

IN NAAM VAN DE KONING

beslissing artikel 31 Rv.

GERECHTSHOF DEN HAAG

Afdeling Civiel recht

Zaaknummer : 200.205.385/01
Rolnummer rechtbank : C/09/489723/HA ZA 15-662

Arrest van 27 maart 2018

in de zaak van

Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate MGH,
gevestigd te Wedel, Duitsland,
appellante,
hierna te noemen: medac,
advocaat: mr. A.M.E. Verschuur te Amsterdam,

tegen

Accord Healthcare Ltd.,
gevestigd te North Harrow, Verenigd Koninkrijk,
geïntimeerde,
hierna te noemen: Accord,
advocaat: mr. M.G.R. van Gardingen te Amsterdam.

De feiten en het verzoek

Het hof heeft op 27 februari 2018 in bovengenoemde zaak arrest gewezen, waarnaar het hof verwijst. In dit arrest staat zowel op de eerste pagina als op de laatste pagina 27 februari 2017 als datum vermeld.

Bij brief van 1 maart 2018 heeft Accord het hof verzocht het jaartal van de arrestdatum te corrigeren. Medac is hiermee telefonisch akkoord gegaan.

De beoordeling

- 2.1 In het arrest is abusievelijk bij de arrestdatum 2017 in plaats van 2018 genoemd.
- 2.2 Het hof zal in het voornoemde arrest zowel op de eerste pagina als op de laatste pagina de arrestdatum 27 februari 2017 wijzigen in 27 februari 2018.

Beslissing

Het hof:

- wijzigt in voormeld arrest zowel op de eerste als op de laatste pagina de arrestdatum van

Zaaknummer: 200.205.385/01

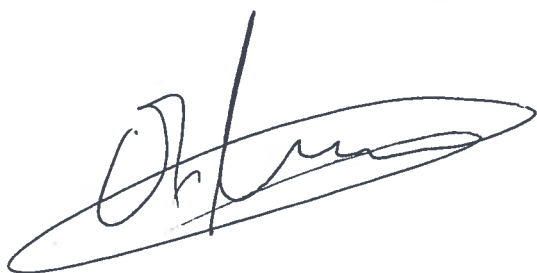
2

27 februari 2017 in 27 februari 2018.

Deze wijziging wordt aangebracht op de minuut en is in aanwezigheid van de griffier in het openbaar uitgesproken op 27 maart 2018.

Voor het overige blijft het arrest geheel in stand.

Deze beslissing is gegeven door mrs. R. Kalden, M.Y. Bonneur en C.J.J.C. van Nispen.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.A smaller, more compact handwritten signature in black ink, with a few distinct loops.

Voor grosse aan:
Uitgegeven aan mr.
Advocaat van app./geest.
De Griffioen van het Gerechtshof
te Den Haag

M.G.R. van Gaardingen

arrest

GERECHTSHOF DEN HAAG

Afdeling Civiel recht

Zaaknummer : 200.205.385/01

Zaaknummer rechtbank : C/09/489723/HA ZA 15-662

arrest van 27 februari 2017

inzake

Medac Gesellschaft Für Klinische Spezialpräparate MBH,
gevestigd te Wedel, Duitsland,
appellante,
hierna te noemen: medac,
advocaat: mr. A.M.E. Verschuur te Amsterdam,

tegen

Accord Healthcare Ltd,
gevestigd te North Harrow, Verenigd Koninkrijk,
geïntimeerde,
hierna te noemen: Accord,
→ advocaat: mr. M.G.R. van Gardingen te Amsterdam.

1. Het geding

Bij exploit van 25 oktober 2016 is medac in hoger beroep gekomen van een door de rechtbank Den Haag tussen partijen gewezen vonnis van 27 juli 2016. Bij memorie van grieven met producties (hierna: MvG) heeft medac drie grieven aangevoerd. Bij memorie van antwoord met producties (hierna: MvA) heeft Accord de grieven bestreden. Daarop heeft medac een akte houdende uitlating producties tevens houdende overlegging van producties genomen. Daarna heeft Accord een antwoordakte met producties genomen en vervolgens nog twee aktes houdende overlegging nadere producties. Vervolgens hebben partijen op 7 december 2017 de zaak doen bepleiten, medac door haar advocaat voornoemd en mr. J.M. Boelens, advocaat te Amsterdam, bijgestaan door dr. Wittop Koning, octrooigemachtigde; Accord door haar advocaat voornoemd en mr. P. Marcellis, advocaat te Amsterdam, aan beide zijden aan de hand van overgelegde pleitnotities (hierna: PA). Ten slotte hebben partijen arrest gevraagd, dat is bepaald op heden.

Beoordeling van het hoger beroep

2. De feiten

De door de rechtbank in het vonnis van 27 juli 2016 vastgestelde feiten zijn niet in geschil. Ook het hof zal daar van uitgaan.

Het gaat in deze zaak om het volgende:

Partijen

2.1. Accord is een producent van generieke geneesmiddelen. Accord heeft een verzoek ingediend voor een marktvergunning om methotrexaat 50 mg/ml voorgevulde injectiespuiten in Europa te mogen verhandelen. Eind oktober 2015 is de marktvergunning verleend. Inmiddels is dit product opgenomen in de G-Standaard. Accord is in Nederland op de markt gekomen met haar MTX-product.

2.2. Medac is een farmaceutisch bedrijf dat zich bezighoudt met het onderzoek naar en de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen, onder meer in het veld van de oncologie en de auto-immuunziekten, zoals bijvoorbeeld reumatoïde artritis (hierna: RA) en psoriasis.

Het octrooi

2.3. Medac is houdster van het Europese octrooi EP 2 046 332 B1 (hierna: EP 332 of het octrooi) dat betrekking heeft op "Konzentrierte Methotrexat-lösungen" (geconcentreerde methotrexaatoplossingen). EP 332 is verleend op een aanvraag van 20 juli 2007, met een beroep op het prioriteitsdocument DE 102 006 033 837 en de prioriteitsdatum 21 juli 2006. De verlening van het octrooi voor onder meer Nederland is gepubliceerd op 15 december 2010. Het octrooi is in stand gebleven in oppositie. Het tegen de beslissing van de oppositieafdeling van het Europees Octrooibureau (hierna: EOB) ingediende beroep is ingetrokken.

2.4. De (onbestreden) Nederlandse vertaling van de (authentieke) Duitse tekst van de conclusies 1 t/m 28 luidt als volgt:

1. Toepassing van methotrexaat voor de bereiding van een subcutaan toe te dienen geneesmiddel voor de behandeling van inflammatoire autoimmuunziekten waarbij het methotrexaat in een concentratie van ongeveer 50 mg/ml in een farmaceutisch verdraagbaar oplosmiddel aanwezig is.
2. Toepassing volgens conclusie 1 waarbij het farmaceutisch verdraagbare oplosmiddel is geselecteerd uit water, water voor injectiedoeleinden, water dat isotoon makende toevoegsels en een keukenzoutoplossing omvat, in het bijzonder een isotone keukenzoutoplossing.
3. Toepassing volgens een der voorgaande conclusies waarbij de inflammatoire autoimmuunziekte is geselecteerd uit reumatoïde artritis, juveniele artritiden, vasculitiden, collagenosen, morbus Crohn, colitis ulcerosa, astma bronchiale, morbus Alzheimer, multiple sclerose, morbus Bechterew, gewrichtsartrosen of psoriasis.
4. Toepassing volgens conclusie 3 waarbij de inflammatoire autoimmuunziekte reumatoïde artritis, in het bijzonder juveniele reumatoïde artritis is.
5. Toepassing volgens een der voorgaande conclusies waarbij het geneesmiddel een voor toediening door de patiënt zelf geschikte vorm heeft.
6. Toepassing volgens een der voorgaande conclusies waarbij het geneesmiddel zich bevindt in een injectie-inrichting voor enkelvoudige toediening.

-
7. Toepassing volgens conclusie 6 waarbij de injectie-inrichting een kant-en-klare spuit is.
 8. Toepassing volgens een der conclusies 1-5 waarbij het geneesmiddel zich in een voorraadreservoir bevindt.
 9. Toepassing volgens conclusie 8 waarbij het geneesmiddel voorts een conserveermiddel bevat.
 10. Toepassing volgens een der conclusies 8 of 9 waarbij het voorraadreservoir een doorsteekfles, een vial, een zakje, een glazen ampul of een carpule is.
 11. Toepassing volgens conclusie 10 waarbij het voorraadreservoir een carpule is en deze geschikt is voor toediening van het geneesmiddel met behulp van een injectie-inrichting, in het bijzonder een injectiepen.
 12. Toepassing volgens conclusie 11 waarbij de carpule en de injectiepen zodanig zijn uitgevoerd dat er meerdere malen afzonderlijke doseringen kunnen worden toegediend.
 13. Toepassing volgens conclusie 7 waarbij de kant-en-klare spuit een dosering van 5-40 mg, in het bijzonder van 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15,0, 17,5, 20,0, 22,5, 25,0, 27,5, 30,0, 32,5, 35,0, 37,5 of 40,0 mg methotrexaat bevat.
 14. Toepassing volgens een der conclusies 7 of 13 waarbij de kant-en-klare spuit zodanig geconstrueerd is dat een patiënt met een beperkte fijne motoriek zelftoediening mogelijk wordt gemaakt.
 15. Methotrexaat voor toepassing bij de behandeling van inflammatoire autoimmuunziekten waarbij het methotrexaat subcutaan moet worden toegediend en het methotrexaat in een concentratie van ongeveer 50 mg/ml in een farmaceutisch verdraagbaar oplosmiddel aanwezig is.
 16. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 15 waarbij het farmaceutisch verdraagbare oplosmiddel is geselecteerd uit water, water voor injectiedoeleinden, water dat isotoon makende toevoegsels en een keukenzoutoplossing omvat, in het bijzonder een isotone keukenzoutoplossing.
 17. Methotrexaat voor toepassing volgens een der conclusies 15 of 16 waarbij de inflammatoire autoimmuunziekte is geselecteerd uit reumatoïde artritis, juveniele artritiden, vasculitiden, collagenosen, morbus Crohn, colitis ulcerosa, astma bronchiale, morbus Alzheimer, multiple sclerose, morbus Bechterew, gewrichtsartrosen of psoriasis.
 18. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 17 waarbij de inflammatoire autoimmuunziekte reumatoïde artritis, in het bijzonder juveniele reumatoïde artritis is.
 19. Methotrexaat voor toepassing volgens een der conclusies 15-18 waarbij het methotrexaat een voor toediening door de patiënt zelf geschikte vorm heeft.
 20. Methotrexaat voor toepassing volgens een der conclusies 15-19 waarbij het methotrexaat zich bevindt in een injectie-inrichting voor enkelvoudige toediening.

