vonnis

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel – voorzieningenrechter

zaaknummer / rolnummer: C/09/439326 / KG ZA 13-295

Vonnis in kort geding van 17 april 2013

in de zaak van

1. de vennootschap naar vreemd recht
   THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED,
   gevestigd te Greenford, Middlesex, Verenigd Koninkrijk,
2. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
   GLAXOSMITHKLINE B.V.,
   gevestigd te Zeist,

eiseressen,
advocaat: mr. S. Dack, barrister / geregistreerd EU-advocaat te Amsterdam,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
MYLAN B.V.,
statutair gevestigd te Amsterdam en kantoorhoudende te Bunschoten,
gedaagde,
advocaat: mr. T.F.W. Overdijk te Amsterdam.

Partijen zullen hierna GSK en Mylan genoemd worden. Voor GSK is opgetreden de advocaat voornoemd en mw. mr. J.M.J.A. Krens, advocaat te Amsterdam. Voor Mylan is de zaak behandeld door de advocaat voornoemd en mr. A.A.M. Reijns, advocaat te Amsterdam, met bijstand van mw. mr. ir. D.E. Hesselink, Europees octrooigemachtigde.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:
- de dagvaarding van 20 maart 2013;
- de producties 1 tot en met 28 zijdens GSK;
- de producties 1 tot en met 10 zijdens Mylan;
- de e-mail van mr. Krens aan de voorzieningenrechter van 27 maart 2013 waarbij wordt aangegeven dat partijen overeenstemming hebben bereikt over de kosten van dit geding;
- de mondelinge behandeling op 28 maart 2013;
- de pleitnota van GSK met bijlage;
- de pleitnota van Mylan;
- het proces-verbaal van de mondelinge behandeling.

1.2. Na verder debat heeft de voorzieningenrechter ter zitting mondeling vonnis gewezen. Het sub A.1 van het petitum van de dagvaarding van 20 maart 2013 gevorderde

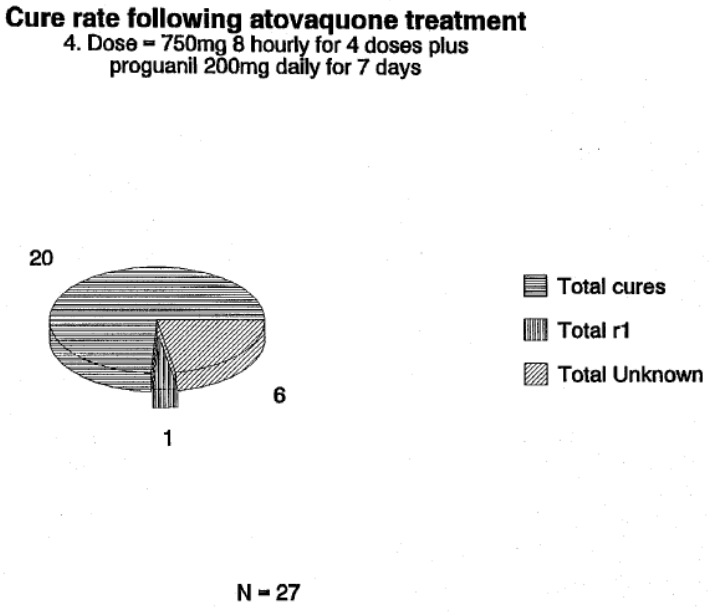
(verbod voor de duur van dit geding totdat schriftelijk vonnis wordt gewezen) is daarbij afgewezen. Iedere verdere beslissing is aangehouden.

1.3. Ten slotte is vonnis bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Eiseressen maken beide deel uit van het GlaxoSmithKline-concern van farmaceutische ondernemingen. Eiseres sub 1, The Wellcome Foundation Limited, is houdster van Europees octrooi 0 670 719 B1 (hierna: EP 719 of het octrooi) voor een *'Combination of atovaquone with proguanil for the treatment of protozoal infections'* (in de Nederlandse vertaling: *'Combinatie van atovaquon met proguanil voor de behandeling van protozoën infecties')*, op een aanvrage van 25 november 1993 verleend op 5 april 2000. Het octrooi doet een beroep op voorrang op basis van de Britse octrooiaanvrage GB 9224739 van 26 november 1992. Tegen de verlening van EP 917 is geen oppositie ingesteld. Het octrooi designeert onder meer Nederland. EP 719 expireert op 24 november 2013. Eiseres sub 2, GlaxoSmithKline B.V., brengt onder de naam Malarone een antimalariamiddel volgens EP 719 op de Nederlandse markt.

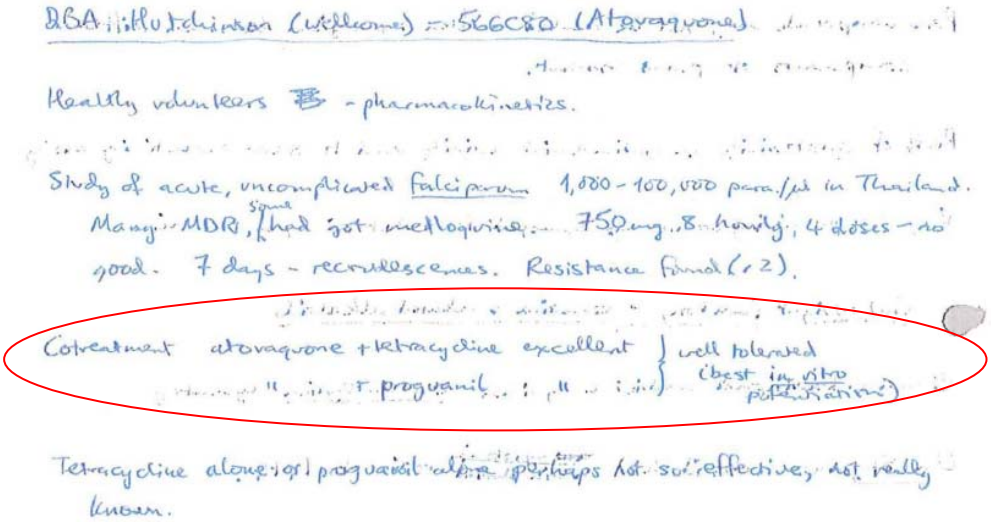
2.2. Een belangrijke protozoëninfectie waartegen de in EP 719 geoctrooieerde uitvinding zich richt is malaria. Een van de uitvinders van EP 719, Dr. David Hutchinson (hierna: Hutchinson), heeft ter gelegenheid van de '*Fourth annual malaria meeting'* van de *British Society for Parasitology*, gehouden te Londen op 13 en 14 februari 1992, derhalve vóór de prioriteitsdatum van EP 719, een presentatie gegeven over een onderzoek naar malariabestrijding. Daarbij is gebruik gemaakt van dia's. Het hieronder weergegeven diagram is toen getoond als dia 10.



