

Vzgr Rb Den Haag, 8 september 2009, GSK v Pharmachemie



## OCTROOIRECHT – AANVULLEND BESCHERMINGSCERTIFICAAT (ABC)

### Handelsvergunning bepalend voor werkzame stof

- de omschrijving van de werkzame stof van het geneesmiddel in de handelsvergunning is bepalend voor de vraag wat als product in de zin van de Verordening moet worden beschouwd.

Ingevolge artikel 1, eerste lid, onder b, van de Verordening en artikel 8, eerste lid, aanhef en onder b, van de Verordening, in onderlinge samenhang bezien, is de omschrijving van de werkzame stof van het geneesmiddel in de handelsvergunning bepalend voor de vraag wat als product in de zin van de Verordening moet worden beschouwd. Dit is ook in overeenstemming met artikel 4 van de Verordening, waarin is bepaald dat de door het ABC verleende bescherming zich alleen uitstrekt tot het product waarvoor de handelsvergunning is afgegeven. In de door GSK ingeroepen handelsvergunning is in het hoofdstuk Samenvatting van de productkenmerken onder het kopje kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling, als werkzame stof aangeduid: valaciclovir. Deze stof dient in de onderhavige zaak voorshands oordelend derhalve te worden aangemerkt als “werkzame stof” en “product”.

- een derivaat kan niet op één lijn worden gesteld met een samenstelling van een werkzame stof met een inerte hulpstof, waarop de overwegingen in de MIT-zaak betrekking hebben.

Naar voorlopig oordeel leiden de aangehaalde overwegingen in de MIT-zaak niet tot de conclusie dat aciclovir in de onderhavige zaak zou moeten worden aangemerkt als de “werkzame stof” en “product”. In de MIT-zaak was sprake van een samenstelling bestaande uit een werkzame stof en een hulpstof zonder therapeutisch effect. In onderhavige zaak is echter geen sprake van een combinatie van stoffen, maar van een derivaat van een werkzame stof, waardoor een andere chemische verbinding ontstaat. De eigenschappen van een derivaat kunnen aanzienlijk afwijken van die van de werkzame stof en kunnen bijvoorbeeld, zoals ook in het onderzoek naar aciclovir-derivaten is gebleken, toxisch zijn. Derhalve zijn voor registratie van dergelijke geneesmiddelen opnieuw klinische studies vereist. Aldus kan naar het voorlopig oordeel van de voorzieningenrechter een derivaat niet op één lijn worden gesteld met een samenstelling van een werkzame stof met een inerte hulpstof, waarop de overwegingen in de MIT-zaak betrekking hebben.

- dat valaciclovir, en niet aciclovir, moet worden aangemerkt als de werkzame stof – en daarmee het product in de zin van artikel 1 sub b ABCVerordening – welke stof wordt beschermd door het basisoctrooi EP 065

4.6. Niet bestreden is dat met orale toediening van valaciclovir therapeutische werking wordt verkregen en dat het bovendien een verbinding betreft die, in vergelijking met aciclovir, waarvan valaciclovir een derivaat is, een wezenlijke verbetering mogelijk maakt voor wat betreft werkzaamheid en toepasbaarheid, zowel ten aanzien van de te gebruiken toedieningsvormen als van de te behandelen aandoeningen. De voorzieningenrechter is daarom voorshands van oordeel dat valaciclovir, en niet aciclovir, moet worden aangemerkt als de werkzame stof – en daarmee het product in de zin van artikel 1 sub b ABCVerordening – welke stof wordt beschermd door het basisoctrooi EP 065.

### Uitvindingshoogte

- De voorzieningenrechter is met GSK voorshands van oordeel dat Colla of EP 493 niet als de meest nabije stand van de techniek moet worden aangemerkt. De gemiddelde vakman zal immers inzien dat deze documenten zien op derivaten van aciclovir voor toepassing in waterige oplossingen, met name in de vorm van oogdruppels en intramusculaire injecties, waarbij – naar de gemiddelde vakman weet – in het bijzonder de wateroplosbaarheid van belang is
- Uitgaande van het feit dat de gemiddelde vakman op basis van desciclovir of daaraan verwante derivaten zou zoeken naar een oplossing die verbeterde orale biobeschikbaarheid van aciclovir zou verschaffen, is de keuze om onderzoek te doen naar de geschiktheid van valaciclovir naar voorlopig oordeel op de prioriteitsdatum geen voor de hand liggende.

Dat het door Krenitsky onderzochte en veelbelovend geachte derivaat desciclovir later, na de prioriteitsdatum, minder geschikt bleek te zijn dan aanvankelijk werd gedacht omdat het toxisch bleek, is in het kader van een oordeel over de inventiviteit van EP 065 niet van belang. Het gaat immers om de kennis die de gemiddelde vakman had ten tijde van de prioriteitsdatum. Hij had destijds geen aanwijzing dat zich bij het gebruik van desciclovir negatieve effecten zouden kunnen voordoen. Dat blijkt ook uit Rees, waar wordt vermeld: “A515U was very well tolerated with no significant clinical adverse events being attributed to the drug.”

