

uitspraak

RECHTBANK DEN HAAG

Bestuursrecht

zaaknummer: SGR 16/1666

uitspraak van de meervoudige kamer van 30 oktober 2019 in de zaak tussen

Gilead Sciences Inc., te Foster City, Californië, Verenigde Staten van Amerika,
eiseres
(gemachtigden: mr. M. Hiemstra en mr. B.J. Berghuis van Woortman),

en

Octrooicentrum Nederland, verweerder
(gemachtigde: dr. M.W. de Lange).

Procesverloop

Op 13 juli 2005 heeft eiseres een aanvraag (met volgnummer 300202) ingediend om afgifte van een aanvullend beschermingscertificaat voor het (bij brief van 16 januari 2006 gewijzigd omschreven) product “Tenofovir disoproxil, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, hydraat of solvaat en Emtricitabine, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, ester, hydraat of solvaat.”

Bij besluit van 27 mei 2008 (het primaire besluit) heeft verweerder de afgifte van het aangevraagde certificaat geweigerd.

Bij besluit van 2 februari 2016 (het bestreden besluit) heeft verweerder het bezwaar van eiseres ongegrond verklaard.

Eiseres heeft tegen het bestreden besluit beroep ingesteld.

Verweerder heeft een verweerschrift ingediend.

Op verzoek van eiseres is de zaak aangehouden in afwachting van de beantwoording van prejudiciële vragen door het Hof van Justitie van de Europese Unie (hierna ook: Hof van Justitie). Na het arrest van het Hof van Justitie op 25 juli 2018 (C-121/17 - ECLI:EU:C:2018:278) zijn door partijen (nadere) reacties en door eiseres nadere stukken ingediend. Het onderzoek ter terechtzitting heeft plaatsgevonden op 18 september 2019.

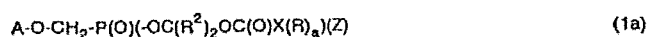
Namens eiseres zijn verschenen: G. Lawson, director Intellectual Property, bijgestaan door mr. Hiemstra voornoemd en mr. M.W. de Koning. Verweerder heeft zich laten vertegenwoordigen door zijn gemachtigde, vergezeld van mr. dr. ir. J.W. Meeuwisse.

Overwegingen

1.1. Eiseres was houdster van het inmiddels verlopen Europees octrooi EP 0 915 894 B1, met de titel “*Nucleotide Analogs*”. Dit octrooi is op een aanvraag daartoe van 25 juli 1997 verleend op 14 mei 2003. Het octrooi (hierna ook: het basisoctrooi) heeft als prioriteitsdatum 26 juli 1996.

1.2. De conclusies 1, 25 en 27 van dit octrooi luiden in de oorspronkelijke Engelse taal:

1. A compound having formula (1a)



wherein

Z is $-OC(R^2)_2OC(O)X(R)_n$, an ester, an amidate or $-OH$;
 A is the residue of an antiviral phosphonomethoxy nucleotide analog;
 X is N or O;
 R^2 independently is $-H$, C_1-C_{12} alkyl, C_5-C_{12} aryl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkynyl, C_7-C_{12} alkenylaryl, C_7-C_{12} alkynylaryl, or C_8-C_{12} alkaryl, any one of which is unsubstituted or is substituted with 1 or 2 halo, cyano, azido, nitro or $-OR^3$ in which R^3 is C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkynyl or C_5-C_{12} aryl;
 R is independently $-H$, C_1-C_{12} alkyl, C_5-C_{12} aryl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkynyl, C_7-C_{12} alkenylaryl, C_7-C_{12} alkynylaryl, or C_8-C_{12} alkaryl, any one of which is unsubstituted or is substituted with 1 or 2 halo, cyano, azido, nitro, $-N(R^4)_2$ or $-OR^3$, where R^4 independently is $-H$ or C_1-C_8 alkyl, provided that at least one R is not H; and n is 1 when X is O, or 1 or 2 when X is N;

with the proviso that when n is 2 and X is N, (a) two N-linked R groups can be taken together to form a heterocycle containing nitrogen or a heterocycle containing nitrogen and oxygen, (b) one N-linked R additionally can be $-OR^3$ or (c) both N-linked R groups can be $-H$;
 and the salts, hydrates, tautomers and solvates thereof.

