

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel
Zittingsplaats Den Haag

zaaknummer / rolnummer: C/09/489723 / HA ZA 15-662

Vonnis van 27 juli 2016

in de zaak van

de rechtspersoon naar vreemd recht
ACCORD HEALTHCARE LTD,
gevestigd te North Harrow, Groot-Brittanië,
eiseres in conventie,
verweerster in reconventie,
advocaat mr. D. Knottenbelt te Rotterdam,

tegen

de rechtspersoon naar vreemd recht
MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH,
gevestigd te Wedel, Duitsland,
gedaagde in conventie,
eiseres in reconventie,
advocaat mr. drs. A.M.E. Verschuur te Amsterdam.

Partijen zullen hierna Accord en Medac genoemd worden. Voor Accord is de zaak inhoudelijk behandeld door mr. M.G.R. van Gardingen, mr. K. de Vries en mr. P. Marcelis, allen advocaat te Amsterdam. Voor Medac is de zaak behandeld door mr. Verschuur voornoemd en mr. J.M. Boelens, advocaat te Amsterdam, met bijstand van dr. T.H. Wittop Koning, octrooigemachtigde.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 2 april 2015 waarbij Accord verlof is verleend om te procederen volgens het Versneld Regime in Octrooizaken;
- de dagvaarding van 9 april 2015;
- de akte houdende overlegging producties van Accord van 3 juni 2015, met producties 1-29;
- de conclusie van antwoord in conventie tevens conclusie van eis in reconventie tevens houdende overlegging producties van 12 augustus 2015, met producties 1-21;
- de akte houdende overlegging productie van Medac, gedateerd 15 januari 2016 (ingediend op 1 oktober 2015), met productie 22;

-
- de conclusie van antwoord in reconventie van 7 oktober 2015, met producties 30-31;
 - de akte houdende overlegging nadere producties (in conventie en reconventie) van Accord, gedateerd 15 januari 2016 (ingediend op 18 november 2015), met producties 32-33;
 - de akte houdende overlegging producties van Medac, gedateerd 15 januari 2016 (ingediend op 18 november 2015), met producties 23-24;
 - de akte houdende overlegging reactieve producties (in conventie en in reconventie) van Accord, gedateerd 15 januari 2016 (ingediend op 18 december 2015), met producties 34-38;
 - de akte houdende overlegging producties van Medac, gedateerd 15 januari 2016 (ingediend op 18 december 2015), met producties 25-31;
 - de opgave van proceskosten van Medac van 4 januari 2016;
 - het bericht van 7 januari 2016 van Accord dat partijen overeenstemming hebben bereikt over de proceskosten;
 - de door Accord overgelegde uitspraak van de Engelse High Court van 13 januari 2016 (ingediend op 13 januari 2016);
 - het pleidooi van 15 januari 2016 en de daarbij door beide partijen overgelegde pleitnotities.

1.2. Aan het slot van het pleidooi is de zaak verwezen naar de rol voor vonnis. Vervolgens is het vonnis nader bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Accord is een producent van generieke geneesmiddelen. Accord heeft een verzoek ingediend voor een marktvergunning om methotrexaat 50 mg/ml voorgevulde injectiespuiten in Europa te mogen verhandelen. Eind oktober 2015 is de marktvergunning verleend.

2.2. Medac is een farmaceutisch bedrijf dat zich bezighoudt met het onderzoek naar en de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen, onder meer in het veld van de oncologie en de auto-immuunziekten, zoals bijvoorbeeld reumatoïde artritis (hierna: RA) en psoriasis.

2.3. Medac is houdster van het Europese octrooi EP 2 046 332 B1 (hierna: EP 332 of het octrooi) dat betrekking heeft op "*Konzentrierte Methotrexat-Lösungen*" (geconcentreerde methotrexaatoplossingen). EP 332 is verleend op een aanvraag van 20 juli 2007, met een beroep op het prioriteitsdocument DE 102 006 033 837 en de prioriteitsdatum 21 juli 2006. De verlening van het octrooi voor onder meer Nederland is gepubliceerd op 15 december 2010. Het octrooi is in stand gebleven in oppositie. Het tegen de beslissing van de oppositieafdeling van het Europees Octrooibureau (hierna: EOB) ingediende beroep is ingetrokken.

2.4. De (onbestreden) Nederlandse vertaling van de (authentieke) Duitse tekst van de conclusies 1 t/m 28 luidt als volgt:

1. Toepassing van methotrexaat voor de bereiding van een subcutaan toe te dienen geneesmiddel voor de behandeling van inflammatoire auto-immuunziekten waarbij het methotrexaat in een concentratie van ongeveer 50 mg/ml in een farmaceutisch verdraagbaar oplosmiddel aanwezig is.

2. Toepassing volgens conclusie 1 waarbij het farmaceutisch verdraagbare oplosmiddel is geselecteerd uit water, water voor injectiedoeleinden, water dat isotoon makende toevoegsels en een keukenzoutoplossing omvat, in het bijzonder een isotone keukenzoutoplossing.
3. Toepassing volgens een der voorgaande conclusies waarbij de inflammatoire autoimmuunziekte is geselecteerd uit reumatoïde artritis, juveniele artritiden, vasculitiden, collagenosen, morbus Crohn, colitis ulcerosa, astma bronchiale, morbus Alzheimer, multiple sclerose, morbus Bechterew, gewrichtsartrosen of psoriasis.
4. Toepassing volgens conclusie 3 waarbij de inflammatoire autoimmuunziekte reumatoïde artritis, in het bijzonder juveniele reumatoïde artritis is.
5. Toepassing volgens een der voorgaande conclusies waarbij het geneesmiddel een voor toediening door de patiënt zelf geschikte vorm heeft.
6. Toepassing volgens een der voorgaande conclusies waarbij het geneesmiddel zich bevindt in een injectie-inrichting voor enkelvoudige toediening.
7. Toepassing volgens conclusie 6 waarbij de injectie-inrichting een kant-en-klare spuit is.
8. Toepassing volgens een der conclusies 1-5 waarbij het geneesmiddel zich in een voorraadreservoir bevindt.
9. Toepassing volgens conclusie 8 waarbij het geneesmiddel voorts een conserveermiddel bevat.
10. Toepassing volgens een der conclusies 8 of 9 waarbij het voorraadreservoir een doorsteekfles, een vial, een zakje, een glazen ampul of een carpule is.
11. Toepassing volgens conclusie 10 waarbij het voorraadreservoir een carpule is en deze geschikt is voor toediening van het geneesmiddel met behulp van een injectie-inrichting, in het bijzonder een injectiepen.
12. Toepassing volgens conclusie 11 waarbij de carpule en de injectiepen zodanig zijn uitgevoerd dat er meerdere malen afzonderlijke doseringen kunnen worden toegediend.
13. Toepassing volgens conclusie 7 waarbij de kant-en-klare spuit een dosering van 5-40 mg, in het bijzonder van 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15,0, 17,5, 20,0, 22,5, 25,0, 27,5, 30,0, 32,5, 35,0, 37,5 of 40,0 mg methotrexaat bevat.
14. Toepassing volgens een der conclusies 7 of 13 waarbij de kant-en-klare spuit zodanig geconstrueerd is dat een patiënt met een beperkte fijne motoriek zelftoediening mogelijk wordt gemaakt.
15. Methotrexaat voor toepassing bij de behandeling van inflammatoire autoimmuunziekten waarbij het methotrexaat subcutaan moet worden toegediend en het methotrexaat in een concentratie van ongeveer 50 mg/ml in een farmaceutisch verdraagbaar oplosmiddel aanwezig is.
16. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 15 waarbij het farmaceutisch verdraagbare oplosmiddel is geselecteerd uit water, water voor injectiedoeleinden, water dat isotoon makende toevoegsels en een keukenzoutoplossing omvat, in het bijzonder een isotone keukenzoutoplossing.
17. Methotrexaat voor toepassing volgens een der conclusies 15 of 16 waarbij de inflammatoire autoimmuunziekte is geselecteerd uit reumatoïde artritis, juveniele artritiden, vasculitiden, collagenosen, morbus Crohn, colitis ulcerosa, astma bronchiale, morbus Alzheimer, multiple sclerose, morbus Bechterew, gewrichtsartrosen of psoriasis.
18. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 17 waarbij de inflammatoire autoimmuunziekte reumatoïde artritis, in het bijzonder juveniele reumatoïde artritis is.
19. Methotrexaat voor toepassing volgens een der conclusies 15-18 waarbij het methotrexaat een voor toediening door de patiënt zelf geschikte vorm heeft.
20. Methotrexaat voor toepassing volgens een der conclusies 15-19 waarbij het methotrexaat zich bevindt in een injectie-inrichting voor enkelvoudige toediening.
21. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 20 waarbij de injectie-inrichting een kant-en-klare spuit is.