2.3. Een van de als toehoorder aanwezige personen bij de presentatie van Hutchinson was professor Agnus Bell (hierna ook: Bell). In de Engelse procedure (zie 2.14. hierna) heeft hij onder meer het volgende verklaard:

> I have no independent recollection of Dr Hutchinson's presentation on "Evaluation of the hydroxynapthoquinone, 566C80, in the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria" but I have read my contemporaneous note and been shown the slides and the notes from which he spoke. My notes do not include any information about the chemistry of atovaquone, which may be because I had come across the drug before (under the name 566C80) and was not interested in the chemical detail and/or because chemistry was covered only briefly. I am confident that Dr Hutchinson described cotreatment of atovaquone with tetracycline or proguanil as being "excellent" and "well tolerated". Likewise my reference to tetracycline and proguanil having the "best in vitro potentiation" would have been what Dr Hutchinson said. I cannot be sure but my note that "Tetracycline alone or proguanil alone perhaps not so effective, not really known" may have been Dr Hutchinson's response to a question from the audience.

Bell maakte de volgende handgeschreven notities:



2.4. *R&D Drug News* publiceerde op 24 februari 1992 de hieronder weergegeven korte samenvatting van de presentatie van Hutchinson.

> 13 to 14 February, Wellcome gave details of **phase** II trials it is conducting in Thailand with **atovaquone** (BW A566C, BW 566C80, 566C80), co-administered with tetracycline or **proguanil**. The generic name **atovaquone** was revealed at the conference.
>
> It appears that **atovaquone**/tetracycline and **atovaquone /proguanil** combination therapy overcomes the problem of recrudescence encountered in previous trials using **atovaquone** alone.
>
> In recent trials, radical cures were achieved in all 25 patients given **atovaquone** with tetracycline and in 20 of the 27 patients given **atovaquone** and **proguanil**. The treatment is well tolerated and no dose-related clinical effects have been observed.
>
> In the USA, **atovaquone** is being developed for the treatment of mild to moderate PCP and registration for this indication is expected in 1992.

2.5. Een verslag van de bijeenkomst, van de hand van mevrouw C.P.J. Ash, gepubliceerd in het tijdschrift *Parasitology Today* (v*ol. 8, no. 8, 1992*), bevat de volgende passage:

> Work on the Wellcome drug, the naphthoquinone 566C80 now known as atovaquone, continues both because it has potential in the treatment of AIDS-associated parasites and because of its economic value as an antimalarial drug. It is currently being tested in phase II studies in patients in the UK, Thailand and Zambia with multidrug-resistant *P. falciparum* at a dose of 500 mg. Despite initial parasite clearance, about 25% of patients suffered a recrudescence 14-28 days later. David Hutchinson (Wellcome, Beckenham, UK) believes that this results from a pre-existing mechanism that also endows the parasite with atovaquone resistance. Combination therapy with tetracycline or proguanil was used very effectively on these patients, with atovaquone plus proguanil resulting in near zero recrudescence rates. Ideally, something other than a prophylactic drug like proguanil should be used in such regimens. Consequently, Mary Pudney (Wellcome, Beckenham, UK) has been looking for potentiators for atovaquone. She has found that clopidol analogues (4-pyridone antimalarials) retain activity against naphthoquinone-resistant strains of parasite, have similar pharmacokinetics to atovaquone and have no apparent toxicity, *in vivo*, or, *in vitro*. […]

2.6. In de verleningsprocedure bij het Europees Octrooibureau (hierna: EOB) is dit laatste verslag als document D1 door de Examiner beoordeeld. In zijn bericht van 28 augustus 1997 aan de aanvrager schrijft hij onder meer het volgende:

> 2). Document D1 (Ash 1992 Parasitology Today 8;252-5) discloses on page 253, left col third paragraph the combined use of atovaquone and proguanil. No dosages are given. However as the regime appears to have been "very effective", "resulting in near zero recrudescence rates" the Examining division assume that the dosages give were "potentiating" Claims 7, 8, 9, 10, 11 and 13 are not therefore regarded as being novel under Article 54 EPC.
>
> 3). Fortunately, it appears that this study was presented at the 4th malaria meeting by the present Applicants. A full copy of the text of this presentation should therefore be available, and the validity of the above assumption can be disputed.

2.7. GSK heeft vervolgens bij brief van 3 december 1997 de aantekeningen die aan de presentatie van Hutchinson ten grondslag lagen in de verleningsprocedure ingebracht als document D2. Dit document sluit af met de volgende passage:

We were therefore left with the inevitable conclusion that the use of atovaquone was not appropriate as a single entity for the treatment of falciparum malaria.

Such a conclusion led us to the concept of combination therapy and on the basis of in vitro potentiation studies both tetracyline and proguanil were selected as candidates for co-administration with atovaquone in the following regimens (slide 8).

