

vonnis

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel

zaaknummer / rolnummer: C/09/565454 / KG ZA 18-1345

Vonnis in kort geding van 20 februari 2019

in de zaak van

1. de rechtspersoon naar vreemd recht
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG,
te Bazel, Zwitserland,
2. de rechtspersoon naar vreemd recht
GENENTECH INC.,
te San Francisco, Verenigde Staten van Amerika,
eiseressen,
advocaat mr. K.A.J. Bisschop te Amsterdam,

tegen

MUNDIPHARMA PHARMACEUTICALS B.V.,
te Amersfoort,
gedaagde,
advocaat mr. D.F. de Lange te Amsterdam.

Partijen zullen hierna Roche c.s. (enkelvoud) en Mundipharma genoemd worden en eiseressen ook afzonderlijk Hoffmann-La Roche en Genentech. De zaak is voor Roche c.s. inhoudelijk behandeld door mr. Bisschop voornoemd en mr. H.J. Ridderinkhof, advocaten te Amsterdam, en voor Mundipharma door mr. De Lange voornoemd, mr. H.J. Pot en mr. B.J.M. van der Maazen, advocaten te Amsterdam.

1. De procedure

- 1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:
 - de dagvaarding van 21 december 2018;
 - de producties van Roche c.s., ingekomen ter griffie op 21 december 2018, met productie 1 tot en met 32;
 - de conclusie van antwoord, ingekomen ter griffie op 21 januari 2019, met productie 1 tot en met 33;
 - de aanvullende productie 34 van Mundipharma, ingekomen ter griffie op 22 januari 2019;
 - de akte houdende overlegging aanvullende producties van Roche c.s., ingekomen ter griffie op 23 januari 2019, met productie 33 tot en met 36;
 - de aanvullende producties 35 en 36 van Mundipharma, ingekomen ter griffie op 28 januari 2019;
 - de mondelinge behandeling van 1 februari 2019 en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities van Roche c.s. en Mundipharma.

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

2

1.2. Vonnis is nader bepaald op heden. Voor een deel van de stukken is vertrouwelijke kennisgeving gevraagd. In dit vonnis zijn geen vertrouwelijke delen opgenomen zodat een geanonimiseerd afschrift niet nodig is.

2. De feiten

2.1. Hoffmann-La Roche is een wereldwijd opererend farmacieconcern. Genentech is een Amerikaans biotechnologisch bedrijf. Hoffmann-La Roche en Genentech maken beide deel uit van de Roche-groep.

2.2. Genentech heeft met behulp van recombinante-DNA-technologie het biologische geneesmiddel Herceptin® ontwikkeld. Herceptin® is goedgekeurd voor de behandeling van HER2¹-positieve gemetastaseerde borstkanker, HER2-positieve vroege borstkanker en HER2-positief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang. De werkzame stof in Herceptin® is trastuzumab. Trastuzumab is een monoklonaal, gehumaniseerd antilichaam. Hoffmann-La Roche brengt Herceptin® in Nederland op de markt (via haar dochtervennootschap Roche Nederland B.V).

2.3. Genentech is houdster van – onder andere – Europees octrooi EP 1 308 455 B9 (hierna: EP 455 of het Octrooi) voor "*A composition comprising anti-HER2 antibodies*" EP 455 is verleend op 22 maart 2006 op een aanvraag van 3 mei 1999 en doet een beroep op het prioriteitsdocument US 84459 P gedateerd 6 mei 1998. Het Octrooi is in Nederland van kracht tot en met 2 mei 2019. Hoffmann-La Roche is exclusieve licentienemer onder EP 455.

2.4. De conclusies van EP 455 luiden in de authentieke Engelse versie als volgt:

1. *A composition comprising a mixture of anti-HER2 antibody and one or more acidic variants thereof wherein the amount of the acidic variant(s) is less than about 25%, and wherein the acidic variant(s) are predominantly deamidated variants wherein one or more asparagine residues of the anti-HER2 antibody have been deamidated, and wherein the anti-HER2 antibody is humMAb4D5-8, and wherein the deamidated variants have Asn30 in CDR1 of either or both V_L regions of humMAb4D5-8 converted to aspartate.*
2. *The composition of claim 1, wherein the amount of the acidic variant(s) is less than about 20%.*
3. *The composition of claim 2, wherein the amount of the acidic variant(s) is less than about 13%.*

¹ Human Epidermal growth factor Receptor 2

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

3

4. *The composition of claim 2, wherein the amount of the acidic variant(s) is in the range of about 1 to 18%.*
5. *The composition of claim 1, wherein the anti-HER2 antibody comprises the light chain amino acid sequence of SEQ ID NO.1 and the heavy chain amino acid sequence of SEQ ID NO. 2.*
6. *The composition of any one of claims 1 to 5, further comprising a pharmaceutically acceptable carrier."*

2.5. Deze conclusies luiden in de onbestreden Nederlandse vertaling als volgt:

- "1. *Samenstelling omvattend een mengsel van anti-HER2 antilichamen en één of meer zure varianten daarvan, waarin de hoeveelheid van de zure variant(en) minder is dan ongeveer 25%, en waarin de zure variant(en) voornamelijk gedeamideerde varianten zijn waarin één of meer asparagine-residuen van het anti-HER2 antilichaam gedeamideerd zijn, en waarin het anti-HER2 antilichaam humMab4D5-8 [is]², en waarin de gedeamideerde varianten Asn30 in CDR1 van één of beide V_L regio's van humMab4D5-8 zijn geconverteerd tot aspartaat.*
2. *De samenstelling volgens conclusie 1, waarin de hoeveelheid van de zure variant(en) minder is dan ongeveer 20%.*
3. *De samenstelling volgens conclusie 2, waarin de hoeveelheid van de zure variant(en) minder is dan ongeveer 13%.*
4. *De samenstelling volgens conclusie 2, waarin de hoeveelheid van de zure variant(en) in het gebied van ongeveer 1 tot 18% ligt.*
5. *De samenstelling volgens conclusie 1, waarin het anti-HER2 antilichaam de lichte keten aminozuursequentie volgens SEQ ID No.1 omvat en de zware keten aminozuursequentie van SEQ ID No. 2.*
6. *De samenstelling volgens een ieder van conclusies 1-5, verder omvattend een farmaceutisch acceptabele drager."*

2.6. In de authentieke Engelse versie van de beschrijving van EP 455 is voorts - voor zover hier van belang - het volgende opgenomen:

"Description

[0001] This invention relates generally to protein purification.

