

arrest

GERECHTSHOF DEN HAAG

Afdeling Civiel recht

Zaaknummer : 200.200.332/01

Zaaknummer rechtbank : C/09/513437 / KG ZA 16-779

arrest van 31 oktober 2017

inzake

Sandoz B.V.,
gevestigd te Almere,
appellante in principaal appel,
geïntimeerde in incidenteel appel,
hierna te noemen: Sandoz,
advocaat: mr. O.P. Swens te Amsterdam,

tegen

Astrazeneca AB,
gevestigd te Södertälje, Zweden,
geïntimeerde in principaal appel,
appellante in incidenteel appel,
hierna te noemen: AstraZeneca,
advocaat: mr. J.A. Dullaart te Naaldwijk.

1. Het geding

1.1 Bij exploit van 24 augustus 2016 is Sandoz in hoger beroep gekomen van het door de voorzieningenrechter in de rechtbank Den Haag tussen partijen gewezen mondeling uitgesproken provisionele vonnis zoals vervat in het verkort proces-verbaal van 6 juli 2016 en het (definitieve) vonnis in kort geding van 27 juli 2016. Bij memorie van grieven met producties (23 t/m 29) heeft Sandoz dertien grieven aangevoerd. Bij memorie van antwoord, tevens memorie van grieven in incidenteel appel met producties (24 en 25) heeft AstraZeneca de grieven bestreden en tevens incidenteel appel ingesteld waartoe zij vier grieven heeft geformuleerd. Sandoz heeft hierop gereageerd bij memorie van antwoord in incidenteel appel met producties (30 en 31). Voorafgaand aan de pleidooien hebben partijen ieder een nadere akte genomen en daarbij nadere producties overgelegd, aan de zijde van Sandoz producties 32 t/m 40 en aan de zijde van AstraZeneca producties 26 t/m 30.

1.2 Door AstraZeneca is voorafgaand aan het pleidooi verzocht de bijlagen bij de door haar overgelegde verklaring van dr. Gellert als vertrouwelijk te beschouwen en te bepalen dat aan Sandoz een geheimhoudingsverplichting zal worden opgelegd met betrekking tot die bijlagen. Sandoz heeft zich daar niet tegen verzet. Het hof is van oordeel dat de inhoud van bedoelde stukken als vertrouwelijk moet worden aangemerkt en dat het schadelijk kan zijn voor de belangen van AstraZeneca indien derden daarvan kennis nemen. Onder toepassing

van artikel 29 lid 1 Rv is aan Sandoz een verbod opgelegd tot het doen van mededelingen over de inhoud van de door AstraZeneca overlegde bijlagen bij de verklaring van dr. Gellert en wat daarover ter zitting is meegedeeld.

1.3 Sandoz heeft bezwaar gemaakt tegen overlegging bij nadere akte door AstraZeneca van de namens haar ingediende brief aan de oppositie-divisie ('OD') van het Europees Octrooibureau ('EOB'), in reactie op haar voorlopige opinie inzake de geldigheid van EP 2 266 572 (welk octrooi is afgesplitst van het in het geding zijnde octrooi). Deze brief moet volgens Sandoz gelet op de omvang en 'argumentatieve inhoud' ervan worden opgevat als een verkapte conclusie, hetgeen in strijd zou zijn met de twee-conclusie-regel en de goede procesorde. AstraZeneca heeft daar tegenover gesteld dat deze brief is overgelegd in reactie op het door Sandoz (eveneens bij nadere akte) overleggen van die voorlopige opinie. Het hof stelt vast dat beide stukken zijn overgelegd in overeenstemming met de ingevolge het procesreglement daarvoor geldende termijn. Sandoz heeft nagelaten aan te geven welke onderdelen van desbetreffende brief nieuw zouden zijn ten opzichte van de argumenten die reeds eerder in deze procedure zijn aangevoerd. Verder heeft AstraZeneca tijdens haar pleidooi geen beroep gedaan op (een onderdeel van) deze brief. Aldus valt niet in te zien dat Sandoz in haar verdediging zou zijn geschaad door overlegging van deze brief, zodat haar bezwaren daartegen worden verworpen.

1.4 Partijen hebben op 6 april 2017 de zaak doen bepleiten, Sandoz door haar advocaat voornoemd en mr. T.D. Sigterman, advocaat te Amsterdam, en AstraZeneca door mrs. W.A. Hoyng en T.M. Blomme, beiden advocaat te Amsterdam, allen aan de hand van overgelegde pleitnotities ('pleitnota HB'). Ten slotte hebben partijen arrest gevraagd.

2. Feiten

De door de rechtbank in het vonnis van 27 juli 2016 vastgestelde feiten zijn niet in geschil. Ook het hof zal daarvan uitgaan. Het gaat in deze zaak om het volgende:

2.1 AstraZeneca is een internationale farmaceutische onderneming die zich richt op het onderzoek, de ontwikkeling en het op de markt brengen van farmaceutische producten, in het bijzonder op het gebied van de oncologie.

2.2 AstraZeneca brengt onder meer het geneesmiddel FASLODEX op de markt. Dit geneesmiddel wordt toegepast bij de behandeling van oestrogeenafhankelijke typen borstkanker. FASLODEX bevat als actieve stof fulvestrant en wordt toegepast bij de behandeling van hormoongevoelige (oestrogeen afhankelijke) vorm van borstkanker. Fulvestrant hecht zich aan de oestrogeenreceptoren van de tumorcellen, waardoor oestrogenen daaraan niet meer kunnen binden, als gevolg waarvan de groei van de kankercellen geremd of zelfs gestopt wordt.

2.3 AstraZeneca is houdster van het Europese Octrooi EP 1 250 138 B2 (hierna ook: EP 138 of het octrooi) dat ziet op een *Fulvestrant formulation*. De aanvraag voor het Octrooi gepubliceerd onder nummer WO 01/51056 ('WO 056') werd ingediend op 8 januari 2001 met beroep op de prioriteitsdata 10 januari 2000 en 12 april 2000 op basis van een tweetal Engelse octrooiaanvragen. De verlening van het octrooi is gepubliceerd op 19 oktober 2005.

2.4 Na de verlening van het octrooi is oppositie ingesteld bij het EOB. De OD heeft aanvankelijk het octrooi in ongewijzigde vorm in stand gehouden. Van die beslissing is

beroep ingesteld. Na terugverwijzing door de technische kamer van beroep naar de OD is de oppositie ingetrokken. AstraZeneca heeft vervolgens haar conclusies gewijzigd. De OD heeft bij beslissing van 11 februari 2015 het octrooi in die gewijzigde vorm wederom in stand gehouden. Daarbij zijn de hierna te bespreken publicaties uit de stand van de techniek mede in aanmerking genomen.

2.5 Conclusie 1 van het octrooi luidt in de authentieke Engelse versie:

1. Use of fulvestrant in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment of a benign or malignant disease of the breast or reproductive tract by intra-muscular administration, wherein the formulation comprises fulvestrant in a ricinoleate vehicle, a pharmaceutically acceptable non-aqueous ester solvent, and a pharmaceutically acceptable alcohol, and wherein the formulation is adapted for attaining a therapeutically significant blood plasma fulvestrant concentration for at least 2 weeks.

In de onbestreden Nederlandse vertaling luidt conclusie 1 als volgt:

1. Toepassing van fulvestrant bij de bereiding van een farmaceutische formulering voor de behandeling van een benigne of maligne ziekte van de borst of voortplantingstractus door intramusculaire toediening waarbij de formulering fulvestrant in een ricinoleaatmedium, een farmaceutisch aanvaardbaar niet-waterig esteroplosmiddel en een farmaceutisch aanvaardbare alcohol omvat, waarbij de formulering aangepast is voor het verkrijgen van een therapeutisch significante bloedplasmaconcentratie aan fulvestrant gedurende ten minste 2 weken.

