

vonnis

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel
Zittingsplaats Den Haag

zaaknummer / rolnummer: C/09/426594 / HA ZA 12-1064

Vonnis van 19 juni 2013

in de zaak van

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
GLENMARK GENERICS B.V.,
gevestigd te Amsterdam,
eiseres,
advocaat mr. D. Knottenbelt te Rotterdam,

tegen

de vennootschap naar buitenlands recht
THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED,
gevestigd te Greenford, Middlesex, Verenigd Koninkrijk,
gedaagde,
advocaat mr. B.J.H. Crans te Amsterdam.

Partijen zullen hierna Glenmark en Wellcome worden genoemd. De zaak is inhoudelijk behandeld voor Glenmark door mr. P. Burgers en mr. H.W.J. Lambers, advocaten te Amsterdam en voor Wellcome door S.C. Dack, *barrister*, mr. P. van Schijndel en mr. J.M.J.A. Krens, advocaten te Amsterdam.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter in deze rechtbank van 12 juli 2012, waarin Glenmark verlof is verleend om te procederen volgens het reglement Versneld Regime in Octrooizaken;
- de dagvaarding van 17 juli 2012;
- de akte houdende overlegging producties van Glenmark, met producties 1-11;
- de conclusie van antwoord, met producties 1-16;
- de akte houdende overlegging producties van Glenmark, met producties 12-21;
- de akte houdende overlegging aanvullende productie van Glenmark, met productie 22;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties van Glenmark, met producties 23-24;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties van Wellcome, met producties 17-23;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties van Wellcome, met producties 24-27;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties van Wellcome, met productie 28;

- de akte houdende overlegging aanvullende producties van Wellcome, met een herziene versie van productie 2;
- de faxberichten van Wellcome en Glenmark van respectievelijk 11 april 2013 en 16 april 2013, waarbij zij berichten dat zij zijn overeengekomen dat de proceskosten kunnen worden begroot op € 150.000,-;
- het pleidooi van 19 april 2013 en de daarbij door beide partijen overgelegde pleitnotities.

1.2. Vonnis is bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Wellcome is houdster van Europees octrooi 0 670 719 B1 (hierna: EP 719 of het octrooi) voor een "*combination of atovaquone with proguanil for the treatment of protozoal infections*" (in de Nederlandse vertaling: "*combinatie van atovaquon met proguanil voor de behandeling van protozoën infecties*"). Het octrooi is verleend op 5 april 2000 op een aanvraag van 25 november 1993. Het octrooi doet een beroep op voorrang op basis van de Britse octrooiaanvraag GB 9224739 van 26 november 1992. Tegen de verlening van EP 719 is geen oppositie ingesteld. Het octrooi is verleend voor onder meer Nederland.

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

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

12. A unit dose formulation according to claim 11 comprising 500 mg of 2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone and 200 mg of proguanil.

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

1. Combinatie van 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon en proguanil, waarin de verhouding van proguanil:2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon ligt in het gebied van 1:1 tot 1:3.
2. Combinatie volgens conclusie 1, waarin de verhouding van proguanil:2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon 2:5 is.
3. Combinatie volgens conclusie 1 of 2, waarin het 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon verkeert in de vorm van het transisomeer of een mengsel van het cis en het transisomeer, waarin het transisomeer overheerst.
4. Combinatie volgens één van de conclusies 1 tot 3 voor gebruik voor de behandeling en/of profylaxis van malaria bij mammalia.
5. Gebruik van een combinatie volgens één van de conclusies 1 tot 3 voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling en/of profylaxis van een parasitaire progozoëninfectie of een infectie, veroorzaakt door *P. Carinii* bij mammalia.
6. Gebruik volgens conclusie 5, waarbij de parasitische protozoëninfectie malaria is.
7. Gebruik volgens conclusie 5, waarbij de parasitische protozoëninfectie toxoplasmosis is.
8. Gebruik volgens conclusie 5 voor de behandeling en/of profylaxis van een infectie, veroorzaakt door *P. Carinii*.
9. Gebruik volgens één van de conclusies 5 tot 8, waarbij atovaquon en proguanil gelijktijdig worden toegediend.
10. Farmaceutisch preparaat van een combinatie volgens één van de conclusies 1 tot 3 in associatie met één of meer farmaceutisch aanvaardbare dragers daarvoor.
11. Doseereenheidspreparaat, dat 50 mg tot 3 g bevat van 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon en proguanil elk.
12. Doseereenheidspreparaat volgens conclusie 11, dat 500 mg 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon en 200 mg proguanil bevat.

2.4. Ter gelegenheid van de *Fourth annual malaria meeting* van de *British Society for Parasitology* te Londen op 13 en 14 februari 1992 heeft Dr. David Hutchinson een presentatie gehouden (hierna: de lezing van Hutchinson) waarbij hij gebruik heeft gemaakt van *notes* en *slides*. De *notes* bevatten de volgende passages:

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

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

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

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

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

In conclusion -

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

Coadministration of tetracycline or proguanil overcomes the problem of recrudescence

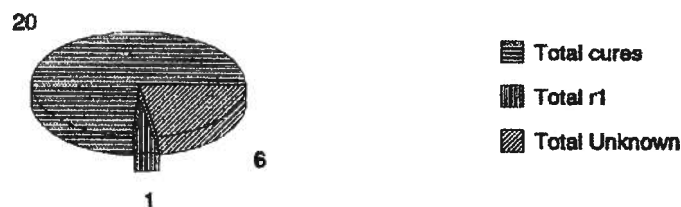
All patients have been cleared of their initial parasitaemia and fever within an acceptable time-frame

Further dose ranging studies of combination therapy are clearly justified."

