

vonnis

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel

zaaknummer / rolnummer: C/09/469148 / HA ZA 14-770

Vonnis van 25 november 2015

in de zaak van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES (EUROPE) B.V.,
gevestigd te Hoofddorp, gemeente Haarlemmermeer,
eiseres in conventie,
verweerster in reconventie,
advocaten: mr. M.H.J. van den Horst en mr. J.J.E. Bremer te Den Haag,

tegen

1. de rechtspersoon naar vreemd recht
NOVARTIS AG,
gevestigd te Basel, Zwitserland,
2. de rechtspersoon naar vreemd recht
NOVARTIS PHARMA GMBH,
gevestigd te Wenen, Oostenrijk,
gedaagden in conventie,
eiseressen in reconventie,
advocaat: mr. D. Knottenbelt te Rotterdam.

Partijen zullen hierna Sun en (gedaagden gezamenlijk in enkelvoud) Novartis genoemd worden. Waar nodig zullen gedaagde sub 1 en gedaagde sub 2 afzonderlijk worden aangeduid als Novartis CH respectievelijk Novartis AT.

Voor Sun is de zaak inhoudelijk behandeld door de advocaten voornoemd, met bijstand van dr. ir. H.W. Prins, octrooigemachtigde. Voor Novartis is de zaak inhoudelijk behandeld door mr. R.M. Kleemans en mr. J.D. Drok, advocaten te Amsterdam, met bijstand van drs. K.M.L. Bijvank, octrooigemachtigde.

1. De procedure

- 1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:
 - de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 3 juni 2014 waarbij Sun verlof is verleend om te procederen volgens het Versneld Regime in Octrooizaken;
 - de exploiten van dagvaarding van 10 juni 2014;
 - de akte overlegging producties van 9 juli 2014 van Sun, met producties 1-12;

-
- de conclusie van antwoord, tevens conclusie van eis in reconventie van 17 september 2014, met producties 1-15;
 - de conclusie van antwoord in reconventie van 12 november 2014, met producties 13-30;
 - de akte overlegging nadere producties van 24 december 2014 van Sun, met producties 31-36;
 - de akte houdende overlegging producties van 24 december 2014 van Novartis, met producties 16-17;
 - de akte overlegging reactieve producties alsmede kostenoverzicht ex 1019h Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering (hierna: Rv) van 20 februari 2015 van Sun, met producties 37-39;
 - de akte houdende overlegging reactieve producties van 20 februari 2015 van Novartis, met producties 18-20;
 - de akte houdende overlegging aanvullende productie van 20 februari 2015 van Novartis, met productie 22;
 - de brief van 11 februari 2015 van Sun, met het verzoek aan de rechtbank tot uitstel van het geplande pleidooi van 20 februari 2015;
 - de akte overlegging reactieve producties van 20 februari 2015 van Sun, met producties 40-41;
 - de brief van 12 februari 2015 van Novartis waarbij zij bezwaar maakt tegen productie 41 van Sun op de grond dat die niet tijdig is ingediend en niet kan worden gekwalificeerd als een reactie op het inbrengen van productie 22 door Novartis;
 - de brief van 12 februari 2015 van Novartis, waarin zij bezwaar maakt tegen het verzoek van Sun om uitstel van het pleidooi;
 - het e-mailbericht van de rechtbank van 12 februari 2015 aan partijen, waarin het verzoek van Sun om aanhouding van het geplande pleidooi wordt geweigerd;
 - de akte houdende overlegging aanvullende productie van 20 februari 2015 van Novartis, met productie 23;
 - de brief van 19 februari 2015 van Sun met een als productie 39.1 genummerde actuele kostenopgave;
 - de brief van 19 februari 2015 van Novartis, met een als productie 24 genummerde actuele kostenopgave;
 - het pleidooi van 20 februari 2015 en de daarbij door beide partijen overgelegde pleitnotities, met in de pleitnotities van mr. Van den Horst en mr. Bremer doorgehaald de paragrafen 165 tot en met 169, 173 en 176 tot en met 186, welke niet zijn gepleit, en in de pleitnotities van mr. Kleemans en mr. Drok doorgehaald de paragrafen 178 tot en met 184, welke niet zijn gepleit.

1.2. Bij gelegenheid van het pleidooi heeft mr. Kleemans bevestigd dat van de zijde van Novartis geen productie 21 in het geding is gebracht.

1.3. Aan het slot van het pleidooi is de zaak verwezen naar de rol voor vonnis.

1.4. Bij e-mail van 24 april 2015 aan de rechtbank heeft mr. Van den Horst verzocht partijen gelegenheid te geven in te gaan op ‘de actuele ontwikkelingen en vragen uit de markt’. Bij e-mail van 28 april 2015 aan de rechtbank heeft mr. Kleemans bezwaar gemaakt tegen het verzoek. De rechtbank heeft partijen bij brief van 13 mei 2015 bericht dat de zaak voor vonnis staat en dat zij gelet daarop en gezien de reactie van mr. Kleemans in verbinding met artikel 6.1 van het landelijk procesreglement voor civiele dagvaardingszaken bij de rechtbanken geen kennis neemt van de inhoud van genoemde e-mail van mr. Van den Horst.

1.5. Vervolgens is het vonnis nader bepaald op heden.

2. De feiten

Novartis en het octrooi

2.1. Novartis is een wereldwijd opererend farmaceutisch bedrijf.

2.2. In de jaren 80 van de vorige eeuw heeft een rechtsvoorganger van Novartis het bisfosfonaat zoledroninezuur (ook wel aangeduid als zoledronaat) ontdekt. Novartis heeft met zoledroninezuur als werkzame stof een geneesmiddel ontwikkeld dat wordt gebruikt op oncologisch gebied, vooral bij de behandeling van tumor-gerelateerde hypercalcemia (i.e. verhoogd calciumgehalte in het bloed) en de preventie van bot-gerelateerde complicaties bij patiënten met vergevorderde naar de botten uitgezaaide tumoraandoeningen. Voor deze indicatie heeft Novartis het farmaceutisch product Zometa® op de markt gebracht als een 4 mg/5 ml concentraat voor het bereiden van een infuusoplossing.

2.3. Zoledroninezuur was tot 16 mei 2013 als werkzame stof beschermd door het Europese octrooi EP 0 275 821 en het corresponderende aanvullende beschermingscertificaat 300058 voor het product Zometa®.

2.4. Novartis brengt thans het geneesmiddel Aclasta® op de markt, dat, net als Zometa®, zoledroninezuur als werkzame stof bevat. Aclasta® is een 5 mg/100 ml oplossing voor intraveneuze infusie die eenmaal per jaar wordt toegediend ter behandeling van osteoporose. Aclasta® is tevens goedgekeurd als geneesmiddel voor de behandeling van de ziekte van Paget.

2.5. Novartis CH en Novartis AT zijn gezamenlijk houdster van het Europese octrooi EP 1 296 689 B3 (hierna ook: EP 689 of het octrooi) voor een “*Method of administering bisphosphonates*”. EP 689 is verleend op een aanvraag van 18 juni 2001, met een beroep op de prioriteitsdocumenten US 597135 van 20 juni 2000 (hierna: US 135) en US 267689 P van 9 februari 2001 (hierna: US 689). De verlening van het octrooi voor onder meer Nederland is op 21 september 2005 gepubliceerd. EP 689 is een zogenaamd tweede medische indicatie-octrooi en ziet – kort gezegd – op het gebruik van zoledroninezuur 5 mg eens per jaar intraveneus toegediend voor de behandeling van osteoporose. De beschermingsomvang van het octrooi strekt zich niet uit tot de andere (eerste) medische indicatie waarvoor Aclasta® tevens is goedgekeurd, te weten de ziekte van Paget.

2.6. De inhoud van het tweede prioriteitsdocument US 689 verschilt van het eerste prioriteitsdocument US 135 slechts hierin dat US 689 twee aanvullende paragrafen bevat. US 689 heeft – voor zover relevant – de volgende beschrijving:

(p. 1 t/m p. 4, 3^e alinea)

METHOD OF ADMINISTERING BISPHOSPHONATES

This invention relates to bisphosphonates, in particular to the pharmaceutical use of bisphosphonates in the treatment of conditions of abnormally increased bone turnover, such as osteoporosis.

Bisphosphonates are widely used to inhibit osteoclast activity in a variety of both benign and malignant diseases in which bone resorption is increased. Thus bisphosphonates have recently become available for long-term treatment of patients with Multiple Myeloma (MM). These pyrophosphate analogs not only reduce the occurrence of skeletal related events but they also provide patients with clinical benefit and improve survival. Bisphosphonates are able to prevent bone resorption *in vivo*; the therapeutic efficacy of bisphosphonates has been demonstrated in the treatment of Paget's disease of bone, tumour-induced hypercalcemia and, more recently, bone metastasis and multiple myeloma (MM) (for review see Fleisch H 1997 Bisphosphonates clinical. In Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68-163). The mechanisms by which bisphosphonates inhibit bone resorption are still poorly understood and seem to vary according to the bisphosphonates studied. Bisphosphonates have been shown to bind strongly to the hydroxyapatite crystals of bone, to reduce bone turn-over and resorption, to decrease the levels of hydroxyproline or alkaline phosphatase in the blood, and in addition to inhibit both the activation and the activity of osteoclasts.

In addition bisphosphonates have been proposed for use in the treatment of osteoporosis. Thus for instance, as described in USP 4,812,304 (Procter & Gamble) a method has been proposed for treating or preventing osteoporosis in humans comprising administering to a subject afflicted with or at risk to osteoporosis a bone cell activating compound and a bone resorption inhibiting polyphosphate according to a regime consisting of one or more cycles, whereby each cycle consists of: (a) a bone activating period of from about 1 day to about 5 days during which a bone cell activating amount of a bone cell activating compound is administered to said subject; followed by (b) a bone resorption inhibition period of from about 10 days to about 20 days during which ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, is administered daily to said subject in an amount from about 0.25 mgP/kg/day to about 3.3mgP/kg/day; followed by (c) a rest period of from about 70 days to about 180 days during which the subject receives neither a bone cell activating compound nor a bone resorption inhibiting polyphosphate.

Also, for example, USP 4,761,406 (Procter & Gamble) proposes a method for treating osteoporosis, in humans or lower animals afflicted with or at risk of osteoporosis, comprising administering to said human or lower animal an effective amount of a bone resorption inhibiting polyphosphonate according to the following schedule: (a) a period of from about 1 day to about 90 days during which said bone resorption inhibiting polyphosphonate is administered daily in a limited amount, followed by (b) a rest period of from about 50 days to about 120 days, and (c) repeating (a) and (b) two or more times where a net increase in bone mass of said human or animal results.

Surprisingly we have now found that bisphosphonates, in particular recent more potent bisphosphonates, can be used for prolonged inhibition of bone resorption in conditions of abnormally increased bone turnover by intermittent administration, wherein the periods between bisphosphonate administrations are longer than was previously considered appropriate to achieve satisfactory treatment. In particular and contrary to expectation we have found that satisfactory treatment results can be obtained even when the dosing intervals greatly exceed the natural bone remodelling cycle.

Accordingly the present invention provides a method for the treatment of conditions of abnormally increased bone turnover in a patient in need of such treatment which comprises intermittently administering an effective amount of a bisphosphonate to the patient, wherein the period between administrations of bisphosphonate is at least about 6 months.

The invention further provides use of a bisphosphonate in the preparation of a medicament for the treatment of conditions of abnormally increased bone turnover in which the bisphosphonate is administered intermittently and in which the period between administrations of bisphosphonate is at least about 6 months.

Conditions of abnormally increased bone turnover which may be treated in accordance with the present invention include: treatment of postmenopausal osteoporosis, e.g. to reduce the risk of osteoporotic fractures; prevention of postmenopausal osteoporosis, e.g. prevention of postmenopausal bone loss; treatment or prevention of male osteoporosis; treatment or prevention of corticosteroid-induced osteoporosis and other forms of bone loss secondary to or due to medication, e.g. diphenylhydantoin, thyroid hormone replacement therapy; treatment or prevention of bone loss associated with immobilisation and space flight; treatment or prevention of bone loss associated with rheumatoid arthritis, osteogenesis imperfecta, hyperthyroidism, anorexia nervosa, organ transplantation, joint prosthesis loosening, and other medical conditions. For example, such other medical conditions may include treatment or prevention of periarticular bone erosions in rheumatoid arthritis; treatment of osteoarthritis, e.g. prevention/treatment of subchondral osteosclerosis, subchondral bone cysts, osteophyte formation; treatment or prevention of hypercalcemia resulting from excessive bone resorption secondary to hyperparathyroidism, thyrotoxicosis, sarcoidosis, hypervitaminosis D.

Thus in the present description the terms "treatment" or "treat" refer to both prophylactic or preventative treatment as well as curative or disease modifying treatment, including treatment of patients at risk of contracting the disease or suspected to have contracted the disease as well as patients who are ill or have been diagnosed as suffering from a disease or medical condition. In particularly preferred embodiments the invention may be used for the prophylactic treatment of osteoporosis and similar diseases. Thus for example, bisphosphonate may be administered to individuals at risk of developing osteoporosis on a regular basis at dosing intervals of at least about 6 months, e.g. bisphosphonates [bedoeld zal zijn: bisphosphonates, rb] may be administered routinely to postmenopausal women at dosing intervals of once every 6 months or less frequently.