2.6 Tot de stand van de techniek voor het octrooi behoort de publicatie van Howell e.a., *Pharmacokinetics, pharmacological and anti-tumour effects of the specific anti-oestrogen ICI 182780 in women with advanced breast cancer*, British Journal of Cancer, [1996] 74, pagina 300-308, ('Howell'). Deze publicatie betreft een onderzoek naar de effecten van ICI 182780 (een andere aanduiding van fulvestrant) bij de behandeling van borstkanker patiënten die resistentie hebben ontwikkeld tegen het geneesmiddel tamoxifen. Het artikel concludeert dat ICI 182780 bij langdurige behandeling goed wordt verdragen en actief is tegen tumoren. Het artikel vermeldt voorts: "*ICI 182780 was administered as a long-acting formulation contained in a castor oil-based vehicle by monthly intramuscular injection (5 ml) into a buttock*".

2.7 Eveneens tot de stand van de techniek voor het octrooi hoort McLeskey e.a., *Tamoxifen-resistant Fibroblast Growth Factor-transfected MCF-7 Cells Are Cross-Resistant in Vivo to the Antiestrogen ICI 182,780 and Two Aromatase Inhibitors*, Clinical Cancer Research, Vol. 4, maart 1998, pagina 697 – 711, ('McLeskey'). Hierin is op pagina's 697, 698, 700 en 701 onder meer het volgende vermeld:

ABSTRACT

Although the antiestrogen tamoxifen has been the mainstay of therapy for estrogen receptor (ER)-positive breast cancer, successful treatment of responsive tumors is often followed by the acquisition of tamoxifen resistance. Subsequently, only 30-40% of patients have a positive response to second hormonal therapies. This lack of response might be explained by mechanisms for tamoxifen resistance that sensitize ER pathways to small amounts of estrogenic activity present in tamoxifen or that bypass ER pathways completely. To elucidate one possible mechanism of tamoxifen resistance, we treated ovariectomized tumor-bearing

mice injected with fibroblast growth factor (FGF)-transfected MCF-7 breast carcinoma cells with the steroidal antiestrogen ICI 182,780 or one of two aromatase inhibitors, 4-OHA or letrozole. These treatments did not slow estrogen-independent growth or prevent metastasis of tumors produced by FGF-transfected MCF-7 cells in ovariectomized nude mice. FGF-transfected cells had diminished responses to ICI 182,780 *in vitro*, suggesting that autocrine activity of the transfected FGF may be replacing estrogen as a mitogenic stimulus for tumor growth. ER levels in FGF transfectants were not down-regulated, and basal levels of transcripts for estrogen-induced genes or of ER-mediated transcription of estrogen response element (ERE) luciferase reporter constructs in the FGF expressing cells were not higher than parental cells, implying that altered hormonal responses are not due to down-regulation of ER or to FGF-mediated activation of ER. These studies indicate that estrogen independence may be achieved through FGF signalling pathways independent of ER pathways. If so, therapies directed at the operative mechanism might produce a therapeutic response or allow a response to a second course of antiestrogen treatment.

INTRODUCTION

Because conventional therapy is not usually curative in clinical breast cancer, development of tamoxifen resistance, in which breast tumors previously growth-inhibited by tamoxifen become refractory, represents an important therapeutic dilemma. However, the development of tamoxifen resistance is not necessarily associated with progression to an ER-negative phenotype. In many cases of clinical tamoxifen resistance, ER expression may be retained (1-4), implying that the resistance is due an alteration in activity of the tamoxifen/ER complex. Tamoxifen resistance in such a case could result from three possible mechanisms that, according to present knowledge, would not preclude successful treatment with an alternative hormonal therapy. First, alterations in the ER could arise, which might diminish or extinguish inhibitory responses to tamoxifen, leaving only its partial agonist effects to predominate (5-8). Second, tamoxifen resistance arising in the setting of an intact ER could be a result of altered intratumoral tamoxifen metabolism, which might produce more estrogenic metabolites locally (7,9-11). Third, available tamoxifen could be sequestered by an increase in antiestrogen binding sites not associated with ERs (12). As mentioned, in each of these three instances, substitution of a hormonal therapy different from tamoxifen might result in a clinical response. Two such alternative therapies used in this report are steroidal estrogen antagonists, such as ICI 182,780, which lack the partial agonist activity of tamoxifen, and aromatase inhibitors, which inhibit endogenous estrogen production by all tissues, depriving the ER of its ligand.

Although the mechanisms of tamoxifen resistance described above should be amenable to alternative hormonal therapy, early results for small numbers of tamoxifen-resistant patients have shown that only about 30-40% of such patients have a positive response to subsequent ICI 182,780 or aromatase inhibitor therapy (13-20). These data imply alternative mechanisms for tamoxifen resistance. Constitutive production of autocrine growth factor(s) or growth factor receptors by tumor cells has been proposed as a mechanism for tamoxifen resistance that may or may not involve ER pathways. (...)

If FGF-mediated growth pathways bypass the ER pathway to affect growth directly, we would expect that growth would be unaffected by hormonal treatments devoid of agonist-activity. We therefore sought to determine the sensitivity of the estrogen-independent tumor growth of FGF-transfected MCF-7 cells to ICI 182,780 or aromatase inhibitors. In contrast to what was seen with ERB-B signaling pathways, we report that FGF-mediated pathways appear to provide an alternative growth stimulatory signal that is not dependent on ER activation.

MATERIALS AND METHODS

(...)

Drugs. ICI 182,780 was kindly donated by Dr. Alan Wakeling of Zeneca Pharmaceuticals (Macclesfield, England), and was administered s.c. at a dose of 5 mg in 0,1 ml of vehicle every week. For the experiment depicted in Fig. 1, powdered drug was first dissolved in 100% ethanol and spiked into warmed peanut oil (Eastman Kodak, Rochester, NY) to give a final concentration of 50 mg/ml. For the experiments depicted in Fig. 1, B and C, 50 mg/ml preformulated drug in a vehicle of 10% ethanol, 15% benzyl benzoate, 10% benzyl alcohol, brought to volume with castor oil, was supplied by B. M. Vose (Zeneca Pharmaceuticals). 4-OHA was donated by Angela Brodie (University of Maryland, Baltimore, MD) and was administered s.c. at a dose of 1 mg/mouse/day 6 days of the week in a vehicle of 0.3% hydroxypropylcellulose. Letrozole was donated by Dr. Ajay Bhatnagar (Novartis, Ltd., Basel, Switzerland) and was administered via gavage at a dose of 1 mg/mouse/day 6 days of the week in a vehicle of 0.3% hydroxypropylcellulose. Sustained-release (60 day) pellets containing 5 mg of tamoxifen were obtained from Innovative Research of America (Sarasota, FL) and implanted s.c. in the interscapular area at the time of tumor cell injection.

(...)

RESULTS

Estrogen-Independent Growth of Tumors Produced by FGF-transfected MCF-7 Cells Is Not Inhibited by Treatment with a Pure Antiestrogen or with Aromatase Inhibitors.

We have previously shown that both FGF-1- and FGF-4-transfected MCF-7 cells form progressively growing tumors in ovariectomized nude mice, as well as in similar mice treated with tamoxifen (21, 22, 53). Although ovariectomized mice could be expected to have substantially lower levels of estrogenic compounds than reproductively intact mice, some estrogens are synthesized at extraovarian sites, such as adrenal gland, liver, fat, or possibly the tumor itself. The transfected cells evidently still possess ERs, because they respond to estrogen and tamoxifen administered to the mice, as well as to these compounds used in tissue culture (21, 22). To test the hypothesis that growth of the FGF-transfected cells in ovariectomized or tamoxifen-treated nude mice is due to increased sensitivity to the small amounts of estrogens still present in ovariectomized nude mice, we tested the ability of a pure antiestrogen, ICI 182,780, and two aromatase inhibitors, 4-OHA and letrozole, to inhibit the estrogen-independent tumor growth produced by these FGF-transfected cell lines. In a first experiment to test the above hypothesis, FGF-4-transfected MKL-4 cells were injected as before, and the mice were treated with vehicle, tamoxifen, or ICI 182,780. There were no significant differences in tumor volume among the treatment groups considered over the entire time course of the experiment ($P = 0.72$) or at the final time point (Fig. 1A; $P = 0.72$). Treatment with ICI 182,780 did not inhibit tumor growth below that achieved in vehicle-treated mice ($P = 0.675$). Thus, the failure of ICI 182,780 to inhibit the estrogen-independent growth exhibited by this cell line supports the hypothesis that such growth does not result from small amounts of estrogenic growth stimulation achieved by extraovarian estrogen production. (...)