-
21. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 20 waarbij de injectie-inrichting een kant-en-klare spuit is.
22. Methotrexaat voor toepassing volgens een der conclusies 15-19 waarbij het methotrexaat zich in een voorraadreservoir bevindt.
23. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 22 waarbij het methotrexaat bevattende oplosmiddel voorts een conserveermiddel bevat.
24. Methotrexaat voor toepassing volgens een der conclusies 22 of 23 waarbij het voorraadreservoir een doorsteekfles, een vial, een zakje, een glazen ampul of een carpule is.
25. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 24 waarbij het voorraadreservoir een carpule is en deze geschikt is voor toediening van het methotrexaat met behulp van een injectie-inrichting, in het bijzonder een injectiepen.
26. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 25 waarbij de carpule en de injectiepen zodanig zijn uitgevoerd dat er meerdere malen afzonderlijke doseringen kunnen worden toegediend.
27. Methotrexaat voor toepassing volgens conclusie 21 waarbij de kant-en-klare spuit een dosering van 5-40 mg, in het bijzonder van 5,0, 7,5, 10,0, 12,5, 15,0, 17,5, 20,0, 22,5, 25,0, 27,5, 30,0, 32,5, 35,0, 37,5 of 40,0 mg methotrexaat bevat.
28. Methotrexaat voor toepassing volgens een der conclusies 21 of 27 waarbij de kant-en-klare spuit zodanig geconstrueerd is dat een patiënt met een beperkte fijne motoriek zelftoediening mogelijk wordt gemaakt.
- 2.5. De (authentieke) Engelse tekst van de conclusies 1 t/m 28 luidt als volgt:
1. Use of methotrexate for the production of a medicament to be administered subcutaneously for the treatment of Inflammatory autoimmune diseases, wherein the methotrexate is present in a pharmaceutically acceptable solvent at a concentration of about 50 mg/ml.
 2. Use according to claim 1, wherein the pharmaceutically acceptable solvent is selected from water, water for injection purposes, water comprising isotonicization additives and sodium chloride solution, in particular isotonic sodium chloride solution.
 3. Use according to any of the preceding claims, wherein the inflammatory autoimmune disease is selected from rheumatoid arthritis, juvenile arthritides, vasculitides, collagenoses, Crohn's disease, colitis ulcerosa, bronchial asthma, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, Bechterew's disease, joint arthroses, or psoriasis.
 4. Use according to claim 3, wherein the inflammatory autoimmune disease is rheumatoid arthritis, in particular juvenile rheumatoid arthritis.
 5. Use according to any of the preceding claims, wherein the medicament is present in a form suitable for patient self-administration.

-
6. Use according to any of the preceding claims, wherein the medicament is contained in an injection device for a single application.
 7. Use according to claim 6, wherein the injection device is a ready-made syringe.
 8. Use according to any of claims 1 to 5, wherein the medicament is contained in a storage container.
 - g. Use according to claim 8, wherein the medicament furthermore comprises a preservative.
 10. Use according to any of claims 8 or 9, wherein the storage container is an injection bottle, a vial, a bag, a glass ampoule, or a carpule.
 11. Use according to claim 10, wherein the storage container is a carpule and wherein said carpule is suitable for administering the medicament by means of an injection device, in particular a pen injector.
 12. Use according to claim 11, wherein the carpule and the pen injector are provided such that multiple applications of single dosages can be administered.
 13. Use according to claim 7, wherein the ready-made syringe contains a dosage of 5 to 40 mg, in particular 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, 15.0, 17.5, 20.0, 22.5, 25.0, 27.5, 30.0, 32.5, 35.0, 37.5 or 40.0 mg, of methotrexate.
 14. Use according to any of claims 7 or 13, wherein the ready-made syringe is constructed such that it allows patient self-administration by a patient with limited fine motor skills.
 15. Methotrexate for use in the treatment of inflammatory autoimmune diseases, wherein the methotrexate is to be administered subcutaneously and the methotrexate is present in a pharmaceutically acceptable solvent at a concentration of about 50 mg/ml.
 16. Methotrexate for use according to claim 15, wherein the pharmaceutically acceptable solvent is selected from water, water for injection purposes, water comprising isotonic additives and sodium chloride solution, in particular isotonic sodium chloride solution.
 17. Methotrexate for use according to any of claims 15 or 16, wherein the inflammatory autoimmune disease is selected from rheumatoid arthritis, juvenile arthritides, vasculitides, collagenoses, Crohn's disease, colitis ulcerosa, bronchial asthma, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, Bechterew's disease, joint arthroses, or psoriasis.
 18. Methotrexate for use according to claim 17, wherein the inflammatory autoimmune disease is rheumatoid arthritis, in particular juvenile rheumatoid arthritis.
 19. Methotrexate for use according to any of claims 15 to 18, wherein the methotrexate is present in a form suitable for patient self-administration.
 20. Methotrexate for use according to any of claims 15 to 19, wherein the methotrexate is contained in an injection device for a single application.
 21. Methotrexate for use according to claim 20, wherein the injection device is a ready-made

syringe.

22. Methotrexate for use according to any of claims 15 to 19, wherein the methotrexate is contained in a storage container.

23. Methotrexate for use according to claim 22, wherein the methotrexate containing solvent furthermore comprises a preservative.

24. Methotrexate for use according to any of claims 22 or 23, wherein the storage container is an injection bottle, a vial, a bag, a glass ampoule, or a carpule.

25. Methotrexate for use according to claim 24, wherein the storage container is a carpule and wherein said carpule is suitable for administering the methotrexate by means of an injection device, in particular a pen injector.

26. Methotrexate for use according to claim 25, wherein the carpule and the pen injector are provided such that multiple applications of single dosages can be administered.

27. Methotrexate for use according to claim 21, wherein the ready-made syringe contains a dosage of 5 to 40 mg, in particular 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, 15.0, 17.5, 20.0, 22.5, 25.0, 27.5, 30.0, 32.5, 35.0, 37.5 or 40.0 mg, of methotrexate.

28. Methotrexate for use according to any of claims 21 or 27, wherein the ready-made syringe is constructed such that it allows patient self-administration by a patient with limited fine motor skills.

2.6. In de niet bestreden Engelse vertaling van de beschrijving van EP 332 zijn onder meer de volgende passages opgenomen:

[0001] The present invention relates to concentrated methotrexate solutions. In particular, the present invention relates to the use of methotrexate in the production of a subcutaneously administered medicament for the treatment of inflammatory autoimmune diseases, wherein the methotrexate is present in a pharmaceutically acceptable solvent at a concentration of about 50 mg/ml.

[0002] The pharmaceutical active substance N- {4-[(2,4-diamino-6-pteridinylmethyl)methylamino]-benzoyl}-L-glutamic acid (INN: methotrexate, in short: MTX) has been known since the early 1950s. Methotrexate is a folic acid antagonist. As an antimetabolite of nucleic acid synthesis, it causes an intracellular inhibition of dehydrofolate reductase (irreversible bond) with a consecutive inhibition of purine synthesis, inhibits LTB₄ synthesis in neutrophils, inhibits IL-1 synthesis, suppresses cell-mediated immunity and inhibits endothelial cell proliferation.

[0003] Due to its effectiveness as a cytostatic agent, methotrexate has long been used predominantly in the field of oncology. In particular, it was used to treat breast cancer, but also for the treatment of leukemia in children. To this day, methotrexate is still highly significant for the latter indication. The effectiveness of methotrexate in the treatment of psoriasis was discovered early on. Since psoriasis can accompany rheumatoid arthritis, this therapy option was first observed in the late 1950s in individual cases as well. (...)

[0006] Contrary to chemotherapy in the treatment of tumors, methotrexate as a basic therapeutic in the treatment of rheumatoid arthritis is dosed significantly lower, sometimes up to 1000 times lower, which is why the antirheumatic therapy is also referred to as "low-dosage methotrexate therapy". In Germany, a dosage range of 5.0 to 30.0 mg per week is common for antirheumatic therapy, in other European countries, dosages of up to 40.0 mg per week are administered. It is extremely important that methotrexate only be administered once a week.

[0007] In principle, methotrexate can be administered orally and parenterally. However, after a long time of oral therapy based on tablets, parenteral formulations are now being used since it has been found that methotrexate is resorbed in a more unreliable way from tablets and thus no sufficient accuracy can be guaranteed in dosage-dependent therapy. Cytostatics suitable for parenteral administration are usually prepared by dissolving the active substance in a suitable solvent, using a specific amount of active substance for each individual patient. However, handling cytostatics and preparing cytostatics containing medicaments is not without challenges and subject to strict legal restrictions. For example, cytostatics cannot be prepared outside of a suitable venting system provided especially for this purpose. Since rheumatologists and general practitioners usually do not have such systems at their disposal, they are not authorized to prepare methotrexate themselves, whereby even drawing up a syringe from a bottle (for example an injection bottle containing the active substance solution) is considered a preparation.

[0008] For this reason, ready-made syringes were developed in order to eliminate this step of drawing up a syringe. For the first time, the applicant of the present invention was able to have such ready-made syringes for subcutaneous application approved throughout Europe. These ready-made syringes allow the use by the physician, the medical staff, or, in case of self-application, by the patient himself without a pharmacist having a suitable vent system at his disposal as a go-between.

[0009] Ready-made syringes for parenteral administration containing methotrexate solutions wherein the active substance is present at a concentration of up to 25 mg/ml in a pharmaceutically acceptable solvent (trade names: Lantarel® of the company Wyeth, Metex® of the applicant) are known from the prior art for the treatment of rheumatoid arthritis, wherein the injection solution Lantarel® with the concentration 25 mg/ml (trade name: Lantarel® FS 25 mg) is not approved for subcutaneous application. Over the years, methotrexate has become the gold standard in the treatment of rheumatoid arthritis.

[0010] The subcutaneous administration of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, however, also in concentrations of at most 25 mg/ml, is furthermore described in Jansen et al, Pharmaceutisch Weekblad, 1999, volume 134, No. 46, pages 1592 to 1596, Kumik et al., Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2003, Volume 18, No. 1, pages 57 to 63, and Zackheim et al, Journal of the American Academy of Dermatology, 1992, and 26, No. 6, page 1008.

[0011] As has already been described above, a successful basic therapy with methotrexate requires that the rheumatic patient be administered a suitable dose of methotrexate once a week over a very long period of time, sometimes throughout his entire lifetime. Due to its more advantageous bioavailability, parenteral application is superior to oral application. Furthermore, children in particular exhibit a certain aversion to taking tablets. However, it has been found that a subcutaneous administration in particular has its difficulties. When

treated with the preparations known from the prior art, patients showed a disapproving attitude. This was due to the problem of having to inject the required relatively large amount of active substance solution (e.g. up to 3 ml in the case of a certain dosage) under the skin every week, which was especially difficult to convey to children, including the weekly doctor's visit.

[0012] There is therefore a need for pharmaceutical formulations of methotrexate which can be administered to the patient, including children, as easily and pain-free as possible, while providing good bioavailability, over a long period of time at regular intervals, in particular weekly, which therefore leads to a high degree of patient compliance. As an added advantage, the patient should be able to self-administer the pharmaceutical formulation.

[0013] The object underlying the present invention is therefore to provide a pharmaceutical formulation for the treatment of inflammatory autoimmune diseases, in particular rheumatoid arthritis, which overcomes the disadvantages of the prior art preparations described above.

[0014] The object underlying the present invention is achieved by the subject matter of the annexed patent claims.

[0015] In a first embodiment, the invention relates to the use of methotrexate in the production of a subcutaneously administered medicament for the treatment of inflammatory autoimmune diseases, wherein the methotrexate is present in a pharmaceutically acceptable solvent at a concentration of about 50 mg/ml.

[0016] In a further embodiment, the invention provides methotrexate for the use in the treatment of inflammatory autoimmune diseases, wherein the methotrexate is to be administered subcutaneously and is present in a pharmaceutically acceptable solvent at a concentration of about 50 mg/ml.

[0017] According to the present invention, medicaments or pharmaceutical solution formulations are provided which comprise methotrexate at a concentration of about 50 mg/ml in a pharmaceutically acceptable solvent. (...)

[0020] The medicaments according to the present invention are directed to the treatment of inflammatory autoimmune diseases. The term "inflammatory autoimmune disease" encompasses all inflammatory autoimmune diseases which can reasonably be treated with methotrexate. Examples of inflammatory autoimmune diseases which can be treated with the medicament according to the present invention include rheumatoid arthritis, juvenile arthritides, vasculitides, collagenoses, Crohn's disease, colitis ulcerosa, bronchial asthma, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, Bechterew's disease, joint arthroses or psoriasis, as well as psoriasis arthritis and in particular plaque-type psoriasis vulgaris. The medicaments of the present invention are especially preferred for the treatment of rheumatoid arthritis, including juvenile arthritides, such as specifically the oligoarthritic and polyarthritic forms of juvenile arthritis.