In accordance with the present invention the bisphosphonate dosing interval is at least about 6 months, e.g. once every 180 days, or less frequently, conveniently once a year, or at any interval in between, e.g. once every 7, 8, 9, 10, or 11 months. Dosing intervals of greater than once per year may be used, e.g. about once every 18 months or about once every 2 years, or even less frequently, e.g. a frequency of up to about once every 3 years or less often.

The bisphosphonates used in the present invention are typically those which inhibit bone resorption.

Thus, for example, suitable bisphosphonates for use in the invention may include the following compounds or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof: (...) 1-hydroxy-2-(imidazole-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, e.g. zoledronic acid; (...)

(...)

(p. 7, 3e alinea t/m p. 16)

The Agents of the Invention (the bisphosphonates) are preferably used in the form of pharmaceutical compositions that contain a therapeutically effective amount of active ingredient optionally together with or in admixture with inorganic or organic, solid or liquid, pharmaceutically acceptable carriers which are suitable for administration.

The Agents of the Invention may be administered alone or in combination with other bone active drugs, either in fixed combinations or separately both physically and in time, such as hormones, e.g. estrogen, calcitonins, parathyroid hormone or analogues of any of these, raloxifene or other selective estrogen receptor modulators (SERMs), selective androgen receptor modulators (SARMs), bone morphogenetic proteins (BMPs) and other bone growth factors. Such additional bone active drugs may be administered more frequently than the bisphosphonate.

The pharmaceutical compositions may be, for example, compositions for enteral, such as oral, rectal, aerosol inhalation or nasal administration, compositions for parenteral, such as intravenous or subcutaneous administration, or compositions for transdermal administration (e.g. passive or iontophoretic).

Preferably, the pharmaceutical compositions are adapted to oral or parenteral (especially intravenous, intra-arterial or transdermal) administration. Intra-arterial and oral, first and foremost intra-arterial, administration is considered to be of particular importance. Preferably the bisphosphonate active ingredient is in the form of a parenteral, most preferably an intra-arterial form.

The particular mode of administration and the dosage may be selected by the attending physician taking into account the particulars of the patient, especially age, weight, life style, activity level, hormonal status (e.g. post-menopausal) and bone mineral density as appropriate.

The dosage of the Agents of the Invention may depend on various factors, such as effectiveness and duration of action of the active ingredient, e.g. including the relative potency of the bisphosphonate used, mode of administration, warm-blooded species, and/or sex, age, weight and individual condition of the warm-blooded animal.

Normally the dosage is such that a single dose of the bisphosphonate active ingredient from 0.005 - 20 mg/kg, especially 0.01 - 10 mg/kg, is administered to a warm-blooded animal weighing approximately 75kg.

"mg/kg" means mg drug per kg body weight of the mammal - including man - to be treated.

The dose mentioned above is typically administered intermittently with a period of at least 6 months between doses. The period between bisphosphonate administrations may be longer, e.g. conveniently once per year, once per 18 months or once every 2 years, or even longer, or any period in between.

Formulations in single dose unit form contain preferably from about 1% to about 90%, and formulations not in single dose unit form contain preferably from about 0.1% to about 20%, of the active ingredient. Single dose unit forms such as ampoules of infusion solution or solid for preparation of infusion solution doses, capsules, tablets or dragées contain e.g. from about 0.5 mg to about 500mg of the active ingredient. It will be appreciated that the actual unit dose used will depend upon the potency of the bisphosphonate and the dosing interval amongst other things. Thus the size of the unit dose is typically lower for more potent bisphosphonates and greater the longer the dosing interval. For example, for more potent, recent bisphosphonates such as zoledronic acid a unit dose of from about 1 up to about 10 mg may be used. For example, also for such recent, more potent bisphosphonates a unit dose of from about 1 to about 5 mg may be used for dosing once every 6 months; whereas a dose of from about 2 up to about 10 mg may be used for once a year dosing.

Unit doses may be administered as a single or divided dose, i.e. a dose in which the unit dose is divided into two or more equal or unequal parts and in which the parts are administered to the patient at the same time, during overlapping time periods or at separate time points. When the unit dose is administered as a divided dose at separate time points, the interval between the separate administrations of the divided dose may be from hours, e.g. 1 hour, up to about 1 month (approximately 30 days). In accordance with the invention, the time interval between administration of the last part of the divided dose and administration of the first part of the next, following divided dose is at least 6 months or longer, e.g. about 1 year.

Thus, for example, a 10 mg unit dose may be administered as two equal 5 mg parts at an interval of about 1 week to about 1 month, e.g. about 2 weeks, between administration of the parts. Alternatively, for example, a 5 mg

unit dose may be administered as two unequal parts of 4 mg and 1 mg (or 3 mg and 2 mg) at an interval of from 1 to 3 days to 1 to 3 weeks, e.g. about 1 week, between administration of the parts.

Pharmaceutical preparations for enteral and parenteral administration are, for example, those in dosage unit forms, such as dragées, tablets or capsules and also ampoules. They are prepared in a manner known *per se*, for example by means of conventional mixing, granulating, confectioning, dissolving or lyophilising processes. For example, pharmaceutical preparations for oral administration can be obtained by combining the active ingredient with solid carriers, where appropriate granulating a resulting mixture, and processing the mixture or granulate, if desired or necessary after the addition of suitable adjuncts, into tablets or dragée cores.

Suitable carriers are especially fillers, such as sugars, for example lactose, saccharose, mannitol or sorbitol, cellulose preparations and/or calcium phosphates, for example tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, and also binders, such as starch pastes, using, for example, corn, wheat, rice or potato starch, gelatin, tragacanth, methylcellulose and/or polyvinylpyrrolidone and, if desired, disintegrators, such as the above-mentioned starches, also carboxymethyl starch, crosslinked polyvinylpyrrolidone, agar or alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate. Adjuncts are especially flow-regulating agents and lubricants, for example silicic acid, talc, stearic acid or salts thereof, such as magnesium or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Dragee cores are provided with suitable coatings that may be resistant to gastric juices, there being used, inter alia, concentrated sugar solutions that optionally contain gum arabic, talc, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol and/or titanium dioxide, or lacquer solutions in suitable organic solvents or solvent mixtures or, to produce coatings that are resistant to gastric juices, solutions of suitable cellulose preparations, such as acetylcellulose phthalate or hydroxypropylmethylcellulose phthalate. Colouring substances or pigments may be added to the tablets or dragee coatings, for example for the purpose of identification or to indicate different doses of active ingredient.

Other orally administrable pharmaceutical preparations are dry-filled capsules made of gelatin, and also soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticiser, such as glycerol or sorbitol. The dry-filled capsules may contain the active ingredient in the form of a granulate, for example in admixture with fillers, such as lactose, binders, such as starches, and/or glidants, such as talc or magnesium stearate, and, where appropriate, stabilisers. In soft capsules the active ingredient is preferably dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, paraffin oil or liquid polyethylene glycols, it being possible also for stabilisers to be added.

Parenteral formulations are especially injectable fluids that are effective in various manners, such as intravenously, intramuscularly, intraperitoneally, intranasally, intradermally, subcutaneously or preferably intra-arterially. Such fluids are preferably isotonic aqueous solutions or suspensions which can be prepared before use, for example from lyophilised preparations which contain the active ingredient alone or together with a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical preparations may be sterilised and/or contain adjuncts, for example preservatives, stabilisers, wetting agents and/or emulsifiers, solubilisers, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers.

Suitable formulations for transdermal application include an effective amount of the active ingredient with carrier. Advantageous carriers include absorbable pharmacologically acceptable solvents to assist passage through the skin of the host. Characteristically, transdermal devices are in the form of a bandage comprising a backing member, a reservoir containing the compound optionally with carriers, optionally a rate controlling barrier to deliver the active ingredient to the skin of the host at a controlled and predetermined rate over a prolonged period of time, and means to secure the device to the skin.

The following Examples illustrate the invention described hereinbefore.

In the following Examples the term "active ingredient" is to be understood as being any one

of the bisphosphonic acid derivatives mentioned above as being useful according to the present invention.

EXAMPLES

Example 1: Capsules containing coated pellets of active ingredient, for example, disodium pamidronate pentahydrate, as active ingredient:

(...)

Example 2: Monolith adhesive transdermal system, containing as active ingredient, for example, 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)-ethane-1,1-diphosphonic acid:

(...)

Example 3: Vial containing 1.0 mg dry, lyophilized 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid (mixed sodium salts thereof). After dilution with 1 ml of water, a solution (concentration 1 mg/ml) for i.v. infusion is obtained.

(...)

Example 4: Ampoule containing active ingredient, for instance disodium pamidronate pentahydrate dissolved in water. The solution (concentration 3 mg/ml) is for i.v. infusion after dilution.

(...)

Example 5 Treatment of Patients

"A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging, Safety and Efficacy Trial With Intravenous Bolus Injections of Zoledronate In the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis"

This was a dose and dose regimen-finding 12 month trial of iv zoledronic acid in patients with postmenopausal osteoporosis. Three hundred and fifty one patients were randomized to six study arms. Patients who had recent exposure to bone active drugs, e.g. bisphosphonates, estrogen, calcitonin, raloxifene, or a history of metabolic bone diseases were excluded. All patients were evaluated at baseline and in 3-monthly visits. Zoledronic acid or placebo was administered as a bolus iv injection into a peripheral vein over 5 minutes at every visit.

Efficacy was ascertained by measurement of percent change from baseline in bone mineral density (BMD) measured by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) as compared to placebo, at 6, 9, and 12 months.

As a special safety measures trans-iliac bone biopsies were obtained in a subset of patients from all study arms at 12 months, and X-rays of the thoracic and lumbar spine from all study participants were evaluated at baseline and at 12 months for the occurrence of incident vertebral fractures.

Additionally, the degree and duration of suppression of biochemical markers of bone turnover - parathyroid hormone (PTH), bone specific alkaline phosphatase (BSAP), serum C-telopeptide (CTX), serum osteocalcin, urine N-telopeptide (NTX)/creatinine ratio, urine deoxypyridinoline (d-pyd)/creatinine ratio, urine pyridinoline (pyd)creatinine ratio - was obtained every 3 months and measured in a central laboratory.

Study Arms

- Placebo
- 0.25 mg zoledronic acid every 3 months
- 0.5 mg zoledronic acid every 3 months
- 1.0 mg zoledronic acid every 3 months
- 2.0 mg zoledronic acid every 6 months
- 4.0 mg zoledronic acid every 12 months

The 12 month results showed that all treatment arms demonstrated a percent change from baseline in BMD significantly ($p < 0.001$) greater than placebo and not dissimilar one from another.

Summary of stepwise multiple comparisons of the active doses of zoledronate versus placebo for percent change from baseline in bone mineral density of the lumbar spine; postero-anterior (L1-L4) at 12 months
Confirmatory analysis
ITT population

Step Number	Most significant contrast	Difference	Standard error of difference	Lower 97.5% confidence limit	p-value
1	zoledronate 4 x 0.25 mg - placebo	5.1	0.55	3.7	<0.001
2	zoledronate 4 x 0.5 mg - placebo	4.9	0.56	3.5	<0.001
3	zoledronate 1 x 4.0 mg - placebo	4.6	0.53	3.3	<0.001
4	zoledronate 4 x 1.0 mg - placebo	4.5	0.55	3.2	<0.001
5	zoledronate 2 x 2.0 mg - placebo	4.2	0.57	3.1	<0.001

Note: Stepwise multiple comparison of the active doses of zoledronate versus placebo at a one-sided multiple alpha level of 2.5% adjusting for multiple comparisons according to Marcus, Peritz and Gabriel (1976)

Bone mineral density increased compared to placebo at the spine, hip, distal radius, and "total body". Suppression of biochemical markers of bone formation and bone resorption confirmed and supported the BMD results, demonstrating suppression of bone turnover to the pre-menopausal level throughout the 6 and 12 month dosing intervals.

The BMD data indicate that zoledronic acid dose administration as infrequent as every 6 or 12 months can safely result in a statistically significant and medically relevant bone mass increase. It is believed that these data further indicate that a continued preservation of new bone beyond one year, without additional dose administration, is likely or that further bone mass increase is possible. It is also believed that re-treatment in additional cycles of every 6-month, 12-month, or less frequent dose administration will lead to further BMD increase. A reduction of risk of osteoporotic fracture is expected to accompany the bone mass increases.

