

IN NAAM DES KONINGS**arrest**

GERECHTSHOF DEN HAAG

Afdeling Civiel recht

Zaaknummer: 200.150.713/01

Zaaknummer / rolnummer Rechtbank Den Haag: C/09/460540 / KG ZA 14-185

arrest van 27 januari 2015

inzake

de vennootschap naar buitenlands recht

Novartis AG,

gevestigd te Basel, Zwitserland

appellante,

nader te noemen 'Novartis',

→ advocaat: mr. D. Knottenbelt te Rotterdam,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES (EUROPE) B.V.,

gevestigd te Hoofddorp,

geïntimeerde,

nader te noemen 'Sun',

advocaat: mr. M.H.J. van den Horst te Den Haag.

1. Het geding

Bij exploit van 6 juni 2014 is Novartis in hoger beroep gekomen van een door de voorzieningenrechter van de rechtbank Den Haag tussen partijen gewezen vonnis van 12 mei 2014. Bij dagvaarding heeft Novartis zeven grieven aangevoerd. Bij memorie van antwoord heeft Sun de grieven bestreden en een incidentele vordering ex artikel 234 Rv¹ ingesteld. Sun heeft haar incidentele vordering vervolgens ingetrokken.

Vervolgens hebben partijen op 4 december 2014 de zaak doen bepleiten, Novartis door mrs. R.M. Kleemans en A.A.A.C.M. van Oorschot, advocaten te Amsterdam, bijgestaan door drs. K.M.L. Bijvank, octrooigemachtigde en Sun door haar advocaat voornoemd en mr. J.J.E. Bremer, advocaat te Den Haag, bijgestaan door dr. ir. H. Prins, aan beide zijden aan de hand van overgelegde pleitnotities. Ten slotte hebben partijen arrest gevraagd.

¹ Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering

2. Feiten

De door de rechtbank in het vonnis van 12 mei 2014 vastgestelde feiten zijn niet in geschil. Ook het hof zal daar van uitgaan. Het gaat in deze zaak om het navolgende.

2.1 Novartis is een wereldwijd opererend farmaceutisch bedrijf.

2.2 In de jaren '80 heeft een rechtsvoorganger van Novartis het bisfosfonaat zoledroninezuur (ook wel aangeduid als zoledronaat) ontdekt. Novartis heeft met zoledroninezuur als werkzame stof een geneesmiddel ontwikkeld dat wordt gebruikt op oncologisch gebied, vooral bij de behandeling van tumor-gerelateerde hypercalcemia en de preventie van bot-gerelateerde complicaties bij patiënten met vergevorderde naar de botten uitgezaaide tumoraandoeningen. Voor deze indicatie heeft Novartis het farmaceutisch product Zometa® op de markt gebracht als een 4 mg/5 ml concentraat voor het bereiden van een infuusoplossing.

2.3 Zoledroninezuur was tot 16 mei 2013 als werkzame stof beschermd door het Europese octrooi EP 275 821 en het corresponderende aanvullende beschermingscertificaat 300058 voor het product Zometa®.

2.4 Novartis brengt thans het geneesmiddel Aclasta® op de markt, dat, net als Zometa®, zoledroninezuur als werkzame stof bevat. Aclasta® is een 5 mg/100 ml oplossing voor intraveneuze infusie die eenmaal per jaar wordt toegediend ter behandeling van osteoporose. Aclasta® is tevens goedgekeurd als geneesmiddel voor de behandeling van de ziekte van Paget (een zeldzame chronische botafwijking die kan leiden tot vergrote of misvormde botten).

2.4 Novartis is houdster van het Europese octrooi EP 1 296 689 (hierna ook: EP 689 of het octrooi) voor een "*Method of administering bisphosphonates*". EP 689 is verleend op een aanvraag van 18 juni 2001, met een beroep op de prioriteitsdocumenten US 597135 van 20 juni 2000 (hierna: US 135) en US 267689 van 9 februari 2001 (hierna: US 689). De verlening van het octrooi voor onder meer Nederland is op 21 september 2005 gepubliceerd.

2.5 Na toepassing van de centrale beperkingsprocedure bedoeld in artikel 105a e.v. van het Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien (hierna: EOv) luidt de (authentieke) Engelse tekst van de conclusies van EP 689 als volgt:

1. Use of 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1, 1-diphosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof in the preparation of a medicament for the treatment of osteoporosis in which the 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1, 1-diphosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof is administered intravenously and intermittently and in which the period between administrations is at least about 6 months.
2. Use according to claim 1, wherein the period between administrations is at least about once a year.
3. Use according to claim 1, for the prophylactic treatment of osteoporosis wherein the period between administrations is about once per year or less frequent.

4. Use according to claim 1. for the prophylactic treatment of osteoporosis wherein the period between administrations is about once every 18 months, about once every two years or less frequent.
5. Use of 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1, 1-diphosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof for the preparation of a medicament for the treatment of osteoporosis wherein said medicament is adapted for intravenous administration in a unit dosage form which comprises from about 1 up to about 10 mg of 1-hydroxy-2-(imidazol-1-yl)ethane-1, 1-diphosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or any hydrate thereof, wherein the period between administrations of bisphosphonate is at least about 6 months.
6. Use according to claim 5. wherein the unit dosage form comprises from about 1 up to about 5 mg and the period between administrations is about once every 6 months.
7. Use according to claim 5, wherein the unit dosage form comprises from about 2 up to about 10 mg and the period between administrations is about once a year.

2.6 De (onbestreden) Nederlandse vertaling van deze conclusies luidt:

1. Toepassing van 1-hydroxy-2-(imidazool-1-yl)ethaan-1,1-difosfonzuur, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of ieder hydraat daarvan voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose, waarbij het 1-hydroxy-2-(imidazool-1-yl)ethaan-1,1-difosfonzuur, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of ieder hydraat daarvan intraveneus en periodiek wordt toegediend en waarbij de periode tussen toedieningen ten minste ongeveer 6 maanden bedraagt.
2. Toepassing volgens conclusie 1. waarbij de periode tussen toedieningen ten minste ongeveer één keer per jaar is.
3. Toepassing volgens conclusie 1 voor de profylactische behandeling van osteoporose, waarbij de periode tussen toedieningen ongeveer één keer per jaar of minder frequent is.
4. Toepassing volgens conclusie 1 voor de profylactische behandeling van osteoporose, waarbij de periode tussen toedieningen ongeveer één keer iedere 18 maanden, ongeveer één keer iedere twee jaar of minder vaak, is.
5. Toepassing van 1-hydroxy-2-(imidazool-1-yl)-ethaan-1,1-difosfonzuur, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of ieder hydraat daarvan voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van osteoporose, waarbij het geneesmiddel is aangepast voor intraveneuze toediening in een eenheidsdoseringsvorm welke ongeveer 1 tot ongeveer 10 mg 1-hydroxy-2-(imidazool-1-yl)-ethaan-1,1-difosfonzuur, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, of ieder hydraat daarvan, omvat, waarbij de periode tussen toedieningen van bisfosfonaat ten minste ongeveer 6 maanden is.
6. Toepassing volgens conclusie 5, waarbij de eenheidsdoseringsvorm ongeveer 1 tot ongeveer 5 mg omvat en de periode tussen toedieningen ongeveer één keer iedere 6 maanden is.
7. Toepassing volgens conclusie 5, waarbij de eenheidsdoseringsvorm ongeveer 2 tot ongeveer 10 mg omvat en de periode tussen toedieningen ongeveer één keer per jaar is.

2.7 Op 29 juli 2013 heeft Sun van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (hierna: CBG) een marktvergunning verkregen voor Nederland met betrekking tot generiek

zoledroninezuur 5 mg/100 ml (RVG 111818) (hierna: generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml, of Generiek Product). In het kader van de aanvraag van die marktvergunning heeft Sun verwezen naar Aclasta® als referentieproduct. De marktvergunning omvat goedkeuring van het product voor de behandeling van zowel osteoporose als de ziekte van Paget.

