

vonnis

RECHTBANK DEN HAAG

Team Handel - voorzieningenrechter

Zaaknummer / rolnummer: C/09/653142 / KG ZA 23-730

Vonnis in kort geding van 3 oktober 2023

in de zaak van

1. de rechtspersoon naar buitenlands recht
GRÜNENTHAL GMBH,
te Aachen, Duitsland,
2. **GRÜNENTHAL B.V.**,
te Bunnik,
eiseressen,
advocaat: mr. R.M. Kleemans te Amsterdam,

tegen

1. **TEVA B.V.**,
2. **TEVA NEDERLAND B.V.**,
3. **PHARMACHEMIE B.V.**,
allen te Haarlem,
gedaagden,
advocaat: mr. A.A.A.C.M. van Oorschot te Amsterdam.

Eiseressen zullen hierna gezamenlijk Grünenthal (vrouwelijk enkelvoud) genoemd worden en afzonderlijk Grünenthal GmbH en Grünenthal B.V. Gedaagden zullen hierna gezamenlijk Teva c.s. (vrouwelijk enkelvoud) genoemd worden en afzonderlijk Teva B.V., Teva Nederland en Pharmachemie.

De zaak is voor Grünenthal inhoudelijk behandeld door mr. Kleemans voornoemd, mr. A.H. van Duijn, advocaat te Amsterdam, en dr. M. Klok, octrooigemachtigde, en voor Teva c.s. door mr. Van Oorschot voornoemd, mrs. O.P. Swens, S. Moonen en M. Hendriks, advocaten te Amsterdam, en drs. J.J.M. Verbart, octrooigemachtigde.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:
- het tussenvonnissen van 13 september 2023 waarin de voorzieningenrechter heeft beslist op de incidentele vorderingen ex art. 223 Rv¹ (hierna: het tussenvonnissen) en Teva c.s. heeft bevolen om Testosteron Teva met onmiddellijke ingang en in ieder geval voor 17:00 uur op 13 september 2023 te (doen) verwijderen uit de G-Standaard van oktober 2023, op straffe van verbeurte van een dwangsom;

¹ Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering

- de e-mail van 12 september 2023 van Grünenthal aan de rechtbank (ingezonden met instemming van Teva c.s.) met als bijlage de akte van gedeeltelijke afstand conform artikel 63 ROW² die Grünenthal op 12 september 2023 (na de mondelinge behandeling) aan het Octrooiencentrum Nederland (hierna: OCNL) heeft toegezonden, met het verzoek om de bijgevoegde beperkte conclusies met spoed in het octrooiregister in te schrijven.

2. De feiten

2.1. Grünenthal maakt onderdeel uit van de Grünenthal-groep, een Duitse farmaceutische onderneming die zich bezighoudt met de ontwikkeling en productie van geneesmiddelen, waaronder een geneesmiddel dat onder de merknaam Nebido wordt verhandeld. Nebido is ontwikkeld door Bayer AG en de productie en verkoop daarvan is in 2022 overgenomen door Grünenthal GmbH. Grünenthal B.V. is houdster van de Nederlandse handelsvergunning voor Nebido.

2.2. Nebido is een geneesmiddel met testosteronundecanoaat als actieve stof en wordt gebruikt ter behandeling van een langdurig testosterontekort bij mannen (hypogonadisme). Het wordt (na een opstartfase) eens per 10 tot 14 weken via intramusculaire injectie (hierna: IM) toegediend. De actieve stof, testosteronundecanoaat (hierna: TU), is een testosteronester. Deze chemische verbinding wordt in het lichaam omgezet in testosteron en een bijproduct. Nebido wordt blijkens de Samenvatting van de Productkenmerken (hierna SmPC) aangeboden in een ampul/injectieflacon die 4 ml oplossing bevat met daarin 1000 mg TU (250 mg/ml) opgelost in een drager van ricinusolie (in het Engels ‘*castor oil*’) en het co-oplosmiddel benzylbenzoaat (hierna: BzBzo). Het geneesmiddel bevat 2000 mg BzBzo in totaal, dus 500 mg/ml.

2.3. Europees octrooi EP 1 457 208 B9 (hierna: EP 208 of het octrooi, waarvan de B1 tekst (korte tijd na verlening is verbeterd) voor “*Methods and pharmaceutical compositions for reliable achievement of acceptable serum testosterone levels*” is aan (een rechtsvoorganger van) Bayer AG verleend op 16 augustus 2006 voor onder meer Nederland op een aanvraag van 15 maart 2004, onder inroeping van prioriteit van de Deense aanvraag DK 200300399 van 14 maart 2003. Bayer AG heeft het octrooi in juli 2022 overgedragen aan Grünenthal GmbH, die sinds 10 februari 2023 in het register van OCNL geregistreerd staat als houdster van het Nederlandse deel van EP 208. Het octrooi expireert op 14 maart 2024.

2.4. EP 208 (zoals verleend) omvat 17 conclusies: conclusie 1 en 7 zijn onafhankelijke formuleringsconclusies en conclusies 9 en 12 zijn onafhankelijke gebruiksconclusies, waarin de samenstelling van conclusie 1 wordt herhaald. Conclusies 2 t/m 6, 8 en 10, 11 en 13 t/m 17 zijn afhankelijke conclusies. De conclusies luiden in de oorspronkelijke Engelse taal als volgt:

1. A composition formulated for intramuscular injection comprising a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates; and a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent.

² Rijksoctrooiwet

2. The composition according to claim 1, wherein the testosterone ester is testosterone undecanoate.
3. The composition according to claim 2, wherein the testosterone undecanoate is in a dose of 150 to 500 mg per ml.
4. The composition according to any of the preceding claims, wherein the vehicle comprises the castor oil in a concentration of 25-40 vol%.
5. The composition according to any of claims 1-3, wherein the co-solvent is in an amount ranging from 55 to 65 vol% of the vehicle.
6. The composition according to any one of the preceding claims, wherein the co-solvent is benzyl benzoate.
7. A pharmaceutical formulation containing J.000 mg testosterone undecanoate in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume.
8. Use of a composition as defined in any one of claims 1-6 or a pharmaceutical formulation as defined in claim 7 in male contraception.
9. Use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates for the preparation of a medicament for treating primary and secondary hypogonadism in a man, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent.
10. The use according to claim 9, wherein said primary hypogonadism is derived from testicular failure selected from the group consisting of cryptorchidism, bilateral testicular torsion, orchitis, orchidectomy, Klinefelter syndrome, chemotherapy and toxic damage from alcohol or heavy metals.
11. The use according to claim 9, wherein said secondary hypogonadism is derived from idiopathic gonadotropin releasing hormone (GnRH) deficiency or pituitary-hypothalamic injury caused by tumours, trauma or radiation.
12. Use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates for the preparation of a medicament for treating diseases and symptoms associated with deficient levels of testosterone in a man who is in therapy with a progestin or a gonadotropin suppressive agent, said medicament is in a form for intramuscular injection and comprises a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent.
13. The use according to claim 10, wherein said deficient levels of testosterone in a man is such that the concentration of testosterone in serum is less than 10 nmol/l.
14. The use according to claims 8-13, wherein the testosterone ester is testosterone undecanoate.
15. The use according to any of claims 8 to 14, wherein said medicament comprises said testosterone ester in a 6-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 9-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 10-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 11-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 12-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 13-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 14-week dose of 500 to 2000 mg, a 15-week dose of 500 to 2000 mg or a 16-week dose of 500 mg to 2000 mg.
16. The use according to claim 15, wherein said 6-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- and 16-week dose is of 750 mg to 1500 mg.
17. The use according to any of claims 8 to 16, wherein the co-solvent is benzyl benzoate.

2.5. De onbestreden Nederlandse vertaling van deze conclusies luidt:

1. Samenstelling geformuleerd voor intramusculaire injectie, omvattende een testosteronester gekozen uit de groep esters bestaande uit onvertakte en vertakte nonanoaten, decanoaten, undecanoaten, dodecanoaten, tridecanoaten, tetradecanoaten en pentadecanoaten; en een drager die ricinusolie in een concentratie van 25-45 volumeprocent en een co-oplosmiddel omvat.

2. Samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de testosteronester testosteronundecanoaat is.
3. Samenstelling volgens conclusie 2, waarbij de dosis testosteronundecanoaat 150 tot 500 mg per ml is.
4. Samenstelling volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij de drager ricinusolie bevat in een concentratie van 25-40 volumeprocent.
5. Samenstelling volgens een van de conclusies 1-3, waarbij de hoeveelheid co-oplosmiddel varieert tussen 55 en 65 volumeprocent van de drager.
6. Samenstelling volgens een van de voorgaande conclusies, waarbij het co-oplosmiddel benzylbenzoaat is.
7. Een farmaceutische formulering die 1000 mg testosteronundecanoaat bevat in een drager van 4 ml van een mengsel van ricinusolie en benzylbenzoaat in een volumeverhouding van 1:1,7.
8. Gebruik van een samenstelling zoals beschreven in een van de conclusies 1-6 of een farmaceutische formulering zoals beschreven in conclusie 7 in mannelijke anticonceptie.
9. Gebruik van een testosteronester gekozen uit de groep esters bestaande uit onvertakte en vertakte nonanoaten, decanoaten, undecanoaten, dodecanoaten, tridecanoaten, tetradecanoaten en pentadecanoaten voor de bereiding van een medicijn voor de behandeling van primair en secundair hypogonadisme in een man, waarbij het medicijn in een vorm is voor intramusculaire injectie en een drager omvat, die ricinusolie in een concentratie van 25-45 volumeprocent en een co-oplosmiddel omvat.
10. Gebruik volgens conclusie 9, waarin het hypogonadisme ontstaan is uit falen van de teelballen gekozen uit de groep bestaande uit cryptorchidisme, bilaterale testiculaire torsie, teelbalontsteking, orchiëctomie, syndroom van Klinefelter, chemotherapie of toxisch letsel door alcohol of zware metalen,
11. Gebruik volgens conclusie 9, waarin het hypogonadisme ontstaan is uit idiopathisch tekort aan gonadotrofine-stimulerend hormoon (GnRH) of letsel aan de hypofyse door tumoren, verwonding of straling.
12. Gebruik van een testosteronester gekozen uit de groep esters bestaan uit onvertakte en vertakte nonanoaten, decanoaten, undecanoaten, dodecanoaten, tridecanoaten, tetradecanoaten en pentadecanoaten voor de bereiding van een medicijn voor de behandeling van ziektes en symptomen die gepaard gaan met verlaagde testosterongehalten in een man die in behandeling is met een progestativum of een gonadotrofine-onderdrukkend middel, waarbij het medicijn in een vorm is voor intramusculaire injectie en een drager omvat, die ricinusolie in een concentratie van 25-45 volumeprocent en een co-oplosmiddel omvat.
13. Gebruik volgens conclusie 10, waarbij het verlaagde testosterongehalte in een man dusdanig is dat het testosterongehalte in serum lager is dan 10 nmo1/l.
14. Gebruik volgens een der conclusies 8-13, waarbij de testosteronester testosterundecanoaat is.
15. Gebruik volgens een van de conclusies 8-14, waarbij het medicijn de testosteronester omvat in een 6-wekelijkse dosis van 500 tot 2000 mg, een 9-wekelijkse dosis van 500 tot 2000 mg, een 10-wekelijkse dosis van 500 tot 2000 mg, een 11-wekelijkse dosis van 500 tot 2000 mg, een 12-wekelijkse dosis van 500 tot 2000 mg, een 13-wekelijkse dosis van 500 tot 2000 mg, een 14-wekelijkse dosis van 500 tot 2000 mg, een 15-wekelijkse dosis van 500 tot 2000 mg of een 16-wekelijkse dosis van 500 tot 2000 mg.
16. Gebruik volgens conclusie 15, waarbij de 6-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15- en 16-wekelijkse doses 750 tot 1500 mg zijn.
17. Gebruik volgens een van de conclusies 8-16, waarbij het co-oplosmiddel benzylbenzoaat is.

2.6. In de beschrijving van EP 208 is – voor zover hier van belang – het volgende opgenomen:

FIELD OF INVENTION

[0001] The present invention relates to the field of pharmaceutical formulation science as well as the field of therapeutic applications of hormones in hormone replacement therapy in men and in male

contraception. In particular, the invention relates to compositions of testosterone esters in castor oil that upon intramuscular injection provides reliable physiological acceptable serum testosterone levels for a prolonged period.

BACKGROUND

(...)

[0003] Male hypogonadism is characterised by a deficiency of endogenous testosterone production resulting in abnormally low levels of circulating testosterone, i.e. serum testosterone levels below 10 nmol/l.

(...)

[0005] The clinical picture of hypogonadal adult men varies a lot. For example, testosterone deficiency is accompanied by symptoms of different severity, including sexual dysfunction, reduced muscle mass and muscle strength, depressed mood and osteoporosis.

[0006] Current standard therapies aims at restoring physiologically relevant levels of testosterone in serum, which applies to concentrations of about 12 nmol to about 36 nmol. Intramuscular injection of testosterone esters, such as testosterone enanthate or testosterone cypionate, administered every two to three weeks, still represents the standard of testosterone replacement therapy in most countries of the world. Apart from the inconvenience of frequent visits to the doctor's office, the patients complain about variations in well-being due to short-term fluctuations of serum testosterone levels resulting from the pharmacokinetic profile after intramuscular injection of for example testosterone enanthate.