Vindplaatsen:

Vzgr Rb Den Haag, 8 september 2009

(R Kalden)

vonnis

RECHTBANK 'S-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 343771 / KG ZA 09-1006

Vonnis in kort geding van 8 september 2009

in de zaak van

1. de rechtspersoon naar buitenlands recht THE WELLCOME FOUNDATION LTD,  
2. de rechtspersoon naar buitenlands recht GLAXO GROUP LIMITED,  
beide gevestigd te Greenford, Middlesex, Verenigd Koninkrijk,  
eiseressen,  
advocaat: mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te 's-Gravenhage,  
tegen  
de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid PHARMACHEMIE B.V., gevestigd te Haarlem, gedaagde,  
advocaat: mr. M.A.A. van Wijngaarden te 's-Gravenhage.

Eiseressen zullen hierna gezamenlijk GSK genoemd worden en afzonderlijk TWFL en Glaxo. Gedaagde zal hierna Pharmachemie genoemd worden. De zaak is voor GSK behandeld door mr. P.A.M. Hendrick, mr. R.M. Kleemans en mr. ir. T.M. Blomme, allen advocaat te Amsterdam, met bijstand van drs. K. Bijvank, octrooigemachtigde, en voor Pharmachemie door voornoemde mr. M.A.A. van Wijngaarden, met bijstand van dr. ir. H.W. Prins en ir. M.W.J.B. Sjauw-En-Wa, octrooigemachtigden. Voorts was voor GSK aanwezig professor P.J. Sinko en voor Pharmachemie professor B.H.C. Westerink en professor C.J. Grol.

### 1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding van 28 juli 2009 met producties 1 t/m 15;
- de bij brief van 17 augustus 2009 door Pharmachemie overgelegde producties 1 t/m 19;
- de akte houdende vermeerdering van eis en tevens houdende overlegging producties van 21 augustus 2009 van de zijde van GSK, met producties 16 t/m 20;
- de faxbrieven d.d. 24 augustus 2009 waarin door mr. Van Wijngaarden is verzocht om extra spreektijd, waartegen door mr. Hendrick bezwaar is gemaakt, alsmede de e-mail van dezelfde datum van de voorzieningenrechter waarin het verzoek is afgewezen;
- de e-mails van beide partijen waarin is medegedeeld dat partijen zijn overeengekomen dat de proceskosten als bedoeld in 1019h Rv dienen te worden gesteld op € 150.000,- aan beide zijden;
- de mondelinge behandeling gehouden op 18 augustus 2009;
- de pleitnota van GSK;
- de pleitnota van Pharmachemie.

1.2. Ten slotte is vonnis bepaald op heden.

### 2. De feiten en de technische achtergrond

2.1. TWFL en Glaxo maken deel uit van de Glaxo SmithKline Groep, een wereldwijd opererende farmaceutische onderneming waarvan het hoofdkantoor is gevestigd in het Verenigd Koninkrijk.

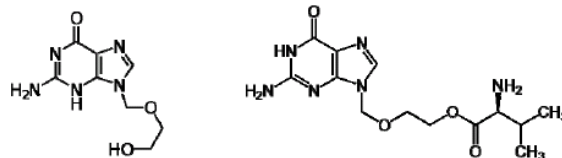
2.2. TWFL is houdster van het Aanvullend Beschermingscertificaat 960001 (hierna: "ABC 001") voor "Valaciclovirum, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, in het bijzonder hydrochloride". Het in de aanvraag voor ABC 001 ingeroepen basisoctrooi is het [Europees octrooi EP 0](#)

[308 065 \(hierna: "EP 065"\)](#), dat betrekking heeft op "therapeutic nucleosides", met name op de chemische verbinding valaciclovir. EP 065 werd verleend op 4 januari 1995 op een aanvraag van 12 augustus 1988 en is op 11 augustus 2008 geëxpireerd. Voor het octrooi geldt 15 augustus 1987 als prioriteitsdatum. ABC 001 werd op een aanvraag d.d. 18 januari 1996 verleend bij besluit van 26 april 1996 en is geldig tot en met 19 december 2009. Glaxo heeft een exclusieve licentie onder ABC 001.

2.3. Pharmachemie maakt deel uit van Teva Pharmaceuticals Industries, een farmaceutische onderneming die zich richt op de ontwikkeling, productie en levering van generieke geneesmiddelen. Pharmachemie heeft op 28 juli 2008 een vergunning verkregen voor het op de markt brengen van een generiek geneesmiddel dat valaciclovir bevat (hierna: het geneesmiddel). Het geneesmiddel is sinds 7 juli 2009 opgenomen in de G-Standaard van Z-Index en wordt op grond van een beslissing van de Minister van Volksgezondheid door zorgverzekeraars vergoed. Het generieke geneesmiddel van Pharmachemie is in Nederland op de markt.

2.4. Valaciclovir is een ester van het aminozuur L-valine met aciclovir, een purinederivaat met antivirale activiteit. Aciclovir, waarmee de chemische verbinding 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanin wordt aangeduid, is als zodanig bekend sinds de jaren zeventig en is een effectieve virusremmer gebleken, in het bijzonder van herpesvirussen. De lage oplosbaarheid in water en de lage orale biobeschikbaarheid van de stof (15-20%) maken echter dat het niet zonder problemen in iedere gewenste toedieningsvorm kan worden toegepast. Werkzame stoffen met een lage wateroplosbaarheid zijn niet geschikt om in kleine volumes toe te dienen, bijvoorbeeld in de vorm van oogdruppels en intramusculaire injecties, omdat daarvoor een hoge concentratie moet kunnen worden bereikt. Lage orale biobeschikbaarheid maakt dat wanneer een hoge dosering noodzakelijk is, geen effectieve therapeutische werking kan worden bereikt met orale toediening (bijvoorbeeld in de vorm van een tablet of drankje) en toevlucht moet worden genomen tot intraveneuze toediening. Valaciclovir heeft een betere orale biobeschikbaarheid dan aciclovir.