22. Methotrexaat voor toepassing volgens een der conclusies 15-19 waarbij het methotrexaat zich in een voorraadreservoir bevindt.
23. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 22 waarbij het methotrexaat bevattende oplosmiddel voorts een conserveermiddel bevat.
24. Methotrexaat voor toepassing volgens een der conclusies 22 of 23 waarbij het voorraadreservoir een doorsteekfles, een vial, een zakje, een glazen ampul of een carpule is.
25. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 24 waarbij het voorraadreservoir een carpule is en deze geschikt is voor toediening van het methotrexaat met behulp van een injectie-inrichting, in het bijzonder een injectiepen.
26. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 25 waarbij de carpule en de injectiepen zodanig zijn uitgevoerd dat er meerdere malen afzonderlijke doseringen kunnen worden toegediend.
27. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 21 waarbij de kant-en-klare spuit een dosering van 5-40 mg, in het bijzonder van 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15,0, 17,5, 20,0, 22,5, 25,0, 27,5, 30,0, 32,5, 35,0, 37,5 of 40,0 mg methotrexaat bevat.
28. Methotrexaat voor toepassing volgens een der conclusies 21 of 27 waarbij de kant-en-klare spuit zodanig geconstrueerd is dat een patiënt met een beperkte fijne motoriek zelftoediening mogelijk wordt gemaakt.

2.5. De (authentieke) Engelse tekst van de conclusies 1 t/m 28 luidt als volgt¹:

1. Use of methotrexate for the production of a medicament to be administered subcutaneously for the treatment of Inflammatory autoimmune diseases, wherein the methotrexate is present in a pharmaceutically acceptable solvent at a concentration of about 50 mg/ml.
2. Use according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable solvent is selected from water, water for injection purposes, water comprising isotonic additives and sodium chloride solution, in particular isotonic sodium chloride solution.
3. Use according to any of the preceding claims, wherein the inflammatory autoimmune disease is selected from rheumatoid arthritis, juvenile arthritides, vasculitides, collagenoses, Crohn's disease, colitis ulcerosa, bronchial asthma, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, Bechterew's disease, joint arthroses, or psoriasis.
4. Use according to claim 3, wherein the inflammatory autoimmune disease is rheumatoid arthritis, in particular juvenile rheumatoid arthritis.
5. Use according to any of the preceding claims, wherein the medicament is present in a form suitable for patient self-administration.
6. Use according to any of the preceding claims, wherein the medicament is contained in an injection device for a single application.
7. Use according to claim 6, wherein the injection device is a ready-made syringe.
8. Use according to any of claims 1 to 5, wherein the medicament is contained in a storage container.
9. Use according to claim 8, wherein the medicament furthermore comprises a preservative.
10. Use according to any of claims 8 or 9, wherein the storage container is an injection bottle, a vial, a bag, a glass ampoule, or a carpule.
11. Use according to claim 10, wherein the storage container is a carpule and wherein said carpule is suitable for administering the medicament by means of an injection device, in particular a pen injector.

¹ Accord heeft van de beschrijving een Engelse vertaling overgelegd die door Medac niet is bestreden en waarnaar ook Medac verwijst. De rechtbank zal daarom evenals partijen uitgaan van de (oorspronkelijke) Engelse tekst van de conclusies in plaats van de (oorspronkelijke) Duitse tekst en van de Engelse vertaling van de beschrijving.

-
12. Use according to claim 11, wherein the carpule and the pen injector are provided such that multiple applications of single dosages can be administered.
 13. Use according to claim 7, wherein the ready-made syringe contains a dosage of 5 to 40 mg, in particular 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, 15.0, 17.5, 20.0, 22.5, 25.0, 27.5, 30.0, 32.5, 35.0, 37.5 or 40.0 mg, of methotrexate.
 14. Use according to any of claims 7 or 13, wherein the ready-made syringe is constructed such that it allows patient self-administration by a patient with limited fine motor skills.
 15. Methotrexate for use in the treatment of inflammatory autoimmune diseases, wherein the methotrexate is to be administered subcutaneously and the methotrexate is present in a pharmaceutically acceptable solvent at a concentration of about 50 mg/ml.
 16. Methotrexate for use according to claim 15, wherein the pharmaceutically acceptable solvent is selected from water, water for injection purposes, water comprising isotonic additives and sodium chloride solution, in particular isotonic sodium chloride solution.
 17. Methotrexate for use according to any of claims 15 or 16, wherein the inflammatory autoimmune disease is selected from rheumatoid arthritis, juvenile arthritides, vasculitides, collagenoses, Crohn's disease, colitis ulcerosa, bronchial asthma, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, Bechterew's disease, joint arthroses, or psoriasis.
 18. Methotrexate for use according to claim 17, wherein the inflammatory autoimmune disease is rheumatoid arthritis, in particular juvenile rheumatoid arthritis.
 19. Methotrexate for use according to any of claims 15 to 18, wherein the methotrexate is present in a form suitable for patient self-administration.
 20. Methotrexate for use according to any of claims 15 to 19, wherein the methotrexate is contained in an injection device for a single application.
 21. Methotrexate for use according to claim 20, wherein the injection device is a ready-made syringe.
 22. Methotrexate for use according to any of claims 15 to 19, wherein the methotrexate is contained in a storage container.
 23. Methotrexate for use according to claim 22, wherein the methotrexate containing solvent furthermore comprises a preservative.
 24. Methotrexate for use according to any of claims 22 or 23, wherein the storage container is an injection bottle, a vial, a bag, a glass ampoule, or a carpule.
 25. Methotrexate for use according to claim 24, wherein the storage container is a carpule and wherein said carpule is suitable for administering the methotrexate by means of an injection device, in particular a pen injector.
 26. Methotrexate for use according to claim 25, wherein the carpule and the pen injector are provided such that multiple applications of single dosages can be administered.
 27. Methotrexate for use according to claim 21, wherein the ready-made syringe contains a dosage of 5 to 40 mg, in particular 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, 15.0, 17.5, 20.0, 22.5, 25.0, 27.5, 30.0, 32.5, 35.0, 37.5 or 40.0 mg, of methotrexate.
 28. Methotrexate for use according to any of claims 21 or 27, wherein the ready-made syringe is constructed such that it allows patient self-administration by a patient with limited fine motor skills.

2.6. In de beschrijving van EP 332 zijn onder meer de volgende passages opgenomen:

[0001] The present invention relates to concentrated methotrexate solutions. In particular, the present invention relates to the use of methotrexate in the production of a subcutaneously administered medicament for the treatment of inflammatory autoimmune diseases, wherein the methotrexate is present in a pharmaceutically acceptable solvent at a concentration of about 50 mg/ml.

[0002] The pharmaceutical active substance N- {4-[(2,4-diamino-6-pteridinylmethyl)methylamino]-benzoyl}-L-glutamic acid (INN: methotrexate, in short: MTX) has been known since the early 1950s. Methotrexate is a folic acid antagonist. As an antimetabolite of nucleic acid synthesis, it causes an intracellular inhibition of dehydrofolate reductase (irreversible bond) with a consecutive inhibition of purine synthesis, inhibits LTB₄ synthesis in neutrophils, inhibits IL-1 synthesis, suppresses cell-mediated immunity and inhibits endothelial cell proliferation.

[0003] Due to its effectiveness as a cytostatic agent, methotrexate has long been used predominantly in the field of oncology. In particular, it was used to treat breast cancer, but also for the treatment of leukemia in children. To this day, methotrexate is still highly significant for the latter indication. The effectiveness of methotrexate in the treatment of psoriasis was discovered early on. Since psoriasis can accompany rheumatoid arthritis, this therapy option was first observed in the late 1950s in individual cases as well.

[0006] Contrary to chemotherapy in the treatment of tumors, methotrexate as a basic therapeutic in the treatment of rheumatoid arthritis is dosed significantly lower, sometimes up to 1000 times lower, which is why the antirheumatic therapy is also referred to as "low-dosage methotrexate therapy". In Germany, a dosage range of 5.0 to 30.0 mg per week is common for antirheumatic therapy, in other European countries, dosages of up to 40.0 mg per week are administered. It is extremely important that methotrexate only be administered once a week.