[0007] Recently, the use of testosterone esters with longer aliphatic chain length and/or higher hydrophobicity, such as testosterone undecanoate, has become interesting in terms of prolonging the interval between injections. Longer intervals between injections are advantageous from a patient's point of view.

[0008] For example Zhang G et al, 1998, report the injection of compositions comprising testosterone undecanoate in a concentration of 250 mg in 2 ml tea seed oil so as to administer a dose of 500 mg or 1000 mg of testosterone undecanoate (*Zhang G et al., A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men. J. Andrology, vol 19, No 6, 1998*). Zhang et al, 1999, relates to injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive (*Zhang et al, J clin Endocrin & metabolism, 1999, vol 84, no 10, p 3642-3646*).

[0009] Furthermore, Behre et al, 1999, relates to testosterone undecanoate preparations for testosterone replacement therapy such as testosterone undecanoate 125 mg/ml in teaseed oil and testosterone undecanoate 250 mg/ml in castor oil (*Behre et al, Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. European J endocrin, 1999, 140, p 414-419*).

[0010] Intramuscular injections of 250 mg testosterone undecanoate and 200 mg MPA every month have been suggested for male contraception (*Chen Zhao-dian et al, clinical study of testosterone undecanoate compound on male contraception. J Clin androl, 1986, vol 1, issue 1, abstract*).

[0011] Wang Lie-zhen et al. report testosterone replacement therapy using monthly intramuscular injections of 250 mg testosterone undecanoate (*Wang Lie-zhen et al. The therapeutic effect of domestically produced testosterone undecanoate in Klinefelter syndrome. New Drugs Market 8: 28-32, 1991*).

[0012] WO 95/12383 (Chinese application) relates to injectable compositions of testosterone undecanoate in vegetable oils selected from tea seed oil, sesame oil, arachis oil, olives oil and soyabean oil. The oil is optionally in admixture with benzyl benzoate. The compositions are injected monthly when applied for male contraception and substitution therapy.

[0013] US 4 212 863 Is a patent which relates to a lipid formulation of steroids for oral or parenteral administration various oil carriers, optionally including benzyl benzoate, which is said to lower the viscosity of the lipid carrier and/or enhance the solubility.

[0014] Eckardstein and Niesclag, 2002, report the treatment of hypogonadal men with testosterone undecanoate, wherein physiological relevant levels of testosterone may be achieved for an extended period of time upon initially injecting testosterone undecanoate four times in intervals of 6-weeks followed by subsequent injections of longer intervals (*Eckardstein and Niesclag, treatment of male*

hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks, J Andrology, vol 23, no 3, 2002)

[0015] However, it is well known that therapies with testosterone esters, such as testosterone undecanoate, still need to be improved in terms of achieving reliable serum testosterone levels in the physiologically acceptable range for a prolonged period of time. There is a need of providing reliable standard regimens acceptable for a broad population of men in need thereof, preferably regimens without the need of occasional control of serum testosterone levels, and regimens wherein steady state conditions are achieved within a shorter time period.

SUMMARY OF INVENTION

[0016] The present invention relates to injectable compositions comprising long-term acting testosterone esters for use in testosterone replacement therapy. Upon injecting the compositions, physiologically normal levels of testosterone in serum are reached within a short time period. Furthermore, the physiologically normal serum levels of testosterone are maintained for an extended period of time, without showing fluctuations in the hypogonadal range. The compositions are chemically stable with respect to the testosterone ester as well as physically stable with respect to the vehicle for a prolonged time.

[0017] Therefore, in a first aspect the present invention relates to a composition intended for injectable administration, such as by intramuscular injections, the composition comprises a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates preferably testosterone undecanoate; and a vehicle, which comprises castor oil and a co-solvent.

[0018] Furthermore, in a second aspect the invention relates to a method of treating diseases and symptoms associated with deficient endogenous levels of testosterone in a man. For example methods of treating primary and secondary hypogonadism; hypophyseal diseases; symptoms of sexual dysfunction; symptoms of reduced muscle mass and muscle strength; symptoms of depressed mood; or symptoms of osteoporosis. The method comprises administering by injection a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates, such as testosterone undecanoate, according to a particular scheme comprising:

- i) an initial phase of 2 to 4 injecting a dose of said testosterone ester with an interval of 4 to 8 weeks between each administration, each dose is in an amount therapeutically equivalent to a dose of testosterone undecanoate of between 500 mg and 2000 mg; followed by
- ii) a maintenance phase of subsequent injecting a dose of said testosterone ester with an interval of at least 9 weeks between each subsequent administration, each dose is in an amount therapeutically equivalent to a dose of testosterone undecanoate of between 500 mg and 2000 mg.

(...)

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0021] The present inventors provide, herein, standard methods resulting in superior pharmacokinetic profiles of testosterone in vivo. Physiologically normal serum levels of testosterone are achieved quickly after initiating the therapy with the testosterone preparations of the invention and reliable testosterone serum levels within the normal physiological range is maintained for an extended period of time. Advantageously, the standard methods reported herein, allows for significant prolonged intervals between injections, and the serum testosterone levels may not necessarily need to be controlled.

(...)

[0025] The present inventors have recognised that an effective depot effect in vivo of testosterone esters, such as testosterone undecanoate, is achieved when injecting the testosterone esters intramuscularly in a vehicle comprising castor oil and a suitable co-solvent. The co-solvent may lower the viscosity of the castor oil and then solve the problem with high viscosity of the castor oil

when being injected. On the other hand, the co-solvent may increase the diffusion rate of the testosterone ester, resulting in a lower depot effect following intramuscular injection.

(...)

[0029] As stated, the co-solvent of the vehicle is, at least in part, an essential element of the compositions of the invention. Such co-solvents may in general be defined by its capability of reducing the viscosity of castor oil, as determined by a Höppler viscosimeter.

(...)

[0038] The solubility of the testosterone esters may be affected upon adding a co-solvent to the castor oil vehicle. Probably the solubility may be improved. Thus, in some embodiments, the testosterone ester is completely dissolved in the composition, and in other embodiments the testosterone ester is partly dispersed in the composition. Preferably, the testosterone esters are fully dissolved in the vehicle. That is to say that no particles of testosterone may be detected by X-ray diffraction analysis.

(...)

[0040] The present invention provides compositions, wherein the co-solvent is present in the vehicle at concentrations ranging from 10 to 90 vol%. Preferably, the concentration of the co-solvent in the vehicle ranges between 15 to 85 vol%, more preferably between 20 to 80 vol%, such as between 45 to 85 vol% or 55 to 85 vol%.

(...)

[0042] It should be understood that intentionally the composition should not comprise another plant oil, such as for example tea seed oil. That is to say that castor oil is the only plant oil present in the composition or that castor oil makes up at least 50% by volume of the total content of the plant oil in the vehicle, such as at least 60%, 70%, 80% or 90% by volume.

(...)

[0046] In order for using single injections and low injections volumes, the concentration of the testosterone esters in the compositions need to be relatively high. Thus, a testosterone ester, such as testosterone undecanoate is in a concentration of 100 mg to 1000 mg per mL of the vehicle. In still interesting embodiments, the testosterone ester, such as testosterone undecanoate, is in a concentration of 130 to 750 mg per mL of the vehicle, more preferably of 150 to 500 mg per mL, most preferably of 175 to 400 mg per mL, such as about 250 mg/mL of the vehicle.

[0047] In order for using single injections and low injections volumes, the concentration of the testosterone esters in the compositions need to be relatively high. Thus, a testosterone ester, such as testosterone undecanoate is in a concentration of 100 mg to 1000 mg per mL of the vehicle. In still interesting embodiments, the testosterone ester, such as testosterone undecanoate, is in a concentration of 130 to 750 mg per mL of the vehicle, more preferably of 150 to 500 mg per mL, most preferably of 175 to 400 mg per mL, such as about 250 mg/mL of the vehicle.

(...)

[0061] The present inventors provide herein evidence for that upon applying a first injection interval of 6 weeks (injection of a first dose followed by a second dose 6 weeks after the first injection), the time until steady-state conditions is shortened. Thus, a maintenance phase may start already after 6 weeks of therapy. As further shown herein, the subsequent injection of testosterone undecanoate can be conducted using intervals of 10 weeks or 12 weeks between injections so as to achieve serum testosterone levels remaining well within the normal range of 10 to 35 nmol/l throughout the entire period between injections. Thus, an injection scheme resulting in reliable serum testosterone levels ranging from 10-35 nmol/L has been found.

[0062] The pharmacokinetic profile of the composition of the invention allows for extended periods between injections when steady state conditions is first achieved. Thus, in preferred embodiments of the invention, the maintenance phase comprises that the subsequent injections are conducted with an interval of 10 weeks between subsequent injections, preferably with an interval of 11 weeks, such as intervals of 12, 13, 14, 15 and 16 weeks between subsequent injections of the compositions of the invention.

[0063] The actual dose of testosterone ester being injected will also modify the depot effect of the compositions of the invention. Therefore, in suitable embodiments of the invention, the injected single dose of said testosterone ester is in an amount therapeutically equivalent to a single dose of testosterone undecanoate of between 750 to 1500 mg. Preferably, 1000 mg of testosterone

undecanoate is injected as a single dose or any therapeutically equivalent dose of another testosterone undecanoate of the invention.

(...)

Example 2

[0081] The therapeutic efficacy and safety of a formulation containing testosterone undecanoate 1000 mg in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume has been investigated in hypogonadal men. The formulation (4 mL, 1000 mg of testosterone undecanoate) was injected intramuscularly to the hypogonadal men according to the following scheme:

- initial phase comprising 4 injections of the formulation with intervals of 6 weeks between the injections.
- maintenance phase comprising injecting the formulation in intervals of 10 or 12 weeks between injections.

(...)

[0084] The results of this study allow for the following conclusion: Treatment with only 4 TU doses of 1000 mg i.m. per year was sufficient to restore physiological serum T levels in all 36 patients over most of the measurement times. This demonstrates that an injection interval of 12 weeks is adequate for most of the patients.

Example 3

Pharmacokinetic profile of compositions of the invention:

[0085] The pharmacokinetic profile of a formulation containing testosterone undecanoate (TU) 1000 mg in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume was tested in hypogonadal men (having testosterone levels in serum of less than 10 nmol/l). An initial phase of two first intramuscularly injections of 1000 mg TU with 6-weeks interval between the two injections, followed by a maintenance phase of subsequent 3 intramuscularly injections of 1000 mg TU separated by an interval of 10 weeks between each of the injections. Then 1000 mg of testosterone undecanoate (TU) was intramuscularly injected every 12 weeks. 5 treatment periods were provided with an interval of 12 weeks between each injection.

[0086] The result from this study shows (see figure 1) that the treatment scheme resulted in testosterone levels (total levels) wherein the maximal and minimal levels are within the physiological acceptable range and no accumulation of testosterone is seen over time. Furthermore, the minimum testosterone levels (total levels) after 12 weeks do not fall below the lowest acceptable concentration of testosterone of about 10 nmol. The same was shown to apply for a treatment period of 14 weeks upon extrapolating the serum levels of testosterone. The study also demonstrated that injection of 1000 mg of TU in the above-mentioned formulation in intervals of 12 weeks between injections was efficient over a period of 14 weeks.

Example 4

[0087] Comparison of initial phases with 6 weeks between injections and 10 weeks between injections.

[0088] The pharmacokinetic profile of a formulation containing testosterone undecanoate (TU) 1000 mg in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume was tested using two different regimens in hypogonadal men.

[0089] In regimen A, an initial phase of two first intramuscularly injections of 1000 mg TU with mean of 9.2-weeks (64.4 days) interval between the two injections, followed by a maintenance phase of subsequent intramuscularly injections of 1000 mg TU separated by an interval of a mean of 10.2 weeks (76.2 days) after second injection.

(...)

[0093] It appears that regimens including long-term intervals between injections, both with respect to the initial phase and maintenance phase, do not result in the sufficient levels of testosterone above 10

nmol over the entire period and up to the following injection (Regimen A). However, upon decreasing the interval between injections in the initial phase to 6 weeks, a reliable regimen is achieved, wherein sufficient testosterone levels are reinstated very fast and remains at levels above 10 nmol/l.