2.5. De structuurformules van aciclovir (links) en valaciclovir (rechts) zijn als volgt:



2.6. Om de toepasbaarheid van aciclovir te verbeteren werd – reeds voor de prioriteitsdatum – onderzoek gedaan naar derivaten daarvan. Op de prioriteitsdatum was bekend dat door het gebruik van derivaten van een werkzame stof toedieningsvormen mogelijk kunnen worden die bij gebruik van de werkzame stof in zuivere vorm niet of moeilijker zijn te realiseren. Door het gebruik van het derivaat bereikt het geneesmiddel (beter) de plaats in het lichaam waar het zijn werking moet

hebben. De verbinding wordt daar omgezet in de werkzame stof en een 'restproduct'. Deze manier van toediening wordt ook wel aangeduid als het gebruiken van een prodrug (het derivaat van de werkzame stof) die zorgt dat de parent drug (de werkzame stof) zijn therapeutische werking kan hebben.

2.7. EP 065 vermeldt als relevante stand van de techniek de Europese octrooiaanvraag EP 099493 (hierna: "EP 493") en een artikel van de hand van onder meer L. Colla met de titel "Synthesis and Antiviral Activity of Water-Soluble Esters of Aciclovir" (hierna: "Colla"). EP 493 werd aangevraagd door TWFL en heeft betrekking op derivaten van aciclovir die een verbeterde wateroplosbaarheid hebben ten opzichte van aciclovir, waardoor de toepasbaarheid in waterige formuleringen wordt vergroot: "We have now discovered that certain ester derivatives of acyclovir, as described below, have an improved water-solubility compared with acyclovir, which enables the derivatives to be used to a greater extent than acyclovir in the formulation of aqueous preparations" (p. 1 beschrijvingsinleiding).

2.8. Colla is eveneens gericht op het verbeteren van de wateroplosbaarheid van aciclovir en daarmee het vinden van een oplossing voor de beperkte toepasbaarheid van aciclovir in waterige toedieningsvormen: "We have now endeavored at synthesizing some derivatives of acyclovir, which are much more water soluble than the parent compound and, therefore, applicable for administration as either eye drops or intramuscular injections."

2.9. Met het begrip orale biobeschikbaarheid wordt aangeduid in welke mate het oraal – bijvoorbeeld in de vorm van een tablet of drankje – ingenomen middel zijn werking krijgt, in casu welk deel van het toegediende aciclovir(derivaat) in de bloedbaan belandt om daar zijn virusremmende werk te doen.

2.10. In het algemeen kan de orale biobeschikbaarheid van een geneesmiddel worden verbeterd door aanpassing van een aantal eigenschappen, waaronder de wateroplosbaarheid, chemische en enzymatische stabiliteit, ionisatie en de absorptie (het vermogen om door de darmwand de bloedbaan van de patiënt te bereiken).

2.11. In het artikel "Pharmacokinetics of acyclovir after intravenous and oral administration", P. de Miranda, M.R. Blum, Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1983) 12, Suppl. B, 29-37) is de volgende tabel opgenomen:

Table IV. Principal pharmacokinetic parameters after dosing with a single 200 mg acyclovir capsule or 200 mg solution

Parameter	Treatment	
	200 mg capsule	200 mg solution
AUC* (mg·h/l)	1.5 ± 0.5	1.6 ± 0.5
C <sub>max</sub> (mg/l)	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
T <sub>max</sub> (h)	1.5 ± 0.6	1.2 ± 0.3
T <sub>1/2</sub> (h)	2.9 ± 0.8	2.9 ± 0.7
(C <sub>100</sub> ) <sub>oral</sub> (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	2242 ± 920	2196 ± 977

AUC is een afkorting van Area Under the Curve en geeft de orale biobeschikbaarheid weer.

2.12. In een voor de prioriteitsdatum verschenen artikel van de hand van onder meer J.B. Dressmann met de titel "Absorption Potential: Estimating the Fraction Absorbed for Orally Administered Compounds" (hierna: "Dressmann") is een tabel opgenomen die toont dat de

absorptie (P) van aciclovir zeer laag is, in het bijzonder in verhouding tot de wateroplosbaarheid (Solubility) ervan die in vergelijking met de andere daar genoemde geneesmiddelen juist relatief hoog is. Uit de oplosbaarheid van 1,3 mg/ml volgt dat 325 mg aciclovir zal oplossen in 250 ml.

Table I.—Calculation of Absorption Potential for Representative Drugs

Drug	P	Solubility, mg/ml	Dose, mg	pK <sub>a</sub>	F <sub>inc</sub> (pH 6.5) <sup>a</sup>	AP	%ABS (range) <sup>a</sup>	Ref.
Acyclovir	0.018	1.3	200	9.5	1	-1.5	17 (12-23)	18
Chlorothalidate	0.84	0.4	250	8.7	0.8	-0.88	25 (10-40)	19
Griseofulvin	151	0.015	250	—	1	0.36	43 (26-61)	20
Hydrothorothiazide	0.85	0.8	25	8.8	0.95	0.7	47 (30-90)	21
Phenytoin	295	0.014	100	8.2	0.99	1.0	80 (60-100)	22
Prochlorone	28	0.236	30	—	1	1.9	59	23
Digoxin	98	0.024	0.25	—	1	3.13	>90	24

<sup>a</sup>%ABS = percentage of drug absorbed following an oral dose in human subjects.

