

- lees -

vonnis

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel

zaaknummer / rolnummer: C/09/537158 / KG ZA 17-1072

Vonnis in kort geding van 24 oktober 2017

in de zaak van

de vennootschap naar vreemd recht
ELI LILLY AND COMPANY,
gevestigd te Indianapolis, Verenigde Staten,
eiseres,
advocaat mr. L. Oosting te Amsterdam,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
FRESENIUS KABI NEDERLAND B.V.,
gevestigd te 's-Hertogenbosch,
gedaagde,
advocaat mr. P.L. Reeskamp te Amsterdam.

Partijen zullen hierna Lilly en Fresenius genoemd worden. De zaak is voor Lilly inhoudelijk behandeld door mr. K.A.J. Bisschop en mr. H.J. Ridderinkhof, beiden advocaat te Amsterdam en voor Fresenius door mr. Reeskamp voornoemd en mr. A.M. van der Wal, advocaat te Amsterdam.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding van 3 augustus 2017;
- de akte houdende overlegging producties van de zijde van Lilly, ingekomen ter griffie op 7 augustus 2017, met productie 1 tot en met 22;
- de conclusie van antwoord, ingekomen ter griffie op 7 september 2017, met productie 1 tot en met 26;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties van de zijde van Lilly, ingekomen ter griffie op 14 september 2017, met productie 23 tot en met 27;
- de akte houdende overlegging reactieve/aanvullende producties van de zijde van Fresenius, ingekomen ter griffie op 21 september 2017, met productie 27 tot en met 30;
- de mondelinge behandeling van 27 september 2017 en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities van Lilly en Fresenius.

1.2. Vonnis is nader bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Lilly is onderdeel van het Lilly concern dat wereldwijd opereert en actief is op het gebied van onderzoek, ontwikkeling en verhandeling van nieuwe innovatieve geneesmiddelen.

2.2. Lilly brengt onder meer het geneesmiddel ALIMTA op de markt. Dit geneesmiddel wordt toegepast bij de behandeling van bepaalde longkankers (tumorgroei). De actieve stof in Alimta is pemetrexed. Het antifolaat pemetrexed werd aanvankelijk beschermd door Europees octrooi EP 0 432 677 (hierna: EP 677). EP 677 is het basisoctrooi voor Aanvullend Beschermingscertificaat 300181 voor 'pemetrexed, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout' (hierna: het ABC). Het ABC was van kracht tot en met 9 december 2015.

2.3. Lilly is houdster van het Europees octrooi EP (NL) 1 313 508 (hierna: EP 508 of het octrooi) voor een 'Combination containing an antifolate and methylmalonic acid lowering agent'. De aanvraag voor EP 508 werd ingediend op 15 juni 2001 met beroep op de prioriteitsdata 30 juni 2000, 27 september 2000 en 18 april 2001 van een drietal Amerikaanse octrooiaanvragen. De verlening van EP 508 is gepubliceerd op 18 april 2007. Het octrooi is in Nederland van kracht tot en met 14 juni 2021.

2.4. EP 508 is getiteld "*Combination containing an antifolate and methylmalonic acid lowering agent*" (waarvan de Nederlandse vertaling luidt: "*Samenstelling welke een antifolaat en methylmalonzuur verlagend middel bevat*"). De conclusies van het octrooi luiden in de authentieke Engelse versie:

"1. Use of pemetrexed disodium in the manufacture of a medicament for use in combination therapy for inhibiting tumor growth in mammals wherein said medicament is to be administered in combination with vitamin B12 or a pharmaceutical derivative thereof, said pharmaceutical derivative of vitamin B12 being hydroxocobalamin, cyano-10-chlorocobalamin, aquocobalamin perchlorate, aquo-10-chlorocobalamin perchlorate, azidocobalamin, chlorocobalamin or cobalamin.

2. Use according to claim 1 wherein said medicament is to be administered in combination with vitamin B12 or a pharmaceutical derivative thereof, said pharmaceutical derivative of vitamin B12 being hydroxocobalamin, cyano-10-chlorocobalamin, aquocobalamin perchlorate, aquo-10-chlorocobalamin perchlorate, azidocobalamin, chlorocobalamin or cobalamin, and a folic binding protein binding agent selected from folic acid, (6R)-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid and (6R)-5-forinyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid or a physiologically available salt or ester thereof.

3. Use according to claim 2 wherein the folic binding protein binding agent is folic acid.

4. Use according to any one of claims 1 to 3 wherein the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof is vitamin B12, cobalamin or chlorocobalamin.

-
5. Use according to any one of claims 1 to 3 wherein the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof is selected from vitamin B12 or hydroxocobalamin.
 6. Use according to any one of claims 1 to 5 wherein the medicament, the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof and optionally the folic binding protein binding agent are to be administered simultaneously, separately or sequentially.
 7. Use according to any one of claims 1 to 6 wherein the medicament is to be administered after administration of the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof.
 8. Use according to any one of claims 1 to 7 wherein the medicament is to be administered after the folic binding protein binding agent.
 9. Use according to any one of claims 2 to 8 wherein the medicament is to be administered after pretreatment with the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof followed by folic acid.
 10. Use according to any one of claims 1 to 9 wherein vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof is to be administered as an intramuscular injection.
 11. Use according to any one of claims 2 to 10 wherein the folic binding protein binding agent is to be administered orally as a tablet.
 12. A product containing pemetrexed disodium, vitamin B12 or a pharmaceutical derivative thereof said pharmaceutical derivative of vitamin B12 being hydroxocobalamin, cyano-10-chlorocobalamin, aquocobalamin perchlorate, aquo-10-chlorocobalamin perchlorate, azidocobalamin, chlorocobalamin or cobalamin, and, optionally, a folic binding protein binding agent selected from the group consisting of folic acid, (6R)-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid and (6R)-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid, or a physiologically available salt or ester thereof, as a combined preparation for the simultaneous, separate or sequential use in inhibiting tumor growth.
 13. A product according to claim 12 wherein the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof is vitamin B12, cobalamin or chlorocobalamin and, if present, the folic binding protein binding agent is folic acid.
 14. A product according to claim 12 wherein the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof is vitamin B12 or hydroxocobalamin and, if present, the folic binding protein binding agent is folic acid."

2.5. In de Nederlandse vertaling luiden de conclusies als volgt:

"1. Toepassing van pemetrexed dinatrium bij het bereiden van een geneesmiddel voor toepassing bij combinatietherapie voor het remmen van tumorgroei bij zoogdieren, waarbij het geneesmiddel dient te worden toegediend in combinatie met vitamine B12 of een farmaceutisch derivaat daarvan, waarbij het farmaceutisch derivaat van vitamine B12

hydroxocobalamine, cyaan-10-chloorcobalamine, aquocobalamine perchloraat, aquo-10-chloorcobalamine perchloraat, azidocobalamine, chloorcobalamine of cobalamine is.

2. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij het geneesmiddel dient te worden toegediend in combinatie met vitamine B12 of een farmaceutisch derivaat daarvan, waarbij het farmaceutisch derivaat van vitamine B12 hydroxocobalamine, cyaan-10-chloorcobalamine, aquocobalamine perchloraat, aquo-10-chloorcobalamine perchloraat, azidocobalamine, chloorcobalamine of cobalamine is, en een foliumbindend eiwit bindend middel gekozen uit foliumzuur, (6R)-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydrofoliumzuur en (6R)-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofoliumzuur of een fysiologisch aanvaardbaar zout of ester daarvan.

3. Toepassing volgens conclusie 2, waarbij het foliumbindende eiwitbindende middel foliumzuur is.

4. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-3, waarbij het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan vitamine B12, cobalamine of chloorcobalamine is.

5. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-3, waarbij het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan is gekozen uit vitamine B12 of hydroxocobalamine.

6. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-5, waarbij het geneesmiddel, het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan en eventueel het foliumbindende eiwitbindende middel tegelijkertijd, afzonderlijk of achtereenvolgens dienen te worden toegediend.

7. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-6, waarbij het geneesmiddel dient te worden toegediend na toediening van het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan.

8. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-7, waarbij het geneesmiddel na het foliumbindende eiwitbindende middel dient te worden toegediend.

9. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 2-8, waarbij het geneesmiddel dient te worden toegediend na voorbehandeling met het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan gevolgd door foliumzuur.

10. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-9, waarbij het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan als een intramusculaire inspuiting dient te worden toegediend.

11. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 2-10, waarbij het foliumbindend eiwitbindend middel als een tablet oraal dient te worden toegediend.

12. Product dat pemetrexed dinatrium, vitamine B12 of een farmaceutisch derivaat daarvan, waarbij het farmaceutisch derivaat van vitamine B12 hydroxocobalamine, cyaan-10-chloorcobalamine, aquocobalamine perchloraat, aquo-10-chloorcobalamine perchloraat.

azidocobalamine, chloorcobalamine of cobalamine is, en eventueel een foliumbindend eiwitbindend middel gekozen uit de groep bestaande uit foliumzuur, (6R)-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydrofoliumzuur en (6R)-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofoliumzuur, of een fysiologisch aanvaardbaar zout of ester daarvan, als een gecombineerd preparaat voor gelijktijdige, afzonderlijk of achtereenvolgend gebruik bij remmen van tumorgroei, bevat.

13. *Product volgens conclusie 12, waarbij het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan vitamine B12, cobalamine of chloorcobalamine is en, indien aanwezig, het foliumbindende eiwitbindende middel foliumzuur is.*

14. *Product volgens conclusie 12, waarbij het vitamine B12 of farmaceutisch derivaat daarvan vitamine B12 of hydroxocobalamine is en, indien aanwezig, het foliumbindend eiwitbindend middel foliumzuur is."*

2.6. In de authentieke Engelse versie van de beschrijving van het octrooi is voorts - voor zover hier van belang - het volgende opgenomen:

"[0001] Potentially life-threatening toxicity remains a major limitation to the optimal administration of antifolates. (see, generally, Antifolate Drugs in Cancer Therapy, edited by Jackman, Ann L., Humana Press, Totowa, NJ, 1999.) In some cases, a supportive intervention is routinely used to permit safe, maximal dosing. For example, steroids, such as dexamethone, can be used to prevent the formation of skin rashes caused by the antifolate. (Antifolate, pg 197.)

*[0002] Antifolates represent one of the most thoroughly studied classes of antineoplastic agents, with aminopterin initially demonstrating clinical activity approximately 50 years ago. Methotrexate was developed shortly thereafter, and today is a standard component of effective chemotherapeutic regimens for malignancies such as lymphoma, breast cancer, and head and neck cancer. (Bonnadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: Ten year results. *JAMA* 1995;273(7):542-547; Bonnadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332(14):901-906; and Hong WK, Schaefer S, Issell B, et al A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1983;52:206-210.) Antifolates inhibit one or several key folate-requiring enzymes of the thymidine and purine biosynthetic pathways, in particular, thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), and glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), by competing with reduced folates for binding sites of these enzymes. (Shih C, Habeck LL, Mendelsohn LG, Chen VJ, Schultz RM. Multiple folate enzyme inhibition: Mechanism of a novel pyrrolopyrimidine-based antifolate LY231514 (MTA). *Advan Enzyme Regul*, 1998; 38:135-152 and Shih C, Chen VJ, Gossett LS, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolaten that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res* 1997;57:1116-1123.) Several antifolate drugs are currently in development. Examples of antifolates that have thymidylate synthase inhibiting ("TSI") characteristics include 5-fluorouracil and Tomudex®. An example of an antifolate that has dihydrofolate reductase inhibiting ("DHFR") characteristic is Methotrexate®. An*

example of an antifolate that has glycinamide ribonucleotide formyltransferase inhibiting ("GARFTI") characteristics is Lometrexol. Many of these antifolate drugs inhibit more than one biosynthetic pathway. For example Lometrexol is also an inhibitor of dihydrofolate reductase and pemetrexed disodium (Alimta[®], Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN) has demonstrated thymidylate synthase, dihydrofolate reductase, and glycinamide ribonucleotide formyltransferase inhibition.

[0003] A limitation to the development of these drugs is that the cytotoxic activity and subsequent effectiveness of antifolates may be associated with substantial toxicity for some patients. Additionally antifolates as a class are associated with sporadic severe myelosuppression with gastrointestinal toxicity which, though infrequent, carries a high risk of mortality. The inability to control these toxicities led to the abandonment of clinical development of some antifolates and has complicated the clinical development of others, such as Lometrexol and raltitrexed. (Jackman AL, Calvert AH Folate-Based Thymidylate Synthase Inhibitors as Anticancer Drugs. *Ann Oncol* 1995;6(9):871-881; Laohavinij S, Wedge SR, Lind MJ, et al. A phase I clinical study of the antipurine antifolate Lometrexol (DDATHF) given with oral folic acid. *Invest New Drugs* 1996;14:325-335; and Maughan TS, James RD, Kerr D, et al., on behalf of the British MRC Colorectal Cancer Working Party. Preliminary results of a multicenter randomized trial comparing 3 chemotherapy regimens (deGramont, Lokich, and raltitrexed) in metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO* 1999;18:Abst 1007.)

[0004] Initially, folic acid was used as a treatment for toxicities associated with GARFTI see, e.g. U.S. Pat. No. 5,217,974. Folic acid has been shown to lower homocysteine levels (see e.g. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1998; 316:894-898 and Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, Stabler SP, Allen RH, Lindenbaum J). The role of folic acid in modulating the toxicity and efficacy of the multitargeted antifolate LY 231514 (pemetrexed) was discussed in Worzalla et al. (*Anticancer Research* 18: 3235-3240 (1998) Worzalla JF, Chuan S and Schultz RM). EP-A-0546870 relates to nutrient compositions which are intended to prevent and cure infectious diseases and which are intended to be administered to patients being administered with anticancer drugs to prevent and treat infectious diseases due to immunosuppression induced by the anticancer drug therapy. The compositions of EP-A-0546870 are characterized in that they comprise a certain amount of retinoid compound(s) such as vitamin A which is indicated as being responsible for the immunoreactivity. Effects of vitamin B12, folate and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations (*Lancet* 1995; 346:85-89), and homocysteine levels have been shown to be a predictor of cytotoxic events related to the use of GARFT inhibitors, see e.g. U.S. Pat. No. 5,217,974. However, even with this treatment, cytotoxic activity of GARFT inhibitors and antifolates as a class remains a serious concern in the development of antifolates as pharmaceutical drugs. The ability to lower cytotoxic activity would represent an important advance in the use of these agents.

[0005] Surprisingly and unexpectedly, we have now discovered that certain toxic effects such as mortality and nonhematologic events, such as skin rashes and fatigue, caused by antifolates, as a class, can be significantly reduced by the presence of a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12, without adversely affecting therapeutic efficacy. The present invention thus generally relates to a use in the manufacture of a medicament for improving the therapeutic utility of antifolate drugs by administering to the host undergoing

treatment with a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12. We have discovered that increased levels of methylmalonic acid is a predictor of toxic events in patients that receive an antifolate drug and that treatment for the increased methylmalonic acid, such as treatment with vitamin B12, reduces mortality and nonhematologic events, such as skin rashes and fatigue events previously associated with the antifolate drugs. Thus, the present invention generally relates to a use in the manufacture of a medicament for reducing the toxicity associated with the administration of an antifolate to a mammal by administering to said mammal an effective amount of said antifolate in combination with a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12.

[0006] Additionally, we have discovered that the combination of a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12 and folic acid synergistically reduces the toxic events associated with the administration of antifolate drugs. Although, the treatment and prevention of cardiovascular disease with folic acid in combination with vitamin B12 is known, the use of the combination for the treatment of toxicity associated with the administration of antifolate drugs was unknown heretofore.

[0007] Furthermore, the present invention generally relates to a use in the manufacture of a medicament for inhibiting tumor growth in mammals by administering to said mammals an effective amount of an antifolate in combination with a methylmalonic acid lowering agent.

[0008] Furthermore, the present invention generally relates to a use in the manufacture of a medicament for inhibiting tumor growth in mammals by administering to said mammals an effective amount of an antifolate in combination with a methylmalonic acid lowering agent and a FBP binding agent. A preferred FBP binding agent is folic acid.

[0009] Furthermore the present invention generally relates to the use of a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12, alone or in combination with a FBP binding agent, for lowering the mammalian toxicity of an antifolate. A preferred FBP binding agent is folic acid.

[0010] The invention specifically provides the use of the antifolate pemetrexed disodium in the manufacture of a medicament for use in combination therapy for inhibiting tumor growth in mammals wherein said medicament is to be administered in combination with a methylmalonic acid lowering agent selected from vitamin B12 and pharmaceutical derivatives thereof.

(...)

[0022] The terms "antifolate" and "antifolate drug" generally refer to a chemical compound which inhibits at least one key folate-requiring enzyme of the thymidine or purine biosynthetic pathways, preferably thymidylate synthase ("TS"), dihydrofolate reductase ("DHFR"), or glycinamide ribonucleotide formyltransferase ("GARFT"), by competing with reduced folates for binding sites of these enzymes. The "antifolate" or "antifolate drug" for use in this invention is Pemetrexed Disodium (ALIMTA®), as manufactured by Eli Lilly & Co."

2.7. EP 508 beschermt het enige geregistreerde gebruik voor Alimta, te weten het gebruik van pemetrexed disodium (hierna in het Nederlands: pemetrexed dinatrium) in combinatietherapie met vitamine B12 (en foliumzuur) voor de behandeling van maligne mesothelioom van de pleura en niet-kleincellig longcarcinoom. De in het octrooi beschermde combinatietherapie is ontwikkeld nadat pemetrexed tijdens klinisch Fase III-onderzoek zoveel toxiciteit vertoonde dat het zelfs sterftegevallen tot gevolg had.