2.7. EP 689 B1 is onderwerp geweest van een centrale beperkingsprocedure als bedoeld in artikel 105a e.v. van het Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien (hierna: EOV). Bij beslissing van 3 februari 2013 is EP 689 B1 beperkt tot de inhoud van EP 689 B3. De (authentieke) Engelse tekst van de conclusies 1 t/m 7 van EP 689 B3 luidt als volgt:

1. Use of 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof in the preparation of a medicament for the treatment of osteoporosis in which the 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof is administered intravenously and intermittently and in which the period between administrations is at least about 6 months.
2. Use according to claim 1, wherein the period between administrations is at least about once a year.
3. Use according to claim 1, for the prophylactic treatment of osteoporosis wherein the period between administrations is about once per year or less frequent.
4. Use according to claim 1, for the prophylactic treatment of osteoporosis wherein the period between administrations is about once every 18 months, about once every two years or less frequent.
5. Use of 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof for the preparation of a medicament for the treatment of osteoporosis wherein said medicament is adapted for intravenous administration in a unit dosage form which comprises from about 1 up to about 10 mg of 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1,1-diphosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof, wherein the period between administrations of bisphosphonate is at least about 6 months.
6. Use according to claim 5, wherein the unit dosage form comprises from about 1 up to about 5 mg and the period between administrations is about once every 6 months.
7. Use according to claim 5, wherein the unit dosage form comprises from about 2 up to about 10 mg and the period between administrations is about once a year.

2.8. De (onbestreden) Nederlandse vertaling van deze conclusies luidt:

1. Toepassing van 1-hydroxy-2-(imidazool-1-yl)ethaan-1,1-difosfonzuur, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of ieder hydraat daarvan voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose, waarbij het 1-hydroxy-2-(imidazool-1-yl)ethaan-1,1-difosfonzuur, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of ieder hydraat daarvan intraveneus en periodiek wordt toegediend en waarbij de periode tussen toedieningen ten minste ongeveer 6 maanden bedraagt.
2. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij de periode tussen toedieningen ten minste ongeveer één keer per jaar is.
3. Toepassing volgens conclusie 1 voor de profylactische behandeling van osteoporose, waarbij de periode tussen toedieningen ongeveer één keer per jaar of minder frequent is.
4. Toepassing volgens conclusie 1 voor de profylactische behandeling van osteoporose, waarbij de periode tussen toedieningen ongeveer één keer iedere 18 maanden, ongeveer één keer iedere twee jaar of minder vaak, is.

-
5. Toepassing van 1-hydroxy-2-(imidazool-1-yl)-ethaan-1,1-difosfonzuur, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of ieder hydraat daarvan voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose, waarbij het geneesmiddel is aangepast voor intraveneuze toediening in een eenheidsdoseringsvorm welke ongeveer 1 tot ongeveer 10 mg 1-hydroxy-2-(imidazool-1-yl)-ethaan-1,1-difosfonzuur, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of ieder hydraat daarvan, omvat, waarbij de periode tussen toedieningen van bisfosfonaat ten minste ongeveer 6 maanden is.
 6. Toepassing volgens conclusie 5, waarbij de eenheidsdoseringsvorm ongeveer 1 tot ongeveer 5 mg omvat en de periode tussen toedieningen ongeveer één keer iedere 6 maanden is.
 7. Toepassing volgens conclusie 5, waarbij de eenheidsdoseringsvorm ongeveer 2 tot ongeveer 10 mg omvat en de periode tussen toedieningen ongeveer één keer per jaar is.

2.9. De beschrijving in het octrooi komt voor zover relevant overeen met de beschrijving in US 689 (hiervoor opgenomen). Het octrooi kent geen figuren.

Sun en het generieke product

2.10. Sun is een farmaceutisch bedrijf dat zich bezighoudt met de verkoop en distributie van generieke en spécialité-geneesmiddelen. Het bedrijf is onderdeel van een wereldwijd concern. Het hoofdkantoor is gevestigd in India.

2.11. Op 29 juli 2013 heeft Sun van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (hierna: CBG) een marktvergunning verkregen voor Nederland met betrekking tot generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml (RVG 111818) (hierna: generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml of het generieke product). In het kader van de aanvraag van die marktvergunning heeft Sun verwezen naar Aclasta® als referentieproduct. De marktvergunning omvat goedkeuring van het product voor de behandeling van zowel osteoporose als de ziekte van Paget.

2.12. Aan Sun is door de minister krachtens artikel 1mm jo. artikel 18 van de Geneesmiddelenwet een fabrikantenvergunning verleend voor het bereiden of invoeren van geneesmiddelen en het afleveren of uitvoeren van door haar bereide of ingevoerde geneesmiddelen.

2.13. Op 26 augustus 2013 heeft Sun het CBG verzocht om de indicatie osteoporose door middel van een zogeheten “carve-out” (ook wel “skinny label” genaamd) te verwijderen uit de gedrukte SmPC (Summary of Product Characteristics) en de bijsluiter (ook wel aangeduid als Patient Information Leaflet - ‘PIL’) voor haar generieke product in verband met een geïmporteerde indicatie.¹ Het CBG heeft Sun op 27 augustus 2013 laten weten dat het verzoek is verwerkt. Het beleid van het CBG zorgt er echter voor dat de carve-out niet wordt doorgevoerd in de digitale versie van de bijsluiter en SmPC die het CBG op haar website publiceert.

2.14. In oktober 2013 heeft Sun ingeschreven op een zogeheten tender van zorgverzekeraar VGZ. Door middel van deze tenderprocedure heeft VGZ een aantal

¹ Dit is mogelijk op grond van artikel 3 aanhef onder b van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau.

preferente producten geselecteerd, waaronder een zoledroninezuur 5 mg/100 ml product voor patiënten bij wie het infuus thuis wordt toegediend. Sun heeft de tender gewonnen. Dat houdt in dat haar generieke product het enige zoledroninezuur 5 mg/100 ml product is dat door VGZ voor alle indicaties wordt vergoed, behoudens medische noodzaak. De tender van VGZ maakte het niet mogelijk dat werd ingeschreven voor het product zoledroninezuur 5 mg/100 ml bestemd voor een bepaalde indicatie. Het door VGZ gehanteerde preferentiebeleid houdt in dat alleen kan worden ingeschreven op werkzame stofnaam zonder vermelding van indicaties. Sun heeft bij haar inschrijving op de tenderprocedure niet uitdrukkelijk aangegeven dat zij haar generieke product alleen levert voor de ziekte van Paget.²

2.15. Sun heeft haar generieke zoledroninezuur 5 mg/100 ml doen opnemen in de G-standaard van het bedrijf Z-index. De launch was januari 2014.

2.16. Na sommatie door Novartis in november en december 2013, heeft [X] van Sun op 22 januari 2014 een e-mail gestuurd aan de groothandels (en ziekenhuisapotheken die rechtstreeks bij Sun bestellen) met de navolgende inhoud:

Geachte relatie,

Deze informatie betreft een formaliteit.

Op advies van onze jurist wijzen wij u er op dat ons product Zoledroninezuur SUN 5 mg/100 ml, Z-indexnummer: 15958264 door ons op de markt wordt gebracht, momenteel alleen voor de behandeling van de ziekte van Paget is bestemd. Dit is ook de indicatie die wordt vermeld in de bijsluiter Zoledroninezuur SUN 5mg/100ml. Vooralsnog is de indicatie osteoporose niet opgenomen, aangezien deze indicatie nog beschermd wordt door een patent van Novartis.

Door de zending Zoledroninezuur SUN 5mg/100ml oplossing voor infusie te accepteren, geeft u aan op de hoogte te zijn van bovengenoemde.

2.17. Op 28 januari 2014 verstuurd [X] van Sun een e-mail aan haar relaties. De inhoud van de e-mail, met als onderwerpregel: "BELANGRIJK: RUIM voldoende voorraad Zoledroninezuur SUN 5mg/100ml en 4mg/5ml", luidt als volgt:

Geachte relatie,

Wij hebben geconstateerd dat medewerker(s) van Novartis onjuiste informatie in de markt verstrekken aangaande de verkrijgbaarheid van Zoledroninezuur SUN (4mg/5ml en specifiek 5mg/100ml).

Novartis geeft aan dat wij, SUN Pharma, producten Zoledroninezuur SUN tot tenminste half februari niet zouden kunnen leveren echter dit is absoluut onjuist.

Wij hebben ruim voldoende voorraad van zowel Zoledroninezuur SUN 4mg/5ml als ook de 5mg/100ml (resp Z-indexnr: 15913368 en 15958264).

Alle contract-afspraken die wij hebben afgesloten met ziekenhuizen dan wel met zorgverzekeraars kunnen wij dan ook zonder problemen onze genoemde producten uitleveren.

² Positum 43 conclusie van antwoord in reconventie Sun.

Indien u in uw systeem nog niet adequate (lees: up to date) informatie heeft staan verzoek ik u z.s.m. deze aan te passen zodat alle (ziekenhuis)apothekers kunnen zien dat onze producten per direct beschikbaar zijn.

Vandaag besteld voor 12.00 uur is, is morgen in huis.

2.18. Op 1 april 2014 werd Sun's generieke product preferent bij zorgverzekeraar Menzis.

2.19. Het product van Sun is in elk geval tot oktober 2014 op de Nederlandse markt geweest. Daarna is het product tijdelijk niet beschikbaar geweest door leveringsproblemen bij de door Sun overgenomen fabrikant Ranbaxy in India. Ten tijde van het pleidooi had Sun het generieke zoledroninezuur in Nederland weer op voorraad. Dat zou naar verwachting op een termijn van 8 weken nadat het product door haar Hongaarse laboratorium na een veiligheidscontrole zou zijn vrijgegeven voor verhandeling weer uitgeleverd gaan worden voor de Nederlandse markt. Op de zitting is vastgesteld dat op de Farmanco-website van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), op welke site leveranciers, apothekers en groothandels melding kunnen maken van beschikbaarheidsproblemen van een geneesmiddel, stond vermeld dat het generieke zoledroninezuur van Sun weer beschikbaar was.

Tussenkomende stand van de techniek (als de prioriteitsdatum niet geldig is)

2.20. Na 9 februari 2001 (de aanvraagdatum van US 689, het tweede prioriteitsdocument), maar vóór de aanvraagdatum van het octrooi is een artikel gepubliceerd (Reid e.a., 'A single annual injection of the bisphosphonate, zoledronic acid, stably reduces bone turnover and increases bone density in postmenopausal osteoporosis', Bone 28(5), S89 (2001), productie EP6, hierna: Reid), waarin alle kenmerken van de conclusies van EP 689 worden geopenbaard.

Parallele procedures

2.21. In een door derden tegen Novartis CH aangespannen nietigheidsprocedure heeft de Engelse High Court (Arnold J) bij vonnis van 15 maart 2013 ([2013] EWHC 516 (Pat)) geoordeeld dat het Britse deel van EP 689 geen aanspraak kan maken op de prioriteit van US 135 en US 689 en dat dat deel daarom nietig is vanwege een gebrek aan nieuwheid ten opzichte van het artikel van Reid. Dit oordeel heeft de Court of Appeal bij uitspraak van 19 december 2013 ([2013] EWCA Civ 1663) bekrachtigd.

2.22. Tussen Novartis CH en Sun is voor deze rechtbank eerder een kort geding procedure aanhangig geweest. Bij vonnis van 12 mei 2014 heeft de voorzieningenrechter van deze rechtbank de vorderingen van Novartis CH afgewezen omdat naar zijn voorlopig oordeel EP 689 geen aanspraak kan maken op prioriteit van US 135 en US 689 waardoor de tussenkomende publicatie van Reid nieuwheidsschadelijk is voor conclusie 7 van het Nederlandse deel van EP 689.

2.23. Bij arrest van het Gerechtshof Den Haag van 27 januari 2015 (hierna: het arrest en hof Den Haag, ook: het hof) is het vonnis van de voorzieningenrechter vernietigd. Het hof heeft geoordeeld dat Novartis CH voorshands een beroep toekomt op de prioriteitsdatum van US 689. Bijgevolg heeft het hof – omdat niet in geschil was dat bij een geldig beroep op

prioriteit die publicatie niet tot de stand van de techniek behoorde – Reid niet nieuwheidsschadelijk bevonden. Verder voorlopig oordelend, heeft het hof EP 689 inventief geacht en Sun verboden indirect inbreuk te maken op conclusie 7 van het octrooi, op straffe van een dwangsom, en met veroordeling van Sun in de kosten van de procedure.

Andere relevante procedures

2.24. Bij vonnis van 21 januari 2015 ([2015] EWHC 72 (Pat)) en twee vonnissen van 6 februari 2015 ([2015] EWHC 223 (Pat)) en ([2015] EWHC 249 (Pat)) heeft de Engelse High Court (Arnold J) in een met dit geschil vergelijkbare zaak over het gebruik van het geneesmiddel pregabalin voor pijnbestrijding, zich gebogen over de vraag naar de beschermingsomvang van zogenaamde *Swiss-type claims* bij tweede medische indicatie-octrooien. In het tweede van de op 6 februari 2015 gewezen vonnissen (dat ging over het te elfder ure – volgens de Engelse rechter ‘zonder twijfel’ ingegeven door het toen net gewezen arrest van het hof Den Haag – alsnog ingeroepen ‘anker’ van indirecte inbreuk) heeft Arnold J voorshands geoordeeld dat indirecte inbreuk op een *Swiss-type claim* niet mogelijk is. Hij overwoog:

First and most fundamentally, it seems to me that the claim under section 60(2)³ is simply hopeless. As counsel for Warner-Lambert accepted, the claim under section 60(2) is premised upon interpreting a Swiss form claim in the same way as an EPC 2000 claim, and in particular in interpreting it as a product claim or, at any rate, as equivalent to a product claim. In my view, that contention is wholly unsustainable. It is contrary to settled jurisprudence both in this country and in the EPO Boards of Appeal. I refer in particular to *John Wyeth & Brother Ltd's Application* [1985] RPC 545, 563; *Monsanto & Co. v Merck & Co. Inc.* [2000] RPC 77, 92-93; *Actavis UK Ltd v Merck & Co. Inc.* [2008] EWCA Civ 444, [2009] 1 WLR 1186 at paragraphs 27 and 75; and Case T 1780/12 *University of Texas Board of Regents/Cancer treatment* [2014] EPOR 28 at paragraphs 18-27. In order to succeed in its claim under section 60(2) Warner-Lambert would have to persuade the Supreme Court to overrule *Monsanto v Merck* on this point. I see no prospect of that occurring.