2.13. Uit een artikel van T.A. Krenitsky et al uit 1984, getiteld "6-deoxyacyclovir: A xanthine oxidase-activated prodrug of acyclovir" (Proc. Natl. Acad.Sci.USA 81, 3209-3213 (1984), hierna: "Krenitsky") blijkt dat men destijds zocht naar een geschikte prodrug voor het toepassen van aciclovir ingegeven door de slechte absorptie na orale toediening:

"Its limited absorption in humans after oral administration prompted the search for prodrugs. A congener, referred to as 6-deoxyacyclovir [...], was synthesized and found to be 18 times more water soluble than was acyclovir. [...] Plasma levels of acyclovir peaked soon after ingestion of the prodrug, indicating rapid absorption and metabolic conversion." (p. 3209)

2.14. In Krenitsky wordt verslag gedaan van het onderzoek naar de verbinding 6-deoxyacyclovir, ook wel desciclovir genoemd. De conclusie van het artikel luidt: "It is apparent from these preliminary studies in rats and in human volunteers that 6-deoxyacyclovir is readily absorbed after oral administration and is extensively oxidized to acyclovir. This pharmacokinetic profile suggests that 6-deoxyacyclovir might be superior to acyclovir itself for oral administration." (p. 3212)

2.15. In een publicatie uit 1985 (De Clerq et al. "Recent trends and development in antiviral chemotherapy", Antiviral Research, Suppl. 1 (1985), 11-19) is te lezen: "6-Deoxyacyclovir One of the limitations of ACV is low oral absorption (only about 20 %) Upon oral administration, ACV may achieve plasma drug concentrations that are sufficient to block HSV, but not VZV replication. Consequently, oral ACV has not shown to be effective against VZV infections. The poor oral absorption of ACV can be overcome by using deoxy-ACV, a prodrug of ACV (3), which by itself is devoid of antiviral activity but very well absorbed orally and then converted by xanthine oxidase to ACV. Plasma ACV concentrations achieved with 50 mg deoxy-ACV are comparable to those produced by 400 mg ACV (4, 5). Whether deoxy-ACV will be safe and effective in the oral treatment of VZV infections remains to be established. 2'-O-glycylacyclovir Another limitation of ACV is its low solubility on water \*about 0.2 % at 25o C, which precludes the use of Acv as eye drops or intramuscular injections. This problem can be overcome by using glycyl-ACV, an aminoacyl-ester of ACV, which is almost equally active as ACV but about 30-fold more water-soluble (6, 7). Apparently, glycyl-ACV is readily hydrolyzed to release the parent compound." (p. 13-14)

2.16. In het artikel van P.J. Rees et al. ("A515U: a prodrug of acyclovir with increased oral bioavailability" *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1986) 18, Suppl. B, 215-222), waarin desciclovir wordt aangeduid als A515U, is te lezen:

*"The tolerance and pharmacokinetics of A515U, a xanthine oxidase-activated prodrug of acyclovir have been investigated in healthy volunteers and in two phase-I clinical studies in immunocompromised patients. In all cases the bioavailability of acyclovir following oral administration of A515U was substantially increased over that achieved in the same subject with oral acyclovir itself. Plasma acyclovir levels were similar to those previously attainable only with intravenous acyclovir. This increase in bioavailability may permit reductions in the frequency of administration and extend the range of herpes virus infections amenable to oral therapy."* (p. 215)

### 3. Het geschil

3.1. GSK vordert na eisvermeerdering - samengevat - primair een inbreukverbod tot 1 februari 2010, derhalve met inbegrip van een 'moratorium' na afloop van de geldigheidsduur van ABC 001 en subsidiair een inbreukverbod voor de resterende duur van ABC 001, met nevenvorderingen, waaronder opgave van omzet- en winstcijfers en een recall, een en ander op straffe van een dwangsom. Daarnaast vordert GSK vergoeding van de aankoopsom, vermeerderd met een boete, van elk inbreukmakend product dat zij op de Nederlandse markt aantreft na een periode van 14 dagen na betekening van het in deze zaak te wijzen vonnis, eveneens op straffe van een dwangsom. Tot slot vordert GSK veroordeling van Pharmachemie in de proceskosten conform 1019h Rv.

3.2. Pharmachemie voert verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

### 4. De beoordeling

#### Strijd met de ABC-Verordening

4.1. Pharmachemie betoogt dat ABC 001 is afgegeven in strijd met Verordening (EEG) 1768/92 van de Raad van 18 juni 1992 (thans: Verordening (EG) 469/2009 van 6 mei 2009) betreffende de invoering van een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen (hierna: "ABC-Verordening"). Het betoog komt neer op de stelling dat valaciclovir op zichzelf geen activiteit vertoont en om die reden niet kan gelden als werkzame stof in de zin van de ABC-Verordening. Geneesmiddelen die valaciclovir bevatten ontleen hun werking in de visie van Pharmachemie aan de aanwezigheid (op de plaats waar het middel uiteindelijk zijn werking heeft, in het lichaam van de patiënt dus) van aciclovir, de parent drug van de prodrug valaciclovir. De werkzame stof - en daarmee het product in de zin van artikel 1 sub b van de ABC-Verordening - is volgens Pharmachemie niet valaciclovir, maar aciclovir.