2.8. Na de verlening van EP 508 is door Teva Pharmaceuticals Industry (hierna: Teva) oppositie ingesteld bij het EOB.¹ De oppositieafdeling van het EOB heeft bij de mondelinge behandeling op 18 november 2010 de oppositie afgewezen en het octrooi in stand gelaten zoals verleend. Teva heeft tegen de beslissing van de oppositieafdeling beroep aangetekend, maar heeft dit beroep vervolgens eenzijdig ingetrokken.

2.9. Fresenius maakt onderdeel uit van het Fresenius concern. Zij is eveneens actief op de geneesmiddelenmarkt en verhandelt wereldwijd diverse intraveneus toegediende generieke geneesmiddelen. Een van deze geneesmiddelen betreft een generiek geneesmiddel met als actieve stof pemetrexed diacid (hierna in het Nederlands: pemetrexed dizuur), welk middel wordt voorgeschreven in combinatie met een vitaminesupplement dat bestaat uit foliumzuur, oraal toegediend, en vitamine B12, toegediend via intramusculaire injectie (hierna: pemetrexed Fresenius). Voor de formulering van pemetrexed Fresenius zijn dezelfde hulpstoffen gebruikt als voor Alimta, behoudens natriumhydroxide. Dat is in pemetrexed Fresenius vervangen door de hulpstof tromethamine². In de SmPC³ van pemetrexed Fresenius is - onder meer - opgenomen dat pemetrexed dizuur in poedervorm verdund dient te worden in een glucoseoplossing (ten behoeve van infusie).

2.10. In het European Public Assessment Report (EPAR) voor pemetrexed Fresenius zijn de volgende passages opgenomen (Productie EP8):

2.10.1. pagina 7: *"The difference in active substance salt form between the applied product and the reference product is therefore not relevant for the clinical efficacy and safety of the ready to use infusion."*

2.10.2. pagina 8:

"The active substance in Fresenius Kabi's Pemetrexed for Injection is pemetrexed diacid instead of pemetrexed disodium as in the originator product Alimta. Both products are intended for intravenous use and must be reconstituted and further diluted prior to use. When reconstituted and diluted for administration, the active moiety remains the same irrespective of the salt form."

2.10.3. pagina 10:

"The aim of the pharmaceutical development was to develop a finished product generic to the reference medicinal product, Alimta (Eli Lilly Nederland B.V). The active substance in Pemetrexed Fresenius Kabi is pemetrexed diacid instead of pemetrexed disodium (Alimta). Since the active moiety in the solution for infusion remains the same irrespective of the salt form used for manufacture it has no impact."

¹ Europees Octrooibureau

² Ook wel "tromethamol" of "tris" genoemd. een bekende buffer en vaak gebruikt bij (bereiding van) geneesmiddelen

³ Summary of Product Characteristics

2.10.4. pagina 11:

"The excipients used in the formulation of Pemetrexed Fresenius Kabi are the same used in the reference product except sodium hydroxide, which is replaced by trometamol. Trometamol is a known buffering agent / pH adjuster and solubilizer."

2.10.5. pagina 12:

"No bioequivalence study was deemed required as the finished product is to be administered as an aqueous solution containing the same active substance in the same concentration as the reference product."

2.10.6. pagina 15:

*"No bioequivalence studies have been submitted. Referring to the Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPM/PIEWPIQWP/1401198 Rev. 1 Corr **), the applicant claims that a bioequivalence study is not required for this application since Pemetrexed 100 mg and 500 mg powder for concentrate for solution for infusion is to be administered as an aqueous intravenous solution containing the same active substance as the reference product Alimta powder for concentrate for solution for infusion. Different salts, esters, ethers, isomers, mixtures of isomers, complexes or derivatives of an active substance are considered to be the same active substance, unless they differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy."*

2.10.7. pagina 16:

"The active substance in Fresenius Kabi's Pemetrexed for injection is Pemetrexed diacid instead of Pemetrexed disodium as in Alimta 100 mg/ 500 mg powder for concentrate for solution for infusion. When reconstituted and diluted for administration, the active moiety remains the same irrespective of the salt form. Accordingly, both medicinal products are considered to contain the same active substances."

Trometamol is a known buffering agent / pH adjuster used in formulations available in Europe and US. It is agreed that the quantity used in Fresenius Kabi's formulation is less than the required quantity to produce pharmacological action and would not be expected to cause any adverse effects of its own. The other excipients are well known and commonly used in aqueous intravenous solution available on the European market. The existing differences in the excipients of the applied product as compared to the reference product are not expected to have any significant impact in properties with regards to bioavailability, pharmacokinetics, safety and efficacy between these products."

2.11. Binnen Europa lopen verschillende procedures tussen enerzijds Lilly en anderzijds Fresenius of andere aanbieders van generieke varianten van Alimta wegens (niet-)inbreuk op buitenlandse delen van EP 508.

Verenigd Koninkrijk

2.11.1. Actavis UK Limited c.s. (hierna: Actavis) heeft in 2012 een niet-inbreukprocedure aanhangig gemaakt jegens Lilly voor de High Court. Zij verzocht een verklaring voor recht dat commercialisering van bepaalde zoutvormen van pemetrexed (pemetrexed dikalium,

pemetrexed dizuur en pemetrexed ditromethamine) geen inbreuk maakt op EP 508 in het Verenigd Koninkrijk, Italië, Frankrijk en Spanje. De High Court heeft zichzelf bevoegd verklaard met betrekking tot de Franse, Italiaanse en Spaanse octrooien. In zijn uitspraak van 15 mei 2014 heeft Justice Arnold (hierna: Arnold J) een verklaring van niet-inbreuk toegewezen, waarbij hij overwoog dat de door Actavis genoemde producten direct noch indirect inbreuk maken op EP 508.

2.11.2. In hoger beroep heeft de Court of Appeal bij uitspraak van 25 juni 2015 (van Lord Justice Floyd met instemming van Kitchin LJ en Longmore LJ) Arnold J onderschreven ten aanzien van het oordeel dat geen sprake is van directe inbreuk. De uitspraak van Arnold J is echter ten dele vernietigd met betrekking tot het oordeel over de indirecte inbreuk. Indien de door Actavis genoemde pemetrexed producten verdund worden in een saline-oplossing (met natriumchloride), is volgens de Court of Appeal sprake van indirecte inbreuk op EP 508. De vraag of ook sprake is van indirecte inbreuk wanneer wordt aangeraden dat het pemetrexed dizuur of het dikaliumzout verdund wordt in een dextroseoplossing, is terugverwezen naar de High Court.

2.11.3. Op 12 februari 2016 heeft de High Court wederom bij monde van Justice Arnold geoordeeld dat het gebruik van pemetrexed dizuur of dikalium ook geen indirecte inbreuk op EP 508 oplevert indien in de SmPC wordt voorgeschreven het product te verdunnen in een dextroseoplossing (en Actavis weet noch behoort te weten dat het in weerwil daarvan toch met saline verdund zal worden).

2.11.4. De UKSC heeft in cassatie bij uitspraak van 12 juli 2017⁴ (van Lord Justice Neuberger) geoordeeld dat de beschermingsomvang van EP 508 zich ook uitstrekt tot andere zouten dan pemetrexed dinatrium, zodat de door Actavis genoemde pemetrexed producten directe inbreuk maken op EP 508.

Duitsland

2.11.5. Lilly is jegens Actavis een inbreukprocedure gestart. In een uitspraak van 3 april 2014 heeft het Landgericht Düsseldorf geoordeeld dat pemetrexed dikalium (van Actavis) als equivalent directe inbreuk maakt op het Duitse deel van EP 508.

2.11.6. In hoger beroep heeft het Oberlandesgericht Düsseldorf bij uitspraak van 5 maart 2015 geoordeeld dat de beschermingsomvang van EP 508 beperkt is tot pemetrexed dinatrium, zodat gebruik van pemetrexed dikalium geen directe inbreuk oplevert, ook niet op basis van equivalentie.

2.11.7. In cassatie heeft het Bundesgerichtshof (hierna: BGH) bij arrest van 14 juni 2016⁵ de zaak terugverwezen naar het Oberlandesgericht Düsseldorf daar het BGH van oordeel was dat het Oberlandesgericht de Duitse equivalentie-leer niet correct had toegepast. Het Oberlandesgericht Düsseldorf heeft de zaak thans in behandeling.

⁴ UKSC 12 juli 2017. *Eli Lilly v Actavis UK* [2017] UKSC 48

⁵ BGH 14 juni 2016. *Eli Lilly v Actavis X* ZR 29/15

2.11.8. Lilly heeft jegens Ratiopharm (onderdeel van de Teva-groep, die recentelijk is gefuseerd met Actavis) een ex parte verbod gevorderd, welk verbod op 6 april 2016 door het Landgericht München is toegewezen. Op 24 juni 2016 heeft het Landgericht München na een inter partes zitting een besluit gewezen, waarin het voorlopig verbod is gehandhaafd met als motivering dat Ratiopharms pemetrexed dizuur als equivalent directe inbreuk maakt op EP 508.

2.11.9. Het Oberlandesgericht München heeft bij uitspraak van 18 mei 2017⁶ in hoger beroep het besluit van het Landgericht München in stand gehouden.

2.11.10. Eind november 2016 heeft het Landgericht München bij voorlopige voorziening een ex parte inbreukverbod opgelegd aan Fresenius, met betrekking tot pemetrexed Fresenius, op basis van directe inbreuk op het Duitse deel van EP 508 op grond van equivalentie.

Zweden

2.11.11. Op 16 februari 2015 heeft Actavis jegens Lilly een niet-inbreuk procedure aanhangig gemaakt. Deze zaak is thans in behandeling.

Zwitserland

2.11.12. Actavis heeft op 25 februari 2015 een niet-inbreuk procedure aanhangig gemaakt. Het Bundespatentgericht Sankt Gallen heeft bij bodemuitspraak van 9 maart 2017 de vordering toegewezen en geoordeeld dat Actavis met haar pemetrexed producten (dikalium, ditromethamine of dizuur) geen inbreuk maakt op EP 508. Lilly heeft hoger beroep ingesteld van deze uitspraak. In dat hoger beroep is nog geen beslissing genomen. De tussentijds door Lilly op 1 juni 2016 aanhangig gemaakte voorlopige voorziening bij het Bundespatentgericht is op 6 december 2016 geweigerd.

Italië

2.11.13. Bij kort geding dagvaarding⁷ van 11 oktober 2016 heeft Fresenius voor de rechtbank Milaan jegens Lilly een verklaring voor recht van niet-inbreuk gevorderd. Bij uitspraak van 10 september 2017 heeft de rechtbank geoordeeld dat Fresenius met haar pemetrexed-product geen inbreuk maakt op EP 508.

Oostenrijk

2.11.14. Bij beslissing van 27 januari 2017 heeft het Handelsgericht Wien in een ex parte procedure de vordering van Lilly jegens Fresenius afgewezen. Volgens het Handelsgericht is er geen sprake van directe inbreuk omdat Fresenius bij de vervaardiging van pemetrexed

⁶ OLG München 18 mei 2017. 6 U 3039/16. Eli Lilly/ratiopharm

⁷ Procedimento cautelare

Fresenius geen gebruik maakt van pemetrexed dinatrium. Naar het oordeel van het Handelsgericht is evenmin sprake van inbreuk binnen het equivalentiebereik.

2.11.15. Lilly heeft op 21 juni 2017 een tweede ex parte procedure jegens Fresenius aanhangig gemaakt, waarbij zij dit keer bewijs van een chemicus (naast het in de eerste procedure overgelegde bewijs van een oncoloog) heeft ingebracht. Deze zaak is thans in behandeling.

Frankrijk

2.11.16. In maart 2017 is Lilly een bodemprocedure jegens Fresenius gestart op grond van directe en indirecte inbreuk. Deze zaak is thans in behandeling.

België

2.11.17. In juni 2017 heeft Lilly een versnelde bodemprocedure jegens Fresenius aanhangig gemaakt. Ook deze zaak is thans in behandeling.

Denemarken

2.11.18. Op 7 juni 2017 heeft Lilly de Maritieme en Commerciële rechtbank in Denemarken verzocht een voorlopig verbod jegens Fresenius toe te wijzen. Ook in deze zaak is nog geen beslissing genomen.

Portugal

2.11.19. Zowel tussen Lilly en Fresenius als tussen Lilly en Actavis/Teva loopt een arbitrageprocedure. In geen van beide procedures is vooralsnog een beslissing genomen.

Nederland

2.12. Fresenius heeft pemetrexed Fresenius laten opnemen in de zogenaamde G-standaard van februari 2017, die op 17 januari 2017 is gepubliceerd.

2.13. Bij brief van 10 maart 2017 heeft Lilly Fresenius gesommeerd pemetrexed Fresenius niet op de Nederlandse markt te brengen, omdat deze marktintroductie inbreuk maakt op EP 508. Fresenius heeft bij brief van 17 maart 2017 gemeld dat zij van mening is dat geen sprake is van inbreuk.

2.14. Op 23 mei 2017 heeft Lilly een dagvaarding in een VRO⁸-bodemprocedure tegen Fresenius betekend, wegens inbreuk op EP 508. De zitting in deze procedure staat gepland voor 1 juni 2018.

⁸ Versneld Regime Octrooizaken

24 oktober 2017

2.15. De marktvergunning voor pemetrexed Fresenius is verleend op 22 juli 2016. Fresenius heeft op enig moment na 1 februari 2017 pemetrexed Fresenius op de Nederlandse markt gebracht.

2.16. Gelijktijdig met deze zaak wordt heden uitspraak gedaan in het kort geding van Lilly tegen Teva.

3. Het geschil

3.1. Lilly vordert - samengevat - dat de voorzieningenrechter bij vonnis, uitvoerbaar bij voorraad,

1. Fresenius zal bevelen iedere directe dan wel indirecte (betrokkenheid bij) inbreuk op EP 508 in Nederland te staken en gestaakt te houden, op straffe van verbeurte van een dwangsom van € 100.000,- voor iedere dag of gedeelte van een dag dat Fresenius het bevel geheel of gedeeltelijk niet nakomt of - ter keuze van Lilly - van € 100.000,- voor ieder inbreukmakend product of werkwijze waarmee Fresenius het bevel geheel of gedeeltelijk niet nakomt;

2. Fresenius zal bevelen iedere onrechtmatige handeling jegens Lilly te staken en gestaakt te houden, in het bijzonder door het direct of indirect bevorderen, faciliteren van, deelnemen aan en/of profiteren van de inbreuk op EP 508 in Nederland, op straffe van verbeurte van een dwangsom van € 100.000,- voor iedere dag of gedeelte van een dag dat Fresenius het bevel geheel of gedeeltelijk niet nakomt of - ter keuze van Lilly - van € 100.000,- voor ieder inbreukmakend product of werkwijze waarmee Fresenius het bevel geheel of gedeeltelijk niet nakomt;

3. Fresenius zal bevelen aan het adres van de advocaat van Lilly een door een onafhankelijke registeraccountant, met wie en met wiens kantoor Fresenius geen voorafgaande relatie heeft, een gecertificeerde volledige, correcte en verifieerbare opgave te doen van:

- (a) de volledige namen en adressen van alle binnenlandse en buitenlandse afnemers waaraan Fresenius de inbreukmakende producten, of wezenlijke onderdelen daarvan, heeft geleverd, met een specificatie van de verkoopprijs en de hoeveelheid geleverde producten of wezenlijke onderdelen daarvan, alsmede de datum van levering;
- (b) de volledige namen en adressen van alle binnenlandse en buitenlandse leveranciers van wie Fresenius de inbreukmakende producten of wezenlijke onderdelen daarvan heeft verkregen, met voor iedere leverancier een specificatie van de onderdelen, de verkoopprijs en het aantal geleverde producten, alsmede de datum van levering;
- (c) het aantal van alle inbreukmakende producten die vervaardigd, gedistribueerd en/of in voorraad gehouden zijn door Fresenius;
- (d) de door Fresenius genoten winst ten gevolge van de inbreukmakende handelingen, gespecificeerd per inbreukmakend product dat is verkocht en/of geleverd; een en ander gestaafd door middel van goed leesbare orders, orderbevestigingen, facturen en afschriften van andere in- en verkoopbescheiden en documentatie ter onderbouwing van eventuele aftrekposten van de op te geven omzet/winst;

4. Fresenius zal bevelen alle inbreukmakende producten die Fresenius heeft geleverd terug te nemen van al haar afnemers, niet zijnde eindgebruikers, onder restitutie van de betaalde koopprijs en vergoeding van de aan terugzending verbonden transportkosten;
5. Fresenius zal bevelen binnen 2 (twee) dagen na betekening van het in deze te wijzen vonnis, een rectificatiebrief te sturen op haar gebruikelijke briefpapier en in haar gebruikelijke lettertype, ondertekend door een statutair bevoegd vertegenwoordiger, naar al haar afnemers, met uitsluitend de volgende inhoud en onder toezending van een gelijktijdig afschrift van iedere rectificatiebrief met bewijs van verzending aan de advocaten van Lilly:

____ [datum]
Geachte ____ [naam geadresseerde].

RECTIFICATIE

De Voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag heeft ons bij vonnis d.d. ____ [datum vonnis] bevolen u het volgende mede te delen:

Wij hebben inbreuk gemaakt op het Europees octrooi⁹ Eli Lilly & Co. te Indianapolis, Indiana, Verenigde Staten, door inbreukmakende pemetrexed producten te verhandelen. De Voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag heeft ons bevolen om met onmiddellijke ingang iedere inbreuk op dit octrooi, waaronder de vervaardiging en verhandeling van de inbreukmakende pemetrexed producten, onmiddellijk te staken en gestaakt te houden. Tevens heeft de Voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag ons bevolen om de reeds geleverde inbreukmakende pemetrexed producten terug te nemen en de koopprijs en transportkosten te vergoeden.