Description of Related Art

² Toevoeging vzr

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

4

[0002] *The large-scale, economic purification of proteins is increasingly an important problem for the biotechnology industry. (...)*

[0003] *Procedures for purification of proteins from cell debris initially depend on the site of expression of the protein. Some proteins can be caused to be secreted directly from the cell into the surrounding growth media; others are made intracellularly. For the latter proteins, the first step of a purification process involves lysis of the cell, which can be done by a variety of methods, including mechanical shear, osmotic shock, or enzymatic treatments. Such disruption releases the entire contents of the cell into the homogenate, and in addition produces subcellular fragments that are difficult to remove due to their small size. These are generally removed by differential centrifugation or by filtration. The same problem arises, although on a smaller scale, with directly secreted proteins due to the natural death of cells and release of intracellular host cell proteins in the course of the protein production run.*

[0004] *Once a clarified solution containing the protein of interest has been obtained, its separation from the other proteins produced by the cell is usually attempted using a combination of different chromatography techniques.*

[0005] *Ion exchange chromatography is a chromatographic technique that is commonly used for the purification of proteins. In ion exchange chromatography, charged patches on the surface of the solute are attracted by opposite charges attached to a chromatography matrix, provided the ionic strength of the surrounding buffer is low. Elution is generally achieved by increasing the ionic strength (i.e. conductivity) of the buffer to compete with the solute for the charged sites of the ion exchange matrix. Changing the pH and thereby altering the charge of the solute is another way to achieve elution of the solute. The change in conductivity or pH may be gradual (gradient elution) or stepwise (step elution). In the past, these changes have been progressive: i.e., the pH or conductivity is increased or decreased in a single direction.*

[0006] *WO 92/22653 (Genentech) discloses methods for making humanised antibodies, including anti-HER2 antibodies.*

[0007] *WO 96/33208 (Genentech) discloses methods of purifying antibodies (for example from incorrectly disulphide linked contaminants³) by low pH hydrophobic interaction chromatography.*
(...)

SUMMARY OF THE INVENTION

[0011] *Disclosed herein is an ion exchange chromatographic⁴ method wherein a polypeptide of interest is bound to the ion exchange material at an initial conductivity or pH and then the ion exchange material is washed with an intermediate buffer at a different conductivity or pH, or both. At a specific point following this intermediate wash, and contrary to ion exchange chromatography standard practice, the ion exchange material is washed with a wash buffer where the change in conductivity or pH, or both, from the intermediate buffer to the wash buffer is in an opposite direction to the change in conductivity or pH, or both, achieved in the previous steps. Only after washing with the wash buffer, is the ion exchange material prepared for the polypeptide molecule of interest*

³ Bedoeld zal zijn contaminants, vzr

⁴ Bedoeld zal zijn chromatography

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

5

to be eluted by the application of the elution buffer having a conductivity or pH, or both, which differ from the conductivity or pH, or both, of the buffers used in previous steps.
[0012] This novel approach to ion exchange chromatography is particularly useful in situations where a product molecule must be separated from a very closely related contaminant molecule at full manufacturing scale, where both purity and high recovery of polypeptide product are desired.

(...)

[0018] In the compositions of the invention as defined in claim 1 the amount of the acidic variant(s) in the composition is less than about 25% and preferably less than about 20%, e.g. in the range from about 1% to about 18%. Optionally, the composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier.

(...)

Detailed Description Of The Preferred Embodiments

Definitions:

(...)

[0022] A 'contaminant' is a material that is different from the desired polypeptide product. The contaminant may be a variant of the desired polypeptide (e.g. a deamidated variant or an amino-aspartate variant of the desired polypeptide) or another polypeptide, nucleic acid, endotoxin etc.

(...)

[0024] An 'acidic variant' is a variant of a polypeptide of interest which is more acidic (e.g. as determined by cation exchange chromatography) than the polypeptide of interest. An example of an acidic variant is a deamidated variant.

[0025] A "deamidated" variant of a polypeptide molecule is a polypeptide wherein one or more asparagine residue(s) of the original polypeptide have been converted to aspartate, i.e. the neutral amide side chain has been converted to a residue with an overall acidic character. Deamidated humMAb4D5 antibody from the Example below has Asn30 in CDRI of either or both of the V_L regions thereof converted to aspartate. The term "deamidated human DNase" as used herein means human DNase that is deamidated at the asparagine residue that occurs at position 74 in the amino acid sequence of native mature human DNase (US Patent 5,279,823; expressly incorporated herein by reference).

[0026] The term "mixture" as used herein in reference to a composition comprising an anti-HER2 antibody, means the presence of both the desired anti-HER2 antibody and one or more acidic variants thereof. The acidic variants may comprise predominantly deamidated anti-HER2 antibody, with minor amounts of other acidic variant(s). It has been found, for example, that in preparations of anti-HER2 antibody obtained from recombinant expression, as much as about 25% of the anti-HER2 antibody is deamidated.

(...)

Modes for Carrying Out the invention

[0072] The invention herein provides a composition as defined in claim 1. Also disclosed herein is a method for purifying a polypeptide from a composition (e.g. an aqueous solution) comprising the polypeptide and one or more contaminants. The composition is generally one resulting from the recombinant production of the polypeptide, but may be that resulting

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

6

from production of the polypeptide by peptide synthesis (or other synthetic means) or the polypeptide may be purified from a native source of the polypeptide⁵. The polypeptide is an antibody which binds the HER2 antigen.

(...)

[0081] The polypeptide is then subjected to one or more purification steps, including the ion exchange chromatography method as disclosed herein. Examples of additional purification procedures which may be performed prior to, during, or following the ion exchange chromatography method include fractionation on a hydrophobic interaction chromatography (e.g. on phenyl sepharose), ethanol precipitation, isoelectric focusing, Reverse Phase HPLC, chromatography on silica, chromatography on HEPARIN SEPHAROSE™, further anion exchange chromatography and/or further cation exchange chromatography, chromatofocusing, SDS-PAGE, ammonium sulfate precipitation, hydroxylapatite chromatography, gel electrophoresis, dialysis, and affinity chromatography (e.g. using protein A, protein G, an antibody, a specific substrate, ligand or antigen as the capture reagent).

(...)

[0087] Following washing with the intermediate buffer, the cation exchange resin is washed or re-equilibrated with the wash buffer which has a conductivity or pH, or both, which is/are less than that of the intermediate buffer (i.e. the conductivity, or pH, or both, is/are changed in an opposite, i.e. reverse, direction to the preceding step, unlike ion exchange chromatography steps in the literature). In the Example below, the wash buffer had about the same conductivity as the loading buffer (i.e. in the range from about 5.2 to about 6.6 mmhos) and its conductivity was, therefore, less than that of the intermediate buffer. In another embodiment, one may reduce the conductivity of the wash buffer to a conductivity that is less than, or greater than, that of the loading buffer, provided the conductivity of the wash buffer is less than that of the intermediate buffer. In another embodiment, the pH of the wash buffer may be less than the pH of the intermediate buffer (e.g. the pH of the wash buffer may about 5.0). The change in conductivity and/or pH of the wash buffer compared to the intermediate buffer may be achieved by step-wise or gradual change of either or both of these parameters.

(...)

[0092] The method herein is particularly useful for resolving a polypeptide molecule of interest from at least one contaminant, where the contaminant and polypeptide molecule of interest differ only slightly in ionic charge. For example, the pI's of the polypeptide and contaminant may be only "slightly different", for example they may differ by only about 0.05 to about 0.2 pI units. In the Example below, this method could be used to resolve an anti-HER2 antibody having a pI of 8.97, from a singly-deamidated variant thereof having a pI of 8.79.

(...)

[0101] The following examples are offered by way of illustration and not by way of limitation. The disclosures of all citations in the specification are expressly incorporated herein by reference.