[0021] The medicaments of the present invention are administered subcutaneously. In particular, the medicaments are administered by subcutaneous injection, furthermore preferred that the medicament be present in a form which allows subcutaneous self-administration by the patient (self-application). Such a treatment of subcutaneous self-administration has for example proven successful in the administration of insulin by the

diabetic himself and leads to a high degree of treatment acceptance on the part of the patient (patient compliance). In the case of the treatment of rheumatism, self-application also has the advantage that the weekly doctor's visit is no longer necessary.

[0022] In a preferred embodiment of the present invention, the medicament according to the present invention is contained in an injection device for a single application, in particular a ready-made syringe. According to the present invention, an injection device for a single application is a device which in addition to a vessel containing the pharmaceutical solution formulation according to the present invention comprises an injection needle (hypodermic needle) through which the medicament can be administered to the patient. Furthermore, such an injection device comprises a mechanical part (e.g. a stamp or a flexible bubble), by means of which the medicament can be pushed from the container through the injection needle. Such an injection device for a single application is furthermore characterized in that it contains a specific single dose of the active substance and thus that during application the vessel containing the pharmaceutical solution formulation according to the present invention has to be emptied completely in order to administer the prescribed dosage. Due to this fact, it is usually unnecessary in this embodiment to add a preservative to the pharmaceutical solution formulation of methotrexate.

[0023] An injection device for a single application according to the present invention preferably contains a dose of the active substance methotrexate of 5 mg to 40 mg. It is especially preferred that an injection device for a single application according to the present invention contains a dose of 5.0, 7.5, 10.0, 12.5, 15.0, 17.5, 20.0, 22.5, 25.0, 27.5, 30.0, 32.5, 35.0, 37.5 or 40.0 mg. The volume of the liquid necessary to provide the desired dose, which has to be contained in the injection device for a single application, depends on the concentration of the active substance solution and is obvious to the person skilled in the art. Thus, in order to provide a dose of active substance of 30.0 mg at a methotrexate concentration according to the present invention in the pharmaceutically acceptable solvent of 50 mg/ml, an injection device for a single application would have to contain a liquid volume of 0.6 ml.

[0024] An especially preferred example of an injection device for a single application according to the present invention is a ready-made syringe. Ready-made syringes are well-known in the pharmaceutical field, in particular also in the treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate. Ready-made syringes containing methotrexate solutions with concentrations of 7.5 mg/ml, 10.0 mg/ml and 25 mg/ml are already being distributed on the German market (trade names: Lantarel® of the company Wyeth, Metex® of the applicant, whereby the commercial product Lantarel® FS 25 mg is not approved for subcutaneous application). Although the provision of methotrexate solutions in ready-made syringes, some for self-application, have had a positive impact on patient compliance, the prior art preparations that are approved for subcutaneous application have the disadvantage that, depending on the amount of active substance to be administered in each week, relatively large amounts of liquid have to be injected under the patient's skin. In the case of a common weekly dosage of active substance of 30 mg, this means that based on the currently highest concentration of active substance solution for subcutaneous application of the prior art, namely 10 mg/ml (in the commercial product Metex® 10 mg/ml of the applicant), a volume of 3 ml has to be injected under the skin. This large amount of liquid is often hard to convey to the patient, in particular children, which leads to a reduced patient compliance.

[0025] The medicaments provided by the present invention on the other hand contain highly

concentrated solutions of the active substance methotrexate which results in a reduction of the amount of liquid to be administered with a certain weekly active substance dosage. For example, in the case of the concentration of 50 mg/ml according to the present invention, it would be sufficient to administer a liquid volume of only 0.6 ml subcutaneously in order to keep with a weekly active substance dosage of 30 mg. It can be expected that this has a positive impact on patient compliance. (...)

Technische achtergrond

2.7 De volgende beschrijving van de technische achtergrond van EP 332 is ontleend aan hetgeen partijen daarover – niet bestreden – hebben gesteld.

2.7.1. Auto-immuunziekten zijn - kortweg - aandoeningen waarbij het natuurlijke, menselijke afweermecanisme zich tegen het eigen lichaam keert. Bij een auto-immuunziekte gaat het lichaam antistoffen tegen het eigen weefsel vormen. Het gevolg hiervan is dat goedaardige cellen en eiwitten worden aangetast en dat ontsteking (ook "inflammatie" genoemd) ontstaat. Een ontsteking is een reactie van het lichaam op beschadiging van weefsel of op prikkels die doorgaans van buiten komen en heeft als doel het verwijderen van het schadelijke agens en het herstellen van de schade. Bij een auto-immunreactie reageert het lichaam niet op een van buiten komende prikkel, maar op een prikkel die het lichaam zelf opwekt. Dit is bijvoorbeeld het geval bij RA (in de volksmond en hierna ook wel "reuma" genoemd), waarbij het lichaam een ontstekingsreactie opwekt tegen de lichaamseigen gewrichtsslijmvliezen. Voorbeelden van andere auto-immuunziekten zijn psoriasis, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, multiple sclerose en astma.

2.7.2. Methotrexaat (hierna: MTX) is al meer dan 60 jaar bekend in de oncologie vanwege de zogenaamde "antiproliferatieve werking" ervan. Dit betekent dat het celgroei onderdrukt. Het werd, en wordt, daartoe bij de behandeling van celdelingsziekten zoals kanker in hoge doseringen van meer dan 1000 mg dagelijks per infuus toegediend.

2.7.3. MTX heeft ook een ontstekingsremmende werking en wordt daarom sinds eind jaren '80 van de vorige eeuw bij het behandelen van auto-immuunziekten toegepast in relatief lage doseringen, doorgaans 10 - 40 mg per week.

2.7.4. Er zijn verschillende manieren waarop MTX aan het menselijk lichaam kan worden toegediend. In de oncologie is intraveneuze toediening routine. Bij inflammatoire auto-immuunziekten zoals RA en psoriasis werd MTX aanvankelijk enkel enteraal (via het maag-darmkanaal stelsel, of te wel oraal) toegediend, maar later werden ook parenterale toedieningswegen (anders dan via het maag-darmkanaal stelsel) gebruikt om MTX opgenomen te krijgen door het lichaam. Tot deze parenterale toedieningsvormen behoren onder meer de intraveneuze injectie (in de ader), de intramusculaire injectie (in de spier) en subcutane injectie (net onder de huid). Al deze toedieningsvormen hebben specifieke voor- en nadelen.

2.7.5. De verschillende vormen van toediening kunnen effect hebben op de therapietrouw, dat is de mate waarin de patiënt zijn behandeling uitvoert zoals afgesproken met zijn behandelaar. Therapietrouw verbetert de gezondheid van de patiënt en drukt de zorgkosten.

2.7.6. De biobeschikbaarheid (of: biologische beschikbaarheid, in het Engels bio-availability) is kort gezegd de mate van en snelheid waarmee een geneesmiddel gemiddeld

genomen in de bloedsomloop terecht komt. Deze wordt veelal berekend ten opzichte van intraveneuze toepassing. De bio-beschikbaarheid (F) varieert van 0 (geen werkzame stof beschikbaar) tot 1 (alle werkzame stof beschikbaar). Het percentage verlies aan werkzame stof is $(1 - F) \times 100\%$ en kan bij orale toediening optreden door bijvoorbeeld het niet geheel vrijkomen van de werkzame stof uit de toedieningsvorm, een gedeeltelijke absorptie van de hoeveelheid aangeboden werkzame stof (onder meer door een actief transport terug naar het maag-darmkanaal) of de afbraak van de werkzame stof voordat het hart- en vaatstelsel (de bloedsomloop) bereikt wordt. De bio-beschikbaarheid van MTX is bij orale toediening erg variabel gebleken.

2.7.7. Intraveneuze injecties worden direct in de ader toegediend en hebben de maximale (100%) bio-beschikbaarheid als grote voordeel. Een belangrijk nadeel van intraveneuze toediening is dat deze toedieningsvorm als invasief wordt gezien en moet worden uitgevoerd door een gekwalificeerde hulpverlener, zoals een verpleger.

2.7.8.

Intramusculaire injecties worden toegediend in de spier. Intramusculaire toediening kent een hoge bio-beschikbaarheid, maar de toediening kan als pijnlijk worden ervaren. Bij de intramusculaire toedieningsvorm dient de patiënt hulp te krijgen van een derde bij de toediening.

2.7.9.

Bij subcutane toediening wordt de stof in onderhuids weefsel gespoten, dat voor een groot deel uit vetweefsel bestaat en ten opzichte van spierweefsel minder bloedcellen bevat. Voor subcutane injecties wordt een korte naald gebruikt die in (bijvoorbeeld) de huidplooi wordt aangebracht. Een groot voordeel hiervan is dat dit door de patiënt zelf kan worden gedaan en dat het minder pijnlijk is voor de patiënt dan intramusculaire toediening. Voorts kent subcutane toediening, net zoals intramusculaire toediening, veelal een hoge bio-beschikbaarheid. Doordat vetweefsel minder goed is doorbloed blijft bij subcutane toediening een hogere concentratie werkzame stof achter op de plaats van injectie dan bij intramusculaire toediening, waardoor het risico van huidirritatie op de plaats van de injectie verhoudingsgewijs groter is.

Stand van de techniek

2.8. Onder meer de navolgende publicaties behoren tot de stand van de techniek voor het octrooi.

2.8.1. Een artikel van Jansen et al, met de titel 'Methotrexaat buiten de kliniek', gepubliceerd in het Pharmaceutisch Weekblad van 19 november 1999 op p. 1592-1596 (document E1 in de oppositieprocedure, hierna: Jansen). In Jansen staat voor zover relevant het volgende.

Introductie:

“Tegenwoordig wordt methotrexaat ook buiten de kliniek toegepast voor andere indicaties waaronder reumatoïde artritis, psoriasis en multiple sclerose.”

Op p. 1592:

“(…) In de oncologie worden doorgaans hoge doseringen methotrexaat toegepast. Voor de indicatie reumatoïde artritis gebruikt men veel lagere doseringen. Bijzonder hierbij is dat het

gaat om een wekelijkse dosering. (...)

Onoplettendheid en onbekendheid bij artsen met de wekelijkse dosering hebben in het verleden helaas enkele fatale fouten tot gevolg gehad. Voor de indicatie reumatoïde artritis wordt methotrexaat doorgaans oraal, in de vorm van tabletten gegeven. Een aantal reumatologen kiest echter in sommige situaties voor subcutane of intramusculaire toediening. (...)

Sinds twintig jaar wordt methotrexaat (...) toegepast bij de behandeling van reumatische aandoeningen. Het gaat hierbij, in vergelijking met de oncologische toepassing, om lage doseringen, variërend van 5 tot 30 mg per week. (...)"

Op p. 1593:

"(...) De gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid (F) bij orale toediening is ongeveer 85%. Bij zowel subcutane als intramusculaire toediening is F ongeveer 100% vergeleken met intraveneuze toediening. Hierbij valt nog op te merken dat een subcutane injectie als minder pijnlijk en dus minder belastend wordt ervaren dan een intramusculaire injectie. Tevens kan de patiënt zichzelf de injectie toedienen. Daarnaast laat de biologische beschikbaarheid bij orale toediening een grote variabiliteit zien: 55-70%. (...)"

Op p. 1594:

" (...) Behalve oraal kan methotrexaat ook intramusculair, subcutaan of intraveneus worden toegepast. In sommige gevallen blijken deze parenterale toepassingen, in het bijzonder de subcutane en de intramusculaire, een meerwaarde te hebben boven de orale toediening. De gebruikte doseringen bij deze parenterale toediening zijn gelijk aan of lager dan die bij orale toediening."

