

arrest

GERECHTSHOF DEN HAAG

Civiel recht
Team Handel

Zaaknummer hof : 200.325.249/01
Zaaknummer rechtbank : 625472/ HA ZA 22-183

Arrest van 14 januari 2025

in de zaak van

Sandoz AG,
gevestigd in Basel, Zwitserland,
appellante,
advocaat: mr. O.P. Swens, kantoorhoudend in Amsterdam,

tegen

Astellas Pharma Inc.,
gevestigd in Tokyo, Japan,
verweerster,
advocaat: mr. F.W.E. Eijsvogels, kantoorhoudend in Amsterdam.

Het hof noemt partijen hierna Sandoz en Astellas.

1. De zaak in het kort

1.1 Astellas is houder van een Europees octrooi dat, kort gezegd, het gebruik beschermt van de verbinding mirabegron als werkzame stof voor de behandeling van de overactieve blaas. Sandoz vordert in deze procedure de vernietiging van het Nederlandse deel van dat octrooi, primair wegens gebrek aan nieuwheid en uitvinderswerkzaamheid op de aanvraagdatum en subsidiair wegens gebrek aan uitvinderswerkzaamheid op de prioriteitsdatum. Het hof oordeelt in dit arrest dat Astellas zich met betrekking tot dat octrooi terecht beroept op de prioriteit van een eerdere octrooiaanvraag en dat het octrooi, uitgaande van die prioriteitsdatum, op uitvinderswerkzaamheid berust. Het hof komt daarmee net als de rechtbank tot afwijzing van de vernietigingsvorderingen.

2. Procesverloop in hoger beroep

2.1 Het verloop van de procedure in hoger beroep blijkt uit de volgende stukken:
- de dagvaarding van 22 februari 2023 waarmee Sandoz in hoger beroep is gekomen van het tussen partijen gewezen vonnis van de rechtbank Den Haag van 23 november 2022;¹

¹ ECLI:NL:RBDHA:2022:12463.

-
- de memorie van grieven van Sandoz, met bijlagen;
 - de memorie van antwoord van Astellas, met bijlagen;
 - de akte houdende producties en uitlating hulpverzoeken die Sandoz ter gelegenheid van de hierna te noemen mondelinge behandeling heeft genomen;
 - de akte houdende overlegging nadere productie die Astellas ter gelegenheid van de hierna te noemen mondelinge behandeling heeft genomen;
 - het e-mailbericht van Sandoz van 19 september 2024 met de mededeling dat partijen hebben afgesproken dat de proceskosten € 150.000,- bedragen;
 - het proces-verbaal van de hierna beschreven mondelinge behandeling;
 - de opmerking van Astellas bij dat proces-verbaal.
- 2.2 Op 27 september 2024 heeft het hof de zaak mondeling behandeld, waarbij Sandoz naast mr. Swens is bijgestaan door diens kantoorgenoten mr. C. van der Beek en mr. M. Hendriks en door mr. ir. D.E. Hesselink, octrooigemachtigde, en Astellas naast mr. Eijsvogels is bijgestaan door diens kantoorgenoten mr. T.M. Blomme en mr. N.C. Rodriguez Arigon en door dr. J.H.J. Den Hartog, octrooigemachtigde. De advocaten hebben de zaak toegelicht aan de hand van pleitaantekeningen die zij hebben overgelegd.
- 2.3 Sandoz heeft verklaringen in het geding gebracht van prof. dr. P. Abrams (hierna: Abrams) en dr. K.B. Thor. Astellas heeft verklaringen in het geding gebracht van prof. dr. M.C. Michel (hierna: Michel) en dr. C. Korstanje (hierna: Korstanje). Het hof verwijst hierna naar deze verklaringen met de naam van de auteur, gevolgd door het volgnummer.