EXAMPLE 1

⁵ Bedoeld zal zijn polypeptide

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

7

[0102] Full length human IgG rhuMAb HER2 (huMAb4D5-8 in Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 89: 4285.

[0103] 4289 (1992) comprising the light chain amino acid sequence of SEQ ID NO: 1 and heavy chain amino acid sequence of SEQ ID NO:2) was produced recombinantly in CHO cells. Following protein production and secretion to the cell culture medium, the CHO cells were separated from the cell culture medium by tangential flow filtration (PROSTACK™). Protein A chromatography was then performed by applying the Harvested Cell Culture Fluid (HCCF) from the CHO cells directly to an equilibrated PROSEP A™ column (Bioprocessing. Ltd).

[0104] Following Protein A chromatography, cation exchange chromatography was performed using a sulphopropyl (SP)-SEPHAROSE FAST FLOW™ (SPSFF) column (Pharmacia) to further separate the desired anti-HER2 antibody molecule. The chromatography operation was performed in bind and elute mode.
(...)

Materials and Methods

(...)
[0109] Determination of rhuMAb HER2 Antibody Variants (CSx HPIEX): The rhuMAb HER2 SPSFF chromatography column resolves antibody variants. Fractions from each of the study chromatographies were tested for the relative amount of variant antibody by CSx HPIEX chromatography. A BAKERBOND WIDEPOR™ CSx HPIEX column (4.6 x 250mm) was run at 1 mL/min at 55°C. The mobile phase was formed from a tertiary gradient (Table 2).
(...)

RESULTS AND DISCUSSION

[0113] Deamidated and other acidic variants of rhuMAb HER2 were produced when the antibody was made by recombinant DNA technology (see e.g., CSx peaks a, b and 1 in Figure 5). The deamidated and other acidic variants constituted about 25% (calculated as area under the integrated curve or profile obtained by CSx chromatography) of the composition obtained from the initial Protein A chromatography step. It was discovered that the ion exchange method described herein could be used to substantially reduce the amount of deamidated and other acidic variants in the anti-HER2 composition, i.e. to about 13% or less (i.e. the amount of acidic variants in the preparation subjected to cation exchange chromatography as described herein was decreased by about 50% or more).
(...)"

2.7. Bij het octrooi behoren onder meer de volgende figuren:

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

8

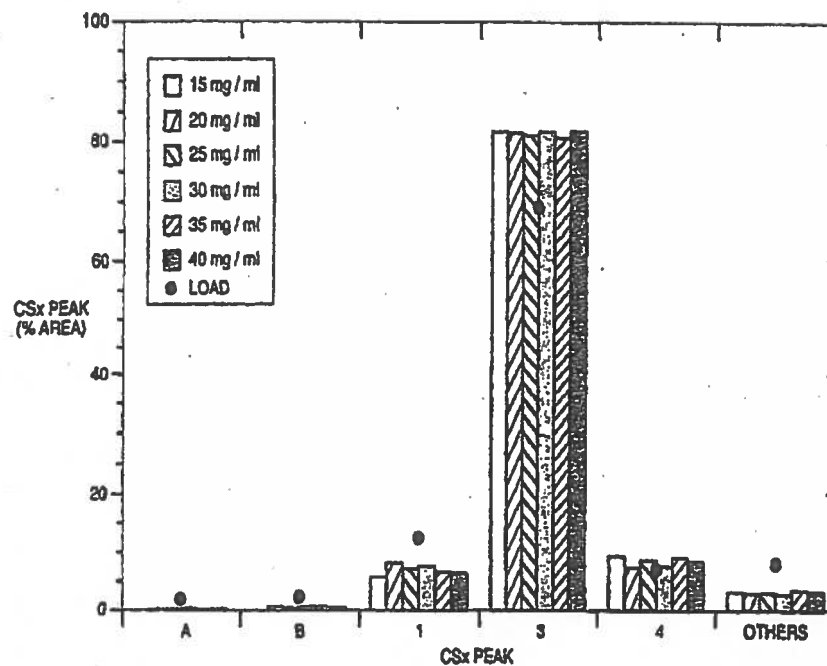


FIG. 5

LIGHT CHAIN

```

1      15      30      45
DIQHTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVHTAVAWYQKPGKAPK

46      60      75      90
LLIYSASFLYSGVPSRPSGSRSGTDFTLTISSLPEDPATYYCQQ

91      105     120     135
HYTTPTTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVVCL

136     150     165     180
LNNFYPREAKVQKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYGLSSTLT

181     195     210     214
LSKADYEKKVKVYACRVTHQGLSSPVTKSPNRGEC

```

FIG. 7A

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

9

HEAVY CHAIN

```

1      15      30      45
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGPNIKDTYIHNVRAQAPGKGL

46     60     75     90
ENVARITYPTNQYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQHNSLRAED

91    105    120    135
TAVYYCSRHGDDGFPYANDYNGQGLVTVSSASTKGPSVFPFLAPSS

136   150   165   180
KSTSGGTAALGCLVKDYFPPPTVSVWNSGALTSGVHTFPAVLQSS

181   195   210   225
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICHVNHKPSHTKVDKKVEPKSCDK

226   240   255   270
THTCPFCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS

271   285   300   315
HEDPDEVKFNHYVDGVEVHNKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD

316   330   345   360
WLNCKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRRE

361   375   390   405
HTKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG

406   420   435   449
SPFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHNEALHHYTKQSLSLSPG

```

FIG. 7B

2.8. Na de verlening van EP 455 is door Synthon B.V. oppositie ingesteld bij het EOB⁶. De oppositieafdeling van het EOB heeft het Octrooi herroepen wegens gebrek aan nieuwheid. Bij beslissing van 16 april 2015 heeft de Technische Kamer van Beroep van het EOB deze beslissing vernietigd, de oppositie afgewezen en het Octrooi in stand gelaten zoals verleend.⁷

2.9. De Celltrion-groep (hierna: Celltrion) is een wereldwijd opererende biofarmaceutische onderneming met haar hoofdkantoor in Zuid-Korea. Zij ontwikkelt onder meer biosimilars. Dit zijn alternatieve biologische geneesmiddelen die hetzelfde farmacologische profiel hebben als het referentieproduct.

2.10. Celltrion heeft een trastuzumab biosimilar ontwikkeld onder de merknaam Herzuma®. Het antilichaam in Herzuma® heeft dezelfde aminozuurvolgorde als trastuzumab. Zij heeft op 9 februari 2018 een Europese marktvergunning verkregen voor Herzuma® 150 mg, poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

⁶ Europees Octrooibureau

⁷ T 2522/10

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

10

2.11. Mundipharma (een handelspartner van Celltrion) heeft Herzuma® laten opnemen in de G-standaard van mei 2018 die medio april 2018 is gepubliceerd. Bij brief van 23 maart 2018 is Roche c.s. door de advocaat van Celltrion/Mundipharma op de hoogte gebracht van deze voorgenomen publicatie.

2.12. Daarnaast heeft het Amerikaanse bedrijf Amgen in april/mei 2018 haar trastuzumab biosimilar Kanjinti® in Nederland gelanceerd.