4.2. Pharmachemie stelt vervolgens dat, indien aciclovir het product in de zin van artikel 1 sub b van de ABC-Verordening is, ABC 001 nietig is omdat i) sprake is van een product (aciclovir) dat niet beschermd wordt door het ingeroepen basisoctrooi (EP065); en ii)

de vergunning op basis waarvan ABC 001 is aangevraagd niet de eerste vergunning is voor het in de handel brengen van het product aciclovir. Dat levert volgens haar strijd op met art. 3 sub a respectievelijk sub d van de ABC-Verordening.

4.3. Pharmachemie verwijst in dit verband naar een uitspraak van het [Europese Hof van Justitie \(zaak C-431/04, "MIT"\)](#), waarin het Hof vaststelt dat de uitdrukking „werkzame stof” weliswaar niet gedefinieerd wordt in de ABC-Verordening, maar dat

*"in deze zaak vaststaat dat de uitdrukking „werkzame stof” in de farmacologie gebruikelijke betekenis niet stoffen in de samenstelling van een geneesmiddel omvat die geen eigen werking uitoefenen op het organisme van mens of dier."* (r.o.18)

Verder overweegt het Hof in die uitspraak ook nog als volgt:

*"25 Gelet op het voorafgaande, moet worden vastgesteld dat een stof die geen eigen therapeutisch effect heeft en die ertoe dient om het geneesmiddel een bepaalde farmaceutische vorm te geven, niet valt onder het begrip werkzame stof, dat het op zijn beurt mogelijk maakt het begrip product te definiëren. 26 Een dergelijke stof kan in combinatie met een stof die zelf wel therapeutische effecten heeft, dus geen „samenstelling van werkzame stoffen” zijn in de zin van artikel 1, sub b, van verordening nr. 1768/92. 27 Dat de stof die geen eigen therapeutisch effect heeft, het mogelijk maakt het geneesmiddel een farmaceutische vorm te geven die noodzakelijk is voor de therapeutische werking van de stof met therapeutische effecten, doet aan deze uitlegging niet af."*

4.4. Ingevolge artikel 1, eerste lid, onder b, van de Verordening en artikel 8, eerste lid, aanhef en onder b, van de Verordening, in onderlinge samenhang bezien, is de omschrijving van de werkzame stof van het geneesmiddel in de handelsvergunning bepalend voor de vraag wat als product in de zin van de Verordening moet worden beschouwd. Dit is ook in overeenstemming met artikel 4 van de Verordening, waarin is bepaald dat de door het ABC verleende bescherming zich alleen uitstrekt tot het product waarvoor de handelsvergunning is afgegeven. In de door GSK ingeroepen handelsvergunning is in het hoofdstuk Samenvatting van de productkenmerken onder het kopje kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling, als werkzame stof aangeduid: valaciclovir. Deze stof dient in de onderhavige zaak voorshands oordelend derhalve te worden aangemerkt als "werkzame stof" en "product".

4.5. Naar voorlopig oordeel leiden de aangehaalde overwegingen in de [MIT-zaak](#) niet tot de conclusie dat aciclovir in de onderhavige zaak zou moeten worden aangemerkt als de "werkzame stof" en "product". In de [MIT-zaak](#) was sprake van een samenstelling bestaande uit een werkzame stof en een hulpstof zonder therapeutisch effect. In onderhavige zaak is echter geen sprake van een combinatie van stoffen, maar van een derivaat van een werkzame stof, waardoor een andere chemische verbinding ontstaat. De eigenschappen van een derivaat kunnen aanzienlijk afwijken van die van de werkzame stof en kunnen bijvoorbeeld, zoals ook in het

onderzoek naar aciclovir-derivaten is gebleken, toxisch zijn. Derhalve zijn voor registratie van dergelijke geneesmiddelen opnieuw klinische studies vereist. Aldus kan naar het voorlopig oordeel van de voorzieningenrechter een derivaat niet op één lijn worden gesteld met een samenstelling van een werkzame stof met een inerte hulpstof, waarop de overwegingen in de **MIT-zaak** betrekking hebben.

4.6. Niet bestreden is dat met orale toediening van valaciclovir therapeutische werking wordt verkregen en dat het bovendien een verbinding betreft die, in vergelijking met aciclovir, waarvan valaciclovir een derivaat is, een wezenlijke verbetering mogelijk maakt voor wat betreft werkzaamheid en toepasbaarheid, zowel ten aanzien van de te gebruiken toedieningsvormen als van de te behandelen aandoeningen. De voorzieningenrechter is daarom voorshands van oordeel dat valaciclovir, en niet aciclovir, moet worden aangemerkt als de werkzame stof – en daarmee het product in de zin van artikel 1 sub b ABCVerordening – welke stof wordt beschermd door het basisoctrooi EP 065.