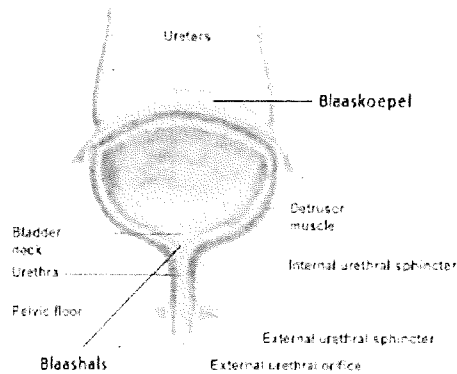
3. Feitelijke achtergrond

Partijen

- 3.1 Partijen behoren allebei tot een farmaceutische groep.

De werking van de blaas

- 3.2 De urineblaas maakt samen met de urinebuis deel uit van de lagere urinewegen. Zij is een elastisch orgaan met als functie: (i) het opslaan van de urine die vanuit de nieren door de urineleiders vloeit; en (ii) het lozen van die urine naar de urinebuis tijdens het plassen. Zij is opgebouwd uit spierweefsel, bindweefsel en zenuwbanen en bestaat uit:
- (i) de blaaskoepel, waarin de urine wordt opgeslagen en die grotendeels bestaat uit een gladde spier, de detrusor; en
 - (ii) de blaashals, waar zich de uitgang naar de urinebuis bevindt.



- 3.3 Het sluitmechanisme van de blaashals naar de urinebuis bestaat uit:
- (i) de interne sluitspier, die bestaat uit zogeheten gladde spieren; en
 - (ii) de externe sluitspier, die bestaat uit zogeheten dwarsgestreepte spieren.
- In een normale situatie waarin de urine wordt opgeslagen zijn beide sluitspiers aangespannen.
- 3.3.1 Gladde spieren, zoals de detrusor en de interne sluitspier, kunnen niet bewust worden aangestuurd, maar worden gereguleerd door het autonome zenuwstelsel, het deel van het perifere zenuwstelsel dat een aantal onbewust plaatsvindende lichaamsfuncties reguleert en dat bestaat uit een sympatisch en een parasympatisch deel. Dat reguleren vindt plaats via overdrachtsstoffen die zich aan het celoppervlak van de gladde spieren op receptoren binden en daar een reactieve of blokkerende werking hebben. Overdrachtsstoffen die bij een receptor een reactie uitlokken worden aangeduid als agonisten en overdrachtsstoffen met een blokkerende werking als antagonist.
- 3.3.2 Dwarsgestreepte spieren, zoals de externe sluitspier, kunnen wel bewust worden aangestuurd, hetgeen gebeurt via het centraal zenuwstelsel.
- 3.4 De blaas kan zich in twee toestanden bevinden: de opslagfase en de plasfase.
- 3.4.1 Om in de opslagfase de urine op te kunnen slaan moet de druk in de blaas laag blijven, terwijl de druk in de urinebuis hoger moet zijn. Dit wordt onder meer bereikt doordat:
- (i) de detrusor is ontspand, waardoor de blaaswand kan uitrekken en de blaas zich kan vullen; en
 - (ii) de interne en externe sluitspiers zijn aangespannen.
- Ontspanning van de detrusor en aanspanning van de interne sluitspier worden door het sympatisch deel van het autonoom zenuwstelsel geregeld door middel van de overdrachtsstof noradrenaline en receptoren van deze overdrachtsstof, de adrenoreceptoren. Van deze adrenoreceptoren bestaan verschillende types, aangeduid met de Griekse letters α en β en onderverdeeld met cijfers. Noradrenaline is een niet-selectieve adrenoreceptoragonist, dat wil zeggen dat het zich aan elk type adrenoreceptor kan binden om daar een reactie uit te lokken. Zo bindt noradrenaline aan de β_3 -adrenoreceptoren op de detrusor, waardoor deze ontspant, en aan de α_1 -adrenoreceptoren op de interne sluitspier, waardoor deze samentrekt.
- 3.4.2 Wanneer de hoeveelheid urine in de blaas boven een bepaald volume uitkomt, ontstaat plasdrang. Om het plassen mogelijk te maken moet het drukverschil tussen de blaas en de urinebuis worden omgekeerd. Dit wordt bereikt door samentrekking van de detrusor en

gelijktijdige aanspanning van de interne en externe sluitspier.