2.8 Op 26 augustus 2013 heeft Sun het CBG verzocht om de indicatie osteoporose door middel van een zogeheten “carve-out” te verwijderen uit de SmPC (*Summary of Product Characteristics*) en de bijsluiter voor haar generieke product. Het CBG heeft Sun op 27 augustus 2013 laten weten dat het verzoek is verwerkt. Het beleid van het CBG zorgt er echter voor dat de *carve-out* niet wordt doorgevoerd in de digitale versie van de bijsluiter en SmPC die het CBG op haar website publiceert.

2.9 Sun heeft haar generieke zoledroninezuur 5 mg/100 ml doen opnemen in de G-standaard van het bedrijf Z-index. Het product is inmiddels in Nederland op de markt.

2.10 In oktober 2013 heeft Sun ingeschreven op een zogeheten tender van zorgverzekeraar VGZ. Door middel van deze tenderprocedure heeft VGZ een aantal preferente producten geselecteerd, waaronder een zoledroninezuur 5 mg/100 ml product voor patiënten bij wie het infuus thuis wordt toegediend. Sun heeft de tender gewonnen. Dat houdt in dat haar generieke product het enige zoledroninezuur 5 mg/100 ml product is dat door VGZ wordt vergoed, behoudens medische noodzaak. De tender van VGZ maakte het niet mogelijk dat werd ingeschreven voor het product zoledroninezuur 5 mg/100 ml voor zover bestemd voor een bepaalde indicatie. Het door VGZ gehanteerde preferentiebeleid houdt in dat één product wordt aangewezen voor alle bij VGZ verzekerde patiënten die met zoledroninezuur in een dosering van 5mg/100ml thuis behandeld worden, zonder onderscheid naar de indicatie waarvoor het is voorgeschreven.

2.11 In een door derden tegen Novartis aangespannen nietigheidsprocedure heeft de Engelse *High Court* bij vonnis van 15 maart 2013 ([2013] EWHC 516 (Pat)) geoordeeld dat het Britse deel van EP 689 geen aanspraak kan maken op de prioriteit van US 135 en US 689 en dat dat deel daarom nietig is vanwege een gebrek aan nieuwheid ten opzichte van een ná de prioriteitsdata, maar vóór de aanvraagdatum van het octrooi gepubliceerd artikel van Reid (*‘A single annual injection of the bisphosphonate, zoledronic acid, stably reduces bone turnover and increases bone density in postmenopausal osteoporosis’*, *Bone* 28(5), S89 (2001), hierna: Reid). Bij arrest van 19 december 2013 heeft het Engelse *Court of Appeal* dit oordeel bekrachtigd ([2013] EWCA Civ 1663).

Technische achtergrond

2.12 De hierna volgende uiteenzetting over het mechanisme achter botvorming en botresorptie in het algemeen, de ziekte osteoporose en de ziekte van Paget is grotendeels ontleend aan de niet besteden uiteenzetting door Novartis in de inleidende dagvaarding in eerste aanleg.

2.13 Menselijke botten bestaan uit levend weefsel dat voortdurend wordt geregenereerd tijdens het leven van een individu. Botmodellering (*bone modelling*) speelt een belangrijke rol in de groeifase van jonge mensen. Bij volgroeide volwassenen wordt botremodelling (*bone remodelling*) belangrijker. Dankzij dit mechanisme, dat over een periode van zeven tot tien jaar resulteert in een kwantitatieve regeneratie van de complete menselijke botmassa, blijft het skelet stabiel en functioneel. Vooral drie typen cellen zijn betrokken bij het

botremodelleringsproces, namelijk osteoclasten, osteoblasten and osteocyten. Samen worden zij botremodellerende units (*bone remodelling units*, 'BMUs') genoemd.

2.14 Botweefsel remodelering begint met osteoclasten die botweefsel resorberen. Om dit te kunnen doen 'graven' zij in de botmatrix met behulp van verschillende enzymen om zogenaamde resorptieputjes te vormen, die samen 'geulen' van geresorbeerd botmateriaal vormen. Dergelijke resorptie vindt tamelijk snel plaats, vooral omdat de osteoclasten een korte levenscyclus hebben van slechts twee tot drie weken. De beduidend kleinere osteoblasten laten vervolgens nieuw collageen botmateriaal (osteoiden) in resorptieputjes achter, dat langzamerhand calcificeert om nieuw bot te vormen. Gedurende dit proces worden sommige osteoblasten door de gemineraliseerde botmatrix omsloten om later in osteocyten te differentiëren. De heersende opvatting op de prioriteitsdatum was dat de botremodelleringscyclus (*bone remodelling cycle*) na ongeveer drie tot vier maanden goeddeels afgerond was (zie 'Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism', *An Official Publication of the American Society of Bone and Mineral Research*, 4th Edition, 1999, p. 30).

2.15 Op de prioriteitsdatum was bekend dat bisfosfonaten botresorptie kunnen remmen omdat ze de activiteit van osteoclasten direct of indirect negatief beïnvloeden.

2.16 Osteoporose is een veel voorkomende, vaak leeftijdgebonden, systematische botziekte waarbij het remodeleren van het botweefsel verstoord is. Bij patiënten die aan osteoporose lijden, vindt er meer botresorptie plaats dan botregeneratie. De meest voorkomende vorm van osteoporose is postmenopauzaal, maar osteoporose komt ook voor bij mannen. Alle typen osteoporose leiden tot broze botten die gevoeliger zijn voor breuk.

2.17 De ziekte van Paget (osteitis deformans) is een lokale, chronische aandoening die bij de getroffen botten tot vergrotingen, misvormingen en afwijkingen leidt die het bot ondermijnen. De ziekte van Paget wordt veroorzaakt door abnormale modellering en remodelering op specifieke plaatsen aan het skelet.

2.18 Op de prioriteitsdatum waren in Nederland twee bisfosfonaten goedgekeurd voor de behandeling van osteoporose, namelijk Didronel® (etidronaat) en Fosamax® (alendronaat). Deze preparaten waren in orale toedieningsvorm en moesten dagelijks worden ingenomen.

3 Het geschil

3.1 In eerste aanleg heeft Novartis na wijziging van eis – samengevat – gevorderd dat de voorzieningenrechter bij vonnis, voor zoveel mogelijk uitvoerbaar bij voorraad,

- Sun verbiedt in Nederland (indirect) inbreuk te maken op EP 689, in het bijzonder door het aanbieden of leveren in Nederland van generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml, terwijl zij weet of moet weten dat het middel gebruikt gaat worden voor de behandeling van osteoporose,
- Sun verbiedt deel te nemen aan tenders/overeenkomsten voor de levering in Nederland van generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml en Sun verbiedt generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml te leveren onder bestaande tenders/overeenkomsten, tenzij de tender/overeenkomst beperkt is tot behandeling van de ziekte van Paget,
- subsidiair, Sun verbiedt deel te nemen aan tenders/overeenkomsten voor de levering in Nederland van generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml, tenzij de tender/overeenkomst

beperkt is tot behandeling van de ziekte van Paget, en Sun verbiedt meer dan 135 eenheden generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml in Nederland te leveren onder bestaande tenders/overeenkomsten,

- Sun veroordeelt administratie te houden van de verkoop van generiek zoledroninezuur 5 mg/100 ml in Nederland en de raadslieden van Novartis periodiek opgave te doen van die verkoop,
- Sun veroordeelt alle verzekeringsmaatschappijen die een tender met betrekking tot zoledroninezuur 5 mg/100 ml hebben uitgeschreven of voornemens zijn dat te doen, alsmede alle partijen waarmee Sun een overeenkomst ter zake heeft gesloten of die Sun daartoe benaderen, te informeren over de veroordeling wegens octrooi-inbreuk en over het feit dat Sun uitsluitend zoledroninezuur 5 mg/100 ml mag leveren voor de behandeling van de ziekte van Paget,

een en ander op straffe van een dwangsom en met veroordeling van Sun in de volledige proceskosten overeenkomstig artikel 1019h van het Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering (hierna: Rv).