Op p. 1595:

" (...) De methotrexaat-injectievloeistof moet doorgaans worden afgeleverd in kant-en-klare wegwerpspuitjes, zodat de patiënt of de personen in diens omgeving zo min mogelijk handelingen hoeven te verrichten. De daadwerkelijke bereiding van de methotrexaat-spuitjes is echter vrij eenvoudig. Onder aseptische omstandigheden dient een bepaalde hoeveelheid methotrexaat-injectievloeistof, overeenkomende met de benodigde dosering, te worden opgetrokken in een steriel injectiespuitje, waarna dit wordt afgesloten met een luer-lock dopje. Bij gebruik van de commercieel verkrijgbare oplossing van methotrexaat met een sterkte van 25 mg/ml, variëren de toe te dienen volumina tussen 0,2 en 1,2 ml (overeenkomende met respectievelijk 5 en 30 mg). Deze kleine hoeveelheden zijn uitermate geschikt voor subcutane en intramusculaire toepassing. (...)"

2.8.2. Een artikel van Zackheim met de titel "Subcutaneous administration of methotrexate", gepubliceerd in het Journal of the American Academy of Dermatology, volume 26, issue 6, 1992, p. 1008 (document E4 in oppositie, hierna: Zackheim). In Zackheim staat voor zover relevant het volgende:

"Two recent reports indicate that subcutaneous administration of methotrexate (MTX) has certain advantages over the oral and intramuscular routes. Balis et al evaluated subcutaneous versus oral MTX in 12 children with leukemia. At a dosage of 7.5 mg/m² peak plasma concentrations for subcutaneous and oral administration were approximately equal. However, at a dosage of 40 mg/m², subcutaneous injections yielded a considerably higher peak plasma concentration. Peak MTX concentration and area under the time versus concentration curve (AUC) were four and three times higher, respectively, with the

subcutaneous as compared with the oral route. The injections were well tolerated and there was no local toxicity. Brooks et al. compared the pharmacokinetics of MTX in doses up to 25 mg given by the intramuscular and subcutaneous routes in five patients with rheumatoid arthritis. Serum peak concentration values, time to peak concentration, and the AUG were not significantly different. The intramuscular and subcutaneous routes appeared to be interchangeable. Subcutaneous injections were well tolerated and less painful than intramuscular ones.

We have treated 10 patients (seven with psoriasis and three with cutaneous T-cell lymphoma [CTCL]) with subcutaneous MTX. (...) Nine patients received once-weekly injections and one received them on alternate weeks. (...)

The injections were well tolerated, less painful, and easier to administer than when given intramuscularly. There was no local reaction. When doses more than 50 mg were required, two injection sites were used with no greater than 50 mg (2 ml) at each site. Subcutaneous injections can be self-administered. This can be of considerable value for patients who require parenteral administration and have difficulty in making weekly office visits. Patients should be instructed to use only 1 ml syringes so that gross errors in dosage are less likely to occur. Thus doses greater than 25 mg require the use of at least two syringes. (...)"

2.8.3. Een artikel door Jørgensen et al, met de titel "Pain assessment of subcutaneous Injections", gepubliceerd in *The Annals of Pharmacotherapy* van juli/augustus 1996 (hierna: Jørgensen). Hierin is (onder meer) het volgende opgenomen:

"(...) Injection pain is a problem for many patients in relation to the daily subcutaneous administration of different medications, such as insulin and growth hormone. The pain induced by a subcutaneous injection depends on several factors, such as choice of preservative in the solution, needle size (gauge), type of needle insertion, and injection site. Other factors, such as the pH and the osmolality of a solution, may also contribute to injection pain.

The volume of the solution may also have an influence on injection pain. Only one previous study has focused on this subject. In that study, five different volumes of insulin which ranged from 0.025 to 0.5 mL were compared. No significant differences in pain perception were seen between these volumes. (...)

The purpose of our study was to compare the injection pain of subcutaneous administration of four different volumes ranging from 0.2 to 1,5 mL. (...).

Summary

The pain of a subcutaneous injection is related to the injection volume in the thigh. The results show that increasing the volume from 0.5 to 1.0 mL increases the pain significantly. In order to optimize patient convenience in relation to subcutaneous administration, the results from this study should be considered in relation to the formulation of injection fluids. The volume should generally be less than 1.0 mL if injected into the thigh. (...)"

2.8.4. Een ingezonden brief van R.A.G. Russo & M.M. Katsicas, met de titel "Tolerance of parenteral, higher dose methotrexate in children with juvenile chronic arthritis", gepubliceerd in *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2000, Vol. 18, nr.3 (hierna: Russo). Hierin is (onder meer) vermeld:

"(...) Twenty patients received the higher parenteral dose of MTX. (...) They received the higher dose (mean 23.25 mg/m²/week, range 20-33 mg/m²/week) for an average of 51 (range: 8-104) weeks (...). Eight patients (40%) (5 with systemic and 3 with polyarthritis) experienced some form of toxicity; the most common was transient raised liver

enzymes (SOOT and SGPT), which occurred in 5 patients. There were 9 episodes of increased plasmatic levels; in 7 these were more than twice the upper normal limit. In all cases, liver enzyme levels returned to normal after the drug was withheld for 2 weeks. Four patients reported pain at the site of the injection; loss of appetite and stomach discomfort occurred in 2 patients; 1 patient each experienced abdominal pain, vomiting, headaches, and sleepiness. No patient needed to permanently discontinue the drug due to side effects. The time between the treatment onset and the occurrence of toxicity was 31 (range 4-60) weeks.”

Parallele procedures

2.9. In een door Accord tegen medac aangespannen procedure heeft de Engelse High Court (Birss J) bij vonnis van 13 januari 2016 ([2016] EWHC 24 (Pat)) geoordeeld dat het Britse deel van EP 332 nietig is wegens gebrek aan inventiviteit ten opzichte van Russo. In Duitsland heeft het Bundespatentgericht (mede gebaseerd op Jansen, maar ook andere stand van de techniek die geen deel uitmaakt van onderhavige procedure) ook het Duitse deel van EP 332 vernietigd wegens gebrek aan inventiviteit. In Spanje is een door medac verzocht voorlopig verbod geweigerd, ook in hoger beroep. In diverse andere landen, waaronder Italië en Spanje zijn nog (bodem)procedures aanhangig.

3. Het geschil in eerste aanleg en in hoger beroep

3.1. In eerste aanleg heeft Accord – samengevat – gevorderd dat de rechtbank het Nederlandse deel van EP 332 vernietigt wegens gebrek aan inventiviteit, met veroordeling van medac in de redelijke en evenredige proceskosten ex artikel 1019h van het Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering (hierna: Rv), vermeerderd met de wettelijke rente, met uitvoerbaar bij voorraad verklaring van de proceskostenveroordeling.

3.2. Medac heeft verweer gevoerd en in reconventie – samengevat – gevorderd dat de rechtbank bij vonnis, voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad, Accord verbiedt inbreuk te maken op het Nederlandse deel van EP 332, met nevenvorderingen (recall, opgave herkomst- en distributiekkanalen met betrekking tot toeleveranciers) op straffe van een dwangsom, veroordeling tot schadevergoeding op te maken bij staat of winstafdracht en veroordeling in de redelijke en evenredige kosten ex artikel 1019h Rv en de nakosten, vermeerderd met de wettelijke rente.

3.3 De rechtbank heeft het Nederlandse deel van EP 332 vernietigd. Zij was van oordeel dat, zoals gesteld door Accord, uitgaande van Jansen als de meest nabije stand van de techniek, het gebruik van een hogere concentratie van het al bekende MTX voor subcutaan gebruik bij de behandeling van auto-immuunziekten zoals RA en psoriasis niet inventief is. De vorderingen in reconventie zijn op die grond afgewezen.

3.4 Medac heeft drie grieven geformuleerd waarmee zij beoogt het geschil in volle omvang aan het hof voor te leggen. Zij meent – kort samengevat – dat de rechtbank ten onrechte niet heeft aangenomen dat een klinisch farmacoloog deel uitmaakt van het ‘skilled team’ (grief 1), dat de rechtbank de ‘problem solution approach’ verkeerd heeft toegepast – in het bijzonder heeft de rechtbank het technisch effect verkeerd vastgesteld en in het verlengde daarvan eveneens het objectieve probleem onjuist geformuleerd – en ten onrechte heeft geconcludeerd dat de gemiddelde vakman tot de oplossing van het octrooi zou komen, alsmede dat de rechtbank onvoldoende acht heeft geslagen op de ‘secundaire indicia’ (grief

2), wat heeft geleid tot het onjuiste oordeel ten aanzien van de geldigheid van het octrooi en de proceskostenveroordeling van medac (grief 3). Medac heeft geconcludeerd tot alsnog afwijzing van de vorderingen van Accord en toewijzing van haar vorderingen (waarbij zij haar nevenvordering tot opgave heeft gewijzigd).

3.5 Medac heeft verklaringen overgelegd van diverse deskundigen, te weten prof. Dr. med. Thomas Gramatté, *professor für Klinische Pharmacologie* (hierna: Gramatté), drs. Mark M.P.M. Jansen, *ziekenhuis apotheker / klinisch farmacoloog* (hierna: drs. Jansen), Dr. Matthijs Janssen, *reumatoloog* (hierna: Janssen), prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, *professor of Dermatology and Allergy* (hierna: Ring) en prof. Ulf Müller-Ladner, *professor of Reumatology and Clinical Immunology* (hierna: Müller-Ladner). Accord heeft eveneens verklaringen van diverse deskundigen overgelegd, onder meer van prof. Dr. Stefan Endres, *professor of Clinical Pharmacology in Internal Medicine* en *internist* (hierna: Endres), Dr. Peter Rue, voorheen werkzaam als *pharmaceutical formulator* bij diverse farmaceutische ondernemingen (hierna: Rue) en prof. Dr. Andrew Östör, *Consultant Rheumatologist* en betrokken bij *Clinical Research* (hierna: Östör).

4. Beoordeling

Grief 1 – samenstelling ‘skilled team’

4.1 Partijen zijn het erover eens dat in elk geval een arts / specialist werkzaam op het gebied van auto-immuunziekten, zoals een reumatoloog of dermatoloog, onderdeel uitmaakt van het ‘skilled team’ en een formuleringsdeskundige. Medac stelt zich op het standpunt dat het onontbeerlijk is dat de gemiddelde vakman kennis heeft van de toepassing van het geneesmiddel bij en de omgang met patiënten en dat daarom de formuleringsdeskundige een klinisch farmacoloog is en niet een in de farmaceutische industrie werkzame formuleringsdeskundige. Die kennis van de klinische praktijk is naar het oordeel van het hof evenwel reeds verzekerd door de aanwezigheid van de specialist in het ‘skilled team’. Medac heeft onvoldoende onderbouwd waarom de aanwezigheid van een klinisch farmacoloog in het team – naast een specialist – daartoe strikt noodzakelijk zou zijn. De problemen als die waarvoor het octrooi een oplossing biedt, te weten pijn bij / door toediening van de medicatie, worden (ook) gesignaleerd door de specialist die het geneesmiddel voorschrijft. Hij zal die problemen delen en een oplossing zoeken samen met degene binnen wiens expertisegebied de oplossing van dergelijke problemen ligt, te weten een formuleringsdeskundige.