Atovaquone 750mg eight hourly x 4 + tetracycline 250mg six hourly x 7 days
Atovaquone 750mg eight hourly x 4 + proguanil 200mg daily x 7

The results have been dramatic. The atovaquone/tetracycline combination effected a radical cure in all of the 25 patients admitted to the study (slide 9). Patient entry in the atovaquone/proguanil chohort has recently been completed and of the 24 patients with 28-day follow-up, twenty have been radically cured, three lost to follow-up and one recrudesced having vomited on three occasions during the first 24hrs of therapy (slide 10).

In all of these studies, atovaquone alone and in combination with tetracycline or proguanil has been well tolerated with no dose related clinical or laboratory effects.

In conclusion -

Recrudescences preclude the use of 566C80 alone in the treatment of falciparum malaria

Coadministration of tetracycline or proguanil overcomes the problem of recrudescence

All patients have been cleared of their initial parasitaemia and fever within an acceptable time-frame (slide 11)

Further dose ranging studies of combination therapy are clearly justified.

2.8. In zijn bericht van 16 maart 1999 schrijft de Examiner onder meer het volgende:

1). The full copy of the Hutchinson paper (D2) kindly provided by the Applicant shows on page 3 the regime described by D1.
The Examining division assume that D2 discloses that patients were treated with 750mg of atoquaquone once every 8 hours for 4 days and with 200 mg of proguanil once a day for 7 days. This implies a first original "combination" was at a ratio of 15:4, rather than 15:1 as impled by the Applicant. The claims are however novel over D2.

2). When reading D2 the skilled man would realise that the combination described had "dramatic" results. The Examining division would suggest that dramatic and synergistic results would be very similar. The skilled man would then in an attempt to find the best possible ratio and, by tests of trial and error arrive at the claimed combinations. D2, page 3 even suggests that "further dose ranging studies ...are justified". No inventive step can therefore presently be recognised under Article 56 EPC.

3). However the Applicant correctly points out that D1 goes on to state that something other than proguanil would be ideal. It is not clear from D1, D2 or the Applicant's letter why such a statement was made, especially after the "dramatic" results of D2. Clarification of this statement, along with copies of any information available, may overcome the above inventive step objection.

2.9. In haar brief van 22 juli 1998 schrijft GSK onder meer het volgende:

The present invention lies in the Applicant's surprising discovery that within certain defined ratios atovaquone and proguanil act synergistically in the treatment and/or prophylaxis of protozoal parasitic infections or infections caused by *P. carinii*.

The claims currently on file are restricted to combinations of atovaquone and proguanil wherein the ratio of atovaquone to proguanil is in the range of 1:1 to 3:1, to the use of such combinations in the treatment and/or prophylaxis of malaria and to pharmaceutical formulations comprising such combinations.

The Applicant is pleased to note that the Examiner has determined that the claims of the present application are novel. However, we wish to clarify the extent of the difference between the invention claimed in the present application and the disclosure of D2. We do not agree with the Examiner's opinion that D2 describes a combination of atovaquone and proguanil in the ratio of 15:4. D2 discloses that atovaquone 750mg was administered <u>three</u> times daily and proguanil 200mg was administered <u>once</u> daily. There is nothing in D2 to suggest that atovaquone and proguanil were administered concomitantly, so the Applicant does not believe that it is appropriate, in this case, to calculate the ratio of the combination based on the single doses of 750mg of atovaquone and 200mg of proguanil. The Applicant is of the opinion that the correct method for determining the ratio of atovaquone to proguanil disclosed in D2 is to ascertain the ratio over the entire period for which the two drugs were administered. Over the four day period in which the two drugs were given, a patient would have received 9.0g of atovaquone and 0.8g of proguanil. Thus, the correct value for the ratio of atovaquone to proguanil disclosed in D2 is 11.25:1. Hence, the ratio disclosed in D2 is far removed from that claimed in the present application, wherein the ratio of atovaquone to proguanil is in the range of 1:1 to 3:1.

Turning to the objection that in view of D1 and D2 the present invention does not posses an inventive step as required by Article 56 EPC, we respectfully disagree with the Examiner's position.

Although we acknowledge that both D1 and D2 disclose that a combination of atovaquone and proguanil is useful in the treatment of malaria, neither document indicates the existence of particular potentiating ratios at which atovaquone and proguanil act synergistically. Nowhere in D1 or D2 is there any discussion or suggestion of a synergistic interaction between atovaquone and proguanil. Moreover, we know of no literature reference published before the priority date of the present application which described the synergistic interaction between atovaquone and proguanil as claimed in the present application. Accordingly, in advance of the priority date of the present patent application, no one working in the anti-malarial field would have reasonably expected that, within certain ratios, atovaquone and proguanil would indeed act synergistically.

2.10. De vraag naar de inventiviteit van de uitvinding waarvoor GSK octrooi aanvroeg kwam tijdens de Oral Proceedings, gehouden voor de Examining Division van het EOB op 28 mei 1999, opnieuw aan de orde. De Minutes, het verslag van de Oral Proceedings, omvatten de volgende passages:

The representative requested the grant of a patent on the basis of the main/auxiliary requests as filed on 27.4.99. The examining division raised an objection under Art. 56 EPC on the basis of D2, which is considered the closest prior art. The applicant was asked to submit her arguments.