2.25. Bij arrest van 28 mei 2015 ([2015] EWCA CIV 556) heeft de Court of Appeal appel toegestaan van het tweede op 6 februari 2015 gewezen vonnis en bepaald dat (ook) de indirecte inbreukzaak naar ‘trial’ mag. De Court of Appeal (Floyd LJ) overwoog:

134. It will be seen that courts of two member states have, at least in provisional proceedings, granted relief to prevent what they considered to be indirect infringement of Swiss claims without any express indication of how they considered that the invention would be put into effect.

135. I agree that there are difficulties with the indirect infringement claim for the reason which the judge gave, namely the absence of a downstream event which, as a whole, can be regarded as putting the invention into effect. However, for three reasons, each of which is in my judgment sufficient, I would allow the indirect infringement case to go to trial.

136. The first reason is that which I have already given, namely that the courts of two EPC member states considering this same question have held that, at face value, indirect infringement can arise in these circumstances.

137. The second reason is that, if, as I have held, there is a case of threatened or actual infringement of the process claim under section 60(1)(b), then it follows that dealings downstream in the direct product of the process are also infringements under section 60(1)(c). Although this may not add anything to the direct infringement case, it is wrong to strike it out as a viable additional cause of action.

138. The third reason is that I consider it is arguable to say that when section 60(2) speaks of “putting the

³ Section 60(2) van de Patent Act 1977 is een met artikel 73 Rijksoctrooiwet 1995 vergelijkbare bepaling aangaande indirecte inbreuk.

invention into effect", it may be legitimate to look not just at whether any one person is carrying out the invention in a sense which would give rise to liability of that person for an act of infringement. It may be that the invention is put into effect if pregabalin is manufactured by one person and supplied to another who intentionally uses it for the treatment of pain. In those circumstances, a person who supplies pregabalin with the requisite knowledge (i.e. that prescribed in section 60(2) itself) does provide means suitable and intended to put the invention into effect, albeit by the combination of manufacturer and user, rather than by any one person alone. It may be that this is the reasoning which underlies the decisions in the Dutch and German cases which I have referred to.

139. An analogous problem arises where one step of a two step process is carried out by A and the second step is carried out by B. Absent a claim of joint tortfeasance, could it not be said that by supplying the result of the first step to B, A is contributing to putting the invention into effect (by A and B together)?

140. It follows that I would allow the appeal against the striking out of the section 60(2) claim.

2.26. Bij vonnis van 10 september 2015 ([2015] EWHC 2548 (Pat)) heeft de Engelse High Court (Arnold J) in de bodemprocedure van de hiervoor genoemde zaken herhaald dat een *Swiss-type claim* een werkwijze claim is (par. 240):

All of the claims of the Patent are in Swiss form. It has repeatedly been held that such claims are process claims (as distinct from product claims): see John Wyeth & Brother Ltd's Application [1985] RPC 545, 563 (Whitford and Falconer JJ sitting en banc); Monsanto & Co v Merck & Co Inc [2000] RPC 77, 92-93 (Aldous LJ, with whom Auld LJ agreed); Actavis UK Ltd v Merck & Co Inc [2008] EWCA Civ 444, [2009] 1 WLR 1186 at [26]-[27] (Jacob LJ giving the judgment of the Court of Appeal); Case T 1780/12 University of Texas Board of Regents/Cancer treatment [2014] EPOR 28 at [18]-[27] (EPO Technical Board of Appeal); and Warner-Lambert CA at [45], [54], [56], [118] and [129] (Floyd LJ, with whom Arden and Ryder LJJ agreed)

2.27. Verder heeft Arnold J geoordeeld dat geen sprake kan zijn van indirecte inbreuk op een *Swiss-type claim* (par. 684):

The fundamental difficulty with Pfizer's claim under section 60(2) remains, as it has always done, that claims 1 and 3 of the Patent are claims to processes of manufacture, but there is no act of manufacture by any party downstream from Actavis, nor even the prospect of such an act. This is so even if manufacturing (or "preparation", to use the word in the claims) for this purpose includes packaging with appropriate instructions. In particular, there is no act of manufacture by pharmacists, nor any prospect of such an act. It follows that, although there is no difficulty in concluding that Lecaent's [i.e. het merk waaronder het generieke product wordt verhandeld, rb] active ingredient is "means, relating to an essential element of the invention, for putting the invention into effect", Lecaent is not suitable for putting, or intended to put, the invention into effect: either the invention has already been put into effect by the time that Lecaent leaves Actavis' hands or it is not put into effect at all. Accordingly, I conclude that Actavis have not infringed claims 1 and 3 of the Patent pursuant to section 60(2).

3. Het geschil

in conventie

3.1. Sun vordert vernietiging van het Nederlandse deel van EP 689, met veroordeling van Novartis, uitvoerbaar bij voorraad, in de proceskosten in de zin van artikel 1019h Rv.

3.2. Aan haar vordering legt Sun ten grondslag dat conclusie 7 van het Nederlandse deel van EP 689 geen aanspraak kan maken op prioriteit van US 689 (en daarmee evenmin van US 135), zodat die conclusie nietig is vanwege een gebrek aan nieuwheid ten opzichte van het artikel van Reid. Sun betoogt verder dat het Nederlandse deel van EP 689 niet-inventief is. Sun heeft bij de motivering van het gebrek aan prioriteit en inventiviteit conclusie 7 van het Nederlandse deel van US 689 tot uitgangspunt genomen en bepleit dat

conclusies 1 tot en met 6 het lot van conclusie 7 volgen, nu de beschermingsomvang van conclusies 1 tot en met 6 ruimer is dan de beschermingsomvang van conclusie 7.

3.3. Bij de conclusie van antwoord in reconventie alsook bij pleidooi heeft Sun zich op het standpunt gesteld dat conclusie 1 (tot en met 4) van het Nederlandse deel van EP 689 ook wegens niet-nawerkbaarheid nietig is/zijn.

3.4. Novartis voert gemotiveerd verweer.

3.5. Op de stellingen van partijen in conventie wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

in reconventie

3.6. Novartis vordert – samengevat – dat de rechtbank, bij vonnis, voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad,

- Sun met onmiddellijke ingang na betekening van dit vonnis en op straffe van een dwangsom verbiedt in Nederland (indirect) inbreuk te maken op (het Nederlandse deel van) EP 689, in het bijzonder door het aanbieden of leveren van generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml (oplossing voor infusie), terwijl zij weet of moet weten dat het middel gebruikt gaat worden voor de behandeling van osteoporose,

- Sun met onmiddellijke ingang na betekening van dit vonnis, tot expiratie, vernietiging of nietigverklaring van EP 689 en op straffe van een dwangsom, verbiedt deel te nemen aan tenders/overeenkomsten voor de levering in Nederland van generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml en verbiedt generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml te leveren in Nederland onder bestaande tenders/overeenkomsten, tenzij de tender/overeenkomst uitsluitend beperkt is tot de behandeling van de ziekte van Paget, en zodanig dat het generieke product alleen vergoed zal worden voor de ziekte van Paget, althans (subsidiar) verbiedt meer dan 135 eenheden per jaar (of een andere door de rechtbank in goede justitie te bepalen hoeveelheid) van het generieke product te leveren in Nederland onder bestaande tenders/overeenkomsten,

- Sun veroordeelt om met onmiddellijke ingang na betekening van dit vonnis en tot expiratie, vernietiging of nietigverklaring van EP 689, administratie te houden van de verkoop van generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml in Nederland en daarvan bij de raadslieden van Novartis periodiek opgave te doen,

- Sun gebiedt om binnen 14 dagen na betekening van dit vonnis aan de advocaten van Novartis een door een registeraccountant gecontroleerde en gewaarmerkte opgave te doen toekomen van verkoopcijfers, kopers, aanwezige voorraad en behaalde omzet en winst van (verkoop van) het generieke product,

- (volgens nadere uitleg van mr. Kleemans bij gelegenheid van het pleidooi van dit deel van de vorderingen) Sun veroordeelt tot schadevergoeding, dan wel winstafdracht, nader op te maken bij staat, en naar keuze van Sun,

- Sun veroordeelt om met onmiddellijke ingang na betekening van dit vonnis en op straffe van een dwangsom alle verzekeringsmaatschappijen die een tender met betrekking tot zoledroninezuur 5 mg/100 ml hebben uitgeschreven of voornemens zijn dat te gaan doen, alsmede alle partijen waarmee Sun een overeenkomst ter zake heeft gesloten of die Sun daartoe benaderen, schriftelijk te informeren door middel van een door Novartis voorgeschreven of een door de rechtbank in goede justitie te bepalen tekst, terwijl Sun aan Novartis daarvan kopieën en een lijst met geadresseerden zal verstrekken,

- met veroordeling van Sun in de volledige proceskosten overeenkomstig artikel 1019h Rv.

3.7. Novartis heeft hiertoe aangevoerd dat het generieke zoledroninezuur 5 mg/100 ml product waarvoor Sun een marktvergunning heeft verkregen en dat Sun heeft doen opnemen in de G-standaard (indirect) inbreuk maakt op conclusie 7 van EP 689 omdat Sun wist of het voor haar gezien de omstandigheden duidelijk moest zijn dat dit product geschikt en bestemd is voor de in conclusie 7 van EP 689 geclaimde toepassing. Sun maakt volgens Novartis ook inbreuk op conclusie 1 van het octrooi.

3.8. Ter zitting heeft Novartis bepleit dat Sun ook directe inbreuk op het octrooi kan worden verweten, namelijk nu Sun door haar wetenschap van hetgeen in de verdere keten van afnemers met het middel gebeurt in feite reeds bij het aanbieden en leveren van het generieke product daar de bestemming osteoporose aan geeft, alsook nu uit de feiten en omstandigheden van de onderhavige zaak kan worden afgeleid dat Sun van meet af aan de subjectieve intentie heeft gehad haar zoledroninezuur 5 mg/100 ml toe te (doen) passen bij osteoporosepatiënten.

3.9. Sun voert gemotiveerd verweer en heeft bezwaar gemaakt tegen de volgens haar voor het eerst bij pleidooi door Novartis ingenomen stelling dat Sun niet alleen indirect maar ook direct inbreuk maakt op het octrooi.

3.10. Ook op de stellingen van partijen in reconventie wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

4. De beoordeling

in conventie en reconventie

Bevoegdheid

4.1. De internationale bevoegdheid van deze rechtbank in conventie om van de vordering tegen Novartis CH en Novartis AU kennis te nemen volgt uit artikel 22 lid 4 EVEX-Verdrag⁴ respectievelijk EEX-Vo oud⁵ nu de vordering van Sun strekt tot vernietiging van het Nederlandse deel van EP 689. Relatieve bevoegdheid bestaat op grond van artikel 80 lid 1 sub a Rijksoctrooiwet 1995 (hierna: ROW).

4.2. De internationale bevoegdheid van deze rechtbank om in reconventie van de vorderingen tegen Sun kennis te nemen is gebaseerd op artikel 2 jo. artikel 22 lid 4 EEX-Vo oud respectievelijk artikel 2 jo. artikel 22 lid 4 EVEX-Verdrag nu Sun woonplaats heeft in Nederland en haar verweer onder meer aan de geldigheid van EP 689 raakt. De relatieve bevoegdheid volgt uit artikel 80 lid 2 sub a ROW.

⁴ Verdrag van 30 oktober 2007, PbEU 2009, L 147.

⁵ Verordening (EG) nr. 44/2001 betreffende de rechterlijke bevoegdheid, de erkenning en de tenuitvoerlegging van beslissingen in burgerlijke en handelszaken. Deze verordening is in deze procedure nog van kracht omdat de dagvaarding niet is uitgebracht ná 10 januari 2015 (in welk geval de herschikte EEX-Vo 1215/2012 van toepassing zou zijn).

Technische achtergrond

4.3. De hierna volgende uiteenzetting over het mechanisme achter botvorming en botresorptie in het algemeen, de ziekte osteoporose en de ziekte van Paget is ontleend aan de wederzijds niet bestreden uiteenzettingen door Sun bij dagvaarding en door Novartis in de conclusie van antwoord, tevens conclusie van eis in reconventie.