2.7. In deze Nederlandse procedure beroept Grünenthal zich op conclusies die aanzienlijk beperkt zijn ten opzichte van de conclusies zoals verleend. De beperkte conclusies luiden in de oorspronkelijke Engelse taal als volgt:

1. A composition formulated for intramuscular injection as one single dose, said composition comprising 750 mg to 1500 mg testosterone undecanoate; and a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent in an amount ranging from 55 to 65 vol% of the vehicle, wherein the co-solvent is benzylbenzoate.
2. The composition according to any of the preceding claims, wherein the vehicle comprises castor oil in a concentration of 25-40 vol%.
3. A pharmaceutical formulation containing 1000 mg testosterone undecanoate in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume.
4. Use of a composition as defined in any one of claims 1-2 in male contraception.
5. Use of testosterone undecanoate for the preparation of a medicament for treating primary and secondary hypogonadism in a man, said medicament is in a form for intramuscular injection as one single dose, and said medicament comprising 750 mg to 1500 mg testosterone undecanoate and comprising a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent in an amount ranging from 55 to 65 vol% of the vehicle, wherein the co-solvent is benzyl benzoate, and wherein said treating comprises
 - i) an initial phase of 2 or 3 injections of a single dose of said testosterone undecanoate with an interval of 4 to 8 weeks between each injection; followed by
 - ii) a maintenance phase comprising subsequent injections of a single dose of said testosterone undecanoate with an interval of at least 9 weeks between each subsequent injection.
6. The use according to claim 5, wherein said primary hypogonadism is derived from testicular failure selected from the group consisting of cryptorchidism, bilateral testicular torsion, orchitis, orchidectomy, Klinefelter syndrome, chemotherapy and toxic damage from alcohol or heavy metals.
7. The use according to claim 5, wherein said secondary hypogonadism is derived from idiopathic gonadotropin releasing hormone (GnRH) deficiency or pituitary-hypothalamic injury caused by tumours, trauma or radiation.
8. Use of testosterone undecanoate for the preparation of a medicament for treating diseases and symptoms associated with deficient levels of testosterone in a man who is in therapy with a progestin or a gonadotropin suppressive agent, said medicament is in a form for intramuscular injection as one single dose, and said medicament comprising 750 mg to 1500 mg testosterone undecanoate, and comprising a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent in an amount ranging from 55 to 65 vol% of the vehicle, wherein the co-solvent is benzyl benzoate, wherein said treating comprises
 - i) an initial phase of 2 or 3 injections of a single dose of said testosterone undecanoate with an interval of 4 to 8 weeks between each injection; followed by
 - ii) a maintenance phase comprising subsequent injections of a single dose of said testosterone undecanoate with an interval of at least 9 weeks between each subsequent injection.
9. The use according to claim 8, wherein said deficient levels of testosterone in a man is such that the concentration of testosterone in serum is less than 10 nmol/l.

2.8. Hieronder zijn de beperkte conclusies in de oorspronkelijke Engelse taal nogmaals weergegeven, waarbij met *track changes* de wijzigingen ten opzichte van de conclusies zoals verleend zijn weergegeven (onderstreept = toegevoegd; doorgestreept is weggehaald):

-
1. A composition formulated for intramuscular injection as one single dose, said composition comprising a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates 750 mg to 1500 mg testosterone undecanoate; and a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent in an amount ranging from 55 to 65 vol% of the vehicle, wherein the co-solvent is benzylbenzoate.
 2. ~~The composition according to claim 1, wherein the testosterone ester is testosterone undecanoate.~~
 3. ~~The composition according to claim 2, wherein the testosterone undecanoate is in a dose of 150 to 500 mg per ml.~~
 4. ~~2. The composition according to any of the preceding claims, wherein the vehicle comprises the castor oil in a concentration of 25-40 vol%.~~
 5. ~~The composition according to any of claims 1-3, wherein the co-solvent is in an amount ranging from 55 to 65 vol% of the vehicle.~~
 6. ~~The composition according to any one of the preceding claims, wherein the co-solvent is benzyl benzoate.~~
 7. ~~3. A pharmaceutical formulation containing \pm 1.000 mg testosterone undecanoate in a vehicle of 4 ml of a mixture of castor oil and benzyl benzoate in a ratio of 1:1.7 by volume.~~
 8. ~~4. Use of a composition as defined in any one of claims 1-2 or a pharmaceutical formulation as defined in claim 7 in male contraception.~~
 9. ~~5. Use of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates~~ testosterone undecanoate for the preparation of a medicament for treating primary and secondary hypogonadism in a man, said medicament is in a form for intramuscular injection as one single dose, and said medicament comprising 750 mg to 1500 mg testosterone undecanoate and comprising a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent in an amount ranging from 55 to 65 vol% of the vehicle, wherein the co-solvent is benzyl benzoate, and wherein said treating comprises
 - i) an initial phase of 2 or 3 injections of a single dose of said testosterone undecanoate with an interval of 4 to 8 weeks between each injection; followed by
 - ii) a maintenance phase comprising subsequent injections of a single dose of said testosterone undecanoate with an interval of at least 9 weeks between each subsequent injection.
 10. ~~6. The use according to claim 9, wherein said primary hypogonadism is derived from testicular failure selected from the group consisting of cryptorchidism, bilateral testicular torsion, orchitis, orchidectomy, Klinefelter syndrome, chemotherapy and toxic damage from alcohol or heavy metals.~~
 11. ~~7. The use according to claim 9, wherein said secondary hypogonadism is derived from idiopathic gonadotropin releasing hormone (GnRH) deficiency or pituitary-hypothalamic injury caused by tumours, trauma or radiation.~~
 12. ~~8. Use of a of a testosterone ester selected from the group of esters consisting of linear and branched nonanoates, decanoates, undecanoates, dodecanoates, tridecanoates, tetradecanoates and pentadecanoates~~ testosterone undecanoate for the preparation of a medicament for treating diseases and symptoms associated with deficient levels of testosterone in a man who is in therapy with a progestin or a gonadotropin suppressive agent, said medicament is in a form for intramuscular injection as one single dose, and said medicament comprising 750 mg to 1500 mg testosterone undecanoate, and comprising a vehicle comprising castor oil in a concentration of 25-45 vol% and a co-solvent in an amount ranging from 55 to 65 vol% of the vehicle, wherein the co-solvent is benzyl benzoate, and wherein said treating comprises
 - i) an initial phase of 2 or 3 injections of a single dose of said testosterone undecanoate with an interval of 4 to 8 weeks between each injection; followed by

ii) a maintenance phase comprising subsequent injections of a single dose of said testosterone undecanoate with an interval of at least 9 weeks between each subsequent injection.

- ~~13. 9. The use according to claim 408, wherein said deficient levels of testosterone in a man is such that the concentration of testosterone in serum is less than 10 nmol/l.~~
- ~~14. The use according to claims 8-13, wherein the testosterone ester is testosterone undecanoate.~~
- ~~15. The use according to any of claims 8 to 14, wherein said medicament comprises said testosterone ester in a 6-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 9-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 10-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 11-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 12-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 13-week dose of 500 mg to 2000 mg, a 14-week dose of 500 to 2000 mg, a 15-week dose of 500 to 2000 mg or a 16-week dose of 500 mg to 2000 mg.~~
- ~~16. The use according to claim 15, wherein said 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 and 16-week dose is of 750 mg to 1500 mg.~~
- ~~17. The use according to any of claims 8 to 16, wherein the co-solvent is benzyl benzoate.~~

2.9. De onbestreden Nederlandse vertaling van de beperkte conclusies luidt:

1. Samenstelling geformuleerd voor intramusculaire injectie als één enkele dosis, welke samenstelling omvat 750 mg tot 1500 mg testosteronundecanoaat; en een drager die ricinusolie in een concentratie van 25-45 volumeprocent en een co-oplosmiddel in een hoeveelheid van 55 tot 65 vol% van de drager omvat, waarbij het co-oplosmiddel benzylbenzoaat is.
2. Samenstelling volgens de voorgaande conclusie, waarbij de drager ricinusolie bevat in een concentratie van 25-40 volumeprocent.
3. Een farmaceutische formulering die 1000 mg testosteronundecanoaat bevat in een drager van 4 ml van een mengsel van ricinusolie en benzylbenzoaat in een volumeverhouding van 1:1,7.
4. Gebruik van een samenstelling zoals beschreven in een van de conclusies 1-2 in mannelijke anticonceptie.
5. Gebruik van testosteronundecanoaat voor de bereiding van een medicijn voor de behandeling van primair en secundair hypogonadisme in een man, waarbij het medicijn in een vorm is voor intramusculaire injectie als één enkele dosis, en genoemd medicijn 750 tot 1500 mg testosteronundecanoaat omvat, en een drager, die ricinusolie in een concentratie van 25-45 volumeprocent een co-oplosmiddel in een hoeveelheid van 55 tot 65 vol% van de drager omvat, waarbij het co-oplosmiddel benzylbenzoaat is, en waarbij de genoemde behandeling omvat
 - i) een initiële fase van 2 of 3 injecties van één enkele dosis van genoemd testosteronundecanoaat met een interval van 4 tot 8 weken tussen elke injectie; gevolgd door
 - ii) een onderhoudsfase omvattende vervolginjecties van één enkele dosis van genoemd testosteronundecanoaat met een interval van tenminste 9 weken tussen elke vervolginjectie.
6. Gebruik volgens conclusie 5, waarin het hypogonadisme ontstaan is uit falen van de teelballen gekozen uit de groep bestaande uit cryptorchidisme, bilaterale testiculaire torsie, teelbalontsteking, orchiëctomie, syndroom van Klinefelter, chemotherapie of toxisch letsel door alcohol of zware metalen.
7. Gebruik volgens conclusie 5, waarin het hypogonadisme ontstaan is uit idiopathisch tekort aan gonadotrofine-stimulerend hormoon (GnRH) of letsel aan de hypofyse door tumoren, verwonding of straling.
8. Gebruik van testosteronundecanoaat voor de bereiding van een medicijn voor de behandeling van ziektes en symptomen die gepaard gaan met verlaagde testosterongehaltes in een man die in behandeling is met een progestativum of een gonadotrofine onderdrukkend middel, waarbij het medicijn in een vorm is voor intramusculaire injectie als één enkele dosis, en genoemd medicijn 750 tot 1500 mg testosteronundecanoaat omvat, en een drager,

die ricinusolie in een concentratie van 25-45 volumeprocent een co-oplosmiddel in een hoeveelheid van 55 tot 65 vol% van de drager omvat, waarbij het co-oplosmiddel benzylbenzoaat is, en waarbij de behandeling omvat

- i) een initiële fase van 2 of 3 injecties van één enkele dosis van genoemd testosteronundecanoaat met een interval van 4 tot 8 weken tussen elke injectie; gevolgd door
 - ii) een onderhoudsfase omvattende vervolginjecties van één enkele dosis van genoemd testosteronundecanoaat met een interval van tenminste 9 weken tussen elke vervolginjectie.
9. Gebruik volgens conclusie 8, waarbij het verlaagde testosterongehalte in een man dusdanig is dat het testosterongehalte in serum lager is dan 10 nmol/l.

2.10. Teva c.s. maakt onderdeel uit van de Teva-groep, een internationale farmaceutische onderneming die zich bezighoudt met de vervaardiging en verhandeling van generieke en innovatieve geneesmiddelen.

2.11. Op 19 december 2022 is aan Teva B.V. een Nederlandse handelsvergunning met registratienummer RVG 129459 afgegeven voor een generieke versie van Nebido met de merknaam Testosteron Teva. De SmPC van Testosteron Teva is vrijwel gelijkkluidend aan die van Nebido. Ook Testosteron Teva is goedgekeurd als een ampul/injectieflacon met 4 ml oplossing voor injectie, bevattende 1000 mg TU in een drager van ricinusolie en het co-oplosmiddel BzBzo (in een hoeveelheid 500 mg/ml). Teva c.s. is voornemens om dit product via Teva Nederland op de markt te brengen.

2.12. Bij brieven van 7 februari en 12 april 2023 heeft Grünenthal Teva B.V. er op gewezen dat een marktintroductie van Testosteron Teva inbreuk zal maken op EP 208. Grünenthal heeft Teva B.V. verzocht te bevestigen dat zij EP 208 zal respecteren, dan wel uit te leggen waarom Testosteron Teva geen inbreuk maakt op EP 208. Hierop is geen reactie gekomen.

2.13. Bij uitspraak van het Duitse Bundespatentgericht van 1 februari 2023 is het Duitse deel van EP 208 vernietigd, ook in de vorm van verschillende hulpverzoeken die daar voorlagenwegens gebrek aan inventiviteit uitgaande van Von Eckardstein (zie 2.17 hierna). De hulpverzoeken die daar voorlagen wijken af van de beperkte conclusies waarop Grünenthal zich in deze procedure beroept. In het bijzonder was in geen van de daar voorliggende hulpverzoeken enige beperking aangebracht in de werkzame stoffen (de esters) ten opzichte van de conclusies zoals verleend. Grünenthal heeft hoger beroep ingesteld tegen die uitspraak.

2.14. Bij brief van 26 juni 2023 heeft de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aangekondigd dat Nebido en Testosteron Teva per 1 oktober 2023 zullen worden aangemerkt als onderling vervangbare geneesmiddelen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering, waardoor zorgverzekeraars één van beide kunnen aanwijzen als preferent geneesmiddel dat binnen dat cluster van het geneesmiddelenvergoedingssysteem als enige wordt vergoed.

2.15. Bij vonnis van het High Court of Justice van Engeland en Wales (Patents Court) van 24 juli 2023 is het Engelse deel van EP 208 in eerste aanleg vernietigd. In die zaak lagen het octrooi zoals verleend en een hulpverzoek voor (dat in zoverre afwijkt van de in deze Nederlandse kortgedingprocedure voorliggende beperking dat de hoeveelheid BzBzo niet was beperkt). De Engelse rechter concludeerde:

- i) The obviousness attack from von Eckardstein and the documents to which it cross-refers fails.
- ii) All the claims of the Patent as proposed to be amended either conditionally or unconditionally are insufficient for lack of plausibility across their scope and therefore invalid.