She explained the circumstances of Dr. Hutchinson's disclosure which appears in D2. The scientist held a lecture in front of about 60 malariologists, in which he disclosed the disappointing results with atovaquone alone, because this agent encountered an apparently inherent resistance by the parasites. Therefore, he suggested a combination therapy also in association with proguanil. However, he could not convince his colleagues to overcome the prejudice according to which proguanil should only be used in prevention, not in treatment of malaria. The proof is in D1: In this document, the author of which had attended the meeting reported by D2, it is stated that other research scientists went to try other possible potentiators for atovaquone (see D1, p. 253, left column, lines 52-59) .
Furthermore, the representative recalled the reasons for the existing prejudice against the use of proguanil for the treatment of malaria: this compound is a prodrug which is metabolized *in vivo* to the active cycloguanil; however, especially some populations at high risk for malaria do not metabolize proguanil, e.g. an important fraction of the Kenya or the Japanese population.
In summary: there was an inherent resistance to atovaquone, proguanil was ineffective in several populations, therefore there was no incentive to further try this association.

The examining division pointed out that the experiments of D2 had been performed in Thailand.

The representative provided evidence that the association is unexpectedly active in Kenya as well (see annexed copies of documents).

The Proceedings were interrupted from 9.25 to 9.40.

In view of the existing inherent resistance to atovaquone and the inability to metabolize proguanil in some populations, which gave rise to a strong prejudice against the use of a combination of these two drugs for the treatment of malaria, the examining division stated that the above association is not obvious over prior art, and therefore, the main request is allowable under Art. 56 EPC. The representative was invited to adapt the description to the claims according to the main request.

2.11. Nadat de gemachtigde de aangepaste beschrijving en een nieuwe set conclusies had ingediend, kondigde de Examining Division aan het octrooi te zullen verlenen.

2.12. De conclusies van EP 719 zoals verleend luiden in de oorspronkelijke Engelse taal als volgt:

1. A combination of 2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone and proguanil wherein the ratio of proguanil:2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone is in the range of 1:1 to 1:3.
2. A combination according to claim 1 wherein the ratio of proguanil:2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone is 2:5.
3. A combination according to claim 1 or claim 2 wherein the 2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone is in the form of the trans isomer or a mixture of the cis and trans isomers in which the trans isomer predominates.
4. A combination according to any of claims 1 to 3 for use in the treatment and/or prophylaxis of malaria in a mammal.
5. Use of a combination according to any of claims 1 to 3 for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a protozoal parasitic infection or an infection caused by P.carinii in mammals.
6. Use according to claim 5 wherein the protozoal parasitic infection is malaria.
7. Use according to claim 5 wherein the protozoal parasitic infection is toxoplasmosis.
8. Use according to claim 5 for the treatment and/or prophylaxis of an infection caused by P.carinii.
9. Use according to any of claims 5 to 8 wherein the atovaquone and proguanil are administered concomitantly.
10. A pharmaceutical composition comprising a combination according to any of claims 1 to 3 in association with one or more pharmaceutically acceptable carriers therefor.
11. A unit dose formulation comprising 50 mg to 3 g each of 2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone and proguanil.
12. A unit dose formulation according to claim 11 comprising 500 mg of 2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone and 200 mg of proguanil.

2.13. In de niet-bestreden Nederlandse vertaling luiden de conclusies als volgt:

1. Combinatie van 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon en proguanil, waarin de verhouding van proguanil:2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon ligt in het gebied van 1:1 tot 1:3.
2. Combinatie volgens conclusie 1, waarin de verhouding van proguanil:2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon 2:5 is.
3. Combinatie volgens conclusie 1 of 2, waarin het 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon verkeert in de vorm van het transisomeer of een mengsel van het cis en het transisomeer, waarin het transisomeer overheerst.
4. Combinatie volgens één van de conclusies 1 tot 3 voor gebruik voor de behandeling en/of profylaxis van malaria bij mammalia.
5. Gebruik van een combinatie volgens één van de conclusies 1 tot 3 voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling en/of profylaxis van een parasitaire progozoëninfectie of een infectie, veroorzaakt door P. Carinii bij mammalia.
6. Gebruik volgens conclusie 5, waarbij de parasitische protozoëninfectie malaria is.
7. Gebruik volgens conclusie 5, waarbij de parasitische protozoëninfectie toxoplasmosis is.
8. Gebruik volgens conclusie 5 voor de behandeling en/of profylaxis van een infectie, veroorzaakt door P. Carinii.
9. Gebruik volgens één van de conclusies 5 tot 8, waarbij atovaquon en proguanil gelijktijdig worden toegediend.
10. Farmaceutisch preparaat van een combinatie volgens één van de conclusies 1 tot 3 in associatie met één of meer farmaceutisch aanvaardbare dragers daarvoor.

11. Doseereenheidspreparaat, dat 50 mg tot 3 g bevat van 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon en proguanil elk.
12. Doseereenheidspreparaat volgens conclusie 11, dat 500 mg 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon en 200 mg proguanil bevat.

2.14. Voor deze rechtbank is een nietigheidsprocedure met betrekking tot EP 719 aanhangig tussen Glenmark Generics B.V. en The Wellcome Foundation Limited, eiseres sub 1 in dit geding (rol-/zaaknummer HA ZA 426594 / 12-1064). Het pleidooi in die procedure zal vrijdag a.s. plaatsvinden. Mylan is daarin overigens geen partij. In die procedure verdedigt GSK niet het octrooi zoals verleend, maar heeft zij de conclusies beperkt tot de aangepaste conclusies waarop zij ook in dit kort geding een beroep doet. De aanpassing komt erop neer dat de materie van conclusie 10 wordt opgenomen in conclusie 1. De wijziging brengt volgens GSK (beter) tot uitdrukking dat de uitvinding specifiek ziet op een farmaceutische formulering die allebei de actieve ingrediënten bevat. De aangepaste conclusies luiden als volgt:

1. Een farmaceutisch preparaat bevattende een combinatie van 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon en proguanil, waarin de verhouding van proguanil: 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon ligt in het gebied van 1:1 tot 1:3, in associatie met één of meer farmaceutisch aanvaardbare dragers daarvoor.
2. Een combinatie volgens conclusie 1, waarin de verhouding van proguanil: 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon 2:5 is.
3. Een combinatie volgens conclusie 1 of conclusie 2, waarin het 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon verkeert in de vorm van het transisomeer of een mengsel van het cis en het transisomeer, waarin het transisomeer overheerst.
4. Een combinatie volgens één van de conclusies 1 tot 3 voor gebruik voor de behandeling en/of profylaxis van malaria bij mammalia.
5. Gebruik van een combinatie volgens één van de conclusies 1 tot 3 voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling en/of profylaxis van een parasitaire protozoëninfectie of een infectie, veroorzaakt door P. Carinii bij mammalia.
6. Gebruik volgens conclusie 5, waarbij de parasitische protozoëninfectie malaria is.
7. Gebruik volgens conclusie 5, waarbij de parasitische protozoëninfectie toxoplasmosis is.
8. Gebruik volgens conclusie 5 voor de behandeling en/of profylaxis van een infectie, veroorzaakt door P. Carinii.
9. Doseereenheidspreparaat, dat 50 mg tot 3 g bevat van 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon en proguanil elk.
10. Doseereenheidspreparaat volgens conclusie 9, dat 500 mg 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon en 200 mg proguanil bevat.

2.15. De High Court of Justice, Chancery Division, Patents Court (Arnold J) heeft op 7 februari 2013 uitspraak gedaan in een nietigheidsprocedure tegen (het Engelse deel van) EP 719, aanhangig gemaakt door Glenmark Generics (Europe) Limited en Generics [UK] Limited (handelend onder de naam Mylan).[1] In die procedure werd een oordeel gevraagd over de geldigheid van de conclusies zoals verleend. De Engelse bodemrechter oordeelde – kort gezegd – dat de uitvinding van EP 719 in het licht van onder meer de presentatie van Hutchinson voor de hand lag en dat het (Engelse deel van het) octrooi derhalve nietig is.

[1] Raadpleegbaar via: http://www.bailii.org/ew/cases/EWHC/Patents/2013/148.html

Arnold J heeft geen toestemming verleend om van het vonnis in appel te gaan. GSK zal de Court of Appeal nu rechtstreeks verzoeken om toestemming te verlenen om in appel te gaan.

2.16. Mylan heeft een marktvergunning (RVG 109086) voor een eigen antimalariamiddel, een filmomhuld tablet dat de combinatie van de actieve bestanddelen atovaquon (250 mg/tablet) en proguanilhydrochloride (100 mg/tablet) bevat.

2.17. Mylan heeft een flyer verspreid waarin zij haar generieke Atovaquon/Proguanil HCL Mylan 250/100 mg, filmomhulde tabletten, beschikbaar in een blisterverpakking van 12 stuks (hierna ook: Mylan product), aanbiedt. Volgens de flyer staat het product vermeld in de taxe per 1 april 2013. GSK heeft op 19 maart 2013, de datum waarop de G-Standaard voor de maand april werd gepubliceerd, geconstateerd dat dit inderdaad het geval zal zijn.

2.18. Nadat GSK van het voornemen van Mylan het generieke antimalariamiddel te gaan verhandelen op de hoogte is geraakt heeft zij Mylan bij brief van 15 maart 2013 gesommeerd schriftelijk te bevestigen dat zij in ieder geval tot aan de datum van het vonnis in de bodemzaak (vgl. 2.14.) het Mylan product niet zal verhandelen. Mylan heeft dat niet willen toezeggen.

3. Het geschil

3.1. GSK vordert – samengevat – dat de voorzieningenrechter bij vonnis, uitvoerbaar bij voorraad, Mylan verbiedt om in Nederland inbreuk te maken op EP 719, meer in het bijzonder door het verhandelen van een generiek farmaceutisch preparaat dat de actieve stoffen atovaquon en proguanil hydrochloride in de verhouding 250:100 mg bevat, met nevenvorderingen, waaronder een opgave en een recall, een en ander op straffe van een dwangsom en met veroordeling van Mylan in de kosten van het geding. GSK heeft tevens een provisioneel verbod gevorderd met gelding voor de duur van het geding, dat wil zeggen tot vonnis zal worden gewezen in het onderhavige kort geding.

3.2. Aan haar vorderingen legt GSK ten grondslag dat Mylan een generiek farmaceutisch antimalariaproduct aanbiedt en verhandelt dat valt onder de beschermings-omvang van conclusies 1, 2, 4 en 9 van EP 719 in de beperkte vorm waarin het in dit geding wordt verdedigd.

3.3. Mylan voert gemotiveerd verweer.

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

4. De beoordeling

bevoegdheid

4.1. De voorzieningenrechter van deze rechtbank komt op grond van artikel 22 lid 4 jo. artikel 2EEX-Vo[2] jo. artikel 80 lid 2 onder a Rijksoctrooiwet 1995 bevoegdheid toe van de vorderingen van GSK kennis te nemen, welke bevoegdheid overigens niet is bestreden.

spoedeisend belang

4.2. Gezien de door Mylan aangekondigde *launch-at-risk* op de Nederlandse markt van haar generieke antimalariamiddel per 1 april 2013 en de door GSK gestelde (voortdurende) inbreuk op haar octrooirechten, heeft GSK een spoedeisend belang bij de gevorderde voorlopige voorzieningen.

inbreuk

4.3. Niet in geschil is dat het Mylan product onder de beschermingsomvang van de aangepaste conclusies 1, 2, 4 en 9 van EP 719 valt.

geldigheid EP 719

4.4. Mylan heeft de vorderingen in dit kort geding echter bestreden door bij wijze van verweer aan te voeren dat EP 719 nietig is wegens gebrek aan inventiviteit. In hoofdzaak komt haar betoog erop neer dat de uitvinding uitgaande van Hutchinson als vertrekpunt voor de gemiddelde vakman voor de hand lag. Als de uitvinderswerkzaamheid zou zijn gelegen in het opnemen van twee verbindingen in één farmaceutisch preparaat, is het octrooi volgens haar niet nawerkbaar omdat het octrooi geen informatie geeft over de in dat verband te verwachten problemen, noch over de manier waarop de uitvinding deze oplost, aldus Mylan.