Thus, the continued progressive *in vivo* growth of FGF-transfected cells in ovariectomized animals treated with either a pure antiestrogen or aromatase inhibitors demonstrates that the estrogen-independent growth of these cells in untreated ovariectomized nude mice is not due to estrogenic activity produced at extraovarian sites.

Because ICI 182,780, 4-OHA, and letrozole were without effect in the experiments described above, we injected reproductively intact female mice for 2 weeks with these compounds at the same doses used in the above experiments to observe for activity in preventing effects of endogenous estrogens on the endometrium. Uteri harvested from mice injected with either

ICI 182,780, 4-OHA, and letrozole weighed less than those from control mice and exhibited a complete lack of endometrial glandular structures (data not shown). Thus, these compounds retained activity, although they had no effect on tumor growth in our experiments.

2.8. Sandoz is eveneens actief op de geneesmiddelenmarkt. Sandoz heeft op 6 oktober 2015 een marktvergunning verkregen voor een fulvestrant formulering "Fulvestrant Sandoz 50 mg/ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit" (hierna: ook fulvestrant Sandoz). De generieke fulvestrant-formulering van Sandoz valt onder de beschermingsomvang van, in ieder geval, conclusie 1 van het octrooi.

2.9 Op 21 juni 2016 heeft Sandoz fulvestrant Sandoz laten opnemen in de zogenaamde G-Standaard. Vervolgens heeft AstraZeneca Sandoz aangeschreven en in kort geding gedagvaard. Sandoz is niet met fulvestrant Sandoz op de Nederlandse markt gekomen.

2.10 AstraZeneca heeft in Duitsland tegen een aan Sandoz gelieerde vennootschap, Hexal AG, een voorlopige voorziening ter zake een inbreuk op het octrooi gevorderd. Daarbij is bij wijze van verweer de geldigheid van het octrooi betwist. Bij beslissing in hoger beroep van 19 februari 2016 heeft het Oberlandesgericht Düsseldorf, na beschouwing van onder meer Howell en McLeskey, als voorlopig oordeel gegeven dat het octrooi geldig is. Het Bundespatentgericht heeft geoordeeld dat EP 138 nietig is.

2.11 Ook in Zwitserland en Spanje zijn procedures aanhangig met als inzet de inbreuk op en/of de geldigheid van EP 138. In Spanje is een voorlopig verbod uitgesproken tegen Sandoz. In Zwitserland is een ex-parte verbod afgewezen. De inter-partes kort geding procedure is door AstraZeneca ingetrokken na het *Fachrichtervotum* van de technische rechter aan de andere rechters, inhoudend dat zij EP 138 nietig acht.

3. Het geschil

3.1 In eerste aanleg heeft AstraZeneca – samengevat – gevorderd dat de voorzieningenrechter bij vonnis, voor zoveel mogelijk uitvoerbaar bij voorraad, Sandoz verbiedt in Nederland inbreuk te maken op EP 138, Sandoz gebiedt fulvestrant Sandoz uit de G-Standaard te (laten) verwijderen, met nevenvorderingen (het plaatsen van een advertentie, opgave afnemers en recall), een en ander op straffe van een dwangsom en met veroordeling van Sandoz in de volledige proceskosten overeenkomstig artikel 1019h van het Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering (hierna: Rv).

3.2 AstraZeneca heeft hiertoe aangevoerd dat Sandoz inbreuk dreigt te maken op, onder meer, conclusie 1 van EP 138 door het rechtstreeks verkregen voortbrengsel van de onder bescherming gestelde werkwijze op de Nederlandse markt te brengen.

3.3 Sandoz heeft zich op het standpunt gesteld dat er een serieuze, niet te verwaarlozen kans bestaat dat het Nederlandse deel van EP 138 in een bodemprocedure zal worden vernietigd, wegens gebrek aan nieuwheid in het licht van McLeskey, niet-nawerkbaarheid en gebrek aan inventiviteit uitgaande van Howell, gecombineerd met McLeskey, dan wel uitgaande van McLeskey in combinatie met algemene vakkennis.

3.4 In reconventie heeft Sandoz – samengevat – gevorderd dat AstraZeneca wordt bevolen te gehengen en te gedogen dat Sandoz voorbehouden handelingen verricht ten aanzien van fulvestrant Sandoz en dat het AstraZeneca wordt verboden verdere rechtsmaatregelen te treffen ter zake van dat product op basis van twee verwante octrooien EP 1 669 073 en NL 1017075 totdat in de bodemprocedure vonnis is gewezen.

3.5 De voorzieningenrechter heeft het door Sandoz gevoerde verweer en haar reconventionele vorderingen afgewezen en het door AstraZeneca gevorderde verbod en gebod toegewezen, versterkt met een dwangsom, met veroordeling van Sandoz in de proceskosten op de voet van 1019h Rv. De nevenvorderingen zijn wegens gebrek aan spoedeisend belang afgewezen, omdat Sandoz nog geen voorbehouden handelingen had verricht.

3.6 Met de door Sandoz aangevoerde grieven komt zij op tegen de verwerping van het door haar gevoerde verweer en de afwijzing van haar vorderingen in reconventie. De grieven strekken ertoe dat het hof het geschil in volle omvang beoordeelt. In hoger beroep vordert Sandoz dat de vorderingen van AstraZeneca worden afgewezen en dat haar reconventionele vorderingen alsnog worden toegewezen, met veroordeling van AstraZeneca in de op de voet van 1019h Rv te begroten kosten in beide instanties, uitvoerbaar bij voorraad.

3.7 In incidenteel appel heeft AstraZeneca ertegen gegriefd dat de voorzieningenrechter is uitgegaan van Howell als meest nabije stand van de techniek (grief 1). Voorts heeft AstraZeneca grieven (2 en 3) gericht tegen de inhoudelijke behandeling door de voorzieningenrechter van de door Sandoz opgeworpen nietigheidsverweren, terwijl hij deze onder de gegeven omstandigheden, in het bijzonder dat Sandoz niet tijdig een ‘clear the way’ nietigheidsprocedure is begonnen en geen andere verweren zijn aangevoerd dan die in de oppositieprocedure reeds aan de orde zijn geweest, direct had dienen te passeren. Met haar vierde grief komt AstraZeneca op tegen de afwijzing van het door haar gevorderde verbod op onrechtmatige betrokkenheid bij inbreuk of indirecte inbreuk.

4. Beoordeling in principaal appel

Nieuwheid

4.1 Het standpunt van Sandoz dat EP 138 nietig is wegens gebrek aan nieuwheid in het licht van McLeskey wordt verworpen. De voorzieningenrechter heeft naar voorlopig oordeel van het hof terecht geoordeeld dat niet alle elementen van conclusie 1 van het octrooi in die publicatie aan de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum, in aanmerking genomen zijn algemene vakkennis, impliciet of expliciet, direct en ondubbelzinnig worden geopenbaard.

4.2 Beide partijen stellen het conclusiekenmerk ‘behandeling van een benigne of maligne ziekte van de borst of voortplantingstractus’ gelijk aan ‘de behandeling van borstkanker of kanker in de vrouwelijke voortplantingsorganen’ (ook wel, eveneens in dit arrest, kortweg aangeduid als ‘de behandeling van borstkanker’).

