

1003

# vonnis

## RECHTBANK DEN HAAG

Team handel - voorzieningenrechter

zaaknummer / rolnummer: C/09/452370 / KG ZA 13-1160

### Vonnis in kort geding van 23 december 2013

in de zaak van:

de vennootschap naar vreemd recht  
**NOVARTIS AG**,  
gevestigd te Basel, Zwitserland,  
eiseres,  
advocaat: mr. D. Knottenbelt te Rotterdam,

tegen

1. de vennootschap naar vreemd recht  
**ALVOGEN IPCO SARL**,  
gevestigd te Senningerberg, Luxemburg,
2. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**FOCUS FARMA B.V.**,  
gevestigd te Koog aan de Zaan,

gedaagden,

advocaten: mr. M.H.J. van den Horst en mr. C. Zeri te Den Haag.

Partijen zullen hierna Novartis en (gedaagden gezamenlijk) Alvogen genoemd worden. Afzonderlijk zullen gedaagden worden aangeduid als Alvogen Ipco (gedaagde sub 1) en Focus (gedaagde sub 2).

De zaak is voor Novartis behandeld door mr. R.M. Kleemans en mr. A.A.A.C.M. van Oorschot, beiden advocaat te Amsterdam, met bijstand van octrooigemachtigde drs. K.M.L. Bijvank. De advocaten van Alvogen zijn ter zitting bijgestaan door de octrooigemachtigde dr. R. Ragers.

#### 1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding van 14 oktober 2013 met 24 producties;
- de brief van Alvogen van 6 november 2013 met 14 producties;
- de brief van Novartis van 13 november 2013 met reactieve producties 25 tot en met 29;
- de brief van brief van Alvogen van 20 november 2013 met reactieve productie 15;
- de van beide zijden ontvangen kostenspecificatie (die van Alvogen genummerd productie 16);
- de ter zitting van 27 november 2013 overgelegde pleitnotities van beide partijen.

1.2. De voorzieningenrechter heeft de bij brief van 21 november 2013 aan de rechtbank gestuurde aanvullende producties 30, 31 en 32 van Novartis, gelet op het door Alvogen gemaakte bezwaar per brief van diezelfde datum en de reactie daarop van Novartis, geweigerd omdat deze producties te laat zijn overgelegd.

1.3. Vonnis is bepaald op heden.

## 2. De feiten

In deze procedure wordt uitgegaan van de navolgende onbetwiste feiten.

2.1. Rivastigmine is een actief bestanddeel dat in de vorm van pleisters voor transdermaal gebruik (hierna ook te noemen: *transdermal therapeutic system*, afgekort TTS) kan worden toegediend bij het voorkomen, behandelen of vertragen van de progressie van dementie of de ziekte van Alzheimer. Toediening van rivastigmine kan leiden tot bijwerkingen zoals misselijkheid en overgeven.

2.2. Bij de behandeling wordt aanvankelijk een niet-werkzame dosis rivastigmine aan de patiënt toegediend. Deze wordt stapsgewijs verhoogd tot de hoogst getolereerde dosering, welke patiënt afhankelijk is. Als een volgende dosering resulteert in onaanvaardbare bijwerkingen wordt de dosering verlaagd. Het proces van het geleidelijk aanpassen van de dosering wordt titratie genoemd.

2.3. Novartis is een wereldwijd opererend farmaceutisch bedrijf. Vóór de prioriteitsdatum van het hierna te noemen octrooi werd rivastigmine uitsluitend oraal toegediend in de vorm van een twee maal daags in te nemen capsule met een (niet-werkzame) aanvangsdosis van 1,5 mg rivastigmine. Deze capsules werden door Novartis op de markt gebracht onder de merknaam Exelon.

2.4. Novartis is een van de houdsters van het Europese octrooi EP 2 292 219 (hierna ook: EP 219 of het octrooi) voor een "*Transdermal therapeutic system for the administration of rivastigmine*", verleend op een aanvraag van 10 oktober 2006, met een beroep op het prioriteitsdocument US 741511 en de prioriteitsdatum 1 december 2005. EP 219 is – onder meer in Nederland – van kracht met ingang van 12 juni 2013. Tegen de verlening van EP 219 is door verschillende partijen oppositie ingesteld.

2.5. De (oorspronkelijke) Engelse tekst van conclusie I van EP 219 – de enige conclusie die het octrooi als verleend telt – luidt als volgt.