In het licht van het voorgaande mogen wij de inbreukmakende pemetrexed producten niet langer produceren en verhandelen zo lang het octrooi van kracht is. Wij hebben onze afnemers inmiddels verzocht om de door ons verkochte en/of geleverde inbreukmakende pemetrexed producten aan ons te retourneren.

*Hoogachtend,
[gedaagde]
----- [handtekening]
----- [naam van een statutair bevoegd vertegenwoordiger]*

dan wel een mededeling die de voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag in goede justitie vaststelt:

6. Fresenius zal bevelen het navolgende bericht op de homepage van haar website te plaatsen en geplaatst te houden, op een duidelijke en onmiddellijk zichtbare en leesbare

⁹ Bedoeld zal zijn hierna het nummer van EP 508 op te nemen

wijze, in alle talen waarin de website beschikbaar is, met uitsluitend de volgende inhoud:

____ [datum]

Geachte ____ [naam geadresseerde].

RECTIFICATIE

De Voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag heeft ons bij vonnis d.d. ____ [datum vonnis] bevolen u het volgende mede te delen:

Wij hebben inbreuk gemaakt op het Europees octrooi¹⁰ Eli Lilly & Co. te Indianapolis, Indiana, Verenigde Staten, door inbreukmakende pemetrexed producten te verhandelen. De Voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag heeft ons bevolen om met onmiddellijke ingang iedere inbreuk op dit octrooi, waaronder de vervaardiging en verhandeling van de inbreukmakende pemetrexed producten, onmiddellijk te staken en gestaakt te houden. Tevens heeft de Voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag ons bevolen om de reeds geleverde inbreukmakende pemetrexed producten terug te nemen en de koopprijs en transportkosten te vergoeden.

In het licht van het voorgaande mogen wij de inbreukmakende pemetrexed producten niet langer produceren en verhandelen zo lang het octrooi van kracht is. Wij hebben onze afnemers inmiddels verzocht om de door ons verkochte en/of geleverde inbreukmakende pemetrexed producten aan ons te retourneren.

Hoogachtend,

[gedaagde]

----- [handtekening]

----- [naam van een statutair bevoegd vertegenwoordiger]

dan wel een mededeling die de voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag in goede justitie vaststelt; ;

7. Fresenius zal veroordelen tot betaling van een onmiddellijk opeisbare dwangsom van € 100.000,- voor iedere overtreding door Fresenius van de onder 3 tot en met 6 genoemde bevelen, dan wel, zulks ter keuze van Lilly, voor iedere dag dat Fresenius in strijd mochten handelen met deze bevelen;
 8. Fresenius zal veroordelen in de volledige kosten van deze procedure conform artikel 1019h Rv, te vermeerderen met de nakosten en wettelijke rente.
- 3.2. Ter onderbouwing van haar vordering in 3.1 onder I en de nevenvorderingen onder 3 tot en met 7 stelt Lilly dat met publicatie in de G-standaard en het feitelijk aanbieden op de markt van pemetrexed Fresenius door Fresenius directe dan wel indirecte inbreuk op EP 508 wordt gemaakt. Fresenius biedt haar pemetrexed Fresenius aan in een

¹⁰ idem

combinatietherapie met vitamine B12 voor de behandeling van tumorgroei bij een zoogdier, welke combinatietherapie als uitvinding door EP 508 wordt beschermd. Omdat Fresenius het rechtstreeks verkregen voortbrengsel van de werkwijze, in Nederland gebruikt en op de markt brengt en verhandelt, met de wetenschap dat het voor de geotrooieerde indicatie gebruikt gaat worden in combinatie met vitamine B12, is sprake van de fictieve vervaardigingsstap (benodigd nu EP 508 een Swiss-type claim betreft). Daarmee is aan alle vereisten voor directe inbreuk voldaan. Nu de werkzame stof pemetrexed is, maakt het geen verschil of het gaat om pemetrexed dinatrium of pemetrexed dizuur zodat Fresenius letterlijke inbreuk maakt. Als dat niet het geval is, dan maakt Fresenius directe inbreuk door equivalentie, nu pemetrexed dizuur als element equivalent is aan een element omschreven in de conclusie, te weten pemetrexed dinatrium. Fresenius maakt daarnaast indirecte inbreuk op het octrooi, daar zij wezenlijke bestanddelen levert voor de toepassing van de geotrooieerde uitvinding, pemetrexed dinatrium althans een equivalent daarvan, evenals productie/toedieningsinstructies aan andere personen dan degenen die bevoegd zijn om de uitvinding in Nederland toe te passen. Subsidiar stelt Lilly dat Fresenius directe dan wel indirecte inbreuk maakt op conclusies 12-14 van EP 508.

3.3. Meer subsidiar stelt Lilly - ter onderbouwing van haar vordering in 3.1 onder 2 (en de nevenvorderingen) - dat Fresenius onrechtmatig handelt, nu zij weet dat haar generieke geneesmiddel in combinatie met vitamine B12 wordt toegepast voor een geotrooieerde indicatie.

3.4. Fresenius voert verweer.

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

4. De beoordeling

Bevoegdheid

4.1. De rechtbank komt op grond van het bepaalde in artikel 4 jo. 24 lid 4 EEX II-Vo¹¹ internationale (bodem)bevoegdheid toe om van de vorderingen van Lilly kennis te nemen. Gelet daarop is de voorzieningenrechter bevoegd voorlopige maatregelen te treffen. De relatieve bevoegdheid volgt uit artikel 80 lid 2 onder a ROW 1995¹². De bevoegdheid is overigens niet bestreden.

Spoedeisend belang

4.2. Gezien de gestelde inbreuk op haar octrooi, heeft Lilly een spoedeisend belang bij het gevorderde. Dit spoedeisende belang is evenmin bestreden. Wel heeft Fresenius betoogd dat de drempel voor toewijzing van de vorderingen relatief hoog dient te worden gelegd

¹¹ 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

¹² Rijksoctrooiwet 1995

omdat de belangenafweging in haar voordeel dient uit te pakken nu zij al geruime tijd op de markt is, hetgeen door Lilly is bestreden, althans waarvan zij stelt geen weet te hebben gehad.

4.3. De voorzieningenrechter begrijpt dat het vermarkten van pemetrexed Fresenius vrij kort geleden is begonnen, volgens Fresenius vanaf februari 2017. Met Fresenius is aan te nemen dat daardoor deze zaak anders ligt dan de kwestie Lilly/Sandoz¹³, waarbij het product nog niet op de markt was. Verder valt op dat Lilly voortvarender had kunnen optreden. Zij had immers de plaatsing door Fresenius van haar product op de G-standaard op 17 januari 2017 reeds kunnen aangrijpen om Fresenius aan te spreken op inbreuk (vgl. HR Pharmachemie/Glaxo¹⁴), althans kunnen betogen dat daarvan voldoende dreiging uitgaat (al dan niet samen met een negatieve reactie van Fresenius) om een verbod in kort geding te vragen. Bovendien heeft Lilly in een en ander op 23 mei 2017 wel voldoende aanleiding gezien om een bodem inbreukprocedure te starten. Waarom zij vervolgens tot eind juli 2017 met het aanbrengen van dit kort geding heeft gewacht is onduidelijk gebleven. Het verweer van Lilly dat zij pas eind juni/begin juli 2017 op de hoogte was van de verhandeling door Fresenius snijdt enig, maar gelet op het voorgaande toch onvoldoende, hout. Al met al moet de conclusie zijn dat de lat voor toewijzing van de gevraagde voorziening hoger ligt dan wanneer er nog geen product op de markt zou zijn geweest zoals in eerder genoemde zaak van Lilly/Sandoz. De zaak is echter bepaald weer niet vergelijkbaar met de situatie dat de beweerde inbreukmaker al langere tijd (en in aanzienlijke omvang) op de markt is.

Inbreuk op het octrooi

4.4. De voorzieningenrechter is voorshands van oordeel dat sprake is van inbreuk op het octrooi. Hiertoe is het volgende redengevend.

4.5. Bij de beoordeling van de vraag of sprake is van inbreuk wordt het volgende vooropgesteld.¹⁵

4.5.1. Artikel 69 lid 1 EOV¹⁶ houdt in dat de beschermingsomvang van een octrooi wordt bepaald door de conclusies van het octrooischrift, waarbij de beschrijving en de tekeningen dienen tot uitleg van die conclusies.

4.5.2. Artikel 1 van het bij artikel 69 EOV behorende uitlegprotocol (hierna: het Protocol) luidt:

„Artikel 69 mag niet worden uitgelegd in de zin als zou de beschermingsomvang van het Europees octrooi worden bepaald door de letterlijke tekst van de conclusies en als zouden de beschrijving en de tekeningen alleen maar mogen dienen om de onduidelijkheden welke in de conclusies zouden kunnen voorkomen op te heffen. Het mag evenmin worden uitgelegd

¹³ Vnr Den Haag I maart 2017. IEF 16625; ECLI:NL:RBDHA:2017:1907

¹⁴ HR 22 juni 2012. ECLI:NL:HR: BW4006. II R 2012 59

¹⁵ Vergelijk HR 4 april 2014. ECLI:NL:HR:2014:816 (Medinol / Abbott), zie met name r.o. 3.4.1-3.5.2

¹⁶ Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien (Europees Octrooiverdrag)

in die zin, als zouden de conclusies alleen als richtlijn dienen en als zou de bescherming zich ook mogen uitstrekken tot datgene wat de octrooihouder, naar het oordeel van de deskundige die de beschrijving en de tekeningen bestudeert, heeft willen beschermen. De uitleg moet daarentegen tussen deze twee uitersten het midden houden, waarbij zowel een redelijke bescherming aan de aanvrager als een redelijke rechtszekerheid aan derden wordt geboden.”

4.5.3. In overeenstemming met deze uitlegregel van het Protocol heeft de Hoge Raad de in zijn eerdere uitspraken gebezigde formuleringen “hetgeen voor de uitvinding waarvan de bescherming wordt ingeroepen, wezenlijk is”, onderscheidenlijk “de achter de woorden van die conclusies liggende uitvindingsgedachte” bestempeld als gezichtspunt, tegenover de letterlijke tekst van de conclusies (de “uitersten” in de woorden van het Protocol).¹⁷ Daarbij dient het achterhalen van de achter de woorden van de conclusies liggende uitvindingsgedachte ertoe een uitsluitend op de letterlijke betekenis van de bewoordingen gegronde en daarom voor een redelijke bescherming van de octrooihouder wellicht te beperkte of onnodig ruime uitleg te vermijden.¹⁸ De beschrijving en de tekeningen vormen in dat kader een belangrijke bron.

4.5.4. Van de beschrijving maakt onderdeel uit een weergave van de stand van de techniek die de aanvrager als nuttig beschouwt voor het begrijpen van de uitvinding (regel 42 van het uitvoeringsreglement bij het EOV). Ook niet in de beschrijving genoemde stand van de techniek kan van belang zijn. Bij de uitleg van een octrooi is immers leidend het perspectief van de gemiddelde vakman met zijn kennis van de stand van de techniek.

4.5.5. Hierbij geldt voorts dat de letterlijke tekst van de conclusies in het kader van het bepalen van de beschermingsomvang van een octrooi niet steeds zal prevaleren. Artikel 1 Protocol stelt immers nu juist buiten twijfel dat de beschermingsomvang van het Europees octrooi niet uitsluitend wordt bepaald door de letterlijke tekst van de conclusies en dat artikel 69 EOV evenmin zo moet worden uitgelegd dat de beschrijving en de tekeningen alleen maar mogen dienen om eventuele onduidelijkheden in de conclusies op te heffen.

4.5.6. Aangaande de te hanteren peildatum voor de beoordeling van inbreuk geldt het volgende. Onderscheiden dient te worden tussen enerzijds de vraag naar de uitleg van het octrooi met het oog op de vaststelling van de beschermingsomvang daarvan en anderzijds de daarop volgende vraag of een voortbrengsel (of in voorkomend geval: werkwijze) onder de aldus vastgestelde beschermingsomvang valt.

4.5.7. In het kader van eerstgenoemde vraag kunnen diverse gezichtspunten een rol spelen. Een daarvan is de achter de woorden van de conclusies liggende uitvindingsgedachte (zie hiervoor in 4.5.3). Bij het achterhalen daarvan moet het perspectief van de gemiddelde vakman en diens kennis van de stand van de techniek op de aanvraag- of prioriteitsdatum richtinggevend worden geacht. Het gaat dan immers om de vaststelling van hetgeen het

¹⁷ HR 7 september 2007. ECLI:NL:HR:2007:BA3522 (Lely Enterprises / Deleval c.s.) en HR 25 mei 2012. ECLI:NL:HR:2012:BV3680 (AGA Medical / Occlutech)

¹⁸ HR 13 januari 1995. ECLI:NL:HR:1995:ZC1609 (Ciba Geigy / Oté Optics)

octrooi toevoegt aan de stand van de techniek. Dat, zoals uit de rechtspraak van de Hoge Raad blijkt, bij de beantwoording van deze vraag onder omstandigheden ook betekenis kan worden gehecht aan gegevens uit het - van na de aanvraag- of prioriteitsdatum daterende - verleningsdossier, doet aan dit uitgangspunt niet af.

4.5.8. In het kader van de daarop volgende inbreukvraag kan daarentegen mede betekenis worden gehecht aan de kennis van de gemiddelde vakman ten tijde van de beweerde inbreuk, in het bijzonder waar het erom gaat of sprake is van equivalente elementen (vergelijk artikel 2 van het Protocol).

4.6. Het voorgaande op deze zaak toegepast, komt de voorzieningenrechter tot het volgende voorlopige oordeel.

4.6.1. Het octrooi ziet op het gebruik van de combinatie van het pemetrexed anion met vitamine B12, dat zorgt voor vermindering van de schadelijke bijwerkingen als gevolg van de toxiciteit van het anion (zie 2.6 onder [0005] - [0010]). Hoewel conclusie 1 van het zogenaamde Swiss-type is en zo - vanwege de uitsluitingen van octrooieerbaarheid - ziet op gebruik van pemetrexed dinatrium tijdens de vervaardiging van het geneesmiddel, ziet de werkelijke uitvinding daar vanzelfsprekend niet op. Voor zover Fresenius derhalve beoogt te bepleiten dat het octrooi gaat over de vervaardiging van een product, is dat naar de letter van conclusie 1 misschien juist maar zal een gemiddelde vakman na lezing van beschrijving en conclusies en met wetenschap van de juridische reden voor het type conclusie, onderkennen dat het naar de kern om de vermindering van de bijwerkingen van het pemetrexed (anion) gaat door toevoeging van vitamine B12 en dat de in het octrooi neergelegde uitvinding met de wijze van vervaardiging van het geneesmiddel niets van doen heeft. Van belang is voorts dat die vakman zal onderkennen dat het er niet werkelijk toe doet hoe het anion in de bloedbaan van de patiënt komt omdat de uitvinding nu juist gaat over toevoeging van vitamine B12 aan de al bestaande therapie met pemetrexed(anion).¹⁹ De nieuwheid en inventiviteit van conclusie 1 is niet bestreden.

4.6.2. In het verlengde van het voorgaande, wijst de billijke bescherming van de octrooihouder Lilly, in de richting dat het verschil dinatrium of dizuur er niet toe mag doen. Een letterlijke lezing van de conclusies maakt omzeiling van het octrooi (welhaast kinderlijk) eenvoudig, terwijl niettemin van de uitvinding gebruik wordt gemaakt. Aan het product van Fresenius wordt immers vitamine B12 toegevoegd omdat daarmee de toxiciteit wordt verminderd van het werkzame bestanddeel, het anion.

4.6.3. De voorzieningenrechter onderkent dat de redelijke rechtszekerheid van derden mogelijk een andere kant op wijst. Fresenius stelt op zich terecht - kort gezegd - dat de conclusies heel duidelijk (en uitsluitend) pemetrexed dinatrium noemen. Een derde die onderzoekt of hij mogelijk met het pemetrexed dizuur inbreuk zou maken op het octrooi zou zo in eerste instantie inderdaad kunnen denken dat hij vrij loopt. Bij deugdelijke bestudering zal die derde als gemiddelde vakman uit het octrooi echter tevens opmaken dat de uitvinding in het octrooi werkelijk ziet op de voordelige toevoeging van vitamine B12 aan de al

¹⁹ Vgl. Hof Den Haag, 16 februari 2016. ECLI:NL:GHDHA:2016:339 (Rosuvastatine), r.o. 5.14. slot

bekende therapie met pemetrexed. Onbetwist is voorts dat hij zal weten dat het daarbij in het lichaam gaat om de werking van het pemetrexed anion, het anion dat in vrije vorm ontstaat na oplossing van om het even het dinatrium of het dizuur (zie ook de EPAR pagina 8, r.o. 2.10.2: *The active substance in Fresenius Kabi's Pemetrexed for Injection is pemetrexed diacid instead of pemetrexed disodium as in the originator product Alimta. Both products are intended for intravenous use and must be reconstituted and further diluted prior to use. When reconstituted and diluted for administration, the active moiety (i.e. het pemetrexed anion, vzt) remains the same irrespective of the salt form.*). Daarbij komt dat de derde weet dat hij in beginsel niet mag uitgaan van een letterlijke lezing van een conclusie omdat dit volgens het Protocol bij artikel 69 EOv als een te vermijden uiterste wordt gezien.