Een van de *slides* die Hutchinson heeft gebruikt ziet er als volgt uit:

Cure rate following atovaquone treatment

4. Dose = 750mg 8 hourly for 4 doses plus
proguanil 200mg daily for 7 days



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

2.6. Bij vonnis van 17 april 2013 heeft de voorzieningenrechter van deze rechtbank uitspraak gedaan in een onder meer door Wellcome tegen Mylan B.V. aanhangig gemaakt

kort geding. Wellcome vorderde in die zaak onder meer een verbod op inbreuk op EP 719. De voorzieningenrechter heeft de vorderingen afgewezen omdat naar zijn oordeel er een serieuze, niet te verwaarlozen kans bestond dat de bodemrechter het Nederlandse deel van EP 719, zowel op basis van de conclusies zoals verleend als op basis van het hulpverzoek dat Wellcome ook in de onderhavige procedure inroept, zou vernietigen wegens gebrek aan inventiviteit in het licht van de lezing van Hutchinson.

3. Het geschil

3.1. Glenmark vordert nietigverklaring van het Nederlandse deel van het octrooi met veroordeling van Wellcome in de proceskosten.

3.2. Aan haar vordering legt Glenmark ten grondslag dat het octrooi niet inventief is in het licht van onder meer de lezing van Hutchinson en, voor het geval dat de rechtbank zou oordelen dat het octrooi wel inventief is, dat het octrooi niet nawerkbaar is omdat, kort gezegd, het uitvoeren van klinische studies een onredelijke inspanning van de vakman vergt. Glenmark heeft daarbij uitdrukkelijk verklaard dat zij geen nietigverklaring vordert van conclusie 7.

3.3. Wellcome verdedigt niet het octrooi zoals verleend. In plaats daarvan beroept Wellcome zich op het hierna weergegeven hulpverzoek (wijzigingen ten opzichte van octrooi zoals verleend gemarkeerd, Rechtbank):

1. A pharmaceutical composition comprising a combination of 2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone and proguanil wherein the ratio of proguanil:2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone is in the range of 1:1 to 1:3, in association with one or more pharmaceutically acceptable carriers therefor.

2. A combination according to claim 1 wherein the ratio of proguanil:2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone is 2:5.

3. A combination according to claim 1 or claim 2 wherein the 2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone is in the form of the trans isomer or a mixture of the cis and trans isomers in which the trans isomer predominates.

4. A combination according to any of claims 1 to 3 for use in the treatment and/or prophylaxis of malaria in a mammal.

5. Use of a combination according to any of claims 1 to 3 for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of a protozoal parasitic infection or an infection caused by *P. carinii* in mammals.

6. Use according to claim 5 wherein the protozoal parasitic infection is malaria.

7. Use according to claim 5 wherein the protozoal parasitic infection is toxoplasmosis.

8. Use according to claim 5 for the treatment and/or prophylaxis of an infection caused by *P. carinii*.

~~9. Use according to any of claims 5 to 8 wherein the atovaquone and proguanil are administered concomitantly.~~

~~10. A pharmaceutical composition comprising a combination according to any of claims 1 to 3 in association with one or more pharmaceutically acceptable carriers therefor.~~

~~11. A unit dose formulation comprising 50 mg to 3g each of 2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-~~

hydroxy-1,4-naphthoquinone and proguanil.

~~12~~10. A unit dose formulation according to claim ~~11~~9 comprising 500 mg of 2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone and 200 mg of proguanil.

In de tussen partijen vaststaande Nederlandse vertaling luidt het hulpverzoek als volgt:

1. Een farmaceutisch preparaat bevattende een combinatie van 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon en proguanil, waarin de verhouding van proguanil: 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon ligt in het gebied van 1:1 tot 1:3, in associatie met één of meer farmaceutisch aanvaardbare dragers daarvoor.

2. Een combinatie volgens conclusie 1, waarin de verhouding van proguanil: 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon 2:5 is.

3. Een combinatie volgens conclusie 1 of conclusie 2, waarin het 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon verkeert in de vorm van het transisomeer of een mengsel van het cis en het transisomeer, waarin het transisomeer overheerst.

4. Een combinatie volgens één van de conclusies 1 tot 3 voor gebruik voor de behandeling en/of profylaxis van malaria bij mammalia.

5. Gebruik van een combinatie volgens één van de conclusies 1 tot 3 voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling en/of profylaxis van een parasitaire protozoëninfectie of een infectie, veroorzaakt door *P. Carinii* bij mammalia.

6. Gebruik volgens conclusie 5, waarbij de parasitische protozoëninfectie malaria is.

7. Gebruik volgens conclusie 5, waarbij de parasitische protozoëninfectie toxoplasmosis is.

8. Gebruik volgens conclusie 5 voor de behandeling en/of profylaxis van een infectie, veroorzaakt door *P. Carinii*.

~~9. Gebruik volgens één van de conclusies 5 tot 8, waarbij atovaquon en proguanil gelijktijdig worden toegediend.~~

~~10. Farmaceutisch preparaat van een combinatie volgens één van de conclusies 1 tot 3 in associatie met één of meer farmaceutisch aanvaardbare dragers daarvoor.~~

~~11~~9. Doseereenheidspreparaat, dat 50 mg tot 3 g bevat van 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon en proguanil elk.