1. Rivastigmine for use in a method of preventing, treating or delaying progression of dementia or Alzheimer's disease, wherein the rivastigmine is administered in a TTS and the starting dose is that of a bilayer TTS of 5 cm<sup>2</sup> with a loaded dose of 9 mg rivastigmine, wherein one layer:

has a weight per unit area of 60 g/m<sup>2</sup> and the following composition:

- rivastigmine free base	30.0 wt %
- Durotak® 387-2353 (polyacrylate adhesive)	49.9 wt %
- Plastoid® B (acrylate copolymer)	20.0 wt %

- Vitamin E 0.1 wt %

and wherein said layer is provided with a silicone adhesive layer having a weight per unit area of 30 g/m<sup>2</sup> according to the following composition:

- Bio-PSA® Q7-4302 (silicone adhesive) 98.9 wt %  
- Silicone oil 1.0 wt %  
- Vitamin E 0.1 wt %.

2.6. De (onbestreden) Nederlandse vertaling van conclusie 1 luidt:

1. Rivastigmine voor toepassing in een werkwijze voor het voorkomen, behandelen of vertragen van de progressie van dementie of de ziekte van Alzheimer, waarbij rivastigmine wordt toegediend in een TTS en de aanvangsdosis die is van een dubbellaag-TTS van 5 cm<sup>2</sup> met een geladen dosis van 9 mg rivastigmine, waarbij één laag:

een gewicht per oppervlakte-eenheid van 60 g/m<sup>2</sup> en de volgende samenstelling heeft:

- rivastigmine, vrije basis 30,0 gew. %  
- Durotak® 387-2353 (polyacrylaat-hechtmiddel) 49,9 gew. %  
- Plastoid® B (acrylaat-copolymeer) 20,0 gew. %  
- Vitamine E 0,1 gew. %

en waarbij de genoemde laag is voorzien van een silicone-hechtlaag met een gewicht per oppervlakte-eenheid van 30 g/m<sup>2</sup> volgens de volgende samenstelling:

- Bio-PSA® Q7-4302 (silicone-hechtmiddel) 98,9 gew. %  
- Siliconenolie 1.0 gew. %  
- Vitamine E 0.1 gew. %.

2.7. EP 219 is verleend op aanvraag met nummer 10179085.5 welke aanvraag is afgesplitst van de aanvraag met nummer 06816633.9 in vervolg op de internationale aanvraag PCT/US2006/039557, gepubliceerd als WO 2007/064407 (hierna: WO 407). WO 407 telt 26 conclusies. In de beschrijving van WO 407 zijn onder meer de volgende passages opgenomen.

*The present invention relates to Transdermal Therapeutic Systems comprising a backing layer, a reservoir layer and an adhesive layer, to Transdermal Therapeutic Systems having specific release profiles, to their manufacture and use.*

*Transdermal Therapeutic Systems (TTS) and their manufacture are generally known in the art. [...]*

*These TTS have valuable properties. However, there is a need for further TTS showing improved properties. In particular, there is a need to provide TTS to improve compliance, adhesion, tolerability and / or safety. [...]*

*It is a further objective of the present invention to provide a method of treatment and controlled-release formulation(s) that substantially improves the efficacy and tolerability of rivastigmine.*

[p. 1]

[...]

*A TTS according to the invention quite surprisingly shows improved tolerability, particularly gastrointestinal adverse events such as nausea and vomiting, relative to equivalent levels of exposure (AUC<sub>24h</sub>) of Exelon® capsule.*

[p. 3, alinea 5]

[...]

*In a further aspect, the invention provides a method for the prevention, treatment or delay of progression of Alzheimer's disease in a subject in need of such treatment, which comprises administering to said subject a therapeutically effective amount of a TTS which incorporates as active agent a cholinesterase inhibitor in free or pharmaceutically acceptable salt form.*

[p. 8, vierde alinea]

[...]