#### **Geldigheid van het basisoctrooi**

4.7. Pharmachemie heeft daarnaast het verweer gevoerd dat EP 065 niet verleend had mogen worden, omdat de daarin onder bescherming gestelde uitvinding niet inventief zou zijn. Aan ABC 001 zou in dat geval geen geldig basisoctrooi ten grondslag liggen waarmee ABC 001 nietig zou zijn. Daartoe voert zij aan dat de gemiddelde vakman, uitgaande van Colla (en eveneens als hij EP 493 als uitgangspunt zou nemen) ten tijde van de prioriteitsdatum op een voor de hand liggende wijze tot de uitvinding zou zij gekomen. 4.8. Niet in geschil is dat het probleem waarvoor EP 065 een oplossing biedt is gelegen in de lage biobeschikbaarheid van aciclovir bij orale toediening daarvan.

4.9. Pharmachemie stelt dat de gemiddelde vakman ten tijde van de prioriteitsdatum bij het zoeken naar een verbetering van de orale biobeschikbaarheid van aciclovir, primair zou zoeken naar mogelijkheden om de wateroplosbaarheid van aciclovir te verbeteren. Volgens Pharmachemie zou de gemiddelde vakman dan Colla tot uitgangspunt nemen, waarin wordt beschreven dat reeds bekende aminozuuresters van aciclovir in een bepaalde tijd volledig gehydrolyseerd worden. Uit Colla zou de gemiddelde vakman evenwel afleiden dat die hydrolyse problematisch snel zou verlopen en daaruit concluderen dat de daarin genoemde aminozuuresters problematisch instabiel waren. Aldus zou de gemiddelde vakman op zoek gaan naar (chemisch) stabielere aminozuurderivaten van aciclovir, in het bijzonder uit de groep van de alifatische aminozuren die in natuurlijke eiwitten voorkomen omdat daarmee een minder groot risico van toxiciteit zou bestaan ten opzichte van synthetische aminozuren. Aldus zou de gemiddelde vakman zonder inventieve arbeid komen tot valaciclovir, aldus Pharmachemie.

4.10. De voorzieningenrechter is met GSK voorshands van oordeel dat Colla of EP 493 niet als de meest nabije stand van de techniek moet worden aangemerkt. De gemiddelde vakman zal immers inzien dat deze documenten zien op derivaten van aciclovir voor

toepassing in waterige oplossingen, met name in de vorm van oogdruppels en intramusculaire injecties, waarbij – naar de gemiddelde vakman weet – in het bijzonder de wateroplosbaarheid van belang is.

4.11. Het probleem waarvoor EP 065 een oplossing biedt ziet echter op orale toedieningsvormen, waar wateroplosbaarheid een (veel) minder cruciale rol speelt. Uit Dressmann weet de gemiddelde vakman dat 325 mg aciclovir oplost in 250 ml water. Naar GSK onweersproken heeft gesteld wordt bij orale toediening bij de mens 200-400 mg aciclovir gebruikt, zodat de lage orale biobeschikbaarheid niet primair kan worden toegeschreven aan de slechte wateroplosbaarheid. Dat vindt bevestiging in De Miranda en Blum waaruit blijkt dat de orale biobeschikbaarheid van aciclovir na inname van een tablet en na inname van eenzelfde hoeveelheid werkzame stof opgelost in water, bioequivalent is. In De Clerq wordt bovendien het probleem van de slechte orale biobeschikbaarheid direct in verband gebracht met de slechte absorptie van aciclovir, terwijl het probleem van de slechte wateroplosbaarheid alleen wordt genoemd als probleem voor toediening door middel van oogdruppels en intramusculaire injecties. Naar het voorlopig oordeel van de voorzieningenrechter zou de gemiddelde vakman op grond van deze publicaties – waarvan niet is bestreden dat deze op de prioriteitsdatum tot de algemene vak kennis van de gemiddelde vakman behoorden – de oorzaak van het probleem van de beperkte biobeschikbaarheid bij orale toediening veeleer zoeken in de slechte absorptie van aciclovir, een factor die bij waterige toedieningsvormen als oogdruppels en intramusculaire injecties geen rol speelt. De gemiddelde vakman zal de oplossing voor het probleem waarvoor hij zich gesteld ziet, daarom veeleer zoeken in verbetering van de absorptie van aciclovir en niet in verbetering van de wateroplosbaarheid ervan.

4.12. In Krenitsky en Rees wordt verslag gedaan van onderzoek dat is gedaan naar verbetering van de orale biobeschikbaarheid van aciclovir. Beide openbaren een derivaat van aciclovir dat een verbeterde biobeschikbaarheid van aciclovir laat zien bij orale toediening van een prodrug van aciclovir, aangeduid als desciclovir. De resultaten die Krenitsky en Rees laten zien geven de gemiddelde vakman voldoende aanleiding om op de daar ingeslagen weg voort te gaan en biedt daarom het meest veelbelovende uitgangspunt. Aldus dient naar voorlopig oordeel niet Colla of EP 493, maar Krenitsky of Rees te worden aangemerkt als meest nabije stand van de techniek.