~~12~~10. Doseereenheidspreparaat volgens conclusie ~~11~~9, dat 500 mg 2-[4-(4-chloorfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon en 200 mg proguanil bevat.

3.4. Wellcome betoogt dat het hulpverzoek inventief en nawerkbaar is.

4. De techniek

4.1. De navolgende beschrijving van de op de prioriteitsdatum bekende technische achtergrond van het octrooi is ontleend aan de dagvaarding en als zodanig niet in geschil.

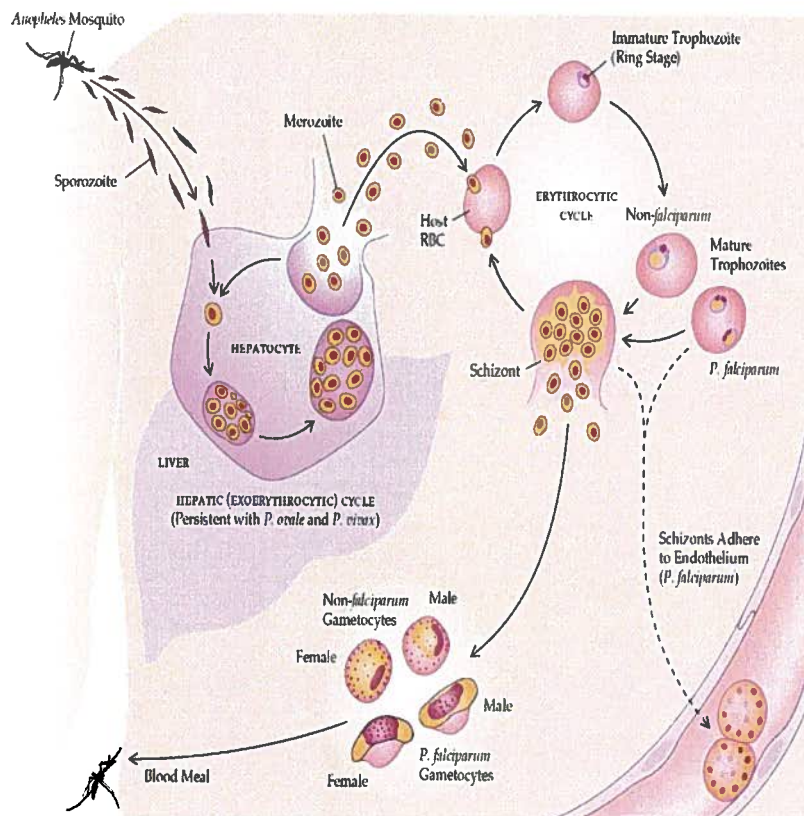
malaria: oorzaak, symptomen, levenscyclus van Plasmodium

4.2. Malaria is een wijdverbreide ziekte in tropische en subtropische gebieden rond de evenaar, inclusief een groot deel van Afrika (onder de Sahara), Azië, en Amerika. Het is een

aandoening van zoogdieren die wordt veroorzaakt door eukaryote eencellige organismen van het *Plasmodium* genus. Deze parasieten worden overgedragen door Anopheles-muggen en worden overgebracht op de zoogdiergastheer via de speekselklieren van de mug gedurende het zuigen van bloed uit het zoogdier. Na overbrenging wordt de lever van het zoogdier geïnfecteerd, waarna rode bloedcellen worden geïnfecteerd, welke laatste infectie onder meer koorts en hoofdpijn veroorzaakt en in het ergste geval coma of de dood.

4.3. Vijf *Plasmodium*-soorten kunnen mensen infecteren en door hen worden overgedragen. Ernstige malaria wordt meestal veroorzaakt door *P. falciparum* terwijl *P. vivax*, *P. ovale*, en *P. malariae* in het algemeen een milder ziekteverloop kennen.

4.4. De levenscyclus van *Plasmodium* en de diverse ontwikkelingsstadia van de parasiet worden hieronder schematisch weergegeven.



4.5. Nadat de gastheer is geïnfecteerd met sporozoïeten gedurende het bloedzuigen van de mug dringen deze sporozoïeten levercellen (hepatocyten) binnen en vermenigvuldigen zich daar middels ongeslachtelijke voortplanting. De besmette levercellen gaan daardoor een grote hoeveelheid zogenaamde merozoïeten bevatten. Wanneer de levercel barst, komen de merozoïeten vrij waarvan sommige rode bloedcellen (erythrocyten) zullen binnendringen. In de erythrocyten groeien deze merozoïeten uit tot trofozoïeten die zich voeden met het hemoglobine in de erythrocyt en zich wederom ongeslachtelijk voortplanten tot een zgn. schizont die vele nieuwe merozoïeten bevat. Wanneer de erythrocyt openbarst, komen de nieuwe merozoïeten vrij in het bloed en kunnen andere erythrocyten binnendringen. Het vrijkomen van deze merozoïeten en de infectie van andere erythrocyten veroorzaakt koorts in

de gastheer. De meeste merozoïeten blijven zich (ongeslachtelijk) voortplanten terwijl sommige merozoïeten zich ontwikkelen tot geslachtscellen (gametocyten) die worden opgenomen door de mug gedurende een volgende beet. De geslachtelijke voortplanting van Plasmodium vindt plaats in de mug, en na een aantal stadia worden in de mug sporozoïeten gevormd die door de mug worden overgedragen op dezelfde of - meestal - een andere gastheer.