25. The bis(isopropyl oxymethyl carbonate) of (R)-9-[2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine = Bis(POC)PMPA.

27) A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-25 together with a pharmaceutically acceptable carrier and optionally other therapeutic ingredients.

1.3. De in conclusie 25 genoemde verbinding betreft de stof tenofovir disoproxil.

1.4. Eiseres brengt een geneesmiddel onder de naam Truvada op de markt. Dit geneesmiddel bestaat uit een combinatie van de werkzame stoffen tenofovir disoproxil en emtricitabine. Beide stoffen zijn antivirale middelen. Tenofovir wordt gerekend tot de klasse van zogenoemde ‘*nucleotide analog reverse transcriptase inhibitors*’ en emtricitabine tot de ‘*nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors*’ (hierna tezamen aangeduid als NRTIs¹). NRTIs remmen de aanmaak van nieuw virus DNA en daardoor de vermenigvuldiging van het virus. Volgens de samenvatting van productkenmerken van Truvada, is het geneesmiddel in combinatie met andere antiretrovirale middelen geïndiceerd voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde personen.

1.5. Eiseres heeft ten behoeve van dit geneesmiddel een aanvraag ingediend om afgifte van een aanvullend beschermingscertificaat (hierna: certificaat) op basis van

¹ *Nucleotide analog reverse transcriptase inhibitors* worden als subgroep meer specifiek aangeduid als NtRTIs; in de discussie tussen partijen voor deze rechtbank is het onderscheid tussen NtRTIs en NRTI's niet van belang geacht, zodat in deze uitspraak hierna alleen over NRTI's wordt gesproken.

Verordening nr. 469/2009 (hierna: de ABC-verordening)². Zij heeft die aanvraag gebaseerd op het basisoctrooi .

2.1. De afwijzing van de aanvraag berust op de grond dat niet is voldaan aan de voor verkrijging van het certificaat in artikel 3, aanhef en onder a van de ABC-verordening neergelegde voorwaarde, dat het product - hier: de samenstelling van de werkzame stoffen tenofovir disoproxil en emtricitabine - wordt beschermd door het bij de aanvraag aangewezen basisoctrooi.

2.2. Verweerder heeft daartoe in het bestreden besluit uiteengezet dat de in conclusie 25 van het basisoctrooi vermelde stof tenofovir disoproxil weliswaar door het octrooi wordt beschermd, maar dat dit niet geldt voor de combinatie van deze stof met emtricitabine, omdat de gemiddelde vakman die op de prioriteitsdatum het octrooi zou hebben gelezen, niet zou hebben kunnen inzien dat conclusie 27 op die combinatie betrekking heeft. Anders dan eiseres meent, kan volgens verweerder niet worden vastgesteld dat het in die conclusie genoemde element ‘andere therapeutische bestanddelen’ (*other therapeutic ingredients*) - zelfs als de vakman daarin een ander antiviraal middel, en in het bijzonder tegen HIV, zou lezen - impliciet maar noodzakelijkerwijs en specifiek betrekking heeft op emtricitabine. In het basisoctrooi is daarvoor geen aanwijzing te vinden en evenmin is gebleken dat het gebruik van emtricitabine in combinatietherapie gangbaar was en tot de algemene vakkennis van de vakman behoorde. Verweerder heeft bij deze beoordeling verwezen naar de door het Hof van Justitie aan artikel 3(a) van de ABC-Verordening gegeven uitleg in de arresten van 24 respectievelijk 25 november 2011 in de zaken C-322/10 (Medeva, EU:C:2011:773) en C-630/10 (Queensland) en van 12 december 2013 in de zaak C-493/12 (Eli Lilly, EU:C:2013:835).