4.6.4. De door Fresenius aangevoerde omstandigheden dat in (de conclusies van) het octrooi enkel gesproken wordt over pemetrexed dinatrium en dat de veiligheid en werkzaamheid van de verschillende zouten onvoorspelbaar zijn, maken het voorgaande niet anders. Er is in het octrooi immers geen sprake van bijvoorbeeld een zoutonderzoek, waaruit een gemiddelde vakman mogelijk zou kunnen concluderen dat het specifieke dinatriumzout het onderwerp van de uitvinding betrof. Om dezelfde reden zal de gemiddelde vakman ook niet op een andere gedachte over de onderliggende uitvinding worden gebracht omdat van sommige andere aspecten van de formulering wel generalisaties zijn te vinden in het octrooi wat betreft de dosering ([0027] "(...) and therefore the above dosage ranges are not intended to limit the scope of the invention in any way"), vitamine B12 "or a pharmaceutical derivative thereof" (zie onder meer conclusie 1) en folic binding protein binding agent ("or a physiologically available salt or ester thereof" (conclusie 2).

4.6.5. Integendeel, uit de beschrijving van het octrooi blijkt evenzeer (zie paragrafen [0002]-[0009] en [0022]) dat de voordelige toevoeging van vitamine B12 ook geldt voor andere antifolaten. Veelzeggend is paragraaf [0005]:

"Surprisingly and unexpectedly, we have now discovered that certain toxic effects such as mortality and nonhematologic events, such as skin rashes and fatigue, caused by antifolates, as a class, can be significantly reduced by the presence of a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12, without adversely affecting therapeutic efficacy. The present invention thus generally relates to a use in the manufacture of a medicament for improving the therapeutic utility of antifolate drugs by administering to the host undergoing treatment with a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12. We have discovered that increased levels of methylmalonic acid is a predictor of toxic events in patients that receive an antifolate drug and that treatment for the increased methylmalonic acid, such as treatment with vitamin B12, reduces mortality and nonhematologic events, such as skin rashes and fatigue events previously associated with the antifolate drugs. Thus, the present invention generally relates to a use in the manufacture of a medicament for reducing the toxicity associated with the administration of an antifolate to a mammal by administering to said mammal an effective amount of said antifolate in combination with a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12."

Waar in de beschrijving van het octrooi onmiskenbaar al een uitstap naar voordelige toevoeging van vitamine B12 aan andere antifolaten is gemaakt, zal een gemiddelde vakman zonder meer begrijpen dat als in paragraaf [0010] en de conclusies wordt ingezoomd op pemetrexed de keuze voor het dinatriumzout van verre gaand ondergeschikt belang is.

4.6.6. Bovendien dient 'due account' aan equivalenten te worden gegeven zoals artikel 2 van het uitlegprotocol van artikel 69 EOv voorschrijft en waarop Lilly zich beroept. Het is niet in geschil tussen partijen dat het pemetrexed dizuur (met triomethamine, ook wel "tris") van Fresenius technisch equivalent is aan het dinatriumzout. Dat verbaast ook niet omdat het bij beide producten het pemetrexed anion is dat in het lichaam werkzaam is voor de geclaimde indicatie. Bovendien voert Fresenius in de procedure voor de marktvergunning aan dat haar product biologisch gelijkwaardig is aan pemetrexed dinatrium (zie EPAR, pagina 7: "*The difference in active substance salt form between the applied product and the reference product (i.e. Alimta, pemetrexed disnatrium, v.z.r.) is therefore not relevant for the clinical efficacy and safety of the ready to use infusion.*"). In het EPAR is op onder meer pagina 8 zelfs te lezen dat het werkzame bestanddeel hetzelfde wordt geacht (zie hiervoor en andere citaten in r.o. 2.10). Het is juist het gebruik van de combinatie van dat anion met vitamine B12 die zorgt voor vermindering van de schadelijke bijwerkingen van het geneesmiddel pemetrexed (i.e. het anion) als gevolg van toxiciteit en dát is als gezegd het onderwerp van het octrooi. Hieraan doet niet af dat aan Fresenius een octrooi (EP 2854768) is verleend voor haar pemetrexed formulering met tromethamine als 'counter-cation' in een bijzondere gewichtsverhouding. Volgens het EPAR zijn de producten immers nog steeds technisch equivalent en het octrooi van Fresenius ziet (volgens Fresenius zelf) op de stabiliteit van de samenstelling en derhalve niet op de verminderde toxiciteit door gebruik van vitamine B12.

4.6.7. Fresenius betoogt voorts dat de verleningsgeschiedenis de derde op het spoor van een letterlijke lezing zal zetten. Zij beroept zich erop dat de conclusies van het octrooi door Lilly zijn beperkt omdat de examiner van het EOB van oordeel was dat de ruimere conclusie (alleen 'pemetrexed' dus zonder de toevoeging dinatrium) toegevoegde materie betrof ten opzichte van de aanvraag waarin van het antifolaat pemetrexed enkel het dinatriumzout was genoemd. Dat verweer acht de voorzieningenrechter niet overtuigend. Zoals Lilly terecht heeft aangevoerd is de vraag naar toegevoegde materie (disclosure-test of "gold standard") een vraag die duidelijk te onderscheiden is van die naar beschermingsomvang en eventuele equivalentie.²⁰ Volgens vaste rechtspraak (van de technische kamers van beroep) van het EOB vormen technische equivalenten die niet duidelijk en ondubbelzinnig uit de aanvraag zijn af te leiden immers toegevoegde materie. Bovendien zou dan geen recht worden gedaan aan de bescherming van equivalenten volgens artikel 2 van het uitlegprotocol, waarvoor volgens de Hoge Raad ook naar de vakkennis op het moment van inbreuk kan worden gekeken (zie r.o. 4.5.8), terwijl bij de vraag naar toegevoegde materie slechts de vakkennis ten tijde van de aanvraag telt. Bij het bereiken van deze conclusie vindt de voorzieningenrechter steun bij AG Van Peurse²¹, het UKSC²² (zie onder 2.11.4), het Duitse Bundesgerichtshof²³ (vergelijk onder 2.11.7) en het gerechtshof Den Haag inzake

²⁰ Zie het Case Law Book of the Boards of Appeal EPO, 8e editie, juli 2016, pagina 437 en T0673/89.

²¹ Conclusie AG Van Peurse bij HR 5 februari 2016, ECLI:NL:PHR:2015:2200 (Bayer/Sandoz), nr. 3.23 en voetnoot 105

²² UKSC 12 juli 2017, Eli Lilly v Actavis UK [2017] UKSC 48, r.o. 76-91

²³ BGH 14 juni 2016, Eli Lilly v Actavis X ZR 29/15, r.o. 68

Medinol/Cordis²⁴. De feiten in het bodemvonnis van deze rechtbank in de zaak Bayer/Sandoz²⁵ (alsmede die in het kort geding arrest dat onderwerp was van cassatie maar daar was r.o. 5.7 geen dragende overweging, aldus de HR²⁶) lagen dusdanig anders dat in overweging 4.33²⁷ geen voldoende relevant precedent is te vinden voor deze zaak. Daar bepleitte octrooihouder Bayer immers een “nog ruimer bereik”, namelijk niet alleen tot de door bij het EOB beoogde, maar als toegevoegde materie bestempelde uitbreiding tot alle (Lewis)zuren maar ook tot de door Sandoz gebruikte (zwakke) base. De voorzieningenrechter behoeft in dit licht niet in te gaan op de door Fresenius opgeworpen vraag of Lilly bij het EOB meer haar best had moeten doen door het bepleiten van een toevoeging als “of vergelijkbaar farmaceutisch aanvaardbaar zout” en/of het instellen van beroep tegen de beoordeling door de examiner.

4.6.8. Zelfs echter als de derde kennis neemt van het verleningsdossier en de correspondentie over toegevoegde materie relevant zou achten, is daaruit in geen geval een goede grond voor afstand van bescherming op te maken. Duidelijk is daaruit immers dat Lilly juist ruimere bescherming wenste. De omstandigheid dat Lilly van de beslissing van de examiner, die daar als gezegd een stokje voor stak, niet in beroep is gegaan noch een andere formulering heeft geprobeerd, maakt niet dat een derde zou begrijpen dat Lilly als een blad aan de boom zou zijn gekeerd en nu zelfs geen bescherming van andere zouten of het dizuur meer wilde.

4.7. Alle gezichtspunten afwegende, is de voorzieningenrechter van oordeel dat sprake is van inbreuk op het octrooi. Anders dan Fresenius heeft bepleit, is hierbij geenszins sprake van een teruggang naar de verlaten leer van het wezen. Dat zou het mogelijk wel worden indien bijvoorbeeld zou worden geoordeeld dat de conclusie zich ook zou uitstrekken tot toevoeging van vitamine B12 aan andere antifolaten (zoals [0005] in de beschrijving suggereert). Het gaat in deze zaak echter om een naar voorshands oordeel irrelevante variatie op de letterlijke tekst van de conclusies van het octrooi. Als hiervoor overwogen is het bovendien juist Fresenius die in feite de verboden letterlijke lezing van de conclusies voorstaat en uit het oog verliest dat de octrooihouder ook een billijke bescherming toekomt, terwijl een derde weet dat de door hem beoogde variatie irrelevant is voor de werking van de uitvinding (bij zowel pemetrexed dinatrium als bij het dizuur, al dan niet voorzien van triomethamine (tris), zorgt het pemetrexed anion voor de werkzaamheid maar tegelijkertijd ook voor de toxiciteit die dient te worden verminderd met behulp van de geoctrooierde toepassing van vitamine B12).

4.8. De voorzieningenrechter weet zich met zijn oordeel dat van inbreuk sprake is, gesteund door een aantal belangrijke buitenlandse rechters in het Verenigd Koninkrijk (zie onder 2.11.4 de uitspraak van het UKSC) en in Duitsland (in de beslissing van het BGH onder 2.11.7 is misschien nog niet het laatste woord over de zaak gezegd maar het

²⁴ Gerechtshof Den Haag 3 juli 2003. ECLI:NL:GHSGR:2003:AH9364 (Medinol/Cordis)

²⁵ Rechtbank Den Haag, 23 juli 2014. ECLI:NL:RBDHA:2014:9417

²⁶ HR 5 februari 2016. ECLI:NL:HR:2016:196 (Bayer/Sandoz), r.o. 3.4.4

²⁷ De voorzieningenrechter laat overigens de vraag in het midden of deze overweging in het vonnis dragend is

Oberlandesgericht München (zie 2.11.9) heeft nadien wel tot inbreuk beslist). Sommige andere buitenlandse rechters²⁸ hebben echter geen inbreuk aangenomen. Dit heeft vooral te maken met een andere waardering van het verleningsdossier en hoe strikt men aan de precieze bewoordingen van de conclusie vasthoudt. Deze uiteenlopende beslissingen onderstrepen overigens eens te meer de wenselijkheid van het Eengemaakt Octrooigerecht (UPC), waarbij tot één gemeenschappelijk oordeel voor een zeer groot aantal landen in Europa kan worden gekomen.²⁹

De vorderingen

4.9. Het voorgaande betekent dat de voorzieningenrechter het door Lilly (in 3.1 onder 1) gevorderde verbod met betrekking tot de directe inbreuk op het octrooi zal toewijzen, waarbij de dwangsommen zullen worden gemaximeerd op € 5.000.000,-. Bij deze stand van zaken valt niet in te zien welk belang Lilly heeft bij beoordeling van de vraag of (tevens) sprake is van indirecte inbreuk zodat dit zal worden afgewezen. De door Lilly gewenste uitbreiding van het verbod naar "betrokkenheid bij" wordt geweigerd ter voorkoming van executieproblemen omdat dit onvoldoende duidelijk is.

4.10. Met betrekking tot de termijn waarbinnen de inbreuk gestaakt dient te worden, heeft Fresenius aangevoerd dat ziekenhuizen een voorraad aanhouden van 1 à 2 weken en volgens protocollen werken. Dat betekent dat wanneer pemetrexed Fresenius niet meer verhandeld mag worden, ziekenhuizen - in het belang van de patiënten - de tijd moeten krijgen de voorraad op te maken en de behandelprotocollen aan te passen. Daarvoor is volgens Fresenius een overgangstermijn van twee maanden dan wel ten minste vier weken nodig. Lilly bestrijdt dat een dergelijke periode noodzakelijk is. Aangezien Lilly ter zitting heeft toegezegd in voorkomend geval met het oog op de patiëntenbelangen het verbod niet te zullen executeren indien uiteindelijk een langere overgangsperiode dan toegewezen nodig blijkt, zal de voorzieningenrechter aan Fresenius een termijn voor nakoming gunnen van twee weken.

4.11. De in 3.1 onder 3 gevorderde opgave komt voor toewijzing in aanmerking, voor zover de vorderingen zien op de hoeveelheid (wezenlijke onderdelen voor vervaardiging van) pemetrexed Fresenius die Fresenius heeft ingekocht, verkocht en nog in voorraad heeft, nu ook deze opgave er toe dient verdere (dreigende) inbreuken te beëindigen of te voorkomen. Daarbij kan in de onderhavige procedure de vordering met betrekking tot afnemers enkel worden toegewezen ten aanzien van Nederlandse afnemers. Dat Lilly de bodemprocedure niet zou kunnen afwachten voor wat betreft ontvangst van de gegevens voor haar schadeberekening, heeft zij niet aannemelijk gemaakt, waarmee dat deel van de vorderingen spoedeisend belang mist. Dat de opgave vergezeld moet gaan van een verklaring van een onafhankelijke registeraccountant zal worden afgewezen omdat een

²⁸ De uitspraak van het OLG Düsseldorf (welk oordeel als gezegd is gecasseerd door de BGH), de aan de beslissing van het UKSC voorafgaande uitspraken in het Verenigd Koninkrijk van Arnold J en Floyd J, het Handelsgericht Wien, het Zwitserse Bundespatentgericht en recent de Milanese rechter.

²⁹ Het zou overigens spijtig zijn als de Brexit ertoe zou leiden dat het Verenigd Koninkrijk met haar internationaal gewaardeerde en ter zake kundige rechters niet (meer) mee zal doen.

dergelijke verklaring volgens vaste jurisprudentie niet mogelijk is en bovendien de spoedeisendheid daarvan niet is in te zien. De te verstrekken opgave zal met de in 3.1 onder 7 gevorderde dwangsom worden versterkt, waarbij de dwangsommen zullen worden gematigd en gemaximeerd op € 1.000.000,-.

4.12. De door Lilly in 3.1 onder 4 gevorderde recall zal worden afgewezen met verwijzing naar r.o. 4.10. De overgang van pemetrexed Fresenius naar Alimta dient voor patiënten (en daarmee voor ziekenhuizen) zonder problemen te geschieden. Daarbij past geen recall.

4.13. De in 3.1 onder 5 en 6 gevorderde rectificatie zal eveneens worden afgewezen, nu Lilly daarbij onvoldoende belang heeft. Lilly is kennelijk gewoon de markt eigenstandig te informeren ingeval van inbreuk door generieke producenten zoals Fresenius.

4.14. Het lijkt niet nodig om een 1019h Rv-termijn te stellen nu er al een bodemprocedure loopt.

Proceskosten

4.15. Fresenius zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten. Conform de tussen partijen gemaakte afspraak zullen deze kosten aan de zijde van Lilly worden begroot op € 75.000,-, te vermeerderen met de gevorderde wettelijke rente.

4.16. Voor veroordeling in de gevorderde nakosten bestaat geen grond, nu de kostenveroordeling ook voor deze nakosten een executoriale titel oplevert.³⁰

5. De beslissing

De voorzieningenrechter

5.1. beveelt Fresenius om binnen twee weken na betekening iedere directe inbreuk op EP I 313 508 in Nederland te staken en gestaakt te houden, zulks op straffe van verbeurte van een dwangsom van € 100.000,- voor iedere dag of gedeelte van een dag dat Fresenius het bevel niet nakomt of - ter vrije keuze van Lilly - van € 10.000,- voor ieder product of werkwijze waarmee Fresenius het bevel niet nakomt, met een maximum van € 5.000.000,-;

5.2. beveelt Fresenius om binnen zeven dagen na betekening aan het adres van de advocaat van Lilly opgave te doen van:

- (a) de volledige namen en adressen van alle Nederlandse afnemers waaraan Fresenius pemetrexed Fresenius, of wezenlijke onderdelen daarvan, heeft geleverd;

³⁰ HR 19 maart 2010, ECLI:NL:HR:2010:BLI1116. NJ 2011. 237

-
- (b) de volledige namen en adressen van alle binnenlandse en buitenlandse leveranciers van wie Fresenius pemetrexed Fresenius of wezenlijke onderdelen daarvan heeft verkregen;
 - (c) het aantal van alle pemetrexed Fresenius producten die vervaardigd, gedistribueerd en/of in voorraad gehouden zijn door Fresenius;

5.3. bepaalt dat Fresenius een dwangsom verbeurt van € 100.000,- per overtreding van het in 5.2 opgelegde gebod, of - ter vrije keuze van Lilly - van € 10.000,- voor ieder dag(deel) dat Fresenius niet voldoet aan het in 5.2 opgelegde gebod, in beide gevallen met een maximum van € 1.000.000,-;

5.4. veroordeelt Fresenius in de proceskosten, tot dusver aan de zijde van Lilly begroot op € 75.000,-, één en ander te voldoen binnen veertien dagen na betekening en - voor het geval voldoening van de kosten niet binnen de gestelde termijn plaatsvindt - te vermeerderen met de wettelijke rente over de kosten te rekenen vanaf bedoelde termijn voor voldoening tot aan de dag der algehele voldoening;

5.5. verklaart dit vonnis tot zover uitvoerbaar bij voorraad;

5.6. wijst af het meer of anders gevorderde.

Dit vonnis is gewezen door mr. E.F. Brinkman en in het openbaar uitgesproken op 24 oktober 2017.