2.16. Bij brief van 24 augustus 2023 heeft Teva. B.V. in reactie op de sommatie van 7 februari 2023 aan Grünenthal bericht dat zij voornemens is om Testosteron Teva op te laten nemen in de update van de G-standaard van oktober 2023, die op 19 september 2023 wordt gepubliceerd, en vervolgens aan te bieden in Nederland. Teva B.V. stelt dat dit geen inbreuk vormt op EP 208, omdat het Nederlandse deel van EP 208 ongeldig is vanwege gebrek aan inventiviteit en/of nawerkbaarheid. Zij heeft daarbij verwezen naar voornoemde Duitse en Engelse uitspraken.

2.17. Tot de stand van de techniek voor EP 208 behoort onder meer de publicatie van Von Eckardstein et al, “*Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study*”, gepubliceerd in *Journal of Andrology*, vol. 23, No. 3, May-June 2002 (hierna Von Eckardstein). Deze publicatie wordt genoemd in [0014] van het octrooi.

2.17.1. De bevindingen van Von Eckardstein worden in het abstract als volgt samengevat:

“ABSTRACT: This paper reports the result of an open-label, non-randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of an injectable preparation of testosterone undecanoate (TU) dissolved in castor oil and given over a 3.2-year period. In a previous study we demonstrated that injections of TU every 6 weeks resulted in satisfactory substitution but a tendency toward testosterone accumulation. Here we investigate prolonged TU treatment at extended injection intervals in 7 hypogonadal men. Injections were given at gradually increasing intervals between the fifth and 10th injection, and from then on every 12 weeks. Steady state kinetics were obtained after the 13th injection. Well-being, sexual activity, clinical chemistry, prostate volume, and prostate-specific antigen (PSA) and serum hormone levels were monitored. Patients were clinically well-adjusted throughout the study. Before the next injection, testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels were mostly within the German normal range and showed a tendency to decrease with increasing injection intervals. Body weight, hemoglobin, serum lipids, PSA, and prostate volume did not change significantly during the 3.2 years of treatment. PSA levels were always within the normal limit. Maximal testosterone levels during steady state kinetics were measured after 1 week with 32.0 ± 11.7 nmol/L (mean \pm SD). Before the last injection, mean testosterone concentrations were 12.6 ± 3.7 nmol/L. Compared with conventional testosterone enanthate or cypionate treatment requiring injection intervals of 2-3 weeks and resulting in supraphysiological serum testosterone levels, injections of TU at intervals of up to 3 months offer an excellent alternative for substitution therapy of male hypogonadism.”

2.17.2. In de studie van Von Eckardstein is het volgende opgenomen over het gebruikte preparaat:

“Testosterone Preparation

TU was obtained from Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena, Germany. Each ampule contained 1000 mg TU dissolved in 4 ml castor oil. Single injections were administered with the total volume at one site intramuscularly into the musculus gluteus medius, taking care to perform injections slowly to avoid pain.”

2.18. Eveneens tot de stand van de techniek behoort een publicatie van C. Riffkin et al., “*Castor oil as a vehicle for parental administration of steroid hormones*”, gepubliceerd in

Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 53, No. 8, August 1964, 891-895 (hierna Riffkin).
Daarin wordt het volgende vermeld:

in het abstract:

“Steroid hormones may be administered parenterally in high concentrations as oil solutions. In this form they exhibit a prolonged action and reduce the number of injections required. To accommodate the demand for increasingly greater concentrations of hormones in solution, castor oil in combination with other suitable oil-miscible solvents, has been found to fulfill a need. The development of several formulations together with the results of animal testing, as well as clinical trials in humans, attest to the acceptability of this oil for the purposes intended.”

in table II:

**TABLE II.—SOLUBILITY OF STEROIDS IN U.S.P.
OILS AT 25°**

Steroid	mg./ml.		
	Castor Oil	Sesame Oil	Peanut Oil
17-Hydroxyprogesterone caproate	55.6	23.4	27.9
Testosterone	38.6	5.4	8.1
Estradiol valerate	60.6	16.1	18.8
Progesterone	52.0	22.9	23.5

onder “*Discussion*”:

“Despite better solubility of steroids in castor oil, other cosolvents were necessary to dissolve the increasingly higher concentrations required by therapeutic regimens. Often these materials contributed additional advantages. For example, the addition of benzyl alcohol or benzyl benzoate to castor oil resulted in a lower and more favorable viscosity, making it easier to inject. Also, benzyl alcohol was an effective preservative and local anesthetic.”

3. Het geschil

3.1. Grünenthal vordert – samengevat en met weglating van de provisionele vorderingen waarop reeds is beslist in het tussenvonnis – voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad:

1. een bevel om (in)directe inbreuk op EP 208 in Nederland te staken en gestaakt te houden, in het bijzonder een verbod op het vervaardigen, aanbieden, in het verkeer brengen, gebruiken, dan wel met dat doel invoeren of in voorraad hebben van Testosteron Teva;
2. een verbod tot onrechtmatig handelen jegens Grünenthal, in het bijzonder door zich ervan te onthouden om gelieerde entiteiten, derden distributeurs en/of tussenpersonen aan te zetten tot het maken van inbreuk, die inbreuk toe te staan, goed te keuren, te faciliteren, te bevorderen, of uit te lokken, of het willens en wetens te profiteren van die inbreuk, in het bijzonder door zich te onthouden van het geven van goedkeuring om gebruik te maken van, of het ter beschikking te stellen

van haar handelsvergunningen voor Testosteron Teva, of deze zelf te gebruiken voor het maken van inbreuk;

3. oplegging van een dwangsom van € 100.000,- per dag(deel) dat Teva c.s. het bevel en verbod onder 1 en/of 2 niet nakomt of van € 10.000,- per inbreukmakend product;
4. hoofdelijke veroordeling van Teva c.s. in de proceskosten op grond van artikel 1019h Rv, vermeerderd met de wettelijke rente;
5. bepaling van de termijn in de zin van artikel 1019i Rv op zes maanden.

3.2. Grünenthal legt aan haar vorderingen ten grondslag dat Teva c.s. inbreuk dreigt te maken op EP 208 met haar voorgenomen marktintroductie van het generieke geneesmiddel Testosteron Teva dat onder de beschermingsomvang van (in deze procedure beperkte conclusies 1, 2 en 5 t/m 7 van) het Nederlandse deel van EP 208 valt.

3.3. Teva c.s. voert verweer strekkende tot afwijzing van de vorderingen, met veroordeling van Grünenthal in de proceskosten in de zin van artikel 1019h Rv.

3.4. Teva c.s. voert aan dat er een serieuze, niet te verwaarlozen kans is dat EP 208 in een bodemprocedure zal worden vernietigd wegens gebrek aan inventiviteit en/of nawerkbaarheid.

3.5. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

4. De beoordeling

Bevoegdheid

4.1. De voorzieningenrechter is internationaal bevoegd om kennis te nemen van de vorderingen op grond van artikel 4 Brussel I bis-Vo³, aangezien Teva c.s. in Nederland is gevestigd. De relatieve (en exclusieve) bevoegdheid volgt uit artikel 80 lid 2 sub a ROW.

Spoedeisend belang

4.2. Niet in geschil is dat sprake is van spoedeisend belang van Grünenthal bij haar vorderingen, gelet op de door Teva c.s. aangekondigde lancering van Teva Testosteron in Nederland in oktober 2023.

Beperkte conclusies

4.3. Grünenthal legt aan haar vordering in deze procedure uitsluitend ten grondslag een beperkte set van conclusies. Zij beroept zich niet op het octrooi zoals verleend.

4.4. Het betoog van Teva c.s. dat Grünenthal haar verbodsvordering in kort geding niet kan baseren op beperkte conclusies die geen wettelijke status hebben, behoeft geen bespreking, nu Grünenthal na afloop van de mondelinge behandeling een akte van afstand

³ Verordening (EU) 1215/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2012 betreffende de rechterlijke bevoegdheid, de erkenning en de tenuitvoerlegging van beslissingen in burgerlijke en handelszaken

heeft ingediend bij het OCNL, met het verzoek deze met spoed in te schrijven in het octrooiregister. De tekst van het Nederlandse deel van EP 208 na die afstand, komt overeen met de hiervoor in 2.7, 2.8 en 2.9 weergegeven beperkte conclusies. Vanaf het moment van inschrijving van die akte, wat naar de voorzieningenrechter uit het openbare register opmaakt op 15 september 2023 is gebeurd, geldt de beperkte tekst met terugwerkende kracht voor Nederland jegens eenieder (art. 63 ROW). De tekst vormt dan ook de grondslag voor de verbodsvordering en voor een inschatting van de geldigheid in dit kort geding.

Technische achtergrond

4.5. De volgende inleiding op de techniek van het octrooi is ontleend aan hetgeen in de Engelse zaak is afgesproken over wat voor deze zaak relevante ‘*common general knowledge*’ is, waarnaar partijen in deze zaak hebben verwezen.

4.6. Testosteron is het belangrijkste mannelijke geslachtshormoon en onmisbaar voor de ontwikkeling van (primair en secundaire) mannelijke geslachtskenmerken. Testosteron is van groot belang voor het metabolisme en de energiehuishouding en heeft een aanzienlijke invloed op de gemoedstoestand, verstandelijke vermogens, sociaal en seksueel gedrag. De natuurlijke serumconcentratie testosteron ligt tussen de 10 á 12 en 35 nmol/l. Indien het lichaam (de testikels en in mindere mate de bijniere(n)) van een man te weinig testosteron aanmaakt, is sprake van hypogonadisme. In de klinische praktijk is sprake van hypogonadisme indien een man langdurig een te laag testosteronniveau (minder dan 10 nmol/l) heeft en fysiologische klachten zoals verminderd libido, onvruchtbaarheid, erectieproblemen, osteoporose, spierzwakte, depressie en slaapproblemen.

4.7. Hypogonadisme kan worden behandeld door toediening van testosteron, met als doel de serumconcentratie testosteron voortdurend in het natuurlijke bereik te houden. Omdat testosteron in het lichaam snel wordt afgebroken, is het handhaven van een hoog genoeg testosteronniveau met “gewoon” testosteron alleen mogelijk indien het zeer frequent wordt toegediend. Daarom wordt testosteron toegediend in de vorm van een *prodrug*, veelal een testosteronester. Een testosteronester is een testosteronmolecuul waaraan een apolaire koolstofketen is vastgezet middels een esterverbinding. In het lichaam wordt de esterverbinding afgebroken, waardoor vrij testosteron ontstaat dat de natuurlijke functie kan uitoefenen. Testosteronesters kunnen oraal, via pleisters, gels of injecties worden toegediend. Op de prioriteitsdatum bestond de meest gangbare behandeling uit een intramusculaire (hierna: IM) injectie bevattende testosteronesters (testosteronenantaat en testosteroncyponaat) in een drager. De testosteronesters worden daarbij opgelost in een olieachtige drager. De olie dient ervoor om de afgifte van de testosteronester te vertragen. De olie blijft gedurende langere tijd in het weefsel bestaan, in de vorm van een zogenoemd depot met daarin de testosteronester. De testosteronester diffundeert langzaam uit de drager naar het weefsel en vervolgens naar het bloed, waar de testosteronester wordt gehydrolyseerd (gesplitst in vrij testosteron en het zuur) om vrij (actief) testosteron te vormen. De snelheid waarmee een oliedepot een testosteronester afgeeft, is afhankelijk van een aantal factoren, waaronder de lipofiliciteit en de viscositeit van de drager (wat weer afhangt van de samenstelling daarvan en de concentratie van de componenten), de lipofiliciteit, hoeveelheid en concentratie van de testosteronester, het volume van de geïnjecteerde formulering en de snelheid waarmee de olie uit het lichaam verdwijnt. Lipofiliciteit betreft het vermogen van een stof om op te lossen in een vetachtige omgeving (in tegenstelling tot hydrofiliciteit, wat duidt op de oplosbaarheid in water). Viscositeit

betreft de stroperigheid van een stof. Hoe hoger de lipofiliciteit en de viscositeit van de drager, hoe langzamer over het algemeen de afgifte is, maar hoe moeilijker de testosteronester in het algemeen daarin oplost. Het maximale volume dat aanvaardbaar (zonder al te veel ongemak) in de *gluteus medius* (bilspeer) van een patiënt kan worden geïnjecteerd is rond de 2-4 ml, waarbij 5 ml op de prioriteitsdatum het maximaal toegestane volume was voor therapeutisch gebruik.

Het octrooi

4.8. Het octrooi ziet op formuleringen ter behandeling van, kort gezegd en voor zover van belang, hypogonadisme. Het verschaft daartoe farmaceutische samenstellingen en therapeutische toepassingen daarvan. In de beschrijving van het octrooi is uiteengezet dat de standaard behandeling van hypogonadisme op de prioriteitsdatum bestond uit de toediening van IM injecties met testosteronesters met relatief korte koolstofketens. Die behandeling moest elke twee tot drie weken worden herhaald. Het nadeel daarvan is niet alleen frequente doktersbezoeken, regelmatige pijnlijke injecties maar ook klachten over fluctuaties in serum testosteronniveaus.

4.9. De uitvinding ziet op het voorzien in samenstellingen van testosteronesters in ricinusolie die zorgen voor langdurige betrouwbare en fysiologisch aanvaardbare serum testosteronniveaus, en wel zodanig dat selectie-intervallen na een initiële opstartfase in een onderhoudsfase beperkt kunnen worden tot injecties met intervallen van 12 weken. Het octrooi leert dat die lange intervallen kunnen worden bereikt door optimalisering van het depoteffect van de formulering, waardoor de testosteronesters langzaam degraderen tot vrij testosteron en daardoor gedurende langere periode een natuurlijke serumconcentratie testosteron wordt bereikt zonder schommelingen.