3.2 Novartis heeft hiertoe aangevoerd dat het generieke zoledroninezuur 5 mg/100 ml product waarvoor Sun een marktvergunning heeft verkregen en dat Sun heeft doen opnemen in de G-standaard geschikt en bestemd is voor de in conclusie 7 van EP 689 geclaimde toepassing, zodat Sun door het aanbieden en leveren van dit middel indirect inbreuk maakt op dat octrooi.

3.3 De voorzieningenrechter heeft de vorderingen van Novartis afgewezen omdat naar zijn voorlopig oordeel een serieuze kans bestaat dat een bodemrechter conclusie 7 van het Nederlandse deel van het octrooi nietig zal verklaren. De voorzieningenrechter was voorshands van oordeel dat Novartis geen beroep kan doen op de prioriteit van US 689 omdat de in conclusie 7 van het octrooi geclaimde uitvinding niet direct en ondubbelzinnig wordt geopenbaard in US 689. Dat leidt ertoe dat conclusie 7 van EP 689 niet nieuw is in het licht van Reid.

3.4 Met de door Novartis aangevoerde grieven komt zij op tegen het oordeel van de voorzieningenrechter dat Novartis geen beroep kan doen op de prioriteit van US 689 en de grieven strekken ertoe dat het hof het geschil in volle omvang beoordeelt. In hoger beroep vordert Novartis dat haar vorderingen alsnog worden toegewezen, met veroordeling van Sun in de op de voet van 1019h Rv te begroten kosten in beide instanties.

4. Beoordeling

Beroep op prioriteit van US 689 - nieuwheid

4.1 De maatstaf voor de beoordeling of Novartis een beroep toekomt op de prioriteit van US 689 is, of in dat document, in zijn geheel beschouwd, de in conclusie 7 van het octrooi geclaimde uitvinding direct en ondubbelzinnig aan de gemiddelde vakman, gebruikmakend van zijn algemene vakkennis, wordt geopenbaard². De geclaimde uitvinding dient in het prioriteitsdocument namerkbaar te zijn geopenbaard, in die zin dat aannemelijk dient te zijn dat de geclaimde uitvinding werkt, of in andere woorden: het probleem oplost.

² Zie in dat verband de Enlarged Board of Appeal van het Europees Octrooibureau in G 2/98 en de uitspraak van de Technical Board of Appeal in T190/99

4.2 Niet in geschil is dat de gemiddelde vakman een fictieve maatman is die bestaat uit een team van vaklieden, in elk geval bestaande uit een arts die gespecialiseerd is op het gebied van de behandeling van botaandoeningen en een farmacoloog die ervaring heeft met de ontwikkeling van farmaceutische producten voor de behandeling van botaandoeningen.

4.3 Uitgaande van voornoemde maatstaf is het hof, anders dan de voorzieningenrechter en de Engelse Hight Court en Court of Appeal, deels door andere inzichten (in het bijzonder de lezing van het prioriteitsdocument) en deels door andere stellingen van partijen (waaronder ten aanzien van de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum), voorshands van oordeel dat Novartis een beroep op de prioriteit van US 689 toekomt.

4.4 De gemiddelde vakman die US 689 leest, zal bijzondere aandacht hebben voor het daarin beschreven voorbeeld 5 'Treatment of Patients' omdat dit de resultaten van een klinische studie betreft. Uit dat voorbeeld 5 zal de gemiddelde vakman begrijpen dat valt aan te nemen dat (ook) de eenmalige intraveneuze toediening van 4 mg zoledroninezuur gedurende een periode van 12 maanden werkzaam is bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose (zie ook hierna r.o. 4.9). De gemiddelde vakman zal verwachten dat ook een zekere range daar omheen als jaardosering werkzaam zal zijn.

4.5 In de laatste paragraaf van pagina 8 overlopend op pagina 9 van US 689 wordt voor zoledroninezuur een doseringsbereik genoemd voor (onder meer) een eenmaal per jaar dosering van *about 2 up to about 10 mg*. Deze paragraaf luidt als volgt:

"For example, for more potent, recent bisphosphonates such as zoledronic acid a unit dose of from about 1 up to about 10 mg may be used. For example, also for such recent, more potent bisphosphonates a unit dose of from about 1 to about 5 mg may be used for dosing once every 6 months; whereas a dose of from about 2 up to about 10 mg may be used for once a year dosing."

Zoals de voorzieningenrechter heeft opgemerkt wordt in deze paragraaf zelf niet uitdrukkelijk een verband gelegd tussen dat doseringsbereik en intraveneuze toediening. Anders dan de voorzieningenrechter is het hof echter van oordeel dat de gemiddelde vakman, die het document in zijn geheel beschouwt, met gebruikmaking van zijn algemene vakkennis, daarin een zekere mate van extrapolatie zal zien van de in het voorbeeld 5 geopenbaarde intraveneus toegediende dosis van 4 mg eens per jaar. Daarbij neemt het hof in aanmerking dat tussen partijen niet in geschil is dat het op de prioriteitsdatum tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman behoorde dat zoledroninezuur alleen intraveneus wordt toegediend³. Eveneens tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum behoorde dat de absorptie bij orale toediening van bisfosfonaten als zoledroninezuur zeer laag was (1%) tegenover volledige (100%) absorptie bij intraveneuze toediening, zodat bij orale toediening veel meer (100x zoveel) toegediend moet worden om dezelfde werkzaamheid te verkrijgen⁴. Gegeven de in het voorbeeld 5 geopenbaarde intraveneus toegediende dosis van 4 mg eens per jaar, is het op pagina 8/9 van US 689 genoemde doseringsbereik van 2-10 mg eens per jaar daarom redelijkerwijs niet anders te begrijpen dan dat dit ziet op intraveneuze toediening. Bij orale toediening zou de

³ zie par. 120 Memorie van Antwoord, par. 44 verklaring dr Pazianas, partijdeskundige aan de zijde van Sun

⁴ par. 41 verklaring dr. Pazianas, par. 61 pleitnota Sun in beroep

gemiddelde vakman gelet op het verschil in absorptie ten opzichte van intraveneuze toediening, immers een dosering in de buurt van 400 mg verwachten.

4.6 De visie van Sun dat het doseringsbereik van 2-10 mg eens per jaar bij gebreke van expliciete vermelding van de toedieningsvorm ook zou kunnen zien op orale toediening, is naar voorlopig oordeel van het hof gelet op het voorgaande geen zinvolle lezing van het prioriteitsdocument. De gemiddelde vakman zal de mogelijkheid van orale toediening als niet reëel van de hand wijzen, omdat zoledroninezuur nooit oraal maar juist altijd intraveneus wordt toegediend en hij bovendien niet zou verwachten dat orale toediening van slechts 2-10 mg zoledroninezuur eens per jaar werkzaam zou kunnen zijn, gelet op het 100-voudige verschil in absorptie en werkzaamheid.