*The exact amounts of active agent doses and of the TTS to be administered depend on a number of factors, e.g., the condition to be treated, the desired duration of treatment and the rate of release of active agent.*

*For example, the amount of the active agent required and the release rate thereof may be determined on the basis of known in vitro or in vivo techniques, determining how long a particular active agent concentration in the blood plasma remains at an acceptable level for a therapeutic effect.*

[p. 10]

*The TTS of the invention allows, e.g., the manufacture of once a day pharmaceutical forms for patients who have to take more than one dose of an active agent per day, e.g., at specific times, so that their treatment is simplified. With such compositions tolerability of rivastigmine may be improved, and this may allow a higher starting dose and a reduced number of dose titration steps.*

*A increased tolerability of rivastigmine provided by the compositions may be observed in standard animal tests and in clinical trials*

[p. 11, eerste twee alinea's]

2.8. WO 407 bevat op pag. 12 e.v. onder meer de navolgende voorbeelden van de geclaimde uitvinding.

#### I. TTS Production

*The following exemplary tests were conducted using the cholinesterase inhibitor rivastigmine present in form of its free base. For the tests the following two TTSs were produced:*

*TTS #1: Substrate portions with a weight per unit area of 60 g/m<sup>2</sup> having the following composition were produced:*

<i>rivastigmine (free base)</i>	<i>30.0 wt-%</i>
<i>Durotak ® 387-2353 (polyacrylate adhesive)</i>	<i>49.9 wt-%</i>
<i>Plastoide ® B (acrylate copolymer)</i>	<i>20.0 wt-%</i>
<i>Vitamine E</i>	<i>0.1 wt-%</i>

TTS #2: Substrate portions were produced in the form of a bilayer, one layer of said bilayer corresponding to TTS #1. Said layer is provided with a silicone adhesive layer having a weight per unit area of 30g/m<sup>2</sup> according to the following composition:

Bio-PSA® Q7-4302 (silicone adhesive)	98.9 wt-%
Silicone oil	1.0 wt-%
Vitamine E	0.1 wt-%

The saturation solubility of rivastigmine in form of its free base in the silicone adhesive is about 5%-wt.

[...]

## II. Permeation properties

In order to determine whether the application of an additional silicone adhesive layer affects active ingredient release the permeation of rivastigmine through full-thickness human skin and EVA membranes was tested for both TTSs. For said permeation tests the following conditions applied:

The full-thickness human skin and the EVA membrane were respectively introduced into a Modified Franz diffusion cell. The diffusion surface area was 1.51 cm<sup>2</sup>. Phosphate buffer (pH 5.5) with 0.1% sodium azide was used as acceptor medium. The acceptor medium had a volume of 9ml. The test temperature was adjusted to 32°C by means of a water bath, thus corresponding to the surface temperature of in vivo human skin.

The entire acceptor medium was replaced with fresh acceptor solution after 8, 24, 32, 48, 56 and 72 hours in order to assure perfect sink conditions over the entire test period.

The content of rivastigmine in the acceptor medium was determined by HPLC.

The results of the permeation tests are graphically shown in Figures 2 and 3.

Said results illustrate that practically no differences with regard to permeation rates of rivastigmine present in the form of its free base through human skin were observed between the two TTSs (Figure 2). The slight differences are likely to be due to the use of a biological material like skin and could be explained by local skin variations like for example microlesions or hair follicles.

In order to eliminate variations caused by the use of biological material the permeation tests were repeated using an artificial membrane (EVA membrane). The results shown in Figure 3 confirm the findings obtained with full-thickness human skin, namely that both TTSs do not differ with regard to their permeation properties.

Surprisingly, the application of the additional silicone adhesive layer has no influence on active ingredient permeation through the skin.

According to the present invention, TTSs having significantly higher adhesive force while retaining their original size can therefore be produced.

## IV. Pharmacokinetic properties

An open-label, parallel-group, four-period, ascending dose-proportionality study evaluating TTS#2 5 cm<sup>2</sup>, 10 cm<sup>2</sup>, 15 cm<sup>2</sup>, and 20 cm<sup>2</sup> and 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, and 6 mg

*BID<sup>1</sup> Exelon® capsules at steady state in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease was conducted.*

*Patients diagnosed with mild to moderate Alzheimer's Disease were randomized to either TTS#2 or capsule treatment. The criteria for inclusion were: male or female (non-childbearing potential) patients, 50-85 years of age, who fulfill the (DSM-IV) criteria for dementia of the Alzheimer's type. Patients should have been diagnosed with probable AD according to NINCDS - ADRDA criteria, with a MMSE score of 10-26 (both inclusive), and no other medical conditions that could impact study results.*

*Based on previous experience in clinical trials, 14-day titration steps were implemented for this study.*

*At the time of this analysis, the following number of patients completed each of the four periods, and were included in the pharmacokinetic evaluation:*