- lees -

vonnis

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel

zaaknummer / rolnummer: C/09/538525 / KG ZA 17-1159

Vonnis in kort geding van 24 oktober 2017

in de zaak van

de vennootschap naar vreemd recht
ELI LILLY AND COMPANY,
gevestigd te Indianapolis, Verenigde Staten,
eiseres,
advocaat mr. L. Oosting te Amsterdam,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
TEVA NEDERLAND B.V.,
gevestigd te Haarlem,
gedaagde,
advocaat mr. R. Dijkstra te Amsterdam.

Partijen zullen hierna Lilly en Teva genoemd worden. De zaak is voor Lilly inhoudelijk behandeld door mr. K.A.J. Bisschop en mr. H.J. Ridderinkhof, beiden advocaat te Amsterdam en voor Teva door mr. Dijkstra voornoemd en mr. O.P. Swens, eveneens advocaat te Amsterdam.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding van 1 september 2017;
- van de zijde van Lilly zijn in totaal 31 producties ingekomen en een aanvullend kostenoverzicht;
- de conclusie van antwoord;
- van de zijde van Teva zijn in totaal 38 producties ingekomen en een aanvullend kostenoverzicht;
- de mondelinge behandeling van 5 oktober 2017 en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities van Lilly en Teva.

1.2. Vonnis is nader bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Lilly is onderdeel van het Lilly concern dat wereldwijd opereert en actief is op het gebied van onderzoek, ontwikkeling en verhandeling van nieuwe innovatieve geneesmiddelen.

2.2. Lilly brengt onder meer het geneesmiddel ALIMTA op de markt. Dit geneesmiddel wordt toegepast bij de behandeling van bepaalde longkankers (tumorgroei). De actieve stof in Alimta is pemetrexed. Het antifolaat pemetrexed werd aanvankelijk beschermd door Europees octrooi EP 0 432 677 (hierna: EP 677). EP 677 is het basisoctrooi voor Aanvullend Beschermingscertificaat 300181 voor 'pemetrexed, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout' (hierna: het ABC). Het ABC was van kracht tot en met 9 december 2015.

2.3. Lilly houdster van het Europees octrooi EP (NL) 1 313 508 (hierna: EP 508 of het octrooi) voor een '*Combination containing an antifolate and methylmalonic acid lowering agent*'. De aanvraag voor EP 508 werd ingediend op 15 juni 2001 met beroep op de prioriteitsdata 30 juni 2000, 27 september 2000 en 18 april 2001 van een drietal Amerikaanse octrooiaanvragen. De verlening van EP 508 is gepubliceerd op 18 april 2007. Het octrooi is in Nederland van kracht tot en met 14 juni 2021.

2.4. EP 508 is getiteld "*Combination containing an antifolate and methylmalonic acid lowering agent*" (waarvan de Nederlandse vertaling luidt: "*Samenstelling welke een antifolaat en methylmalonzuur verlagend middel bevat*"). De conclusies van het octrooi luiden in de authentieke Engelse versie:

"1. Use of pemetrexed disodium in the manufacture of a medicament for use in combination therapy for inhibiting tumor growth in mammals wherein said medicament is to be administered in combination with vitamin B12 or a pharmaceutical derivative thereof, said pharmaceutical derivative of vitamin B12 being hydroxocobalamin, cyano-10-chlorocobalamin, aquocobalamin perchlorate, aquo-10-chlorocobalamin perchlorate, azidocobalamin, chlorocobalamin or cobalamin.

2. Use according to claim 1 wherein said medicament is to be administered in combination with vitamin B12 or a pharmaceutical derivative thereof, said pharmaceutical derivative of vitamin B12 being hydroxocobalamin, cyano-10-chlorocobalamin, aquocobalamin perchlorate, aquo-10-chlorocobalamin perchlorate, azidocobalamin, chlorocobalamin or cobalamin, and a folic binding protein binding agent selected from folic acid, (6R)-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid and (6R)-5-forinyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid or a physiologically available salt or ester thereof.

3. Use according to claim 2 wherein the folic binding protein binding agent is folic acid.

4. Use according to any one of claims 1 to 3 wherein the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof is vitamin B12, cobalamin or chlorocobalamin.

5. Use according to any one of claims 1 to 3 wherein the vitamin B 12 or pharmaceutical derivative thereof is selected from vitamin B12 or hydroxocobalamin.

-
6. Use according to any one of claims 1 to 5 wherein the medicament, the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof and optionally the folic binding protein binding agent are to be administered simultaneously, separately or sequentially.
7. Use according to any one of claims 1 to 6 wherein the medicament is to be administered after administration of the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof.
8. Use according to any one of claims 1 to 7 wherein the medicament is to be administered after the folic binding protein binding agent.
9. Use according to any one of claims 2 to 8 wherein the medicament is to be administered after pretreatment with the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof followed by folic acid.
10. Use according to any one of claims 1 to 9 wherein vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof is to be administered as an intramuscular injection.
11. Use according to any one of claims 2 to 10 wherein the folic binding protein binding agent is to be administered orally as a tablet.
12. A product containing pemetrexed disodium, vitamin B12 or a pharmaceutical derivative thereof said pharmaceutical derivative of vitamin B12 being hydroxocobalamin, cyano-10-chlorocobalamin, aquocobalamin perchlorate, aquo-10-chlorocobalamin perchlorate, azidocobalamin, chlorocobalamin or cobalamin, and, optionally, a folic binding protein binding agent selected from the group consisting of folic acid, (6R)-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid and (6R)-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid, or a physiologically available salt or ester thereof, as a combined preparation for the simultaneous, separate or sequential use in inhibiting tumor growth.
13. A product according to claim 12 wherein the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof is vitamin B12, cobalamin or chlorocobalamin and, if present, the folic binding protein binding agent is folic acid.
14. A product according to claim 12 wherein the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof is vitamin B12 or hydroxocobalamin and, if present, the folic binding protein binding agent is folic acid."

2.5: In de Nederlandse vertaling luiden de conclusies als volgt:

- "1. Toepassing van pemetrexed dinatrium bij het bereiden van een geneesmiddel voor toepassing bij combinatietherapie voor het remmen van tumorgroei bij zoogdieren, waarbij het geneesmiddel dient te worden toegediend in combinatie met vitamine B12 of een farmaceutisch derivaat daarvan, waarbij het farmaceutisch derivaat van vitamine B12 hydroxocobalamine, cyaan-10-chloorcobalamine, aquocobalamine perchloraat, aquo-10-chloorcobalamine perchloraat, azidocobalamine, chloorcobalamine of cobalamine is.
2. Toepassing volgens conclusie 1, waarbij het geneesmiddel dient te worden toegediend in combinatie met vitamine B12 of een farmaceutisch derivaat daarvan, waarbij het farmaceutisch derivaat van vitamine B12 hydroxocobalamine, cyaan-10-chloorcobalamine,

aquocobalamine perchloraat, aquo-10-chloorcobalamine perchloraat, azidocobalamine, chloorcobalamine of cobalamine is, en een foliumbindend eiwit bindend middel gekozen uit foliumzuur, (6R)-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydrofoliumzuur en (6R)-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofoliumzuur of een fysiologisch aanvaardbaar zout of ester daarvan.

- 3. Toepassing volgens conclusie 2, waarbij het foliumbindende eiwitbindende middel foliumzuur is.*
- 4. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-3, waarbij het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan vitamine B12, cobalamine of chloorcobalamine is.*
- 5. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-3, waarbij het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan is gekozen uit vitamine B12 of hydroxocobalamine.*
- 6. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-5, waarbij het geneesmiddel, het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan en eventueel het foliumbindende eiwitbindende middel tegelijkertijd, afzonderlijk of achtereenvolgens dienen te worden toegediend.*
- 7. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-6, waarbij het geneesmiddel dient te worden toegediend na toediening van het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan.*
- 8. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-7, waarbij het geneesmiddel na het foliumbindende eiwitbindende middel dient te worden toegediend.*
- 9. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 2-8, waarbij het geneesmiddel dient te worden toegediend na voorbehandeling met het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan gevolgd door foliumzuur.*
- 10. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 1-9, waarbij het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan als een intramusculaire inspuiting dient te worden toegediend.*
- 11. Toepassing volgens een of meer van de conclusies 2-10, waarbij het foliumbindend eiwitbindend middel als een tablet oraal dient te worden toegediend.*
- 12. Product dat pemetrexed dinatrium, vitamine B12 of een farmaceutisch derivaat daarvan, waarbij het farmaceutisch derivaat van vitamine B12 hydroxocobalamine, cyaan-10-chloorcobalamine, aquocobalamine perchloraat, aquo-10-chloorcobalamine perchloraat, azidocobalamine, chloorcobalamine of cobalamine is, en eventueel een foliumbindend eiwitbindend middel gekozen uit de groep bestaande uit foliumzuur, (6R)-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydrofoliumzuur en (6R)-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofoliumzuur, of een fysiologisch aanvaardbaar zout of ester daarvan, als een gecombineerd preparaat voor gelijktijdige, afzonderlijk of achtereenvolgend gebruik bij remmen van tumorgroei, bevat.*

13. Product volgens conclusie 12, waarbij het vitamine B12 of het farmaceutische derivaat daarvan vitamine B12, cobalamine of chloorcobalamine is en, indien aanwezig, het foliumbindende eiwitbindende middel foliumzuur is.

14. Product volgens conclusie 12, waarbij het vitamine B12 of farmaceutisch derivaat daarvan vitamine B12 of hydroxocobalamine is en, indien aanwezig, het foliumbindend eiwitbindend middel foliumzuur is."

2.6. In de authentieke Engelse versie van de beschrijving van het octrooi is voorts - voor zover hier van belang - het volgende opgenomen:

"[0001] Potentially, life-threatening toxicity remains a major limitation to the optimal administration of antifolates. (see, generally, *Antifolate Drugs in Cancer Therapy*, edited by Jackman, Ann L., Humana Press, Totowa, NJ, 1999.) In some cases, a supportive intervention is routinely used to permit safe, maximal dosing. For example, steroids, such as dexamethone, can be used to prevent the formation of skin rashes caused by the antifolate. (*Antifolate*, pg 197.)

[0002] Antifolates represent one of the most thoroughly studied classes of antineoplastic agents, with aminopterin initially demonstrating clinical activity approximately 50 years ago. Methotrexate was developed shortly thereafter, and today is a standard component of effective chemotherapeutic regimens for malignancies such as lymphoma, breast cancer, and head and neck cancer. (Bonnadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: Ten year results. *JAMA* 1995;273(7):542-547; Bonnadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332(14):901-906; and Hong WK, Schaefer S, Issell B, et al A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1983;52:206-210.) Antifolates inhibit one or several key folate-requiring enzymes of the thymidine and purine biosynthetic pathways, in particular, thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), and glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT), by competing with reduced folates for binding sites of these enzymes. (Shih C, Habeck LL, Mendelsohn LG, Chen VJ, Schultz RM. Multiple folate enzyme inhibition: Mechanism of a novel pyrrolopyrimidine-based antifolate LY231514 (MTA). *Advan Enzyme Regul.* 1998; 38:135-152 and Shih C, Chen VJ, Gossett LS, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based antifolaten that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res* 1997;57:1116-1123.) Several antifolate drugs are currently in development. Examples of antifolates that have thymidylate synthase inhibiting ("TSI") characteristics include 5-fluorouracil and Tomudex®. An example of an antifolate that has dihydrofolate reductase inhibiting ("DHFR") characteristic is Methotrexate®. An example of an antifolate that has glycinamide ribonucleotide formyltransferase inhibiting ("GARFT") characteristics is Lometrexol. Many of these antifolate drugs inhibit more than one biosynthetic pathway.

For example Lometrexol is also an inhibitor of dihydrofolate reductase and pemetrexed disodium (Alimta®, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN) has demonstrated thymidylate synthase, dihydrofolate reductase, and glycinamide ribonucleotide formyltransferase inhibition.

[0003] A limitation to the development of these drugs is that the cytotoxic activity and subsequent effectiveness of antifolates may be associated with substantial toxicity for some

patients. Additionally antifolates as a class are associated with sporadic severe myelosuppression with gastrointestinal toxicity which, though infrequent, carries a high risk of mortality. The inability to control these toxicities led to the abandonment of clinical development of some antifolates and has complicated the clinical development of others, such as Lometrexol and raltitrexed. (Jackman AL, Calvert AH Folate-Based Thymidylate Synthase Inhibitors as Anticancer Drugs. *Ann Oncol* 1995;6(9):871-881; Laohavinij S, Wedge SR, Lind MJ, et al. A phase I clinical study of the antipurine antifolate Lometrexol (DDATHF) given with oral folic acid. *Invest New Drugs* 1996;14:325-335; and Maughan TS, James RD, Kerr D, et al., on behalf of the British MRC Colorectal Cancer Working Party. Preliminary results of a multicenter randomized trial comparing 3 chemotherapy regimens (deGramont, Lokich, and raltitrexed) in metastatic colorectal cancer. *Proc ASCO* 1999;18:Abst 1007.)

[0004] Initially, folic acid was used as a treatment for toxicities associated with GARFTI see, e.g. U.S. Pat. No. 5,217,974. Folic acid has been shown to lower homocysteine levels (see e.g. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1998; 316:894-898 and Naurath HJ, Joosten E, Riezler R, Stabler SP, Allen RH, Lindenbaum J). The role of folic acid in modulating the toxicity and efficacy of the multitargeted antifolate LY 231514 (pemetrexed) was discussed in Worzalla et al. (*Anticancer Research* 18: 3235-3240 (1998) Worzalla JF, Chuan S and Schultz RM). EP-A-0546870 relates to nutrient compositions which are intended to prevent and cure infectious diseases and which are intended to be administered to patients being administered with anticancer drugs to prevent and treat infectious diseases due to immunosuppression induced by the anticancer drug therapy. The compositions of EP-A-0546870 are characterized in that they comprise a certain amount of retinoid compound(s) such as vitamin A which is indicated as being responsible for the immunoreactivity. Effects of vitamin B12, folate and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations (*Lancet* 1995; 346:85-89), and homocysteine levels have been shown to be a predictor of cytotoxic events related to the use of GARFT inhibitors, see e.g. U.S. Pat. No. 5,217,974. However, even with this treatment, cytotoxic activity of GARFT inhibitors and antifolates as a class remains a serious concern in the development of antifolates as pharmaceutical drugs. The ability to lower cytotoxic activity would represent an important advance in the use of these agents.

[0005] Surprisingly and unexpectedly, we have now discovered that certain toxic effects such as mortality and nonhematologic events, such as skin rashes and fatigue, caused by antifolates, as a class, can be significantly reduced by the presence of a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12, without adversely affecting therapeutic efficacy. The present invention thus generally relates to a use in the manufacture of a medicament for improving the therapeutic utility of antifolate drugs by administering to the host undergoing treatment with a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12. We have discovered that increased levels of methylmalonic acid is a predictor of toxic events in patients that receive an antifolate drug and that treatment for the increased methylmalonic acid, such as treatment with vitamin B12, reduces mortality and nonhematologic events, such as skin rashes and fatigue events previously associated with the antifolate drugs. Thus, the present invention generally relates to a use in the manufacture of a medicament for reducing the toxicity associated with the administration of an antifolate to a mammal by administering to said mammal an effective amount of said antifolate in combination with a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12.

[0006] Additionally, we have discovered that the combination of a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12 and folic acid synergistically reduces the toxic events

associated with the administration of antifolate drugs. Although, the treatment and prevention of cardiovascular disease with folic acid in combination with vitamin B12 is known, the use of the combination for the treatment of toxicity associated with the administration of antifolate drugs was unknown heretofore.

[0007] Furthermore, the present invention generally relates to a use in the manufacture of a medicament for inhibiting tumor growth in mammals by administering to said mammals an effective amount of an antifolate in combination with a methylmalonic acid lowering agent.

[0008] Furthermore, the present invention generally relates to a use in the manufacture of a medicament for inhibiting tumor growth in mammals by administering to said mammals an effective amount of an antifolate in combination with a methylmalonic acid lowering agent and a FBP binding agent. A preferred FBP binding agent is folic acid.

[0009] Furthermore the present invention generally relates to the use of a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12, alone or in combination with a FBP binding agent, for lowering the mammalian toxicity of an antifolate. A preferred FBP binding agent is folic acid.

[0010] The invention specifically provides the use of the antifolate pemetrexed disodium in the manufacture of a medicament for use in combination therapy for inhibiting tumor growth in mammals wherein said medicament is to be administered in combination with a methylmalonic acid lowering agent selected from vitamin B12 and pharmaceutical derivatives thereof.

(...)

[0022] The terms "antifolate" and "antifolate drug" generally refer to a chemical compound which inhibits at least one key folate-requiring enzyme of the thymidine or purine biosynthetic pathways, preferably thymidylate synthase ("TS"), dihydrofolate reductase ("DHFR"), or glycinamide ribonucleotide formyltransferase ("GARFT"), by competing with reduced folates for binding sites of these enzymes. The "antifolate" or "antifolate drug" for use in this invention is Pemetrexed Disodium (ALIMTA0), as manufactured by Eli Lilly & Co."

2.7. EP 508 beschermt het enige geregistreerde gebruik voor Alimta, te weten het gebruik van pemetrexed disodium (hierna in het Nederlands: pemetrexed dinatrium) in combinatietherapie met vitamine B12 (en foliumzuur) voor de behandeling van maligne mesothelioom van de pleura en niet-kleincellig longcarcinoom. De in het octrooi beschermde combinatietherapie is ontwikkeld nadat pemetrexed tijdens klinisch Fase III-onderzoek zoveel toxiciteit vertoonde dat het zelfs sterftegevallen tot gevolg had.

2.8. Na de verlening van EP 508 is door Teva Pharmaceuticals Industry (hierna: Teva Pharmaceuticals) oppositie ingesteld bij het EOB.¹ De oppositieafdeling van het EOB heeft bij de mondelinge behandeling op 18 november 2010 de oppositie afgewezen en het octrooi in stand gelaten zoals verleend. Teva Pharmaceuticals heeft tegen de beslissing van de oppositieafdeling beroep aangetekend, maar heeft dit beroep vervolgens eenzijdig ingetrokken.