4.13. In Krenitsky of Rees is geen aanwijzing te vinden die de gemiddelde vakman ertoe zou aanzetten te zoeken naar aminozuuresters van aciclovir. Integendeel: in Krenitsky wordt verwezen naar Colla en wordt de vakman geleerd dat de door Colla onderzochte aminozuuresters geen verbetering tonen wat betreft absorptie bij orale toediening:

*“Esterification of the hydroxyl Group of the (2-hydroxyethoxy)methyl moiety of acyclovir has been an approach taken by two separate laboratories. [...] Unfortunately, those esters that have been tested showed*

*no significant improvement in absorption after oral dosing” (Krenitsky, p. 3209)*

Weliswaar betroffen dat *unpublished results*, maar de stelling van Pharmachemie dat de gemiddelde vakman dit onderzoek dan zou overdoen wordt gepasseerd. Een gemiddelde vakman zou immers pas zelf aan een onderzoek beginnen indien hij een reasonable expectation of succes zou hebben. Pharmachemie heeft in het licht van de stellingen van GSK niet voldoende gemotiveerd gesteld waaraan de gemiddelde vakman die verwachting zou ontleen.

4.14. Ook in De Clerq wordt het door Colla onderzochte glycylic aciclovir genoemd en naar Colla verwezen uitsluitend als oplossing voor het probleem van de slechte wateroplosbaarheid die het gebruik van aciclovir in oogdruppels en intramusculaire injecties belemmert. Enige suggestie dat het gebruik van aminozuuresters ook een oplossing zou kunnen zijn voor de slechte absorptie na orale toediening is daarin niet te lezen. Voor dat probleem is ook in De Clerq juist desciclovir genoemd als veelbelovende prodrug. Een dergelijke aanwijzing is overigens naar voorlopig oordeel evenmin te vinden in Colla zelf, als de gemiddelde vakman die publicatie al zou raadplegen. In het licht van de stellingen van GSK heeft Pharmachemie onvoldoende onderbouwd dat de gemiddelde vakman uit Colla zou afleiden dat een probleem bestond met de chemische stabiliteit van de daar onderzochte aminozuuresters, en als dat al zou komen vast te staan dat hij op zoek zou gaan naar stabielere aminozuuresters, met name in het licht van het feit dat ten tijde van de prioriteitsdatum instabiliteit werd gezien als een algemene tekortkoming van aminozuuresters.

4.15. Uitgaande van het feit dat de gemiddelde vakman op basis van desciclovir of daaraan verwante derivaten zou zoeken naar een oplossing die verbeterde orale biobeschikbaarheid van aciclovir zou verschaffen, is de keuze om onderzoek te doen naar de geschiktheid van valaciclovir naar voorlopig oordeel op de prioriteitsdatum geen voor de hand liggende. Dat het door Krenitsky onderzochte en veelbelovend geachte derivaat desciclovir later, na de prioriteitsdatum, minder geschikt bleek te zijn dan aanvankelijk werd gedacht omdat het toxisch bleek, is in het kader van een oordeel over de inventiviteit van EP 065 niet van belang. Het gaat immers om de kennis die de gemiddelde vakman had ten tijde van de prioriteitsdatum. Hij had destijds geen aanwijzing dat zich bij het gebruik van desciclovir negatieve effecten zouden kunnen voordoen. Dat blijkt ook uit Rees, waar wordt vermeld: “A515U was very well tolerated with no significant clinical adverse events being attributed to the drug.”

4.16. De voorzieningenrechter stelt reeds op grond van het voorgaande vast dat voorshands moet worden geoordeeld dat het niet-inbreukverweer gebaseerd op gebrek aan inventiviteit van het basisoctrooi niet slaagt. De stelling van GSK dat de gemiddelde vakman op grond van zijn algemene vakkennis ten tijde van de prioriteitsdatum – te weten dat geladen moleculen, zoals die een aminogroep bevatten, niet goed worden geabsorbeerd – ervan zou uitgaan dat aminozuuresters

per definitie ongeschikt zouden zijn om de absorptie van aciclovir te verbeteren, en ook om die reden niet zonder inventieve arbeid tot de uitvinding zou zijn gekomen, behoeft in het licht van het voorgaande geen bespreking.

4.17. Voorgaande overwegingen brengen de voorzieningenrechter tot de conclusie dat het niet aannemelijk moet worden geacht dat ABC 001 in een bodemprocedure zal worden vernietigd op een van de door Pharmachemie aangevoerde gronden. Aldus dient voorshands van de geldigheid van ABC 001 te worden uitgegaan. Nu Pharmachemie geen (andere) nietinbreukargumenten naar voren heeft gebracht, staat de inbreuk op ABC 001 naar voorlopig oordeel vast. Het gevorderde inbreukverbod zal dan ook worden toegevoegd.

#### **Moratorium**

4.18. Het door GSK gevorderde moratorium zal worden afgewezen, nu door GSK onvoldoende is onderbouwd dat Pharmachemie ten gevolge van de door haar gepleegde inbreuk op ABC 001 – ook na het in dit vonnis op te leggen verbod en recall bevel – een voorsprong zou hebben op grond waarvan zij na expiratie van ABC 001 (zes weken) eerder op de markt zou kunnen komen met haar generieke geneesmiddel dan zonder deze inbreuk het geval zou zijn geweest.