2.13. In november 2018 is het marktaandeel trastuzumab intraveneus in Nederland van Mundipharma met Herzuma® ongeveer 66% en dat van Amgen met Kanjinti® ongeveer 31,7%. Hoffmann-La Roche heeft met Herceptin® een marktaandeel van nog ongeveer 2%.

2.14. In Europa is nog een aantal marktvergunningen verstrekt voor trastuzumab biosimilars van andere bedrijven. Deze zijn in Nederland nog niet geïntroduceerd.

2.15. Binnen Europa zijn buitenlandse delen van EP 455 het onderwerp (geweest) van verschillende procedures tussen enerzijds Genentech en/of Hoffmann-La Roche en anderzijds Celltrion en/of Mundipharma of andere aanbieders van biosimilars van trastuzumab wegens (niet-)inbreuk op EP 455.

2.15.1. Bij vonnis van 10 april 2014 tussen Hospira en Genentech is het Engelse deel van het Octrooi door het UK High Court vernietigd, wegens gebrek aan nieuwheid en inventiviteit.

2.15.2. In Duitsland zijn drie nietigheidsprocedures aanhangig bij het BPatG⁸, welke procedures zijn gevoegd. Op 7 mei 2018 heeft het BPatG een voorlopige opinie uitgebracht, waarin conclusie 1 van EP 455 niet inventief is geacht. De mondelinge behandeling van de zaken is gepland op 19 februari 2019.

2.15.3. Daarnaast is bij vonnis van 12 juli 2018 van het Landgericht Düsseldorf het door Hoffmann-La Roche gevorderde voorlopige verbod (einstweilige Verfügung) van de verhandeling van Herzuma® jegens Celltrion en Mundipharma GmbH afgewezen, wegens niet-inbreuk. In het door Hoffmann-La Roche ingestelde hoger beroep tegen dit vonnis is een zittingsdatum gepland op 21 maart 2019.

2.15.4. In België heeft Pfizer een nietigheidsprocedure aanhangig gemaakt jegens Genentech. Bij vonnis van 28 augustus 2018 heeft de Belgische rechter het Belgische deel van EP 455 vernietigd, wegens gebrek aan nieuwheid. Genentech heeft hoger beroep ingesteld tegen deze uitspraak.

2.15.5. Voorts heeft de Nederlandstalige Ondernemingsrechtbank Brussel in een kortgedingprocedure van Roche c.s. jegens Mundipharma CVA bij vonnis van 3 december 2018 de ingestelde verbodsvordering afgewezen wegens niet-inbreuk.

⁸ Bundespatentgericht

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

11

2.15.6. Daarnaast heeft Roche c.s. op 28 december 2018 voor de Nederlandstalige Ondernemingsrechtbank Brussel een nieuw kort geding aangespannen jegens Mundipharma CVA aangezien er volgens haar gewijzigde omstandigheden zijn. De mondelinge behandeling van dit kort geding is gepland op 19 maart 2019.

2.15.7. Ten slotte heeft Roche c.s. jegens Mundipharma CVA op 26 november 2018 voor de Nederlandstalige Ondernemingsrechtbank Brussel een bodemprocedure aangespannen.

3. Het geschil

3.1. Roche c.s. vordert – na vermindering van eis ter zitting en samengevat – een inbreukverbod in Nederland, met dien verstande dat het Mundipharma zal zijn toegestaan Hurzuma® uit te leveren aan afnemers die aantonen dat het middel zal worden gebruikt voor patiënten die op de vonnisdatum reeds behandeld werden met Herzuma®, met nevenvorderingen (opgave, recall en rectificatie) en versterkt met een dwangsom, inclusief een volledige proceskostenveroordeling.

3.2. Ter onderbouwing van haar (neven)vorderingen stelt Roche c.s. – verkort weergegeven – dat met publicatie in de G-standaard en het feitelijk aanbieden op de markt van Herzuma® door Mundipharma inbreuk op EP 455 wordt gemaakt. Herzuma® voldoet aan alle kenmerken van conclusie 1. Daarbij dient de betekenis die de vakman toekent aan de term 'zure varianten' te worden vastgesteld aan de hand van diens kennis op de prioriteitsdatum. Technische ontwikkelingen van na die datum dienen buiten beschouwing te blijven. Het gaat derhalve om de hoeveelheid zure varianten die volgens de testmethoden in EP 455 is bepaald met behulp van kationuitwisselende chromatografie, vergelijkbaar met de in de beschrijving van het Octrooi genoemde Bakerbond-kolom. Daartoe behoren niet de zure varianten die met de huidige moderne testmethoden voor kationuitwisselende chromatografie elueren voor het antilichaam. Uit testresultaten van Herceptin® uit 1998 volgt dat Herceptin® onder de beschermingsomvang van het Octrooi valt met minder dan 25% zure varianten. Daarbij zijn deze zure varianten voornamelijk gedeamideerde varianten waarbij bij asparagine (Asn30) in één of beide van de (variabele) lichte ketens omzetting naar aspartaat (Asp) heeft plaatsgevonden. Uit testresultaten van Herzuma® volgt dat de chromatografieprofielen van Herzuma® en Herceptin® vergelijkbaar zijn waardoor ook Herzuma®, net als Herceptin®, minder dan ongeveer 25% zure varianten bevat. Voorts bevatten deze zure varianten voornamelijk gedeamideerd Asn30. Daarmee is aangetoond dat Herzuma® inbreuk maakt op het Octrooi.

3.3. Mundipharma voert verweer, onder meer door de inbreuk te betwisten, te stellen dat het Octrooi ongeldig is en geen sprake is van een spoedeisend belang.

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

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

12

4. De beoordeling

Bevoegdheid

4.1. De rechtbank komt op grond van het bepaalde in artikel 4 jo. 24 lid 4 Brussel I bis-Vo⁹ internationale (bodem)bevoegdheid toe om van de vorderingen van Roche c.s. 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 1995¹⁰. De bevoegdheid is overigens niet bestreden.

Spoedeisend belang

4.2. Mundipharma voert aan dat het spoedeisend belang aan de zijde van Roche c.s. verloren is gegaan omdat zij onvoldoende voortvarend heeft opgetreden. De voorzieningenrechter kan dit verweer onbesproken laten, nu de vorderingen van Roche c.s. op inhoudelijke gronden zullen worden afgewezen.

Technische achtergrond¹¹

4.3. Herzuma® is als gezegd een zogenaamde biosimilar van het referentiegeneesmiddel Herceptin®. Beide producten zijn biologische geneesmiddelen en bevatten als werkzame stof het anti-HER2 antilichaam, trastuzumab. Biosimilars zijn vergelijkbaar met, maar niet noodzakelijk volledig identiek aan, het referentiegeneesmiddel. De verschillen ontstaan doordat een biologisch geneesmiddel (in dit geval het antilichaam trastuzumab) in verschillende cellijnen kan voorkomen. Een biologisch geneesmiddel wordt namelijk als onderdeel van een biologisch proces geproduceerd. Veelvoorkomende verschillen tussen biosimilars en hun referentiegeneesmiddel zijn verschillende glycosyleringspatronen en conformatiestructuren van proteïnen, die gevolgen kunnen hebben voor de farmacokinetiek.