(i) Voor het samentrekken van de detrusor geeft het parasympatisch deel van het autonome zenuwstelsel de overdrachtsstof acetylcholine af in de blaas, waar het bindt aan zogeheten muscarinereceptoren op de detrusor, hetgeen een samentrekking van de detrusor opwekt.

(ii) Aangenomen wordt dat de ontspanning van de urinebuis wordt bevorderd door:

[a] het vrijkomen van stikstofmonoxide door de parasympathische zenuwen; en

[b] de afwezigheid van noradrenaline, waardoor de interne sluitspier niet samentrekt.

3.4.3 De combinatie van:

(i) de afgifte door het sympatisch zenuwstelsel van noradrenaline die zich bindt aan de β_3 -adrenoreceptoren op de detrusor, waardoor deze ontspant; en

(ii) de afgifte door het parasympatisch zenuwstelsel van acetylcholine die zich bindt aan muscarinereceptoren op diezelfde spier, waardoor deze samentrekt,

wordt hierna aangeduid als het tweeledig controlemechanisme van de detrusor.

De overactieve blaas

3.5 Functionele stoornissen van de lagere urinewegen kunnen grofweg worden onderverdeeld in opslagstoornissen en ledigingsstoornissen. De meest voorkomende opslagstoornis is het overactieveblaassyndroom (de overactieve blaas hierna: OAB, en het samenhangend syndroom: OAB-syndroom).

3.6 Tot aan 2002 werd het OAB-syndroom in het Engels onder andere aangeduid als “overactive bladder syndrome”, “urge syndrome” en “urgency-frequency syndrome”, en OAB als “bladder instability”, “detrusor instability” of “overactive detrusor (function)”.

3.7 In februari 2002 heeft het subcomité voor standaardisering van de *International Continence Society* in het vakblad *Neurourology and Urodynamics* een voorstel gepubliceerd voor de standaardisering van de terminologie voor lagere-urinewegklachten, waaronder opslagstoornissen (hierna: het ICS voorstel 2002). Onderdeel 1.7.2 van dat voorstel heeft betrekking op “*Symptom syndromes suggestive of lower urinary tract dysfunction*” en bespreekt onder andere het symptoomsyndroom “*Urgency*”. Dat onderdeel bevat de volgende tekst met betrekking tot “*Urgency*”:²

“*Urgency*, with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia, can be described as the overactive bladder syndrome, urge syndrome or urgency-frequency syndrome.”

These symptom combinations are suggestive of urodynamically demonstrable detrusor overactivity, but can be due to other forms of urethra-vesical dysfunction. These terms can be used if there is no proven infection or other obvious pathology.”

De diverse onderdelen van deze definitie zijn in onderdeel 1.1 van het ICS voorstel 2002 als volgt gedefinieerd (hierna in de volgorde waarin zij hiervoor aan de orde komen):

“*Urgency* is the complaint of a sudden compelling desire to pass urine, which is difficult to defer.

Urge urinary incontinence is the complaint of involuntary leakage accompanied by or

² Hier en bij de hierna volgende citaten uit het ICS voorstel 2002 zal het hof de in dat voorstel gebruikte aanduidingen “NEW” and “CHANGED” weglaten.

immediately preceded by urgency.

Increased daytime frequency is the complaint by the patient who considers that he/she voids too often by day. (...).

Nocturia is the complaint that the individual has to wake up at night one or more times to void.”

Het hof duidt deze begrippen hierna aan als respectievelijk plasdrang, drangincontinentie, dagfrequentie en nocturie, deze laatste twee tezamen als frequentie. In het ICS voorstel 2002 maakt drangincontinentie deel uit van het bredere begrip urine-incontinentie (hierna: incontinentie), dat daarnaast twee vormen van incontinentie omvat die het hof hierna zal aanduiden als stressincontinentie en gemengde incontinentie. Deze begrippen zijn in dat voorstel als volgt gedefinieerd:

“Urinary incontinence is the complaint of any involuntary leakage of urine.