behandeling en profylaxe met geneesmiddelen

4.6. Chemotherapeutische behandeling of profylaxe van malaria bij mensen gebeurt door het toedienen van geneesmiddelen die werkzaam zijn tegen een of meer stadia van de parasiet. Deze geneesmiddelen worden onderverdeeld in klassen, genoemd naar deze verschillende stadia. Zo zijn er weefselschizontociden, die werking vertonen tegen het schizontstadium in de lever, en bloedschizontociden die werkzaam zijn tegen de schizonten in bloedcellen. De weefselschizontociden worden ook wel 'causale' profylactische middelen genoemd omdat ze het ontstaan van het symptomatische erythrocytenstadium van de Plasmodiuminfectie voorkomen.

4.7. De profylaxe van malaria kan worden onderverdeeld in chemotherapeutische profylaxe (dat wil zeggen: toediening van geneesmiddelen) en andere vormen van profylaxe (bijvoorbeeld het gebruik van insecticiden of muskietennetten of het vermijden van endemische gebieden). Profylaxe met geneesmiddelen berust op het opbouwen van een werkzame plasmaspiegel van het middel voordat het risico van infectie ontstaat (dat wil zeggen: voldoende werkzaam tegen de parasiet wanneer deze het lichaam binnendringt) en het handhaven van die plasmaspiegel gedurende de tijd van mogelijke blootstelling aan de parasiet en enige tijd daarna. Voor profylaxe is dus een geregelde toediening van een geneesmiddel nodig gedurende een gewenste periode. Behandeling van malaria door geneesmiddelen bestaat daarentegen doorgaans uit het toedienen van een relatief hoge dosis van geneesmiddelen in een korte periode (meestal drie tot zeven dagen) om de parasiet uit te roeien. Geneesmiddelen die werkzaam zijn tegen Plasmodium worden dikwijls zowel bij profylaxe als behandeling gebruikt.

recrudescentie en relaps

4.8. Na de behandeling kan malaria terugkomen. Eén mogelijkheid is dat de parasieten niet allemaal zijn verwijderd uit het bloed en dat achtergebleven parasieten gaan groeien en zich wederom gaan vermenigvuldigen. Dit wordt ook wel recrudescentie van malaria genoemd. In *P. malariae* kan een klein aantal parasieten die overblijven in het bloed recrudescentie veroorzaken tot vijftig jaar na infectie. In *P. falciparum* blijven de parasieten een veel kortere periode achter, waarbij recrudescenties opnieuw koorts kunnen veroorzaken tot maximaal twee jaar na infectie bij mensen waarbij de parasiet niet volledig is uitgeroeid. Een andere mogelijkheid is dat weliswaar het bloed is geschoond van alle parasieten, maar dat de lever nog steeds de parasiet bevat in een slapende vorm (de zgn. hypnozoïet - alleen in *P. vivax* en *P. ovale*) die weer kan uitgroeien tot het erythrocytenstadium na verloop van tijd. Dit wordt wel relaps van malaria genoemd.

geneesmiddelenresistentie

4.9. Geneesmiddelenresistentie betekent in het algemeen afname van de werkzaamheid van een geneesmiddel bij behandeling van of profylaxe tegen een ziekte. Geneesmiddelenresistentie in de strikte zin betekent resistentie die bepaalde pathogenen (bijvoorbeeld bacteriën of andere micro-organismen) op den duur hebben 'aangeleerd'. Wanneer een organisme resistent is tegen meer dan een geneesmiddel wordt het *multi drug-resistant* genoemd.

4.10. Geneesmiddelenresistentie wordt vaak veroorzaakt wanneer bepaalde individuen van een pathogene soort (bijvoorbeeld *P. falciparum*) door hun genetisch materiaal dat enigszins afwijkt van dat van de meeste andere individuen (bijvoorbeeld door een mutatie) resistent zijn tegen een geneesmiddel. In endemische gebieden waar veel en vaak infecties optreden worden veel verschillende individuen van een pathogene soort overgebracht. Wanneer één specifiek geneesmiddel wordt gebruikt in dat gebied zullen resistente individuen van de soort de behandeling door dit specifieke geneesmiddel overleven en zo in staat zijn om zich snel te verspreiden over de gastheerpopulatie.

4.11. Geneesmiddelenresistentie bij malaria was en is een groot probleem sinds de behandeling van en profylaxe tegen malaria met geneesmiddelen. Tegen het begin van de negentiger jaren van de twintigste eeuw vertoonde *P. falciparum* resistentie tegen verschillende 'klassieke' malariamiddelen: de quinolinederivaten kinine (geïntroduceerd in de zeventiende eeuw), kinidine (geïntroduceerd als een malariamiddel in de negentiger jaren) en chloroquine (geïntroduceerd in 1947) in gebieden waar deze middelen vaak werden gebruikt.