2.9. Teva en Actavis Group PTC (hierna ook "Actavis") maken onderdeel uit van de Teva groep. De Teva groep houdt zich onder andere wereldwijd bezig met de verhandeling van diverse generieke farmaceutische producten. Teva is de Nederlandse entiteit binnen de

¹ Europees Octrooibureau

Teva groep die verantwoordelijk is voor de verhandeling van de generieke farmaceutische producten.

Een van deze producten betreft ARMISARTE, een generiek geneesmiddel met als actieve stof pemetrexed diacid (hierna in het Nederlands: pemetrexed dizuur), welk middel wordt voorgeschreven in combinatie met een vitaminesupplement dat bestaat uit foliumzuur, oraal toegediend, en vitamine B12, toegediend via intramusculaire injectie. Het is een medicijn voor de behandeling van twee typen longkanker.

2.10. Alimta betreft een gevriesdroogd poeder waarvoor de hulpstoffen mannitol, zoutzuur en natriumhydroxide worden gebruikt. In de SmPC² is - onder meer - opgenomen dat Alimta verdund dient te worden in een fysiologische zoutoplossing (ten behoeve van infusie). Voor Armisarte worden de hulpstoffen trometamol, watervrij citroenzuur en methionine (voorheen cysteïne hydrochloride monohydraat) gebruikt en het betreft een concentraat in een ampul. Volgens de SmPC moet - onder meer - ten behoeve van infusie het concentraat worden verdund met een glucose-oplossing.

2.11. In het European Public Assessment Report (EPAR) voor Armisarte (in het EPAR aangehaald als pemetrexed Actavis) zijn de volgende passages opgenomen (Productie EP8):

2.11.1. pagina 10:

"The finished product Pemetrexed Actavis 25 mg/ml - Concentrate for solution for infusion (100 mg/4 ml; 500 mg/20 ml; 1000 mg/40 ml) was developed as a hybrid to the reference product Alimta powder for concentrate for solution for infusion (100 mg/vial; 500 mg/vial) authorized in the Community via the centralized procedure. Pemetrexed Actavis 25 mg/ml - Concentrate for solution for infusion contains the same active substance as the reference product Alimta. It has an identical content of active substance per vial (as pemetrexed free base) as the reference product Alimta, for the presentation forms 100 mg pemetrexed/vial and 500 mg pemetrexed/vial. The pharmaceutical form (concentrate for solution for infusion) is different than the reference product Alimta (powder for concentrate for solution for infusion). Pemetrexed Actavis has the same concentration of active ingredient like Alimta (25 mg/ml of pemetrexed active moiety). In powder form, Alimta is a salt - pemetrexed disodium salt; once reconstituted/diluted for administration, the ions are dissociating in water."

2.11.2. pagina 11:

"Physico-chemical studies demonstrated that both test and reference products contain pemetrexed active moiety dissociated in an ionic solution in a similar manner. When further diluted for intravenous administration, both Alimta and Pemetrexed Actavis have the same concentration of active ingredient."

(...)

The comparative studies that have been conducted to demonstrate equivalence between the proposed product and Alimta are provided. Both in-vitro studies performed demonstrated the similar behaviour of reference and hybrid medicinal product on both intracellular uptake and renal elimination. The studies are detailed in the Nonclinical Overview and the full study reports are enclosed in Module 4."

² Summary of Product Characteristics

2.11.3. pagina 15:

"A non-clinical overview on the pharmacology, pharmacokinetics and toxicology has been provided, which is based on up-to-date and adequate scientific literature. In addition, in order to further support the application, Actavis has conducted comparative pharmaceutical studies designed to demonstrate that the change in formulation and existing difference in excipients and the use of tromethamine salt do not impact the safety and efficacy of the product. The Applicant further investigated the degree of similarity between the test and reference product in two in vitro studies."

2.11.4. pagina 23:

"The in vitro pharmacodynamic and pharmacokinetic studies demonstrated that Pemetrexed Actavis has the same similar intracellular uptake and renal elimination profiles as the reference product Alimta. Given the fact that the products are administered intravenously, and their transport and elimination mechanisms are comparable, the CHMP agrees that no further non-clinical studies are required."

2.11.5. pagina 25:

"Pemetrexed Actavis has the same concentration of active ingredient as Alimta. In powder form, Alimta is a salt – pemetrexed disodium; once reconstituted/diluted for administration, the ions are dissociating in water. Actavis' studies demonstrated that both test and reference products contain pemetrexed active moiety dissociated in a ionic solution in a similar manner. When further diluted for intravenous administration, both Alimta and Pemetrexed Actavis have the same concentration of active ingredient."

The proposed Actavis product contains the following excipients: trometamol, L-Cysteine and citric acid and has no mannitol (which is present in Alimta; mannitol is very frequently used excipient in powder drugs)."

2.11.6. pagina 26:

"Pemetrexed 25 mg/mL concentrate for solution for infusion contains the same active substance as the reference product Alimta, but conjugated to a different salt (tromethamine salt instead of sodium salt)."

In order to support the application, Actavis has conducted comparative pharmaceutical studies designed to demonstrate that the change in formulation and existing difference in excipients and the tromethamine salt used do not impact in any way the safety and efficacy of the product."

When diluted for administration, both products contain the same amount of pemetrexed as free base. In a watery environment, both products release the free Pemetrexed ions from the sodium and trometamol salts respectively."

2.11.7. pagina 27:

"A summary of the literature with regard to clinical data of Pemetrex Actavis and justifications that the different salt of the active substance does not differ significantly in properties with regards to safety and efficacy of the reference product was provided and can be accepted by the CHMP. This is in accordance with the relevant guideline and additional clinical studies were not considered necessary."

2.12. Binnen Europa lopen verschillende procedures tussen Lilly en Teva of andere aanbieders van generieke varianten van Alimta wegens (niet-)inbreuk op buitenlandse delen van EP 508.

Verenigd Koninkrijk

2.12.1. Actavis UK Limited c.s. (thans Teva) heeft in 2012 een niet-inbreukprocedure aanhangig gemaakt jegens Lilly voor de High Court. Zij verzocht een verklaring voor recht dat commercialisering van bepaalde zoutvormen van pemetrexed (pemetrexed dikalium, pemetrexed dizuur en pemetrexed ditromethamine) geen inbreuk maakt op EP 508 in het Verenigd Koninkrijk, Italië, Frankrijk en Spanje. De High Court heeft zichzelf bevoegd verklaard met betrekking tot de Franse, Italiaanse en Spaanse octrooien. In zijn uitspraak van 15 mei 2014 heeft Justice Arnold (hierna: Arnold J) een verklaring van niet-inbreuk toegewezen, waarbij hij overwoog dat de door Actavis genoemde producten direct noch indirect inbreuk maken op EP 508.

2.12.2. In hoger beroep heeft de Court of Appeal bij uitspraak van 25 juni 2015 (van Lord Justice Floyd met instemming van Kitchin LJ en Longmore LJ) Arnold J onderschreven ten aanzien van het oordeel dat geen sprake is van directe inbreuk. De uitspraak van Arnold J is echter ten dele vernietigd met betrekking tot het oordeel over de indirecte inbreuk. Indien de door Actavis genoemde pemetrexed producten verdund worden in een saline-oplossing (met natriumchloride), is volgens de Court of Appeal sprake van indirecte inbreuk op EP 508. De vraag of ook sprake is van indirecte inbreuk wanneer wordt aangeraden dat het pemetrexed dizuur of het dikaliumzout verdund wordt in een dextroseoplossing, is terugverwezen naar de High Court.

2.12.3. De UKSC heeft in cassatie bij uitspraak van 12 juli 2017³ (van Lord Justice Neuberger) geoordeeld dat de beschermingsomvang van EP 508 zich ook uitstrekt tot andere zouten dan pemetrexed dinatrium, zodat de door Actavis genoemde pemetrexed producten directe inbreuk maken op EP 508.

Duitsland

2.12.4. Lilly is jegens Actavis (thans: Teva) een inbreukprocedure gestart. In een uitspraak van 3 april 2014 heeft het Landgericht Düsseldorf geoordeeld dat pemetrexed dikalium (van Actavis) als equivalent directe inbreuk maakt op het Duitse deel van EP 508.

2.12.5. In hoger beroep heeft het Oberlandesgericht Düsseldorf bij uitspraak van 5 maart 2015 geoordeeld dat de beschermingsomvang van EP 508 beperkt is tot pemetrexed dinatrium, zodat gebruik van pemetrexed dikalium geen directe inbreuk oplevert, ook niet op basis van equivalentie.

2.12.6. In cassatie heeft het Bundesgerichtshof (hierna: BGH) bij arrest van 14 juni 2016⁴ de zaak terugverwezen naar het Oberlandesgericht Düsseldorf daar het BGH van oordeel was dat het Oberlandesgericht de Duitse equivalentie leer niet correct had toegepast. Het Oberlandesgericht Düsseldorf heeft de zaak thans in behandeling.

³ UKSC 12 juli 2017. *Eli Lilly v Actavis UK* [2017] UKSC 48

⁴ BGH 14 juni 2016. *Eli Lilly v Actavis X* ZR 29/15

2.12.7. Lilly heeft jegens Ratiopharm (onderdeel van de Teva groep) een ex parte verbod gevorderd, welk verbod op 6 april 2016 door het Landgericht München is toegewezen. Op 24 juni 2016 heeft het Landgericht München na een inter partes zitting een besluit gewezen, waarin het voorlopig verbod is gehandhaafd met als motivering dat Ratiopharms pemetrexed dizuur als equivalent directe inbreuk maakt op EP 508.

2.12.8. Het Oberlandesgericht München heeft bij uitspraak van 18 mei 2017⁵ in hoger beroep het besluit van het Landgericht München in stand gehouden.

Zwitserland

2.12.9. Op 24 februari 2015 heeft Actavis in een bodemprocedure een niet-inbreukvordering aanhangig gemaakt. Het Bundespatentgericht Sankt Gallen heeft bij uitspraak van 9 maart 2017 de vordering toegewezen en geoordeeld dat Actavis met haar pemetrexed producten (dikalium, ditromethamine of dizuur) geen inbreuk maakt op EP 508. Lilly heeft hoger beroep ingesteld van deze uitspraak. In dat hoger beroep is nog geen beslissing genomen. In dat hoger beroep is nog geen beslissing genomen. De tussentijds door op 1 juni 2016 aanhangig gemaakte voorlopige voorziening bij het Bundespatentgericht is op 6 december 2016 geweigerd.

Italië

2.12.10. Bij kort geding dagvaarding⁶ van 11 oktober 2016 heeft Fresenius Kabi Oncology PLC c.s. voor de rechtbank Milaan jegens Lilly een verklaring voor recht van niet-inbreuk gevorderd. Bij uitspraak van 10 september 2017 heeft de rechtbank geoordeeld dat Fresenius met haar pemetrexed-product geen inbreuk maakt op EP 508.

Portugal, Zweden en Finland

2.12.11. Er zijn tussen Lilly en Actavis ook procedures aanhangig in Portugal, Zweden en Finland. In geen van deze zaken is nog een beslissing genomen.

2.13. Op 18 januari 2016 heeft Actavis (thans Teva) een gecentraliseerde marktvergunning verkregen voor het in de handel brengen van Armisarte.

2.14. Bij brief van 13 april 2017 heeft Teva aan Lilly onder meer het volgende gemeld:

"We write to you in your capacity as owner of the Dutch part of European patent EP 1 313 508.

As you are aware, Actavis Group PTC ehf ("Actavis") holds a marketing authorization granted through the centralized procedure for the medicinal product Armisartó for the treatment of lung cancer (...). This letter pertains to the use of this marketing authorization in the Netherlands.

⁵ OLG München 18 mei 2017. 6 U 3039/16. Eli Lilly/ratiopharm

⁶ Procedimento cautelare

Teva Nederland B.V. ("Teva Nederland") takes the position that Armisarte® falls outside the scope of protection of the Dutch part of European patent EP 1 313 508. (...)

(...)

In an effort to be transparent and to open communication with you, we hereby inform you that Armisarte® will be listed in the so-called "G-Standaard" of Z-Index for May 2017 in name of Teva Pharma B.V. The G-Standaard for May 2017 will be published on Wednesday April 19, 2017.

In view of the above, we request a confirmation from you in writing ultimately by 19 April 2017 that Eli Lilly, (...) shall refrain from enforcing and relying upon the Dutch part of EP 1 313 508 in any way against Teva Nederland, Teva Pharma B.V. and Actavis in relation to the marketing of Armisarte® in the Netherlands and/or any customers, such as wholesale companies and/or pharmacists.

In the event that you would take the position that the marketing of Armisarte® does infringe the Dutch part of EP 1 313 508 and you intend to enforce this patent, i.e. the above requested confirmation is not provided, Teva Nederland considers it be in the interest of both parties to resolve the dispute about the non-infringement in an orderly and timely fashion, also offering the preliminary relief judge sufficient time to render a decision. Therefore, in that situation, Teva Nederland seeks a confirmation in writing ultimately by 19 April 2017 that you will initiate preliminary injunction proceedings (a so-called 'Kort Geding') in the Netherlands against Teva Nederland relying upon the Dutch part of EP 1 313 508 and that the parties will jointly approach the preliminary relief judge to arrange for a litigation scheme."

2.15. Lilly heeft in reactie een brief gestuurd waarin zij heeft aangegeven dat zij van mening is dat Armisarte onder de beschermingsomvang van EP 508 valt en dat zij al haar rechten voorbehoudt.

2.16. Teva heeft Armisarte laten opnemen in de zogenaamde G-standaard van juni 2017, die op 19 mei 2017 is gepubliceerd.

2.17. Teva heeft op enig moment na 1 juni 2017 Armisarte op de Nederlandse markt gebracht.

2.18. Lilly is inmiddels een bodemprocedure gestart tegen Teva, waarbij de VRO⁷-beschikking op 21 september 2017 is afgegeven. Volgens deze beschikking is Lilly gehouden uiterlijk 12 oktober 2017 de VRO-dagvaarding aan Teva te betekenen.

2.19. Gelijktijdig met deze zaak wordt heden uitspraak gedaan in het kort geding van Lilly tegen Fresenius Kabi.

3. Het geschil

3.1. Lilly vordert - samengevat - dat de voorzieningenrechter bij vonnis, uitvoerbaar bij voorraad,

⁷ Versneld Regime Octrooizaken

1. Teva zal bevelen iedere directe dan wel indirecte (betrokkenheid bij) inbreuk op EP 508 in Nederland te staken en gestaakt te houden, op straffe van verbeurte van een dwangsom van € 100.000,- voor iedere dag of gedeelte van een dag dat Teva het bevel geheel of gedeeltelijk niet nakomt of - ter keuze van Lilly - van € 100.000,- voor ieder inbreukmakend product of werkwijze waarmee Teva het bevel geheel of gedeeltelijk niet nakomt;
2. Teva zal bevelen iedere onrechtmatige handeling jegens Lilly te staken en gestaakt te houden, in het bijzonder door het direct of indirect bevorderen, faciliteren van, deelnemen aan en/of profiteren van de inbreuk op EP 508 in Nederland, op straffe van verbeurte van een dwangsom van € 100.000,- voor iedere dag of gedeelte van een dag dat Teva het bevel geheel of gedeeltelijk niet nakomt of - ter keuze van Lilly - van € 100.000,- voor ieder inbreukmakend product of werkwijze waarmee Teva het bevel geheel of gedeeltelijk niet nakomt;
3. Teva zal bevelen aan het adres van de advocaat van Lilly een door een onafhankelijke registeraccountant, met wie en met wiens kantoor Teva geen voorafgaande relatie heeft, een gecertificeerde volledige, correcte en verifieerbare opgave te doen van:
 - (a) de volledige namen en adressen van alle binnenlandse en buitenlandse afnemers waaraan Teva de inbreukmakende producten, of wezenlijke onderdelen daarvan, heeft geleverd, met een specificatie van de verkoopprijs en de hoeveelheid geleverde producten of wezenlijke onderdelen daarvan, alsmede de datum van levering;
 - (b) de volledige namen en adressen van alle binnenlandse en buitenlandse leveranciers van wie Teva de inbreukmakende producten of wezenlijke onderdelen daarvan heeft verkregen, met voor iedere leverancier een specificatie van de onderdelen, de koopprijs en het aantal geleverde producten, alsmede de datum van levering;
 - (c) het aantal van alle inbreukmakende producten die vervaardigd, gedistribueerd en/of in voorraad gehouden zijn door Teva;
 - (d) de door Teva genoten winst ten gevolge van de inbreukmakende handelingen, gespecificeerd per inbreukmakend product dat is verkocht en/of geleverd; een en ander gestaafd door middel van goed leesbare orders, orderbevestigingen, facturen en afschriften van andere in- en verkoopbescheiden en documentatie ter onderbouwing van eventuele aftrekposten van de op te geven omzet/winst;
4. Teva zal bevelen alle inbreukmakende producten die Teva heeft geleverd terug te nemen van al haar afnemers, niet zijnde eindgebruikers, onder restitutie van de betaalde koopprijs en vergoeding van de aan terugzending verbonden transportkosten;
5. Teva zal bevelen binnen 2 (twee) dagen na betekening van het in deze te wijzen vonnis, een rectificatiebrief te sturen op haar gebruikelijke briefpapier en in haar gebruikelijke lettertype, ondertekend door een statutair bevoegd vertegenwoordiger, naar al haar afnemers, met uitsluitend de volgende inhoud en onder toezending van een gelijktijdig afschrift van iedere rectificatiebrief met bewijs van verzending aan de advocaten van Lilly:

____ [datum]

Geachte ____ [naam geadresseerde]

RECTIFICATIE

*De Voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag heeft ons bij vonnis d.d. _____
[datum vonnis] bevolen u het volgende mede te delen:*

Wij hebben inbreuk gemaakt op het Europees octrooi EP 1 313 508 van Eli Lilly and Co. te Indianapolis, Indiana, Verenigde Staten, door inbreukmakende pemetrexed producten te verhandelen.

De Voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag heeft ons bevolen om met onmiddellijke ingang iedere inbreuk op dit octrooi, waaronder de vervaardiging en verhandeling van de inbreukmakende pemetrexed producten, onmiddellijk te staken en gestaakt te houden. Tevens heeft de Voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag ons bevolen om de reeds geleverde inbreukmakende pemetrexed producten terug te nemen en de koopprijs en transportkosten te vergoeden.

In het licht van het voorgaande mogen wij de inbreukmakende pemetrexed producten niet langer produceren en verhandelen zo lang het octrooi van kracht is. Wij hebben onze afnemers inmiddels verzocht om de door ons verkochte en/of geleverde inbreukmakende pemetrexed producten aan ons te retourneren.

Hoogachtend.

[gedaagde]

----- [handtekening]

----- [naam van een statutair bevoegd vertegenwoordiger]

dan wel een mededeling die de voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag in goede justitie vaststelt;

6. Teva zal bevelen binnen één (1) dag na betekening van het in deze te wijzen vonnis, het navolgende bericht op de homepage van haar website te plaatsen en geplaatst te houden, op een duidelijke en onmiddellijk zichtbare en leesbare wijze, in alle talen waarin de website beschikbaar is, met uitsluitend de volgende inhoud:

____ [datum]

Geachte _____ [naam geadresseerde].

RECTIFICATIE

*De Voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag heeft ons bij vonnis d.d. _____
[datum vonnis] bevolen u het volgende mede te delen:*

Wij hebben inbreuk gemaakt op het Europees octrooi EP 1 313 508 van Eli Lilly and Co. te Indianapolis, Indiana, Verenigde Staten, door inbreukmakende pemetrexed producten te verhandelen.

De Voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag heeft ons bevolen om met onmiddellijke ingang iedere inbreuk op dit octrooi, waaronder de vervaardiging en verhandeling van de inbreukmakende pemetrexed producten, onmiddellijk te staken en

gestaakt te houden. Tevens heeft de Voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag ons bevolen om de reeds geleverde inbreukmakende pemetrexed producten terug te nemen en de koopprijs en transportkosten te vergoeden.

In het licht van het voorgaande mogen wij de inbreukmakende pemetrexed producten niet langer produceren en verhandelen zo lang het octrooi van kracht is. Wij hebben onze afnemers inmiddels verzocht om de door ons verkochte en/of geleverde inbreukmakende pemetrexed producten aan ons te retourneren.

*Hoogachtend,
[gedaagde]*

----- [handtekening]

----- [naam van een statutair bevoegd vertegenwoordiger]

dan wel een mededeling die de voorzieningenrechter van de rechtbank te Den Haag in goede justitie vaststelt;

7. Teva zal veroordelen tot betaling van een onmiddellijk opeisbare dwangsom van € 100.000,- voor iedere overtreding door Teva van de onder 3 tot en met 6 genoemde bevelen, dan wel, zulks ter keuze van Lilly, voor iedere dag dat Teva in strijd mochten handelen met deze bevelen;
8. Teva zal veroordelen in de volledige kosten van deze procedure conform artikel 1019h Rv, te vermeerderen met de nakosten en wettelijke rente.

3.2. Ter onderbouwing van haar vordering in 3.1 onder 1 en de nevenvorderingen onder 3 tot en met 7 stelt Lilly dat met publicatie in de G-standaard en het feitelijk aanbieden op de markt van Armisarte door Teva directe dan wel indirecte inbreuk op EP 508 wordt gemaakt. Teva biedt Armisarte aan in een combinatietherapie met B12 voor de behandeling van tumorgroei bij een zoogdier, welke combinatietherapie als uitvinding door EP 508 wordt beschermd. Omdat Teva het rechtstreeks verkregen voortbrengsel van de werkwijze in Nederland gebruikt en op de markt brengt en verhandelt, met de wetenschap dat het voor de geoctrooieerde indicatie gebruikt gaat worden in combinatie met vitamine B12, is sprake van de fictieve vervaardigingsstap (benodigd nu EP 508 een Swiss-type claim betreft). Daarmee is aan alle vereisten voor directe inbreuk voldaan. Nu de werkzame stof pemetrexed is, maakt het geen verschil of het gaat om pemetrexed dinatrium of pemetrexed dizuur zodat Teva letterlijke inbreuk maakt. Als dat niet het geval is, dan maakt Teva directe inbreuk door equivalentie. De oplossing van zowel de zout- als zuurvorm van pemetrexed in een zout- of glucoseoplossing voor infusie resulteert in het werkzame pemetrexed, namelijk het pemetrexed anion. De verschillen in hulpstoffen van Armisarte ten opzichte van Alimta hebben evenmin invloed op de werkzaamheid. Daarmee is het geneesmiddel Armisarte equivalent aan een geneesmiddel dat pemetrexed dinatrium bevat. Teva maakt daarnaast indirecte inbreuk op het octrooi, daar zij wezenlijke bestanddelen levert voor de toepassing van de geoctrooieerde uitvinding, pemetrexed dinatrium althans een equivalent daarvan, evenals productie/toedieningsinstructies aan andere personen dan degenen die bevoegd zijn om de uitvinding in Nederland toe te passen. Subsidiar stelt Lilly dat Teva directe dan wel indirecte inbreuk maakt op conclusies 12-14 van EP 508.

3.3. Meer subsidiair stelt Lilly - ter onderbouwing van haar vordering in 3.1 onder 2 (en de nevenvorderingen) - dat Teva onrechtmatig handelt, nu zij weet dat haar genererieke geneesmiddel in combinatie met vitamine B12 wordt toegepast voor een geoctrooieerde indicatie.

3.4. Teva voert verweer.

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

4. De beoordeling

Bevoegdheid

4.1. De rechtbank komt op grond van het bepaalde in artikel 4 jo. 24 lid 4 EEX II-Vo⁸ internationale (bodem)bevoegdheid toe om van de vorderingen van Lilly kennis te nemen. Gelet daarop is de voorzieningenrechter bevoegd voorlopige maatregelen te treffen. De relatieve bevoegdheid volgt uit artikel 80 lid 2 onder a Rijksoctrooiwet 1995. De bevoegdheid is overigens niet bestreden.

Spoedeisend belang

4.2. Gezien de gestelde inbreuk op haar octrooi, heeft Lilly een spoedeisend belang bij het gevorderde. Dit spoedeisende belang is evenmin bestreden. Wel heeft Teva betoogd dat de drempel voor toewijzing relatief hoog dient te worden gelegd omdat de (spoedeisende) belangenafweging in haar voordeel dient uit te pakken nu zij al geruime tijd op de markt is, hetgeen door Lilly is bestreden, althans waarvan zij stelt geen weet te hebben gehad.

4.3. De voorzieningenrechter begrijpt dat het vermarkten van Armisarte vrij kort geleden is begonnen, volgens Teva vanaf 1 juni 2017. Met Teva is aan te nemen dat daardoor deze zaak anders ligt dan de kwestie Lilly/Sandoz⁹, waarbij het product nog niet op de markt was. Verder valt op dat Lilly voortvarender had kunnen optreden. Zij had immers de plaatsing door Teva van haar product op de G-standaard op 19 mei 2017 reeds kunnen aangrijpen om Teva aan te spreken op inbreuk (vgl. HR Pharmachemie/Glaxo¹⁰), althans kunnen betogen dat daarvan voldoende dreiging uitgaat om een verbod in kort geding te vragen. Dat geldt temeer nu Teva al bij brief van 13 april 2017 (zie onder 2.14) heeft aangekondigd dat zij Armisarte wilde gaan verhandelen en om een verklaring van niet inbreuk heeft verzocht. Het verweer van Lilly dat zij pas in juli 2017 op de hoogte was van de daadwerkelijke verhandeling door Teva snijdt enig maar, gelet op het voorgaande toch onvoldoende, hout. Al met al moet de conclusie zijn dat de lat voor toewijzing van de gevraagde voorziening hoger ligt dan wanneer er nog geen product op de markt zou zijn geweest zoals in eerder genoemde zaak van Lilly/Sandoz. De zaak is echter bepaald weer niet vergelijkbaar met de situatie dat de beweerde inbreukmaker al langere tijd op de markt is; Amisarte is immers nog maar zeer kort op de markt.

⁸ 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

⁹ Vzv Den Haag 1 maart 2017. IEF 16625; ECLI:NL:RBDFA:2017:1907

¹⁰ HR 22 juni 2012. ECLI:NL:HR: BW4006. IER 2012 59

Inbreuk op het octrooi

4.4. De voorzieningenrechter is voorshands van oordeel dat sprake is van inbreuk op het octrooi. Hiertoe is het volgende redengevend.

4.5. Bij de beoordeling van de vraag of sprake is van inbreuk wordt het volgende vooropgesteld.¹¹

4.5.1. Artikel 69 lid 1 EO¹² houdt in dat de beschermingsomvang van een octrooi wordt bepaald door de conclusies van het octrooischrift, waarbij de beschrijving en de tekeningen dienen tot uitleg van die conclusies.

4.5.2. Artikel 1 van het bij artikel 69 EO¹³ behorende uitlegprotocol (hierna: het Protocol) luidt:

“Artikel 69 mag niet worden uitgelegd in de zin als zou de beschermingsomvang van het Europees octrooi worden bepaald door de letterlijke tekst van de conclusies en als zouden de beschrijving en de tekeningen alleen maar mogen dienen om de onduidelijkheden welke in de conclusies zouden kunnen voorkomen op te heffen. Het mag evenmin worden uitgelegd in die zin, als zouden de conclusies alleen als richtlijn dienen en als zou de bescherming zich ook mogen uitstrekken tot datgene wat de octrooihouder, naar het oordeel van de deskundige die de beschrijving en de tekeningen bestudeert, heeft willen beschermen. De uitleg moet daarentegen tussen deze twee uitersten het midden houden, waarbij zowel een redelijke bescherming aan de aanvrager als een redelijke rechtszekerheid aan derden wordt geboden.”

4.5.3. In overeenstemming met deze uitlegregel van het Protocol heeft de Hoge Raad de in zijn eerdere uitspraken gebezigde formuleringen “hetgeen voor de uitvinding waarvan de bescherming wordt ingeroepen, wezenlijk is”, onderscheidenlijk “de achter de woorden van die conclusies liggende uitvindingsgedachte” bestempeld als gezichtspunt, tegenover de letterlijke tekst van de conclusies (de “uitersten” in de woorden van het Protocol).¹³ Daarbij dient het achterhalen van de achter de woorden van de conclusies liggende uitvindingsgedachte ertoe een uitsluitend op de letterlijke betekenis van de bewoordingen gegronde en daarom voor een redelijke bescherming van de octrooihouder wellicht te beperkte of onnodig ruime uitleg te vermijden.¹⁴ De beschrijving en de tekeningen vormen in dat kader een belangrijke bron.

4.5.4. Van de beschrijving maakt onderdeel uit een weergave van de stand van de techniek die de aanvrager als nuttig beschouwt voor het begrijpen van de uitvinding (regel 42 van het uitvoeringsreglement bij het EO¹⁵). Ook niet in de beschrijving genoemde stand van de techniek kan van belang zijn. Bij de uitleg van een octrooi is immers leidend het perspectief van de gemiddelde vakman met zijn kennis van de stand van de techniek.

¹¹ Vergelijk HR 4 april 2014, ECLI:NL:HR:2014:816 (Medinol / Abbott), zie met name r.o. 3.4.1-3.5.2

¹² Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien (Europees Octrooiverdrag)

¹³ HR 7 september 2007, ECLI:NL:HR:2007:BA3522 (Lely Enterprises / Deleval c.s.) en HR 25 mei 2012, ECLI:NL:HR:2012:BV3680 (AGA Medical / Occlutech)

¹⁴ HR 13 januari 1995, ECLI:NL:HR:1995:ZC1609 (Ciba Geigy / Oté Optics)

4.5.5. Hierbij geldt voorts dat de letterlijke tekst van de conclusies in het kader van het bepalen van de beschermingsomvang van een octrooi niet steeds zal prevaleren. Artikel 1 Protocol stelt immers nu juist buiten twijfel dat de beschermingsomvang van het Europees octrooi niet uitsluitend wordt bepaald door de letterlijke tekst van de conclusies en dat artikel 69 EOVO evenmin zo moet worden uitgelegd dat de beschrijving en de tekeningen alleen maar mogen dienen om eventuele onduidelijkheden in de conclusies op te heffen.

4.5.6. Aangaande de te hanteren peildatum voor de beoordeling van inbreuk geldt het volgende. Onderscheiden dient te worden enerzijds de vraag naar de uitleg van het octrooi met het oog op de vaststelling van de beschermingsomvang daarvan en anderzijds de daarop volgende vraag of een voortbrengsel (of in voorkomend geval: werkwijze) onder de aldus vastgestelde beschermingsomvang valt.

4.5.7. In het kader van eerstgenoemde vraag kunnen diverse gezichtspunten een rol spelen. Een daarvan is de achter de woorden van de conclusies liggende uitvindingsgedachte (zie hiervoor in 4.5.3). Bij het achterhalen daarvan moet het perspectief van de gemiddelde vakman en diens kennis van de stand van de techniek op de aanvraag- of prioriteitsdatum richtinggevend worden geacht. Het gaat dan immers om de vaststelling van hetgeen het octrooi toevoegt aan de stand van de techniek. Dat, zoals uit de rechtspraak van de Hoge Raad blijkt, bij de beantwoording van deze vraag onder omstandigheden ook betekenis kan worden gehecht aan gegevens uit het - van na de aanvraag- of prioriteitsdatum daterende - verleningsdossier, doet aan dit uitgangspunt niet af.

4.5.8. In het kader van de daarop volgende inbreukvraag kan daarentegen mede betekenis worden gehecht aan de kennis van de gemiddelde vakman ten tijde van de beweerde inbreuk, in het bijzonder waar het erom gaat of sprake is van equivalente elementen (vergelijk artikel 2 van het Protocol).

4.6. Het voorgaande op deze zaak toegepast, komt de voorzieningenrechter tot het volgende voorlopige oordeel.

4.6.1. Het octrooi ziet op het gebruik van de combinatie van het pemetrexed anion met vitamine B12, dat zorgt voor vermindering van de schadelijke bijwerkingen als gevolg van de toxiciteit van het anion (zie 2.6 onder [0005] - [0010]). Hoewel conclusie 1 van het zogenaamde Swiss-type is en zo - vanwege de uitsluitingen van octrooierbaarheid - ziet op gebruik van pemetrexed dinatrium tijdens de vervaardiging van het geneesmiddel, ziet de werkelijke uitvinding daar vanzelfsprekend niet op. Voor zover Teva derhalve beoogt te bepleiten dat het octrooi gaat over de vervaardiging van een product, is dat naar de letter van conclusie 1 misschien juist maar zal een gemiddelde vakman na lezing van beschrijving en conclusies en met wetenschap van de juridische reden voor het type conclusie, onderkennen dat het naar de kern om de vermindering van de bijwerkingen van het pemetrexed (anion) gaat door toevoeging van vitamine B12 en dat de in het octrooi neergelegde uitvinding met de wijze van vervaardiging van het geneesmiddel niets van doen heeft. Van belang is voorts dat die vakman zal onderkennen dat het er niet werkelijk toe doet hoe het anion in de bloedbaan van de patiënt komt omdat de uitvinding nu juist gaat over toevoeging van vitamine B12 aan de al bestaande therapie met pemetrexed(anion).¹⁵ De nieuwheid en inventiviteit van conclusie 1 is niet bestreden.

¹⁵ Vgl. Hof Den Haag, 16 februari 2016, ECLI:NL:GHDHA:2016:339 (Rosuvastatine), r.o. 5.14, slot

4.6.2. In het verlengde van het voorgaande, wijst de billijke bescherming van de octrooihouder Lilly, in de richting dat het verschil dinatrium of dizuur er niet toe mag doen. Een letterlijke lezing van de conclusies maakt omzeiling van het octrooi (welhaast kinderlijk) eenvoudig, terwijl niettemin van de uitvinding gebruik wordt gemaakt. Aan het product van Teva wordt immers vitamine B12 toegevoegd omdat daarmee de toxiciteit wordt verminderd van het werkzame bestanddeel, het anion.

4.6.3. De voorzieningenrechter onderkent dat de redelijke rechtszekerheid van derden mogelijk een andere kant op wijst. Teva stelt op zich terecht - kort gezegd - dat de conclusies heel duidelijk (en uitsluitend) pemetrexed dinatrium noemen. Een derde die onderzoekt of hij mogelijk met het pemetrexed dizuur inbreuk zou maken op het octrooi zou zo in eerste instantie inderdaad kunnen denken dat hij vrij loopt. Bij deugdelijke bestudering zal die derde als gemiddelde vakman uit het octrooi echter tevens opmaken dat de uitvinding in het octrooi werkelijk ziet op de voordelige toevoeging van vitamine B12 aan de al bekende therapie met pemetrexed. Onbetwist is voorts dat hij zal weten dat het daarbij in het lichaam gaat om de werking van het pemetrexed anion, het anion dat in vrije vorm ontstaat na oplossing van om het even het dinatrium of het dizuur (zie ook de EPAR pagina 10, r.o. 2.11.1: "*Pemetrexed Actavis 25 mg/ml - Concentrate for solution for infusion contains the same active substance as the reference product Alimta. It has an identical content of active substance per vial (as pemetrexed free base) as the reference product Alimta*"). Daarbij komt dat de derde weet dat hij in beginsel niet mag uitgaan van een letterlijke lezing van een conclusie omdat dit volgens het Protocol bij artikel 69 EOv als een te vermijden uiterste wordt gezien.