Capsule	TTS#2
19 patients in the 1.5 mg bid dose	18 patients in the 5 cm <sup>2</sup> dose
18 patients in the 3.0 mg bid dose	18 patients in the 10 cm <sup>2</sup> dose
13 patients in the 4.5 mg bid dose	16 patients in the 15 cm <sup>2</sup> dose
12 patients in the 6.0 mg bid dose	11 patients in the 20 cm <sup>2</sup> dose

*The pharmacokinetics of rivastigmine were investigated after both treatments on the last day of each titration period, except on highest doses when it is investigated on third day of titration (in order not to miss plasma samplings in case of early drop-outs due to poorer tolerability). Plasma samples were analyzed for rivastigmine using LC-MS/MS with a lower limit of quantification (LLOQ) of 0.2 ng/mL. Standard noncompartmental pharmacokinetic parameters were derived from the individual plasma concentration-time profiles using WinNonlin Pro.*

*The pharmacokinetic parameters of rivastigmine are summarized in Table 1 (capsule treatment) and Table 2 (TTS#2 treatment). The mean ( $\pm$  SD) plasma concentration-time profiles are displayed in Figure 4. (figuur weggelaten – vzr.)*

*During the application of TTS#2, a rivastigmine plateau concentration was achieved at a Median  $t_{max}$  of 8.0 h for all TTS sizes. Exposure also increased over-proportionally with increasing doses as displayed in Table 3, but to a lesser extent than with the capsule, in particular for  $AUC_{24h}$ .*

*The inter-subject variability as assessed by the coefficients of variation (CVs) for the exposure parameters of rivastigmine ( $C_{max}$  and  $AUC_{24h}$ ) was generally lower after the patch (CVs of 33-48%) as compared to the oral administration (CVs of 39-68%).*

#### *V. Pharmacologic properties*

<sup>1</sup> BID staat naar de voorzieningenrechter de toelichting van Novartis begrijpt voor "bis in die", dat wil zeggen tweemaal daags.

*TTS#2 shows improved pharmacological properties when compared with a capsule formulation as shown in standard animal test and in clinical trials.*

**Table 1 Descriptive statistics of pharmacokinetic parameters of rivastigmine following capsule administration**

ENAT13	Morning doses					Evening doses					Daily dose		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)
<b>1.5 mg bid (3 mg per day)</b>													
Mean ± SD	3.71 ± 2.54		7.01 ± 4.28	1.27 ± 0.25	8.68 ± 4.27	2.37 ± 1.47		6.27 ± 3.31	1.37 ± 0.40	4.94 ± 3.27		12.3 ± 7.41	
CV%	68		61	20	64	62		63	28	66		60	
Median	2.76	1.0	5.44	1.34	5.11	1.61	1.0	4.87	1.43	4.47	1.0	4.47	1.43
Min	1.17	0.5	1.99	0.75	1.84	0.901	0.5	1.84	0.55	1.44	0.5	1.44	0.55
Max	10.8	3.0	18.7	1.09	18.4	5.86	4.0	13.1	2.00	12.8	4.0	12.8	31.8
N	19	19	19	18	19	19	19	18	18	19	18	19	19
<b>3 mg bid (6 mg per day)</b>													
Mean ± SD	9.82 ± 4.99		29.3 ± 16.4	1.55 ± 0.27	29.0 ± 16.5	7.57 ± 3.80		23.4 ± 13.1	1.74 ± 0.34	23.2 ± 13.1		52.7 ± 29.2	
CV%	51		56	17	57	52		56	20	57		55	
Median	10.5	1.0	28.1	1.62	27.7	6.59	1.0	22.1	1.72	21.7	1.0	21.7	1.72
Min	2.68	0.5	8.22	0.99	8.01	2.48	0.5	6.69	1.18	6.32	0.5	6.32	1.18
Max	21.3	3.0	65.0	1.93	66.0	16.5	4.0	50.3	2.31	50.3	4.0	50.3	114
N	18	18	18	17	18	18	18	18	18	18	18	18	18
<b>4.5 mg bid (9 mg per day)</b>													
Mean ± SD	15.7 ± 6.88		50.6 ± 25.0	1.73 ± 0.26	50.4 ± 25.1	10.6 ± 4.12		39.8 ± 20.4	2.05 ± 0.46	39.7 ± 20.5		90.4 ± 45.1	
CV%	43		49	15	50	39		51	22	52		50	
Median	15.6	1.0	48.5	1.66	48.5	10.9	1.5	38.2	2.02	38.2	1.5	38.2	2.02
Min	5.44	0.5	24.2	1.30	23.8	4.55	0.75	15.0	1.52	14.7	0.75	14.7	1.52
Max	25.5	2.0	119	2.27	119	19.8	6.0	93.6	3.14	93.6	6.0	93.6	213
N	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
<b>6 mg bid (12 mg per day)</b>													
Mean ± SD	30.2 ± 14.8		82.1 ± 31.1	1.75 ± 0.24	82.1 ± 35.2	18.3 ± 9.29		68.3 ± 28.2	1.93 ± 0.27	70.0 ± 28.8		150 ± 58.8	
CV%	49		38	14	38	48		41	14	41		39	
Median	26.7	0.88	72.1	1.70	72.1	18.8	1.0	60.5	1.98	62.0	1.0	62.0	1.98
Min	12.5	0.50	35.7	1.43	35.7	8.65	0.75	30.7	1.49	30.7	0.75	30.7	1.49
Max	68.0	2.0	131	2.24	131	36.9	3.0	112	2.43	114	3.0	114	2.43
N	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12