[0007] In principle, methotrexate can be administered orally and parenterally. However, after a long time of oral therapy based on tablets, parenteral formulations are now being used since it has been found that methotrexate is resorbed in a more unreliable way from tablets and thus no sufficient accuracy can be guaranteed in dosage-dependent therapy. Cytostatics suitable for parenteral administration are usually prepared by dissolving the active substance in a suitable solvent, using a specific amount of active substance for each individual patient. However, handling cytostatics and preparing cytostatics containing medicaments is not without challenges and subject to strict legal restrictions. For example, cytostatics cannot be prepared outside of a suitable venting system provided especially for this purpose. Since rheumatologists and general practitioners usually do not have such systems at their disposal, they are not authorized to prepare methotrexate themselves, whereby even drawing up a syringe from a bottle (for example an injection bottle containing the active substance solution) is considered a preparation.

[0008] For this reason, ready-made syringes were developed in order to eliminate this step of drawing up a syringe. For the first time, the applicant of the present invention was able to have such ready-made syringes for subcutaneous application approved throughout Europe. These ready-made syringes allow the use by the physician, the medical staff, or, in case of self-application, by the patient himself without a pharmacist having a suitable vent system at his disposal as a go-between.

[0009] Ready-made syringes for parenteral administration containing methotrexate solutions wherein the active substance is present at a concentration of up to 25 mg/ml in a pharmaceutically acceptable solvent (trade names: Lantarel® of the company Wyeth, Metex® of the applicant) are known from the prior art for the treatment of rheumatoid arthritis, wherein the injection solution Lantarel® with the concentration 25 mg/ml (trade name: Lantarel® FS 25 mg) is not approved for subcutaneous application. Over the years, methotrexate has become the gold standard in the treatment of rheumatoid arthritis.

[0010] The subcutaneous administration of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, however, also in concentrations of at most 25 mg/ml, is furthermore described in Jansen et al, Pharmaceutisch Weekblad, 1999, volume 134, No. 46, pages 1592 to 1596, Kumik et al., Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2003, Volume 18, No. 1, pages 57 to 63, and Zackheim et al, Journal of the American Academy of Dermatology, 1992, and 26, No. 6, page 1008.

[0011] As has already been described above, a successful basic therapy with methotrexate requires that the rheumatic patient be administered a suitable dose of methotrexate once a week over a very long period of time, sometimes throughout his entire lifetime. Due to its more advantageous bioavailability, parenteral application is superior to oral application. Furthermore, children in particular exhibit a certain aversion to taking tablets. However, it has been found that a subcutaneous administration in particular has its difficulties. When treated with the preparations known from the prior art, patients showed a disapproving attitude. This was due to the problem of having to inject the required relatively large amount of active substance solution (e.g. up to 3 ml in the case of a certain dosage) under the skin every week, which was especially difficult to convey to children, including the weekly doctor's visit.

[0012] There is therefore a need for pharmaceutical formulations of methotrexate which can be administered to the patient, including children, as easily and pain-free as possible, while providing good bioavailability, over a long period of time at regular intervals, in particular weekly, which therefore leads to a high degree of patient compliance. As an added advantage, the patient should be able to self-administer the pharmaceutical formulation.

[0013] The object underlying the present invention is therefore to provide a pharmaceutical formulation for the treatment of inflammatory autoimmune diseases, in particular rheumatoid arthritis, which overcomes the disadvantages of the prior art preparations described above.

[0014] The object underlying the present invention is achieved by the subject matter of the annexed patent claims.

[0015] In a first embodiment, the invention relates to the use of methotrexate in the production of a subcutaneously administered medicament for the treatment of inflammatory autoimmune diseases, wherein the methotrexate is present in a pharmaceutically acceptable solvent at a concentration of about 50 mg/ml.

[0016] In a further embodiment, the invention provides methotrexate for the use in the treatment of inflammatory autoimmune diseases, wherein the methotrexate is to be administered subcutaneously and is present in a pharmaceutically acceptable solvent at a concentration of about 50 mg/ml.

[0017] According to the present invention, medicaments or pharmaceutical solution formulations are provided which comprise methotrexate at a concentration of about 50 mg/ml in a pharmaceutically acceptable solvent.

[0020] The medicaments according to the present invention are directed to the treatment of inflammatory autoimmune diseases. The term "inflammatory autoimmune disease" encompasses all inflammatory autoimmune diseases which can reasonably be treated with methotrexate. Examples of inflammatory autoimmune diseases which can be treated with the medicament according to the present invention include rheumatoid arthritis, juvenile arthritides, vasculitides, collagenoses, Crohn's disease, colitis ulcerosa, bronchial asthma, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, Bechterew's

disease, joint arthroses or psoriasis, as well as psoriasis arthritis and in particular plaque-type psoriasis vulgaris. The medicaments of the present invention are especially preferred for the treatment of rheumatoid arthritis, including juvenile arthritides, such as specifically the oligoarthritic and polyarthritic forms of juvenile arthritis.

[0021] The medicaments of the present invention are administered subcutaneously. In particular, the medicaments are administered by subcutaneous injection, furthermore preferred that the medicament be present in a form which allows subcutaneous self-administration by the patient (self-application). Such a treatment of subcutaneous self-administration has for example proven successful in the administration of insulin by the diabetic himself and leads to a high degree of treatment acceptance on the part of the patient (patient compliance). In the case of the treatment of rheumatism, self-application also has the advantage that the weekly doctor's visit is no longer necessary.

[0022] In a preferred embodiment of the present invention, the medicament according to the present invention is contained in an injection device for a single application, in particular a ready-made syringe. According to the present invention, an injection device for a single application is a device which in addition to a vessel containing the pharmaceutical solution formulation according to the present invention comprises an injection needle (hypodermic needle) through which the medicament can be administered to the patient. Furthermore, such an injection device comprises a mechanical part (e.g. a stamp or a flexible bubble), by means of which the medicament can be pushed from the container through the injection needle. Such an injection device for a single application is furthermore characterized in that it contains a specific single dose of the active substance and thus that during application the vessel containing the pharmaceutical solution formulation according to the present invention has to be emptied completely in order to administer the prescribed dosage. Due to this fact, it is usually unnecessary in this embodiment to add a preservative to the pharmaceutical solution formulation of methotrexate.

[0023] An injection device for a single application according to the present invention preferably contains a dose of the active substance methotrexate of 5 mg to 40 mg. It is especially preferred that an injection device for a single application according to the present invention contains a dose of 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, 15.0, 17.5, 20.0, 22.5, 25.0, 27.5, 30.0, 32.5, 35.0, 37.5 or 40.0 mg. The volume of the liquid necessary to provide the desired dose, which has to be contained in the injection device for a single application, depends on the concentration of the active substance solution and is obvious to the person skilled in the art. Thus, in order to provide a dose of active substance of 30.0 mg at a methotrexate concentration according to the present invention in the pharmaceutically acceptable solvent of 50 mg/ml, an injection device for a single application would have to contain a liquid volume of 0.6 ml.

[0024] An especially preferred example of an injection device for a single application according to the present invention is a ready-made syringe. Ready-made syringes are well-known in the pharmaceutical field, in particular also in the treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate. Ready-made syringes containing methotrexate solutions with concentrations of 7.5 mg/ml, 10.0 mg/ml and 25 mg/ml are already being distributed on the German market (trade names: Lantarel® of the company Wyeth, Metex® of the applicant, whereby the commercial product Lantarel® FS 25 mg is not approved for subcutaneous application). Although the provision of methotrexate solutions in ready-made syringes, some for self-application, have had a positive impact on patient compliance, the prior art preparations that are approved for subcutaneous application have the disadvantage that, depending on the amount of active substance to be administered in each week, relatively large amounts of liquid have to be injected under the patient's skin. In the case of a common weekly dosage

of active substance of 30 mg, this means that based on the currently highest concentration of active substance solution for subcutaneous application of the prior art, namely 10 mg/ml (in the commercial product Metex® 10 mg/ml of the applicant), a volume of 3 ml has to be injected under the skin. This large amount of liquid is often hard to convey to the patient, in particular children, which leads to a reduced patient compliance.

[0025] The medicaments provided by the present invention on the other hand contain highly concentrated solutions of the active substance methotrexate which results in a reduction of the amount of liquid to be administered with a certain weekly active substance dosage. For example, in the case of the concentration of 50 mg/ml according to the present invention, it would be sufficient to administer a liquid volume of only 0.6 ml subcutaneously in order to keep with a weekly active substance dosage of 30 mg. It can be expected that this has a positive impact on patient compliance.