#### **Nevenvorderingen**

4.19. De voorzieningenrechter is van oordeel dat GSK voldoende gemotiveerd heeft gesteld een gerechtvaardigd belang te hebben bij de door haar gevorderde recall van de inbreukmakende producten. Zolang de producten van Pharmachemie op de markt kunnen komen bestaat immers het gevaar van inbreuk op ABC 001 en GSK heeft een spoedeisend belang dat aan die onrechtmatige toestand een einde wordt gemaakt. De door GSK gevorderde recall zal daarom worden toegevoegd, evenals de gevorderde toezending van kopieën van de verzonden brieven met lijst van geadresseerden en adresgegevens, zoals hierna in het dictum verwoord. De stelling van Pharmachemie dat GSK geen belang zou hebben bij vermelding in de aan de afnemers van Pharmachemie te verzenden brief dat het in voorraad houden en verkopen van generiek valaciclovir inbreukmakend is wordt verworpen. Die passage draagt eraan bij dat afnemers eerder aan het recallverzoek zullen voldoen, zodat zoveel mogelijk een einde wordt gemaakt aan een onrechtmatige toestand.

4.20. Zonder nadere motivering, die achterwege is gebleven, valt niet in te zien waarom GSK een spoedeisend belang zou hebben bij opgave van omzet- en winstcijfers en afgifte van de inbreukmakende inrichtingen en vernietiging daarvan. De daartoe strekkende vordering zal daarom worden afgewezen.

4.21. De vordering van GSK die ziet op vergoeding van de aankoopssom, vermeerderd met een boete, van elk inbreukmakend product dat GSK na een periode van twee weken na betekening van dit vonnis op de Nederlandse markt aantreft, dient te worden afgewezen. GSK heeft niet gesteld en ook valt niet aanstonds in te zien op grond waarvan Pharmachemie aansprakelijk zou kunnen worden gehouden voor ieder inbreukmakend

product dat eiseressen op de Nederlandse markt aantreffen. Voor toewijzing van die vordering naast het reeds aan Pharmachemie opgelegde inbreukverbod ziet de voorzieningenrechter daarom geen aanleiding.

4.22. Tegen de gevorderde dwangsommen is geen verweer gevoerd zodat deze vordering toewijsbaar is. Wel zal de voorzieningenrechter bepalen dat de dwangsommen vatbaar zullen zijn voor matiging door de rechter, een en ander zoals hierna verwoord.

#### **Proceskosten**

4.23. Pharmachemie zal als de in het ongelijk gestelde partij in de proceskosten worden veroordeeld. Partijen zijn overeengekomen dat de redelijke en evenredige kosten over en weer dienen te worden begroot op € 150.000, zodat de proceskosten op dat bedrag zullen worden gesteld.

#### **5. De beslissing**

De voorzieningenrechter

5.1. verbiedt Pharmachemie met onmiddellijke ingang na betekening van dit vonnis in Nederland inbreuk te maken op ABC 960001;

5.2. beveelt Pharmachemie binnen 7 dagen na betekening van dit vonnis al haar in Nederland gevestigde afnemers schriftelijk te verzoeken de inbreukmakende generieke geneesmiddelen binnen twee weken te retourneren met het aanbod de factuurprijs en transportkosten te vergoeden, met gebruikmaking van uitsluitend de volgende tekst en zonder aanbiedingsbrief:

*Geachte [naam koper]*

*Enige tijd geleden hebben wij u het generieke geneesmiddel valaciclovir geleverd. Bij vonnis van 8 september 2009 heeft de voorzieningenrechter van de rechtbank te 's-Gravenhage geoordeeld dat het vervaardigen, in voorraad houden, aanbieden, verkopen en/of leveren van dat generieke geneesmiddel inbreuk maakt op de rechten van Glaxo SmithKline uit hoofde van het Aanvullende Beschermingscertificaat 960001. Wij verzoeken u de aan u geleverde generieke geneesmiddelen valaciclovir voor zover u deze nog in voorraad heeft, binnen 14 dagen na dagtekening van deze brief aan ons te retourneren. Uiteraard zullen wij de door u betaalde prijs evenals de transportkosten vergoeden. Voor de goede orde maken wij melding van het feit dat u, door het in voorraad houden, het aanbieden en/of het verkopen van generieke valaciclovir, inbreuk maakt op de rechten van Glaxo SmithKline uit hoofde van het Aanvullende Beschermingscertificaat 960001.*

onder gelijktijdige toezending van kopieën van deze brief alsmede een lijst van geadresseerden met volledige adresgegevens aan de raadsliden van GSK;

5.3. beveelt Pharmachemie aan GSK een dwangsom van € 20.000,- te betalen voor elke dag of gedeelte daarvan waarop of, zulks ter keuze van GSK, per inbreukmakend product waarmee Pharmachemie het hiervoor onder 5.1 gegeven verbod en/of het onder 5.2 gegeven bevel niet volledig of niet deugdelijk is nagekomen;

5.4. bepaalt dat de in 5.3. bedoelde dwangsom vatbaar zal zijn voor matiging door de rechter, voor zover

handhaving daarvan naar maatstaven van redelijkheid en billijkheid onaanvaardbaar zou zijn, in aanmerking genomen de mate waarin aan het vonnis is voldaan, de ernst van de overtreding en de mate van verwijtbaarheid van de overtreding;

5.5. veroordeelt Pharmachemie in de proceskosten, aan de zijde van GSK tot op heden begroot op €150.000,-,

5.6. verklaart dit vonnis tot zover uitvoerbaar bij voorraad;

5.7. bepaalt de termijn bedoeld in artikel 1019i Rv op zes maanden;

5.8. wijst af het meer of anders gevorderde.

Dit vonnis is gewezen door mr. R Kalden en in het openbaar uitgesproken op 8 september 2009 in aanwezigheid van de griffier mr. R.P. Soullié.

---