Inbreukverweer: Nederlandse deel niet geldig

4.10. Grünenthal stelt dat Teva c.s. inbreuk maakt op conclusies 1, 2, 5, 6 en 7 van het octrooi zoals in deze zaak voor Nederland beperkt. Dat Testosteron Teva onder die conclusies valt is, met uitzondering van conclusie 2, niet in geschil. Teva c.s. betoogt echter dat de conclusies van het octrooi niet geldig zijn. In het bijzonder voert zij aan dat conclusie 1 niet geldig is wegens gebrek aan inventiviteit uitgaande van Von Eckardstein. Subsidiair, voor het geval het betoog van Grünenthal op zou gaan dat de vakpersoon niet zonder inventieve arbeid tot de in conclusie 1 belichaamde uitvinding zou komen, voert zij aan dat die conclusie ‘op basis van dezelfde redenering’ niet over de volle breedte nawerkbaar is. Tegen de conclusies in beperkte vorm zijn geen toegevoegde materie-weren gevoerd.

4.11. Teva c.s. betoogt in de eerste plaats dat de vorderingen voor het treffen van voorlopige voorzieningen in (de hoofdzaak van) dit kort geding moeten worden afgewezen zonder verdere toetsing, omdat de genoemde buitenlandse bodemuitspraken (2.13 en 2.15), waarbij de Duitse en Britse delen van het octrooi zijn vernietigd, reeds meebrengen dat is voldaan aan de toets in kort geding dat een serieuze, niet te verwaarlozen kans bestaat dat het Nederlandse deel van het octrooi nietig wordt bevonden in een bodemprocedure. Dit geldt volgens Teva c.s. te meer nu partijen in de buitenlandse procedures in hoge mate dezelfde argumenten als in de onderhavige procedure aanvoeren op basis van dezelfde documenten en dat het gaat om gezaghebbende buitenlandse rechterlijke colleges.

4.12. Dit betoog wordt niet gevolgd. Aan beslissingen van buitenlandse bodemrechters komt weliswaar groot gezag toe, maar de Nederlandse kortgedingrechter is daaraan niet gebonden en zal zich een eigen oordeel over de gevoerde nietigheidsverweren moeten vormen. Dit is temeer het geval wanneer de grondslag en het debat anders zijn en de te gebruiken toets afwijkt.

4.13. In deze zaak komt de voorzieningenrechter tot een andere uitkomst dan de buitenlandse rechters met betrekking tot parallelle octrooien. In de eerste plaats is daarbij van belang dat in de onderhavige procedure – na de gedeeltelijke afstand door Grünenthal – een beperkter octrooi voorligt dan in de Duitse en Engelse procedures, waarbij conclusie 1 verder is ingeperkt, zoals hierna wordt toegelicht. Ook zijn de thans gevoerde stellingen en weren niet identiek aan die in de buitenlandse procedures; zo is door beide partijen een beroep gedaan op andere deskundigen(verklaringen), waardoor het debat ook inhoudelijk afwijkt. Verder geldt dat de aan te leggen toets in Nederland niet geheel dezelfde lijkt. In het bijzonder geldt dat het Engelse oordeel met betrekking tot plausibiliteit (zie hiervoor onder 2.15), niet dezelfde is als de toets die in Nederland in dit geval, na de uitspraak van de Grote Kamer van Beroep (GKB) van het Europees Octrooibureau (EOB) van 23 maart 2023 (G2/21)⁴ naar voorlopig oordeel voor inventiviteit moet worden gebruikt.

4.14. Ook het betoog van Teva c.s. dat op inhoudelijke gronden moet worden aangenomen dat een serieuze, niet te verwaarlozen kans bestaat dat het Nederlandse deel van het octrooi nietig wordt bevonden in een bodemprocedure, slaagt naar voorlopig oordeel niet. Dit wordt hierna toegelicht.

Conclusie 1 (niet) inventief?

4.15. De voorzieningenrechter zal eerst de primaire inventiviteitsaanval op conclusie 1 bespreken. Een voorlopig oordeel dat die conclusie geldig is, rechtvaardigt reeds een verbod, zodat geen belang bestaat bij een voorlopig oordeel over andere conclusies.

4.16. Bij de beoordeling van de inventiviteit zal de voorzieningenrechter met partijen, de zogenoemde *problem solution approach* (hierna PSA) als hulpmiddel gebruiken. Daarbij wordt vastgesteld wat de technische effecten zijn van de verschillen tussen de kenmerken van de octrooi-conclusie zoals verleend en de meest nabije stand van de techniek. Aan de hand van die technische effecten wordt het objectieve technische probleem vastgesteld, dus het probleem dat moet worden opgelost om de technische effecten te bereiken. Vervolgens wordt beoordeeld of de gemiddelde vakpersoon, in aanmerking genomen zijn algemene vakkennis, op de prioriteitsdatum zonder uitvinderswerkzaamheid tot de oplossing volgens het octrooi (de kenmerken van de octrooi-conclusie) zou komen.

Conclusie 1

4.17. Conclusie 1 van het octrooi is na afstand aanzienlijk beperkt, door incorporatie van de onderconclusies 2, 3 (gedeeltelijk), 5 en 6 en kenmerken uit de (oorspronkelijke) beschrijving. Aan de hand van de hierna opgenomen onderverdeling in deelkenmerken, licht de voorzieningenrechter toe op welke punten dit het geval is:

⁴ GKB van het EOB, 23 maart 2023, G2/21 (Sumitomo / Syngenta)

- 1.1. Samenstelling geformuleerd
- 1.2. voor intramusculaire injectie
- 1.3. als één enkele dosis, welke samenstelling omvat
- 1.4. 750 mg tot 1500 mg testosteronundecanoaat; en
- 1.5. een drager die
- 1.6. ricinusolie in een concentratie van 25-45 volumeprocent en
- 1.7. een co-oplosmiddel in een hoeveelheid van 55 tot 65 vol% van de drager omvat,
- 1.8. waarbij het co-oplosmiddel benzylbenzoaat is.

4.18. Waar in de conclusie zoals verleend voor de werkzame stof een brede groep van testosteronesters werd geclaimd, is de conclusie na afstand beperkt tot één bepaalde testosteronester: testosteronundecanoaat (TU), waarbij testosteron is veresterd met een zuur (undecaanzuur) met een alifatische koolstofketen die elf koolstofatomen heeft. Ten tweede is toegevoegd dat de samenstelling is geformuleerd als één enkele dosis omvattende 750 mg tot 1500 mg TU (kenmerken 1.3 en 1.4). Een en ander vindt, naar Grünenthal onbetwist heeft gesteld, basis in conclusie 3 zoals ingediend en verschillende delen van de aanvraag.

4.19. Een verdere beperking ziet op de drager. De conclusie zoals verleend zag op een drager die ricinusolie in een concentratie van 25-45 volumeprocent bevatte. Daarnaast was sprake van een niet nader gespecificeerd ‘co-oplosmiddel’. In conclusie 1 na afstand is de claim beperkt tot een specifiek co-oplosmiddel, te weten BzBzo, en wel in een volumepercentage variërend van 55 tot 65. Ook met betrekking tot deze wijzigingen (in deelkenmerken 1.7 en 1.8) is niet in geschil dat hiervoor een basis is te vinden in het octrooi zoals verleend.

4.20. Samenvattend bestaat de samenstelling van de formuleringen die onder bescherming worden gesteld in conclusie 1 na afstand, uit drie specifiek genoemde stoffen, te weten:

- TU (750-1500 mg)

en een drager, waarbij de drager omvat (*‘comprising’*):

- ricinusolie (25-45 volume%) en
- BzBzo (55-65 volume%).

Daarbij is in de hier voorliggende conclusie 1, de range voor elke stof (TU, ricinusolie en BzBzo) beperkt tot de *‘most preferable’* range die in de beschrijving van de aanvraag en van het octrooischrift is geopenbaard:

- Voor TU volgt dit uit [0047]: *‘most preferably of 750 mg to 1500 mg, such as 1000 mg’*.
- In [0040] is opgenomen: *‘(...) the vehicle [de drager, vzt] comprises the castor oil in a volume concentration ranging between 25 to 45 vol% or 25 to 40 vol%’*.
- Aan het slot van [0042] is de meest wenselijke hoeveelheid van het co-oplosmiddel opgenomen, te weten *‘about 55 to 65 vol% of the vehicle’*.

4.21. Gebruiksconclusie 5 en 8 na afstand zijn op dezelfde wijze beperkt voor wat betreft de samenstelling van de formulering. Daarnaast is aan die conclusies een specifiek doseringsregime toegevoegd.

4.22. Partijen verschillen van mening over de uitleg van het volgende: Teva c.s. betoogt dat de percentages die geclaimd zijn voor de twee componenten van de drager, ruimte laten voor de mogelijke aanwezigheid van andere bestanddelen (een ander co-oplosmiddel of co-

oplosmiddelen) tot 0-20 volume% van de drager. Grünenthal brengt hier tegenin dat de vakpersoon in het octrooischrift noch in de oorspronkelijke aanvraag enige aanwijzing vindt voor de aanwezigheid van een (tweede) co-oplosmiddel zodat die mogelijkheid zuiver hypothetisch is. Naar voorlopig oordeel zal de vakpersoon, het octrooischrift lezend met een *'mind willing to understand'*, het geclaimde niet zo begrijpen dat bedoeld is om een tweede oplosmiddel toe te voegen. In de beschrijving en in de conclusies (zoals aangevraagd, verleend en beperkt) is steeds sprake van *'a vehicle comprising castor oil and a co-solvent'* [nadruk toegevoegd, voorzieningenrechter]. De vakpersoon zou het geclaimde ook anders kunnen begrijpen, bijvoorbeeld zo dat de in de aanvraag geopenbaarde meest beperkte range voor ricinusolie te ruim is aan de onderkant in combinatie met de meest beperkte range voor een co-oplosmiddel (zie 4.20) waartoe die conclusie zoals deze voorligt is beperkt, en die meest beperkte ranges niet op elkaar aansluiten (waardoor 25-35 vol% ricinusolie in feite niet mogelijk is).

Vakpersoon

4.23. In dit kort geding is geen onderwerp van debat geweest wie op de prioriteitsdatum moet worden aangemerkt als de relevante gemiddelde vakpersoon voor de techniek waarop dit octrooi ziet (hierna de vakpersoon). De voorzieningenrechter gaat er met de Duitse en Engelse rechters vanuit dat de vakpersoon in deze een team is, bestaande uit een clinicus (zoals een uroloog), een formuleringsdeskundige en een farmacoloog (met kennis van farmacokinetiek).

Meest nabije stand van de techniek: Von Eckardstein

4.24. Niet in geschil is dat Von Eckardstein (zie 2.17) moet worden aangemerkt als meest nabije stand van de techniek bij toepassing van de PSA. In die wetenschappelijke publicatie worden de resultaten gepresenteerd van een langlopend (ruim drie jaar) klinisch onderzoek (een fase-II studie), waarbij de resultaten (waaronder de serumtestosteron-niveaus) zijn onderzocht bij het toedienen van 1000 mg TU in een drager van ricinusolie, bij wijze van IM injectie als testosteronsubstitutie therapie bij de behandeling van hypogonadisme bij zeven mannen. De patiënten zijn behandeld met IM injecties gegeven op injectie-intervallen van maximaal 12 weken, en wel als volgt. Na een *washout phase* van minimaal 4 weken voorafgaand aan de eerste TU IM injectie, zijn in een opstartfase 4 injecties toegediend met een interval van steeds 6 weken. Daarna is het interval tussen de injecties geleidelijk verhoogd en vanaf de 10^e injectie was het interval tussen twee injecties maximaal 12 weken.

4.25. Von Eckardstein concludeert dat verlenging van de intervallen tot twaalf weken bij deze patiënten mogelijk blijkt met (behoud van) fysiologisch aanvaardbare serumtestosteronwaarden⁵ gedurende het hele interval. De gebruikte samenstelling met TU, maakt langere injectie-intervallen (tot 12 weken) mogelijk in vergelijking met conventionele testosteronsubstitutie-therapieën, waarbij in het algemeen testosteronesters met korte koolstofketens werden gebruikt en waarbij tussen de injecties maar 2 of 3 weken zitten. In de samenvatting in de kop van de publicatie is dit als volgt verwoord:

⁵ Dat wil zeggen binnen de range van de natuurlijke serumtestosteron concentraties genoemd in 4.6.

Compared with conventional testosterone enanthate or cypionate treatment requiring injection intervals of 2–3 weeks and resulting in supraphysiological serum testosterone levels, injections of TU at intervals of up to 3 months offer an excellent alternative for substitution therapy of male hypogonadism.

En aan het slot van de *discussion* in de publicatie, staat:

In summary, results of this trial show that in an injectable form, TU is a highly interesting alternative to the currently most widely used injectable preparations, TE and TC. When applied at appropriate intervals of 10 to 12 weeks, TU injections by and large avoid supraphysiological testosterone levels, and their unwanted side effects.

4.26. Over de samenstelling van de injecties is in Von Eckardstein opgenomen dat elke ampul 1000 mg TU bevat opgelost in 4 ml ricinusolie en dat het volledige volume van een ampul in een keer werd toegediend (zie 2.17.2).