4.6.4. De door Teva aangevoerde omstandigheden dat in (de conclusies van) het octrooi enkel gesproken wordt over pemetrexed dinatrium en dat de veiligheid en werkzaamheid van de verschillende zouten onvoorspelbaar zijn, maken het voorgaande niet anders. Er is in het octrooi immers geen sprake van bijvoorbeeld een zoutonderzoek, waaruit de gemiddelde vakman mogelijk zou kunnen concluderen dat het specifieke dinatriumzout het onderwerp van de uitvinding betrof. Om dezelfde reden zal de gemiddelde vakman ook niet op een andere gedachte over de onderliggende uitvinding worden gebracht omdat van sommige andere aspecten van de formulering wel generalisaties zijn te vinden in het octrooi wat betreft de dosering ([0027] "*(...) and therefore the above dosage ranges are not intended to limit the scope of the invention in any way*"), vitamine B12 "*or a pharmaceutical derivative thereof*" (zie onder meer conclusie 1) en folic binding protein binding agent ("*or a physiologically available salt or ester thereof*" (conclusie 2).

4.6.5. Integendeel, uit de beschrijving van het octrooi blijkt evenzeer (zie paragrafen [0002]-[0009] en [0022]) dat de voordelige toevoeging van vitamine B12 ook geldt voor andere antifolaten. Veelzeggend is paragraaf [0005]:

"Surprisingly and unexpectedly, we have now discovered that certain toxic effects such as mortality and nonhematologic events, such as skin rashes and fatigue, caused by antifolates, as a class, can be significantly reduced by the presence of a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12, without adversely affecting therapeutic efficacy. The present invention thus generally relates to a use in the manufacture of a medicament for improving the therapeutic utility of antifolate drugs by administering to the host undergoing treatment with a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12. We have discovered that increased levels of methylmalonic acid is a predictor of toxic events in patients that receive

an antifolate drug and that treatment for the increased methylmalonic acid, such as treatment with vitamin B12, reduces mortality and nonhematologic events, such as skin rashes and fatigue events previously associated with the antifolate drugs. Thus, the present invention generally relates to a use in the manufacture of a medicament for reducing the toxicity associated with the administration of an antifolate to a mammal by administering to said mammal an effective amount of said antifolate in combination with a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12."

Waar in de beschrijving van het octrooi onmiskenbaar al een uitstap naar voordelige toevoeging van vitamine B12 aan andere antifolaten is gemaakt, zal een gemiddelde vakman zonder meer begrijpen dat als in paragraaf [0010] en de conclusies wordt ingezoomd op pemetrexed de keuze voor het dinatriumzout van verregaand ondergeschikt belang is.

4.6.6. Bovendien dient 'due account' aan equivalenten te worden gegeven zoals artikel 2 van het uitlegprotocol van artikel 69 EOv voorschrijft en waarop Lilly zich beroept. Het is niet in geschil tussen partijen dat het pemetrexed dizuur (met trometamol, watervrij citroenzuur en methionine) van Teva technisch equivalent is aan het dinatriumzout. Dat verbaast ook niet omdat het bij beide producten het pemetrexed anion is dat in het lichaam werkzaam is voor de geclaimde indicatie. Bovendien voert Teva in de procedure voor de marktvergunning aan dat haar product qua veiligheid en effectiviteit gelijkwaardig is aan pemetrexed dinatrium (zie EPAR, pagina 26:

"Pemetrexed 25 mg/mL concentrate for solution for infusion contains the same active substance as the reference product Alimta, but conjugated to a different salt (tromethamine salt instead of sodium salt).

In order to support the application, Actavis has conducted comparative pharmaceutical studies designed to demonstrate that the change in formulation and existing difference in excipients and the tromethamine salt used do not impact in any way the safety and efficacy of the product."). Hier is bovendien zelfs te lezen dat het werkzame bestanddeel hetzelfde is (zie ook de andere citaten in r.o. 2.11). Het is juist het gebruik van de combinatie van dat anion met vitamine B12 die zorgt voor vermindering van de schadelijke bijwerkingen van het geneesmiddel pemetrexed (i.e. het anion) als gevolg van toxiciteit en dát is als gezegd het onderwerp van het octrooi.

4.6.7. Teva betoogt voorts dat de verleningsgeschiedenis de derde op het spoor van een letterlijke lezing zal zetten. Zij beroept zich erop dat de conclusies van het octrooi door Lilly zijn beperkt omdat de examiner van het EOB van oordeel was dat de ruimere conclusie (alleen 'pemetrexed' dus zonder de toevoeging dinatrium) toegevoegde materie betrof ten opzichte van de aanvraag waarin van het antifolaat pemetrexed enkel het dinatriumzout was genoemd. Dat verweer acht de voorzieningenrechter niet overtuigend. Zoals Lilly terecht heeft aangevoerd is de vraag naar toegevoegde materie (disclosure-test of "gold standard") een vraag die duidelijk is te onderscheiden van die naar beschermingsomvang en eventuele equivalentie.¹⁶ Volgens vaste rechtspraak (van de technische kamers van beroep) van het EOB vormen technische equivalenten die niet duidelijk en ondubbelzinnig uit de aanvraag zijn af te leiden immers toegevoegde materie. Bovendien zou dan geen recht worden gedaan aan de bescherming van equivalenten volgens artikel 2 van het uitlegprotocol, waarvoor volgens de Hoge Raad ook naar de vakkennis op het moment van inbreuk kan worden

¹⁶ Zie het Case Law Book of the Boards of Appeal EPO. 8e editie, juli 2016, pagina 437 en T0673/89.

gekeken (zie r.o. 4.5.8), terwijl bij de vraag naar toegevoegde materie slechts de vakkennis ten tijde van de aanvraag telt. Bij het bereiken van deze conclusie vindt de voorzieningenrechter steun bij AG Van Peurse¹⁷, het UKSC¹⁸ (zie onder 2.12.3), het Duitse Bundesgerichtshof¹⁹ (vergelijk onder 2.12.6) en het gerechtshof Den Haag inzake Medinol/Cordis²⁰. De feiten in het bodemvonnis van deze rechtbank in de zaak Bayer/Sandoz²¹ (alsmede die in het kort geding arrest dat onderwerp was van cassatie maar daar was r.o. 5.7 geen dragende overweging, aldus de HR²²) lagen dusdanig anders dat in overweging 4.33²³ geen voldoende relevant precedent is te vinden voor deze zaak. Daar bepleitte octrooihouder Bayer immers een “nog ruimer bereik”, namelijk niet alleen tot de door bij het EOB beoogde, maar als toegevoegde materie bestempelde uitbreiding tot alle (Lewis)zuren maar ook tot de door Sandoz gebruikte (zwakke) base. De voorzieningenrechter behoeft in dit licht niet in te gaan op de door Teva opgeworpen vraag of Lilly bij het EOB meer haar best had moeten doen door het bepleiten van een toevoeging als “of vergelijkbaar farmaceutisch aanvaardbaar zout” en/of het instellen van beroep tegen de beoordeling door de examiner.

4.6.8. Zelfs echter als de derde kennis neemt van het verleningsdossier en de correspondentie over toegevoegde materie relevant zou achten, is daaruit in geen geval een goede grond voor afstand van bescherming op te maken. Duidelijk is daaruit immers dat Lilly juist ruimere bescherming wenste. De omstandigheid dat Lilly van de beslissing van de examiner, die daar als gezegd een stokje voor stak, niet in beroep is gegaan noch een andere formulering heeft geprobeerd, maakt niet dat een derde zou begrijpen dat Lilly als een blad aan de boom zou zijn gekeerd en nu zelfs geen bescherming van andere zouten of het dizuur meer wilde.

4.7. Alle gezichtspunten afwegende, is de voorzieningenrechter van oordeel dat sprake is van inbreuk op het octrooi. Anders dan Teva heeft bepleit, is hierbij geenszins sprake van een teruggang naar de verlaten leer van het wezen. Dat zou het mogelijk wel worden indien bijvoorbeeld zou worden geoordeeld dat de conclusie zich ook zou uitstrekken tot toevoeging van vitamine B12 aan andere antifolaten (zoals [0005] in de beschrijving suggereert). Het gaat in deze zaak echter om een naar voorshands oordeel irrelevante variatie op de letterlijke tekst van de conclusies van het octrooi. Als hiervoor overwogen is het bovendien juist Teva die in feite de verboden letterlijke lezing van de conclusies voorstaat en uit het oog verliest dat de octrooihouder ook een billijke bescherming toekomt, terwijl een derde weet dat de door hem beoogde variatie irrelevant is voor de werking van de uitvinding (bij zowel pemetrexed dinatrium als bij het dizuur, al dan niet voorzien van trometamol, watervrij citroenzuur en methionine, zorgt het pemetrexed anion voor de werkzaamheid maar tegelijkertijd ook voor de toxiciteit die dient te worden verminderd met behulp van de geoctrooierde toepassing van vitamine B12).

¹⁷ Conclusie AG Van Peurse bij HR 5 februari 2016. ECLI:NL:PHR:2015:2200 (Bayer/Sandoz). nr. 3.23 en voetnoot 105

¹⁸ UKSC 12 juli 2017. *Eli Lilly v Actavis UK* [2017] UKSC 48. r.o. 76-91

¹⁹ BGH 14 juni 2016. *Eli Lilly v Actavis X ZR 29/15*. r.o. 68

²⁰ Gerechtshof Den Haag 3 juli 2003. ECLI:NL:GHSGR:2003:AH9364 (Medinol/Cordis)

²¹ Rechtbank Den Haag. 23 juli 2014. ECLI:NL:RBDHA:2014:9417

²² HR 5 februari 2016. ECLI:NL:HR:2016:196 (Bayer/Sandoz). r.o. 3.4.4

²³ De voorzieningenrechter laat overigens de vraag in het midden of deze overweging in het vonnis dragend is

4.8. De voorzieningenrechter weet zich met zijn oordeel dat van inbreuk sprake is, gesteund door een aantal belangrijke buitenlandse rechters in het Verenigd Koninkrijk (zie onder 2.12.3 de uitspraak van het UKSC) en in Duitsland (in de beslissing van het BGH onder 2.12.6 is misschien nog niet het laatste woord over de zaak gezegd maar het Oberlandesgericht München (zie 2.12.8) heeft nadien wel tot inbreuk beslist). Sommige andere buitenlandse rechters²⁴ hebben echter geen inbreuk aangenomen. Dit heeft vooral te maken met een andere waardering van het verleningsdossier en hoe strikt men aan de precieze bewoordingen van de conclusie vasthoudt. Deze uiteenlopende beslissingen onderstrepen overigens eens te meer de wenselijkheid van het Eengemaakt Octrooigerecht (UPC), waarbij tot één gemeenschappelijk oordeel voor een zeer groot aantal landen in Europa kan worden gekomen.²⁵

De vorderingen

4.9. Het voorgaande betekent dat de voorzieningenrechter het door Lilly (in 3.1 onder 1) gevorderde verbod met betrekking tot de directe inbreuk op het octrooi zal toewijzen, waarbij de dwangsommen zullen worden gemaximeerd op € 5.000.000,-. De aan Teva te gunnen termijn voor nakoming zal de voorzieningenrechter op twee weken bepalen. Bij deze stand van zaken valt niet in te zien welk belang Lilly heeft bij beoordeling van de vraag of (tevens) sprake is van indirecte inbreuk zodat dit zal worden afgewezen. De door Lilly gewenste uitbreiding van het verbod naar “betrokkenheid bij” wordt geweigerd ter voorkoming van executieproblemen omdat dit onvoldoende duidelijk is

4.10. De in 3.1 onder 3 gevorderde opgave komt voor toewijzing in aanmerking, voor zover de vorderingen zien op de hoeveelheid (wezenlijke onderdelen voor vervaardiging van) Armisarte die Teva heeft ingekocht, verkocht en nog in voorraad heeft, nu ook deze opgave er toe dient verdere (dreigende) inbreuken te beëindigen of te voorkomen. Daarbij kan in de onderhavige procedure de vordering met betrekking tot afnemers enkel worden toegewezen ten aanzien van Nederlandse afnemers. Dat Lilly de bodemprocedure niet zou kunnen afwachten voor wat betreft ontvangst van de gegevens voor haar schadeberekening, heeft zij niet aannemelijk gemaakt, waarmee dat deel van de vorderingen spoedeisend belang mist. Dat de opgave vergezeld moet gaan van een verklaring van een onafhankelijke registeraccountant zal worden afgewezen omdat een dergelijke verklaring volgens vaste jurisprudentie niet mogelijk is en bovendien de spoedeisendheid daarvan niet is in te zien. De te verstrekken opgave zal met de in 3.1 onder 7 gevorderde dwangsom worden versterkt, waarbij de dwangsommen zullen worden gematigd en gemaximeerd op € 1.000.000,-.

4.11. De door Lilly in 3.1 onder 4 gevorderde recall zal worden afgewezen. De overgang van Armisarte naar Alimta dient voor patiënten (en daarmee voor ziekenhuizen) zonder problemen te geschieden. Daarbij past geen recall.

²⁴ De uitspraak van het OLG Düsseldorf (welk oordeel als gezegd is gecasseerd door de BGH), de aan de beslissing van het UKSC voorafgaande uitspraken in het Verenigd Koninkrijk van Arnold J en Floyd J, het Handelsgericht Wien, het Zwitserse Bundespatentgericht en recent de Milanese rechter.

²⁵ Het zou spijtig zijn als overigens de Brexit ertoe zou leiden dat het Verenigd Koninkrijk met haar internationaal geëerde en ter zake kundige rechters niet (meer) mee zal doen.

4.12. De in 3.1 onder 5 en 6 gevorderde rectificatie zal eveneens worden afgewezen, nu Lilly daarbij onvoldoende belang heeft. Lilly is kennelijk gewoon de markt eigenstandig te informeren ingeval van inbreuk door generieke producenten zoals Teva.

Proceskosten en 1019i Rv

4.13. Teva zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten. Deze zijn te begroten volgens 1019h Rv. Lilly heeft als kosten opgevoerd een bedrag van € 128.234,16 exclusief BTW (en inclusief kosten voor de dagvaarding). Tegen de hoogte van de door Lilly opgevoerde kosten is door Teva geen bezwaar gemaakt. De kosten aan de zijde van Lilly worden daarom begroot op € 128.234,16, vermeerderd met het griffierecht (waarvan de voorzieningenrechter aanneemt op basis van de overgelegde specificaties dat het niet in het totaal begrepen is) van € 618,-, derhalve in totaal € 128.852,16, te vermeerderen met de gevorderde wettelijke rente.

4.14. Voor veroordeling in de gevorderde nakosten bestaat geen grond, nu de kostenveroordeling ook voor deze nakosten een executoriale titel oplevert.²⁶

4.15. De redelijke termijn van artikel 1019i Rv zal zekerheidshalve worden bepaald op zes maanden na heden, nu de door Lilly aangekondigde VRO-procedure nog niet is aangebracht en de aanhangigheid van de bodemzaak op de voet van artikel 125 lid 5 Rv zou kunnen vervallen indien de zaak niet tijdig wordt aangebracht.

5. De beslissing

De voorzieningenrechter

5.1. beveelt Teva om binnen twee weken na betekening iedere directe inbreuk op EP 1 313 508 in Nederland te staken en gestaakt te houden, zulks op straffe van verbeurte van een dwangsom van € 100.000,- voor iedere dag of gedeelte van een dag dat Teva het bevel niet nakomt of - ter vrije keuze van Lilly - van € 10.000,- voor ieder product of werkwijze waarmee Teva het bevel niet nakomt, met een maximum van € 5.000.000,-;

5.2. beveelt Teva om binnen zeven dagen na betekening aan het adres van de advocaat van Lilly opgave te doen van:

- (a) de volledige namen en adressen van alle Nederlandse afnemers waaraan Teva Armisarte, of wezenlijke onderdelen daarvan, heeft geleverd;
- (b) de volledige namen en adressen van alle binnenlandse en buitenlandse leveranciers van wie Teva Armisarte of wezenlijke onderdelen daarvan heeft verkregen;
- (c) het aantal van alle Armisarte producten die vervaardigd, gedistribueerd en/of in voorraad gehouden zijn door Teva;

5.3. bepaalt dat Teva een dwangsom verbeurt van € 100.000,- per overtreding van het in 5.2 opgelegde gebod, of - ter vrije keuze van Lilly - van € 10.000,- voor ieder dag(deel) dat Teva niet voldoet aan het in 5.2 opgelegde gebod, in beide gevallen met een maximum van € 1.000.000,-;

²⁶ HR 19 maart 2010. ECLI:NL:HR:2010:BL1116. NJ 2011. 237

5.4. veroordeelt Teva in de proceskosten, tot dusver aan de zijde van Lilly begroot op € 128.852,16, één en ander te voldoen binnen veertien dagen na betekening en - voor het geval voldoening van de kosten niet binnen de gestelde termijn plaatsvindt - te vermeerderen met de wettelijke rente over de kosten te rekenen vanaf bedoelde termijn voor voldoening tot aan de dag der algehele voldoening;

5.5. verklaart dit vonnis tot zover uitvoerbaar bij voorraad;

5.6. bepaalt de termijn bedoeld in artikel 1019i Rv op zes maanden na heden;

5.7. wijst af het meer of anders gevorderde.

Dit vonnis is gewezen door mr. E.F. Brinkman en in het openbaar uitgesproken op 24 oktober 2017.