Stress urinary incontinence is the complaint of involuntary leakage on effort or exertion, or on sneezing or coughing.

Mixed urinary incontinence is the complaint of involuntary leakage associated with urgency and also with exertion, effort, sneezing or coughing.”

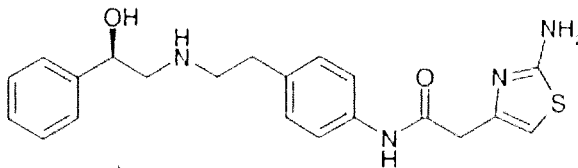
Het ICS voorstel 2002 is in januari 2003 opnieuw gepubliceerd, in het vakblad *Urology*, dat een breder bereik heeft.

- 3.8 Het OAB-syndroom is een zogeheten symptomensyndroom, hetgeen inhoudt dat het bestaat uit een of meerdere symptomen, zonder dat duidelijk is wat de achterliggende oorzaak ervan is.

Het bestreden octrooi EP 427 en het bestreden ABC 599

- 3.9 Astellas is houdster van het Nederlandse deel van Europees octrooi EP 1 559 427 (hierna: EP 427) dat, kort gezegd, ziet op het gebruik van de molecuul mirabegron³ als werkzame stof voor de behandeling van OAB. De (structuur)formule van mirabegron is als volgt:

(R)-2(aminothiazool-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-fenylethyl)amino]ethyl]azijnzuuranilide



- 3.10 EP 427 is op 4 november 2003 door (de rechtsvoorganger van) Astellas via het PCT-stelsel aangevraagd onder inroeping van de prioriteit van haar Japanse octrooiaanvraag JP 2002/323792 (hierna: JP 792) van 7 november 2002 (hierna: de prioriteitsdatum), en op 10 februari 2011 verleend.

- 3.10.1 Het bevat de volgende zes conclusies:

³ “Mirabegron” is de aan deze molecuul toebedeelde neutrale benaming. Als het hof hierna naar mirabegron verwijst, verwijst het daarmee mede naar zouten daarvan.

-
- “1. A remedy for use in the treatment of overactive bladder comprising [mirabegron, hof] or a salt thereof as an active ingredient.
 2. A remedy for use according to claim 1 comprising a free substance of [mirabegron, hof] as an active ingredient.
 3. A remedy for use according to claim 1 or claim 2, wherein it is a remedy for use in the treatment of overactive bladder as a result of benign prostatic hyperplasia.
 4. A remedy for use according to claim 1 or claim 2, wherein it is a remedy for use in the treatment of urinary urgency.
 5. A remedy for use according to claim 1 or claim 2, wherein it is a remedy for use in the treatment of urinary incontinence.
 6. A remedy for use according to claim 1 or claim 2, wherein it is a remedy for use in the treatment of pollakiuria.”

Een Nederlandse vertaling van deze conclusies is in het Nederlandse octrooiregister geregistreerd.

3.10.2 In de beschrijving van EP 427 is – voor zover hier van belang – onder meer het volgende opgenomen:

“Technical Field

[0001] This invention relates to a remedy for use in the treatment of overactive bladder comprising [mirabegron, hof] or a salt thereof as an active ingredient.

Background Art

[0002] Bladder of mammals is under a dual control of autonomic nerve and detrusor relaxes via an adrenaline β receptor by stimulation of sympathetic nerve upon urination while, upon excretion of urine, it contracts via a muscarine receptor by stimulation of parasympathetic nerve. As a remedy for overactive bladder resulted when the dual control as such is unbalanced, anticholinergic agents such as propiverine hydrochloride and oxybutynin hydrochloride have been mostly used at present. However, there are intractable cases showing resistance to such compounds and there are side effects caused by anticholinergic agents such as urinary dysfunction and dry mouth and, therefore, it is the current status that satisfactory clinical results are not always achieved.

(...)