4.27. Het onderzoek in Van Eckardstein bouwt voort op twee eerdere onderzoeken, te weten:

- Behre⁶ (Behre et al, 1999), waarin de farmacokinetiek van een enkele injectie TU opgelost in ricinusolie werd vergeleken met de farmacokinetiek van een enkele injectie TU opgelost in theezaad-olie (genoemd in het octrooischrift [0009]).
- Nieschlag⁷ (Nieschlag et al, 1999), waarin 4 injecties van dezelfde formulering als in Von Eckardstein werden toegediend met intervallen van 6 weken.

Verschilkenmerken

4.28. In Von Eckardstein is niet de precieze (samenstelling van de) formulering geopenbaard van het TU preparaat waarmee fysiologisch acceptabele serumtestosteronniveaus gedurende 12 weken is bereikt. De verschillenmerken tussen hetgeen Von Eckardstein leert over de samenstelling en wat in (beperkte) conclusie 1 onder bescherming is gesteld, is hieronder weergegeven in tabelvorm. Gelet op de hiervoor in 4.22 gegeven uitleg, bestaat geen aanleiding om de mogelijkheid van een tweede co-oplosmiddel voor de drager toe te voegen, zoals Teva c.s. betoogt.

Von Eckardstein	EP 208 (beperkte conclusie 1)
4 ml voor IM injectie als 1 enkele dosis	voor IM injectie als 1 enkele dosis
1000 mg TU	750-1500 mg TU
ricinusolie	25 – 45 vol% ricinusolie
	55-65 vol% BzBzo

⁶ Behre et al, Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies, *European Journal of Endocrinology* (1999) 140, 414-419

⁷ Nieschlag et al, Repeated intramuscular injections of testosterone undecanoate for substitution therapy in hypogonadal men, *Clinical Endocrinology* (1999), 51, 757-763

4.29. Partijen zijn het grotendeels eens over de verschillenmerken. Grünenthal stelt alleen dat Von Eckardstein met de passage ‘1000 mg TU dissolved in 4 ml castor oil’ [zie 2.17.2] een precieze formulering openbaart bestaande uit uitsluitend 1000 mg TU in 4 ml zuivere ricinusolie (250 mg/ml), Aan die – door Teva c.s. gemotiveerd betwiste – stelling gaat de voorzieningenrechter – gelet op onder andere de hoge viscositeit van ricinusolie – als voorshands niet aannemelijk voorbij. De eenvoudige op te zoeken of bij de vakpersoon al bekende hoge viscositeit van ricinusolie (600-800 mPa·s) brengt mee dat de relevante vakpersoon, waaronder een farmacoloog en een formuleringsdeskundige, zou begrijpen dat ten minste één co-oplosmiddel nodig is om tot een realistische bruikbare formulering te komen. Dit is toegelicht door prof. ██████████, deskundige van Teva c.s. (hierna ██████████). Dit kan echter ook worden afgeleid uit de verklaring van de eigen deskundige van Grünenthal, prof. ██████████ (overgelegd als productie EP37):

“Het is niet onmogelijk om viskeuze substanties (zoals ricinusolie) intramusculair toe te dienen, al zal dit wellicht moeilijker zijn en pijnlijker voor de patiënt.” (randnummer 45, eerste zin, onderstreping voorzieningenrechter)

en

“Ik heb opgemerkt dat professor ██████████ ervan uitgaat dat de maximale viscositeit voor intramusculaire injectie 100 mPa·s is. Dat lijkt mij aan de lage kant. Het tekstboek Herzfeldt beschrijft bijvoorbeeld een maximum van 200 mPa·s. (...) Een hogere viscositeit maakt een injectie niet onmogelijk. Bij heel hoge viscositeit wordt injectie moeilijker en pijnlijker, maar het kan wel, en gebeurt ook, ook in een therapeutische setting.” (randnummer 39)

4.30. ██████████ betwist weliswaar dat de door ██████████ genoemde bovengrens voor viscositeit van een oplossing die praktisch bruikbaar is voor IM injectie 100 mPa·s is, maar de door hem met verwijzing naar een tekstboek genoemde bovengrens van rond de 200 mPa·s, ligt ook ver, en wel tenminste een factor drie, onder voornoemde – door hem bevestigde (EP37, randnr. 37) – hogere viscositeit van pure ricinusolie (600-800 mPa·s). De vakpersoon zou dan ook niet verwachten dat zeven patiënten gedurende ruim drie jaar met dergelijke (moeilijke en pijnlijke) injecties zouden zijn behandeld, te meer nu onder ‘Results’ in Von Eckardstein is opgenomen: ‘Injections were well tolerated by all men except one (...)’.

Technisch effect verschillenmerken

4.31. Partijen twisten over de vraag of het door het door Grünenthal gestelde technisch effect, te weten het bereiken van constante fysiologisch aanvaardbare serum testosteronniveaus gedurende de in Von Eckardstein geopenbaarde langere intervallen met de in conclusie 1 onder bescherming gestelde samenstellingen (kort gezegd, ‘dat het werkt’, hierna ook wel ‘de verbeterde depotwerking’), mag en/of moet worden meegenomen als technisch effect van de verschillenmerken, en derhalve bij de formulering van het objectieve technische probleem.

4.32. Teva c.s. beoogt dat dit technisch effect niet mag worden meegenomen. Het technisch effect van de verschillenmerken is volgens haar uitsluitend het verschaffen van (alternatieve) TU-samenstellingen (Conclusie van Antwoord randnr. 5.66). Het effect van de verbeterde depotwerking mag, naar zij aanvoert, niet worden meegenomen omdat dit effect voor de vakpersoon niet over de volle breedte van de conclusie ‘derivable’ is uit de

aanvraag. Zij beroept zich daarbij op uitspraken van de TKB uit 1995 (Agrevo⁸), van het gerechtshof Den Haag uit 2017⁹ en op de reeds genoemde uitspraak van de GKB G2/21. Volgens Teva volgt daaruit dat het niet voldoende is om in het octrooi van één formulering bewijs te laten zien wanneer ranges worden geclaimd. De vakpersoon moet uit de aanvraag kunnen afleiden dat het technische effect waarop een beroep wordt gedaan ook daadwerkelijk gerealiseerd wordt voor alle mogelijke formuleringen die onder de beschermingsomvang van de conclusie vallen.

4.33. Het standpunt van Grünenthal is dat het gestelde technisch effect wel mag worden meegenomen. Zij voert aan dat de lat daarvoor in het kader van inventiviteit laag ligt, zoals bevestigd in G2/21, en dat alleen van belang is of de vakpersoon uit de aanvraag zal kunnen afleiden dat dit effect zich voordoet, hetgeen hier het geval is. Het is daarbij, aldus Grünenthal, niet nodig ondubbelzinnig te bewijzen dat de conclusies over de hele breedte ‘werken’. Het opnemen van bewijs in de aanvraag dat ten minste één samenstelling werkt is voldoende behalve in ‘extreme gevallen’, die hier, in ieder geval na de beperking van de conclusie, niet aan de orde zijn. De bewijslast dat niet afleidbaar is dat het niet over de volle breedte van conclusie 1 werkt ligt volgens haar bij Teva c.s..

4.34. De voorzieningenrechter stelt voorop dat niet in geschil is dat het gestelde technisch effect (‘dat het werkt’) niet als (deel)kenmerk onderdeel uitmaakt van conclusie 1. Volgens de tekst van de conclusie (na afstand) is voor de daar onder bescherming gestelde farmaceutische samenstellingen alleen vereist dat deze geformuleerd zijn ‘voor intramusculaire injectie als één enkele dosis’. Dat die samenstellingen ook werken, dat wil zeggen het effect hebben dat daarmee de in Von Eckardstein beschreven intervallen kunnen worden bereikt met behoud van aanvaardbare testosteronniveaus, maakt niet als kenmerk onderdeel uit van conclusie 1 (anders dan in de gebruiksconclusies 5, 6 en 7 die Grünenthal tevens aan haar vorderingen ten grondslag legt).

4.35. Bij de beoordeling van de vraag of het gestelde technische effect in dit geval kan worden toegeschreven aan de verschillenmerken en mag of moet worden meegenomen bij de vaststelling van de objectieve probleemstelling, zoekt de voorzieningenrechter met partijen deels aansluiting bij de recente gezaghebbende uitspraak van de GKB. In G2/21 heeft de GKB beoordeeld wanneer een octrooihouder zich in het kader van de beoordeling van de inventiviteit van zijn uitvinding mag beroepen op een daardoor bereikt technisch effect. Volgens de order van de GKB is dat het geval:

*“if the skilled person, having the common general knowledge in mind, and based on the application as originally filed, would derive said effect as being encompassed by the technical teaching and embodied by the same originally disclosed invention”.*¹⁰

4.36. Elders in de uitspraak (paragrafen 72, 87, 93 en 94) gebruikt de GKB in plaats van ‘*would derive*’ ook de termen ‘*derivable*’, ‘*would understand*’ en ‘*would consider*’. Naar voorlopig oordeel wordt daarmee steeds hetzelfde bedoeld, en komt de toets, naar het Nederlands vertaald, neer op het volgende:

⁸ Technische Kamer van Beroep van het EOB, 12 september 1995, T-939/92 (Agrevo)

⁹ Gerechtshof Den Haag 7 november 2017, ECLI:NL:GHDHA:2017:4029, r.o. 4.16

¹⁰ Pag. 68 van de beslissing. G2/21 is onlangs uitgelegd door het gerechtshof Den Haag in kort geding: Gerechtshof Den Haag 15 augustus 2023, ECLI:NL:GHDHA:2023:1593 (BMZ/Sandoz, ook wel de apixaban-zaak)

Zou de gemiddelde vakpersoon met gebruikmaking van zijn algemene vakkennis op de prioriteitsdatum, uit de oorspronkelijke aanvraag begrijpen, althans is voor hem daaruit afleidbaar, dat het gestelde technische effect door de technische leer daarvan wordt omvat en dezelfde daarin geopenbaarde uitvinding belichaamt.

4.37. Uit G2/21 volgt niet dat in de aanvraag bewijs moet zijn opgenomen dat het gestelde technische effect zich daadwerkelijk voordoet of dat dit in de aanvraag aannemelijk wordt gemaakt. Voorts heeft de GKB heeft in par. 95 van G2/21 aangegeven dat de ‘vrij abstracte’ criteria die het in G2/21 heeft vastgesteld, in een concreet geval moeten worden *ingevuld* op basis van de specifieke omstandigheden van het geval. Daarbij gaat het erom vast te stellen wat er nodig is voor de gemiddelde vakpersoon om uit de aanvraag te kunnen afleiden dat het gestelde technische effect werd omvat door de technische leer daarvan. Dat hangt af van de specifieke omstandigheden van het geval.

4.38. In dit geval zal, naar voorlopig oordeel, de vakpersoon zonder meer afleiden uit de aanvraag dat het door Grünenthal gestelde technische effect door de technische leer daarvan wordt omvat en dezelfde daarin geopenbaarde uitvinding belichaamt. Dat technisch effect wordt immers uitdrukkelijk en specifiek als de primaire doelstelling van het octrooi, ook in de aanvraag, genoemd. Dat volgt reeds uit de titel, in de Nederlandse vertaling: *Werkwijzen en farmaceutische samenstellingen voor het betrouwbaar tot stand brengen van aanvaardbare testosterongehaltes in serum*. In [0001] van het octrooischrift is vervolgens toegelicht dat het daarbij gaat om aanvaardbare serum testosteronniveaus gedurende langere tijd en in [0016] dat met de in de uitvinding gebruikte injecteerbare testosteronesters binnen een korte periode fysiologisch normale testosteronniveaus worden bereikt die gedurende langere periode worden gehandhaafd, zonder schommelingen in het normale fysiologische bereik te vertonen. Ook uit de ‘*detailed description of the invention*’ in [0021] volgt dat (de werkwijzen en) preparaten volgens de uitvinding snel leiden tot fysiologisch normale serum testosteronniveaus die gedurende langere periode worden gehandhaafd, waardoor significant langere injectie-intervallen mogelijk zijn. Deze paragrafen komen ook voor in de aanvraag. Het verschaffen van werkwijzen en preparaten met voornoemd effect/werking, moet dan ook worden aangemerkt als de technische leer (ook wel de uitvindingsgedachte) van EP 208.