4.4. Bij biosimilars zijn aanvullende studies nodig om de overeenkomsten wat betreft kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid ten opzichte van het referentiegeneesmiddel aan te tonen. Klinische studies om de klinische effectiviteit van een biosimilar aan te tonen (in het bijzonder fase III studies) zijn niet vereist. Hierdoor is het verkrijgen van een marktvergunning voor een biosimilar beduidend eenvoudiger (en dus goedkoper) dan de marktvergunning voor een referentiegeneesmiddel.

4.5. Trastuzumab is een antilichaam. Antilichamen zijn proteïnen van de globuline-klasse, die in gewervelde dieren worden geproduceerd in reactie op antigenen (lichaamsvreemde stoffen zoals virussen of bacteriën). Antilichamen maken deel uit van het immuunsysteem en worden geproduceerd door bepaalde witte bloedcellen, de B-lymfocyten ("B-cellen"). Natuurlijk voorkomende antilichamen zijn "polyklonaal". Dit omdat deze

⁹ 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

¹⁰ Rijksoctrooiwet 1995

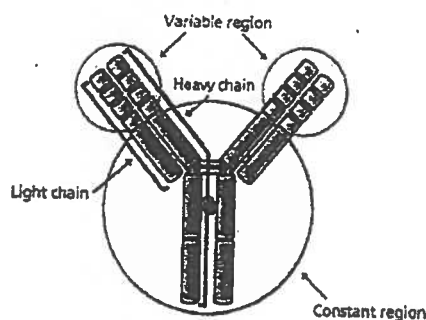
¹¹ Ontleend aan de toelichting door Roche c.s.

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

13

antilichamen door verschillende onafhankelijke B-cellen worden aangemaakt in reactie op hetzelfde antigeen. Dergelijke antilichamen hebben verschillende proteïnesequenties, maar binden alle aan hetzelfde antigeen. Daarnaast zijn er ook therapeutisch gebruikte "monoklonale" antilichamen. Monoklonale antilichamen kennen juist identieke proteïnesequenties omdat deze op eenzelfde cellijn zijn aangemaakt.

4.6. Een antilichaam is opgebouwd uit twee identieke lichte ketens en twee identieke zware ketens, die met elkaar verbonden zijn in een Y-vormige structuur. De lichte ketens bestaan elk uit een variabel gebied (VL) en een constant gebied. De zware ketens hebben, afhankelijk van hun antilichaamklasse, elk één variabel gebied (VHC) en drie constante gebieden. De structuur van een antilichaam kan als volgt worden weergegeven:



De variabele gebieden van elke keten hebben op hun beurt elk een complementariteit-bepalend gebied ("Complementarity Determining Region", ook wel kortweg "CDR"), CDR1, CDR2 en CDR3. Deze gebieden vormen de contactpunten met het antigeen en bepalen dus de specificiteit van het antilichaam.

4.7. Antilichamen bestaan uit een groot aantal aminozuren. Door middel van biologische processen kunnen verschillende molecuulgroepen zich losmaken van individuele aminozuren waardoor de lading van het antilichaam verandert. De lading van het antilichaam wordt hierdoor meer zuur ($\text{pH} < 7.0$) of basisch ($\text{pH} > 7.0$), afhankelijk van de eigenschappen van de loslatende molecuulgroep. Hierdoor ontstaan verschillende varianten van eenzelfde antilichaam dat door het isoelektrisch punt ("pI") wordt uitgedrukt.

4.8. Voor het Octrooi is de omzetting van het aminozuur asparagine (ook wel: "Asn") in aspartaat (ook wel: "Asp") van belang. Dit is een voorbeeld van deamidatie.¹² Bij deze omzetting wordt een neutrale amide¹³ losgekoppeld van het aminozuur asparagine, waardoor een aminozuur met een zuur aminozuurrestant achterblijft. Zure aminozuurresten hebben een negatieve lading. Een zuur antilichaam, dat bijvoorbeeld bij één aminozuurrestant in slechts één VL-gebied of in beide VL-gebieden gedeamideerd wordt, verschilt slechts in één

¹² Deamidatie is een chemische reactie waarbij een amide functionele groep in de zijketen van de aminozuren asparagine of glutamine wordt verwijderd of omgezet in een andere functionele groep.

¹³ Een amide is een functionele groep waarin een stikstofatoom gebonden is aan een atoom met een hoge partiële lading.

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

14

of twee negatieve ladingen van het oorspronkelijke antilichaam, waardoor dergelijke antilichamen slechts met moeite van het oorspronkelijke antilichaam te onderscheiden zijn. Zie hiervoor paragraaf [0092] van het Octrooi:

"The method herein is particularly useful for resolving a polypeptide molecule of interest from at least one contaminant, where the contaminant and polypeptide molecule of interest differ only slightly in ionic charge. For example, the pI's of the polypeptide and contaminant may be only "slightly different", for example they may differ by only about 0.05 to about 0.2 pI units. In the Example below, this method could be used to resolve an anti-HER2 antibody having a pI of 8.97, from a singly-deamidated variant thereof having a pI of 8.79."

4.9. Voor de samenstelling van antilichamen voor farmaceutisch gebruik, is het wenselijk om het gehalte van gedeamideerde antilichamen die afwijken van het oorspronkelijke antilichaam zoveel mogelijk te controleren. Hierdoor wordt de homogeniteit van de zuiverheid en/of werkzaamheid van het voor commercieel gebruik bestemde geneesmiddel gewaarborgd.

4.10. Trastuzumab is een biotechnologisch geproduceerd, gehumaniseerd monoklonaal anti-HER2-antilichaam (humMAB4D5-8). De naam anti-HER2-antilichaam betekent dat trastuzumab zich specifiek bindt aan de epidermale groeifactorreceptor HER2 (humane epidermale groeifactorreceptor). HER2 is een transmembraanreceptor. Dit is een receptor die aan de buitenzijde van de cel een reactie genereert via het celmembraan naar de binnenzijde van de cel. De receptor bevindt zich vooral op het celoppervlak van bepaalde kankercellen. Trastuzumab bindt zich aan de extracellulaire gebieden van HER2, waarbij deze binding aan de cel vervolgens de groei van die cel remt. Het antilichaam wordt gevolgd door andere cellulaire mechanismen die uiteindelijk leiden tot de vernietiging van de kankercel. Dit wordt ook wel aangeduid als antilichaam afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit ("ADCC").

4.11. De uitvinding als neergelegd in (de conclusies van) EP 455 ziet op een samenstelling omvattend een mengsel van het anti-HER2-antilichaam humMAB4D5-8 (trastuzumab) met een verbeterde zuiverheid ten opzichte van de samenstellingen uit de stand van de techniek.

4.12. Het Octrooi beschrijft in algemene zin een mogelijkheid om een dergelijke samenstelling te produceren (oftewel: een bepaalde manier om een proteïnesamenstelling te zuiveren). In paragraaf [0072] e.v. wordt de recombinante productie van het antilichaam beschreven. Het zuiveringsproces wordt beschreven in paragraaf [0081] e.v. Een voorbeeld met betrekking tot specifiek trastuzumab is te vinden in par. [0102] e.v. van het Octrooi.