**Table 2 Descriptive statistics of pharmacokinetic parameters of rivastigmine following TTS#2 application**

ENA713	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
<b>5 cm<sup>2</sup> (9 mg loaded dose)</b>					
Mean ± SD	2.66 ± 1.15		45.6 ± 16.6	45.6 ± 16.6	na
CV%	43		36	36	na
Median	2.66	8.0	48.3	48.3	na
Min	1.19	0.5	19.7	19.7	na
Max	4.63	12.0	74.9	74.9	na
N	18	18	18	18	na
<b>10 cm<sup>2</sup> (18 mg loaded dose)</b>					
Mean ± SD	7.57 ± 2.74		123 ± 41.0	123 ± 41.0	na
CV%	36		33	33	na
Median	7.75	8.0	121	121	na
Min	2.76	3.0	58.5	58.5	na
Max	12.0	16.0	199	199	na
N	18	18	15	18	na
<b>15 cm<sup>2</sup> (27 mg loaded dose)</b>					
Mean ± SD	13.8 ± 6.58		226 ± 85.5	226 ± 85.5	na
CV%	48		38	38	na
Median	15.6	8.0	243	243	na
Min	4.32	3.0	93.6	93.6	na
Max	25.7	16.0	346	346	na
N	16	16	16	16	na
<b>20 cm<sup>2</sup> (36 mg loaded dose)</b>					
Mean ± SD	19.0 ± 8.04		339 ± 138	397 ± 154	3.40 ± 0.67
CV%	42		41	39	20
Median	17.1	8.0	323	368	3.24
Min	7.55	0.0	140	180	2.60
Max	33.7	12.0	529	598	4.62
N	11	11	11	11	11

2.9. De hier weergegeven inhoud van WO 407 is ook opgenomen in de afgesplitste Europese aanvraag.

2.10. Sinds 2007 brengt Novartis pleisters met rivastigmine op de markt, eveneens onder de merknaam Exelon, die thans onder de beschermingsomvang van het octrooi vallen.

2.11. Op 12 maart 2013 heeft Alvogen Ipco marktvergunningen verkregen voor Nederland met betrekking tot generieke rivastigminepleisters. Focus Farma is producent en leverancier van de generieke pleisters. Alvogen heeft haar producten doen opnemen in de zogenaamde G-standaard.

### 3. Het geschil

3.1. Novartis vordert – samengevat – dat de voorzieningenrechter bij vonnis, voor zoveel mogelijk uitvoerbaar bij voorraad, Alvogen verbiedt inbreuk te maken op het Nederlandse deel van EP 219, in het bijzonder door het produceren, verhandelen, distribueren, importeren of op voorraad houden in Nederland van generieke



---

rivastigminepleisters, op straffe van een dwangsom en met hoofdelijke veroordeling van Alvogen in de volledige proceskosten overeenkomstig artikel 1019h Rv<sup>2</sup> en met een bepaling van een termijn als bedoeld in artikel 1019i Rv.

3.2. Novartis voert hiertoe aan dat de generieke rivastigminepleisters waarvoor Alvogen marktvergunningen heeft verkregen onder de beschermingsomvang van EP 219 vallen, dat Alvogen door het doen opnemen van deze producten in de G-standaard inbreuk maakt op het octrooi en dat zij hierdoor schade lijdt. Novartis benadrukt dat de conclusie van EP 219 geen betrekking heeft op het gebruik van één bepaalde TTS maar ziet op een doseringsregime met gebruikmaking van een TTS die equivalent is aan een referentiepleister en dat conclusie 1 om die reden spreekt van '*the starting dose is that of a bilayer TTS...*'.