4.3 Het standpunt van Sandoz dat conclusie 1 van EP 138 moet worden gelezen als uitsluitend betrekking hebbend op de formulering van fulvestrant (par. 20 MvG) wordt verworpen, omdat dit een ontoelaatbaar weg-interpreteren van het conclusiekenmerk (kortweg) ‘voor de behandeling van borstkanker’ zou inhouden. AstraZeneca heeft

onweersproken gesteld dat de door het octrooi onder bescherming gestelde fulvestrant-formulering de eerste en enige werkzame formulering voor fulvestrant voor de effectieve behandeling van borstkanker is, zodat dit nieuwheid kan verschaffen. De bekendheid van de werkzame stof fulvestrant en de wetenschap dat die stof anti-oestrogene werking had doen daar niet aan af. Daarmee was nog geen effectieve behandeling van borstkanker met juist de geclaimde formulering bekend. Het standpunt van Sandoz dat ook reeds (uit McLeskey) bekend was dat de geclaimde formulering van fulvestrant geschikt was voor de behandeling van borstkanker en dit daarom geen nieuwe medische toepassing zou betreffen die aan de conclusie nieuwheid kan verschaffen, wordt verworpen, zoals volgt uit hetgeen hierna wordt overwogen.

4.4 Ook het standpunt van Sandoz dat het conclusiekenmerk 'waarbij de formulering is aangepast voor het bereiken van een therapeutisch significante concentratie fulvestrant in het bloedplasma gedurende ten minste 2 weken' geen rol zou mogen spelen bij de beoordeling van de nieuwheid en inventiviteit wegens gebrek aan technische betekenis ervan wordt verworpen. Zoals AstraZeneca onvoldoende weersproken heeft gesteld zal de gemiddelde vakman dit conclusiekenmerk zo begrijpen dat met de formulering een vertraagde afgifte van fulvestrant gedurende ten minste twee weken wordt gerealiseerd en derhalve niet vaker dan eens per twee weken hoeft te worden toegediend. Dit is een technisch kenmerk dat niet buiten beschouwing mag worden gelaten.

4.5 De voorzieningenrechter heeft in r.o. 6.3-6.5 van het bestreden vonnis overwogen wat in McLeskey wordt geopenbaard:

6.3. *McLeskey openbaart onder Material and methods, Drugs twee formuleringen van ICI 182,780 (fulvestrant), waarvan één op basis van peanut oil is gebruikt voor het experiment weergegeven in figuur 1 [noot: Naar de rechtbank uit het vervolg van het artikel afleidt zal hier bedoeld zijn IA; zie de voorlaatste alinea op pagina 700] en het andere op basis van castor oil (hierna: de castorolie-formulering) voor de experimenten weergegeven in figuren 1B en 1C. In deze drie experimenten zijn steeds verschillende cellijnen gebruikt (MKL-4, MKL-F en FGF-1 clone 18). De experimenten zijn uitgevoerd op muizen waarvan de eierstokken verwijderd waren (ovariectomized mice), die als gevolg (sterk) verminderd oestrogeen aanmaken. Partijen zijn het erover eens dat de bestanddelen van de castorolie-formulering dezelfde zijn als die genoemd in conclusie 1 van het octrooi.*

6.4. *McLeskey beschrijft verder een experiment met muizen waarvan de eierstokken niet waren verwijderd. Deze muizen werden eveneens geïnjecteerd met, onder meer, ICI 182,780 om de remmende activiteit van ICI 182,780 op de invloed van oestrogeen te testen (aangeduid als anti-oestrogene activiteit). Oestrogeen beïnvloedt de groei van het endometrium (baarmoederslijmvlies). Partijen verwijzen naar deze test als de uterustest. De anti-oestrogene activiteit van fulvestrant was al geruime tijd bekend. De uterustest was, zoals Sandoz aanvoert [noot: pleitnota randnummer 44], een geaccepteerde test om anti-oestrogene activiteit te testen.*

6.5. *McLeskey betreft een onderzoek naar mechanismen die leiden tot tamoxifen-resistentie. ICI 182,780 wordt weliswaar genoemd als een alternatieve therapie voor de behandeling van borstkanker [noot: pagina 697, rechter kolom], maar wordt in dit onderzoek gebruikt als anti-oestrogeen om het effect van oestrogeen, dat niet door eierstokken maar op andere plekken in het lichaam van de muis wordt*

geproduceerd, op de groei van de tumor te testen (To test the hypothesis that growth of the FGF-transfected cells in ovariectomized or tamoxifen-treated nude mice is due to increased sensitivity to the small amounts of estrogens still present in ovariectomized nude mice, we tested the ability of a pure antiestrogen, ICI 182,780, and two aromatase inhibitors, 4-OHA and letrozole, to inhibit the estrogen-independent tumor growth produced by these FGF-transfected cell lines) [noot: pagina 700, rechter kolom]. Behandeling met ICI 182,780 leidde daarbij niet tot verminderde tumorgroei. McLeskey komt aldus tot de conclusie dat de tumorgroei niet wordt veroorzaakt door oestrogeen dat buiten de eierstokken wordt geproduceerd [noot: pagina 701, voorlaatste alinea].

4.6 Het hof is van oordeel dat dit een juiste weergave is en sluit zich daarbij aan. Sandoz heeft tegen deze weergave ook geen grieven gericht.

4.7 De tegen de afwijzing van haar niet-nieuwheidsverweer gerichte grieven van Sandoz zien op het oordeel van de voorzieningenrechter in de hierna weergegeven r.o. 6.6 - 6.7 dat een therapeutisch effect van fulvestrant bij de behandeling van borstkanker niet uit McLeskey is af te leiden en evenmin dat dit voor de duur van ten minste twee weken kan worden verkregen:

6.6. Een therapeutisch effect van ICI 182,780 (de castorolie-formulering) bij de behandeling van een benigne of maligne ziekte (volgens partijen moet hieronder worden verstaan: kanker) van de borst of voorplantingstractus is uit McLeskey niet af te leiden. Eerder volgt daaruit dat ICI 182,780 in zoverre geen therapeutisch effect heeft. De voorzieningenrechter is er vooralsnog niet van overtuigd dat de gemiddelde vakman (hierna: de vakman) de effectiviteit van de castorolie-formulering bij de behandeling van kanker plausibel zou achten op grond van de uterustest, waarmee anti-oestrogene activiteit wordt getest. Sandoz stelt dat deze test voor de vakman de oestrogeen-remmende activiteit van de gebruikte formulering aantoonst, maar dat de vakman op grond van de test de therapeutische werking tegen kanker plausibel zou achten wordt door AstraZeneca bestreden en is door Sandoz niet aannemelijk gemaakt [noot: De door Sandoz overgelegde verklaring van haar deskundige Dr. H. Vromans zwijgt hierover], zodat daar niet van uit kan worden gegaan.

6.7 Voorts blijkt niet dat de door McLeskey gebruikte castorolie-formulering is aangepast om een therapeutisch significante bloedplasmaconcentratie aan fulvestrant gedurende ten minste twee weken te verkrijgen. Voor zover al iets met betrekking tot de sustained release-eigenschappen van de castorolie-formulering uit McLeskey kan worden afgeleid, wijst dit in een andere richting. In de door McLeskey uitgevoerde test werden de muizen namelijk wekelijks ingespoten met ICI 182,780. Volgens Sandoz zal de vakman op grond van zijn algemene vakkennis verwachten dat de castorolie-formulering van McLeskey effectief zal zijn voor het verkrijgen van een therapeutisch significante bloedplasmaconcentratie aan fulvestrant gedurende ten minste twee weken. Waarom zijn vakkennis de vakman tot die verwachting zou brengen heeft Sandoz echter niet duidelijk gemaakt.