[0004] The present inventors reported in Example 41 of a pamphlet of International Laid-Open WO 99/20607 that [mirabegron, hof] dihydrochloride has both promotion action for insulin secretion and enhancing action for insulin sensitivity and further has anti-obese and anti-hyperlipemic actions whereby it is a useful compound for the treatment of diabetes mellitus but there is neither suggestion nor disclosure for the therapeutic use for overactive bladder (refer to Patent Document 1).

(...)

[0012] WO02/0662 discloses β_3 adrenergic receptor agonists for the treatment of overactive bladder, pollakiuria and urinary incontinence.

(...)

Disclosure of the Invention

[0013] The present inventors have carried out intensive studies for finding new pharmacological effects of [mirabegron, hof] or a salt thereof (hereinafter, referred to as "the active ingredient of the present invention") which is useful as a remedy for diabetes mellitus and, as a result, they have found that the active ingredient of the present invention is useful as a remedy particularly for use in the treatment of overactive bladder.

In the present invention as defined by the claims, overactive bladder is defined as a disease by which urinary urgency is frequently resulted. Although benign prostatic hyperplasia is exemplified as one of the causes for overactive bladder, there are many cases where the cause is ambiguous and they are called idiopathic overactive bladder. Although overactive bladder is sometimes accompanied by urinary frequency and urinary incontinence, it is not limited to the disease which is always accompanied by urinary frequency and urinary incontinence. Thus, in the case of mild overactive bladder, a patient is sensitive to the sense of wishing to urinate and frequently has a sense of wishing to urinate but, actually, he/she is able to hold his/her urine for a while. However, even in the case of a mild overactive bladder, its improvement has been strongly demanded in view of QOL (quality of life) of a patient. On the other hand, a severe overactive bladder is sometimes accompanied by urinary frequency and urinary incontinence. Urinary frequency is a state where number of times of urination is more than the normal one and is said to be not less than about two times at night and not less than about 8 times during 24 hours. In urinary incontinence, there is an involuntary leakage of urine and that is defined as a state where there is a problem socially or hygienically and is classified into stress urinary incontinence which occurs when abdominal pressure is applied such as cough and sneeze, urinary urge incontinence where a desire to urinate suddenly occurs and urine leaks before arriving at the toilet and urinary incontinence of a mixed type where both stress urinary incontinence and urinary urge incontinence are present.

[0014] The characteristic feature of the present invention is that the active ingredient of the present invention mitigates especially the frequent occurrence of urinary urgency of a patient and number of times of urination and state of urination are made into a more normal state. It goes without saying that overactive bladder in the present invention includes not only that as a result of benign prostatic hyperplasia but also that accompanied with urinary urgency, urinary incontinence and pollakiuria.

[0015] In Patent Document 1 [WO 99/20607, hof], the active ingredient of the present invention is useful, in addition to treatment of diabetes, as an agent for prevention and treatment of other diseases where an improvement in symptom is able to be achieved by reducing the symptom of obesity and hyperlipemia such as arteriosclerosis, ischemic cardiac disease such as cardiac infarction and angina pectoris, brain artery sclerosis such as cerebral infarction, aneurysm, etc. However, there is neither description nor suggestion at all to the effect that the active ingredient of the present invention is useful as a remedy for overactive bladder.

[0016] In Patent Document 2 [WO 98/07445, hof], use for overactive bladder is not mentioned as well. In Patent Document 2, there is a description that only CGP-12,177A has a relaxation action to bladder as a compound having a selective stimulating action to a β_3 -adrenaline receptor. However, as compared with CGP-12,177A, the active ingredient of the present invention has far stronger relaxation action for bladder. In addition, in Patent Document 2, there is no description for in vivo tests showing the usefulness for the treatment of overactive bladder such as "rat rhythmic bladder contraction measurement test" and "urination function measurement test on cyclophosphamide-induced overactive bladder model rat".

[0017] Further, use for overactive bladder is not mentioned in Patent Documents 3 to 5 as well. Compounds mentioned in Patent Documents 3 to 5 and the active ingredient of the present invention are different in their fundamental structures in such respects that the compounds mentioned in the documents always have a phenol ring but have no thiazole ring and also have no amide bond. In addition, in Patent Documents 3 to 5, there is no description for in vivo tests showing the usefulness for the treatment of overactive bladder such as "rat rhythmic bladder contraction measurement test" and "urination

function measurement test on cyclophosphamide-induced overactive bladder model rat".
(...)