4.7 De omstandigheid dat in US 689 (p.7 laatste alinea) de intra-arteriële toedieningsvorm wordt genoemd als de meest geprefereerde toedieningsvorm, kan aan het voorgaande niet afdoen. Zoals ter zitting door de deskundigen aan beide zijden is verklaard, zal de gemiddelde vakman onderkennen dat tussen intra-arteriële toediening en intraveneuze toediening geen verschil is te verwachten wat betreft klinische werkzaamheid van de toegediende stof (en dus ook geen verschil uitmaakt wat betreft doseringsbereik). Dat toch de – risicovoller – intra-arteriële toedieningsvorm wordt genoemd als *most preferred* zal de gemiddelde vakman niet kunnen duiden, maar het zal hem gegeven zijn algemene vakkennis dat zoledroninezuur intraveneus werd toegediend niet op andere gedachten (dan de gedachte dat het doseringbereik van 2-10 mg ziet op intraveneuze toediening) brengen.

4.8 Al het voorgaande leidt tot de slotsom dat naar het voorlopig oordeel van het hof, de gemiddelde vakman, gebruikmakend van zijn algemene vakkennis, die het prioriteitsdocument US 689 is zijn geheel beschouwt met een *mind willing to understand*, de in conclusie 7 van het octrooi geclaimde uitvinding uit US 689 direct en ondubbelzinnig kan afleiden.

Beroep op prioriteit van US 689 – nawerkbaarheid

4.9 Sun heeft gesteld dat een geclaimde uitvinding nawerkbaar moet zijn geopenbaard in het prioriteitsdocument. Het is dan echter aan Sun om aannemelijk te maken dat dit niet het geval zou zijn. Vooropgesteld moet worden dat naar voorlopig oordeel uit voorbeeld 5 van US 689 genoegzaam volgt dat aannemelijk is dat intraveneuze toediening van 4 mg zoledroninezuur eens per jaar werkzaam is voor de behandeling van menopauzale osteoporose. Op pagina 16 van US 689 is vermeld: “*The BMD data indicate that zoledronic acid dose administration as infrequent as every 6 or 12 months can safely result in a statistically significant and medically relevant bone mass increase*”. Er zijn geen aanwijzingen dat dit anders zou zijn voor de andere doses binnen de range van 2-10 mg. Integendeel, uit de stellingen van Sun volgt eerder dat het wél zo is. De partijdeskundige aan de zijde van Sun⁵ heeft aangevoerd dat op grond van het ‘cumulatieve dosis principe’ (*total dose principle*) een dosering van 0,5 mg eens per 3 maanden (van welke dosering blijkens voorbeeld 5 eveneens aannemelijk is dat deze werkzaam is), gelijk te stellen is aan een dosering van 2 mg eens per jaar, de ondergrens van de range. De nawerkbaarheid van de bovengrens ligt besloten in de stelling van Sun dat de gemiddelde vakman uit Sorbera (*‘Use of Zoledronate Disodium for the treatment of tumor induced hypercalcemia – angiogenesis inhibitor’*, *Drugs of the Future*, 25 (3), March 2000) zou afleiden dat een daarin

⁵ par 21 verklaring dr Pazianas

geopenbaarde werkzame maandelijks dosering van 4 tot 8 mg zoledroninezuur gedurende 3 maanden, de gemiddelde vakman op basis van datzelfde principe zou zetten op het spoor van een jaarlijkse dosis (van ten minste 12 mg). In het licht van deze stellingen van Sun (wat er zij van de juistheid daarvan, waarop hierna nader zal worden ingegaan), heeft zij niet aannemelijk gemaakt dat de range van 2-10 mg per jaar niet nawerkbaar is geopenbaard.

4.10 Anders dan Sun aanvoert houdt de eis van een nawerkbare openbaarmaking in het prioriteitsdocument niet in dat aannemelijk is dat de uitvinding naast werkzaam ook veilig is. In conclusie 7 is immers niet een veilige(r) toepassing geclaimd. Het is vaste rechtspraak dat klinische data niet in een octrooiaanvraag behoeven te worden opgenomen. De slotsom is daarom dat het standpunt van Sun, dat de in conclusie 7 van het octrooi geclaimde uitvinding niet nawerkbaar is geopenbaard in het prioriteitsdocument, voorshands van de hand moet worden gewezen.

4.11 Uit het voorgaande volgt dat de grieven van Novartis slagen en dat naar voorlopig oordeel van het hof Novartis een beroep toekomt op de prioriteit van US 689. Niet in geschil is dat als Novartis zich op de prioriteit van US 689 kan beroepen, de publicatie van Reid niet tot de stand van de techniek behoort en daarom niet nieuwheidsschadelijk is.

4.12 Gelet op de devolutieve werking komt het hof dan toe aan de behandeling van de overige door Sun aangevoerde verweren.

Inventiviteit

4.13 Sun heeft haar inventiviteitsaanval op EP 689 gebaseerd op de *problem-solution-approach* met WO 95/30421, gepubliceerd 16 november 1995 (hierna: WO 421) als meest nabije stand van de techniek. Het hof overweegt dat deze octrooiaanvraag ziet op het gebruik van bisfosfonaten ter preventie van het losraken of de migratie van protheses (een acute, lokale aandoening). In WO 421 wordt osteoporose genoemd op pagina 1, laatste alinea, als een aandoening die met bisfosfonaten wordt behandeld: "*bisphosphonates, are used clinically to inhibit excessive bone resorption in a variety of diseases such as tumour-induced osteolysis, Paget's disease and osteoporosis*". Verder wordt uitsluitend nog aan osteoporose gerefereerd in relatie tot de gesuggereerde ruime doseringsrange van genoemde bisfosfonaten voor de behandeling van een loslatende of migrerende prothese: *doses which are in the same order of magnitude as those used in the treatment of the diseases classically treated with methanebisphosphonic acid derivatives, such as Paget's disease, tumour-induced hypercalcaemia or osteoporosis*, p.7, 4^e alinea). In WO 421 (p.7, 3^e alinea) wordt voorts, alleen verwijzend naar de eerder genoemde zeer brede doseringsrange in zijn algemeenheid en in verband met de voorkoming van loslaten of migratie van een prothese, mogelijke doseringsintervallen genoemd variërend van eens per dag tot eens per jaar (overigens zonder dat WO 421 informatie bevat op grond waarvan de vakman aannemelijk zou achten dat toediening eens per jaar ook daadwerkelijk werkzaam zou zijn en in WO 421 gekozen wordt voor eenmalige toediening met eventuele herhaling na 4 en 8 weken, p. 2 laatste alinea).

4.14 Uitgaande van WO 421 zijn de verschilmaatregelen ten opzichte van conclusie 7 van het octrooi: (1) specifiek zoledroninezuur (WO 421 noemt vele bisfosfonaten en zoledronaat en pamidronaat de geprefereerde bisfosfonaten), (2) de indicatie osteoporose, (3) de doseringsrange van 2-10 mg en (4) het doseringsinterval van een jaar. Gelet op deze verschilmaatregelen moet de probleemstelling worden geformuleerd als het zoeken naar

(een) andere effectieve toepassing(en) van bisfosfonaten. De door Sun geformuleerde probleemstelling, te weten het vinden van de doseringshoeveelheid en de doseringsfrequentie van zoledronaat bij de behandeling van osteoporose, kan niet als juist worden aanvaard, omdat daarin de keuzes zowel voor specifiek zoledroninezuur als voor de behandeling van osteoporose reeds besloten ligt.

4.15 Veronderstellenderwijs uitgaande van de juistheid van WO 421 als vertrekpunt (hetgeen Novartis heeft bestreden) is het hof voorshands van oordeel dat de inventiviteitsaanval niet slaagt. Sun heeft onvoldoende aannemelijk gemaakt dat de gemiddelde vakman een aanwijzing (*pointer*) zou hebben op grond waarvan hij op de prioriteitsdatum, uitgaande van WO 421, zonder inventieve denkarbeid zou komen tot de toepassing van specifiek zoledroninezuur voor de behandeling van osteoporose door intraveneuze toediening in een doseringsrange van 2-10 mg en een doseringsinterval van een jaar. Het navolgende is daarvoor redengevend.