4.39. Voorts is van belang dat in (de aanvraag voor) dit octrooi in de beschrijving (klinisch) bewijs is opgenomen dat met een formulering die binnen het bereik van conclusie 1 valt, het gestelde technische effect wordt bereikt. In het octrooischrift zijn proeven en de resultaten daarvan opgenomen (*examples* 2, 3 en 4, zie 2.6, slot), waarmee de therapeutische werkzaamheid, veiligheid en het farmacokinetisch profiel zijn getest. Daarbij is voor één bepaalde samenstelling aangetoond dat daarmee (bij de behandeling van hypogonadisme) langere interjectie-intervallen worden bereikt met behoud van fysiologisch acceptabele testosteronniveaus. De samenstelling waarmee die proeven zijn gedaan bevat 1000 mg TU (250 mg/ml) in een drager van (uitsluitend) ricinusolie en BzBzo in de verhouding 1:1,7 in een volume van 4 ml. Dat komt overeen met volumepercentages van ricinusolie en BzBzo van respectievelijk 37 en 63 %. Deze samenstelling valt, zoals gezegd, binnen het bereik van conclusie 1 en is ook afzonderlijk onder bescherming gesteld in conclusie 3.¹¹

¹¹ Op die conclusie is in deze zaak geen beroep gedaan (en daarvan is de nietigheid ook niet beargumenteerd)

4.40. Het voorgaande is niet in geschil. Teva c.s. betoogt echter dat, nu de claim ziet op ranges en niet op een enkele samenstelling of één enkele stof¹², het gestelde technisch effect alleen mag worden meegenomen wanneer de vakman uit het octrooischrift zal afleiden dat het technisch effect zich voordoet over de volle breedte van de claim. Wat daarvan ook zij, zeker voor de beperkte conclusie 1 is aan die voorwaarde naar voorlopig oordeel voldaan. De technische leer van het octrooi is erop gericht om formuleringen te verschaffen die werken, dus met het gestelde technisch effect. De vakpersoon kan dan ook uit het octrooischrift afleiden dat met de formuleringen die in conclusie 1 na afstand worden geopenbaard, het effect wordt bereikt dat met de geopenbaarde formuleringen langere injectie-intervallen mogelijk zijn (na een opstartfase), met behoud van het beoogde serum testosteronniveau. Daarbij heeft hij geen aanleiding om te denken dat dit niet over de volle breedte van de beperkte ranges het geval zal zijn, althans dat is door Teva c.s. niet aannemelijk gemaakt. Het gaat er alleen om dat het voor de gemiddelde vakpersoon met gebruikmaking van zijn algemene vakkennis op de prioriteitsdatum uit de aanvraag *afleidbaar* (“*derivable*”) is dat het gestelde technische effect door de technische leer daarvan wordt omvat en dezelfde daarin geopenbaarde uitvinding belichaamt. Bewijs daarvoor is niet nodig. Op basis van zijn algemene vakkennis, wist de vakpersoon op de prioriteitsdatum welke factoren van invloed zijn op het depoteffect en derhalve op de langere werkzaamheid van de geformuleerde samenstellingen nadat het geven van een injectie (zie 4.6 en 4.7). Hetgeen hem uit dien hoofde bekend was, maakt naar voorlopig oordeel niet dat de vakpersoon, gelet op de relatief beperkte ranges in conclusie 1 (na afstand), zal denken dat een formulering die binnen de ranges ligt, of dat een substantieel deel van de formuleringen die binnen de ranges ligt, niet zou werken. Dat is door Teva c.s. ook niet gemotiveerd gesteld.

4.41. Bij toepassing van de G2/21-toets bij de beoordeling van inventiviteit bij een conclusie waarin het technische effect niet als kenmerk onderdeel uitmaakt, is het dus, naar voorlopig oordeel, anders dan Teva c.s. met verwijzing naar de zaak *Agrevo* van de TKB¹³ aanvoert, dan ook niet nodig dat de octrooihouder, over de volle breedte van de conclusie bewijs levert, of in kort geding aannemelijk maakt, dat het technisch effect met in ieder geval het merendeel van de geclaimde samenstellingen, werkt. Dit zou, voorshands oordelend, slechts anders zijn als Teva c.s., voldoende gemotiveerd aannemelijk zou hebben gemaakt dat de vakpersoon niet uit de aanvraag zal afleiden, of reden zal hebben om te twijfelen, dat dit technische effect (het verbeterde depoteffect) zich over de volle breedte van conclusie 1 na afstand voordoet. Op Teva c.s. rust, voorlopig oordelend, immers de plicht dit te stellen en in kort geding voorshands aannemelijk te maken.¹⁴ Teva c.s. heeft daartoe aan de hand van verklaringen van haar deskundigen (uitsluitend) aangevoerd dat het voor de vakpersoon niet geloofwaardig is, dat de formulering waarbij de maximaal geclaimde hoeveelheid van 1500 mg TU wordt gebruikt, het technisch effect zal hebben omdat die hoeveelheid TU niet kan worden opgelost in 4 of (max.) 5 ml (het maximaal aanvaardbare volume, zie hiervoor onder 4.7) ricinusolie en BzBzo (naar de voorzieningenrechter aanneemt bij kamertemperatuur). Grünenthal heeft aangevoerd dat de conclusie niet vereist dat de volledige hoeveelheid TU is opgelost, en dat ook een samenstelling met 1500 mg TU in 4 ml naar verwachting een verbeterde depot en derhalve het gestelde effect zal hebben, ongeacht of een deel van de TU niet is opgelost. Hier heeft

¹² zoals in de feiten die ten grondslag lagen aan de recente beslissing in kort geding van het gerechtshof Den Haag waarin G2/21 is toegepast, de *apixaban*-zaak, zie voetnoot 10

¹³ Technische Kamer van Beroep van het EOB, 12 september 1995, T-939/92 (*Agrevo*)

¹⁴ Vgl. gerechtshof Den Haag 7 november 2017, ECLI:NL:GHDHA:2017:4029, r.o. 4.16

Teva cs onvoldoende tegenovergesteld. Andere argumenten om aannemelijk te maken dat de vakpersoon zal twijfelen of het technisch effect wel over de volle ranges wordt behaald, heeft Teva c.s. niet aangevoerd. In het bij zonder heeft zij geen enkele proef overgelegd (of aangeboden die te doen) die laat zien dat een samenstelling die valt binnen conclusie 1 na afstand, niet zou werken. Uit door haar overgelegde proeven met betrekking tot de oplosbaarheid en viscositeit van TU in dragers bevattende verschillende combinaties van ricinusolie en BzBzo, volgt veeleer het tegendeel. Daaruit blijkt dat ook met een samenstelling van een drager die buiten de range valt (60% ricinusolie en 40% BzBzo, een samenstelling waarvan de vakman zal verwachten dat de oplosbaarheid van TU daarin minder goed is en de viscositeit hoger – dus naar verwachting met een beter depoteffect – dan in de omgekeerde verhouding 40/60 die wel binnen het bereik van de conclusie valt), TU daarin oplosbaar is in de gewenste hoeveelheid (iets meer dan 250 mg/ml) en dat de viscositeit ook acceptabel is op 113 mPa·s. Weliswaar was de tijd om extra proeven uit te voeren in dit kort geding (te) beperkt, maar in de Duitse en Engelse bodemprocedures, die al veel langer liepen, zijn dergelijke proeven voor zover bekend ook niet overgelegd door Teva c.s.. Het had van haar wel verwacht mogen worden om met meer te komen om haar standpunt aannemelijk te maken dat de vakpersoon zou verwachten, op grond van zijn algemene vakkennis, dat een deel van de geclaimde formuleringen niet zou werken.

4.42. Daar staat tegenover dat Grünenthal heeft gewezen op ‘*post-filed evidence*’ dat haar standpunt ondersteunt dat het technisch effect over de volle breedte wordt verkregen. Het gaat daarbij om samenstellingen waarvan vaststaat dat deze voldoen aan het technisch effect omdat deze als (goedgekeurde) geneesmiddelen op de markt zijn. Dit is in de eerste plaats Nebido (zie 2.2). Daarin wordt een samenstelling geopenbaard van een 4 ml oplossing voor injectie met daarin 1000 mg TU (250 mg/ml) opgelost in een drager van ricinusolie en 2000 mg (500 mg/ml) BzBzo. Partijen zijn het erover eens dat dit overeenkomt met ongeveer 40,5 vol% ricinusolie en 59,5 vol% BzBzo. De tweede formulering waarvan is bewezen is dat deze werkt, is in de VS op de markt onder de naam Aveed en heeft de volgende samenstelling: 3 ml oplossing voor injectie met daarin 750 mg TU (250 mg/ml) opgelost in een drager van 1500 mg BzBzo (59,5 vol%) en 885 mg ricinusolie (40,5 vol%). In dit geval is sprake van bewijs van na de aanvraagdatum, waaruit volgt dat het geclaimde effect zich ook daadwerkelijk in vivo voordoet bij twee andere formuleringen (dan de in de *examples* van het octrooischrift geopenbaarde) die binnen het bereik van conclusie 1 vallen. Dit bevestigt hetgeen uit het octrooischrift afleidbaar is.

4.43. De conclusie van het voorgaande is dat het gestelde technisch effect – te weten het bereiken van constante fysiologisch aanvaardbare testosteronniveaus gedurende de in Von Eckardstein geopenbaarde langere intervallen – onderdeel uitmaakt van de verschillenmerken omdat dit voor de vakpersoon ‘*derivable*’ is uit de aanvraag en belichaamd is in de geclaimde formuleringen volgens de beperkte tekst, welke samenstellingen ook onderdeel uitmaakten van de in de oorspronkelijk aanvraag geopenbaarde uitvinding.

Het objectieve technische probleem

4.44. Het voorgaande leidt ertoe dat het technische effect mag worden meegenomen bij de formulering van het objectieve technische probleem. Het objectieve technische probleem uitgaande van Von Eckardstein is dan, gelet op het voorgaande: ‘*het verschaffen van een TU formulering met 1000 mg TU in een drager bevattende ricinusolie, die geschikt is voor IM*

*injectie waarbij stabiele fysiologisch aanvaardbare serumtestosteronniveaus worden bereikt en behouden bij toediening met langere injectie-intervallen (minstens even lange injectie-intervallen als in Von Eckardstein)*¹⁵. Daarover bestaat, als wordt aangenomen dat het gestelde technisch effect moet worden meegenomen, geen wezenlijk geschil.

Komt de vakpersoon zonder inventieve arbeid tot de materie van conclusie 1 uitgaande van Von Eckardstein?

4.45. Uitgaande van het hiervoor geformuleerde objectieve technische probleem, moet vervolgens worden beoordeeld of de vakpersoon zonder inventieve arbeid tot de in conclusie 1 (na afstand) belichaamde uitvinding zou komen.

4.46. Teva c.s. voert aan dat geen sprake is van inventiviteit omdat de vakpersoon die vanuit Von Eckardstein een effectieve TU-formulering in ricinusolie met een langdurige depotwerking probeert te maken, zonder inventieve stap uitkomt bij de materie volgens conclusie 1. Teva c.s. beschrijft een aantal stappen die de vakpersoon achtereenvolgens zou nemen om zonder inventieve arbeid tot de uitvinding te komen. Naar zij terecht aanvoert, vormt het feit dat een aantal stappen moeten worden doorlopen op zichzelf geen beletsel om te kunnen concluderen dat de uitkomst voor de hand ligt. Volgens vaste rechtspraak kan geen inventiviteit worden aangenomen in een geval waarin voor het oplossen van het objectieve technische probleem verschillende opeenvolgende stappen nodig zijn, indien en voor zover het nemen van iedere stap op zichzelf voor de gemiddelde vakpersoon voor de hand lag, gelet op wat hij in de voorgaande stap had bereikt en wat hem verder te doen stond om uiteindelijk tot de oplossing te komen.¹⁵

4.47. Volgens Teva c.s. zou de vakpersoon routinematig de volgende stappen doorlopen op tot de uitvinding te komen.

1. Concluderen dat de drager van de formulering die in Von Eckardstein is geopenbaard niet alleen uit ricinusolie bestaat maar ook een co-oplosmiddel bevat.
2. Op zoek gaan naar een co-oplosmiddel en daarbij zonder inventieve arbeid op BzBzo uitkomen.
3. De juiste verhouding bepalen tussen ricinusolie en BzBzo zodat daarin 1000 mg TU kan worden opgelost en een geschikte viscositeit kan worden behaald. Daarbij zou de vakpersoon door routineproeven uitkomen op een verhouding van 40 : 60 volume% van respectievelijk ricinusolie en BzBzo.
4. Routinematig dierproeven doen en de resultaten daarvan extrapoleren naar mensen.

4.48. Grünenthal heeft gemotiveerd betwist dat de afzonderlijke stappen, en de opeenvolging van die stappen, voor de hand liggen. Dat verweer slaagt: naar voorlopig oordeel van de voorzieningenrechter zou de vakpersoon niet zonder inventieve arbeid door middel van deze stappen tot een geclaimde formulering zijn gekomen. Daartoe is het volgende redengevend.

4.49. Hiervoor (in 4.29 en 4.30) is reeds besproken dat de eerste stap inderdaad voor de hand ligt, gelet op de viscositeit van ricinusolie. Daar komt bij dat de vakpersoon, naar Teva c.s. terecht aanvoert, met een eenvoudige oplosbaarheidstest kan vaststellen dat 1000 mg

¹⁵ Vgl. gerechtshof Den Haag 27 augustus 2019, ECLI:NL:GHDHA:2019:3155, r.o. 4.15

TU niet in 4 ml pure ricinusolie kan worden opgelost, terwijl in Von Eckardstein sprake is van het oplossen van die hoeveelheid in dat volume.

4.50. In de tweede stap strandt de nietigheidsaanval naar voorlopig oordeel echter, in de eerste plaats omdat niet duidelijk is waarom de vakpersoon zou kiezen voor slechts één co-oplosmiddel, en wel voor BzBzo, omdat BzBzo zoals Grünenthal heeft betoogt, niet, althans niet de enige, voor de hand liggende mogelijkheid is. Teva c.s. redeneert dat de vakpersoon uit de publicatie van Riffkin en uit een door ██████ genoemd overzicht van de samenstelling van op de prioriteitsdatum bekende (naar zij stelt) vergelijkbare formuleringen van hormoonesters, zou afleiden dat BzBzo een geschikt co-oplosmiddel is. Bovendien zou in Von Eckardstein zelf een pointer staan naar BzBzo als geschikt co-oplosmiddel, omdat daarin wordt verwezen naar de (pre)klinische studies van Partsch en Zhang, waarin een injecteerbare TU-formulering werd gebruikt met daarin “*250 mg of the ester in 2 ml of tea seed oil with 15% benzyl benzoate*”.