3.3. Alvogen voert gemotiveerd verweer. Alvogen stelt zich onder meer op het standpunt dat een serieuze, niet te verwaarlozen kans bestaat dat het octrooi in de oppositieprocedure zal worden herroepen of in een nietigheidsprocedure zal worden vernietigd, omdat sprake is van toegevoegde materie ten opzichte van de moederaanvraag (WO 407) en de afgesplitste Europese aanvraag die heeft geleid tot de verlening van EP 219. In dit verband stelt Alvogen, zakelijk weergegeven, onder meer het volgende.

3.3.1. Volgens de aanvragen zijn de structurele kenmerken van de TTS van conclusie 1 essentieel om de problemen volgens EP 219 op te lossen. Uit de aanvragen is op geen enkele manier voor de vakman direct en ondubbelzinnig een aanvangsdosis af te leiden. Bovendien wordt nergens gesproken over een aanvangsdosis van een willekeurige TTS. De aanvragen openbaren dan ook niet een doseringsregime met een aanvangsdosis die kan worden verschaft door willekeurig welke TTS.

3.4. Novartis meent dat de aanvragen wel degelijk basis bieden voor de geclaimde materie. In dit verband voert zij, eveneens zakelijk weergegeven en voor zover thans relevant, het volgende aan.

3.4.1. De onderhavige aanvragen openbaren niet slechts een verbeterde TTS, maar ook een transdermaal therapeutisch doseringsregime met een inventieve aanvangsdosis, zonder beperking ten aanzien van de structuur van de TTS zoals de exacte materiaalkeuze of structurele samenstelling van de TTS. De aanvangsdosis is de dosering welke aan de patiënt bij aanvang van de behandeling wordt toegediend. Het betreft niet de eerste hoeveelheid rivastigmine welke vrijkomt kort na toediening aan de patiënt, maar de totale hoeveelheid die wordt toegediend aan de patiënt zolang deze de pleister draagt.

3.4.2. Basis voor de aanvangsdosis kan worden gevonden in voorbeeld IV van de moederaanvraag (zie hierboven 2.8). TTS#2 zoals in de aanvraag geopenbaard voorziet de vakman van een manier om de aanvangsdosis te bewerkstelligen waarbij de vakman zou begrijpen dat andere transdermale pleisters die dosering ook zouden kunnen bewerkstelligen.

<sup>2</sup> Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering

3.5. Ter zitting om nadere toelichting gevraagd heeft Novartis als basis voor de geclaimde materie gewezen op de hiervoor weergegeven (onderstreepte) passages in de aanvragen en op de in de aanvragen opgenomen voorbeelden III, IV en V. Zij benadrukt dat een aanvraag niet alleen de materie omvat die direct en ondubbelzinnig uit de aanvraag kan worden afgeleid, maar ook dat wat impliciet door gemiddelde vakman in de aanvraag wordt meegelezen. Novartis heeft zich op het standpunt gesteld dat de aanvragen weliswaar niet expliciet een doseringsregime openbaren waarin rivastigmine wordt toegediend in een TTS die slechts wordt gekenmerkt door een bepaalde aanvangsdosis, maar dat de gemiddelde vakman impliciet in de aanvragen zou meelezen dat iedere TTS volstaat zolang deze voorziet in de bepaalde aanvangsdosis.

#### 4. De beoordeling

##### *Rechtsmacht / (internationale) bevoegdheid*

4.1. Nu de geldigheid van het octrooi wordt bestreden is deze rechtbank internationaal bevoegd van het bodemgeschil tegen Focus en Alvogen Ipco kennis te nemen op grond van de artikelen 2 en 22 lid 4 respectievelijk (in ieder geval) de artikelen 5 lid 3 en 22 lid 4 EEX-Vo<sup>3</sup>. Daarmee is deze rechtbank (de voorzieningenrechter) ook bevoegd voorlopige maatregelen te gelasten als door Novartis gevorderd. De relatieve bevoegdheid volgt uit artikel 80 lid 2 ROW 1995<sup>4</sup>.

##### *Spoedeisendheid*

4.2. Novartis heeft gesteld dat sprake is van een generieke variant waarmee inbreuk wordt gemaakt op haar octrooi, zodat ervan kan worden uitgegaan dat Novartis spoedeisend belang heeft bij haar vorderingen. Dit is overigens door Alvogen niet betwist.

