbreukvorderingen afwijzen. De overige – en deels nieuwe – nietigheidsargumenten tegen EP 320 die door Mylan zijn voorgesteld, behoeven daarmee geen bespreking.