combinaties van geneesmiddelen

4.12. Geneesmiddelenresistentie kan worden vertraagd, of de gevolgen daarvan worden gecompenseerd, door het gebruik van combinaties van geneesmiddelen. Als geneesmiddelenresistentie bij behandeling van een individuele patiënt een risico kan vormen (bijvoorbeeld omdat de patiënt uit een endemisch gebied afkomstig is) kan een combinatie worden gebruikt om de werkzaamheid bij de behandeling te vergroten. Ook kan het combineren met een ander geneesmiddel gunstig zijn wanneer een geneesmiddel op grote schaal dient te worden gebruikt in een endemisch gebied. Dit laatste wordt vermoed het ontstaan van resistentie tegen beide geneesmiddelen te vertragen.

antagonistische, additieve en potentiërende (synergistische) combinaties

4.13. Combinaties van geneesmiddelen kunnen antagonistisch, additief of synergistisch werken.

4.14. In antagonistische combinaties werken de afzonderlijke geneesmiddelen elkaar tegen. Hun gezamenlijke therapeutische effect zal minder zijn dan de optelsom van de individuele effecten, hetgeen ongewenst is.

4.15. Bij additieve combinaties is het gezamenlijke therapeutische effect gelijk aan de optelsom van de individuele effecten van middelen. In het geval van malaria komen additieve effecten geregeld voor in combinaties die inwerken op hetzelfde stadium van de

parasiet maar die verschillende werkingsmechanismen hebben. Een voorbeeld van een dergelijke combinatie is chloroquine/ pyrimethamine die op grote schaal is gebruikt in endemische gebieden in de twintigste eeuw. Chloroquine werkt op de erythrocytische vormen van de parasiet (de merozoïeten en gametocyten) door de hemoglobine-afbraak door de parasiet te beïnvloeden. Pyrimethamine is werkzaam tegen dezelfde vormen maar op een andere manier: door het folaatmetabolisme te remmen (door remming van dihydrofolaatreductase (DHF); daarom is pyrimethamine een DHF inhibitor).

4.16. Potentiërende of synergistische combinaties vertonen een effect dat groter is dan de optelsom van de effecten van de individuele geneesmiddelen. Zij werken vaak op opeenvolgende stappen in een metabool proces binnen de parasiet, bijvoorbeeld het hierboven genoemde folaatmetabolisme.

atovaquon

4.17. Atovaquon werd ontdekt in de tachtiger jaren in het kader van de hernieuwde belangstelling voor de klasse van (hydroxy) naftochinonen als malariamiddelen. Deze hernieuwde interesse volgde op de ontdekking (midden 20e eeuw) dat naftochinonen potentieel geschikte malariamiddelen zijn vanwege hun werkzaamheid tegen de ongeslachtelijke Plasmodium stadia in bloed en weefsel bij vogels en knaagdieren. Menocton was zo'n middel. Atovaquon, dat A566C (of A566C80 of W566C80) werd genoemd gedurende de ontwikkelingsfase, werd in 1992 getest in fase I en II klinische studies. Het werkingsmechanisme van atovaquon was ook opgehelderd tegen die tijd: net als andere (hydroxy)naftochinonen wedijvert atovaquon met ubiquinon in de ademhalingsketen van de parasiet. De klinische studies met mensen werden uitgevoerd met de transisomeer van 2-[4-(4-chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxy-1,4-naftochinon.

proguanil

4.18. Proguanil werd voor het eerst gesynthetiseerd in 1946 en is sindsdien op grote schaal gebruikt bij de behandeling en profylaxe van malaria. De actieve metabool van proguanil is cycloguanil. Cycloguanil is een DHF inhibitor. Proguanil heeft zich bewezen als een van de veiligste malariageneesmiddelen sinds de introductie ervan. Resistentie van Plasmodium tegen proguanil werd gerapporteerd sinds de vijftiger jaren en heeft zich sindsdien verbreid. Tegen 1990 werd proguanil zelden gebruikt als monotherapie in de behandeling van malaria, maar het werd wel gebruikt in combinatie met bijvoorbeeld sulfonamiden of sulfonen.

5. De beoordeling

octrooi zoals verleend

5.1. Wellcome heeft verklaard dat zij afstand doet van haar recht voor zover de beschermingsomvang verder strekt dan het hulpverzoek, maar gesteld noch gebleken is dat Wellcome een daartoe strekkende akte heeft laten inschrijven in het octrooiregister. Daarom neemt de rechtbank aan dat de bedoelde afstand nog niet is geëffectueerd en dat de nietigverklaring van het octrooi als onbestreden moet worden toegewezen voor zover de beschermingsomvang verder strekt dan het hulpverzoek.

hulpverzoek

5.2. De rechtbank is met Glenmark van oordeel dat conclusie 1 van het hulpverzoek voor de gemiddelde vakman op voor de hand liggende wijze voortvloeit uit de stand van de techniek.

5.3. De rechtbank gaat er in dit verband van uit dat de inventiviteit van de geclaimde materie kan worden beoordeeld aan de hand van de zogeheten *problem and solution approach*. Beide partijen hanteren die benadering ook in hun argumentatie.