4.5. De voorzieningenrechter stelt voorop dat een bij wijze van voorlopige voorziening gevorderde maatregel op grond van gestelde octrooi-inbreuk in beginsel dient te worden afgewezen, indien een serieuze niet te verwaarlozen kans bestaat dat het ingeroepen octrooi in een bodemprocedure nietig zal worden geoordeeld.

4.6. GSK heeft betoogd dat – kort gezegd – onduidelijk zou zijn welke informatie door Hutchinson op het vierde malariasymposium in 1992 daadwerkelijk is gepresenteerd althans wat het publiek van die presentatie heeft begrepen. Dit is ook een van haar belangrijkste bezwaren tegen het vonnis van Arnold J. De voorzieningenrechter volgt GSK hierin niet. In het kader van dit kort geding is aan de hand van het bijgebrachte bewijs - de bij de presentatie van Hutchinson gebruikte dia’s, in het bijzonder dia 10, waarvan GSK ter zitting heeft erkend dat die ook aan het publiek is getoond, de speaking notes van Hutchinson, de verklaring van de op het congres aanwezige professor Bell, het verslag van de presentatie van Hutchinson van de hand van mevrouw Ash en de samenvatting van de presentatie van Hutchinson als gepubliceerd in R&D Focus Drug News - voldoende aannemelijk geworden

[2] Verordening (EG) nr. 44/2001 betreffende de rechterlijke bevoegdheid, de erkenning en de tenuitvoerlegging van beslissingen in burgerlijke en handelszaken.

dat Hutchinson op het congres, dat negen maanden voor de prioriteitsdatum van EP 719 plaatsvond, de combinatie van atovaquon met tetracycline respectievelijk proguanil als veelbelovende therapie heeft gepresenteerd voor de profylaxe[3] en behandeling van *P. falciparum* malaria.[4] De discussie tussen partijen spitst zich erop toe of deze combinatie ook als potentiërend, synergistisch is gepresenteerd. Volgens de speaking notes zou Hutchinson hebben gezegd dat aan de hand van in vitro *potentiation* studies zowel tetracycline als proguanil als geschikte kandidaten waren geselecteerd voor combinatietherapie met atovaquon. Hoewel GSK meent dat dit iets anders is dan dat de geselecteerde combinaties van atovaquon met respectievelijk tetracycline en proguanil zélf *potentiating* of synergistisch waren, moet niet uit het oog worden verloren dat Hutchinson over de combinatietherapie trials met tetracycline en proguanil ook heeft gezegd dat de onderzoeksresultaten daarvan '*dramatic'* waren. De atovaquon/tetracycline resulteerde immers in *'a radical cure in all 25 patients treated'*, terwijl die met atovaquon/proguanil *'a radical cure in 20 patients out of 24 patients'* opleverde.[5] Verder sloot Hutchinson zijn presentatie af met de conclusies dat recrudescenties[6] het gebruik van atovaquon alleen (dus als monotherapie) voor de behandeling van *P. falciparum* malaria ongeschikt maakte, dat combinatietherapie van atovaquon met tetracycline of proguanil het probleem van recrudescentie overwon, dat alle patiënten'*had been cleared of their initial parasitaemia and fever'* binnen een acceptabel tijdsbestek en dat'*further dose ranging studies of combination therapy were clearly justified'*. Gelet hierop moet naar voorlopig oordeel worden aangenomen dat de toehoorders de boodschap van Hutchinson zo hebben begrepen dat de combinatietherapie van atovaquon met tetracycline of proguanil synergistische werking bezit. Dat dit ook inderdaad zo is begrepen volgt uit de handgeschreven aantekeningen van professor Bell, die bij de combinatietherapie van atovaquon met tetracycline of proguanil noteert: *'excellent – well tolerated (best in vitro potentiation)'* (vgl. 2.3.).

4.7. Daarvan uitgaande geldt dat op de prioriteitsdatum dus bekend was dat combinatietherapie van atovaquon met tetracycline of proguanil in vitro potentiërende werking had en bij de profylaxe en behandeling van *P. falciparum* malaria in een

[3] D.w.z. preventieve bescherming; een profylactisch middel is niet geschikt voor de behandeling van een reeds ingetreden infectie.

[4] Malaria is een parasitaire infectieziekte die zowel bij mensen als dieren voorkomt. De ziekte wordt veroorzaakt door protozoa (micro-organismes) van het geslacht *Plasmodium*, en wordt door muggen overgedragen. De protozoa infesteren eerst de levercellen, waarna de parasieten zich in de rode bloedcellen nestelen. Er zijn vijf soorten Plasmodium die mensen kunnen besmetten, en die door mensen kunnen worden overgedragen. Ernstige vormen van malaria worden voornamelijk door *P. (plasmodium) falciparum* veroorzaakt. De meest voorkomende symptomen van malaria zijn onder meer koorts en hoofdpijn. In ernstige gevallen leidt de ziekte tot een coma of de dood. Malaria komt nog steeds veel voor in tropische en subtropische gebieden, waaronder in een groot deel van Afrika ten zuiden van de Sahara, in Azië, en in Noord-, Midden- en Zuid-Amerika.

[5] Daarbij moet worden opgemerkt dat in deze laatste groep drie patiënten zijn gemist bij follow-up zodat daarvan geen resultaten beschikbaar zijn en één patiënt, die gedurende de eerste 24 uur driemaal had overgegeven, een recrudescentie doormaakte; effectief, te weten op basis van de beschikbare resultaten, liet de Atovaquone/proguanil combinatie dus recrudescentie zien bij 1 van de 21 patiënten.