Stand van de techniek

2.7. Onder meer de navolgende publicaties behoren tot de stand van de techniek voor het octrooi.

2.7.1. Een artikel van Jansen et al, met de titel 'Methotrexaat buiten de kliniek', gepubliceerd in het Pharmaceutisch Weekblad van 19 november 1999 op p. 1592-1596 (document E1 in de oppositieprocedure, hierna: Jansen). In Jansen staat voor zover relevant het volgende.

Introductie:

“Tegenwoordig wordt methotrexaat ook buiten de kliniek toegepast voor andere indicaties waaronder reumatoïde artritis, psoriasis en multiple sclerose.”

Op p. 1592:

“(…) In de oncologie worden doorgaans hoge doseringen methotrexaat toegepast. Voor de indicatie reumatoïde artritis gebruikt men veel lagere doseringen. Bijzonder hierbij is dat het gaat om een wekelijkse dosering. (…)

Onoplettendheid en onbekendheid bij artsen met de wekelijkse dosering hebben in het verleden helaas enkele fatale fouten tot gevolg gehad. Voor de indicatie reumatoïde artritis wordt methotrexaat doorgaans oraal, in de vorm van tabletten gegeven. Een aantal reumatologen kiest echter in sommige situaties voor subcutane of intramusculaire toediening. (…)

Sinds twintig jaar wordt methotrexaat (…) toegepast bij de behandeling van reumatische aandoeningen. Het gaat hierbij, in vergelijking met de oncologische toepassing, om lage doseringen, variërend van 5 tot 30 mg per week. (…)

Op p. 1593:

“(…) De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid (F) bij orale toediening is ongeveer 85%. Bij zowel subcutane als intramusculaire toediening is F ongeveer 100% vergeleken met intraveneuze toediening. Hierbij valt nog op te merken dat een subcutane injectie als minder pijnlijk en dus minder belastend wordt ervaren dan een intramusculaire injectie. Tevens kan de patiënt zichzelf de injectie toedienen. Daarnaast laat de biologische beschikbaarheid bij orale toediening een grote variabiliteit zien: 55-70%. (…)

Op p. 1594:

“(…) Behalve oraal kan methotrexaat ook intramusculair, subcutaan of intraveneus warden toegepast. In sommige gevallen blijken deze parenterale toepassingen, in het

bijzonder de subcutane en de intramusculaire, een meerwaarde te hebben boven de orale toediening. De gebruikte doseringen bij deze parenterale toediening zijn gelijk aan of lager dan die bij orale toediening.”

Op p. 1595:

“(…) De methotrexaat-injectievloeistof moet doorgaans worden afgeleverd in kant-en-klare wegwerpspuitjes, zodat de patiënt of de personen in diens omgeving zo min mogelijk handelingen hoeven te verrichten. De daadwerkelijke bereiding van de methotrexaat-spuitjes is echter vrij eenvoudig. Onder aseptische omstandigheden dient een bepaalde hoeveelheid methotrexaat-injectievloeistof, overeenkomende met de benodigde dosering, te worden

opgetrokken in een steriel injectiespuitje, waarna dit wordt afgesloten met een luer-lock dopje. Bij gebruik van de commercieel verkrijgbare oplossing van methotrexaat met een sterkte van 25 mg/ml, variëren de toe te dienen volumina tussen 0,2 en 1,2 ml (overeenkomende met respectievelijk 5 en 30 mg). Deze kleine hoeveelheden zijn uitermate geschikt voor subcutane en intramusculaire toepassing. (…)”

2.7.2. Een artikel van Zackheim met de titel “Subcutaneous administration of methotrexate”, gepubliceerd in het Journal of the American Academy of Dermatology, volume 26, issue 6, 1992, p. 1008 (document E4 in oppositie, hierna: Zackheim). In Zackheim staat voor zover relevant het volgende.

“(…) We have treated 10 patients (seven with psoriasis and three with cutaneous T-cell lymphoma [CTCL]) with subcutaneous MTX.(…) Nine patients received once-weekly injections and one received them on alternate weeks. (…)

The injections were well tolerated, less painful, and easier to administer than when given intramuscularly. There was no local reaction. When doses more than 50 mg were required, two injection sites were used with no greater than 50 mg (2 ml) at each site. Subcutaneous injections can be self-administered. This can be of considerable value for patients who require parenteral administration and have difficulty in making weekly office visits. Patients should be instructed to use only 1 ml syringes so that gross errors in dosage are less likely to occur. Thus doses greater than 25 mg require the use of at least two syringes. (…)”

2.7.3. Een artikel door Jörgensen et al, met de titel “Pain assessment of subcutaneous Injections”, gepubliceerd in The Annals of Pharmacotherapy van juli/augustus 1996 (hierna: Jörgensen).

2.7.4. Een ingezonden brief van R.A.G. Russo & M.M. Katsicas, met de titel “Tolerance of parenteral, higher dose methotrexate in children with juvenile chronic arthritis”, gepubliceerd in Clinical and Experimental Rheumatology, 2000, Vol. 18, nr.3 (hierna: Russo).

Parallele procedures

2.8. In een door Accord tegen Medac aangespannen procedure heeft de Engelse High Court (Birss J) bij vonnis van 13 januari 2016 ([2016] EWHC 24 (Pat)) geoordeeld dat het Britse deel van EP 332 nietig is want niet inventief ten opzichte van Russo.

2.9. Procedures in andere landen, waaronder landen buiten Europa, ten aanzien van buitenlandse delen van EP 332 of aan EP 332 equivalente octrooien van Medac, zijn ofwel beëindigd als gevolg van een schikking of lopen nog.

3. Het geschil

in conventie

3.1. Accord vordert - samengevat - dat de rechtbank het Nederlandse deel van EP 332 vernietigt, met veroordeling van Medac in de redelijke en evenredige proceskosten ex artikel 1019h van het Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering (hierna: Rv), vermeerderd met de wettelijke rente, en met uitvoerbaar bij voorraad verklaring van de proceskostenveroordeling.

3.2. Accord heeft hiertoe aangevoerd dat het gebruik van een hogere concentratie van het al bekende methotrexaat (hierna: MTX) voor subcutaan gebruik bij de behandeling van auto-immuunziekten zoals RA en psoriasis niet inventief is, zodat (het Nederlandse deel van) EP 332 ongeldig is. Zij gaat daarbij primair uit van Jansen als meest nabije stand van de techniek en stelt dat het enige verschil tussen onafhankelijke conclusies 1 en 15 van het octrooi en Jansen de hogere concentratie van ongeveer 50 mg/ml is. Daarmee wordt een kleiner injectievolume bereikt, als gevolg waarvan de injectie minder pijnlijk is. Het objectieve technische probleem dat het octrooi oplost, is volgens Accord hooguit het voorzien in een subcutane MTX formulering voor de behandeling van auto-immuunziekten waarvan, althans voor sommige doseringen, het injectievolume niet zodanig groot is dat het in de praktijk door patiënten, en dan met name kinderen, als lastig en pijnlijk wordt ervaren. De vakman zou door toepassing van zijn algemene vakkennis of door raadpleging van Jörgensen de concentratie MTX verhogen om het probleem op te lossen, aldus Accord.

3.3. Medac voert gemotiveerd verweer. Zij voert aan dat EP 332 inventief en geldig is. Het verschil in concentratie van MTX leidt naar zij stelt tot een verbeterde therapietrouw van de patiënt omdat door de verlaging van het geïnjecteerde vloeistofvolume de injectie minder pijnlijk is. De hogere concentratie leidt volgens Medac bovendien tot een vermindering van het ontstaan van rode vlekken rond de plaats van de injectie. Het door de uitvinding opgeloste objectieve technische probleem omschrijft zij in het voorzien in een toedieningsvorm van MTX met een goede biologische beschikbaarheid en verdraagbaarheid die ten opzichte van de stand van de techniek een verbeterde therapietrouw heeft, met name door het verlagen van de pijn bij het inspuiten en de mindere vorming van rode vlekken nadien. Volgens Medac zou de gemiddelde vakman, geconfronteerd met dit probleem, niet tot de oplossing van het octrooi komen.