##### *Geldigheid EP 219*

4.3. De stelling van Alvogen dat in strijd met artikel 123 lid 2 EOV<sup>5</sup> en artikel 75 lid 1 onder c ROW 1995 in het verleende octrooi ten opzichte van de moederaanvraag en de afgesplitste Europese aanvraag materie is toegevoegd zal eerst worden onderzocht. Daarbij zal, zoals ook partijen hebben gedaan, verwezen worden naar de moederaanvraag.

4.4. Het octrooi claimt als voordelige effecten van de behandeling met de beschreven TTS onder meer het verbeteren van de werking en de getolereerde dosis. Meer specifiek zou de uitvinding leiden tot de mogelijkheid van een hogere aanvangsdosis bij de behandeling en (daardoor) het verlagen van het aantal titratiestappen.

<sup>3</sup> Verordening (EG) 44/2001 van de Raad betreffende de rechterlijke bevoegdheden, de erkenning en de tenuitvoerlegging van beslissingen in burgerlijke en handelszaken

<sup>4</sup> Rijksoctrooiwet 1995

<sup>5</sup> Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien (Europees Octrooiverdrag)

4.5. Volgens Alvogen is onduidelijk wat het octrooi verstaat onder het begrip aanvangsdosis (*starting dose*). In het navolgende wordt er veronderstellenderwijs vanuit gegaan dat, zoals Novartis stelt, de gemiddelde vakman hieronder zal begrijpen de hoeveelheid van de actieve stof die door de TTS aan de patiënt wordt afgegeven gedurende 24 uur vanaf het begin van de behandeling, welke dosis is te onderscheiden van de in de TTS ingebrachte hoeveelheid. Laatstbedoelde dosis wordt als de geladen dosis (*loaded dose*) aangeduid.

4.6. Voorshands wordt met Novartis geoordeeld dat in in ieder geval voorbeeld IV (*Pharmacokinetic properties*) voor de gemiddelde vakman duidelijk en ondubbelzinnig een behandeling van Alzheimer patiënten<sup>6</sup> wordt geopenbaard waarbij rivastigmine wordt toegediend in een aanvangsdosis die wordt afgegeven door een TTS van 5 cm<sup>2</sup>. Dat dit de aanvangsdosis is volgt, zoals Novartis terecht aanvoert, uit de vermelding dat het hier gaat om een *ascending dose-proportionality study* en uit de hiervoor op pagina 6 weergegeven tabel van voorbeeld IV (*18 patients in the 5 cm<sup>2</sup> dose*). Vooralsnog acht de voorzieningenrechter tevens aannemelijk dat de vakman zal begrijpen dat het hier gaat om een dosis per 24 uur gezien de vergelijking met de *BID Exelon capsules* waarvan de toegediende hoeveelheden blijkens *Table 1* per dag worden weergegeven.

4.7. In het onderzoek van voorbeeld IV werd gebruikt gemaakt van de in het octrooi specifiek beschreven TTS#2. Blijkens voorbeeld I is deze TTS voorzien van een laag overeenkomstig de beschreven TTS#1. Deze laatste TTS heeft een gewicht van 60 gram per m<sup>2</sup> waarvan het aandeel rivastigmine een gewichtspercentage van 30% heeft. Een TTS#2 bevat dus een geladen dosis van 9 mg<sup>7</sup> rivastigmine. Ook de overige kenmerken van de TTS van conclusie 1 komen overeen met die van TTS#2.

4.8. Daarmee is echter nog niet gezegd dat de materie van conclusie 1 in de aanvragen wordt geopenbaard. In voorbeeld IV is immers een behandeling geopenbaard met de in detail beschreven TTS#2. Partijen zijn het erover eens dat in de aanvragen nergens expliciet het gebruik van een willekeurige andere TTS met slechts dezelfde aanvangsdosis als TTS#2 wordt beschreven.

4.9. Een impliciete openbaring is alleen aan de orde indien de gemiddelde vakman op grond van zijn algemene vakkennis in het uitdrukkelijk geopenbaarde zonder meer zou meelesen dat de geclaimde voordelige effecten van de behandeling, zoals de mogelijkheid bij de behandeling een hogere aanvangsdosis te gebruiken en het verlagen van het aantal titratiestappen, slechts afhankelijk zijn van de aanvangsdosis, ongeacht de verdere eigenschappen van de TTS. In dat geval zou hij voor de uitdrukkelijk geopenbaarde TTS#2 lezen: iedere TTS met dezelfde aanvangsdosis. Voorshands ontbreken echter aanwijzingen, laat staan voldoende overtuigende aanwijzingen dat de vakman het octrooi daadwerkelijk aldus zal lezen.