[6] Verergeringen van de ziekte na een eerdere, tijdelijke verbetering, hetgeen plaatsvindt als de infectie niet volledig is verdwenen; resistentie uit zich door recrudescentie.

kleinschalige, niet-gecontroleerde trial - samengevat - veelbelovende resultaten had opgeleverd.

4.8. Niet in geschil is dat de Hutchinson presentatie slechts daarin verschilt van aangepaste conclusie 1 van EP 719 (in de vorm waarin het thans wordt verdedigd) dat het niet openbaart dat de doseringsverhouding in het gebied 1:1 tot 1:3 ligt, evenmin als dat de beide actieve ingrediënten zijn opgenomen in een vaste formulering (combinatiepreparaat). De te beantwoorden vraag is dan of de gemiddelde vakman zonder inventieve denkarbeid op basis van de presentatie van Hutchinson tot de uitvinding volgens EP 719 zou zijn gekomen. GSK betwist zulks en voert aan dat er geen aanwijzingen in de stand van de techniek bestaan die de vakman ertoe zouden hebben geleid om de combinatie van proguanil en atovaquon überhaupt te selecteren voor verder onderzoek en van Hutchinson's regime naar de geclaimde vaste formulering van twee componenten te gaan.

4.9. Als inventiviteitstoets wordt in de Nederlandse rechtspraak vaak de – ook door het EOB toegepaste – *problem and solution approach* gebruikt. De voorzieningenrechter merkt daarbij op dat moet worden bedacht dat deze benadering slechts een hulpmiddel is bij de beoordeling van de inventiviteit van een uitvinding, te weten een test om, zonder kennis van de uitvinding achteraf, anders gezegd: zonder *hindsight*, te beoordelen of een uitvinding voor de gemiddelde vakman niet op een voor de hand liggende wijze voortvloeit uit de stand van de techniek.[7] Van belang is dat de vraag naar de mate van inventiviteit niet mag worden beantwoord door achteraf, voorzien van de kennis van de geoctrooieerde uitvinding, te zoeken naar eerdere openbaarmakingen waartoe die uitvinding herleid kan worden.[8]

4.10. In deze zaak is de problem and solution approach als benadering minder geschikt omdat het er niet zozeer omgaat of de gemiddelde vakman op basis van de Hutchinson presentatie in combinatie met zijn algemene vakkennis tot een optimale dosering en een vaste formulering zou komen - zulks lijkt, zoals hierna nog aan de orde komt tamelijk triviaal - maar vooral of het voor de gemiddelde vakman voor de hand zou liggen om überhaupt verder te gaan met de in Hutchinson ook (naast tetracycline) geopenbaarde combinatie van specifiek atovaquon en proguanil. Als uitgangspunt daarbij heeft te gelden dat er niets inventiefs schuilt in het volgen van een positieve pointer, ook al bestaan er in de stand van de techniek bedenkingen of zorgen daaromtrent, of aanwijzingen in een andere richting, zolang er niet sprake is van een vooroordeel.[9]

4.11. De voorzieningenrechter is voorshands van oordeel dat er voor de gemiddelde vakman op basis van Hutchinson een sterke motivatie bestond om verder onderzoek te verrichten naar de combinatie van atovaquon met tetracycline of proguanil. Hij had daarbij ook een *'reasonable expectation of success'*. Hutchinson openbaart immers niet alleen de combinatie van atovaquon met tetracycline of proguanil, maar laat ook *'dramatic results'* zien van klinisch onderzoek met de combinatie die het probleem van recrudescentie overkomt. Daarbij reikt Hutchinson in feite ook de pointer aan door op de presentatie te concluderen dat *'further dose ranging studies of combination therapy clearly justified'* zijn; in de woorden van professor Molyneux, de partijdeskundige van Mylan: *'Dr Hutchinson's*

[7] Vgl. recent Hof Den Haag 9 april 2013, LJN BZ6268, r.o. 10 (Sandoz / Leo Pharma)
[8] HR 15 februari 2008, LJN BB5066 (Rockwool / Isover)
[9] Rb. 's-Gravenhage 26 januari 2011, IEPT20110126, r.o. 4.34

conclusion […] is one that I would expect the skilled person to reach as a result of the data presented'. Dat de door Hutchinson gepresenteerde resultaten waren verkregen in een kleinschalige, niet-gecontroleerde trial met voor proguanil incomplete data, doet daaraan naar voorlopig oordeel niet af, net zo min als dat er mogelijk bedenkingen bestonden omdat met atovaquon als *single agent* slechts *'disappointing results'* waren geboekt en - zoals mogelijk in Ash wordt gesuggereerd *('ideally, something other than a prophylactic drug like proguanil should be used in such regimens')* - zich ten aanzien van proguanil, zoals bij zoveel antimalariamiddelen in die tijd, resistentieproblemen voordeden terwijl het middel bovendien alleen als profylaxe werd gebruikt. De resultaten van het gecombineerde gebruik van atovaquon en proguanil lieten blijkens Hutchinson immers anders zien. Ook het verschil in metabolisme dat proguanil vertoonde bij een percentage van bepaalde patiëntengroepen, zoals ook bij andere antimalariamiddelen in 1992 het geval was, zou de vakman niet hebben afgehouden van verder onderzoek. Daarbij moet ook bedacht worden dat, zoals professor Molyneux in zijn verklaring toelicht en door GSK niet is bestreden, in de relevante periode, 1992, wanhopig gezocht werd naar nieuwe therapieën tegen malaria zodat men het zich eenvoudigweg niet kon veroorloven om een positieve pointer als de presentatie van Hutchinson te negeren. De volgende stap zou dan ook zonder meer zijn dat de gemiddelde vakman de door Hutchinson genoemde doseringsstudies zou verrichten (fase 2b) ter voorbereiding op een volwaardig klinisch (fase 3) onderzoek.