4.51. Of BzBzo een ‘geschikt oplosmiddel is’ is echter niet de toets. Ter beantwoording staat of de vakpersoon, bij beantwoording van het geformuleerde probleem uitgaande van Von Eckardstein, zonder inventieve arbeid tot de oplossing van het probleem zoals weergegeven in de conclusie zou komen. Dat is niet het geval, althans niet zonder *hindsight*. Als de vakpersoon al op Riffkin zou stuiten, zoals Teva c.s. stelt en Grünenthal betwist, leert die publicatie hem dat ricinusolie een geschikte drager is voor de toediening van injecties met hormonen. In Riffkin werd immers de geschiktheid van ricinusolie als drager specifiek onderzocht. In die publicatie is de geschiktheid van deze drager specifiek voor het hormoon testosteron of van testosteronesters echter niet onderzocht (wel is de oplosbaarheid van testosteron in verschillende oliën, waaronder ricinusolie, weergegeven, zie 2.18). De resultaten van de geschiktheid van ricinusolie als drager voor esters met korte koolstofketens van twee andere hormonen is daarin wel gepubliceerd, maar gesteld noch gebleken is dat die hetzelfde of een vergelijkbaar oplosbaarheidsprofiel hebben als TU. De vakpersoon zou die gegevens niet met verwachting van een redelijk succes extrapoleren naar een ester van een ander hormoon met een lange koolstofketen. In Riffkin worden verder als bestanddelen van de drager naast ricinusolie geopenbaard BzBzo en benzylalcohol, vrijwel steeds in combinatie met gebruikt. Ook dat vormt geen pointer naar de keuze voor alleen BzBzo als co-oplosmiddel voor TU in ricinusolie.

4.52. De andere argumenten van Teva c.s. maken evenmin duidelijk waarom de vakpersoon BzBzo als enig co-oplosmiddel *zou* (niet kon) kiezen. Aan de stelling dat Von Eckardstein een pointer zou bevatten naar BzBzo als (enig) co-oplosmiddel, gaat de voorzieningenrechter voorbij nu het daarbij gaat om een verwijzing naar een zin die is opgenomen in een ander document, Partsch en Zhang, en niet in Von Eckardstein. Die zin, als de vakpersoon daar al op zou stuiten, leert bovendien dat BzBzo als co-oplosmiddel kan worden gebruikt naast ‘*tea seed oil*’. Teva c.s. heeft niet toegelicht waarom dit voor de vakpersoon relevant is en hem/haar ertoe zou brengen om ricinusolie te combineren met (alleen) BzBzo voor TU. Ook de door (deskundige ██████ van) Teva c.s. genoemde zes commerciële formuleringen¹⁶ van hormoonesters die beschikbaar waren als geneesmiddel op de prioriteitsdatum, zouden de vakpersoon, anders dan Teva c.s. betoogt, niet zonder meer tot de keuze voor uitsluitend BzBzo als co-oplosmiddel brengen. Het merendeel van die goedgekeurde geneesmiddelen betreft hormoonesters met een korte koolstofketen. Niet

¹⁶ Genoemd in de tabel in par. 5.87 van de Conclusie van Antwoord

in geschil is dat ook de werkzame stof en in het bijzonder ook de soort ester (dat wil zeggen de lengte van de koolstofketen van het zuur waarmee wordt veresterd), de werking van het depot (want onder meer de lipofiliciteit en viscositeit) beïnvloeden. Teva c.s. heeft niet aannemelijk gemaakt dat de vakpersoon die data zonder meer naar TU zou extrapoleren. In de helft van de genoemde gevallen zijn de als geneesmiddel beschikbare hormoonesters voorts opgelost in een formulering die drie componenten bevat; naast ricinusolie en BzBzo ook benzylalcohol. Het is dan ook niet duidelijk waarom de vakpersoon op basis van die bestaande formuleringen zou kiezen voor een drager van ricinusolie met (alleen) BzBzo als co-oplosmiddel voor TU.

4.53. Ook de derde stap, waarbij, als de vakpersoon al tot de keuze van BzBzo als enig oplosmiddel zou zijn gekomen, de juiste verhouding tussen ricinusolie en BzBzo moet worden bepaald zodat daarin 1000 mg TU kan worden opgelost en waarbij een geschikte viscositeit en depotfunctie kan worden behaald, vergt naar voorlopig oordeel inventieve arbeid. Grünenthal betwist dat sprake is van routinematige tests, en dat de vakpersoon zou kiezen voor deze tests, te meer nu alle formuleringen met ricinusolie uit de stand van de techniek waarnaar Teva c.s. verwijst, geen verhoudingen openbaren die vallen binnen de in conclusie 1 geclaimde ranges. Er is, zoals Grünenthal heeft betoogd, geen pointer in de stand van de techniek die de vakpersoon wijst naar de 40/60 drager waar hij volgens Teva c.s. routinematig op uit *zou* komen. De enige commercieel beschikbare samenstelling met die verhouding was voor een heel ander hormoon (Proluton depot) voor een andere toepassing. Samenstellingen met werkzame stoffen die meer op TU lijken, hebben andere dragers. In Riffkin ligt het percentage van BzBzo steeds onder de 50%, dus buiten de geclaimde range. Ook de genoemde voor therapeutische toepassing goedgekeurde formuleringen bevatten steeds meer ricinusolie dan BzBzo, met één uitzondering die 41% ricinusolie bevat. De vakpersoon zou uitgaande van de bekende dragers dus eerder kiezen voor een drager met 60% ricinusolie en 40% BzBzo dan andersom.

4.54. De stelling van Teva c.s. dat de vakpersoon routinematig op de verhouding 40% ricinusolie en 60% BzBzo uitkomt door het doen van eenvoudige oplosbaarheids- en viscositeitsstudies, waarbij een reeks formuleringen met verschillende verhoudingen ricinusolie en BzBzo worden getest, wordt dan ook verworpen. Uit een aantal, door Teva c.s. overlegde, tests zou blijken dat de vakpersoon daarbij op formuleringen met een drager in de verhouding van 60:40 of 40:60, uitkomt, waarbij hij een voorkeur zou hebben voor de 40:60 drager die een iets lagere viscositeit heeft en dus prettiger voor patiënten te injecteren is. Dat is echter maar de vraag. Alleen de viscositeit en de oplosbaarheid hebben voldoende voorspellende waarde voor de werkzaamheid van het depot *in vivo*. Grünenthal heeft erop gewezen dat de vakpersoon op basis van zijn algemene vakkennis wist dat meer vol% BzBzo zou leiden tot een lagere viscositeit en lipofiliciteit en dat hij dus zou verwachten dat een drager met meer BzBzo zou leiden tot snellere afgifte van TU en dus tot een verminderd depoteffect, zodat een dit juist wegwijst van de uitvinding.

4.55. Het is dan voorlopig oordelend ook zeer de vraag of de vakpersoon zonder inventieve arbeid zou komen tot de vierde stap, testen van 1000 mg TU in een drager van 40 vol% ricinusolie en 60 vol% BzBzo in diermodellen, waarvan Teva c.s. stelt en Grünenthal betwist dat die routinematig zijn. Grünenthal heeft erop gewezen dat het extrapoleren van de resultaten van dierproeven naar mensen bij oliedepots lastig is, hetgeen haar deskundige ████████ onderschrijft.

4.56. Het voorgaande leidt tot de conclusie dat de vakpersoon, uitgaande van Von Eckardstein, naar voorlopig oordeel niet zonder inventieve arbeid tot de materie van conclusie 1 (na afstand) zou komen.

Conclude 1 (niet) nawerkbaar?

4.57. Teva c.s. heeft subsidiair, voor het geval de inventiviteitsaanval niet slaagt, aangevoerd dat conclusie 1 in dat geval niet over de volle breedte nawerkbaar is. Dit heeft zij toegelicht aan de hand van het reeds genoemde voorbeeld dat 1500 mg TU niet oplosbaar is in 5 ml drager. Een en ander is door Teva c.s. betwist. Zij heeft er onder meer op gewezen, met verwijzing naar haar deskundige ████████, dat conclusie 1 niet vereist dat de hoeveelheid TU volledig is opgelost. Dat deels sprake is van een suspensie is dan ook niet uitgesloten. Naar voorlopig oordeel slaagt dit verweer van Grünenthal. Andere niet-nawerkbaarheidsargumenten zijn niet, of niet gemotiveerd, gesteld door Teva c.s.. De zinsnede dat conclusie ‘volgens dezelfde redenering’ (zie 4.10) [als met betrekking tot inventiviteit] de conclusie niet nawerkbaar is, kan voorshands oordelend, zonder nadere toelichting niet slagen.

Slotsom

4.58. Er is dan ook naar voorlopig oordeel geen serieuze, niet te verwaarlozen kans dat conclusie 1 ongeldig zal worden bevonden in een bodemprocedure wegens gebrek aan inventiviteit. Nu niet in geschil is dat met het op de markt brengen van Testosteron Teva inbreuk zal worden gemaakt op die conclusie, ligt de verbodsvordering voor toewijzing gereed. De beweerde ongeldigheid van de overige conclusies behoeft bij die stand van zaken geen bespreking.

Vorderingen (in de hoofdzaak)

Inbreukverbod

4.59. Gelet op het voorgaande zal het gevorderde inbreukverbod worden toegewezen. Het inbreukverbod zal worden opgelegd aan Teva B.V. en Teva Nederland B.V. Teva c.s. heeft toegelicht dat de werkmaatschappij Pharmachemie niet betrokken is bij de geplande verhandeling van Testosteron Teva, zodat de vorderingen ten aanzien van haar worden afgewezen, hetgeen door Grünenthal niet, althans onvoldoende is weersproken.

Verbod op onrechtmatig handelen

4.60. Grünenthal vordert ook een verbod op onrechtmatig handelen om te voorkomen dat Teva c.s. handelingen verricht die mogelijk niet kunnen worden aangemerkt als octrooi-inbreuk, zoals samenwerken met derden om Testosteron Teva in Nederland te vermarkten en het gebruiken en beschikbaar stellen aan derden van haar Nederlandse handelsvergunning. Niet valt in te zien welk belang Grünenthal daarbij heeft nu aan Teva B.V. en Teva Nederland B.V. reeds een inbreukverbod wordt opgelegd, althans, dat heeft Grünenthal niet, of in ieder geval onvoldoende, toegelicht. Deze vordering wordt dan ook afgewezen.

Dwangsom

4.61. Als prikkel ter nakoming van het inbreukverbod zal een dwangsom worden opgelegd. De gevorderde dwangsom zal worden gematigd en gemaximeerd als na te melden.

Proceskosten

4.62. Partijen hebben een proceskostenafpraak gemaakt. Deze houdt in dat aan de in het gelijk gestelde partij een bedrag van € 40.000,- toekomt. De afspraak die partijen over de proceskosten hebben gemaakt ziet op alle kosten van deze procedure, oftewel zowel in de provisionele vordering als in de hoofdzaak. Grünenthal geldt in zowel de provisionele vordering als in de hoofdzaak als de (hoofdzakelijk) in het gelijk gestelde partij. Aangezien de vorderingen ten aanzien van Pharmachemie worden afgewezen, zullen Teva B.V. en Teva Nederland (in de hoofdzaak en in de provisionele voorziening) hoofdelijk worden veroordeeld tot betaling aan Grünenthal van voornoemd bedrag.

Termijn artikel 1019i Rv

4.63. De voorzieningenrechter zal de termijn voor het instellen van een eis in de hoofdzaak als bedoeld in artikel 1019i Rv bepalen op zes maanden na heden.

5. De beslissing

De voorzieningenrechter

5.1. beveelt Teva B.V. en Teva Nederland B.V. met onmiddellijke ingang iedere directe dan wel indirecte inbreuk op het Nederlandse deel van EP 208 in Nederland te staken en gestaakt te houden, in het bijzonder het staken en gestaakt houden van het vervaardigen, aanbieden, in het verkeer brengen, gebruiken, dan wel met dat doel invoeren of in voorraad hebben van Testosteron Teva, zulks op straffe van verbeurte van een onmiddellijk opeisbare dwangsom van € 50.000,- voor iedere dag of gedeelte van een dag dat dit verbod geheel of gedeeltelijk wordt overtreden of – ter vrije keuze van Grünenthal – van € 2.5000,- voor ieder inbreukmakend product waarmee dit verbod geheel of gedeeltelijk wordt overtreden, met een maximum van € 1.000.000;

5.2. veroordeelt Teva B.V. en Teva Nederland B.V. hoofdelijk in de proceskosten aan de zijde van Grünenthal, tot op heden begroot op € 40.000,-;

5.3. bepaalt de termijn voor het instellen van een eis in de hoofdzaak als bedoeld in artikel 1019i Rv op zes maanden na heden;

5.4. verklaart dit vonnis tot zover uitvoerbaar bij voorraad;

5.5. wijst het meer of anders gevorderde af.

Dit vonnis is gewezen door mr. M.E. Kokke en in het openbaar uitgesproken op 3 oktober 2023.