4.4. Menselijke botten bestaan uit botweefsel. Dit is complex en dynamisch, levend weefsel, hoofdzakelijk samengesteld uit mineralen en bindweefsel. Het bindweefsel vormt een goed georganiseerd, losmazig netwerk dat verstevigd wordt door mineralen, vooral calcium. Het bindweefsel maakt het bot flexibel, de mineralen geven het bot hardheid.

4.5. Botweefsel groeit, vervormt en wordt gerepareerd door middel van twee biologische mechanismen: botmodellering (*bone modelling*) en remodelering (*bone remodelling*). Botmodellering speelt een belangrijke rol in de groeifase van jonge mensen. Bij volgroeide volwassenen wordt botremodellering belangrijker. Dankzij dit mechanisme, dat over een periode van zeven tot tien jaar resulteert in een kwantitatieve regeneratie van de complete menselijke botmassa, blijft het skelet stabiel en functioneel. Vooral drie typen cellen zijn betrokken bij het botremodelleringsproces, namelijk osteoclasten, osteoblasten and osteocyten. Samen worden zij botremodellerende units (*bone remodelling units*, 'BMUs') genoemd.

4.6. Botweefsel remodelering begint met osteoclasten die botweefsel afbreken (resorberen). Om dit te kunnen doen 'graven' zij in de botmatrix met behulp van verschillende enzymen om zogenaamde resorptieputjes te vormen, die samen 'geulen' van geresorbeerd botmateriaal vormen. Dergelijke resorptie vindt tamelijk snel plaats, vooral omdat de osteoclasten een korte levenscyclus hebben van slechts twee tot drie weken. De beduidend kleinere osteoblasten laten vervolgens nieuw collageen botmateriaal (osteïde) in resorptieputjes achter, dat langzamerhand calcificeert om nieuw bot te vormen. Gedurende dit proces kan een deel van de osteoblasten in het beenweefsel ingebouwd raken. Dergelijke ingebouwde osteoblasten worden osteocyten genoemd. De heersende opvatting op de prioriteitsdatum was dat de botremodelleringscyclus (*bone remodelling cycle*) na ongeveer drie tot vier maanden goeddeels afgerond was (zie het handboek '*Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*', *An Official Publication of The American Society for Bone and Mineral Research, 4th Edition, 1999*, p. 30, overgelegd door Novartis als productie 4).

4.7. Normaliter is de activiteit van de osteoclasten en de osteoblasten met elkaar in balans. De balans tussen de afbraak en aanmaak van bot bepaalt voor een groot deel de uiteindelijke botmassa. Botmassa wordt bepaald door het meten van de botmineraaldichtheid (*bone mineral density*, 'BMD'). Op de prioriteitsdatum werd de BMD gemeten met behulp van een densitometer die nagaat in welke mate mineralen in het bot (met name calcium) röntgenstraling absorberen. De meting wordt vergeleken met de gemiddelde botdichtheid van een jong volwassene. Bij een score van meer dan 2.5 standaardafwijking onder het gemiddelde van een jong volwassene is sprake van osteoporose.

4.8. Op de prioriteitsdatum was bekend dat bisfosfonaten botresorptie kunnen remmen omdat ze de activiteit van osteoclasten negatief beïnvloeden. In het beginstadium van de

onderzoeken naar de effectiviteit van bisfosfonaten in de behandeling van osteoporose was de BMD de voornaamste graadmeter die beschikbaar was voor medisch specialisten.

4.9. Osteoporose is een veel voorkomende, vaak leeftijdgebonden, systematische botziekte waarbij het remodeleren van het botweefsel verstoord is. Bij patiënten die aan osteoporose lijden, vindt er meer botresorptie plaats dan botregeneratie. De meest voorkomende vorm van osteoporose is postmenopauzaal, maar osteoporose komt ook voor bij mannen. Alle typen osteoporose leiden tot broze botten die gevoeliger zijn voor breuk.

4.10. De ziekte van Paget (osteitis deformans) is een zeldzame lokale, chronische aandoening die bij de getroffen botten tot vergrotingen, misvormingen en afwijkingen leidt die het bot ondermijnen. De ziekte van Paget wordt veroorzaakt door abnormale modellering en remodelering op specifieke plaatsen aan het skelet.

4.11. Op de prioriteitsdatum waren in Nederland twee bisfosfonaten goedgekeurd voor de behandeling van osteoporose, namelijk Didronel® (etidronaat) en Fosamax® (alendronaat). Deze preparaten waren in orale toedieningsvorm en moesten dagelijks worden ingenomen.

4.12. Op de prioriteitsdatum was bekend dat de biologische beschikbaarheid bij oraal gebruik van bisfosfonaten veel lager is dan bij intraveneuze toediening. Bij een intraveneuze toediening is de absorptie van de stof 100%, terwijl deze bij orale toediening slechts 1% is.

4.13. Hoe potenter een bisfosfonaat, hoe minder werkzame stof nodig is om hetzelfde therapeutische effect te bereiken. Van alle bisfosfonaten werd zoledroninezuur in het begin van de jaren 90 van de vorige eeuw beschouwd als de meest potente botresorptieremmer.

voorts in conventie

Prioriteit van US 689 – nieuwheid (conclusie 7)

4.14. De eerste vraag die partijen verdeeld houdt, is of Novartis een beroep toekomt op de prioriteit van het tweede prioriteitsdocument US 689.⁶ Vast staat dat indien het beroep op US 689 (en daarmee ook het beroep op US 135) niet slaagt, het artikel van Reid (vgl. 2.20.) als tussenkomenstand van de techniek nieuwheidsschadelijk is voor conclusie 7 van EP 689. Tegelijkertijd leidt een terechte claim van Novartis op US 689 als prioriteitsdocument direct tot de slotsom dat conclusie 7 van het octrooi nieuw is, nu Sun de nieuwheid van conclusie 7 op geen andere wijze heeft bestreden dan door US 689 (en US 135) als prioriteitsdocument te betwisten en te wijzen op het na dat document en voor de datum van de aanvraag van het octrooi gepubliceerde artikel van Reid.

⁶ Partijen zijn het erover eens dat indien geen prioriteit ingeroepen kan worden op grond van het tweede prioriteitsdocument (US 689) er ook geen prioriteit kan worden ingeroepen op grond van het eerste prioriteitsdocument (US 135).

4.15. Novartis komt het beroep op prioriteit toe indien in het document US 689, in zijn geheel beschouwd, de in conclusie 7 van het octrooi⁷ geclaimde uitvinding direct en ondubbelzinnig aan de gemiddelde vakman, gebruikmakend van zijn algemene vakkennis, wordt geopenbaard: het moet gaan om *'the same invention'*, zoals artikel 87 EOV verwoordt.⁸ Voor een gegrond beroep dient de geclaimde uitvinding bovendien, zoals Sun terecht stelt, in het prioriteitsdocument nawerkbaar te zijn geopenbaard, in die zin dat aannemelijk dient te zijn dat de geclaimde uitvinding werkt.⁹ In casu, waar het gaat om een tweede medische indicatie-octrooi (en waar het bereiken van het geclaimde therapeutische effect een functioneel technisch kenmerk is van de conclusie), betekent dit dat uit US 689 de geschiktheid van het te bereiden zoledroninezuur voor de geclaimde therapeutische toepassing moet kunnen worden afgeleid.

4.16. Partijen zijn het erover eens dat de uitvinding van conclusie 7 uiteenvalt in verschillende elementen, namelijk a) gebruik van zoledroninezuur, b) voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose, c) waarbij het geneesmiddel is aangepast voor intraveneuze toediening, d) in een eenheidsdosering van ongeveer 2 tot ongeveer 10 mg en e) met een toedieningsinterval van ongeveer één keer per jaar. Sun stelt zich op het standpunt dat US 689 niet direct en ondubbelzinnig de combinatie van die elementen openbaart. Verder voert Sun aan dat uit US 689 niet direct en ondubbelzinnig volgt dat het gebruik van zoledroninezuur effectief is in de behandeling van osteoporose. Als die effectiviteit al kan worden afgeleid uit voorbeeld 5 van het prioriteitsdocument, dan heeft dat volgens Sun enkel betrekking op 4 mg en biedt US 689 geen basis voor het in het octrooi geclaimde bereik van 2-10 mg.

4.17. Verder bestaat er geen echt verschil van mening over de persoon van de gemiddelde vakman. Beide partijen gaan uit van een 'skilled' team van vaklieden, bestaande uit in ieder geval een arts die regelmatig patiënten met metabolische botafwijkingen behandelt, waaraan Sun nog toevoegt een farmacoloog die ervaring heeft met de ontwikkeling van farmaceutische producten voor de behandeling van botaandoeningen. Nu Novartis niet heeft bestreden dat de clinicus uit het team in een academisch ziekenhuis werkzaam dient te zijn, zal daarvan worden uitgegaan. Verder is er van uit te gaan, zoals Sun heeft gesteld¹⁰ en ter zitting desgevraagd bevestigd, dat het op de prioriteitsdatum tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman behoorde dat zoledroninezuur alleen intraveneus werd toegediend.

4.18. Uitgaande van voornoemde maatstaf is de rechtbank net als het hof in de kort geding procedure, maar anders dan de voorzieningenrechter, de Engelse High Court (Arnold

⁷ In het debat over de geldigheid van de ingeroepen prioriteit hebben beide partijen niet de (door Sun als productie 32 overgelegde) oorspronkelijke aanvraag, maar (de materie van conclusie 7 van) het verleende en nadien beperkte octrooi (i.e. de B3-versie) vergeleken met het prioriteitsdocument.

⁸ Zie de Enlarged Board of Appeal van het Europees Octrooibureau in G 0002/98 en de uitspraak van de Technical Board of Appeal in T 190/99.

⁹ Zie de uitspraken van de Technical Board van het Europees Octrooibureau in T 0903/05 en T 609/02 en Hof Den Haag 2 november 2010, Glaxo Group v Pharmachemie, ECLI:NL:GHSGR:2010:BO4380, r.o. 29 onder verwijzing naar T 609/02.

¹⁰ Dit blijkt volgens Sun uit een overzichtsartikel van Sorbera uit 2000 (bijlage 22 bij de verklaring van partijdeskundige Pazianas - vgl. positum 97 dagvaarding/paragraaf 68 pleitnota Sun), waarin klinische studies met zoledronaat worden besproken waarbij het zoledronaat steeds zonder uitzondering intraveneus werd toegediend.

J) en de Court of Appeal (Floyd LJ), van oordeel dat Novartis een beroep op de prioriteit van US 689 toekomt. Het is met name door de in de overweging hiervoor aangehaalde stelling van Sun over de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman, dat de rechtbank tot dit (van de Engelse collega's afwijkende) bodemoordeel komt. Een en ander wordt hierna toegelicht.

4.19. Zoals ook het hof Den Haag in het arrest heeft overwogen, ligt het voor de hand dat de gemiddelde vakman die US 689 leest, in het bijzonder aandacht zal hebben voor het daarin beschreven Voorbeeld 5 'Treatment of Patients' omdat hierin de resultaten van een klinische studie worden gepresenteerd. In die studie is aan patiënten met osteoporose gedurende een jaar dan wel placebo dan wel (periodiek) verschillende doseringen, namelijk 0,25 mg elke 3 maanden (totaal 1,0 mg), 0,5 mg elke 3 maanden (totaal 2 mg), 1,0 mg elke 3 maanden (totaal 4,0 mg), 2,0 mg elke 6 maanden (totaal 4,0 mg) en eens 4,0 mg, zoledroninezuur intraveneus toegediend. Het resultaat van de studie wordt in US 689 als volgt verwoord (zie ook 2.6.):

"The 12 month results showed that all treatment arms demonstrated a percent change from baseline in BMD significantly ($p < 0.001$) greater than placebo and not dissimilar one from another."

en ook:

"Bone mineral density increased compared to placebo at the spine, hip, distal radius, and "total body". Suppression of biochemical markers of bone formation and bone resorption confirmed and supported the BMD results, demonstrating suppression of bone turnover to the pre-menopausal level throughout the 6 and 12 month dosing intervals.

The BMD data indicate that zoledronic acid dose administration as infrequent as every 6 or 12 months can safely result in a statistically significant and medically relevant bone mass increase. It is believed that these data further indicate that a continued preservation of new bone beyond one year, without additional dose administration, is likely or that further bone mass increase is possible. It is also believed that re-treatment in additional cycles of every 6-month, 12-month, or less frequent dose administration will lead to further BMD increase. A reduction of risk of osteoporotic fracture is expected to accompany the bone mass increases."

4.20. Deze resultaten openbaren dan ook direct en ondubbelzinnig aan de gemiddelde vakman dat indien 4 mg zoledroninezuur intraveneus wordt toegediend bij osteoporose patiënten, na verloop van een jaar een significant toegenomen BMD wordt waargenomen ten opzichte van de osteoporose patiënten die placebo toegediend hebben gekregen. Nu een directe relatie bestaat tussen de BMD en (de verschijnselen die horen bij) osteoporose (zie r.o. 4.7., 4.7. en 4.8.), zal de gemiddelde vakman in deze resultaten zonder meer ook lezen dat intraveneuze toediening van 4 mg zoledroninezuur met een toedieningsinterval van een jaar therapeutisch werkzaam zal zijn voor de behandeling van osteoporose.