4.13. Het op grote schaal economisch zuiveren van proteïnen werd volgens het Octrooi een steeds belangrijker probleem voor de biotechnologie-industrie. Over het algemeen worden proteïnen bereid door celkweek, waarbij gebruik wordt gemaakt van zoogdiercellen of bacteriële cellen. De cellijnen van het betreffende organisme worden hierbij gemanipuleerd om zo het gewenste proteïne te produceren. Dit gebeurt in complexe groeimedia, waardoor het gewenste proteïne van de andere cellen en bijproducten in het

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

15

groeimedium moet worden gescheiden, met name als het een farmaceutisch middel voor de toepassing bij mensen betreft.¹⁴

4.14. Zelfs een gezuiverde oplossing van de gewenste proteïne bevat echter diverse varianten van die proteïne, die zo goed mogelijk moeten worden gecontroleerd door middel van verschillende chromatografische technieken. Deze technieken scheiden mengsels van proteïnen op basis van hun lading, mate van waterafstotendheid (hydrofobiciteit) of grootte. Voor elk van de chromatografietechnieken worden verschillende chromatografieharsen gebruikt. De essentie van de chromatografietechnieken is dat onzuiverheden worden gescheiden van een bepaalde proteïne, doordat deze onzuiverheden zich hechten aan bepaalde hars. Dit terwijl de zuivere proteïne "doorstroomt" in een kolom. Afhankelijk van de chromatografiehars en het groeimedium wat door de kolom zal stromen, blijft de proteïne dus aan de hars gebonden of stroomt het verder door de kolom.¹⁵

4.15. Bij het zuiveren van proteïnen worden doorgaans ionuitwisselende chromatografietechnieken toegepast. Hierbij worden geladen restanten ("charged patches") op het oppervlak van de opgeloste stof aangetrokken door tegengestelde ladingen die zijn gehecht aan een chromatografiematrix. De ionische lading van deze restanten moet dan wel lager zijn dan de lading van het gewenste proteïne. Ook kan de pH-waarde van het medium worden gewijzigd om een andere lading van het medium te verkrijgen, zodat het gewenste proteïne verder blijft stromen. In het verleden werd daarbij de pH-waarde of de geleidbaarheid (= ionensterkte) van het medium altijd in een enkele richting verhoogd of verlaagd.¹⁶

4.16. Bij de productie van trastuzumab ontstaat niet alleen het gewenste oorspronkelijke proteïne, maar ook varianten daarvan. Er zijn verschillende varianten, die meer neutraal, basisch of zuur kunnen zijn. De uitvinders van het Octrooi hebben vastgesteld dat de samenstelling van rhuMAb HER2, die al een eerste (CSx) chromatografie zuivering had ondergaan, ongeveer 25% aan gedeamideerde varianten en andere zure varianten bevatte.¹⁷ In het Octrooi staat beschreven hoe een verbeterde zuiverheid kan worden bereikt.

4.17. Die verbeterde zuiverheid wordt volgens EP 455 bereikt door middel van een zogenaamde "reverse-washing" bij de zuivering van proteïnen met behulp van een ionuitwisselende methode (wat dient te worden onderscheiden van de hiervoor genoemde (CSx) chromatografie). Hierbij wordt een buffer gebruikt die niet stapsgewijs in dezelfde richting verandert, maar waarbij de buffer als tussenstap wordt gewijzigd wat betreft de geleidbaarheid of pH, of beide. Paragraaf [0087] van EP 455 beschrijft:
"Following washing with the intermediate buffer, the cation exchange resin is washed or re-equilibrated with the wash buffer which has a conductivity or pH. or both, which is/are less than that of the intermediate buffer (i.e. the conductivity, or pH, or both, is/are changed in an opposite, i.e. reverse, direction to the preceding step, unlike ion exchange chromatography steps in the literature). In the Example below, the wash buffer had about

¹⁴ Zie paragraaf [0002] van EP 455

¹⁵ Zie paragraaf [0004] van EP 455

¹⁶ Zie paragraaf [0005] van EP 455

¹⁷ Zie paragraaf [0113] van EP 455

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

16

the same conductivity as the loading buffer (i.e. in the range from about 5.2 to about 6.6 mmhos) and its conductivity was, therefore, less than 10 that of the intermediate buffer."

4.18. Het Octrooi stelt daarom een samenstelling onder bescherming waarin – kort gezegd – het aantal zure varianten verder wordt gereduceerd en minder dan ongeveer 25% zure varianten bevat. In dit geval zijn de zure varianten overwegend gedeamideerde varianten.

inbreuk op het octrooi

4.19. Mundipharma betwist dat bij Herzuma® sprake is van minder dan 25% zure varianten van trastuzumab zoals conclusie 1 van het Octrooi vereist zodat geen sprake zou zijn van inbreuk.

4.20. Allereerst wordt bij de beoordeling van de vraag of sprake is van inbreuk het volgende vooropgesteld.¹⁸

4.20.1. Artikel 69 lid 1 EO¹⁹ 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.

4.20.2. Artikel 1 van het bij artikel 69 EO²⁰ 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."

4.20.3. 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).²⁰ Daarbij dient het achterhalen van de achter de woorden van de conclusies liggende

¹⁸ Vergelijk HR 4 april 2014, ECLI:NL:HR:2014:816 (Medinol / Abbott), zie met name r.o. 3.4.1-3.5.2

¹⁹ Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien (Europees Octrooi verdrag)

²⁰ 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)

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

17

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.²¹ De beschrijving en de tekeningen vormen in dat kader een belangrijke bron.

4.20.4. 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.

4.20.5. 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 van het 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.

4.20.6. 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.

4.20.7. 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 4.20.3). 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.

4.20.8. 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).

4.21. Het voorgaande op deze zaak toegepast, brengt de voorzieningenrechter tot het volgende voorlopige oordeel.

4.21.1. Partijen zijn het erover eens dat Herzuma® in werkelijkheid meer dan 25% zure varianten bevat (indien alle thans te onderscheiden zure varianten worden meegeteld). Dit blijkt onder meer uit het door Roche c.s. als EP16 overgelegde Solvias rapport wanneer alle

²¹ HR 13 januari 1995, ECLI:NL:HR:1995:ZC1609 (Ciba Geigy / Oté Optics)

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

18

pieken die elueren voor de hoofdpijk (en dus zuurder zijn dan het gewenste antilichaam) samen komen op een percentage van ongeveer 33%. Naar de letter is zodoende niet voldaan aan dat kenmerk uit conclusie 1. Wat Roche c.s. echter wil, is dat dit kenmerk van conclusie 1 niet naar de letter wordt gelezen, maar dat de waarde van 25% wordt gerelateerd aan de te gebruiken meetmethode en de vraag of die meetmethode op de prioriteitsdatum beschikbaar was. Concreet betekent dit volgens Roche c.s. dat de piek aangeduid met 3* in het onderzoek van Solvias (EP16, zie ook figuur hieronder) niet mee behoort te worden geteld, omdat deze op de prioriteitsdatum met de Bakerbond-kolom niet te onderscheiden was van de hoofdpijk met het antilichaam. Zij komt met dit onderzoek in de hand daarom op 23,3% (piek 3* vertegenwoordigt een percentage van 9.745%). Een en ander wordt inzichtelijk uit onderstaande tabel, waarbij de volgens Roche c.s. mee te wegen zure varianten rood omkaderd zijn en die volgens Mundipharma groen omkaderd zijn. Piek 3 is het antilichaam. Links is Herzuma®, rechts is het huidige Herceptin® weergegeven.