4.8 De tegen deze rechtsoverwegingen gerichte grieven treffen geen doel. Het hof deelt het standpunt van de voorzieningenrechter dat McLeskey geen aanknopingspunt bevat op grond waarvan de gemiddelde vakman zou aannemen dat de daarin geopenbaarde fulvestrant

bevattende formulering geschikt zou zijn voor de behandeling van borstkanker. Het onderzoek dat in McLeskey is beschreven zag op de hypothese dat zogenaamde *fibroblast growth factors* (FGF's, eiwitten die via een ander mechanisme dan via de oestrogeenreceptor voor celgroei zorgen) van invloed zijn op de oestrogeen-onafhankelijke groei van borstkankercellen. De in McLeskey geopenbaarde fulvestrant-formulering wordt in dat onderzoek toegepast om zeker te stellen dat oestrogeen geen invloed zou hebben op de groei van de onderzochte tumorcellen, niet voor (onderzoek naar) de behandeling van hormoonafhankelijke borstkanker. De gemiddelde vakman zou daarom niet zomaar aannemen dat de gebruikte fulvestrant-formulering voor dat laatste geschikt zou zijn. De enkele omstandigheid dat het op de prioriteitsdatum bekend was – en in de inleiding (p. 697 rechts onderaan) van McLeskey wordt vermeld – dat het *werkzame bestanddeel* fulvestrant kan worden toegepast voor de behandeling van mensen met oestrogeen afhankelijke borstkanker is niet voldoende. De therapeutische werkzaamheid is afhankelijk van de gebruikte *formulering*. Een directe en ondubbelzinnige openbaring dat de in McLeskey gebruikte fulvestrant-formulering dezelfde zou zijn als die gebruikt in de klinische onderzoeken waarnaar McLeskey verwijst, ontbreekt (zie ook hierna r.o. 4.25 en 4.26). Hetgeen de gemiddelde vakman leert uit die klinische onderzoeken (waaronder met name hetgeen Howell daarover heeft gerapporteerd) kan derhalve niet worden beschouwd als 'impliciet' geopenbaard in McLeskey, zoals Sandoz en haar partij-deskundigen ten onrechte doen. Een aanwijzing dat de in McLeskey geopenbaarde formulering (ook) geschikt zou zijn voor een effectieve therapeutische behandeling van borstkanker, met voldoende hoog afgifteprofiel en voldoende verdraagbaarheid, is in McLeskey niet te vinden. Het enige wat voor de gemiddelde vakman uit McLeskey ten aanzien van de klinische werkzaamheid van de gebruikte fulvestrant-formulering valt af te leiden is dat de toediening daarvan aan muizen met tumoren in die testopzet niet tot een verminderde tumorgroei leidde.

4.9 De uterustest biedt voor de aanname dat de in McLeskey gebruikte fulvestrant-formulering geschikt zou zijn voor de behandeling van borstkanker onvoldoende informatie. Met de uterustest kan anti-oestrogene activiteit worden aangetoond, maar daaruit kan niet worden afgeleid dat de formulering ook therapeutisch effectief en geschikt is voor de behandeling van borstkanker, zoals overtuigend verklaard door de partij-deskundige aan de zijde van AstraZeneca prof. Robertson ('Robertson', par. 50 van zijn verklaring), onder verwijzing naar een publicatie over onderzoek naar een stof met anti-oestrogene activiteit die niettemin niet effectief bleek bij de behandeling van borstkanker. Dat een dergelijk verband tussen anti-oestrogene activiteit en therapeutische werkzaamheid niet zonder meer kan worden aangenomen geldt temeer nu de relevante data met betrekking tot de mate van anti-oestrogene activiteit (ook in relatie tot de dosis die aan mensen toegediend zou (kunnen) worden) in McLeskey niet zijn vermeld. Door (de partij-deskundigen van) Sandoz is dit niet voldoende gemotiveerd weersproken.

4.10 De in McLeskey geopenbaarde formulering betreft bovendien niet een intramusculair (in een spier) toe te dienen formulering. De formulering uit McLeskey werd subcutaan (direct onder de huid) aan de muizen toegediend. Sandoz heeft onvoldoende inzichtelijk gemaakt waarom de gemiddelde vakman dan onmiddellijk – in dezelfde formulering – een intramusculaire toediening aan de mens voor ogen zou staan, niettegenstaande het door de deskundigen van AstraZeneca genoemde en door Sandoz onvoldoende weersproken belang van de wijze van toediening voor onder meer de afgifte van het geneesmiddel in het lichaam en daarmee de werkzaamheid (zie ook r.o. 4.28 hierna). Evenmin wordt in McLeskey geopenbaard dat de fulvestrant-formulering gedurende ten minste twee weken een therapeutisch significante bloedplasmaconcentratie bewerkstelligt. Dat de vakman dit direct

en ondubbelzinnig uit McLeskey zou afleiden, zoals Sandoz stelt, valt niet in te zien. McLeskey vermeldt slechts dat de muizen eenmaal per week een depotinjectie kregen, niet tot welke bloedplasmaconcentratie dat leidde. Iedere aanwijzing dat dit zou kunnen worden geëxtrapoleerd naar ten minste twee weken bij intramusculaire toediening aan de mens ontbreekt, terwijl Sandoz evenmin voldoende inzichtelijk heeft gemaakt waarom dat de gemiddelde vakman onmiddellijk voor ogen zou staan.

Nawerkbaarheid en plausibiliteit

4.11 Het standpunt van Sandoz dat sprake zou zijn van een 'squeeze-situatie' in die zin dat het oordeel dat McLeskey niet nieuwheidsschadelijk is – omdat niet alle conclusiekenmerken daarin direct en ondubbelzinnig worden geopenbaard – automatisch met zich brengt dat de uitvinding in het octrooi niet nawerkbaar is geopenbaard, dan wel niet inventief is omdat het geclaimde technisch effect in de octrooiaanvraag niet plausibel is gemaakt, wordt verworpen. De maatstaf voor de beoordeling van nawerkbaarheid en inventiviteit is een andere dan die voor nieuwheid. Voor nawerkbaarheid is vereist dat de uitvinding in het octrooischrift zodanig is beschreven dat de gemiddelde vakman, met zijn algemene vakkennis, op de prioriteitsdatum in staat is deze 'na te werken'. Aan die maatstaf wordt voldaan. Niet voldoende gemotiveerd bestreden is dat de beschrijving voldoende informatie bevat om de geclaimde formulering te maken. Evenmin in geschil is dat daarmee het onder bescherming gestelde technisch effect van het verkrijgen van een therapeutisch significante bloedplasmaconcentratie aan fulvestrant gedurende ten minste 2 weken wordt bereikt en dat de intramusculair toegediende formulering effectief is bij de behandeling van borstkanker.

4.12 Aan de – lage – drempeltoets van plausibiliteit is evenzeer voldaan. De anti-oestrogene werking van de actieve stof fulvestrant was op de prioriteitsdatum algemene vakkennis. In de aanvraag (p.15, r.20-27 en r. 29-31) wordt geopenbaard dat de geclaimde formulering die intramusculair wordt toegediend bestemd en geschikt is voor de behandeling van borstkanker en voorts (p.7, r.20-25) dat daarmee een therapeutisch significante bloedplasmaconcentratie aan fulvestrant gedurende ten minste 2 weken wordt bereikt. Het is voor de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum voldoende aannemelijk dat dit effect ook daadwerkelijk zal optreden, gelet op de uit figuur 1 blijkende in vivo bloedplasmaconcentratie van fulvestrant gedurende de eerste vijf dagen in konijnen die intramusculair zijn geïnjecteerd met de onder bescherming gestelde formulering. De omstandigheid dat op *gezonde* konijnen is getest doet aan de betekenis van de resultaten niet af; zoals door Robertson verklaard (par. 20, noot 2) is het feit dat op gezonde konijnen is getest voor de precipitatie en het afgifteprofiel niet relevant, omdat absorptie plaatsvindt in de spier en ook de (bil)spieren van mensen die borstkanker hebben in het algemeen gezond zijn.