4.21. In de studie van Voorbeeld 5 zijn (kennelijk) naast eenmaal per jaar dosering van 4 mg zoledroninezuur niet ook andere eenmaal per jaar doseringen, zoals de doseringen die vallen binnen het in het octrooi geclaimde doseringsbereik van 2-10 mg, getest. Dat neemt niet weg dat de gemiddelde vakman, op basis van de klinische studie en zijn algemene vakkennis, zal verwachten dat ook een zekere range om de dosering van 4 mg heen als jaardosering werkzaam zal zijn. Zoals immers ook opgemerkt in de beschrijving is

onderdeel van zijn algemene vakkennis dat de werkzame dosis van bisfosfonaten afhankelijk is van verschillende factoren en geen vastliggend gegeven is (zie 2.6.):

“The particular mode of administration and the dosage may be selected by the attending physician taking into account the particulars of the patient, especially age, weight, life style, activity level, hormonal status (e.g. post-menopausal) and bone mineral density as appropriate.

The dosage of the Agents of the Invention may depend on various factors, such as effectiveness and duration of action of the active ingredient, e.g. including the relative potency of the bisphosphonate used, mode of administration, warm-blooded species, and/or sex, age, weight and individual condition of the warm-blooded animal.”

4.22. Deze kennis over de werking van bisfosfonaten gecombineerd met hetgeen valt af te leiden uit de klinische studie, namelijk dat bij verschillende doseringen (met verschillende intervallen) een significant toegenomen BMD wordt waargenomen, zal voornoemde verwachting bij de gemiddelde vakman doen ontstaan.

4.23. De rechtbank gaat al vanwege Voorbeeld 5 voorbij aan het betoog van Sun dat Novartis verschillende elementen uit los van elkaar staande passages in het prioriteitsdocument zonder grond met elkaar combineert tot conclusie 7. De gemiddelde vakman zal bij het lezen van US 689 door de resultaten van de klinische studie de elementen a) gebruik van zoledroninezuur, b) voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose, c) intraveneus toegediend en e) met een toedieningsinterval van ongeveer één keer per jaar reeds met elkaar hebben gecombineerd. Het enige element dat nog ontbreekt, is de doseringsrange van het eerder onder d) genoemde element.

4.24. De doseringsrange van ongeveer 2-10 mg wordt in de beschrijving van US 689 genoemd, namelijk in de alinea die luidt als volgt (zie 2.6.):

“Formulations in single dose unit form contain preferably from about 1% to about 90%, and formulations not in single dose unit form contain preferably from about 0.1% to about 20%, of the active ingredient. Single dose unit forms such as ampoules of infusion solution or solid for preparation of infusion solution doses, capsules, tablets or dragées contain e.g. from about 0.5 mg to about 500mg of the active ingredient. It will be appreciated that the actual unit dose used will depend upon the potency of the bisphosphonate and the dosing interval amongst other things. Thus the size of the unit dose is typically lower for more potent bisphosphonates and greater the longer the dosing interval. For example, for more potent, recent bisphosphonates such as zoledronic acid a unit dose of from about 1 up to about 10 mg may be used. For example, also for such recent, more potent bisphosphonates a unit dose of from about 1 to about 5 mg may be used for dosing once every 6 months; whereas a dose of from about 2 up to about 10 mg may be used for once a year dosing.”

4.25. De gemiddelde vakman zal naar het oordeel van de rechtbank het verband tussen de elementen die volgen uit Voorbeeld 5 en deze doseringsrange leggen, alleen al omdat de doseringsrange van ongeveer 2 tot ongeveer 10 mg volgens de hiervoor weergegeven alinea juist ziet op potente bisfosfonaten, in het bijzonder op het met name genoemde zoledroninezuur. De gemiddelde vakman die door Voorbeeld 5 op zoek is naar een doseringsrange om 4 mg zoledroninezuur heen, zal die doseringsrange dan in deze alinea hebben gevonden.

4.26. Sun heeft naar voren gebracht dat in voornoemde alinea van de beschrijving van US 689 in het geheel geen koppeling met intraveneuze toediening wordt gemaakt. De rechtbank verwerpt dit argument reeds omdat – zoals hiervoor al aan de orde – Sun zelf stelt dat het op de prioriteitsdatum algemene vakkennis was dat zoledroninezuur alleen intraveneus werd toegediend. Om die reden zou de gemiddelde vakman het verband tussen de doseringsrange van ongeveer 2-10 mg voor zoledroninezuur en intraveneuze toediening eenvoudig leggen.

4.27. De rechtbank verwerpt ook de stelling van Sun dat US 689 niet voor de volledige range van 2-10 mg de geschiktheid van zoledroninezuur voor de behandeling van osteoporose openbaart. Naar het oordeel van de rechtbank bevatten de resultaten van de klinische studie weergegeven in Voorbeeld 5 voor de gemiddelde vakman voldoende aanwijzingen om daaruit direct en ondubbelzinnig te kunnen afleiden dat een behandeling met zoledroninezuur volgens conclusie 7, derhalve met een doseringsrange van 2-10 mg met een toedieningsinterval van een jaar, geschikt is voor de geclaimde behandeling en een therapeutisch effect inderdaad wordt bereikt. Dat geen resultaten zijn opgenomen van een studie naar de effecten van behandeling over de hele breedte van de doseringsrange van 2-10 mg met een toedieningsinterval van een jaar, staat aan dat oordeel niet in de weg. Dat toediening van 4 mg werkzaam is, volgt rechtstreeks uit Voorbeeld 5, zoals hiervoor reeds overwogen in r.o. 4.20., en wordt als zodanig ook niet door Sun betwist. De doseringsrange van ongeveer 2-10 mg ligt zo dicht om de 4 mg dosering heen, dat de gemiddelde vakman, op basis van Voorbeeld 5 gelezen in samenhang met de volledige beschrijving, zou aannemen dat de dosering binnen die range ook werkzaam zal zijn. In Voorbeeld 5 is ook niet uitsluitend 4 mg met een toedieningsinterval van een jaar getest maar zijn ook andere doseringsregimes en -intervallen getest, zoals 2 mg halfjaarlijks en 1 mg per drie maanden, die ook werkzaam bleken. Het prioriteitsdocument dient enige informatie te bevatten waaruit kan worden afgeleid dat de behandeling het geclaimde therapeutische effect heeft. Aan dat vereiste voldoet US 689 met Voorbeeld 5. Er is ten slotte ook geen enkele aanwijzing, en Sun – op wie volgens de hoofdregel van artikel 150 Rv de stelplicht en, bij gemotiveerde betwisting, de bewijslast rust – heeft niets gesteld, waaruit zou moeten volgen dat de dosering van 4 mg wel en één of meer van de andere doseringen binnen de doseringsrange van 2-10 mg niet werkzaam zal zijn.

4.28. Uit het voorgaande volgt dat Novartis ten aanzien van conclusie 7 van EP 689 een beroep toekomt op de prioriteit van US 689. Gelet op hetgeen hiervoor is overwogen over het artikel van Reid (vgl. r.o. 4.14.) betekent dit dat conclusie 7 geacht wordt nieuw te zijn.

Prioriteit van US 689 – nieuwheid (conclusies 1-6)

4.29. Sun heeft bij dagvaarding ten aanzien van de conclusies 1-6 van EP 689 slechts gesteld dat die het lot van conclusie 7 volgen. Nog daargelaten dat die redenering Sun gelet op hetgeen hiervoor is overwogen niet verder helpt, is de redenering ook niet valide omdat het al dan niet bestaan van prioriteit voor een volgconclusie niet per se iets zegt over de geldigheid van de prioriteit van voorgaande conclusies. Nu Sun geen zelfstandig argument heeft aangevoerd voor de conclusies 1-6 van EP 689, is mitsdien van een gegrond beroep op prioriteit van die conclusies uit te gaan.

4.30. Eerst bij pleidooi – zo heeft zij desgevraagd bevestigd – heeft Sun (onder randnummers 53 tot en met 57) op basis van nieuwe (voor die conclusies zelfstandige) argumenten aangevoerd dat conclusies 1-6 aanspraak op prioriteit van US 689 ontberen.

Novartis heeft op grond van de conclusiewisseling met deze nieuwe argumenten in redelijkheid geen rekening kunnen en hoeven houden. Ook de rechtbank heeft zich op deze nieuwe, zelfstandige argumenten niet kunnen voorbereiden. Deze bij pleidooi opgeworpen argumenten van Sun worden daarom ambtshalve buiten beschouwing gelaten vanwege strijd met de goede procesorde.

Inventiviteit (conclusie 7)

4.31. Bij de beoordeling van de inventiviteit zal de rechtbank de zogeheten *problem-and-solution-approach* hanteren, die beide partijen ook hebben gebruikt in hun argumentatie. In die benadering dient eerst te worden vastgesteld wat de meest nabije stand van de techniek, de *closest prior art*, is. Volgens Sun dient te worden uitgegaan van WO95/30421, gepubliceerd op 16 november 1995, (hierna WO 421) als meest nabije stand van de techniek. Volgens Sun hebben zowel WO 421 als EP 689 hetzelfde doel, te weten het verschaffen van een effectieve behandeling van aandoeningen van verhoogde botresorptie door middel van bisfosfonaten. Novartis heeft betwist dat WO 421 als meest nabije stand van de techniek kan worden beschouwd.

4.32. De rechtbank stelt voorop dat de meest nabije stand van de techniek de openbaarmaking is, die de combinatie van kenmerken toont die het meest geschikte uitgangspunt oplevert (*most promising springboard*) in de richting van een voor de hand liggende ontwikkeling naar de geclaimde uitvinding. Het moet bij de selectie van de meest nabije stand van de techniek gaan om hetzelfde of een nauw verwant technisch gebied en hetzelfde doel als de geclaimde uitvinding.

4.33. Novartis heeft gemotiveerd aangevoerd dat WO 421 niet – zoals EP 689 – gericht is op de behandeling van osteoporose maar op het voorkomen van het losraken of zich verplaatsen van prothesen en dat een overeenkomst in de onderliggende oorzaak van beide aandoeningen (verhoogde botresorptie) geen reden is om een gelijke therapie te volgen. Novartis heeft daarbij onder meer gewezen op een productie van de zijde van Sun met een deskundigenverklaring van Professor R.G.G. Russell (productie 12), waarin hij uitlegt dat het losraken van prothesen en osteoporose sterk van elkaar verschillende aandoeningen zijn. Het losraken van prothesen is een lokaal optredend probleem dat acuut behandeld moet worden, dikwijls door chirurgisch ingrijpen, terwijl osteoporose een chronische aandoening is die door het gehele lichaam optreedt. Onder verwijzing naar een overzichtsartikel uit 1998 van Fleisch (bijlage 5 bij de verklaring van Pazianas - productie 1 van de zijde van Sun) heeft Novartis bovendien gesteld dat op de prioriteitsdatum algemeen bekend was dat het niet mogelijk is om de behandeling van een bepaalde aandoening die is terug te voeren op abnormale botresorptie te extrapoleren naar de behandeling van een andere aandoening die eveneens is terug te voeren op abnormale botresorptie.

4.34. Dit betoog van Novartis en de inhoud van de door haar daarbij aangehaalde producties zijn door Sun niet betwist. Sun heeft enkel gesteld dat osteoporose in WO 421 wordt genoemd. Osteoporose wordt echter enkel genoemd op pagina 1, laatste alinea, als een aandoening die met bisfosfonaten wordt behandeld: *“bisphosphonates are used clinically to inhibit excessive bone resorption in a variety of diseases such as tumourinduced osteolysis, Paget’s disease and osteoporosis”*. Verder wordt uitsluitend nog aan osteoporose gerefereerd in relatie tot de gesuggereerde ruime doseringsrange van genoemde bisfosfonaten voor de behandeling van loslatende of migrerende protheses (pagina 7, 4^e alinea): *“doses which are in the same order of magnitude as those used in the*

treatment of the diseases classically treated with methanebisphosphonic acid derivatives, such as Paget's disease, tumourinduced hypercalcaemia or osteoporosis". Deze vermeldingen maken niet dat aan WO 421 hetzelfde doel (behandeling van dezelfde aandoening) kan worden toegeschreven als aan EP 689.

4.35. De conclusie is dan ook dat WO 421 geen geschikt uitgangspunt oplevert (*most promising springboard*) voor de uitvinding in EP 689.