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

in reconventie

3.5. Medac vordert - samengevat - dat de rechtbank, bij vonnis, voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad,

1. Accord met onmiddellijke ingang na betekening van het vonnis in Nederland verbiedt inbreuk te maken op het Nederlandse deel van EP 332;
2. Accord veroordeelt om binnen vijf werkdagen na betekening van het vonnis alle afnemers in Nederland van bestelde en al dan niet reeds geleverde producten die inbreuk maken op het Nederlandse deel van EP 332 (de "Inbreukmakende Producten") schriftelijk te verzoeken de Inbreukmakende Producten aan haar te retourneren, dan wel schriftelijk de betrokken order(s) te annuleren, tegen terugbetaling van de koopprijs en vergoeding van de terugzendkosten (in alle gevallen onder gelijktijdige toezending aan de raadslieden van Medac van een afschrift van ieder hierop betrekking hebbend schriftelijk (daaronder begrepen emailberichten) verzoek);
3. Accord veroordeelt binnen vier weken na betekening van het vonnis aan de raadslieden van Medac een schriftelijke opgave te doen van al hetgeen haar bekend is omtrent de herkomst en distributiekanaalen van de Inbreukmakende Producten en alle daarop betrekking hebbende gegevens, welke opgave dient te geschieden middels een accountantsrapport, opgesteld met inachtneming van COS 4400 (Controle en Overige Standaarden) door een van partijen onafhankelijke registeraccountant, en moet zijn vergezeld van documentatie waaruit de juistheid en volledigheid van die gegevens blijken;
4. Accord gebiedt aan Medac een direct opeisbare dwangsom te betalen (i) van € 10.000,- voor iedere keer dat Accord het onder 1 t/m 3 bevolene overtreedt, of, naar keuze van Medac en al dan niet in combinatie, (ii) van € 1.000,- voor ieder Inbreukmakend Product waarmee Accord het bevolene onder 1 t/m 3 overtreedt;
5. Accord veroordeelt tot, ter keuze van Medac:
 - (i) vergoeding aan Medac van de door haar ten gevolge van de inbreuk op het Nederlandse deel van EP 332 geleden en nog te lijden schade, op te maken bij staat en te vereffenen volgens de wet (exclusief winstafdracht, indien en voor zover deze reeds naar tevredenheid van Medac is vastgesteld en wordt afgedragen zoals hierna onder (ii) weergegeven, zodat een schadestaatprocedure daarvoor niet nodig is); en
 - (ii) het afdragen aan Medac van de ten gevolge van de inbreuk gemaakte en nog te realiseren winst conform de schriftelijke opgave als vermeld onder 3, vermeerderd met de wettelijke rente vanaf de dag van de conclusie van eis in reconventie tot en met de dag der algehele voldoening;
6. Accord veroordeelt in de redelijke en evenredige kosten ex artikel 1019h Rv en de nakosten, te vermeerderen met de wettelijke rente vanaf 14 dagen na het vonnis.

3.6. Medac heeft hiertoe aangevoerd dat Accord op het punt staat om een product op de markt te brengen dat inbreuk maakt op EP 332. Dat blijkt uit het feit dat zij voor MTX injecties met de concentratie van 50 mg/ml subcutaan toe te dienen voor de behandeling van inflammatoire auto-immuunziekten een marktvergunning voor Europa heeft aangevraagd.

3.7. Accord voert verweer. Zij beroept zich ook in reconventie op de nietigheid van EP 332.

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

4. De beoordeling

in conventie

Bevoegdheid

4.1. De rechtbank is internationaal bevoegd kennis te nemen van de vordering tot vernietiging van EP 332 op grond van artikel 24 aanhef en onder 4 van Verordening (EU) 1215/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2012 betreffende de rechterlijke bevoegdheid, de erkenning en de tenuitvoerlegging van beslissingen in burgerlijke en handelszaken (EEX-II Vo). De relatieve bevoegdheid berust op artikel 80 lid 1 sub a Rijksoctrooiwet 1995 (ROW).

Korte inleiding op de techniek

4.2. De volgende beschrijving van de technische achtergrond van EP 332 is ontleend aan de, in zoverre door Accord niet bestreden, uiteenzetting in de conclusie van antwoord in conventie/conclusie van eis in reconventie.

4.2.1. Auto-immuunziekten zijn - kortweg - aandoeningen waarbij het natuurlijke, menselijke afweermecanisme zich tegen het eigen lichaam keert. Bij een auto-immuunziekte gaat het lichaam antistoffen tegen het eigen weefsel vormen. Het gevolg hiervan is dat goedaardige cellen en eiwitten worden aangetast en dat ontsteking (ook "inflammatie" genoemd) ontstaat. Een ontsteking is een reactie van het lichaam op beschadiging van weefsel of op prikkels die doorgaans van buiten komen en heeft als doel het verwijderen van het schadelijke agens en het herstellen van de schade. Bij een auto-immuunreactie reageert het lichaam niet op een van buiten komende prikkel, maar op een prikkel die het lichaam zelf opwekt. Dit is bijvoorbeeld het geval bij RA (in de volksmond en hierna ook wel "reuma" genoemd), waarbij het lichaam een ontstekingsreactie opwekt tegen de lichaamseigen gewrichtsslijmvliezen. Voorbeelden van andere auto-immuunziekten zijn psoriasis, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, multiple sclerose en astma.

4.2.2. MTX is al meer dan 60 jaar bekend in de oncologie vanwege de zogenaamde "antiproliferatieve werking" ervan. Dit betekent dat het celgroei onderdrukt. Het werd, en wordt, daartoe bij de behandeling van celdelingsziekten zoals kanker in hoge doseringen van meer dan 1000 mg dagelijks per infuus toegediend.

4.2.3. MTX heeft ook een ontstekingsremmende werking en wordt daarom sinds eind jaren '80 van de vorige eeuw bij het behandelen van auto-immuunziekten toegepast in relatief lage doseringen, doorgaans 10 - 40 mg per week.

4.2.4. Er zijn verschillende manieren waarop MTX aan het menselijk lichaam kan worden toegediend. In de oncologie is intraveneuze toediening routine. Bij inflammatoire auto-immuunziekten zoals RA en psoriasis werd MTX aanvankelijk enkel enteraal (via het maag-darmkanaal stelsel, of te wel oraal) toegediend, maar later werden ook parenterale toedieningswegen (anders dan via het maag-darmkanaal stelsel) gebruikt om MTX opgenomen te krijgen door het lichaam. Tot deze parenterale toedieningsvormen behoren onder meer de intraveneuze injectie (in de ader), de intramusculaire injectie (in de spier) en

subcutane injectie (net onder de huid). Al deze toedieningsvormen hebben specifieke voor- en nadelen.

4.2.5. De verschillende vormen van toediening kunnen effect hebben op de therapietrouw, dat is de mate waarin de patiënt zijn behandeling uitvoert zoals afgesproken met zijn behandelaar. Therapietrouw verbetert de gezondheid van de patiënt en drukt de zorgkosten.

4.2.6. De bio-beschikbaarheid (of: biologische beschikbaarheid, in het Engels bio-availability) is kort gezegd de mate van en snelheid waarmee een geneesmiddel gemiddeld genomen in de bloedsomloop terecht komt. Deze wordt veelal berekend ten opzichte van intraveneuze toepassing. De bio-beschikbaarheid (F) varieert van 0 (geen werkzame stof beschikbaar) tot 1 (alle werkzame stof beschikbaar). Het percentage verlies aan werkzame stof is $(1 - F) * 100\%$ en kan bij orale toediening optreden door bijvoorbeeld het niet geheel vrijkomen van de werkzame stof uit de toedieningsvorm, een gedeeltelijke absorptie van de hoeveelheid aangeboden werkzame stof (onder meer door een actief transport terug naar het maag-darmkanaal) of de afbraak van de werkzame stof voordat het hart- en vaatstelsel (de bloedsomloop) bereikt wordt. De bio-beschikbaarheid van MTX is bij orale toediening erg variabel gebleken.

4.2.7. Intraveneuze injecties worden direct in de ader toegediend en hebben de maximale (100%) bio-beschikbaarheid als grote voordeel. Een belangrijk nadeel van intraveneuze toediening is dat deze toedieningsvorm als invasief wordt gezien en moet worden uitgevoerd door een gekwalificeerde hulpverlener, zoals een verpleger.

4.2.8. Intramusculaire injecties worden toegediend in de spier. Intramusculaire toediening kent een hoge bio-beschikbaarheid, maar de toediening kan als pijnlijk worden ervaren. Bij de intramusculaire toedieningsvorm dient de patiënt hulp te krijgen van een derde bij de toediening.