Best Mode for Carrying Out the Invention

[0027] The present invention will now be specifically illustrated by way of the following Examples.

Example 1 (Isolated rat bladder smooth muscle relaxation test) Test Method

[0028] The test was conducted by referring to The Journal of Urology, 1999, volume 161, page 680.

[0029] Male rats of Wistar strain of 10 to 11 weeks age were sacrificed by depletion, whole bladder was isolated by laparotomy and bladder sections each being in a size of about 3 x 10 mm were prepared in a nutrient solution (...). The section was hung in a Magnus tube (...), stabilized for 30 to 60 minutes with a load of 1g and 10^{-6} M carbachol (CCh) or 40 mM potassium chloride (KCl) was repeatedly applied thereto whereupon it was confirmed that reactivity to CCh or KCl became almost constant. After contraction by 10^{-6} M CCh or 40 mM KCl was induced and the generated tension was stabilized, a test drug (compound A or CGP-12,177A) was cumulatively administered in 10-fold ratio with intervals of about 10 minutes and the relaxation reaction was observed. After completion of observation of relaxation reaction at maximum concentration of the test drug, 10^{-4} M papaverine was added to induce the maximum relaxation and a relaxation rate was calculated where the relaxation reaction was defined as 100%.

Results

[0030] As a result of the above test, the compound A which is the active ingredient of the present invention showed a strong relaxation action in antagonism test to contraction by carbachol and antagonism test to contraction by potassium chloride in an isolated rat bladder smooth muscle relaxation test. In addition, the compound A showed a significantly strong relaxation action as compared with CGP-12,177A (control compound).

(...)

Table 1 EC₅₀ and maximum relaxation rate of the test drug in the antagonism test to contraction by carbachol

Test Drug	EC ₅₀ (M)	Maximum Relaxation Rate (%)
Compound A (Active Ingredient of the Present Invention)	5.2×10^{-6}	94.0
CGP-12,177A (Control Compound)	$> 10^{-4}$	15.7

Table 2 Concentration comparison of the compound A expressing the maximum relaxation rate of CGP-12,177A in antagonism test to contraction by carbachol

Test Drug	Concentration (M)	Comparison of Action Strength*
Compound A (Active Ingredient of the Present Invention)	3.7×10^{-7}	270
CGP-12,177A (Control Compound)	10^{-4}	1

*: Compared in the concentration where the compound showed a relaxation rate of

15.7%

Table 3 EC₅₀ and maximum relaxation rate of the test drug in the antagonism test to contraction by potassium chloride

Test Drug	EC ₅₀ (M)	Maximum Relaxation Rate (%)
Compound A (Active Ingredient of the Present Invention)	1.1 x 10 ⁻⁵	69.1
CGP-12,177A (Control Compound)	> 10 ⁻⁴	17.4

Table 4 Concentration comparison of the compound A expressing the maximum relaxation rate of CGP-12,177A in antagonism test to contraction by potassium chloride

Test Drug	Concentration (M)	Comparison of Action Strength*
Compound A (Active Ingredient of the Present Invention)	2.6 x 10 ⁻⁷	383
CGP-12,177A (Control Compound)	10 ⁻⁴	1

Example 2 (Rat rhythmic bladder contraction measurement test) Test Method
(...)

Example 3 (Test for measurement of urination function of model rat suffering from overactive bladder induced by cyclophosphamide)
(...)

Example 4 (Formulation example)
(...).”

3.10.3 EP 427 bevat onder meer onderstaande figuren met een schematische weergave van de resultaten van Example 1 uit de beschrijving, waarbij “Compound A” mirabegron is.