5.4. Partijen zijn het er voorts over eens dat de meest nabije stand van de techniek in dit geval wordt gevormd door de lezing van Hutchinson. Glenmark heeft aangevoerd dat de inhoud van die lezing kan worden vastgesteld op basis van de *speaking notes* en *slides* die Hutchinson destijds heeft gebruikt (producties 5 en 6 van Wellcome). Hoewel Wellcome heeft opgemerkt dat de *notes* en *slides* zelf niet tot de stand van de techniek behoren en zij uitgebreid is ingegaan op de eisen die gelden voor het bewijs van de inhoud van een mondelinge presentatie, heeft zij niet bestreden dat er in dit geval van kan worden uitgegaan dat hetgeen door Hutchinson gezegd is tijdens de lezing overeenkomt met de *notes* en *slides*. Integendeel, Wellcome heeft uitdrukkelijk verklaard dat zij zich niet op het standpunt stelt dat de *notes* en *slides* buiten beschouwing moeten worden gelaten en dat zij de inventiviteit van het hulpverzoek verdedigt uitgaande van de presentatie zoals blijkend uit die *notes* en *slides* (pleitnota Wellcome, paragraaf 65).

5.5. In zijn lezing doet Hutchinson onder meer verslag van het onderzoek dat hij heeft gedaan naar de behandeling van malaria met een combinatie van atovaquone en proguanil. De lezing van Hutchinson openbaart dus al specifiek de behandeling van malaria met de combinatie van atovaquone en proguanil. Daarvan uitgaande verschilt de in conclusie 1 geclaimde materie op de volgende twee punten van de lezing van Hutchinson:

- i) atovaquone en proguanil zijn, in associatie met één of meer farmaceutisch aanvaardbare dragers, opgenomen in één farmaceutisch preparaat; en
- ii) de verhouding atovaquone en proguanil ligt in het gebied van 1:1 tot 1:3.

Het voordeel van de onder i) bedoelde opname in één preparaat is dat het gebruiksgemak voor de patiënt wordt verhoogd en daarmee dat de therapietrouw wordt bevorderd. Het voordeel van de onder ii) genoemde verhouding is dat de combinatie in die verhouding effectiever werkt bij de behandeling van malaria. Daarvan uitgaande kan het probleem dat de geclaimde materie oplost, worden geformuleerd als het verbeteren van de therapietrouw en effectiviteit.

5.6. Als niet, althans onvoldoende bestreden staat vast dat de gemiddelde vakman die uitgaande van de door Hutchinson gepresenteerde combinatie van atovaquone en proguanil het genoemde probleem wilde oplossen op de prioriteitsdatum *kon* komen tot de geclaimde materie. Glenmark heeft aangevoerd dat zowel het ontwikkelen van een co-formulering als het uitvoeren van een doseringsbereikstudie een routine handeling was voor de gemiddelde vakman en dat de gemiddelde vakman daarbij niet zou zijn gestuit op technische problemen. Dat hebben Wellcome en de door haar ingeschakelde deskundigen niet inhoudelijk bestreden. Wel bestrijden zij dat de gemiddelde vakman tot de geoctrooierde materie *zou* zijn gekomen.

5.7. De rechtbank is van oordeel dat de gemiddelde vakman die op de prioriteitsdatum de therapietrouw en effectiviteit van de behandeling van malaria wilde verbeteren ook *zou* uitkomen op de geclaimde materie. Wat betreft het verbeteren van de effectiviteit van de behandeling staat daarbij voorop dat de lezing van Hutchinson zelf uitdrukkelijk in de richting wijst van het optimaliseren van de dosering. Hutchinson sluit de lezing namelijk af met de conclusie dat "*further dose ranging studies of combination therapy are clearly justified*". Glenmark heeft, onder verwijzing naar de verklaring van haar deskundigen Hill en Molyneux, aangevoerd dat de gemiddelde vakman die, destijds gebruikelijke, doseringsbereikstudies zou hebben uitgevoerd en zou zijn uitgekomen op de geclaimde gewichtsverhouding. Glenmark heeft er daarbij – als zodanig onweersproken – op gewezen dat de geclaimde gewichtsverhouding niet bijzonder is. De standaarddosering van proguanil (200 mg) in combinatie met de dosering van atovaquone waarmee Hutchinson zijn onderzoek is begonnen (500 mg), valt al binnen het geclaimde bereik.

5.8. Wellcome heeft tegen het voorgaande slechts ingebracht dat de geclaimde gewichtsverhouding niet past bij het *knock out/mop up*-regime dat de vakman uit Hutchinson zou leren. Daarmee doelt Wellcome erop dat Hutchinson in zijn onderzoek een combinatie gebruikt die begint met een relatief hoge dosering atovaquone (3000 mg in 24 uur) om de parasiet een flinke slag toe te brengen (*knock out*), om vervolgens de restjes parasiet op te dweilen (*mop up*) door gedurende zeven dagen proguanil toe te dienen in doses van 200 mg per dag. Ervan uitgaande dat de gemiddelde vakman het *knock out/mop up*-regime in Hutchinson zou herkennen, maakt dat de geclaimde gewichtsverhouding nog niet inventief. Mogelijk zou die lezing van Hutchinson meebrengen dat de gemiddelde vakman de doseringsbereikstudies zou beginnen met een *knock out/mop up*-regime, maar dat impliceert niet dat de gemiddelde vakman na het doorlopen van de standaard studies niet zou zijn uitgekomen op het geclaimde bereik.