4.16 In het handboek van Fleisch (*'Bisphosphonates in Bone Disease – From the Laboratory to the Patient', 4th Edition, 2000, pagina 43*), dat de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum weergeeft, wordt over het werkingsmechanisme van bisfosfonaten onder meer vermeld:

"The bisphosphonates can influence osteoclasts either directly as a result of their cellular binding or intracellular uptake, as well as indirectly via other cells. The direct effects are made possible by the uptake of these compounds by the osteoclasts during the resorption process, a process favored by the fact that the bisphosphonates also deposit preferentially under the osteoclasts where they can attain very high concentrations, in the range of 10⁻⁴ or higher."

4.17 Er werd vanuit gegaan dat bisfosfonaten, doordat ze zich onder de osteoblasten positioneren, ingekapseld raken zodra nieuw bot wordt aangemaakt, wat gebeurt in cycli van 3-4 maanden, en dat bisfosfonaten na toediening weliswaar jarenlang in het skelet aanwezig konden zijn, maar dat eenmaal in het bot ingekapseld bisfosfonaat ineffectief was, zoals opgemerkt door Fleisch op p. 143 van zijn handboek: *"These results suggest that the bisphosphonate buried in the bone is inactive"*. Datzelfde mechanisme wordt genoemd in het overzichtsartikel van Fleisch op pagina's 82-83 (*'Bisphosphonates: Mechanisms of Action', Endocrine Reviews 19(1): 80-100, 1998*):

"In view of the accumulation of the bisphosphonates in bone, it is of great clinical interest that the inhibition of bone resorption reaches a certain steady level even when the compounds are given continuously. This level depends on the administered dose. This has also been described in humans. These results show that there is no accumulation of effect with time and suggest that the bisphosphonate buried in the bone is inactive, at least as long as it remains buried there."

4.18 Over het effect van bisfosfonaten nadat toediening is gestaakt, merkt Fleisch op p. 148 van zijn handboek op dat *"In general, bone turnover increases again within 3 months and reaches pretreatment levels within a year"*.

4.19 Op de prioriteitsdatum heerste daarom de gedachte dat het doseringsinterval bij de behandeling van osteoporose in elk geval niet langer mocht duren dan de totale *bone remodelling cycle* van drie tot vier maanden. Illustratief in dat verband is het

overzichtsartikel van Miller ('*Optimizing the Management of Postmenopausal Osteoporosis with Bisphosphonates: The Emerging Role of Intermittent Therapy*', *Clinical Therapeutics, Volume 27, nr 4, 2005*) dat dateert van na de prioriteitsdatum. In dertien van de veertien genoemde studies naar gebruik van bisfosfonaten voor de behandeling van osteoporose wordt een doseringsinterval van 3 maanden gehanteerd; de enige uitzondering betreft het onderzoek van Reid, dat tot de uitvinding volgens conclusie 7 van het octrooi heeft geleid.

4.20 Geen van de door Sun genoemde publicaties laat op betrouwbare wijze aan de gemiddelde vakman zien dat bij een interval van een jaar voldoende effectiviteit valt te verwachten van zoledroninezuur voor de behandeling van osteoporose.

- De tabellen van figuur 2 in de publicatie van Khan ('*Elimination and Biochemical Responses to Intravenous Alendronate in Postmenopausal Osteoporosis*', *Journal of bone and mineral research, Volume 12, nr 10, 1997*) over een klinische studie naar de effecten van alendronaat bij toediening aan osteoporose patiënten, geven een voor de gemiddelde vakman niet goed te duiden, ogenschijnlijk niet goed met elkaar te verenigen, trend in de eerste periode van 1-15 dagen enerzijds en die in daarop volgende periode van 1-24 maanden anderzijds, zodat de gemiddelde vakman deze gegevens als onvoldoende betrouwbaar zou beschouwen en daarom terzijde zou laten. De publicatie van Vasikaran ('*Sustained Response to Intravenous Alendronate in Postmenopausal Osteoporosis*', *Bone Vol. 17, No. 6 December 1995:517-520*) deelt hetzelfde lot omdat deze dezelfde studie beschrijft.

- In Heikkinen ('*Short-Term Intravenous Bisphosphonates in Prevention of Postmenopausal Bone Loss*', *Journal of bone and mineral research Volume 12, Nr 1, 1997*), een studie naar gebruik van clodronaat bij osteoporose patiënten, suggereert de auteur zelf een doseringsinterval van 3 maanden: *an optimal dosage might be intravenous infusion repeated four times per year*.

- Lunar News (*April 1997*) is geen wetenschappelijk tijdschrift. Onder verwijzing naar diverse publicaties (waaronder Vasikaran en Heikkinen) worden daarin niet onderzochte en tegenstrijdige suggesties gedaan (enerzijds een hoge dosering van een (niet nader gespecificeerd) potent bisfosfonaat eens of tweemaal per jaar, anderzijds een lage dosering van ofalendronaat onder verwijzing naar het feit dat dit de geprefereerde toedieningswijze van ibandronaat zou zijn). De gemiddelde vakman zou aan die ongefundeerde suggesties geen waarde toekennen.

- In Filipponi ('*Intermittent Versus Continuous Clodronate Administration in Postmenopausal Women With Low Bone Mass*', *Bone Vol. 26, No.3 March 2000; 269-274*) is het verschil in effectiviteit onderzocht van continue versus eens per half jaar toediening van clodronaat bij osteoporose patiënten en wordt geconcludeerd dat de lagere maar continue toediening effectiever is. Hoewel niet onderzocht, wordt gesuggereerd dat een toediening van 1200 mg met een interval van 4 maanden optimaal zou kunnen zijn.

- In Thiébaud ('*Three Monthly Intravenous Injections of Ibandronate in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis*', *The American Journal of Medicine, Volume 103 (1997)*) is in een klinische studie ibandronaat maandelijks of driemaandelijks toegediend aan osteoporose patiënten. Uit figuur 3 is af te leiden dat het effect van ibandronaat reeds na een maand afneemt en dat het na drie maanden grotendeels is uitgewerkt. Door de auteurs wordt gesuggereerd een doseringsinterval van 3 maanden toe te passen.

- Nog los van de wetenschappelijke bezwaren die aan de publicatie van Boutsen (*abstract, ASBMR-IBMS Second Joint Meeting, S313 (1998)*) kleven, zou de gemiddelde vakman daaruit begrijpen dat een driemaandelijkse dosering (toegediend aan patiëntengroep B) de beste resultaten geeft: "*A sustained decrease was only observed throughout in group B*".

4.21 Het hof is voorshands van oordeel dat niet valt aan te nemen dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum door een van deze publicaties, niettegenstaande zijn kennis van voornoemd werkingsmechanisme van bisfosfonaten, ertoe zou worden aangezet een interval van een jaar te hanteren bij de behandeling van osteoporose. Ze bevestigen veeleer de heersende opvatting dat bisfosfonaten ten minste eenmaal per botremodelleringscyclus (die 3-4 maanden duurt) moeten worden toegediend. De enkele omstandigheid dat er wellicht een sterke behoefte bestond om de doseringsfrequentie terug te brengen is onvoldoende.

4.22 Daar komt bij dat alle hiervoor genoemde publicaties die Sun heeft aangehaald betrekking hebben op andere bisfosfonaten dan zoledroninezuur. Op de prioriteitsdatum was nog veel onbekend over de mechanismen die aan botresorptie ten grondslag liggen en de exacte inwerking van bisfosfonaten daarop. De gemiddelde vakman wist dat resultaten behaald met het ene bisfosfonaat niet zonder meer voorspellend waren voor andere bisfosfonaten. Fleisch is daarover duidelijk in zijn handboek, pagina 30:

"Each bisphosphonate has its own physicochemical and biological characteristics. This variability in effect makes it impossible to extrapolate with certainty from data for one compound to others, so that each compound has to be considered on its own, with respect to both its use and its toxicology."