FIG. 1

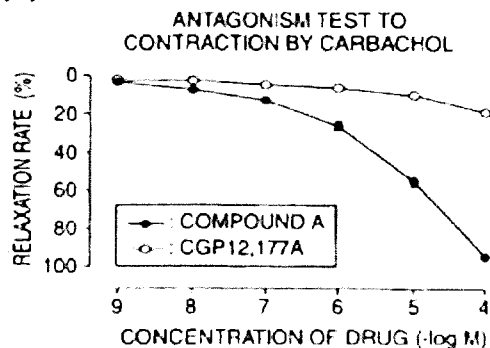
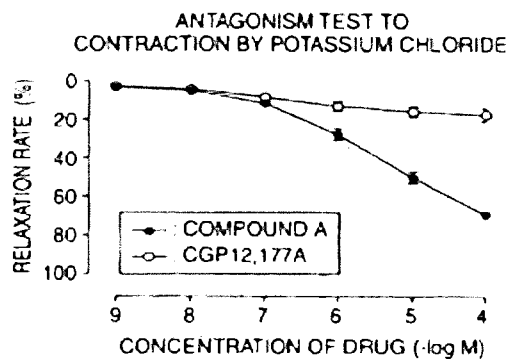


FIG. 2



- 3.11 In de Europese Unie is op 20 december 2012 aan Astellas een handelsvergunning verleend voor mirabegron.
- 3.12 Op basis van EP 427 is aan Astellas voor Nederland het aanvullend beschermingscertificaat ABC 300599 (hierna: ABC 599) afgegeven.

Het prioriteitsdocument JP 792

- 3.13 In de (onbestreden) Engelse vertaling luiden de conclusies van JP 792, getiteld "Agent for treating or preventing pollakiuria or urinary incontinence", als volgt:

"[claim 1] An agent for treating or preventing pollakiuria or urinary incontinence comprising [mirabegron, hof] or a salt thereof as an active ingredient.

[claim 2] An agent for treating or preventing pollakiuria or urinary incontinence comprising [mirabegron, hof] as an active ingredient."

- 3.14 De beschrijving van JP 792 bevat (in de onbestreden Engelse vertaling) onder meer het volgende:

"[0002] [Prior Art]

The present inventors reported in Example 41 of a pamphlet of International Laid-Open

WO 99/20607 that [mirabegron, hof] dihydrochloride has both promotion action for insulin secretion and enhancing action for insulin sensitivity and further has anti-obese and anti-hyperlipemic actions whereby it is a useful compound for the treatment of diabetes mellitus (...).

(...)

[0003] In the meanwhile, in a pamphlet of International Laid-Open WO 98/07445, as an agent for prevention and treatment of urinary frequency and urinary incontinence containing a drug having stimulating action to a β_3 -adrenaline receptor as an active ingredient, there is described that CGP-12,177A (...) has a relaxation action for bladder (...). CGP-12, 177A has been known as a selective drug having stimulating action to a β_3 -adrenaline receptor (...).

(...)

[0006] [Problems that the Invention is to Solve]

Bladder of mammals is under a dual control of autonomic nerve and detrusor relaxes via an adrenaline β receptor by stimulation of sympathetic nerve upon urination while, upon excretion of urine, it contracts via a muscarine receptor by stimulation of parasympathetic nerve. As a remedy for urinary frequency and urinary incontinence resulted when the dual control as such is unbalanced, anticholinergic agents such as flavoxate hydrochloride and oxybutynin hydrochloride have been used at present. However, there are intractable cases showing resistance to such compounds and there are side effects caused by anticholinergic agents such as urinary dysfunction and dry mouth and, therefore, it is the current status that satisfactory clinical results are not always achieved. Further, as a result of increase in population of aged people in recent years, numbers of patients suffering from urinary frequency and urinary incontinence are increasing year by year and, in view of QOL (quality of life) of patients, there has been a brisk demand for the development of new drugs.

[0007] [Means for Solving the Problems]

The present inventors have carried out intensive studies for finding new pharmacological effects of [mirabegron, hof] or a salt thereof (hereinafter, referred to as "the active ingredient of the present invention") which is useful as a remedy for diabetes mellitus and, as a result, they have found that the active ingredient of the present invention is useful as an agent for prevention and treatment of urinary frequency and urinary incontinence.