4.2.9. Bij subcutane toediening wordt een korte naald gebruikt die in (bijvoorbeeld) de huidplooi wordt aangebracht. Een groot voordeel hiervan is dat dit door de patiënt zelf kan worden gedaan en dat het minder pijnlijk is voor de patiënt dan intramusculaire toediening. Voorts kent subcutane toediening, net zoals intramusculaire toediening, veelal een hoge bio-beschikbaarheid.

Inventiviteit

4.3. De rechtbank stelt voorop dat volgens vaste rechtspraak van de Technische Kamers van Beroep van het EOB, die in dat opzicht ook door deze rechtbank wordt gevolgd, inventiviteit ontbreekt als de gemiddelde vakman, uitgaande van de meest nabij stand van de techniek, het probleem zou (*would*) - en niet slechts kon (*could*) - hebben opgelost op de wijze geclaimd in het octrooi. Zo de uitvinding het resultaat is van nader onderzoek, ligt de uitvinding niet alleen voor de hand als de vakman dat onderzoek zou hebben uitgevoerd en de resultaten duidelijk voorspelbaar zijn, maar ook als er sprake is van een redelijke verwachting van succes (*reasonable expectation of success*), dat wil zeggen dat de vakman in staat is om redelijkerwijs een succesvol einde van een onderzoeksproject binnen acceptabele tijd te voorspellen. Onvoldoende is de enkele "*hope to succeed*".

4.4. Er bestaat geen echt verschil van mening tussen partijen over de persoon van de gemiddelde vakman (verder: de vakman). Beide partijen gaan uit van een 'skilled' team van vaklieden, bestaande uit in ieder geval (i) een arts die werkt op het gebied van auto-immuunziekten, zoals een reumatoloog of dermatoloog en (ii) een formuleringsdeskundige. Dat de formuleringsdeskundige hier een klinisch farmacoloog is, zoals Medac aanvoert en Accord betwist, kan niet worden aangenomen. Een klinisch farmacoloog houdt zich niet bezig met de ontwikkeling/verbetering van formuleringen maar met de klinische toepassing daarvan, zoals Accord stelt. Overigens is door Medac niet inzichtelijk gemaakt dat de beoordeling van de inventiviteit tot een ander resultaat leidt indien wordt aangenomen dat een klinisch farmacoloog deel uitmaakt van het team.

- de problem-and-solution-approach

4.5. 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. De meest nabije stand van de techniek is de openbaarmaking, die de combinatie van kenmerken openbaart 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.

4.6. Daarbij neemt de rechtbank in aanmerking dat onafhankelijke conclusie 1 kan worden opgedeeld in de volgende elementen: a) toepassing van MTX voor de bereiding van een (...) geneesmiddel, b) subcutaan toe te dienen, c) voor de behandeling van inflammatoire auto-immuunziekten waarbij, d) het MTX (...) in een farmaceutisch verdraagbaar oplosmiddel aanwezig is, e) in een concentratie van ongeveer 50 mg/ml.

4.7. De rechtbank volgt partijen in hun stelling dat Jansen kan worden beschouwd als de meest nabije stand van de techniek. Ook het octrooi gaat uit van Jansen. De overige documenten die Accord nog heeft genoemd en die in haar optiek ook als meest nabije stand van de techniek beschouwd zouden kunnen worden, kunnen gelet op het navolgende buiten beschouwing blijven.

4.8. Jansen beschrijft een toepassing van MTX voor de bereiding van een subcutaan (dan wel intramusculair) toe te dienen geneesmiddel voor de behandeling van RA waarbij het MTX in een concentratie van 25 mg/ml in een oplossing aanwezig is met variërende toe te dienen volumes tussen 0,2 en 1,2 ml (overeenkomende met respectievelijk 5 en 30 mg MTX) (zie met name p. 1595). In Jansen gaat het aldus om hetzelfde technische gebied als het octrooi, wordt materie geopenbaard die hetzelfde doel beoogt als het octrooi en staan vele kenmerken die voorkomen in conclusie 1. Ook de oppositieafdeling van het EOB was die mening toegedaan.

- de verschilmaatregel en het technische effect

4.9. Uitgaande van Jansen als meest nabije stand van de techniek is de verschilmaatregel de in EP 332 geclaimde concentratie in de oplossing van 50 mg/ml MTX. Het technisch effect van die maatregel is een vermindering van het injectievolume per

dosering, ongeacht de toe te dienen dosering, bij het subcutaan injecteren van MTX. Deze verschilmaatregel en dit technisch effect daarvan is niet in geschil.

4.10. Door Accord is desgevraagd tijdens het pleidooi erkend dat een kleiner injectievolume leidt tot pijnvermindering. Nu het verschil in pijnbeleving bij de in het octrooi genoemde lage doseringen (zoals de laagst genoemde dosering van 5 mg) volgens Accord minder significant is dan bij de in het octrooi genoemde hoge doseringen (zoals de hoogst genoemde doseringen van 30 en 40 mg) omdat het verschil in injectievolumes door een concentratie MTX in de oplossing van 50 mg/ml kleiner is bij lage doseringen dan bij hoge doseringen, geldt dat effect in elk geval voor de relatief hoge doseringen. Ook dit is derhalve niet langer een geschilpunt tussen partijen.

4.11. Medac heeft aangevoerd dat er naast vermindering van het injectievolume en de daaraan verbonden pijnvermindering meer technische effecten van de geclaimde concentratie zijn, namelijk ook een verbeterde therapietrouw van de patiënt en de vermindering van rode vlekken rondom de plaats van injectie, met behoud van goede bio-beschikbaarheid. Accord betwist dit.

4.12. Naar het oordeel van de rechtbank is een verbeterde therapietrouw niet als zodanig aan te merken als een technisch effect van de geclaimde concentratie, al is het maar omdat therapietrouw mede afhankelijk is van vrije keuzes van een patiënt. Een verbeterde therapietrouw is dan ook hooguit een niet-technisch gevolg van een door de verhoogde concentratie verlaagd injectievolume (en verminderde pijn). Voor zover therapietrouw als zodanig al een technisch effect zou kunnen zijn, wordt in de door Medac aangewezen paragrafen 0011, 0012 en 0024 van het octrooi slechts de verwachting uitgesproken dat een eenvoudigere en minder pijnlijke wijze van toediening van MTX zal leiden tot een verbeterde therapietrouw. In vergelijkbare zin staat in paragraaf 0025 dat het wekelijks subcutaan inspuiten van dezelfde dosering maar met minder volume naar verwachting een positief effect zal hebben op therapietrouw. Dat verbeterde therapietrouw daadwerkelijk optreedt, is echter niet in het octrooi beschreven en is ook niet plausibel gemaakt.

4.13. Ook verwerpt de rechtbank de stelling van Medac dat ‘minder rode vlekken rondom de plaats van injectie’ een technisch effect is van de verschilmaatregel. De rode vlekken worden in het geheel niet genoemd in het octrooi, laat staan dat in het octrooi aannemelijk is gemaakt dat de geclaimde concentratie leidt tot minder rode vlekken rondom de plaats van injectie. Medac verwijst in dit verband naar het onderzoek van haar deskundige Müller-Ladner waaruit dit in haar ogen verrassende effect zou blijken. Nu de beschrijving in het octrooi rode vlekken in het geheel niet noemt en de vermindering van die vlekken niet, zelfs niet in enige mate, aannemelijk maakt, kan dit onderzoek dat dateert van na indiening van de octrooiaanvraag, niet als ondersteunend bewijs worden meegenomen. Dat de vakman die het octrooi leest in ‘vermindering van pijn’ zou meelesen ‘huidirritatiepijn’ is niet in te zien.

4.14. Medac plaatst de door haar genoemde aanvullende technische effecten in de context van behoud van een goede bio-beschikbaarheid (zie 4.2.6 voor een toelichting). Voor zover Medac dit als een zelfstandig technisch effect ziet, wordt die stelling verworpen al omdat het octrooi geen inzicht geeft in het effect van de verhoogde concentratie op de bio-beschikbaarheid zodat het octrooi zich op dit punt niet onderscheidt van de stand van de

techniek. Dat neemt niet weg dat de vakman bij het oplossen van het hierna vermelde objectieve technische probleem de bio-beschikbaarheid in aanmerking zal nemen.

- het objectieve technische probleem

4.15. Vervolgens dient uitgaande van het technische effect het objectieve technische probleem te worden geformuleerd dat met de uitvinding wordt opgelost. Het objectieve technische probleem dient zo dicht mogelijk aan te sluiten bij het probleem dat het octrooi zelf stelt te hebben opgelost en dient zo specifiek mogelijk te worden geformuleerd aan de hand van de verschilmaatregelen. De formulering van het probleem mag geen *pointer* naar de oplossing bevatten, maar mag ook niet zo algemeen zijn dat punten van overeenstemming met en aanwijzingen in de meest nabije stand van de techniek worden genegeerd.