4.13 Dat slechts gegevens met betrekking tot de eerste vijf dagen in de figuur zijn weergegeven, doet er voorts niet aan af dat de gemiddelde vakman zou aannemen dat het afgifteprofiel gedurende ten minste twee weken op een therapeutisch significant niveau zou blijven, zoals overtuigend is verklaard door Robertson en prof. Crommelin ('Crommelin'), een andere partij-deskundige aan de zijde van AstraZeneca. WO 056 vermeldt (p.15, r.1-2) dat in vivo proeven zijn uitgevoerd in konijnen om de precipitatie (vorming van neerslag) in de spier en het afgifteprofiel van drie verschillende formuleringen (waaronder als F1 de onder bescherming gestelde formulering) te onderzoeken. In tabel 4 is het effect op de precipitatie ter plaatse van de injectie weergegeven. Daaruit blijkt dat dit gedurende 51 dagen

is onderzocht (en voor formulering F1 geen precipitatie is gevonden). Uit het feit dat de precipitatie gedurende 51 dagen is gemonitord zal de gemiddelde vakman, die in de aanvraag leest dat de geclaimde formulering tot een therapeutisch significante bloedplasmaconcentratie gedurende ten minste twee weken leidt, afleiden dat het afgifteprofiel evenzeer gedurende die 51 dagen (en in elk geval ten minste twee weken) zal zijn onderzocht, maar dat het resultaat daarvan alleen voor de eerste vijf dagen is weergegeven omdat in die periode de grootste fluctuaties zijn opgetreden en een duidelijk verschil tussen de verschillende formuleringen waarneembaar is (waarbij met name formuleringen F2 en F3 grote pieken laten zien) waarna het profiel vanaf de vierde dag voor alle formuleringen was gestabiliseerd (par. 13, 2^e verklaring Crommelin). Overigens stelt Sandoz zelf ook dat EP 138 leert dat het te verwachten valt dat de gelijkmatige afgifte gedurende vijf dagen in konijnen gelijk zal blijven gedurende twee tot vier weken en gelijk zal zijn in mensen (pleitnota HB, par. 23).

4.14 Daarenboven vermeldt de aanvraag (p.12, r.5-18) dat ‘gevonden’ is dat ondanks de snelle eliminatie van de excipienten, toch vertraagde afgifte – waarmee wordt bedoeld ten minste twee en bij voorkeur vier weken – van therapeutisch significante niveaus aan fulvestrant kan worden bereikt met de geclaimde formulering. Naar Robertson heeft verklaard (par. 24 van zijn verklaring) zou de gemiddelde vakman uit het feit dat wordt gesproken over ‘therapeutisch significant’ en voorts bij de definitie van ‘therapeutisch significant niveau’ wordt verwezen naar de bloedplasmaconcentratie in ‘de patiënt’, aannemen dat het hier gaat om bevindingen uit uitgevoerd klinisch onderzoek bij mensen. Sandoz heeft daar onvoldoende tegenovergesteld, zodat het hof voorshands uitgaat van die juistheid van die verklaring.

4.15 De in de aanvraag opgenomen resultaten van in de vivo experimenten op konijnen en verwijzing naar reeds uitgevoerd klinisch onderzoek bij mensen maken de geclaimde technische effecten van de fulvestrant-formulering voor de gemiddelde vakman voldoende plausibel. De gemiddelde vakman zal veronderstellen dat de in de aanvraag expliciet genoemde plasmaniveaus die als therapeutisch significant worden beschouwd zijn vastgesteld op basis van de resultaten uit de genoemde onderzoeken. Niet vereist is dat reeds in de aanvraag een volledige (experimentele) onderbouwing daarvan wordt gegeven.

4.16 Uit het voorgaande volgt dat naar voorlopig oordeel van het hof het standpunt van Sandoz, dat het in EP 138 geclaimde technische effect, te weten dat een voor de behandeling van borstkanker therapeutisch significante bloedplasmaconcentratie gedurende tenminste twee weken wordt bereikt, in de aanvraag voor de gemiddelde vakman niet plausibel wordt gemaakt, als onjuist moet worden verworpen.

Inventiviteit

4.17 Bij de beoordeling van de inventiviteit zal het hof de *problem solution approach* hanteren, nu ook beide partijen hun standpunten daarop hebben gebaseerd. Allereerst dient daarbij te worden vastgesteld wat de meest nabije stand van de techniek is. Het standpunt van Sandoz dat McLeskey als zodanig moet worden aangemerkt verwerpt het hof. McLeskey ziet op onderzoek naar de invloed van FGF's op oestrogeen-onafhankelijke tumorgroei in de borst en heeft geen betrekking op de therapeutische toepassing van fulvestrant bij de behandeling van borstkanker. Derhalve ziet deze publicatie niet op hetzelfde probleem of dezelfde toepassing als de uitvinding volgens het octrooi en is deze publicatie dus geen realistisch uitgangspunt te achten.

4.18 Sandoz heeft daarnaast ook Howell voorgesteld als meest nabije stand van de techniek. AstraZeneca heeft daartegen aangevoerd dat dit document geen nawerkbare openbaring is en daarom niet als uitgangspunt kan dienen. Wat daarvan zij, het hof kan dat in het midden laten, omdat voorshands oordelend de uitvinding volgens het octrooi voor de gemiddelde vakman niet voor de hand lag indien hij zou vertrekken vanuit Howell. Sandoz heeft aan haar inventiviteitsaanval uitsluitend ten grondslag gelegd dat de gemiddelde vakman vertrekkend vanuit Howell kennis zou nemen van McLeskey en dat die combinatie de gemiddelde vakman zonder inventieve denkarbeid tot de uitvinding zou leiden.

4.19 AstraZeneca heeft bestreden dat de gemiddelde vakman, uitgaand van Howell, op McLeskey zou stuiten en – indien hij dat al zou doen – dat hij daarbij niet te rade zou zijn gegaan. Ook dit kan in het midden blijven omdat het hof voorshands van oordeel is dat de gemiddelde vakman, uitgaand van Howell en kennis nemend van McLeskey, niet zonder inventieve denkarbeid tot de uitvinding volgens het octrooi zou komen. Dat wordt hierna toegelicht.

4.20 Uitgaande van de verschilmaatregelen tussen Howell en de uitvinding volgens EP 138, te weten de samenstelling van de fulvestrant-formulering, kan worden uitgegaan van het volgende objectieve technische probleem: ‘het verschaffen van een fulvestrant-formulering die geschikt is voor de behandeling van een benigne of maligne ziekte van de borst of de voortplantingstractus’. Ook Sandoz en AstraZeneca gaan daarvan uit. Naar AstraZeneca terecht heeft aangevoerd volgt uit het nemen van Howell als uitgangspunt dat in het ‘geschikt’ zijn voor de behandeling van (kortweg) borstkanker besloten ligt dat de in Howell geopenbaarde positieve onderzoeksresultaten worden behouden en dus dat de fulvestrant-formulering verdraagbaar is en een therapeutisch significante plasmaconcentratie bewerkstelligt gedurende ten minste twee weken na toediening met een intramusculaire injectie.

4.21 Veronderstellenderwijs ervan uitgaand dat de gemiddelde vakman stuit op McLeskey en daarvan kennisneemt, dan vindt hij daarin een aantal fulvestrant-formuleringen. De gemiddelde vakman zal die formuleringen niet zomaar gaan testen. Dat zal hij alleen doen als hij, uitgaande van Howell, op basis van de openbaarmaking in McLeskey, een redelijke verwachting van succes heeft, dat met (een van) de in McLeskey geopenbaarde formulering(en) het probleem wordt opgelost. Of zoals Sandoz het formuleert: als de gemiddelde vakman redelijkerwijs de verwachting heeft dat dit de fulvestrant-formulering is die in Howell wordt gebruikt en dat daarmee dus het probleem wordt opgelost. Deze laatste benadering veronderstelt dan wel, gelijk AstraZeneca terecht heeft opgemerkt, dat de gemiddelde vakman inziet dat de in Howell geopenbaarde formulering geen volledige openbaring betreft en er (alleen) nog excipienten ontbreken. Ook nog daarvan uitgaand is het hof van oordeel dat de gemiddelde vakman die redelijke succesverwachting niet heeft en afziet van het doen van onderzoek naar de geschiktheid voor de behandeling van borstkanker met (een van) de in McLeskey geopenbaarde formulering(en).

4.22 Een ‘*reasonable expectation of success*’ betekent volgens vaste jurisprudentie van de Technische Kamers van Beroep van het Europees Octrooibureau, die door de Nederlandse rechtspraak pleegt te worden gevolgd, ‘*the ability of the skilled person to reasonably predict, on the basis of existing knowledge before starting a research project, a successful conclusion to said project within reasonable limits*’. Toegepast op onderhavig geval, heeft de gemiddelde vakman een redelijke verwachting van succes als hij redelijkerwijs kan voorspellen dat een onderzoek – naar afgifte en bereikt plasmaprofiel gedurende ten minste

twee weken, alsmede verdraagbaarheid, na intramusculaire toediening – met de fulvestrant-formulering geopenbaard in McLeskey, zal uitwijzen dat die formulering geschikt is voor de effectieve behandeling van borstkanker. Daarbij dient ook de aard en omvang van het benodigde onderzoek in aanmerking te worden genomen. Naarmate het te verrichten onderzoek omvangrijker, ingewikkelder en/of tijdrovender is, zal hij hogere eisen stellen aan zijn verwachting omtrent de uitkomst voordat hij een onderzoek in gang zet, dan wanneer hij de onderzoeksresultaten eenvoudig en snel tot zijn beschikking kan hebben.