4.2 EP 332 betreft bovendien een tot de farmaceutische industrie gericht formuleringsoctrooi. De door het octrooi voorgestelde verbeterde formulering is bedoeld voor toepassing bij geneesmiddelen die worden toegediend aan alle patiënten, niet alleen patiënten zich in het ziekenhuis bevinden, maar (juist ook) patiënten die het geneesmiddel door hun arts voorgeschreven krijgen, bij de apotheek ophalen en zelf thuis toedienen. Ook daarom valt niet in te zien waarom een klinisch farmacoloog, met uitsluiting van een in de industrie werkzame formuleringsdeskundige, deel zou moeten uitmaken van het ‘skilled team’. De term ‘formuleringsdeskundige’ is een veelgebruikte vertaling van de Engelse aanduiding ‘formulation chemist’ of ‘pharmaceutical formulator’ waarmee – naar Accord onvoldoende gemotiveerd bestreden heeft aangevoerd – in het algemeen wordt bedoeld op de persoon die zich, veelal in dienst van een farmaceutisch bedrijf, bezig houdt met het ontwikkelen en verbeteren van formuleringen van geneesmiddelen. Het hof deelt niet het standpunt van medac dat een in de industrie werkzame formuleringsdeskundige iemand zou

zijn die 'willekeurig, mechanisch, los van de realiteit, stofjes mengt'. Het is juist de taak – en meer dan bij de klinisch farmacoloog ook: specialiteit – van de in de industrie werkzame formuleringsdeskundige om een werkzame stof te formuleren tot een medicament waarvan de werkzaamheid optimaal is en tegelijkertijd de bijwerkingen zo gering mogelijk zijn. Uiteraard is daarbij ook de klinische praktijk (waaronder ervaringen van patiënten en 'patient compliance') relevant. Voor zover hij de relevante praktijkkennis niet heeft, stelt hij zich daarvan in kennis, reden waarom naast de formuleringsdeskundige tevens een specialist deel uitmaakt van het 'skilled team'. Daargelaten het antwoord op de vraag of en in hoeverre een klinisch farmacoloog zich bezighoudt met de ontwikkeling en verbetering van formuleringen en in plaats van een formuleringsdeskundige deel zou kunnen uitmaken van het 'skilled team' – wat in het midden kan blijven – is anders dan medac stelt, voor de aanwezigheid van kennis van de klinische praktijk niet noodzakelijk dat een klinisch farmacoloog deelt uitmaakt van het 'skilled team'.

4.3 Het voorgaande betekent dat het standpunt van medac dat (alleen) belang zou moeten worden gehecht aan de door haar experts afgelegde verklaringen en niet aan die van de door Accord aangezochte deskundigen, in het bijzonder Östör en Rue, reeds omdat zij niet zouden kwalificeren als 'klinisch farmacoloog' en geen deel zouden uitmaken van het 'skilled team', wordt verworpen. Daaruit volgt dat grief 1 faalt.

Grief 2 – 'problem solution approach'

Objectief technisch probleem

4.4 Beide partijen hebben de inventiviteit van het octrooi besproken aan de hand van de 'problem solution approach' en beide partijen gaan daarbij (primair) uit van de publicatie van Jansen als de meest nabije stand van de techniek. Het hof zal daarom ook daarvan uitgaan.

4.5 Partijen zijn het erover eens dat de enige verschilmaatregel van conclusie 1 van het octrooi ten opzichte van Jansen bestaat uit de verhoging van de concentratie van de MTX oplossing, te weten 50mg/ml in plaats van 25mg/ml, wat leidt tot een navenante verlaging van het injectievolume. Het technisch effect daarvan is vermindering van pijn bij toediening van de injectie en daardoor verbetering van therapietrouw. Naar medac terecht stelt – en Accord erkent – kan dat laatste, anders dan de rechtbank heeft geoordeeld, wel worden aangemerkt als een met de uitvinding bereikt technisch effect. In het algemeen leidt betere therapietrouw immers tot verbeterde behandelingsresultaten. Nu niet in geschil is dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum op grond van zijn algemene vakkennis zou verwachten dat verminderde pijn bij toediening van de injectie zou leiden tot verbeterde therapietrouw, is dat effect ook voldoende plausibel. Naar Accord terecht heeft opgemerkt is verbeterde therapietrouw evenwel geen zelfstandig technisch effect, maar een direct gevolg van de pijnvermindering.

4.6 Medac heeft verder aangevoerd dat een vermindering van rode vlekken rondom de plaats van de injectie eveneens een in aanmerking te nemen technisch effect zou zijn. Het hof sluit zich op dit punt aan bij het oordeel van de rechtbank dat dit standpunt moet worden verworpen. Dit technisch effect wordt nergens in de beschrijving genoemd, laat staan plausibel gemaakt. Evenmin kan worden aangenomen dat een en ander op de prioriteitsdatum algemene vakkennis was. Medac verwijst ter onderbouwing daarvan naar een passage over 'managing complications of chemotherapy' uit 'Allwood, The Cytotoxics Handbook' (hierna: Allwood). Daarin wordt het probleem besproken van het ongewenste

weglekken van intraveneus toegediende chemo-vloeistof waardoor die in omliggend weefsel terecht komt en daar voor irritatie en andere problemen kan zorgen. Op grond daarvan kan evenwel niet worden aangenomen dat het tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman hoorde dat huidirritatieproblemen zich voordeden bij de subcutane toediening van veel minder actief werkzame stof en nog minder dat die problemen bij verhoging van de concentratie werkzame stof juist zouden verminderen – het door medac gestelde technische effect. Bij die stand van zaken kan ‘post-published evidence’, zoals de van na de prioriteitsdatum daterende publicatie van Müller-Ladner in ‘The Open Rheumatology Journal 2010, 4, 15-22’ waarop medac heeft gewezen, niet in beschouwing worden genomen ter onderbouwing van (de plausibiliteit van) het technische effect. Voor zover deze rode vlekken een indicatie zouden vormen van de met de injectie veroorzaakte pijn, zoals ter zitting nog aangevoerd, dan is het geen afzonderlijk technisch effect, omdat de vermindering ervan dan besloten ligt in het technisch effect van de opgetreden pijnvermindering. Een afzonderlijk technisch effect van vermindering van pijn door huidirritatie kan, zoals hiervoor overwogen, evenwel niet in aanmerking worden genomen bij de beoordeling van de inventiviteit.

4.7 Medac heeft aangevoerd dat de gemiddelde vakman op het gebied van de biobeschikbaarheid bij verhoging van de concentratie MTX problemen verwachtte, zodat het behoud van biobeschikbaarheid een technisch effect is dat in de objectieve probleemstelling behoort te worden opgenomen. Accord heeft dat bestreden. Het hof is van oordeel – en Accord erkent ook – dat bij het zoeken naar een verbeterde formulering van een bekend geneesmiddel, behoudens bijzondere omstandigheden die hier niet zijn gesteld of gebleken, een ten minste gelijke werkzaamheid – en dus behoud van de biobeschikbaarheid – van de bekende subcutane formulering voor de gemiddelde vakman een inherente doelstelling is. Dit is overigens ook in paragraaf 12 van de beschrijving tot uitdrukking gebracht. Bij gebreke van enige informatie in het octrooi over de (invloed van de verhoogde concentratie MTX op de) biobeschikbaarheid van de onder bescherming gestelde formuleringen, is het hof met Accord van oordeel dat het behoud ervan echter niet kan worden aangemerkt als een technisch effect dat in de probleemstelling dient te worden opgenomen. Dat laat onverlet dat de verwachting van de gemiddelde vakman ten aanzien van (onder meer) het behoud van biobeschikbaarheid een rol speelt bij de beoordeling van de inventiviteit in het kader van de ‘redelijke verwachting van succes’ van de door het octrooi gegeven oplossing.

4.8 Het hof merkt op dat medac de door haar voorgestelde objectieve probleemstelling niet beperkt tot het voorzien in een *subcutane* toedieningsvorm, waar de rechtbank (en Accord) dat wel doen. Nu medac daartegen niet heeft gegriefd en medac zelf het door de uitvinding gerealiseerde technisch effect omschrijft als ‘pijnvermindering *bij en na inspuiten*’ (MvG par. 80), kan naar het oordeel van het hof de objectieve probleemstelling op basis van genoemde technische effecten als volgt worden geformuleerd: “het voorzien in een subcutane MTX formulering voor de behandeling van auto-immuunziekten die (ten opzichte van de uit de stand van de techniek bekende subcutane toedieningsvorm) minder pijn bij en na toediening veroorzaakt en daardoor zorgt voor een verbeterde therapietrouw”. Overigens zou het weglaten van ‘subcutane’ uit de probleemstelling niet leiden tot een ander resultaat. In het licht van de uit Jansen bekende (soms onaanvaardbare) gastro-intestinale bijwerkingen en lagere en variabelere biobeschikbaarheid van de op de prioriteitsdatum bekende orale toedieningsvorm, zou de gemiddelde vakman, in aanmerking genomen dat hij de goede biobeschikbaarheid van de bekende subcutane toedieningsvorm zou nastreven, de oplossing van het objectieve technische probleem, uitgaande van Jansen, niet zoeken in een orale toedieningsvorm, zoals Accord ook heeft opgemerkt (MvA par. 82) en medac niet heeft

bestreden. Dat de gemiddelde vakman de oplossing van het probleem zou zoeken in een andere toedieningsvorm dan subcutaan heeft Accord overigens ook niet gesteld.

4.9 Naar medac terecht heeft aangevoerd kan niet worden uitgegaan van de door de rechtbank gehanteerde probleemstelling (“het ontwikkelen van een subcutaan toe te dienen formulering van MTX die de pijn veroorzaakt door het inspuiten van relatief grote volumes vermindert”), omdat deze het grote injectievolume als oorzaak van de pijn daarin heeft meegenomen en daarmee reeds een pointer naar de oplossing van het probleem (het verhogen van de concentratie hetgeen bij een zelfde hoeveelheid werkzame stof een kleiner injectievolume mogelijk maakt) bevat. Het opnemen van een pointer naar de oplossing in de probleemstelling leidt tot ‘hindsight’ en is daarom niet toelaatbaar. Aan de door Accord voorgestelde probleemstelling, die ook naar de grootte van het injectievolume verwijst als oorzaak van de injectiepijn, kleeft hetzelfde bezwaar, zodat die eveneens als onjuist van de hand wordt gewezen.

Inventiviteit

4.10 Anders dan medac heeft aangevoerd leidt aanpassing van de probleemstelling zoals hiervoor uiteengezet evenwel niet tot een ander oordeel ten aanzien van de inventiviteit van het octrooi.

4.11 Jansen beschrijft de toepassing van MTX voor de behandeling van RA. De vakman leert uit die publicatie dat de gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid bij orale toediening lager is dan bij subcutane en intramusculaire toediening en dat de biologische beschikbaarheid bij orale toediening een grote variabiliteit laat zien. De toediening is doorgaans oraal, in de vorm van tabletten, maar bij patiënten die last hebben van ernstige gastro-intestinale bijwerkingen en bij patiënten die onvoldoende reageren op de orale dosering wordt gekozen voor subcutane of intramusculaire toediening. Voorts is in Jansen vermeld dat een subcutane injectie als minder pijnlijk en dus minder belastend wordt ervaren dan een intramusculaire injectie. Verder leest de gemiddelde vakman daarin dat bij gebruik van de commercieel verkrijgbare oplossing van MTX met een sterkte van 25mg/ml de toe te dienen volumina tussen de 0,2 en 1,2 ml variëren (overeenkomende met respectievelijk 5 en 30 mg) en dat deze kleine hoeveelheden uitermate geschikt zijn voor subcutane en intramusculaire toepassing.

4.12 Medac stelt zich op het standpunt dat de gemiddelde vakman uit Jansen en de bestaande commercieel verkrijgbare subcutane formuleringen zou begrijpen dat reeds een optimaal geneesmiddel beschikbaar is, zodat er geen probleem is dat een oplossing behoeft. Voor zover medac daarmee wil betogen dat sprake is van een zogenaamde ‘probleemuitvinding’ in die zin dat de inventiviteit niet zozeer is gelegen in het vinden van de oplossing van het probleem, maar in het onderkennen van het injectiepijn-probleem (zoals zij lijkt te stellen in nr. 34 PA, maar medac heeft daarover, desgevraagd, geen duidelijk standpunt ingenomen), moet dat worden verworpen. Datzelfde geldt indien medac bedoelde te betogen dat de stand van de techniek injectiepijn niet vermeldt als een probleem dat oplossing behoeft, zodat de gemiddelde vakman niet gemotiveerd zou zijn een oplossing te zoeken en reeds daarom niet tot de oplossing van het octrooi zou komen, zodat inventiviteit moet worden aangenomen.