4.23 De publicaties die Sun verder nog heeft genoemd betreffen andere indicaties dan osteoporose en – behoudens Body 1997 ('Clinical Research Update Zoledronate', *Cancer Supplement* October 15, 1997 I Volume 80 I Number 8, p.1699-1701) Body 1999 ('A Dose-Finding Study of Zoledronate in Hypercalcemic Cancer Patients' *Journal of Bone and Mineral Research* Volume 14, Number 9, 1999, p.1557-1561) (behandeling van kanker gerelateerde botaandoening) – ook niet zoledroninezuur. Buckler ('Single Infusion of Zoledronate in Paget's Disease of Bone: A Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study', *Bone* Vol 24, no 5 Supplement, May 1999: 81S-85S) betreft de behandeling van de ziekte van Paget, Sorbera beschrijft klinische studies naar de behandeling van de ziekte van Paget en kanker-gerelateerde botaandoeningen, en Wimalawansa (*abstract, Bone* S648, 1998) betreft één patiënt met sarcoïdosis. Nog daargelaten dat geen van deze publicaties een doseringsinterval van een jaar suggereert, was het de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum bekend dat de resultaten behaald met een bisfosfonaat voor de behandeling van de ene indicatie niet zomaar kunnen worden geëxtrapoleerd naar gebruik van dat bisfosfonaat (laat staan nog weer een ander bisfosfonaat) voor een andere indicatie. Dat is onder meer duidelijk uit Adami ('Duration of the effects of intravenous alendronate in postmenopausal women and in patients with primary hyperparathyroidism and Paget's disease of bone', *Bone and Mineral* 25 (1994) 75-82), waarin wordt vermeld:

"Thus, the same dose of alendronate induces comparable fractional decreases of bone resorption in the three groups of patients, but the effect is persistent only in Paget's disease. (...). In osteoporotic and primary hyperparathyroid patients, as soon as the treatment is withdrawn, the appearance of new sites of resorption is not inhibited and bone turnover is resumed to pre-treatment values."

Deze publicaties leveren daarom evenmin een pointer op die de gemiddelde vakman uitgaande van WO 421 zou brengen tot de toepassing van een doseringsinterval van een jaar.

4.24 De enkele omstandigheid dat bekend was dat zoledronaat een zeer potent bisfosfonaat is zou de gemiddelde vakman daar ook niet toe aanzetten. De potentie van een

bisfosfonaat gaf een gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum wel een indicatie over de doseringsomvang, namelijk hoe potenter een bisfosfonaat, hoe minder er nodig is om effectieve werking te hebben. Dat gold echter niet voor de doseringsinterval. Op de prioriteitsdatum was bekend dat de potentie van een bisfosfonaat juist niet maatgevend was voor de werkingsduur ervan. Van het potente bisfosfonaat risedronaat was op de prioriteitsdatum bekend dat deze juist geen lange werkingsduur heeft bij de behandeling van osteoporose en werd ook daarvoor een 3 maandelijks interval gehanteerd (par. 115 van de eerste verklaring van professor R.G.G. Russell, partijdeskundige aan de zijde van Novartis, onder verwijzing naar Mortensen ('*Risedronate Increases Bone Mass in an Early Postmenopausal Population: Two Years of Treatment Plus One Year of Follow-Up*' J Clin. Endocrinol Metab 83: 396-402, 1998)).

4.25 Het door Sun genoemde 'cumulatieve dosis principe', zou de gemiddelde vakman evenmin zonder inventieve denkwerk brengen tot een doseringsinterval van een jaar. In het handboek van professor Papapoulos, ('*The Aging Skeleton*', 1999) dat tot de algemene vakkennis op de prioriteitsdatum gerekend moet worden, wordt op p. 543 uiteengezet dat geenszins duidelijk is dat dit principe zonder meer toepasbaar is op bisfosfonaten en dat dit in relatie tot de behandeling van osteoporose nog onvoldoende is onderzocht:

An issue that can create some confusion among treating clinicians is the assumption that the total dose of bisphosphonate delivered to the skeleton will determine the final biological response. Studies in patients with high rates of bone turnover, such as Paget's disease, have shown that this is not true and that the magnitude of suppression of bone resorption depends largely on the amount of bisphosphonate presented to the bone surface at any particular time. If the same dose is divided over a long period, the final result will be different and the response will be incomplete. The possible implications of these pharmacodynamic principles have not yet been explored adequately in patients with osteoporosis.

4.26 Ten slotte merkt het hof op dat in WO 421 alleen een zeer breed bereik aan mogelijke doseringen wordt genoemd (0,25 mg – 255 mg, meer in het bijzonder 0,75mg -180 mg uitgaande van een lichaamsgewicht van 75 kg, p.7, 1^e alinea) onder verwijzing naar hetgeen gebruikelijk is voor de behandeling van andere botaandoeningen zoals osteoporose. Hoe de gemiddelde vakman vanuit WO 421 zonder inventieve denkwerk zou komen tot de dosering van 2-10 mg voor intraveneuze toediening van zoledroninezuur voor de behandeling van osteoporose, heeft Sun onvoldoende inzichtelijk gemaakt. De enkele stelling dat de gemiddelde vakman zou begrijpen dat het lagere gedeelte van het doseringsbereik betrekking heeft op zoledronaat en op routinematige wijze een klinische studie zou opzetten en aldus tot een geschikte doseringsrange zou komen, volstaat niet.

4.27 De slotsom is dat de inventiviteitsaanval van Sun, net als overigens in de Engelse procedure, niet slaagt.

Inbreuk

4.28 Nu voorshands is uit te gaan van zowel de nieuwheid als de inventiviteit van het octrooi komt het hof toe aan de vraag of Sun (indirecte) inbreuk maakt op het octrooi.

4.29 De ziekte van Paget is een zeer zeldzame aandoening terwijl osteoporose een veel voorkomende ziekte is, vooral bij vrouwen boven de 50 jaar. Daarenboven is voor de

behandeling van de ziekte van Paget doorgaans slechts een enkele toediening nodig, terwijl voor de behandeling van osteoporose een toedieningsinterval van een jaar geldt. Volgens een - door Sun als zodanig niet voldoende gemotiveerd bestreden - onderbouwde inschatting van Novartis op basis van de afzet van Aclasta in de jaren 2011-2013 (voordat een generiek product op de markt kwam) is te verwachten dat 97,3% van het geneesmiddel zoledroninezuur 5mg/100ml gebruikt zal worden voor de behandeling van osteoporose, de resterende 2,7% voor de behandeling van de ziekte van Paget, of wel 135 eenheden op basis van een verwachte totale afzet van 5000 eenheden per jaar⁶. De berekening van Sun dat 17.500 mensen voor de behandeling voor de ziekte van Paget in aanmerking komen kan hieraan niet afdoen, nu dit een totaal aantal mensen betreft op de totale bevolking die aan de ziekte lijden, maar die allemaal doorgaans slechts eenmaal behandeld worden en waarvan een groot deel dus al behandeld zal zijn. Het door Novartis berekende aantal van 135 eenheden ziet op de verwachte hoeveelheid patiënten die jaarlijks nog behandeld moet worden. Wat er overigens ook zij van de door partijen gemaakte verschillende berekeningen en precieze uitkomsten van de grootte van de patiëntenpopulaties, aannemelijk is dat de ziekte van Paget aanzienlijk minder frequent voorkomt en behandeld hoeft te worden dan osteoporose.