3. De beroepsgronden van eiseres houden in dat verweerder een onjuiste uitleg aan artikel 3(a) van de ABC-Verordening heeft gegeven en dat wel degelijk aan de in deze bepaling neergelegde voorwaarde is voldaan.

4.1. Uit de hiervoor onder 2.2. genoemde arresten van het Hof van Justitie volgt kort gezegd dat een product slechts geacht kan worden te worden beschermd door een basisoctrooi in de zin van artikel 3(a) ABC-Verordening, wanneer het hetzij uitdrukkelijk is vermeld in de conclusies van dat octrooi, hetzij deze conclusies noodzakelijkerwijs en specifiek betrekking hebben op dat product. Na het bestreden besluit heeft het Hof van Justitie op 25 juli 2018 een nader arrest gewezen over de uitleg van artikel 3(a) van de ABC-verordening (C-121/17- ECLI:EU:C:2018:278, hierna: het Gilead-arrest), in antwoord op prejudiciële vragen die waren gerezen in een procedure in het Verenigd Koninkrijk over de geldigheid van het aldaar aan eiseres verleende aanvullend beschermingscertificaat voor Truvada. Het Hof van Justitie heeft de prejudiciële vragen als volgt beantwoord:

Het Hof (Grote kamer) verklaart voor recht:

Artikel 3, onder a) [ABC-verordening], moet aldus worden uitgelegd dat een product dat is samengesteld uit meerdere werkzame stoffen met een gecombineerd effect wordt “beschermd door een van kracht zijnd basisoctrooi” in de zin van deze

² Verordening (EG) nr. 469/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 betreffende het aanvullende beschermingscertificaat voor geneesmiddelen

bepaling, wanneer de conclusies van het basisoctrooi noodzakelijkerwijs en specifiek betrekking hebben op de combinatie van de werkzame stoffen waaruit het product bestaat, zelfs indien die combinatie niet uitdrukkelijk is vermeld in deze conclusies. Daartoe is vereist dat uit het oogpunt van de vakman en op basis van de stand van de techniek op de datum van indiening of prioriteitsdatum van het basisoctrooi:

- de combinatie van deze werkzame stoffen, in het licht van de beschrijving en de tekeningen van dit octrooi, noodzakelijkerwijs valt onder de uitvinding waarvoor dat octrooi geldt, en
- elk van deze werkzame stoffen specifiek kan worden geïdentificeerd in het licht van alle door het octrooi bekend gemaakte gegevens.

4.2. Na dit arrest heeft het geschil zich toegespitst op de vraag of met betrekking tot de samenstelling van tenofovir disoproxil en emtricitabine aan deze beide door het Hof van Justitie geformuleerde vereisten is voldaan. Ten aanzien van het tweede vereiste staat daarbij niet ter discussie dat tenofovir disoproxil specifiek kan worden geïdentificeerd, maar gaat het uitsluitend om de vraag of dat ook geldt voor emtricitabine, als 'ander therapeutisch bestanddeel' (vgl. conclusie 27). Op de beoordeling van die vraag wordt hierna ingegaan.

4.3. Ter onderbouwing van haar standpunt dat emtricitabine specifiek kan worden geïdentificeerd heeft eiseres, onder verwijzing naar onder meer verklaringen van prof. W.G. Powderly (hierna: Powderly), samengevat het volgende aangevoerd:

- de gemiddelde vakman is in de context van het basisoctrooi een team met daarin in ieder geval een clinicus die zich bezighoudt en een aantal jaren praktische ervaring heeft met antivirale middelen en de behandeling van HIV;
- de vakman zou op de prioriteitsdatum hebben begrepen dat het octrooi primair ziet op het verschaffen van stoffen voor de behandeling van HIV omdat i) dat vanwege de wereldwijde HIV-epidemie destijds hét onderzoeksobject voor antiretrovirale geneesmiddelen was en ii) tenofovir (PMPA) bekend als veelbelovende kandidaat voor HIV therapie, in alle voorbeelden van het octrooi centraal staat, terwijl het enige voorbeeld van antivirale activiteit (voorbeeld 16), ziet op activiteit van tenofovir (PMPA) respectievelijk tegen HIV-1;
- op de prioriteitsdatum was combinatietherapie, met in de meeste gevallen twee NRTIs, de gouden standaard voor HIV-behandeling. Het was daarom voor de vakman duidelijk dat de enige praktische toepassing van de in het basisoctrooi beschreven stoffen het gebruik in een antiretrovirale combinatietherapie tegen HIV was. De vakman zou 'andere therapeutisch bestanddelen' in conclusie 27 dan ook lezen als in gebruik of in ontwikkeling zijnde stoffen voor de behandeling van HIV en hij zou daarvoor op de prioriteitsdatum als eerste optie een tweede NRTI overwegen;
- de vakman wist op de prioriteitsdatum dat er slechts enkele NRTIs op de markt waren en enkele in ontwikkeling, waarvan emtricitabine (ook wel: FTC) een aantrekkelijke kandidaat was voor gebruik in combinatietherapie met tenofovir disoproxil.

4.4. De rechtbank is met verweerder van oordeel dat dit betoog van eiseres niet meebrengt dat aan het tweede vereiste van het Gilead-arrest is voldaan, te weten dat emtricitabine vanuit het oogpunt van de vakman en op basis van de stand van de techniek op de prioriteitsdatum van het basisoctrooi, in het licht van alle door het octrooi bekend gemaakte gegevens specifiek kan worden geïdentificeerd.

4.5. Vooropgesteld wordt dat de stof emtricitabine op geen enkele wijze in het basisoctrooi wordt genoemd. Het octrooi noemt deze stof dus ook niet als (een voorbeeld van) een ander therapeutisch bestanddeel voor de in conclusie 27 geclaimde farmaceutische samenstelling met één van de in de eerdere conclusies geclaimde verbindingen (waaronder tenofovir disoproxil). Van het element 'andere therapeutische bestanddelen' is in de beschrijving van het octrooi in het geheel geen voorbeeld gegeven of specifiek kenmerk geduid.

4.6. Als er niettemin veronderstellenderwijs met eiseres vanuit wordt gegaan dat de door haar bedoelde vakman - gelet op de in het octrooi concreet vermelde antivirale werking van (specifiek) tenofovir disoproxil tegen (specifiek) HIV en het feit dat combinatietherapie bij de behandeling van HIV op de prioriteitsdatum algemeen werd toegepast - het element 'andere therapeutische bestanddelen' zou lezen als (andere) antivirale middelen tegen HIV, dan volgt daaruit om de navolgende redenen nog altijd niet dat de vakman daaronder specifiek emtricitabine zou begrijpen.

4.7. Op de prioriteitsdatum waren er wat betreft de in combinatietherapie tegen HIV te gebruiken antivirale middelen, verschillende categorieën van stoffen (en werkingsmechanismen) te onderscheiden. Zo noemt Powderly in de door hem opgestelde lijst (bijlage 27 bij zijn verklaring) naast NRTIs ook NNRTIs³ en protease inhibitors. Verweerder heeft er voorts op gewezen dat uit het artikel van Campbell uit 1993 (*New antiretroviral agents for the therapy of HIV type-1 infection*), waarnaar Powderly verwijst (bijlage 39 bij diens verklaring), ook interferon- α en zogenaamde tat-inhibitors worden genoemd. Als de vakman 'andere therapeutisch bestanddelen' in conclusie 27 zou lezen als antivirale middelen tegen HIV, dan gaat het dus nog altijd om een uiteenlopend scala van mogelijkheden. Het basisoctrooi geeft de vakman geen indicatie van een specifieke categorie antivirale middelen, laat staan van een specifieke stof. Het octrooi leert daarover eenvoudigweg niets.

4.8. De rechtbank begrijpt dat eiseres met de stelling dat de vakman als eerste optie voor een ander therapeutisch bestanddeel een NRTI zou overwegen omdat NRTI-combinatiebehandeling op de prioriteitsdatum de 'gouden standaard' was, betoogt dat de vakman op basis van diens vakkennis conclusie 27 (nader) zou lezen als specifiek betrekking hebbend op NRTIs. Echter, zelfs als ook daarvan veronderstellenderwijs wordt uitgegaan, impliceert dat nog steeds niet dat conclusie 27 vanuit het oogpunt van de vakman ook specifiek betrekking heeft op de combinatie met emtricitabine.