4.13 Naar het oordeel van het hof blijkt uit de stand van de techniek, en behoorde het tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman, dat aan de uit de stand van de techniek

bekende subcutane MTX injecties het nadeel van pijnbeleving bij de patiënt was verbonden. Anders dan medac aanvoert volgt dat reeds uit de publicatie van Jansen. De vermelding daarin dat een subcutane injectie als minder pijnlijk en dus minder belastend wordt ervaren dan een intramusculaire injectie impliceert immers niet, zoals medac betoogt, dat bij een subcutane injectie geen pijn wordt ervaren. De vakman zou daaruit daarentegen begrijpen dat een subcutane injectie wel als pijnlijk wordt ervaren, alleen als *minder* pijnlijk dan bij een intramusculaire injectie. Voorts blijkt dit nadeel uit de publicatie van Russo, die specifiek ziet op de parenterale toediening van MTX en waarvan de gemiddelde vakman derhalve kennis zou nemen. Daarin wordt gerapporteerd dat 4 (van de 20, derhalve een significant aantal) patiënten pijn ervaren op de plaats van de injectie. Dat injectiepijn wel degelijk een probleem was is ook verklaard door de partij-deskundigen aan beide zijden. Müller-Ladner heeft tijdens cross-examination in de Engelse procedure verklaard dat zijn patiënten klaagden over de met de subcutane injecties gepaard gaande pijn en dat het wenselijk zou zijn injectiepijn te verminderen (p. 258-259):

Q. It is true, is it not, that for rheumatoid arthritis patients, they did complain to you about pain?

A. Sure.

Q. That is true, and that was with subcut injections?

A. Yes.

Q. In any event, it is obviously desirable to optimise an injection product to minimise pain due to volume even if it did not affect compliance, is it not?

A. That would be one of the goals, yes.

Q. That, again, in particular, is so from injection that has to be taken again and again, in effect, for a lifetime; yes?

A. Yes.

Östör heeft verklaard (3^e verkl. par 5): "patients were not satisfied. A substantial number of individuals complained of injection pain. In my opinion, although the 25 mg/ml was 'acceptable', there was clearly room to improve and given the complaints, people in the field would have been aware of this." Ook tijdens cross-examination (p. 62, 88-89) heeft hij erop gewezen dat patiënten, in het bijzonder kinderen, over injectiepijn klaagden. Rue heeft verklaard dat het enkele feit dat in Jansen wordt beschreven dat een volume tot 1,2 ml wordt toegediend, de formuleringsdeskundige reeds aanleiding geeft naar een verbeterde formulering te zoeken (cross-examination p. 193-197).

4.14 Dat Jansen vermeldt dat volumina tussen 0,2 en 1,2 ml uitermate *geschikt* zijn voor subcutane en intramusculaire toediening en dat uit andere publicaties blijkt dat in de praktijk subcutane injectievolumes tot 2 ml toegediend worden, doet er niet aan af dat die toediening blijkens de stand van de techniek en de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman gepaard gaat met pijnklachten. In de onderkenning van dat probleem is derhalve geen inventiviteit gelegen. Tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman hoort dat het ervaren van ongemakken verbonden aan toediening van medicatie, zoals injectiepijn, van invloed is op de therapietrouw en daarmee de effectiviteit van de behandeling. De gemiddelde vakman zou daarom gemotiveerd zijn voor het probleem van de injectiepijn een oplossing te vinden door die pijn zoveel mogelijk te verminderen.

4.15 De gemiddelde vakman zou in zijn zoektocht naar verbetering van de bekende subcutane injectie zodanig dat die minder pijn veroorzaakt, stuiten op en kennis nemen van

de publicatie van Jørgensen. Daarin vindt de gemiddelde vakman (onder meer) de aanwijzing dat de bij subcutane injecties ervaren pijn samenhangt met het te injecteren volume, in die zin dat vanaf een volume van 0,5 ml tot 1,0 ml de injectie significant pijnlijker is naarmate het volume toeneemt. Ook vermeldt Jørgensen dat therapietrouw kan worden verbeterd door patiëntengemak ('patient convenience') te bevorderen en dat in dat licht de resultaten van zijn studie in aanmerking moeten worden genomen bij het formuleren van subcutane preparaten. Dat zou de gemiddelde vakman ertoe brengen te streven naar een lager injectievolume ter oplossing van het objectieve probleem. Overigens heeft Accord onder verwijzing naar de op dat punt onvoldoende gemotiveerd bestreden verklaringen van Rue (1^e verkl. par. 3.32), Östör (3^e verkl. par. 7) en Endres (1^e verkl. par. 8) gesteld dat het op de prioriteitsdatum ook behoorde tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman dat er bij subcutane injecties een correlatie bestaat tussen injectievolume en injectiepijn.

4.16 Naar het oordeel van het hof volgt reeds uit Jørgensen dat 0,5 ml een voor de hand liggend (maximaal) 'streefvolume' is, omdat daarboven de pijn significant toeneemt. Volgens Accord was dat bovendien algemene vakkennis van de gemiddelde vakman. Ter onderbouwing verwijst zij naar de verklaringen van haar partij-deskundigen. Rue heeft verklaard (1^e verkl. par. 3.23): "My personal preference (and which I consider to be representative of the skilled pharmaceutical formulator), would be to prepare the smallest injection volume possible that was still practical. All things being equal, I would target a volume of about 0.5ml." en (2^e verkl. (prod. 30) par. 9.2): "given the fact that the skilled formulator knew in July 2006 that there is a clear correlation between s.c. injection volume and administration pain experienced by the patient (in the range of volumes that are usually administered) he would strive to optimise the administration volume to about 0.5 ml, in order to minimize administration pain (while also keeping the volume manageable for (self-administration)". Hij heeft dit herhaald in cross-examination (p. 176-182). Östör heeft verklaard (3^e verkl. par. 7): "in my experience 0.5 ml is an optimal volume above which more patients complain of pain". Medac heeft dat onvoldoende gemotiveerd bestreden. Integendeel, blijkens de verklaring tijdens cross-examination van Müller-Ladner (p. 302-304), deelt hij het standpunt van Rue:

Q. So, considering that the team in that hypothetical drug manufacturer, both the formulator and the clinician would see it as advantageous to optimise volume from the point of view of injection pain, yes?

A. Yes.

Q. Dr. Rue says the formulator would know that lower volumes cause less pain, as a general point, yes? You do not disagree with that?

A. That would be a general point, yes.

Q. You do not disagree?

A. No, I do not disagree.

Q. In his optimising task. Dr. Rue says that the volume of about 0.5 ml would be considered to be good by the skilled formulator in 2006. Do you remember that in his evidence?

A. Yes.

Q. You are not in a position to disagree with that evidence, are you?

A. I would not disagree with this.

Q. It sounds right, does it not?

A. Yes. But it is not the only volume that is possible and convenient.

Q. Of course.

A. It is a volume that has been established for a lot of products and, obviously, it seems to work in a lot of products without a lot of problems, yes.

Dat laatste vindt ook bevestiging in Jørgensen, waarin is opgemerkt: "The 0.5 mL volume was chosen because it was regarded as being a clinically relevant injection volume."

4.17 Niet ter discussie is dat het op de prioriteitsdatum behoorde tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman dat volumevermindering kan worden bereikt door de concentratie van de werkzame stof te verhogen. Zoals medac het bij pleidooi in appel heeft geformuleerd: "verhoging van de concentratie en vermindering van injectievolume [gaan] hand in hand" (nr. 18 PA). Müller-Ladner heeft tijdens cross-examination (p. 263, 274-275) verklaard dat ook hij (al voor de prioriteitsdatum) heeft gedacht aan volumevermindering door middel van concentratieverhoging om de injectiepijn te verminderen:

Q. Can we just break that down. First of all, it is plain that for a given dose you can decrease volume by increasing concentration; yes?

A. That is correct.

Q. That is absolutely clear?

A. That is clear, yes

Q. The skilled person would obviously know that; yes?

A. Yes.

Q. So, prior to July 2006, you yourself actually had thought about improving subcutaneous injection by increasing concentration; yes?

A. I mean, if you have a patient who is complaining about volume and you have to apply, or you intend to apply, the same amount with a smaller volume, that is what crosses your mind, that it would be good to have a smaller volume. (...)

Q. You had the thought about improving subcutaneous injection by increasing concentration. (...) You must have thought about it?

A. Well, as I said, these kind of improvements always cross your mind, (...).

Q. So the answer is yes, you did think about it?

A. Well, we think about a lot of things. I would not be able to recall at which time I thought about that, but if somebody shows up and said, "The volume is too large. Is there an option to reduce the volume", you would have thought, well, if there was a smaller volume, higher concentration would be good, and then you just went on with your practice.

Q. Just a simple "yes" or "no", please?

A. Then it would be yes.

4.18 Aan medac kan worden toegegeven dat volumevermindering ook kan worden bereikt door het toe te dienen volume te verdelen over 2 injectiespuiten, waarop zij onder verwijzing naar Zackheim heeft gewezen. Zackheim stelde de maatregel van het splitsen van de toe te dienen dosering evenwel voor (bij doseringen boven de 25 mg) om overdosering te voorkomen, niet om het probleem van de injectiepijn op te lossen. Het hof ziet niet in dat Zackheim zou wegwijzen ('point away') van de oplossing volgens EP 332, zoals medac stelt. Naar het oordeel van het hof (en zoals ook verklaard door Rue (1^e verkl. par. 3.39) en Östör (2^e verkl. (prod. 33), par 5.4)) zou de gemiddelde vakman de maatregel van het splitsen van de dosering, gelet op het probleem dat hij wil oplossen, juist beschouwen als een minder wenselijk alternatief, omdat dan in plaats van één keer, twee keer geïnjecteerd moet worden, en derhalve twee keer de aan een subcutane injectie inherente pijn wordt ervaren. Endres

heeft er voorts op gewezen dat één injectie ook de voorkeur verdient boven twee ter beperking van de (op zich beperkte, maar wel bestaande) medische risico's verbonden aan subcutane injecties (2^e verkl. (prod. 24), par 5). Naar het oordeel van het hof zou de gemiddelde vakman daarom de voorkeur geven aan concentratieverhoging. Voorts geldt dat ook als het splitsen van de dosering over twee injecties een voor de hand liggende maatregel was, de keuze voor een andere evenzeer voor de hand liggende oplossing, te weten volumevermindering door concentratieverhoging, niet inventief maakt.

4.19 Het streefvolume van 0,5 ml voor een subcutane injectie leidt bij een gebruikelijke dosering van 25 mg/ml tot een benodigde concentratie van 50 mg/ml. De keuze voor die concentratie ligt daarmee voor de hand, zoals ook verklaard door Rue (3^e verkl. par. 14). Dat er ook voor andere gebruikelijke doseringen andere bijbehorende concentraties gebruikt zouden kunnen worden doet daar niet aan af. Daarvoor geldt dat die – als gevolg van de voor de hand liggende maatregel van volumevermindering door concentratieverhoging – evenzeer voor de hand liggend zijn. Een keuze voor één daaruit is, behoudens bijzondere omstandigheden die niet zijn gesteld of gebleken, niet als inventief aan te merken.

4.20 Volgens medac is de uitvinding volgens het octrooi toch inventief, omdat de gemiddelde vakman de voor de hand liggende oplossingsrichting van verhoging van de concentratie werkzame stof niet zou volgen – en zou afzien van het uitvoeren van de gebruikelijke (en voor de verkrijging van een marktvergunning noodzakelijke) routinetests om de biobeschikbaarheid en veiligheid van een dergelijke formulering te onderzoeken – vanwege het ontbreken van een redelijke verwachting van succes. Medac stelt dat de gemiddelde vakman niet zou verwachten dat een formulering met een hoge concentratie van 50 mg/ml (dezelfde) goede biobeschikbaarheid zou hebben en hij daarvan voorts (ernstige) bijwerkingen zou verwachten. Het hof volgt medac daarin niet. Van deze door medac gestelde serieuze zorgen blijkt op geen enkele wijze uit het octrooi. Evenmin blijkt daarvan uit de stand van de techniek ten tijde van de prioriteitsdatum.