4.23 Het standpunt van Sandoz dat reeds van een redelijke verwachting van succes sprake is – en de gemiddelde vakman een formulering zou gaan testen – indien hij middels ‘standaardtesten’ (van welke aard en omvang dan ook) vast kan stellen of een bepaalde formulering een bepaald resultaat heeft, dan wel indien hij een neutrale ‘try and see’ houding heeft, zonder verwachtingen, wordt verworpen. Dat zou immers neerkomen op het verlaten van de – strikte – voorwaarde dat een uitvinding eerst voor de hand liggend kan worden geacht indien de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum tot de uitvinding *zou* zijn gekomen en dat niet voldoende is dat hij tot de uitvinding had *kunnen* komen.

4.24 Het standpunt van Sandoz, dat de gemiddelde vakman op basis van McLeskey vermoed zou hebben of de mogelijkheid onder ogen zou hebben gezien dat de castorolie-fulvestrant-formulering dezelfde zou (kunnen) zijn als die gebruikt in het Howell onderzoek en dat hij deze daarom gewoon zou gaan testen, kan daarom niet als juist worden aanvaard. Uit de bij juiste toepassing van de *problem solution approach* aan te leggen toets, dat een uitvinding als voor de hand liggend kan worden aangemerkt indien de gemiddelde vakman tot de uitvinding zou zijn gekomen, vloeit voort dat in de stand van de techniek een aanwijzing (*pointer*) is te vinden die de gemiddelde vakman ertoe aanzet de oplossing in een bepaalde richting te zoeken. De (door Sandoz gestelde) afwezigheid van ‘vooroordelen’ of ‘ernstige obstakels’ maakt niet dat het bestaan van een (vermoeden van een) *mogelijke* oplossing die kan worden onderzocht als *pointer* zou gelden dan wel dat dit – zonder pointer – voldoende zou zijn om een redelijke succesverwachting aan te nemen.

4.25 De herkomst van de castorolie-fulvestrant-formulering, die is verstrekt door Zeneca, de rechtsvoorgangster van AstraZeneca, levert geen *pointer* op. Als deze niet-technische informatie al binnen het kader van de *problem solution approach* – waarin immers wordt onderzocht of een fictieve persoon door het leggen van technische verbanden tot een bepaalde technische oplossing zou zijn gekomen – in aanmerking genomen zou mogen worden, dan zal de gemiddelde vakman nog niet op grond daarvan met voldoende zekerheid aannemen dat die formulering dezelfde is als die is gebruikt in het Howell-onderzoek, om van een redelijke verwachting van succes te kunnen spreken. De gemiddelde vakman is er op grond van zijn algemene vakkennis immers mee bekend dat, alvorens klinische testen zoals in het Howell-onderzoek worden uitgevoerd, daar verschillende testen, in het bijzonder ook dierproeven, aan vooraf gaan om bijvoorbeeld de stabiliteit en verdraagbaarheid (bijwerkingen) van een bepaalde formulering te onderzoeken. In het McLeskey onderzoek is de castorolie-fulvestrant-formulering niet op therapeutisch effect onderzocht, maar is deze alleen gebruikt om zeker te stellen dat in het onderzoek naar de invloed van FGF op de oestrogeen-onafhankelijke groei van borstkankercellen, de aanmaak van oestrogeen bij de onderzochte muizen volledig werd geblokkeerd. Daarom zal de gemiddelde vakman inzien dat alleen de (voldoende hoge) concentratie fulvestrant daarvoor relevant was en dat de formulering (en het effect daarvan op de verdraagbaarheid) er verder weinig toe deed. Dat blijkt ook uit de andere in McLeskey gebruikte fulvestrant-formulering waarin de fulvestrant was opgelost in 100% ethanol, welke formulering ongeschikt is voor klinische toepassing bij

mensen. De gemiddelde vakman zou er daarom rekening mee houden dat de door Zeneca geleverde formulering er een was die zij zelf eerder in pre-klinische dierproeven had gebruikt (en die juist om die reden zonder bezwaar kosteloos ter beschikking kon worden gesteld).

4.26 Dat de door Zeneca aangeleverde formulering in McLeskey wordt aangeduid als 'preformulated' maakt dat niet anders. Het hof is op basis van hetgeen door de diverse deskundigen over en weer is verklaard voorshands niet overtuigd dat die term door de gemiddelde vakman, in de context van het onderzoek waarover in de McLeskey publicatie is gerapporteerd, waarin diverse formuleringen door de onderzoeker(s) zelf zijn bereid, anders zou worden begrepen dan dat de castorolie-fulvestrant-formulering reeds bereid, dus klaar voor gebruik, is aangeleverd. Voor het standpunt van Sandoz dat de gemiddelde vakman uit de enkele term 'preformulated' zou afleiden dat de formulering bedoeld was voor klinisch onderzoek (meer specifiek dat van Howell) bestaan onvoldoende aanwijzingen. Dat geldt temeer omdat de combinatie van excipiënten ongebruikelijk was en de formulering een hoog percentage alcohol bevatte, naar ook de partij-deskundige aan de zijde van Sandoz, prof. Vromans ('Vromans') erkent (5^e verklaring, par. 23). Dat de gemiddelde vakman juist vanwege die ongebruikelijke formulering zou denken dat die uitontwikkeld was en bestemd voor klinisch onderzoek, zoals door Vromans verklaard, acht het hof ongeloofwaardig. De gemiddelde vakman zou naar voorlopig oordeel van het hof, in aanmerking genomen hetgeen hiervoor in r.o. 4.25 is overwogen, minst genomen de mogelijkheid onder ogen zien dat deze formulering – net als de overige in McLeskey gebruikte formuleringen die typisch bestemd waren voor gebruik in dierproeven – door Zeneca eerder was bereid voor gebruik in de formuleringsfase (niet noodzakelijkerwijs leidend tot goede resultaten).

4.27 Zoals eerder overwogen wordt de castorolie-fulvestrant-formulering in McLeskey uitsluitend gebruikt als oestrogeen-blokker in onderzoek naar de invloed van FGF's op hormoononafhankelijke borstkanker. Deze publicatie geeft de gemiddelde vakman derhalve geen enkele informatie over de therapeutische werkzaamheid bij de behandeling van hormoonafhankelijke borstkanker waarvoor de werkzame stof fulvestrant in Howell is toegepast. Ook de uterus-test verschaft hem die informatie niet. Zoals hiervoor in r.o. 4.9 reeds is overwogen kan daarmee anti-oestrogene activiteit worden aangetoond, maar heeft de uterus-test geen voorspellende waarde voor de geschiktheid voor de behandeling van borstkanker. Dat geldt hier temeer omdat de relevante data met betrekking tot de mate van anti-oestrogene activiteit (ook in relatie tot de dosis die aan mensen toegediend zou (kunnen) worden) in McLeskey niet zijn vermeld.