Eiseres heeft haar stelling dat NRTI-combinatietherapie de gouden standaard was onderbouwd met de verklaring van Powderly. Hij verwijst in dat verband (zie paragraaf 3 van zijn tweede verklaring en de daarbij behorende bijlage 16) naar de International AIDS Society (IAS)-USA Guidelines (hierna ook: Guidelines), vervat in een artikel van Carpenter et al: *Consensus Statement. Antiretroviral Therapy for HIV Infection in 1996. Recommendations of an International Panel*. (JAMA, July 10, 1996-Vol 276, No. 2). Verweerder heeft er onbetwist op gewezen dat het gebruik van emtricitabine in deze Guidelines nu juist niet wordt genoemd. Dit terwijl de Guidelines op de prioriteitsdatum geacht kunnen worden het actuele referentiekader van de vakman te vormen bij de behandeling van HIV. De Guidelines dateren immers

³ Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

van twee weken vóór de prioriteitsdatum (10 juli 1996) en reflecteren volgens Powderly (4.15, eerste verklaring en 3.5, tweede verklaring), zo begrijpt de rechtbank, de actuele stand van de techniek alsook de actuele vakkennis van de vakman op de prioriteitsdatum ten aanzien van de behandeling van HIV. Verweerder wijst er voorts terecht op dat Powderly over de Guidelines verklaart dat "*All the authors were very familiar with both published and emerging, unpublished data on the drug regimens.*" (3.2, tweede verklaring), zodat het des te opvallender is dat enige informatie over emtricitabine ontbreekt.

Zoals verweerder verder onbestreden heeft aangevoerd blijkt uit de overige door eiseres overgelegde stukken ook niet van de therapeutische werkzaamheid van emtricitabine op de prioriteitsdatum: de daarin beschreven studies zien op in vitro proeven, preklinisch onderzoek en toxiciteit (fase I-studie), maar niet op (voltooid) studies naar de therapeutische werkzaamheid tegen HIV bij mensen. Zelfs als er, nog steeds veronderstellenderwijs, met eiseres van uit zou moeten worden gegaan dat emtricitabine op de prioriteitsdatum een aantrekkelijke kandidaat voor gebruik in combinatietherapie leek, maakt dit in het licht van het vorenstaande niet dat de gemiddelde vakman emtricitabine op de prioriteitsdatum als werkzame stof tot zijn arsenaal zou rekenen en voldoende specifiek als 'therapeutisch bestanddeel' zou identificeren. Hierbij komt dat eventuele aantrekkelijkheid van emtricitabine als kandidaat stof nog niet meebrengt dat op de prioriteitsdatum ook voldoende zeker was dat de combinatie met tenofovir disoproxil een gunstig effect zou hebben in de behandeling van HIV.

4.9. Voor zover eiseres heeft willen betogen dat voor voldoening aan het tweede vereiste van het Gilead-arrest niet méér nodig is dan dat een specifiek therapeutisch bestanddeel op de prioriteitsdatum deel uitmaakt van de stand van de techniek en daaruit voor de vakman kenbaar was, stuit dit al af op het hiervoor overwogene in 4.8: uit de stand van de techniek zoals gereflecteerd in de Guidelines, noch uit één van de andere door eiseres overgelegde stukken volgt dat de therapeutische werkzaamheid van emtricitabine tegen HIV in mensen op de prioriteitsdatum een gegeven was.