4.21 Wat de biobeschikbaarheid betreft geldt dat er reeds hogere MTX concentraties (100 mg/ml) bekend waren voor intramusculaire toediening. Het bestaan daarvan hoorde naar het oordeel van het hof tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman, die immers bestaat uit een team waarvan ook een gespecialiseerde arts deel uitmaakt. In Jansen is vermeld dat de biobeschikbaarheid bij subcutane en intramusculaire toediening gelijk is (ongeveer 100%), zonder dat te relateren aan de concentratie van de toegediende oplossing. Ook Zackheim vermeldt dat subcutane en intramusculaire toediening in dat opzicht uitwisselbaar zijn. In dat licht heeft medac onvoldoende onderbouwd op grond waarvan de gemiddelde vakman serieuze twijfels zou hebben ten aanzien van de biobeschikbaarheid van een subcutaan toegediende oplossing met een hogere concentratie, maar wel dezelfde hoeveelheid actieve stof. De verklaring van Gramatté kan niet als voldoende onderbouwing gelden, gelet op de gemotiveerde betwisting daarvan door de partij-deskundigen aan de zijde van Accord. Endres (1^e verkl. par. 11) wijst erop dat uit de stand van de techniek geen relevant verschil in biobeschikbaarheid bekend is tussen de bekende 10 mg/ml en 25 mg/ml subcutane doseringen, zodat de gemiddelde vakman van een verdere verhoging van de concentratie evenmin een relevant effect zou verwachten. Voorts legt hij uit dat de wijze van uitscheiding en metabolisering van MTX bij subcutane toediening geen aanleiding geeft een effect op biobeschikbaarheid te verwachten bij gelijke dosering in lager volume. Rue (2^e verkl. (prod. 30) par. 7.1-7.3) wijst erop dat uit de publicatie uit de stand van de techniek waarnaar Zackheim verwijst (Balis) blijkt dat de absorptieroute van MTX bij subcutane toediening afwijkt van die bij orale toediening, zodat de (aan de absorptie van orale

toediening ontleende) verwachtingen van Gramatté niet houdbaar zijn:

“(…) In paras 17 to 19 of Gramatté I (Medac exhibit 15) and in para 6 of Gramatté II (Medac exhibit 13), Prof. Gramatté says that there are reasons to assume that an increase in solution concentration will alter the rate and extent of absorption. His reasoning is that, because there is a saturable transport mechanism in the gastrointestinal tract (i.e. when taken orally), there is likely to be a saturable mechanism in the skin. This opinion appears to be unjustified.

In fact, the data in Balis (p. 1884-1885, right column under the header 'Patient Study', figure 2 and table 2) exhibit PR-19) and in Zackheim (p.1008, left column, lines 5-14, Accord exhibit 23) show that, while oral bioavailability is not directly proportional to dose, the bioavailability of s.c. methotrexate is. This suggests that, while there is a saturable absorption pathway for oral administration, no such saturable mechanism exists by the s.c. route of administration.”

Het standpunt van medac dat de gemiddelde vakman geen kennis zou nemen van Balis wordt verworpen. In Zackheim – waarvan de gemiddelde vakman volgens Accord wel kennis zou nemen – wordt nadrukkelijk (reeds in de tweede zin) naar die publicatie verwezen. De in noot 1 opgenomen titel van die publicatie 'Pharmacokinetics of Subcutaneous Methotrexate' zal gelet op het probleem waarvoor de gemiddelde vakman zich gesteld ziet zeker zijn aandacht trekken en aanleiding geven van die publicatie kennis te nemen.

Östör heeft in vergelijkbare zin als Rue verklaard:

“This assertion of prof. Gramatté is apparently entirely assumed and very unscientific. I do not believe there is such a saturable system when MTX (or any other drug) is administered s.c. and rather believe that MTX (or any other drug) administered s.c. (as well as when administered i.m.) is absorbed by diffusion. If equivalent doses of MTX are given orally or s.c., higher bioavailability is achieved with s.c. suggesting against a saturable system in the subcutaneous tissues.”

Dit alles is door medac vervolgens onvoldoende weerlegd.

4.22 Naar Accord onweersproken heeft gesteld was er geen aanleiding om aan te nemen dat onverwachte systemische bijwerkingen zouden optreden, omdat immers de hoeveelheid werkzame stof gelijk blijft. Müller-Ladner heeft verklaard: “as long as the overall dose is the same, usually, the systemic effects should not be different from the lower concentration application” (cross-examination, p. 235). De gevaren van overdosering, waarnaar medac onder verwijzing naar diverse publicaties heeft verwezen, missen in dit verband derhalve relevantie.

4.23 Ten aanzien van lokale bijwerkingen geldt dat voor de bekende 25 mg/ml oplossing geen wezenlijke problemen op het gebied van bijwerkingen bekend waren. Medac heeft daarover zelf gesteld (nr. 105 MvG) dat deze preparaten 'een bewezen goede verdraagzaamheid' hadden. Ook in Jansen en Zackheim is vermeld dat de subcutane injecties goed werden verdragen en niet leidden tot lokale reacties. Van de hogere MTX concentraties (50 mg/ml en 100 mg/ml) voor intramusculaire toediening waren evenmin bijwerkingen bekend. In Russo – die betrekking heeft parenterale toediening zonder te specificeren of dat subcutaan of intermusculair betreft – is gerapporteerd: “No patient needed to permanently

discontinue the drug due to side effects.”. Accord erkent dat zekerheid over het uitblijven van lokale bijwerkingen bij verhoging van de concentratie niet bestaat, en dat de gemiddelde vakman routinetesten zou doen om die zekerheid te verkrijgen, maar dat hij daarvan een redelijke verwachting van succes zou hebben. In die zin hebben haar deskundigen ook verklaard (onder meer Rue en Östör, beiden 3^e verkl. par. 11, ook in cross-examination: Östör p. 106-118, Rue p. 202-205).

4.24 Medac heeft niet inzichtelijk gemaakt waarom de gemiddelde vakman bij verhoging van de concentratie van 25 mg/ml naar 50 mg/ml voor subcutane toediening wel ernstige lokale bijwerkingen zou verwachten en zelfs in die mate dat hij er van zou afzien het optreden ervan met routinetesten te onderzoeken. Dat leidt de gemiddelde vakman naar het oordeel van het hof niet af uit de passage uit Allwood waarop medac heeft gewezen. Die passage onder het hoofdje “managing complications of chemotherapy” heeft betrekking op cytotoxische geneesmiddelen die intraveneus worden toegediend bij chemotherapie voor de behandeling van kanker en gaat over de gevaren van extravasatie, het weglekken van de chemo-vloeistof waardoor die niet in de bloedbaan maar in omliggend weefsel terecht komt. Deze geneesmiddelen worden in Allwood geclassificeerd in groepen aan de hand van de ernst van de bijwerkingen, van groep 1 (zeer ernstige bijwerkingen zoals necrose / weefselsterfte) tot groep 5 (zonder enig nadelig effect). MTX wordt daarin geclassificeerd in groep 4: “capable of causing mild to moderate inflammation and flare in local tissues”, derhalve leidend tot relatief milde bijwerkingen. Daargelaten of de gemiddelde vakman die passage wel relevant zou vinden voor subcutane toediening gelet op de veel hogere doseringen die worden toegediend bij chemotherapie, zou de classificering van MTX in groep 4 de gemiddelde vakman, indien hij Allwood in aanmerking zou nemen, geen ernstige zorgen baren.

4.25 Het standpunt van medac wordt ook niet ondersteund door de verklaring van haar eigen partij-deskundige. Müller-Ladner heeft tijdens de cross-examination in de Engelse procedure verklaard (p. 306) dat hij zich niet zou laten weerhouden door zorgen om ernstige bijwerkingen:

Q. You do the kind of tests, like the rabbits, like we have seen?

A. Sure.

Q. Is that the kind of fear that you are talking about when you talk about the fear of toxicity, or are you talking about a much greater fear, where you would have it in your mind such that you would be deterred from even seeking to optimise the injection volume?

A. No, I would not be deterred. I just would be cautious and concerned.

In dezelfde zin hebben de deskundigen aan de zijde van Accord verklaard. Rue heeft verklaard (3^e verkl. par. 7):

“the skilled person would not have been overly concerned with increasing the concentration of MTX, because it was known that there were no problems with the 25 mg/ml; he would not expect problems if he used the same doses in a 50 mg/ml concentration. Moreover, it was also known that a 100 mg/ml MTX solution was indicated for i.m. administration (see the Wockhardt SmPC, exhibit PR-03 to my first declaration). The skilled person would take from that this was apparently still a safe concentration therefore. This would encourage him to think that using half the concentration (50 mg/ml) should not cause any problems either, despite the fact that

the 100 mg/ml solutions were indicated for i.m. administration instead of s.c.”.

Anders dan medac aanvoert miskent Rue niet dat er verschillen zijn tussen intramusculaire en subcutane toediening, maar is het zijn overtuiging dat het bestaan van een concentratie van 100mg/ml voor intramusculaire toediening voor de vakman reden zou zijn om aan te nemen dat een half zo hoge concentratie van 50 mg/ml geen problemen zou geven bij subcutane toediening (zie ook zijn 3^e verkl. par. 16, in dezelfde zin Östör, 3^e verkl. par. 16)).

Endres verklaarde (1e verkl. Par. 10):

“local side effects were not mentioned in the past, and would thus not be expected for a two-fold increase in concentration”.

De deskundigen drs. Jansen en Janssen hebben verklaard dat zij zouden verwachten dat de kans op inflammatie bij toedienen van een hogere concentratie MTX toeneemt. Zij verklaarden niet dat zij werkelijk ernstige bijwerkingen zouden verwachten die hen er ervan zouden weerhouden daarnaar onderzoek te doen. Het enkele feit dat de uitkomst van zo'n onderzoek op voorhand onzeker is, zoals Janssen opmerkt, weerhoudt de gemiddelde vakman niet zo'n onderzoek te doen. Het standpunt van medac wordt evenmin ondersteund door de verklaringen van Gramatté en Ring. Laatstgenoemde wijst erop dat ernstige bijwerkingen te verwachten zijn indien het 'kritische concentratieniveau' wordt overschreden en dat niet te voorspellen is waar dat niveau ligt, zodat voorzichtigheid geboden is. Hij verklaart niet dat hij reeds op voorhand zou afzien van onderzoek naar verdraagbaarheid van een verhoogde concentratie.

4.26 Gelet op dat alles heeft medac onvoldoende onderbouwd dat de gemiddelde vakman zodanige zorgen had over de biobeschikbaarheid en/of toxiciteit van een oplossing met een hogere (te weten 50 mg/ml) concentratie MTX dat het hem ervan zou weerhouden eenvoudige routinetests uit te voeren om het behoud van goede biobeschikbaarheid en veiligheid daarvan te testen. Het moge zo zijn dat de gemiddelde vakman niet van te voren kon voorspellen wat de uitkomst van die onderzoeken zou zijn – en waar de maximaal toelaatbare grens voor concentratieverhoging zou liggen – dat doet er niet aan af dat hij daarnaar onderzoek zou doen en daarbij een redelijke verwachting van succes zou hebben. Dat er meer nodig zou zijn dan routinetests en dat er sprake zou zijn van 'undue burden' is door medac niet voldoende gemotiveerd gesteld. Ook is niet in geschil dat de routinetests zouden uitwijzen dat er geen problemen optreden bij het verhogen van de concentratie MTX naar 50 mg/ml. Daaruit volgt dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum, uitgaande van Jansen, tot de uitvinding zou komen.