4.36. Maar zelfs als uitgegaan zou worden van WO 421 als vertrekpunt, ziet de rechtbank niet in hoe de gemiddelde vakman zonder inventieve denkarbeid zou uitkomen bij de uitvinding van het octrooi, ten aanzien waarvan (zie eerder onder r.o. 4.16.) partijen het erover eens zijn dat die uiteenvalt in verschillende elementen. Zoals het hof in het arrest ook heeft overwogen zouden uitgaande van WO 421 de verschilmaatregelen ten opzichte van conclusie 7 van het octrooi in elk geval zijn: 1) specifiek zoledroninezuur (WO 421 noemt vele bisfosfonaten en noemt zoledroninezuur en pamidronaat als de geprefereerde terwijl conclusie 7 van het octrooi specifiek handelt over zoledroninezuur), 2) de indicatie osteoporose, 3) de doseringsrange van ongeveer 2-10 mg (WO 421 noemt enkel een zeer brede doseringsrange van 1-500 mg) en 4) het doseringsinterval van een jaar (WO 421 noemt een interval variërend van eens per dag tot eens per jaar). Sun heeft betoogd dat het objectieve technische probleem is het vinden van een doseringshoeveelheid en -frequentie van zoledroninezuur waarmee osteoporose effectief en veilig behandeld kan worden. Dat kan niet als juist worden aanvaard omdat daarin de keuze zowel voor specifiek zoledroninezuur als voor de behandeling van osteoporose reeds besloten ligt. Gelet op de verschilmaatregelen moet de probleemstelling eerder (veel breder) worden geformuleerd als het zoeken naar (een) andere effectieve toepassing(en) van bisfosfonaten, zo is de rechtbank met het hof van oordeel.

4.37. Op basis van dezelfde (aanzienlijke hoeveelheid) documenten als ingebracht in de kort geding procedure heeft Sun de rechtbank getracht ervan te overtuigen dat de keuze voor zoledroninezuur en vervolgens het bepalen van de juiste doseringshoeveelheid en -frequentie voor de hand lag. Op gelijke gronden als het hof heeft overwogen (de rechtbank verwijst hiertoe naar de overwegingen 4.15 tot en met 4.26 van het arrest die zij tot de hare maakt), heeft Sun evenmin in de bodemprocedure laten zien dat de gemiddelde vakman een aanwijzing (*pointer*) zou hebben op grond waarvan hij op de prioriteitsdatum, uitgaande van WO 421, zonder inventieve denkarbeid zou (*'would' - not 'could'*) komen tot de toepassing van specifiek zoledroninezuur voor de behandeling van osteoporose door intraveneuze toediening in een doseringsrange van ongeveer 2-10 mg en een doseringsinterval van een jaar.

4.38. Sun heeft voor het eerst bij pleidooi betoogd dat indien WO 421 door de rechtbank niet wordt aangemerkt als *closest prior art*, net zo goed "The Pink Sheet", een biofarmaceutisch vakblad, Vol. 62, No. 8 van 21 februari 2000 (productie 1.23 van de zijde van Sun) (hierna: The Pink Sheet) aangemerkt kan worden als meest nabije stand van de techniek en zij heeft haar inventiviteitsaanval vervolgens met deze publicatie vervlochten. De rechtbank zal The Pink Sheet bij de inventiviteitsbeoordeling, op gelijke gronden als zij ten aanzien van de bij pleidooi nieuw gevoerde argumenten voor wat betreft prioriteit van US 689 ten opzichte van de conclusies 1-6 van het octrooi heeft gedaan (vgl. r.o. 4.30.), ambtshalve buiten beschouwing laten wegens strijd met de goede procesorde.

4.39. Het voorgaande brengt mee dat WO 421 niet inventiviteitsschadelijk is voor conclusie 7 van het octrooi. Conclusie 7 is dan ook geldig. De inventiviteit van de conclusies 1 t/m 6 van EP 689 is door Sun niet zelfstandig bestreden. De redenering van Sun dat de conclusies 1-6 het lot van conclusie 7 volgen, wat daarvan in dit verband ook zij, gaat reeds niet op omdat aan de premisse daarvan, te weten dat conclusie 7 niet inventief is, reeds niet wordt voldaan. De conclusies 1-6 zijn bijgevolg inventief te achten.

Nawerkbaarheid (conclusie 1)

4.40. Eerst bij conclusie van antwoord in reconventie, in reactie op de door Novartis gestelde inbreuk door Sun op (onder meer conclusie 1 van het octrooi), alsook bij pleidooi, heeft Sun naar voren gebracht dat conclusie 1 (en ook de conclusies 2, 3 en 4 zoals zij ter zitting nog heeft aangevuld) van EP 689 (ook) wegens niet-nawerkbaarheid nietig is/zijn. Wederom onder verwijzing naar hetgeen de rechtbank ten aanzien van de nieuw gevoerde argumenten voor wat betreft prioriteit van US 689 ten opzichte van de conclusies 1-6 van het octrooi heeft overwogen (vgl. r.o. 4.30.), wijst zij ook deze nieuwe grond voor nietigheid van de hand omdat dit in strijd met een goede procesorde is aangevoerd. Aan een inhoudelijke beoordeling van dit argument komt de rechtbank dan ook niet toe.

Conclusie

4.41. Dit alles leidt tot de slotsom dat de vordering van Sun tot vernietiging van het Nederlandse deel van EP 689 niet slaagt. Om redenen van proceseconomie zal de vordering echter eerst bij eindvonnis worden afgewezen. Datzelfde geldt voor de toewijzing van de door Novartis gevorderde proceskosten in conventie waarin Sun als de in het ongelijk gestelde partij zal worden verwezen. Die kosten zullen wel alvast worden begroot. Novartis vordert onder verwijzing naar artikel 1019h Rv een vergoeding van haar volledige proceskosten, voor de gehele procedure (in conventie en in reconventie) een bedrag van € 161.700,26. De nietigheidsprocedure is door Sun ingesteld na sommatie door Novartis en na het door Novartis tegen Sun geëntameerde kort geding. Zodoende is in conventie sprake van samenhang met een concrete (dreigende) inbreukactie, die vervolgens in reconventie ook is ingesteld.¹¹ Artikel 1019h Rv is zodoende in conventie van toepassing, hetgeen door Sun ook niet is bestreden. Ook de redelijkheid en evenredigheid van de gevorderde kosten heeft Sun niet bestreden.

Bij gebreke van een door partijen voorgestelde verdeling, moet de rechtbank de verdeling schatten en zal zij de kosten bij helfte verdelen over de conventie en de reconventie. De rechtbank zal daarom voor Novartis in conventie uitgaan van een bedrag van € 80.850,13 ($1/2 \times € 161.700,26$).

4.42. Iedere beslissing in conventie wordt derhalve aangehouden.

voorts in reconventie

Productie 41 van de zijde van Sun

4.43. Productie 41 van de zijde van Sun zal worden geweigerd nu deze productie niet reactief is en bovendien te laat en daarmee in strijd met de goede procesorde is ingebracht.

¹¹ Gerechtshof Den Haag 26 februari 2013, ECLI:NL:GHDHA:2013: BZ1902 (Danisco/Novozymes) en Hof van Justitie EU, 15 november 2012, C-180/11 (Bericap v Plastinnova)

Indirecte inbreuk

4.44. Novartis stelt dat Sun indirecte inbreuk maakt op conclusies 1 en 7 van EP 689.

4.45. Bij akte na conclusiewisseling heeft Sun de hiervoor in 2.24. genoemde uitspraken overgelegd van Justice Arnold van 21 januari 2015 en 6 februari 2015 in de zaak *Warner-Lambert v. Actavis*, waarin hij zich uitspreekt over de octrooi-inbreuk bij *Swiss-type claims*. Sun heeft daarbij aangegeven zich bij die overwegingen aan te sluiten en die mede aan haar niet-inbreukverweer ten grondslag te leggen zodat volgens haar in deze zaak geen sprake kan zijn van indirecte inbreuk. Novartis heeft bezwaar gemaakt tegen dit verweer, dat wat haar betreft te laat en daarmee in strijd met een goede procesorde is gevoerd, zodat het dient te worden gepasseerd.

4.46. De rechtbank zal echter niet voorbij gaan aan het verweer, nu Sun reeds bij conclusie van antwoord in reconventie onderbouwd de door Novartis gestelde indirecte inbreuk heeft bestreden. De door Sun nadien in het geding gebrachte uitspraken van Justice Arnold (producties 38, 40.1 en 40.2) zijn bepaald aan te merken als een koersverlegging van haar verweer, doch dat laat onverlet dat nu zij zich tijdig tegen de indirecte inbreuk aan zich heeft verweerd, de rechtbank zal moeten beoordelen of Sun indirecte inbreuk kan worden verweten. Onderdeel van die beoordeling is de vraag of op indirecte wijze inbreuk kan worden gemaakt op een *Swiss-type claim*, hetgeen de rechtbank (bijvoorbeeld ook als het nadere verweer van Sun niet zou zijn gevoerd) ambtshalve dient vast te stellen.

4.47. De rechtbank is van oordeel dat van indirecte inbreuk geen sprake is en licht dit hierna toe.

4.48. De rechtbank stelt voorop dat van indirecte inbreuk als bedoeld in artikel 73 ROW sprake is indien een persoon in Nederland in of voor zijn bedrijf middelen betreffende een wezenlijk bestanddeel van de uitvinding aan onbevoegde derden aanbiedt of levert voor de toepassing van de geöctrooieerde uitvinding in Nederland, een en ander mits die persoon weet dan wel het gezien de omstandigheden duidelijk is, dat die middelen voor die toepassing geschikt en bestemd zijn.

4.49. Van belang bij de beoordeling van de vraag of Sun indirecte inbreuk maakt op conclusies 1 en 7 van EP 689 is de beschermingsomvang van die conclusies. EP 689 is een ‘tweede medische indicatie’ octrooi. De octrooibescherming van dergelijke octrooien is lastig om twee redenen. In de eerste plaats komt aan de uitvinder van een tweede medische indicatie van een reeds bekende stof geen stofbescherming toe omdat de stof niet nieuw is. In de tweede plaats zijn van octrooierbaarheid uitgesloten – kort gezegd – geneeskundige behandelingsmethoden teneinde medische beroepsbeoefenaren te vrijwaren van octrooi-inbreuk. In een poging om deze problemen te omzeilen heeft de Grote Kamer van Beroep van het EOB in de uitspraak G5/83 toegestaan dat conclusies die zien op een tweede medische indicatie van een bekende stof kunnen worden geredigeerd in de vorm van een conclusie “*directed to the use of a substance or composition for the manufacture of a medicament for a specified new and inventive therapeutic application*”, een praktijk die zijn oorsprong vond in het Zwitserse octrooibureau (vandaar de benaming ‘*Swiss-type*’). Een *Swiss-type claim* werd daarna steeds geredigeerd als ‘gebruik van stof X voor de

vervaardiging van geneesmiddel Y voor de behandeling van ziekte Z'. In de literatuur¹² werd aangenomen dat een *Swiss-type claim* een werkwijze onder bescherming stelt:

Altogether, the second medical use claim approved by the EPO is a process claim to the manufacture of a known medicament for a specific novel application.

4.50. Aan de praktijk van het verlenen van *Swiss-type claims* kwam een einde door wijzigingen in het Europees octrooiverdrag (aangeduid als EPC 2000¹³) waarbij het ingevolge artikel 54 lid 5 EPC 2000 is toegestaan tweede medische indicatie conclusies in een andere vorm (het gebruik van stof X voor behandeling van ziekte Y) te claimen. Octrooien met *Swiss-type claims* die verleend zijn voor de inwerkingtreding van EPC 2000 behouden echter hun effect, zo oordeelde de Grote Kamer van Beroep in de beslissing G2/08.¹⁴

4.51. In de uitspraak T 1780/12¹⁵ heeft de Technische Kamer van Beroep geoordeeld dat een *Swiss-type claim* een andere beschermingsomvang heeft dan een EPC 2000 claim. *Swiss-type claims* zijn 'purpose limited process claims', oftewel doelgebonden werkwijzeconclusies, terwijl EPC 2000 claims 'purpose limited product claims', oftewel doelgebonden productconclusies betreffen. In deze laatste claims ontbreekt de voor *Swiss-type claims* kenmerkende maatregel 'het bereiden van een geneesmiddel'.

4.52. Keren wij terug naar de conclusies 1 en 7 van EP 689 en naar de door Novartis gestelde indirecte inbreuk daarop door Sun. De conclusies zijn in *Swiss Form* geredigeerd. Gelet op hetgeen hiervoor is besproken, is er in deze procedure van uit te gaan, en ook Novartis gaat daar van uit¹⁶, dat de conclusies werkwijzeconclusies betreffen. In het geval van conclusie 7¹⁷ gaat het dan om een werkwijze die ziet op de toepassing van a) zoledroninezuur, b) voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose, c) door intraveneuze toediening, d) in een eenheidsdoserings van ongeveer 2-10 mg en e) met een toedieningsinterval van ongeveer één keer per jaar.

4.53. Novartis legt deze conclusies zo uit dat zij zijn gericht op de bereiding van een geneesmiddel, die zijn nieuwheid niet aan de vervaardigingswijze (die was al bekend) maar aan zijn bestemming (de tweede medische indicatie) ontleent. Op die conclusies maakt Sun indirecte inbreuk, aldus Novartis, doordat, alvorens het medicijn aan de patiënt wordt toegediend, op meerdere momenten in de keten van afnemers aan haar zoledroninezuur 5 mg/100 ml (door de voorschrijver, de apotheker, de verpleegkundige die het toedient) de bestemming osteoporose wordt gegeven. Novartis meent dan ook dat op meerdere momenten in de keten van afnemers door het geven van de bestemming aan het geneesmiddel de uitvinding wordt toegepast. Sun wist althans behoorde te weten dat dit ging gebeuren en niettemin leverde zij het wezenlijk bestanddeel waarmee de inbreuk gepleegd ging worden. Daarom maakt zij indirecte inbreuk, aldus nog steeds Novartis.