4.10. Nu de conclusie moet zijn dat emtricitabine als werkzame stof vanuit het oogpunt van de vakman en op basis van de stand van de techniek op de prioriteitsdatum in het licht van alle door het basisoctrooi bekend gemaakte gegevens niet specifiek identificeerbaar was, is niet aan het tweede vereiste van het Gilead-arrest voldaan. Dat betekent dat al om die reden niet wordt voldaan aan de in artikel 3(a) van de ABC-Verordening neergelegde voorwaarde dat het product door het basis octrooi wordt beschermd. Verweerder heeft het certificaat daarom terecht geweigerd. Het eerste vereiste uit het Gilead-arrest behoeft gelet hierop geen bespreking.

4.11. Eiseres heeft nog aangevoerd dat de afwijzing van het certificaat meebrengt dat zij ten onrechte, want in strijd met doel van de ABC-Verordening, niet voldoende is gecompenseerd voor het verlies aan effectieve octrooibescherming vanwege de vertraging in de commerciële exploitatie van haar uitvinding. Dat betoog mist doel. Uit de overwegingen van het Gilead-arrest (zie r.o. 39 e.v.) volgt dat het Hof van Justitie het door eiseres gestelde doel van de ABC-Verordening bij zijn uitleg van artikel 3(a), uitmondend in de hiervoor genoemde vereisten, in aanmerking heeft genomen. Het heeft daarbij evenwel ook in aanmerking genomen dat een certificaat niet strekt tot het verlenen van bescherming voor op de prioriteitsdatum nog niet bekende onderzoeksresultaten (zie r.o. 49-50 en 39-41). Het Hof van Justitie heeft

(mede) daaraan de conclusie verbonden (r.o. 51: “Therefore”/ “dus”) dat het product specifiek moet kunnen worden geïdentificeerd. Uit de hiervoor gegeven beoordeling volgt dat de therapeutische werkzaamheid van emtricitabine alsmede de geschiktheid als combinatiemiddel (met tenofovir disoproxil) op de prioriteitsdatum nog niet bekend was en - in ieder geval - om die reden niet specifiek identificeerbaar was. Het kan in dat licht niet tot de onderzoeksresultaten worden gerekend waarvoor een certificaat bescherming beoogt te bieden. Nu het product daarom niet is te beschouwen als beschermd door het basisoctrooi in de zin van artikel 3(a) van de ABC-verordening, is aanvullende bescherming niet aan de orde. Ten slotte wordt opgemerkt dat voor het door het basisoctrooi wel beschermde product tenofovir disoproxil, vanaf 5 februari 2002 een handelsvergunning beschikbaar was en dat eiseres daarvoor dus aan het einde van de looptijd van het octrooi op 25 juli 2017 (de volgens de ABC-Verordening maximaal te verkrijgen) 15 jaar effectieve bescherming heeft kunnen genieten.

4.12. Gelet op al het voorgaande kan het bestreden besluit standhouden. De rechtbank neemt daarbij in aanmerking dat, hoewel de Gilead-toets dateert van na het bestreden besluit, dit besluit in de kern reeds berust op het standpunt dat de vakman het element ‘andere therapeutische bestanddelen’ uit conclusie 27, op de prioriteitsdatum niet zal begrijpen als specifiek betrekking hebbend op emtricitabine.

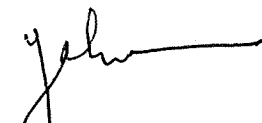
5.1. Het beroep is ongegrond.

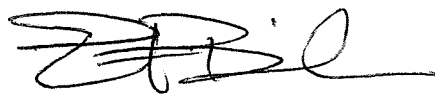
5.2. Voor een proceskostenveroordeling bestaat geen aanleiding.

Beslissing

De rechtbank verklaart het beroep ongegrond.

Deze uitspraak is gedaan door mr. E.F. Brinkman, voorzitter, en mr. G.P. Kleijn en mr. C.T. Aalbers, leden, in aanwezigheid van mr. J.A. Leijten, griffier. De beslissing is in het openbaar uitgesproken op 30 oktober 2019.


griffier


voorzitter

Afschrift verzonden aan partijen op:

30 OKT 2019

Rechtsmiddel

Tegen deze uitspraak kan binnen zes weken na de dag van verzending daarvan hoger beroep worden ingesteld bij de Afdeling bestuursrechtspraak van de Raad van State.