4.27 Voor zover medac heeft beoogd te stellen dat de inventiviteit van het octrooi is gelegen in de overwinning van een vooroordeel dan wordt dat afgewezen omdat van het bestaan van zo'n vooroordeel niet blijkt uit het octrooi, noch – zoals volgt uit het voorgaande – uit de stand van de techniek.

4.28 Medac heeft – naast de reeds hiervoor genoemde mogelijkheid het injectievolume te verdelen over 2 injecties – gewezen op diverse andere factoren die (mogelijk) een rol spelen bij injectiepijn (zoals genoemd in Jørgensen), zoals de grootte van de naald. Die andere oplossingsrichtingen, daargelaten of en welke mate die effect zouden sorteren (medac heeft dat niet onderbouwd), kunnen evenwel de pijn ten gevolge van het te injecteren volume niet wegnemen – of, in het geval van het verdelen over twee injecties, niet in dezelfde mate –

zodat deze geen alternatief vormen waar de vakman genoeg mee zou nemen. Die andere oplossingsrichtingen zouden hem niet ervan weerhouden de relatief eenvoudige tests uit te voeren om de haalbaarheid van een verhoogde concentratie te onderzoeken. Blijkens Jørgensen leidt een volume boven de 0,5 ml immers tot een *significante* toename van de injectiepijn, zodat de gemiddelde vakman zeer gemotiveerd is juist dat volume te verminderen. Voorts geldt, zoals hiervoor reeds overwogen, dat het bestaan van alternatieve oplossingen – ook als die het probleem even goed zouden oplossen – niet maakt dat een voor de hand liggende oplossing alsnog als inventief beschouwd zou kunnen worden.

Secundaire indicia

4.29 Medac heeft verder drie ‘secundaire indicia’ genoemd die een aanwijzing zouden vormen voor de inventiviteit van de in EP 332 onder bescherming gestelde uitvinding, te weten (i) de uitvinding ging tegen de algemene vakkenis van de gemiddelde vakman in, (ii) de 25 mg/ml concentratie bestond al vele jaren en (iii) de uitvinding heeft een groot commercieel succes. Het hof oordeelt daarover als volgt.

4.30 De onder (i) genoemde omstandigheid kan naar het oordeel van het hof geen aanwijzing vormen voor de inventiviteit van de uitvinding. Zoals hiervoor overwogen heerste er, anders dan medac aanvoert, geen tevredenheid over de bekende subcutane formulering; de gemiddelde vakman was zich ervan bewust dat die leidde tot pijnklachten, hetgeen nadelig is voor therapietrouw. Dat de gemiddelde vakman een verhoging van de concentratie MTX niet zou overwegen in verband met verwachte bijwerkingen, zoals medac verder stelt, is blijkens het voorgaande evenmin juist. Medac heeft er verder op gewezen dat de focus in het onderzoek naar de behandeling van reuma in de jaren voorafgaand aan de prioriteitsdatum was verlegd naar een ander type medicatie, te weten ‘biologics’. Dat moge zo zijn, daarmee is niet gezegd dat MTX helemaal niet meer van belang was. Zolang geen vervangend alternatief beschikbaar kwam behield MTX belang voor de behandeling van reuma en andere aandoeningen en daarmee ook het belang bij verbetering van de bekende MTX formulering.

4.31 Tijdverloop kan een indicatie zijn voor inventiviteit. Dat geldt vooral in gevallen waarin wel behoefte bestond aan een oplossing van een probleem en deze desalniettemin niet werd gevonden, een zogenaemde ‘long felt need’. Accord heeft erop gewezen dat er evenwel ook andere oorzaken kunnen zijn voor tijdverloop. Aanwijzingen daarvoor zijn dat het probleem (aanvankelijk) slechts voor een beperkte groep patiënten van belang was en daarmee het zoeken naar een oplossing daarvoor weinig commercieel interessant en voorts dat het probleem van de injectiepijn mogelijk ook eerst later, toen meer patiënten subcutaan toegediend kregen, ook in hogere doseringen, is onderkend. Dat dit inderdaad het geval was kan worden afgeleid uit Jansen, waarin wordt vermeld dat slechts bij een klein aantal patiënten MTX parenteraal toegediend werd: “Gezien de lage toedieningsfrequentie en het kleine aantal patiënten dat het middel in deze vorm gebruikt, (...)”. Uit Jansen blijkt dat toediening van MTX voor de behandeling van RA vooral plaatsvond in orale vorm. Dat parenterale toediening toentertijd bepaald niet gemeengoed was – en het probleem van de injectiepijn derhalve nog niet zozeer op de voorgrond zal zijn getreden – blijkt ook uit de ‘Drijfveer’ voor het artikel, in de kantlijn afgedrukt. Daarin staat: “Door het onder de aandacht brengen van subcutane/intramusculaire toediening als mogelijk alternatief voor een falende behandeling met orale methotrexaat, hopen de auteurs bij te dragen aan een optimale behandeling van patiënten met reumatoïde artritis.”. In dat licht is een tijdsverloop van zes en een half jaar na Jansen, gelet op de tijd die is gemoeid met de ontwikkeling van nieuwe

farmaceutische formuleringen, niet zodanig dat niettegenstaande het feit dat de uitvinding binnen het bereik van de gemiddelde vakman lag, deze toch inventief geacht zou moeten worden. Een andere door Accord en Östör genoemde oorzaak voor het tijdverloop is dat in de periode voorafgaand aan de prioriteitsdatum de focus in het onderzoek naar de behandeling van reuma meer lag op de ontwikkeling van 'biologics', zoals medac overigens ook zelf heeft aangevoerd.

4.32 Ten slotte heeft medac aangevoerd dat het grote commerciële succes van de 50mg/ml formulering een aanwijzing zou zijn voor de inventiviteit daarvan. Het hof volgt medac daarin niet. Van het meewegen van commercieel succes kan alleen sprake zijn indien is aangetoond dat het succes is te herleiden tot het technische karakter van de uitvinding. Dat kan evenwel niet worden afgeleid uit de door medac overgelegde omzetcijfers en marktaandeelpercentages – iedere vergelijking met omzet en marktaandeel behaald met de formuleringen volgens de stand van de techniek ontbreekt – zodat reeds daarom het gestelde commerciële succes niet in aanmerking kan worden genomen.

Volgconclusies

4.33 Hetgeen hiervoor is overwogen ten aanzien van conclusie 1 (in 'Swiss-type' formulering) geldt gelijkelijk voor de onafhankelijke, met conclusie 1 overeenstemmende werkwijzeconclusie 15 (in EPC-2000 formulering). Naar het oordeel van het hof heeft Accord voldoende gemotiveerd en door de verklaring van Rue onderbouwd, uiteengezet dat en waarom de van conclusies 1 en 15 afhankelijke conclusies (2 t/m 14 en 16 t/m 28) evenmin inventieve maatregelen bevatten. Naast het feit dat zij – niet gemotiveerd bestreden – heeft gesteld dat in de volgconclusies 3-8, 10, 13, 14 en conclusies 17-22, 24, 27, 28 opgenomen maatregelen reeds in Jansen zijn geopenbaard, heeft Accord er – evenmin voldoende gemotiveerd bestreden – op gewezen dat maatregelen als het toevoegen van bepaalde uit de stand van de techniek bekende oplosmiddelen (conclusies 2 en 16), de toevoeging van een conserveermiddel (conclusies 9 en 23), dat de oplossing in een carpule is opgenomen (conclusies 11 en 25) en dat de peninjector en carpule geschikt zijn voor meerdere toedieningen van één dosis (conclusies 12 en 26), hebben te gelden als triviale, voor de hand liggende maatregelen waaraan geen inventiviteit ontleend kan worden. Gelet daarop had van medac verwacht mogen worden dat zij gemotiveerd uiteen zou zetten waarin de inventiviteit van een of meer van de volgconclusies dan zou zijn gelegen. Zij heeft dat nagelaten, zodat het ervoor moet worden gehouden dat inventiviteit ontbreekt.

Grief 3 - Hulpverzoeken

4.34 Medac heeft vier hulpverzoeken ingediend voor het geval het hof zou oordelen dat de nietigheidsargumentatie van Accord slaagt. Aan die voorwaarde is voldaan. Volgens medac zou uit het oordeel dat een volume van 0,5 ml optimaal zou zijn, volgen dat de – op zichzelf uit de stand van de techniek bekende – doseringen van 5,0, 7,5, 10,0 en 12,5 mg (hulpverzoek 1) dan wel 12,5 mg (hulpverzoek 2) in een concentratie van 50 mg/ml inventief zouden zijn. Het hof kan medac daarin niet volgen. Naar het oordeel van het hof is 0,5 ml een voor de hand liggend 'streefvolume' (zie 4.16). In het gebruik van die voor de hand liggende concentratie voor andere gebruikelijke doseringen (en dus toediening van minder volume dan 0,5 ml) is dan evenzeer voor de hand liggend. Dat er een probleem zou zijn met toediening van een volume van minder dan 0,5 ml is door medac niet gesteld.

4.35 Voor zover medac beoogt te stellen dat toediening van de doseringen van 5,0, 7,5,

10,0 en 12,5 mg in een concentratie van 50 mg/ml niet voor de hand zou liggen, omdat deze doseringen reeds bij de uit de stand van de techniek bekende concentratie van 25mg/ml een volume van 0,2 tot 0,5 ml zouden hebben, geldt dat dan niet valt in te zien – en medac ook niet heeft toegelicht – dat en welk technisch effect daarmee wordt bereikt. Uit Jørgensen volgt immers dat er bij concentraties tussen 0,2 en 0,5 ml geen significant verschil in pijnbeleving optreedt. Dat het technisch effect zou zijn gelegen in pijnvermindering omdat er minder rode vlekken zouden optreden, zoals medac ten pleidooie nog heeft gesteld, moet – wat daar van zij – voor de beoordeling van de inventiviteit buiten beschouwing blijven om de redenen zoals hiervoor reeds uiteengezet (zie r.o. 4.6). Aan de in de hulpverzoeken genoemde doseringen bij een concentratie van 50 mg/ml kan het octrooi derhalve geen inventiviteit ontnemen. Datzelfde geldt voor de toevoeging van de maatregel dat het om een injectie-inrichting voor enkelvoudige toediening gaat (hulpverzoeken 3 en 4). Deze maatregel is immers reeds bekend uit de stand van de techniek, waaronder Jansen.

Inbreuk en nawerkbaarheid

4.36 Nu het octrooi reeds niet geldig geacht moet worden wegens gebrek aan inventiviteit, komt het hof aan de beoordeling van het door Accord gestelde gebrek aan nawerkbaarheid niet toe. Voor het door medac gevorderde inbreukverbod met nevenvorderingen ontbreekt een geldige grondslag, zodat de rechtbank die terecht heeft afgewezen.

Slotsom en proceskosten

4.37 De slotsom van het voorgaande is dat grieven 2 en 3 falen en het vonnis zal worden bekrachtigd. Medac zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de kosten van het beroep. Partijen zijn overeengekomen dat deze kosten dienen te worden begroot op €100.000,- hetgeen het hof niet onredelijk of onevenredig voorkomt, zodat dit bedrag wordt toegewezen.

5. Beslissing

Het hof:

- bekachtigt het vonnis waarvan beroep;
- veroordeelt medac in de proceskosten aan de zijde van Accord in hoger beroep begroot op €100.000,-;
- verklaart de proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad;
- wijst het meer of anders gevorderde af.

Dit arrest is gewezen door mrs. R. Kalden, M.Y. Bonneur en C.J.J.C. van Nispen en is uitgesproken ter openbare terechtzitting van 27 februari 2017 in aanwezigheid van de griffier.

Voor grösse aan:
Uitgegeven aan mr. M.G.R. van Gardingen
Advocaat van: app/geint.
De Griffier van het Gerechtshof
te Den Haag
AFGIFTE TWEDE GROSSE