variant	Herzuma [A%]	HER 1208-5 [A%]
RRT 0,28	0,026	0,011
RRT 0,33	0,121	0,030
RRT 0,44	0,299	0,057
RRT 0,50	0,613	0,173
RRT 0,57	1,322	0,691
RRT 0,63	1,390	0,606
RRT 0,70	3,947	2,443
Peak 1	10,149	11,855
Peak 2	5,443	3,980
Peak 3*	9,745	7,767
Peak 3	55,675	62,798

De voorzieningenrechter verworpt de lezing van Roche c.s..

4.21.2. Roche c.s. voert aan dat een gemiddelde vakman bij het lezen van een specifieke hoeveelheid in de conclusie zich zou wenden tot de beschrijving, meer specifiek paragraaf [0109], om te achterhalen hoe die hoeveelheid moet worden bepaald en welke meetmethode/kolom daarvoor moet worden gebruikt. De reden hiervoor zou er volgens Roche c.s. in zijn gelegen dat een gemiddelde vakman weet dat het van de gebruikte analysemethode afhangt hoeveel zure varianten van een eiwit worden gemeten.

4.21.3. De voorzieningenrechter overweegt dat met Roche c.s. kan worden aangenomen dat bij verschillende meetmethoden van de onzuiverheden inderdaad verschillende resultaten worden gevonden. Door evenwel de meetmethode juist niet in de conclusie te specificeren, zal een vakman in eerste instantie begrijpen dat het in de conclusies om een absoluut percentage gaat.

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

19

4.21.4. Daarbij komt dat als een gemiddelde vakman de beschrijving raadpleegt, hij evenzeer zal concluderen dat een absoluut percentage bedoeld is. Hierbij acht de voorzieningenrechter de volgende passages in onderlinge samenhang gezien doorslaggevend.

In paragraaf [0018] wordt duidelijk gemaakt wat de conclusies van het octrooi betekenen en daar worden percentages genoemd zonder iets te zeggen over de gebruikte analysemethode: *"In the compositions of the invention as defined in claim 1 the amount of the acidic variant(s) in the composition is less than about 25% and preferably less than about 20%, e.g. in the range from about 1% to about 18%."*

Hetzelfde is af te leiden uit paragraaf [0024] waar een definitie over de zure varianten is gegeven en kationuitwisselingschromatografie slechts als voorbeeld ("e.g.") en tussen haakjes wordt genoemd: *"An 'acidic variant' is a variant of a polypeptide of interest which is more acidic (e.g. as determined by cation exchange chromatography) than the polypeptide of interest."*

In die definitie omvat het begrip zure varianten derhalve ook zure varianten die met andere methoden aangetoond kunnen worden.

Tevens wordt in diezelfde paragraaf [0024] onderkend dat een voorbeeld van een zure variant een gedeamideerde variant is, zodat het de gemiddelde vakman ook duidelijk is dat er andere zure varianten dan gedeamideerde varianten kunnen bestaan: *"An example of an acidic variant is a deamidated variant."* De definitie lijkt daarom bewust breed te zijn geformuleerd en juist niet beperkt tot bepaalde zure varianten (aangetoond met een bepaalde analysemethode), zoals Roche c.s. thans ingang probeert te doen vinden.

4.21.5. Voor zover Roche wijst op paragraaf [0109] en dat kationuitwisselingschromatografie toegepast is als analysetechniek in het enige voorbeeld van het Octrooi, zal dit de gemiddelde vakman niet op andere gedachten brengen. Het is die vakman immers evenzeer bekend dat voorbeelden (in octrooischriften) in beginsel, in de logische betekenis van het woord, slechts als voorbeeld zijn bedoeld en daaraan (dus) geen beperkingen kunnen worden ontleend waar het de beschermingsomvang betreft. Net als bij veel andere octrooien, wordt die betekenis bovendien nog eens expliciet benoemd in paragraaf [0101]: *"The following examples are offered by way of illustration and not by way of limitation."*

4.21.6. Bovendien gaat ook Roche c.s. bij haar uitleg van de conclusies niet uit van (enkel) de in het voorbeeld genoemde specifieke analysemethode (zie 2.6 onder [0109] *"A BAKERBOND WIDEPORTM CSx HPIEX column (4.6 x 250mm)"*) maar is het Octrooi volgens haar niet tot een specifieke (chromatografie) kolom beperkt (dagvaarding 3.33, 4^e zin; pleitnota Roche c.s. 3.5, laatste zin). Het laat zich in die context voor een derde raden met welke kolom het percentage, dat dus kennelijk niet absoluut is volgens Roche c.s., bepaald zou moeten worden. Daarbij wordt zijn speurtocht naar de juiste analysemethode ook nog eens bemoeilijkt door het feit dat de enige specifiek genoemde Bakerbond-kolom, al sinds 2001 niet meer te krijgen is. Die speurtocht had Roche c.s. kunnen voorkomen. Roche c.s. was namelijk al tijdens de verleningsprocedure van het Octrooi ervan op de hoogte dat de in het voorbeeld genoemde kolom niet meer verkrijgbaar was. Het had op haar weg gelegen om – voor zover de oorspronkelijke aanvraag daartoe basis bood – in de conclusies van het Octrooi nader te specificeren welke analysemethode dient te worden

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

20

gebruikt. De onzekerheid wordt nog vergroot doordat Roche c.s. in wezen thans haar inbreukbewijs afrondt door een vergelijking met "het referentieproduct" Herceptin® te maken (pleitnota Roche c.s., punt 3.32 en dagvaarding 3.33). Zij stelt daar dat de resultaten van een andere analysemethode dan die van voorbeeld 1 – welke als gezegd niet meer beschikbaar is – kunnen worden gebruikt zolang de gemiddelde vakman die maar "afzet tegen de antilichaamsamenstelling als geopenbaard in het Octrooi" althans hij die resultaten moet "correleren met de gegevens uit het Octrooi" (pleitnota 3.5 Roche c.s.). Het hoeft weinig betoog dat die aanpak tot aanzienlijke rechtsonzekerheid leidt, al was het omdat het "referentieproduct" niet nauw omschreven is (zie ook hierna) en de grenzen van de bescherming zo nogal arbitrair worden (de vraag is immers wat dat "afzetten" of "correleren" precies inhoudt).