4.30 Op grond van het gehanteerde preferentiebeleid zal aan alle patiënten die bij VGZ verzekerd zijn en die zoledroninezuur 5mg/100ml voorgeschreven krijgen voor behandeling aan huis, ongeacht de indicatie, uitsluitend het Generieke Product (mogen) worden afgeleverd⁷. Aangezien aangenomen moet worden dat de groep mensen die bij VGZ verzekerd is een representatieve afspiegeling is van de Nederlandse bevolking, is de conclusie onontkoombaar dat het Generiek Product ook, en zelfs in overgrote meerderheid, zal worden voorgeschreven en afgeleverd voor de door conclusie 7 van het octrooi onder bescherming gestelde behandeling van osteoporose.

4.31 Niet in geschil is dat het door Sun aan groothandels (ter doorlevering aan apothekers) aangeboden en geleverde generiek 5mg/100 ml zoledroninezuur een wezenlijk bestanddeel is van de uitvinding volgens conclusie 7 van het octrooi.

4.32 Sun heeft onvoorwaardelijk ingeschreven op de tender van VGZ voor de levering van het Generieke Product, ongeacht de indicatie waarvoor het zou worden gebruikt, en zich verbonden ongelimiteerde hoeveelheden Generiek Product te leveren. Aldus was haar aanbod niet beperkt tot levering van het Generieke Product voor toepassing bij de ziekte van Paget maar strekte deze zich ook uit tot gebruik voor de behandeling van osteoporose. De e-mail die Sun nadien aan VGZ heeft gestuurd, waarin zij er voor de duidelijkheid nog eens op heeft gewezen dat het Generieke Product uitsluitend voor de behandeling van de ziekte van Paget is en dat de indicatie osteoporose nog beschermd wordt door een octrooi van Novartis, doet daar niet aan af, nu zij aan die mededeling verder geen enkele consequentie verbindt ten aanzien van de door haar voordien aangegane onvoorwaardelijke en onbeperkte leveringsverplichting.

4.33 Gegeven het door VGZ gehanteerde preferentiebeleid is de conclusie tevens onontkoombaar dat het Generieke Product ook zal worden geleverd ten behoeve van, en

⁶ verklaring professor Papapoulos, partijdeskundige aan de zijde van Novartis, par 40 e.v.

⁷ daargelaten een in dit opzicht verwaarloosbaar aantal gevallen waarin de patiënt op grond van een medische noodzaak, bijvoorbeeld intolerantie voor een van de door Sun gebruikte excipiënten in het Generieke Product, Aclasta uitgeleverd mag krijgen.

gebruikt voor, de behandeling van osteoporose. Zoals Sun erkent wordt door artsen in het algemeen uitsluitend het werkzame bestanddeel voorgeschreven en zijn apothekers bovendien verplicht het aangewezen preferente product uit te leveren, zelfs als Aclasta op merknaam is voorgeschreven (behoudens in het verwaarloosbaar aantal gevallen van medische noodzaak). Gelet op de verhouding van aantallen patiënten die lijden aan de ziekte van Paget enerzijds en die lijden aan osteoporose anderzijds, is zo goed als uitgesloten dat het Generieke Product niet ook voor de laatste aandoening uitgeleverd en gebruikt wordt. Sun moest daarom weten dat haar product aan het einde van de verticale keten van verhandeling ook zal worden uitgeleverd voor de geoctrooierde indicatie. Ook de verkoop van 142 eenheden van het Generieke Product over alleen al de maanden januari en februari 2014⁸, maakt dat Sun moet inzien dat haar product met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid ook wordt uitgeleverd en gebruikt voor de geoctrooierde toepassing, zelfs indien Sun in haar, overigens niet onderbouwde, stelling moet worden gevolgd dat zoledroninezuur 5mg/100ml nu vaker zou worden voorgeschreven dan voorheen omdat thans een goedkoper alternatief voorhanden is, en ook indien het Generieke Product zou worden geëxporteerd, zoals Sun heeft gesuggereerd, maar evenmin heeft onderbouwd. Naar voorlopig oordeel is derhalve voldaan aan de voor het aannemen van indirecte inbreuk vereiste wetenschap bij Sun van inbreukmakend gebruik van het Generiek Product.

4.34 Sun heeft aangevoerd dat haar van een en ander geen verwijt kan worden gemaakt, omdat dit de consequenties zijn van het door VGZ gehanteerde preferentiebeleid en van de door VGZ uitgeschreven tender die inschrijving onder voorwaarden (alleen voor gebruik bij de indicatie ziekte van Paget) niet toestond. Het hof is voorshands van oordeel dat dit Sun niet vrijpleit. Onder de gegeven omstandigheden, waarin het voor Sun op voorhand duidelijk was dat de handelwijze van VGZ er onontkoombaar toe zou leiden dat het Generieke Product ook zou worden gebruikt voor osteoporose en dus voor de door het octrooi onder bescherming gestelde indicatie, lag het op de weg van Sun om al het mogelijke in het werk te stellen om te voorkomen dat het Generieke Product zou worden uitgeleverd voor de behandeling van osteoporose, waarmee inbreuk zou worden gemaakt op het octrooi van Novartis. Daarin is Sun tekortgeschoten.

4.35 Na sommatie door Novartis, heeft Sun een e-mail gestuurd aan de groothandels (en ziekenhuisapotheken die rechtstreeks bij haar bestellen) met de navolgende inhoud:

Geachte relatie,

Deze informatie betreft een formaliteit.

Op advies van onze jurist wijzen wij u er op dat ons product Zoledroninezuur SUN 5mg/100ml, Z-indexnummer: 15958264 door ons op de markt wordt gebracht, momenteel alleen voor de behandeling van de ziekte van Paget is bestemd. Dit is ook de indicatie die wordt vermeld in de bijsluiter Zoledroninezuur SUN 5mg/100ml. Vooralsnog is de indicatie osteoporose niet opgenomen, aangezien deze indicatie nog beschermd wordt door een patent van Novartis.

Door de zending Zoledroninezuur SUN 5mg/100ml oplossing voor infusie te accepteren, geeft u aan op de hoogte te zijn van bovengenoemde.

Onder de gegeven omstandigheden was dat onvoldoende. Zij had ten minste (ook) duidelijk moeten maken dat het Generieke Product niet mocht worden voorgeschreven en geleverd voor de behandeling van osteoporose, omdat daarmee inbreuk zou worden gemaakt op de

⁸ Op basis van gegevens van Farminform, productie 28 Novartis

octrooirechten van Novartis. Zij diende zich ervan te vergewissen dat effectieve maatregelen zouden worden genomen om ervoor te zorgen dat dit ook niet zou gebeuren. Door in plaats daarvan de e-mail aan te vangen met "Deze mededeling betreft slechts een formaliteit" heeft zij daarentegen juist de suggestie gewekt dat aan het feit dat het Generieke Product alleen is bestemd voor de behandeling van de ziekte van Paget en dat de indicatie osteoporose nog beschermd wordt door een octrooi van Novartis, in de praktijk geen belang behoefde te worden gehecht en niet noopte tot enige maatregel.

4.36 Sun heeft ook onvoldoende gemotiveerd gesteld dat zij er moeite voor heeft gedaan om VGZ ervan te overtuigen dat zij haar tender anders diende in te richten om inschrijving door Sun mogelijk te maken met respectering van de octrooirechten van Novartis, bijvoorbeeld door de tender voor zoledroninezuur voor de toepassing van osteoporose enerzijds en voor de toepassing voor Paget anderzijds te scheiden. Indien VGZ voor dat argument ongevoelig zou zijn (geweest) en de wijze van inrichting van de tender het Sun onmogelijk zou maken daarop in te schrijven, dan is dat een omstandigheid die Sun aan VGZ moet tegenwerpen. Het levert Sun evenwel niet een vrijbrief op om inbreuk te maken op octrooirechten van Novartis.

4.37 De slotsom is dat het hof voorshands van oordeel is dat Sun indirect inbreuk maakt op het Octrooi in de zin van art. 73 jo. 70 ROW.