5.9. Daar komt bij dat Glenmark er – onweersproken – op heeft gewezen dat het door Hutchinson in zijn onderzoek gebruikte doseringsregime buitengewoon complex is (elf verschillende tabletten die op negen verschillende momenten moeten worden ingenomen, variërend van eenmaal daags tot driemaal daags) en dat juist bij de bestrijding van malaria een eenvoudig regime van groot belang is. In landen in de derde wereld, waar de ziekte hoofdzakelijk heerst, is de geneesmiddelenvoorziening en het toezicht op de naleving namelijk niet altijd adequaat, waardoor het risico bestaat dat resistentie wordt ontwikkeld ten gevolge van een beperkte beschikbaarheid van een van de middelen of onvoldoende therapietrouw. De gemiddelde vakman had dus een goede reden om het in Hutchinson geopenbaarde regime te verlaten en te vervangen door een eenvoudiger regime, zoals het geclaimde doseringsregime.

5.10. Wat betreft de verbetering van de therapietrouw staat als onweersproken vast dat het op de prioriteitsdatum algemene vakkennis was dat een eenheidsdosering vanuit het oogpunt van therapietrouw de voorkeur heeft boven twee verschillende tabletten. Alleen al daarom lag het voor de gemiddelde vakman die de therapietrouw wil verbeteren voor de hand een co-formulering te ontwikkelen. Daar komt bij dat, zoals hiervoor is overwogen, de gemiddelde vakman bijzonder gemotiveerd was om het in Hutchinson geopenbaarde regime te verlaten en te vervangen door een eenvoudiger regime, wat een co-formulering meebrengt.

5.11. Het verweer van Wellcome dat de gemiddelde vakman de combinatie niet verder zou ontwikkelen omdat hij om verschillende redenen zou verwachten dat malaria niet effectief zou kunnen worden behandeld met die combinatie, moet worden verworpen. Daarbij staat voorop dat de behandeling van malaria met een combinatie van atovaquone en proguanil al in Hutchinson wordt geopenbaard. Bovendien openbaart Hutchinson resultaten van klinisch onderzoek die erop duiden dat malaria effectief en veilig kan worden behandeld met de combinatie.

5.12. Wellcome wijst er op dat de toehoorders van Hutchinson (die volgens Wellcome representatief zijn voor de gemiddelde vakman) tijdens zijn lezing sceptisch waren over de resultaten van zijn studies. Die lezing leerde namelijk ook dat atovaquone zelfstandig geen effectief malariabestrijdingsmiddel was omdat het al in een zeer vroeg stadium resistentie verschijnselen liet zien. Voorts was proguanil met name bekend voor profylactisch gebruik. Het mag zo zijn dat in het licht daarvan de in de lezing van Hutchinson geopenbaarde uitkomst onverwacht is (“opmerkelijk” in de woorden van de deskundige van Wellcome) voor de gemiddelde vakman. Dat is echter onvoldoende om aan te nemen dat de gemiddelde vakman de expliciet door Hutchinson aangegeven richting voor verder onderzoek zou negeren. Anders dan in de verleningsprocedure, waarin de examiner heeft aangenomen dat er een “*strong prejudice*” bestond tegen de combinatie, moet er in de onderhavige procedure namelijk van worden uitgegaan dat de bedoelde verwachtingen van de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum *geen* vooroordeel opleverden tegen de behandeling van malaria met de combinatie. Wellcome heeft zelf uitdrukkelijk verklaard dat zij geen beroep doet op een vooroordeel, maar alleen wijst op negatieve pointers (pleitnota, paragraaf 16). Zoals Glenmark terecht heeft aangevoerd, daarin gesteund door de verklaring van haar deskundigen Hill en Molyneux, vormt het feit dat de combinatie onverwacht goed lijkt te werken, een reden om juist wel verder onderzoek te doen. Die onverwacht goede werking doet namelijk vermoeden dat het gaat om een combinatie met een potentiërend effect, dat wil zeggen een combinatie waarvan het effect groter is dan de optelsom van de effecten van de individuele geneesmiddelen (zie over dergelijke combinaties, hiervoor r.o. 4.16). Daardoor zou de gemiddelde vakman, ondanks zijn zorgen over de effectiviteit van atovaquone als zelfstandig geneesmiddel, niet automatisch ook de combinatie terzijde schuiven. Het mag zo zijn dat de gemiddelde vakman op basis van Hutchinson nog niet als vaststaand zou aannemen dat die combinatie daadwerkelijk potentiërend is, zoals Wellcome benadrukt, maar dat is ook niet nodig om de vakman aan te sporen om nader onderzoek te doen. Het volstaat dat de onderzoeksresultaten van Hutchinson voor de gemiddelde vakman zodanig overtuigend waren dat een verdere stap in het onderzoek naar de combinatie van atovaquone en proguanil voor de hand lag (zie ook hierna r.o. 5.13). Daarbij is van belang dat – zoals Glenmark onweersproken heeft aangevoerd – malariabestrijding op de prioriteitsdatum zeer problematisch was geworden door wijd verspreide resistentie tegen de bestaande malariabestrijdingsmiddelen, zodat de vakwereld wanhopig op zoek was naar nieuwe effectieve geneesmiddelen. De gemiddelde vakman kon het zich dus niet veroorloven een veelbelovende combinatie links te laten liggen.