4.21.7. Wat Roche c.s. met haar redenering in feite wil is dat een zure variant die niet met de analysemethode beschreven in het octrooi viel aan te tonen, niet wordt meegeteld, waardoor het percentage onder de 25% zou komen. Roche c.s. stelt namelijk dat bij de zure variant van piek 3* deamidatie heeft plaatsgevonden in de zware ketens van het antilichaam, zodat die variant daarom niet relevant is voor het Octrooi (dagvaarding 4.37). De voorzieningenrechter begrijpt dat Roche c.s. daarmee bedoelt te stellen dat, omdat die deamidatie niet in een van de CDR's heeft plaatsgevonden (en dus deze deamidatie de activiteit van het antilichaam niet zal aantasten, zo vult de voorzieningenrechter maar ten voordele van Roche c.s. in), deze zure variant niet behoort te worden meegeteld. Daarmee verwisselt Roche c.s. evenwel dit kenmerk met daaropvolgende kenmerken waarin wordt voorgeschreven dat de 25% zure varianten voornamelijk bestaan uit gedeamideerde varianten en dat die deamidatie heeft plaatsgevonden op Asn30 in CDR1. Het is daarom duidelijk dat in het percentage van 25% zure varianten ook zure varianten voorkomen die geen deamidatie op Asn30 in CDR1 hebben, zodat de gemiddelde vakman geen reden zal hebben om bepaalde zure varianten uit te sluiten. Hiervoor is reeds besproken dat de gemiddelde vakman evenmin uit het Octrooi zal afleiden dat piek 3* moet worden weggedacht omdat de in het Octrooi gebruikte analysemethode deze niet wist te onderscheiden.

4.21.8. De aan de octrooihouder te bieden billijke bescherming dwingt naar voorlopig oordeel niet tot een ander oordeel. Het absolute karakter van de conclusies zoals geformuleerd is onmiskenbaar en Roche c.s. heeft kennelijk welbewust daarin geen analysemethode gepreciseerd. Zij had dat kunnen doen door de analysemethode voor te schrijven of door bijvoorbeeld de mee te tellen zure varianten op die wijze te definiëren. Tijdens de verleningsprocedure en op het moment dat de conclusies (onbetwist) nog aangepast konden worden, wist Roche c.s. immers niet alleen reeds dat de in voorbeeld 1 van het Octrooi beschreven chromatografiekolom niet meer verkrijgbaar was, althans niet meer aan de vereisten voldeed, maar ook dat er met nieuwe analysemethoden een aanvullende zure variant was gevonden.

4.21.9. Voor zover Roche c.s. stelt dat het niet aanvaardbaar zou zijn dat haar bescherming in de tijd zou veranderen door technische vooruitgang (omdat niet eerder onderscheiden zure varianten thans wel kunnen worden waargenomen), gaat dit argument niet op. Ten eerste kon destijds de hier relevante zure variant wel degelijk waargenomen worden, namelijk met de cIEF-methode. Die methode was op de prioriteitsdatum weliswaar relatief

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

21

nieuw maar niet onbekend, zoals ook Roche c.s. toegeeft. Dat deze methode (volgens overigens publicaties van na de prioriteitsdatum) minder geschikt zou zijn, doet hier niet aan af. Ongeschikt was en is de cIEF-methode niet, al niet omdat deze klaarblijkelijk wel de zuurvarianten van het gewenste antilichaam kan scheiden.

Ten tweede strandt het erop dat zij om dit te voorkomen de te gebruiken analysemethode in de conclusie had kunnen (en moeten) specificeren (zoals overigens ook vaak genoeg gebeurt).

Ten derde geldt dat als de bovengrens van 25% wordt gedefinieerd als de werkelijke hoeveelheid zure varianten, van een verschuiving van de bescherming voorshands geen sprake is. Een samenstelling die met welke methode ook gemeten onder de 25% zou blijven, valt onder de beschermingsomvang van de conclusie. Een samenstelling die met enige geschikte methode een percentage van zure varianten vertoont dat hoger is dan 25% valt er buiten. Het kan zijn dat methoden van na de prioriteitsdatum nieuwe zure varianten kunnen onderscheiden, waardoor mogelijk eerder inbreukmakend geachte samenstellingen vrij lopen, maar dat betekent niet dat de beschermingsomvang wijzigt. Die samenstellingen, mits in de loop der tijd hetzelfde gebleven, vertoonden immers dan ook van aanvang af al te veel zure varianten, alleen kon dat eerder dan misschien niet aangetoond worden. Mogelijk zijn die dan (achteraf gezien) ten onrechte van de markt gehaald of verboden, maar dat betekent niet dat die samenstellingen eerder wel en later geen inbreuk maakten.

4.21.10. De omstandigheid waarop Roche c.s. nog wijst, te weten dat Herceptin® dan ook niet meer onder het Octrooi zou vallen, is geen reden om anders te oordelen. Het argument zou hout kunnen snijden voor zover de in het Octrooi beschreven samenstelling volgens de gevolgde interpretatie niet onder de conclusie zou vallen. Dat gegeven zou immers van invloed kunnen zijn op de uitleg door de vakman van de conclusie op de prioriteitsdatum. Roche c.s. heeft evenwel – tegenover de betwisting door Mundipharma – onvoldoende bewijs ervan aangedragen dat de in het Octrooi beschreven samenstellingen, die volgens het Octrooi tot (slechts) 13% zure varianten bevatten (zie [0113]), volgens huidige analysemethoden meer dan 25% zure varianten zouden bevatten.²²

4.21.11. In dit verband is tot slot nog op te merken dat onduidelijkheden in de formulering volgens vaste rechtspraak voor risico van de octrooihouder komen.²³ Al het voorgaande overziende is een bescherming van het Octrooi die zich uitstrekt tot samenstellingen met daadwerkelijk minder dan 25% zure varianten billijk te achten.

4.22. Het voorgaande betekent dat de vorderingen van Roche c.s. zullen worden afgewezen. Deze uitspraak is in lijn met uitspraken van het Landgericht Düsseldorf (zie 2.15.3) en van de Nederlandstalige Ondernemingsrechtbank Brussel (zie 2.15.5). De overige verweren van Mundipharma kunnen onbesproken blijven.

Proceskosten

²² De voorzieningenrechter merkt op dat volgens bijvoorbeeld het hiervoor genoemde Solvias rapport (zie r.o. 4.21.1) piek 3* een bijdrage heeft die varieert van 7.767% bij Herceptin® tot 9.745% bij Herzuma®. Die piek meetellen lijkt dan het percentage zure varianten van 13% als genoemd in het Octrooi niet boven 25% te brengen.

²³ HR 13 januari 1995, ECLI:NL:HR:1995:ZC1609 (Ciba Geigy / Oté Optics)

C/09/565454 / KG ZA 18-1345
20 februari 2019

22

4.23. Roche c.s. 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 Mundipharma worden begroot op € 175.000,-, te vermeerderen met de gevorderde wettelijke rente.

5. De beslissing

De voorzieningenrechter

5.1. wijst de vorderingen af;

5.2. veroordeelt Roche c.s. in de proceskosten, tot dusver aan de zijde van Mundipharma begroot op € 175.000,-, één en ander te voldoen binnen vijf werkdagen na de datum van dit vonnis 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;

5.3. verklaart de proceskostenveroordeling onder 5.2 uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. E.F. Brinkman en in het openbaar uitgesproken op 20 februari 2019.

Huisman - Sme