De vorderingen

4.38 Het door Novartis gevorderde indirecte inbreukverbod komt voor toewijzing in aanmerking. Het standpunt van Sun dat een dergelijk verbod in strijd zou zijn met het Nederlandse of Europese mededingingsrecht wordt verworpen. Vooropgesteld moet worden dat de vrijheid van Sun om haar Generieke Product aan te bieden en te leveren voor de behandeling van de ziekte van Paget door het door Novartis verzochte verbod om indirecte inbreuk te maken op haar octrooi niet wordt aangetast. Dat een dergelijk verbod er in de praktijk toe zou kunnen leiden dat de levering van het Generieke Product voor de behandeling van de ziekte van Paget wordt bemoeilijkt is een gevolg van de door VGZ gehanteerde wijze van vergoeding van geneesmiddelen aan haar verzekeren – zolang VGZ er voor zou kiezen het thans door haar gehanteerde preferentiebeleid onverkort toe te passen – en beperkt tot de verzekeren van VGZ. Het is niet een omstandigheid waarop Novartis enige invloed heeft of die aan haar valt toe te rekenen. Het opleggen van een algemeen verbod om indirecte inbreuk te maken is daarenboven niet te kwalificeren als een mededingingsrechtelijk ontoelaatbare 'afsprake', maar als de handhaving van een wettelijk monopolie door Novartis op grond van de aan haar toegekende octrooirechten. Dat Novartis misbruik maakt van een machtspositie door haar octrooirechten jegens Sun te handhaven is door Sun niet voldoende gemotiveerd gesteld.

4.39 De stelling van Sun voorts dat het opleggen van een algemeen verbod om indirect inbreuk te maken mogelijk executieperikelen zou opleveren is onvoldoende aanleiding om daarvan af te zien, gegeven het gerechtvaardigde belang van Novartis om tegen indirecte inbreuk op haar octrooirechten op te treden.

4.40 De omstandigheid dat Novartis wellicht ook derden zou kunnen aanspreken op grond van directe inbreuk dan wel onrechtmatige daad, zoals nog door Sun gesteld, doet er niet aan af dat Novartis niet alleen het recht maar ook een gerechtvaardigd belang heeft om Sun aan te spreken op grond van indirecte inbreuk. Daarmee kan zij het inbreukmakend handelen

verderop in het distributiekanaal – en daarmee verdere schade - effectief tegengaan. De stelling van Sun dat Novartis eerst (of alleen) alle afzonderlijke directe inbreukmakers zou moeten aanspreken teneinde haar schade te beperken kan niet als juist worden aanvaard.

4.41 Het tevens door Novartis gevorderde verbod om deel te nemen aan tenders en/of om overeenkomsten aan te gaan voor de levering van het Generieke Product indien niet uitsluitend beperkt tot de behandeling van de ziekte van Paget, wordt afgewezen omdat daarbij Novartis geen afzonderlijk belang heeft. Uit hetgeen hiervoor is overwogen vloeit voort dat dergelijke handelingen van Sun onder omstandigheden – in het bijzonder indien niet tevens effectieve maatregelen zijn genomen om ervoor te zorgen dat verderop in het distributiekanaal geen inbreuk wordt gemaakt op de octrooirechten van Novartis – kunnen worden aangemerkt als indirecte inbreuk. Het algemene indirecte inbreukverbod volstaat derhalve.

4.42 Voor het door Novartis gevorderde gebod om administratie te houden van nog te verkopen Generiek Product en daarover verantwoording af te leggen ziet het hof geen aanleiding naast het algemene indirecte inbreukverbod.

4.43 Het gevorderde gebod een brief te zenden aan alle verzekeringsmaatschappen en ziekenhuizen die een tender hebben uitgeschreven of met wie een overeenkomst is gesloten voor de levering van Generiek Product, zal worden toegewezen in de vorm zoals hierna geformuleerd. Bij een gebod tot toezending van een brief aan hen die nog een tender willen gaan organiseren of een overeenkomst willen gaan sluiten, heeft Novartis, gelet op de toewijzing van het algemene indirecte inbreukverbod geen belang, om dezelfde redenen als hiervoor in r.o. 4.41 uiteengezet.

4.44 Het hof zal de gevorderde dwangsommen matigen tot een bedrag van € 5.000,- per product waarmee en € 50.000,- per dag (of gedeelte daarvan) waarop inbreuk wordt gemaakt en maximeren op een bedrag van € 5.000.000,-. Voor de door Sun verzochte uitlooptermijn van 14 dagen om haar in de gelegenheid te stellen haar voorraad te exporteren ziet het hof geen aanleiding, nu Sun de vrijheid behoudt haar Generiek Product op niet inbreukmakende wijze te verhandelen en export bovendien geen indirecte inbreuk in Nederland oplevert.

Proceskosten

4.45 Als de in het ongelijk gestelde partij dient Sun te worden veroordeeld in de proceskosten van Novartis in beide instanties. De door Novartis opgegeven proceskosten zijn door Sun niet bestreden zodat deze toewijsbaar zijn als gevorderd, te weten € 180.064,48 te vermeerderen met het griffierecht ad € 608,- in eerste aanleg en € 183.397,98 (inclusief explootkosten) te vermeerderen met het griffierecht ad € 704,- in appel, derhalve in totaal een bedrag van € 364.774,46.

Beslissing

Het hof:

5.1 vernietigt het vonnis waarvan beroep en opnieuw rechtdoende:

5.2 verbiedt Sun met onmiddellijke ingang na betekening van dit arrest indirect inbreuk te maken op (het Nederlandse deel van) EP 1 296 689 op straffe van een onmiddellijk opeisbare dwangsom van € 50.000,- voor iedere dag of deel daarvan dat Sun dit verbod overtreedt, of - zulks ter vrije keuze van Novartis - van € 5.000,- per product waarmee dit verbod wordt overtreden, zulks tot een maximum van € 5.000.000,-;

5.3 veroordeelt Sun om binnen 2 werkdagen na betekening van dit arrest alle verzekeringsmaatschappijen en ziekenhuizen die een tender hebben uitgeschreven waaraan Sun heeft meegedaan en aan alle partijen die een overeenkomst met Sun hebben gesloten met betrekking tot zoledroninezuur 5mg/100ml in Nederland, schriftelijk te informeren met uitsluitend de navolgende tekst (dat wil zeggen zonder additionele tekst of begeleidende brief):

Geachte [naam contactpersoon, verzekeringsmaatschappij/ziekenhuis]

Bij arrest van 27 januari 2015 heeft het Gerechtshof Den Haag oordelend in kort geding geoordeeld dat wij door de levering dan wel het aanbieden van Zoledroninezuur SUN 5mg, oplossing voor infusie, indirect inbreuk maken op de octrooirechten van Novartis. Voor zover de tenderprocedure/overeenkomst die u heeft geïnitieerd / met ons heeft gesloten de indicatie osteoporose omvat, delen wij u mede dat wij niet (langer) in staat zijn om deel te nemen / te leveren. Wij kunnen uitsluitend deelnemen in een tenderprocedure/overeenkomst die voldoende garandeert dat de levering van 5mg/100ml zoledroninezuur voor de behandeling van osteoporose wordt voorkomen.

5.4 veroordeelt Sun tot betaling van de proceskosten aan de zijde van Novartis in beide instanties, begroot op € 364.774,46;

5.5 verklaart dit arrest voor zoveel mogelijk uitvoerbaar bij voorraad.

Dit arrest is gewezen door mrs. R. Kalden, E.F. Brinkman, C.J.J.C. van Nispen en is uitgesproken ter openbare terechtzitting van 27 januari 2015 in aanwezigheid van de griffier.

Voor grosse aan:
Uitgegeven aan mr. D. Wottenbelt
Advocaat van: app./geint.
De Griffier van het Gerechtshof
te Den Haag