4.16. De door partijen geformuleerde probleemstellingen voldoen niet. Medac betreft elementen in haar probleemstelling die geen technisch effect van de verschilmaatregel zijn, zoals hiervoor overwogen. Deze elementen, te weten een verbeterde therapietrouw, een vermindering van rode vlekken en een goede bio-beschikbaarheid, horen zodoende niet thuis in de probleemstelling.

4.17. Het door Accord beperkter geformuleerde probleem: ‘het voorzien in een subcutane MTX formulering voor de behandeling van auto-immuunziekten waarvan, althans voor sommige doseringen, het injectievolume niet zodanig groot is dat het in de praktijk door patiënten en dan met name kinderen, als lastig en pijnlijk wordt ervaren’, komt meer in de richting. Toch betreft ook Accord elementen in haar probleemstelling die daar niet in thuishoren. Zo suggereert ‘lastig’ dat het vergemakkelijken of vereenvoudigen van de injecties ook een technisch effect is van de concentratie in de oplossing van 50 mg/ml. Dat is gesteld noch gebleken.

4.18. Het octrooi omschrijft het probleem in de stand van de techniek in paragraaf 0011 als “(...) *the problem of having to inject the required relatively large amount of active substance solution (e.g. up to 3 ml in the case of a certain dosage) under the skin every week, which was especially difficult to convey to children, including the weekly doctor's visit.*”. Het nadeel uit de stand van de techniek is volgens het octrooi dus het relatief grote volume MTX-oplossing dat onder de huid wordt ingespoten. Het octrooi stelt zich in paragraaf 0013 ten doel dit nadeel van de stand van de techniek op te heffen. Naar het oordeel van de rechtbank zou het objectieve technische probleem derhalve beperkt kunnen blijven tot het ontwikkelen van een subcutaan toe te dienen formulering van MTX die het in te spuiten volume vermindert.

4.19. Gelet op de eerste zin van paragraaf 0012 waarin staat “*There is therefore a need for pharmaceutical formulations of methotrexate which can be administered to the patient, including children, as easily and pain-free as possible (...)*” en waarin de link wordt gelegd tussen het nadeel van relatief grote injectievolumes en pijn, en gezien de overwegingen 4.9 en 4.10, dient ook het verminderen van de door het inspuiten van relatief grote volumes veroorzaakte pijn onderdeel uit te maken van de probleemstelling. Daarbij is ervan uit te gaan dat het op de prioriteitsdatum algemene vakkennis was dat vermindering van injectievolume leidt tot vermindering van pijn bij het onderhuids injecteren van een vloeistof. Dit is tussen partijen niet in geschil en ook in de beschrijving van het octrooi

wordt zonder verdere toelichting het verband tussen het in te spuiten volume en de ondervonden pijn van de inspuiting gelegd. Het objectieve technische probleem waar de rechtbank in het navolgende dan ook van uit zal gaan, is dan te formuleren als 'het ontwikkelen van een subcutaan toe te dienen formulering van MTX die de pijn veroorzaakt door het inspuiten van relatief grote volumes vermindert'.

- zou de vakman tot de uitvinding komen?

4.20. Naar het oordeel van de rechtbank zou de vakman die zich gesteld ziet voor het zojuist geformuleerde probleem op de prioriteitsdatum zonder inventieve denkwerk ('*would*') komen tot een verhoging van de concentratie van de MTX oplossing. De rechtbank licht dit toe.

4.21. Ten onrechte voert Medac aan dat de vakman niet zou komen tot de geoptimaliseerde oplossing omdat hij geen reden had de bestaande subcutane formuleringen te veranderen. In de stand van de techniek werd geen verbetering van het MTX-preparaat met een concentratie van 25 mg/ml gesuggereerd, aldus Medac. Medac miskent echter dat de vakman, die weliswaar een conservatieve basishouding heeft, altijd gemotiveerd is om een oplossing te zoeken voor het objectieve technische probleem. Dat Jansen of andere stand van de techniek injectiepijn niet specifiek vermeldt, doet derhalve niet ter zake. Overigens wordt in Jansen pijn en belasting bij subcutane toediening wel genoemd.

4.22. Bij het zoeken naar een oplossing voor het probleem zou de gemiddelde vakman uitgaan van een gelijkblijvende dosering MTX die wordt gedicteerd door het te bereiken therapeutisch effect. Niet in geschil is dat de vakman dan twee manieren zou hebben onderkend om het injectievolume, en daarmee de door het inspuiten veroorzaakte pijn, te verminderen: (i) de vakman weet op grond van zijn algemene vakkennis dat, bij een gelijkblijvende dosering, een verminderd volume noodzakelijk een concentratieverhoging van de te injecteren MTX-oplossing vereist; en (ii) raadpleging van Zackheim (zie 2.7.2) zou de vakman leren de dosering (en bij gelijkblijvende dosering dus het injectievolume) op te splitsen over meerdere injecties. Dat er nog andere opties waren om te komen tot het verminderen van het injectievolume is door Medac niet aangevoerd. De stelling van Medac dat de vakman de oplossing van het probleem ook, bijvoorbeeld, had kunnen zoeken in het aanpassen van de naalddikte van de kant-en-klare injectiespuiten faalt. Die oplossing ziet immers niet op het verminderen van pijn die wordt veroorzaakt door het injectievolume maar door de injectie als zodanig.

4.23. Anders dan Medac stelt en de oppositieafdeling concludeerde, zou de vakman naar het oordeel van de rechtbank de oplossing niet zoeken in - zoals voorgesteld door Zackheim - het opsplitsen van de dosering. Niet in geschil is immers dat het inspuiten op zich zelf reeds pijnlijk is. Wanneer het doel is de pijn te verminderen die wordt veroorzaakt door injectie met een relatief groot injectievolume, ligt het niet voor de hand om te kiezen voor een (of meer) extra injectie(s) die op zich zelf ook pijn veroorzaken en de patiënt belasten. Daarentegen acht de rechtbank aannemelijk dat de vakman concentratieverhoging van de te injecteren MTX-oplossing zou onderzoeken. Dat Jansen geen *pointer* bevat richting een verhoging van de concentratie van de MTX-oplossing, maakt die gekozen, uit de logica voortvloeiende onderzoeksrichting niet minder voor de hand liggend.

4.24. De rechtbank verwerpt het verweer van Medac dat de vakman geen redelijke verwachting van succes zou hebben bij het uitproberen van een concentratieverhoging omdat hij daartegen het vooroordeel zou koesteren dat verhoging van de concentratie gevaarlijk zou kunnen zijn en zou kunnen leiden tot ongewenste bijwerkingen en hij daartoe dus niet zou overgaan. Dat sprake is van een vooroordeel, is door Medac gesteld onder meer onder verwijzing naar haar deskundigen Janssen, Jansen, Ring en Müller-Ladner en Gramatté. Uit die verklaringen is echter geen vooroordeel in octrooirechtelijke zin af te leiden, maar slechts dat de vakman veiligheidsaspecten van een verhoging van de concentratie in beschouwing zou hebben genomen.

4.25. De fatale incidenten bij subcutane toediening van MTX bij de behandeling van auto-immuunziekten waar Medac op wijst, waren het gevolg van een te hoge dosering. De dosering wordt echter niet aangepast bij een concentratieverhoging. Dat de vakman desondanks systemische toxiciteit zou verwachten terwijl de hoeveelheid actieve stof gelijk blijft, heeft Medac niet aannemelijk gemaakt.

4.26. Verder kunnen zich bij de subcutane toediening van MTX lokale bijwerkingen voordoen, te weten lokale ontsteking en huidirritatie oftewel rode vlekken rondom de plek van injectie, zo verklaren de deskundigen van Medac. Dat zich lokaal bijwerkingen kunnen voordoen, wordt niet ontkend door Accord. Echter, uit de verklaringen van de deskundigen Östör en Rue van Accord volgt, en dat is niet dan wel onvoldoende bestreden door Medac en haar deskundigen, dat het optreden van deze bijwerkingen bij toediening van de gebruikelijke dosering voor behandeling van auto-immuunziekten behoorlijk zeldzaam is.