5.13. Het betoog van Wellcome dat de gemiddelde vakman zou inzien dat het onderzoek van Hutchinson beperkt was (slechts 24 of 27 patiënten) en dat zijn onderzoeksresultaten onvolledig waren (van 3 of 6 patiënten zijn geen gegevens bekend), kan niet leiden tot een ander oordeel. Glenmark heeft – onder verwijzing naar een verklaring van haar deskundigen Hill en Molyneux en als zodanig onweersproken – aangevoerd dat de gemiddelde vakman het onderzoek van Hutchinson zou zien als een zogeheten *pilot* of *proof of concept study*,

dat wil zeggen een eerste stap in het klinische testen van een geneesmiddel, en dat bij die studies een relatief beperkte omvang gebruikelijk is. Het doel van een dergelijk onderzoek is dan ook niet om het bewijs te leveren dat een geneesmiddel zodanig veilig en effectief is dat het direct op de markt kan worden gebracht, maar om te kunnen beoordelen of verder onderzoek op zijn plaats is. Een uitkomst waarbij van de 21 patiënten van wie data bekend zijn, er 20 “*radically cured*” zijn en de recrudescentie bij die ene andere patiënt goed te verklaren is, maakt dat het voor de hand ligt om vervolgonderzoek te doen. De onvolledigheid van de data over de werking van de combinatie zullen mogelijk meebrengen dat de gemiddelde vakman op dit punt wat meer reserves heeft dan Hutchinson zelf tentoonspreidt in zijn presentatie, maar dat neemt niet weg dat het voor de hand lag om de duidelijke aansporing van Hutchinson op te volgen.

5.14. Het betoog van Wellcome dat het op basis van Hutchinson meer voor de hand lag om een combinatie van atovaquone met een ander middel te ontwikkelen, zoals tetracycline of clopidol, kan evenmin leiden tot een andere conclusie. Dat de verdere ontwikkeling van andere combinaties voor de hand lag, sluit immers niet uit dat ook de verdere ontwikkeling van de combinatie met proguanil voor de hand lag. Daar komt bij dat Glenmark er – onder verwijzing naar haar deskundigen en als zodanig onweersproken – op heeft gewezen dat tetracycline en clopidol juist minder voor de hand liggende kandidaten waren dan proguanil. Bekend was namelijk dat tetracycline niet geschikt is voor de behandeling van zwangere vrouwen en kinderen, terwijl malaria juist hoofdzakelijk voorkomt bij kinderen (omdat volwassenen in endemische gebieden een vorm van resistentie hebben opgebouwd). Clopidol was op de prioriteitsdatum een nieuw, experimenteel geneesmiddel. Proguanil daarentegen stond bekend als een middel waarvan de veiligheid was bewezen in klinische studies en decennialang gebruik.

conclusie

5.15. Op grond van het voorgaande moet worden geconcludeerd dat conclusie 1 van het hulpverzoek niet inventief is. Wellcome heeft niet bestreden dat als conclusie 1 ongeldig is, ook de door Glenmark aangevallen volgconclusies niet inventief zijn. Daarom dient het gehele Nederlandse deel van het octrooi nietig te worden verklaard, met uitzondering van conclusie 7 van het hulpverzoek (waartegen de vordering van Glenmark zich, zoals Glenmark uitdrukkelijk heeft verklaard, niet richt).

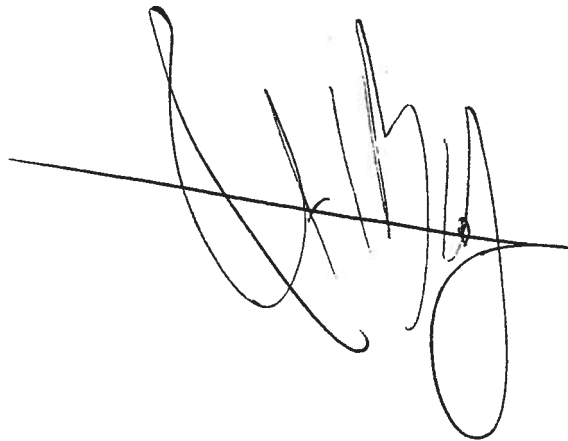
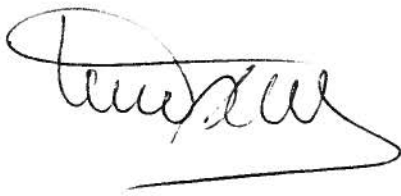
5.16. Wellcome zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten, die zullen worden begroot op het tussen partijen overeengekomen bedrag van € 150.000,-. Daarbij kan in het midden blijven of in dit geval artikel 1019h van het Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering (hierna: Rv) van toepassing is. Ook als dat niet het geval zou zijn, kunnen de kosten worden begroot op het tussen partijen overeengekomen bedrag. De rechtbank is, ook als de artikel 1019h Rv niet van toepassing zou zijn, immers niet verplicht het liquidatie-tarief te volgen (HR 3 april 1998, *NJ* 1998, 571) en naar het oordeel van de rechtbank verzetten de artikelen 237 en verder Rv zich er niet tegen de proceskosten te begroten op het bedrag dat partijen onderling uitdrukkelijk zijn overeengekomen.

6. De beslissing

De rechtbank

- 6.1. vernietigt het Nederlandse deel van EP 719, met uitzondering van conclusie 7 van het hulpverzoek;
- 6.2. veroordeelt Wellcome in de proceskosten, tot op heden aan de zijde van Glenmark begroot op € 150.000,-;
- 6.3. verklaart de proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. P.H. Blok, mr. E.F. Brinkman en mr. F.M. Bus en in het openbaar uitgesproken op 19 juni 2013.



Voor grosse/~~groot~~

19 JUNI 2013

De griffier,