4.12. Anders dan GSK onder verwijzing naar de verklaringen van haar partijdeskundige Dr. Overbosch heeft gesteld, is niet waarschijnlijk dat het verdere onderzoek alleen gericht zou zijn geweest op de combinatie van atovaquon met tetracycline. Door Mylan is immers onweersproken gesteld dat tetracycline niet geschikt is voor gebruik door kinderen onder de 8 jaar - volgens professor Molyneux 90% van malaria geïnfecteerden op wereldniveau, zijnde derhalve een belangrijke gebruikersgroep voor antimalariamiddelen - en door vrouwen in een pril stadium van hun zwangerschap. Proguanil daarentegen stond op de prioriteitsdatum bekend als een van de veiligste antimalariageneesmiddelen. Om die reden zou de gemiddelde vakman naar voorlopig oordeel, zoals ook professor Molyneux meent, de combinatie atovaquon en proguanil bij voorkeur in aanmerking nemen voor nader onderzoek.

4.13. Dat op de prioriteitsdatum ook andere middelen in aanmerking werden genomen voor onderzoek, zoals het door Ash in haar samenvatting van de presentatie van Hutchinson genoemde clopidol, voor gebruik waarvan nog lang geen goedkeuring bestond, doet evenmin af aan het feit dat met de combinatie atovaquon en proguanil een veelbelovend resultaat was geboekt en nader onderzoek dus bepaald voor de hand lag.

4.14. Uit het vorenstaande volgt dat er geen vooroordeel bestond die de gemiddelde vakman van verder onderzoek naar de in Hutchinson geopenbaarde combinatie van atovaquon en proguanil zou hebben afgehouden. Dat de vereiste inventiviteit zou liggen in de volgens de aangepaste conclusies van EP 719 geoctrooieerde doseringsverhouding(en) en therapievorm – beide werkzame bestanddelen in één farmaceutisch preparaat – is door GSK weliswaar gesteld, maar in het kader van dit kort geding niet aannemelijk geworden. Het octrooi openbaart over mogelijke problemen in dit verband ook geen enkele informatie, zoals door GSK ter zitting is erkend. Het is voor de gemiddelde vakman, zo volgt ook uit de door Mylan overgelegde verklaring van haar partijdeskundige professor Raymond George Hill, routine om doseringen van een geneesmiddel - zo nodig met enige trial and error - te optimaliseren, terwijl het in een vaste formulering opnemen van twee actieve stoffen in

verband met de therapietrouw van patiënten evenmin als het resultaat van uitvinders-werkzaamheid kan worden beschouwd. Daar naar gevraagd, heeft Dr. Overbosch ter zitting ook geen overtuigende toelichting kunnen verschaffen dat zulks in dit geval anders zou moeten worden gezien.

slotsom

4.15. De slotsom is dat de voorzieningenrechter, met de Engelse rechter, van oordeel is dat er voor de gemiddelde vakman, gelet op de door Hutchinson gepresenteerde onderzoeksresultaten, zijn aanbeveling en de destijds gevoelde behoefte aan nieuwe werkzame antimalariamiddelen, een zodanig positieve pointer bestond dat hij nader onderzoek naar de combinatie atovaquon en proguanil zou hebben verricht; dit was, anders gezegd, *'obvious to try'* en er bestond ook een redelijke verwachting van succes. Dit onderzoek zou hem, routinematig, met gebruikmaking van algemene vakkennis maar zonder inventieve denkarbeid, brengen tot een farmaceutisch preparaat waarin beide stoffen in een optimale doseringsrange gecombineerd worden en daarmee tot de uitvinding van aangepaste conclusie 1 van EP 719. De van aangepaste conclusie 1 afhankelijke aangepaste conclusies 2 en 4 zijn loten van dezelfde boom en delen hetzelfde lot. Dat geldt ook voor aangepaste onafhankelijke conclusie 9.

4.16. Bij deze stand van zaken kan het als productie 9 zijdens Mylan overgelegde abstract van A.T. Hudson (een andere onderzoeker van Wellcome), waarop Mylan zich in het kader van de inventiviteit ook heeft beroepen, onbesproken blijven.

4.17. Het vorenstaande leidt ertoe dat geoordeeld moet worden dat er een serieuze, niet te verwaarlozen kans bestaat dat de bodemrechter het Nederlandse deel van EP 719 zal vernietigen. Onder die omstandigheden zullen de gevraagde voorzieningen worden geweigerd.

ordemaatregel voor de duur van het geding

4.18. Bij mondeling vonnis is de vordering tot het geven van een provisionele voorziening voor de duur van de onderhavige procedure afgewezen. Deze afwijzing is gebaseerd op het voorlopig oordeel dat een serieuze, niet te verwaarlozen kans bestaat dat EP 719 in een bodemprocedure niet in stand zal blijven. De aan dit oordeel ten grondslag liggende overwegingen zijn hierboven reeds gegeven.

proceskosten

4.19. GSK zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de volgens 1019h Rv te begroten proceskosten. De kosten (inclusief die van de provisie) aan de zijde van Mylan worden conform het door partijen overeengekomen bedrag vastgesteld op € 70.000,00. Daarvan is conform de afspraak tussen partijen € 3.500,00 toe te rekenen aan de provisionele vordering en € 66.500,00 aan de overige vorderingen.

5. De beslissing

De voorzieningenrechter

5.1. wijst de vorderingen af voor zover deze niet reeds ter zitting van 28 maart 2013 zijn afgewezen,

5.2. veroordeelt GSK in de proceskosten, aan de zijde van Mylan tot op heden begroot op € 70.000,00,

5.3. verklaart dit vonnis wat betreft de kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. J.Th. van Walderveen en bij zijn ontstentenis in het openbaar uitgesproken op 17 april 2013 door mr. P.G.J. de Heij in tegenwoordigheid van de griffier.