4.28 Over de farmacokinetische eigenschappen (absorptie, dat wil zeggen de afgifte van de actieve stof aan de bloedcirculatie, de bloedplasmaconcentratie en de eliminatie, dat wil zeggen afbraak van actieve stof voordat het de oestrogeenreceptoren bereikt) van de formulering bevat McLeskey evenmin enige informatie. In McLeskey werd de formulering wekelijks subcutaan toegediend aan muizen. Tot welk plasmaprofiel dat leidde is in McLeskey niet geopenbaard. Aldus valt voorshands niet in te zien op grond waarvan de gemiddelde vakman, met een redelijke verwachting van succes zou aannemen dat de wekelijks subcutaan aan muizen toegediende castorolie-formulering uit McLeskey dezelfde farmacokinetische eigenschappen zou bezitten als de in het Howell onderzoek eens per vier weken intramusculair aan mensen toegediende fulvestrant formulering. Dat geldt temeer omdat daarvoor niet alleen de concentratie werkzame stof relevant is, waar Sandoz vanuit lijkt te gaan, maar (juist) ook de wijze van toediening (die een effect heeft op de biobeschikbaarheid) en de combinatie van de gebruikte excipiënten. Dit is ook vermeld in een publicatie van (onder meer) Vromans (Kalicharan en Vromans c.s. *Spatial distribution of*

oil depots monitored in human muscle using MRI, in *International Journal of Pharmaceutics* 505 (2016) 52-60) waarin is vermeld: “*Although many i.m. [intramusculair – hof] oil depots for sustained drug delivery have been marketed, the rate and extent of drug release is often difficult to predict.*” en waarin diverse factoren worden genoemd die de farmacokinetische eigenschappen van een geneesmiddel bepalen. De verklaring van Vromans (1e verkl. par. 64 e.v.) dat de gemiddelde vakman zou menen dat de formulering uit McLeskey dezelfde is – en dus dezelfde effecten zal hebben – als die gebruikt in de Howell studie vanwege de overeenkomende concentratie fulvestrant, acht het hof daarom voorshands onvoldoende overtuigend.

4.29 Ook leert McLeskey de gemiddelde vakman niets over de verdraagbaarheid van de castorolie-fulvestrant-formulering. De enkele omstandigheid dat de daarin gebruikte excipiënten ieder op zich gebruikelijk zijn voor gebruik in humane geneesmiddelen, zoals verklaard door Vromans (1^e verklaring, par. 68) zegt nog niets over het effect van de specifieke combinatie ervan in de gebruikte concentraties. Voor zover de gemiddelde vakman al iets uit McLeskey zou kunnen afleiden ter zake van de verdraagbaarheid van de castorolie-fulvestrant-formulering, dan gaf hem dat eerder reden tot zorg dan tot geruststelling. Het percentage alcohol (20%, in een combinatie van gelijke delen benzylalcohol en ethanol) in de formulering zou de gemiddelde vakman aanleiding geven tot terughoudendheid. Naast de meer praktische problemen met deze hoeveelheid alcohol in de oplossing zoals genoemd in het octrooi, is niet in geschil dat de gemiddelde vakman op basis van zijn algemene vakkennis weet dat een verder probleem daarmee is dat na toediening in de mens alcoholen snel verdwijnen uit een oplossing in olie en dat daardoor risico op pijn en irritatie ter plaatse van de injectie bestaat (zie Schaupp, par. 11-12, 31-32 en Vromans, 5^e verkl. par. 29). Gegeven de slechte oplosbaarheid van fulvestrant in de na diffunderen van de alcoholen resterende olie verwacht de gemiddelde vakman dat de fulvestrant ter plaatse van de injectie neerslaat, waarmee het risico op irritatie en in ernstige gevallen necrose rond de plaats van de injectie toeneemt. Omdat fulvestrant de groei van de tumor remt, maar de kanker niet kan genezen, zullen fulvestrant-injecties gedurende een langere periode op dezelfde plaats, namelijk de bilspier, worden toegediend. Anders dan Sandoz suggereert is irritatie / necrose ter plaatse van de injectie derhalve een serieus probleem dat een formuleringsdeskundige zeker wenst te vermijden. Dat de verdraagbaarheid een belangrijk aspect is van een intramusculair toegediend geneesmiddel blijkt ook uit het feit dat Howell nadrukkelijk rapporteert dat irritatie op de plaats van injectie achterwege blijft (“*The long acting formulation of [fulvestrant] used in this study appeared well tolerated locally at the site of injection despite the relatively large volume (5 ml) administered*”).

4.30 Het voorgaande leidt tot de conclusie dat McLeskey geen aanwijzing bevat die de gemiddelde vakman ertoe brengt de daarin geopenbaarde castorolie-fulvestrant-formulering te gaan onderzoeken met de redelijke verwachting dat die formulering geschikt zou zijn voor de behandeling van borstkanker, in die zin dat de formulering verdraagbaar zou zijn en leidt tot een voldoende hoog bloedplasmaniveau gedurende ten minste twee weken na intramusculaire toediening. De serieuze mogelijkheid dat die formulering een dierenformulering betrof, onvoldoende verdraagbaar zou blijken te zijn wegens het percentage alcohol in combinatie met de slechte oplosbaarheid van fulvestrant, alsmede het gebrek aan enige indicatie van therapeutische werkzaamheid, weerhouden hem ervan een langdurig en kostbaar onderzoekstraject in te gaan waar in-vivo klinische testen op dieren en mensen deel van uitmaken.

4.31 De slotsom is dat naar voorlopig oordeel van het hof er geen serieuze, niet te verwaarlozen kans is dat EP 138 in een bodemprocedure zal worden vernietigd en dat de bestreden beslissingen dienen te worden bekrachtigd. Gelet op de reeds op grond van EP 138 opgelegde inbreukverboden heeft Sandoz geen belang bij het door haar in reconventie gevorderde verbod op handhaving door AstraZeneca gebaseerd op EP 1 669 073 en/of NL 1017075. Dit betekent dat geen van de door Sandoz aangevoerde grieven slagen.

5. Beoordeling in incidenteel appel

5.1 Gelet op hetgeen hiervoor bij de beoordeling in het principaal appel is overwogen, heeft AstraZeneca geen belang bij haar grieven 1 t/m 3. Ook haar vierde grief kan niet slagen. De voorzieningenrechter heeft het door AstraZeneca gevorderde verbod op onrechtmatige betrokkenheid bij (indirecte) inbreuk afgewezen omdat (van een dreiging) daarvan niet was gebleken en AstraZeneca heeft ook in appel onvoldoende concrete feiten en omstandigheden aangevoerd die toewijzing van een dergelijk verbod zouden kunnen dragen. AstraZeneca heeft voorts onvoldoende onderbouwd waarom zij – ook ten tijde van het appel – spoedeisend belang zou hebben bij de door haar gevorderde maatregelen (het plaatsen van een advertentie in het Pharmaceutisch Weekblad, opgave van afnemers en recall) die door de voorzieningenrechter zijn afgewezen wegens gebrek aan spoedeisend belang, omdat door Sandoz geen verboden handelingen zijn verricht (anders dan het doen opnemen in de G-Index).

6. Proceskosten in principaal en incidenteel appel

6.1 Partijen zijn overeengekomen dat de in principaal appel in het ongelijk gestelde partij zal worden veroordeeld in de proceskosten van de andere partij tot een totaal bedrag van €185.000,- en dat de in het incidenteel appel in het ongelijk gestelde partij zal worden veroordeeld in de proceskosten van de andere partij tot een totaal bedrag van €5.000,-. Deze bedragen komen het hof, gelet op de aard en omvang van de zaak, niet onredelijk of onevenredig voor. Het hof zal daarom in overeenstemming met deze partijafsprake proceskostenveroordelingen uitspreken.

7. Beslissing in principaal en incidenteel appel

Het hof:

- 7.1 bekrachtigt de vonnissen waarvan beroep;
- 7.2 veroordeelt Sandoz tot vergoeding van de kosten van AstraZeneca in de procedure in principaal appel ter hoogte van € 185.000,-;
- 7.3 veroordeelt AstraZeneca tot vergoeding van de kosten van Sandoz in de procedure in incidenteel appel ter hoogte van € 5.000,-;
- 7.4 verklaart de proceskostenveroordelingen uitvoerbaar bij voorraad
- 7.5 wijst het meer of anders gevorderde af;

Dit arrest is gewezen door mrs. R. Kalden, P.H. Blok en C.J.J.C. van Nispen en is uitgesproken ter openbare terechtzitting van 31 oktober 2017 in aanwezigheid van de griffier.

VOOR GROSSE AAN:
Uitgegeven aan mr.
Advocaat van: 30/09/2017
De Griffier van het Gerechtshof
in Den Haag
J.A. Dullaart