4.27. Medac, althans haar deskundige Müller-Ladner, heeft voorts gewezen op de mogelijkheid van extravasatie (dat is het weglekken van een injectievloeistof in andere weefsels) die bij intraveneuze toediening van MTX bij chemotherapie kan leiden tot *necrosis* oftewel celdood (beschreven in Allwood, *The Cytotoxics handbook*). Niet is in te zien dat de vakman bij subcutane toepassing van MTX in de veel lagere doseringen die gebruikelijk zijn in de reumatologie dit probleem überhaupt als relevant zou beschouwen, laat staan als een probleem dat hem zou weerhouden een concentratieverhoging uit te proberen.

4.28. De vakman zal, zoals Accord stelt, gelet op de toxiciteit van MTX hoe dan ook routinetests uitvoeren, bijvoorbeeld een dierproef, om vast te stellen dat zijn redelijke verwachting juist is dat een concentratieverhoging het volumepijn-probleem oplost, althans vermindert, en (kort gezegd) bij gelijkblijvende doseringen veilig en verdraagzaam zal zijn. De mogelijkheid dat (lokale) bijwerkingen zullen optreden dan wel verergeren, zal de vakman echter niet weerhouden van het uitvoeren van deze routinetests, althans dat is onvoldoende aannemelijk gemaakt door Medac.

4.29. Medac heeft tot slot nog aangevoerd dat de concentratie van 25 mg/ml al jaren bestond maar dat vóór EP 332 niemand op het idee kwam om de concentratie te verhogen. Dat moge zo zijn. Dit betekent nog niet dat het onderzoeken van de concentratieverhoging geen voor de hand liggende stap was. Evenmin volgt dit uit Medacs stelling dat de uitvinding een groot commercieel succes voor haar is gebleken.

4.30. Gelet op het voorgaande zou de vakman de maatregel toepassen en de concentratie verhogen.

- de concentratie van 50 mg/ml

4.31. Anders dan Medac stelt, is het niet relevant of de gemiddelde vakman bij het uitproberen van een concentratieverhoging zou uitkomen op de in de conclusie e) van conclusie 1 geclaimde specifieke concentratie van ongeveer 50 mg/ml MTX.

4.32. In het octrooi is de keuze voor de concentratie 50 mg/ml niet toegelicht. De vakman die het octrooi leest, zal begrijpen dat het verhogen van de concentratie een technisch effect heeft maar hij krijgt geen aanknopingspunten waarom die concentratie 50 mg/ml dient te zijn noch wordt het technisch effect van die concentratie plausibel gemaakt. De verhoging tot een concentratie van 50 mg/ml is voor de vakman die het octrooi leest willekeurig. Nu moet worden aangenomen dat de specifieke concentratie van 50 mg/ml geen technisch effect heeft, kan dit kenmerk niet bijdragen aan de conclusie dat sprake is van inventiviteit. Dat wordt niet anders door de toelichting van Medac desgevraagd ter zitting dat haar onderzoekers diverse concentraties hebben uitgetoetst en dat zij zo zijn uitgekomen op 50 mg/ml en dat die concentratie het beoogde effect had. Dit alles staat namelijk niet in het octrooi beschreven.

4.33. Of een injectievolume van 0,5 ml bij subcutane toediening voor formuleringsdeskundigen werd gezien als het optimale streefvolume, waardoor de vakman bij toepassing van de gebruikelijke dosering van 25 mg MTX automatisch zou uitkomen bij een concentratie van ongeveer 50 mg/ml, zoals Accord betoogt onder verwijzing naar haar deskundigen Rue en Östör, de cross-examination van Müller-Ladner in de Engelse procedure en de publicatie van Jörgensen, en Medac betwist onder verwijzing naar haar deskundigen Jansen en Janssen, kan gelet op voorgaande overweging in het midden blijven.

- tussenconclusie

4.34. De tussenconclusie is dat conclusie 1 van EP 332 niet inventief en dus niet geldig is. Dit geldt op dezelfde gronden ook voor onafhankelijke conclusie 15 die overeenstemt met werkwijzeconclusie 1. Partijen hebben ten aanzien van conclusie 15 ook geen andere of aanvullende standpunten ingenomen.

Overige conclusies van EP 332

4.35. Accord heeft aangevoerd dat ook de van conclusies 1 en 15 afhankelijke conclusies 2 t/m 14 en 16 t/m 28 nietig zijn vanwege een gebrek aan inventiviteit. Zij stelt daartoe dat deze afhankelijke conclusies ten opzichte van Jansen naast de verschilmaatregel van de 50 mg/ml concentratie slechts triviale verschilmaatregelen kennen. Medac heeft hiertegen ingebracht dat Accord had moeten onderbouwen om welke kenmerken het gaat en dat deze de betreffende volconclusies niet inventief maken en dat zij bij gebreke daarvan slechts kan betwisten dat sprake is van triviale kenmerken.

4.36. Het verweer van Medac faalt. Nu Accord onderbouwd heeft gesteld dat en op welke grond de afhankelijke conclusies niet inventief zijn, en gelet ook op de inhoud van die afhankelijke conclusies, had Medac naar het oordeel van de rechtbank inhoudelijk gemotiveerd dienen te betwisten dat de aanvullende verschilmaatregelen niet meer dan triviale kenmerken behelzen, hetgeen zij niet heeft gedaan. De rechtbank gaat er dan ook vanuit dat de afhankelijke conclusies niet meer dan triviale kenmerken behelzen die de

betreffende conclusies niet inventief maken. De afhankelijke conclusies delen daarom het lot van conclusies 1 en 15.

Slotsom en proceskosten

4.37. Dit alles leidt tot de slotsom dat EP 332 niet inventief en dus niet geldig is en dat de vordering van Accord om het Nederlandse deel van EP 332 te vernietigen zal worden toegewezen.

4.38. Medac zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten aan de zijde van Accord. Accord heeft betoogd, en Medac is het daarmee eens, dat de nietigheidsprocedure is ingesteld in reactie op de concrete dreiging van Medac om EP 332 jegens Accord te handhaven en dat er zodoende is sprake van een vooruitgeschoven inbreukverweer. Gelet hierop en met inachtneming van het arrest Bericap/Plastinnova² is naar het oordeel van de rechtbank in conventie sprake van een procedure betreffende de handhaving van rechten van intellectuele eigendom in de zin van artikel 2 lid 1 van de Handhavingsrichtlijn³ en is artikel 1019h Rv van toepassing. Partijen zijn overeengekomen dat de proceskosten in conventie € 250.000,- bedragen en in reconventie nihil. De rechtbank wijst zodoende het bedrag van € 250.000,- in conventie toe aan Accord.

in reconventie

4.39. De internationale bevoegdheid van deze rechtbank om in reconventie van de vorderingen tegen Accord kennis te nemen, kan worden gebaseerd op (in ieder geval) artikel 7 lid 2 EEX-II Vo. De relatieve bevoegdheid berust op artikel 80 lid 2 sub a ROW 1995.

4.40. Medac heeft haar vorderingen in reconventie uitsluitend onderbouwd met de stelling dat Accord op de markt dreigt te komen met een product dat voldoet aan de kenmerken van conclusie 1 van EP 332 omdat zij een marktvergunning heeft aangevraagd voor de in conclusie 1 geoctrooieerde concentratie. Nu conclusie 1 (en de andere conclusies) van het Nederlandse deel van EP 332 in conventie nietig is (zijn) bevonden, kan van (dreigende) inbreuk op die conclusie(s) al daarom geen sprake zijn.

4.41. De vorderingen in reconventie zullen worden afgewezen. Medac zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten aan de zijde van Accord. Zoals overwogen in conventie zijn partijen overeengekomen dat de proceskosten in reconventie nihil bedragen.

² HvJ EU 15 november 2012, ECLI:EU:C:2012:717 (Bericap/Plastinnova).

³ Richtlijn 2004/48/EG van het Europees Parlement en de Raad van 29 april 2004 betreffende de handhaving van intellectuele-eigendomsrechten.

5. De beslissing

De rechtbank

in conventie

- 5.1. vernietigt het Nederlandse deel van EP 2 046 332 B1;
- 5.2. veroordeelt Medac in de proceskosten, aan de zijde van Accord tot op heden begroot op € 250.000,-;
- 5.3. verklaart de proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad;

in reconventie

- 5.4. wijst de vorderingen af;
- 5.5. veroordeelt Medac in de proceskosten, aan de zijde van Accord tot op heden begroot op nihil.

Dit vonnis is gewezen door mr. M.P.M. Loos, mr. P.G.J. de Heij en mr. M. Knijff en in het openbaar uitgesproken op 27 juli 2016.