4.10. Novartis heeft gewezen op voorbeeld III, maar daaruit kan de vakman niet meer afleiden dan dat de in vergelijking met TTS#1 additionele hechtlaag van TTS#2 niet van

<sup>6</sup> In het midden kan blijven of dat ook geldt voor dementiepatiënten zoals Alvogen bestrijdt.

<sup>7</sup> 30% van 60 = 18 gram rivastigmine per m<sup>2</sup>. Een pleister van 5 cm<sup>2</sup> bevat 0,0005 x 18 = 0,009 gram rivastigmine.

invloed is op de mate waarin de actieve stof door de huid wordt doorgelaten. Daaruit is niet duidelijk en ondubbelzinnig af te leiden dat dat ook geldt voor andere eigenschappen van de TTS of dat de voordelige effecten slechts met die mate van doorlaatbaarheid samenhangen.

4.11. Novartis wijst voorts op de hiervoor weergegeven passage op pagina 11 van WO 407 waar voordelen worden genoemd van *such compositions*, verwijzend naar de TTS volgens de uitvinding. Ook op deze plaats wordt die TTS niet in verband gebracht met een bepaalde aanvangsdosis. Al om die reden geeft dit geen grond voor de veronderstelling dat de vakman een TTS met een bepaalde aanvangsdosis zou meelesen op de manier die Novartis bepleit.

4.12. Ter onderbouwing van haar stelling dat in WO 407 een doseringsregime wordt geopenbaard heeft Novartis tot slot nog gewezen op conclusie 17 van die aanvraag. Voor zover zij meent dat deze conclusie aannemelijk maakt dat de gemiddelde vakman in voorbeeld IV zou meelesen dat iedere TTS met dezelfde aanvangsdosis als TTS#2 kan worden toegepast, moet ook dat argument worden verworpen. De TTS van conclusie 17 ziet op een TTS die leidt tot een bepaalde AUC<sub>24h</sub>-waarde. Novartis heeft ter zitting toegelicht dat AUC<sub>24h</sub>-waarde ziet op de mate waarin de actieve stof in een periode van 24 uur in het lichaam aanwezig is. Waarom een bepaalde AUC<sub>24h</sub>-waarde gelijk zou staan aan een bepaalde aanvangsdosis, heeft zij echter niet toegelicht, zodat dit argument alleen al om die reden niet overtuigt.

#### *Slotsom*

4.13. Gezien het voorgaande moet voorshands worden geoordeeld dat een serieuze, niet te verwaarlozen kans bestaat dat het octrooi in de oppositieprocedure zal worden herroepen of in een nietigheidsprocedure zal worden vernietigd. Onder die omstandigheden moeten de door Novartis gevorderde voorlopige maatregelen worden afgewezen. Het overige door Alvogen gevoerde verweer kan onbesproken blijven.

#### *Proceskosten*

4.14. Novartis zal als de in het ongelijk gestelde partij in de kosten van de procedure worden veroordeeld. De proceskosten aan de zijde van Alvogen, die een kostenveroordeling overeenkomstig artikel 1019h Rv heeft gevorderd, zullen worden begroot conform de door haar in het geding gebrachte specificatie, met dien verstande dat Novartis onweersproken bezwaar heeft gemaakt met betrekking tot een bedrag van € 4.972,50, dat zou zien op werkzaamheden met betrekking tot een ander octrooi dan in deze procedure aan de orde is. Deze kosten zullen op het gespecificeerde bedrag van € 168.114,31 (inclusief verschotten) in mindering worden gebracht, zodat de totale kosten aan de zijde van Alvogen worden begroot op € 163.141,81.

### **5. De beslissing**

#### De voorzieningenrechter

5.1. wijst de vorderingen van Novartis af;

---

5.2. veroordeelt Novartis in de proceskosten, tot op heden aan de zijde van Alvogen begroot op € 163.141,81;

5.3. verklaart de proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. P.G.J. de Heij en in het openbaar uitgesproken op 23 december 2013 in tegenwoordigheid van mr. R.P. Soullié als griffier.