¹² A. Benyamini, Patent Infringement in the European Community, 1993, IIC Studies, p. 94.

¹³ EPC 2000 is in werking getreden op 13 december 2007.

¹⁴ Grote Kamer van Beroep van het EOB in G2/08 (*Abbott Respiratory*), OJ 2010, 456.

¹⁵ Technische Kamer van Beroep van het EOB in T 1780/12 *University of Texas Board of Regents/Cancer treatment* [2014], par. 18-27.

¹⁶ Paragraaf 100 pleitnota Novartis.

¹⁷ Conclusie 1 ziet op een periode tussen toedieningen van ten minste ongeveer 6 maanden; zie ook hierna r.o. 4.62.

4.54. De rechtbank is van oordeel dat deze redenering niet opgaat nu die op twee gedachten hinkt en daarmee innerlijk tegenstrijdig is. Uitgaande van een werkwijzeconclusie en aannemende dat het generieke zoledroninezuur aangemerkt dient te worden als een wezenlijk bestanddeel, kan ‘voor toepassing van de geotrooieerde uitvinding’, zoals artikel 73 ROW verwoordt, wat conclusie 7 betreft, niet anders worden begrepen dan het bereiden (*‘the preparation’* zoals conclusie 7 het noemt) van het geneesmiddel zoledroninezuur voor de behandeling van osteoporose. Vast staat echter dat de werkwijze, te weten het bereiden van het geneesmiddel, nergens in de keten na levering door Sun van het geneesmiddel (meer) wordt toegepast. De andersluidende lezing van Novartis dat toepassing van de geotrooieerde uitvinding, *‘manufacturing’*, gelijk moet worden gesteld aan het geven van een bestemming aan het geneesmiddel (product) kan enkel opgaan als een Swiss-type claim wordt aangemerkt als een *‘purpose limited product claim’*, zoals de EPC 2000 claims dat zijn, althans daarmee gelijkgesteld zou moeten worden. Terecht beroept Novartis zich daar nu juist niet op. Waar Novartis met een verwijzing naar artikel 64 lid 2 EOVB betoogt dat ook bij een *Swiss-type claim* het direct verkregen resultaat van de werkwijze, het geneesmiddel, is meebeschermd, verlaat zij de grondslag van de indirecte inbreuk en betreedt zij het terrein van de directe inbreuk¹⁸, waarover hierna meer.

4.55. Ten slotte kan niet worden aangenomen, anders dan Novartis ter zitting nog heeft aangevoerd – zonder dit overigens concludent te maken – dat de verpleegkundige die het zoledroninezuur toedient aan de patiënt het geneesmiddel bereidt. Zoals Sun onweersproken heeft gesteld, is het generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml klaar voor gebruik om via een infuus te worden toegediend.

4.56. Daarmee valt het doek voor de indirecte inbreuk.

4.57. In vergelijkbare zin oordeelde Justice Arnold in de pregabalin zaken (hiervoor vermeld in 2.24., 2.26. en 2.27.)¹⁹. Het hof kwam in het arrest in de kort geding procedure wel tot het voorlopig oordeel dat sprake is van indirecte inbreuk op conclusie 7 van EP 689. Uit het arrest is evenwel niet op te maken welke overwegingen aan dat oordeel ten grondslag liggen. In het bijzonder blijkt niet of het hof het voor indirecte inbreuk op een *Swiss-type claim* noodzakelijk acht dat er in de keten van afnemers een persoon is die zoledroninezuur gebruikt voor de bereiding van een geneesmiddel.

¹⁸ Zie ook Benyamini, p. 95: The question, however, is whether the patentee can prevent the marketing of a medicament packaged and labeled for the second indication. The only way to do this is to treat such a medicament as ‘a product obtained directly by a process which is the subject-matter of the patent’ within the meaning of Art. 25(c) CPC [i.e. het nimmer in werking getreden Community Patent Convention, waar de regeling over de indirecte inbreuk (zoals bij ons: artikel 73 ROW) van afkomstig is, rb] and Art. 64(2) EPC. (...) The making of the medicament for the second indication will amount to a direct infringement under Art. 25(b), while offering, or putting on the market the medicament, or its importation or stocking for these purposes, will comprise a direct infringement under Art. 25(c).

¹⁹ De rechtbank is ambtshalve bekend met het vonnis van 10 september 2015. Partijen hebben zich daarover niet uit kunnen laten maar Justice Arnold heeft daarin op het punt van indirecte inbreuk hetzelfde standpunt ingenomen als in zijn eerdere vonnissen van 21 januari en 6 februari 2015 (waarover partijen zich wel hebben uitgelaten).

4.58. Voor zover de vorderingen van Novartis zijn gebaseerd op indirecte inbreuk op conclusies 1 en 7 van EP 689 komen zij reeds op voornoemde gronden niet voor toewijzing in aanmerking.

Directe inbreuk

4.59. Voor het eerst op zitting heeft Novartis onderbouwd gesteld dat Sun direct inbreuk maakt op het octrooi. Sun heeft daartegen bezwaar gemaakt. Anders dan zij ten aanzien van de door Sun voor het eerst bij pleidooi gevoerde nietigheidsargumenten ten aanzien van prioriteit en The Pink Sheet (ambtshalve) heeft beslist, zal de rechtbank aan de gestelde directe inbreuk niet voorbij gaan, en wel op grond van het volgende.

4.60. Daar naar gevraagd heeft Novartis ter zitting enkele plaatsen in de conclusie van antwoord tevens eis in reconventie genoemd waar impliciet ook uit zou kunnen worden begrepen dat zij zich niet uitsluitend op indirecte inbreuk ten aanzien van de conclusies 1 en 7 beroept, ofschoon de onderbouwing van de inbreuk in de dagvaarding in feite geheel is gericht op de indirecte inbreuk op die conclusies. Onder verwijzing naar paragraaf 9 e.v. van de conclusie van antwoord in reconventie heeft Novartis voorts aangegeven dat Sun heeft begrepen dat Novartis ook directe inbreuk op dezelfde conclusies aan haar vordering ten grondslag heeft gelegd. Aan Novartis kan worden toegegeven dat Sun in de aangehaalde paragrafen, waarin zij daartegen gemotiveerd verweer voert, inderdaad anticipeert op de (niet onderbouwde) stelling van Novartis dat Sun ook directe inbreuk maakt op EP 689. In feite lijkt de vraag of Sun bij het fabriceren en leveren van haar generieke product wetenschap had dat dit product verder in de keten de bestemming van de geoctrooieerde indicatie zou kunnen krijgen, zowel bij directe als indirecte inbreuk een belangrijke rol te spelen (vgl. paragraaf 123 pleitnota Novartis). Dat debat is in de sleutel van indirecte inbreuk reeds omstandig gevoerd. Gelet hierop kan niet gezegd worden dat Sun door de eerst ter zitting gedane onderbouwing van het directe inbreuk argument daadwerkelijk in haar verdediging is geschaad.

4.61. Niettemin hebben zich kort voor de mondelinge behandeling in deze zaak in hoog tempo een aantal belangrijke ontwikkelingen voorgedaan die ertoe leiden dat het debat ter zitting niet optimaal is geweest. Met name kunnen worden genoemd het hiervoor aangehaalde arrest van hof Den Haag (vgl. 2.23.) en – in het bijzonder – de uitspraak van Arnold J in de zaak *Warner-Lambert v. Actavis* (vgl. 2.24.). Het is deze laatste uitspraak geweest die heeft gemaakt dat het debat ter zitting, zij het wat gemankeerd, ten opzichte van de conclusiewisseling voorafgaande aan het pleidooi nadrukkelijker is gegaan over directe inbreuk. Het verweer van Sun tegen de vorderingen van Novartis is ook eerst ter zitting in de sleutel van de uitspraak van Arnold J geplaatst (vgl. r.o. 4.45.). Beide partijen hebben zich noch in de kort geding-procedures noch eerder in deze procedure over en weer bekommerd om de vraag of indirecte inbreuk op een *Swiss-type claim* überhaupt – in octrooi-technische zin – wel mogelijk is. Het thans gevoerde verweer is ook niet in de procedure bij het hof Den Haag aan de orde gekomen, zo heeft Sun desgevraagd aangegeven. De uitspraak van Arnold J van 21 januari 2015 vormde de katalysator voor partijen het debat over een andere boeg te gooien. Na de mondelinge behandeling is daar nog bijgekomen de uitspraak van de Court of Appeal van 28 mei 2015 (vgl. 2.25.) en de uitspraak van Justice Arnold van 10 september 2015 (vgl. 2.26.) met de inhoud waarvan de rechtbank ambtshalve bekend is.

4.62. Hoewel in deze zaak wordt geprocedeerd volgens het VRO-regime, waarin in de regel de mondelinge behandeling het sluitstuk van het debat vormt, ziet de rechtbank in de bijzondere omstandigheden van dit geval, aanleiding een nadere schriftelijke ronde te gelasten.

4.63. Daarbij speelt mee dat de vraag hoe moet worden geoordeeld over inbreuk op *Swiss-type claims* (met kwesties als wetenschap over de bestemming van het geneesmiddel, wie geldt als bereider etc.), zoals beide partijen ook hebben benadrukt, ook voor toekomstige zaken (er staan nog een flink aantal geneesmiddelen onder octrooi waarvan de conclusies op Zwitserse wijze zijn opgesteld) van belang is. De markt is er bij gebaat als er duidelijkheid zou worden gegeven over de beschermingsomvang van dergelijke claims, zo is door beide partijen betoogd. In dat opzicht zou het enerzijds vanuit een rechtsvormende gedachte zeer ongelukkig zijn als partijen zich hierover niet in twee instanties zouden kunnen uitlaten. Anderzijds is, zoals de Engelse rechters ook overwogen (*'this is a developing area of law'*), het debat over inbreuk op *Swiss-type claims* bepaald niet uitgekristalliseerd.

4.64. Dat de rechtbank uiteindelijk tot het oordeel zou kunnen komen dat Sun direct inbreuk maakt op conclusie 7 van EP 689 is op voorhand dan ook niet uit te sluiten. Die omstandigheid draagt eveneens bij aan de beslissing het debat deels te heropenen. Ook Sun is er immers niet bij gebaat dat zij nu, indachtig het oordeel van de rechtbank over indirecte inbreuk op *Swiss-type claims*, mogelijk de markt (ook) voor de geoctrooieerde indicatie zou willen betreden maar op een later moment, bijvoorbeeld in kort geding, in verband daarmee op grond van directe inbreuk zou worden teruggefloten.

4.65. Dat deze al aan vertraging onderhevige VRO-procedure nog verder vertraging zal oplopen, is naar het oordeel van de rechtbank in het licht van het voorgaande onvoldoende reden om van een nadere aktewisseling af te zien.

4.66. Het debat zal worden beperkt tot directe inbreuk op conclusie 7 van EP 689 nu Sun terecht heeft aangevoerd dat de ook gestelde (in)directe inbreuk op conclusie 1 van EP 689 (die van conclusie 7 verschilt in het kenmerk dat de periode tussen toedieningen ten minste ongeveer 6 maanden bedraagt en niet ongeveer één keer per jaar) niet is onderbouwd. Voor zover de vorderingen van Novartis in reconventie daarop zijn gebaseerd, zullen zij bij eindvonnis worden afgewezen.

Verdere gang van zaken

4.67. Uit het voorgaande volgt dat partijen in reconventie in de gelegenheid worden gesteld zich bij akte uit te laten over de vraag of Sun directe inbreuk op conclusie 7 van EP 689 kan worden verweten. Novartis zal eerst een akte kunnen nemen en daarin haar stellingen ter zake preciseren, waarna Sun haar verweer op dit punt in een antwoord-akte nader kan adstrueren. De zaak wordt verwezen naar de rol van 6 januari 2016 voor akte aan de zijde van Novartis en vervolgens voor een periode van zes weken nadien voor antwoordakte aan de zijde van Sun. Het staat partijen vrij om hun akte, zo zij dit wensen, op een eerdere rolzitting te nemen.

4.68. Iedere verdere beslissing in reconventie wordt aangehouden.

5. De beslissing

De rechtbank

in conventie

5.1. houdt iedere beslissing aan;

in reconventie

5.2. verwijst de zaak naar de rolzitting van woensdag 6 januari 2016 voor akte aan de zijde van Novartis ten aanzien van het in r.o. 4.67. beschreven doel;

5.3. bepaalt dat Sun op de rolzitting van woensdag 17 februari 2016 een antwoordakte mag nemen;

5.4. houdt iedere verdere beslissing aan.

Dit vonnis is gewezen door mr. J.Th. van Walderveen, mr. M. Knijff en mr. M.P.M. Loos en in het openbaar uitgesproken op 25 november 2015 in tegenwoordigheid van de griffier.