In Patent Document 1, there is a description that the active ingredient of the present invention is useful, in addition to treatment of diabetes mellitus, as an agent for prevention and treatment of other diseases where an improvement in symptom is able to be achieved by reducing the symptom of obesity and hyperlipemia, such as arteriosclerosis, ischemic cardiac disease such as cardiac infarction and angina pectoris, brain artery sclerosis such as cerebral infarction, aneurysm, etc. However, there is neither description nor suggestion at all to the effect that the active ingredient of the present invention is useful as an agent for prevention and treatment of urinary frequency and urinary incontinence.

In Patent Document 2, there is a description that only CGP-12,177A has a strong relaxation action to bladder as a compound having a selective stimulating action to a β_3 -adrenaline receptor. However, as compared with CGP-12,177A, the active ingredient of the present invention has far stronger relaxation action for bladder."

- 3.15 JP 792 beschrijft verder Example 1 zoals beschreven in EP 427, en bevat de tabellen en figuren die in verband met dat voorbeeld in EP 427 zijn weergegeven.

De stand van de techniek op de ingeroepen prioriteitsdatum

3.16 Op de prioriteitsdatum, 7 november 2002, behoorden onder andere de volgende stukken tot de stand van de techniek.

3.16.1 Op 6 mei 1999 is de Australische octrooiaanvraag AU 199889288 A1 (hierna: AU 288) van (de rechtsvoorganger van) Astellas gepubliceerd. AU 288 heeft betrekking op het gebruik van amidederivaten volgens een bepaalde Markush-formule als werkzame stof voor de behandeling van diabetes mellitus, met daarnaast werking tegen obesitas en hyperlipidemie. AU 288 beschrijft de selectieve stimulatie van β_3 -adrenoreceptoren door β_3 -AR agonisten voor het bewerkstelligen van een therapeutisch effect. In een tabel worden zes specifieke voorkeursverbindingen genoemd die menselijke β_3 -adrenoreceptoren kunnen stimuleren, waaronder mirabegron. Over de toepasbaarheid van de omschreven verbindingen is in AU 288 onder meer het volgende opgenomen (p. 15-18):

“The phenethanol derivative of the present invention represented by the formula or the salt thereof has both an insulin secretion promoting action and an insulin sensitivity potentiating action and also has a selective β_3 receptor stimulating action, so that it is useful as a therapeutic agent for diabetes mellitus.

(...) The β_3 -receptor stimulating action of the compound of the present invention is selective to β_3 -receptors in human being. It has been known that the stimulation of β_3 -receptor stimulates decomposition of fat (decomposition of the fat tissue triglyceride into glycerol and free fatty acid), whereby a disappearance of fat mass is promoted. Therefore, the compound of the present invention has an anti-obesity action and an anti-hyperlipemia action (such as triglyceride lowering action, cholesterol lowering action and HDL cholesterol increasing action) and is useful as a preventive and therapeutic agent for obesity and hyperlipemia (such as hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and hypo-HD-lipoproteinemia). Those diseases have been known as animus factors in diabetes mellitus, and amelioration of those diseases is useful for prevention and therapy of diabetes mellitus as well.

The compound of the present invention is also useful as a preventive and therapeutic agent for other diseases where the improvement of symptom can be achieved by reducing the symptoms of obesity and hyperlipemia, such as ischemic coronary diseases (for example, arteriosclerosis, myocardial infarction and angina pectoris), cerebral arteriosclerosis (for example, cerebral infarction) or aneurysm.

Further, the selective β_3 -receptor stimulating action of the compound of the present invention is useful for prevention and therapy of several diseases which have been reported to be improved by the stimulation of β_3 -receptor. Examples of those diseases are shown as follows.

It has been mentioned that the β_3 -receptor mediates the motility of non-sphinctral smooth muscle contraction, and because it is believed that the selective β_3 -receptor stimulating action assists the pharmacological control of intestinal motility without being accompanied by cardiovascular action, the compound of the present invention has a possibility of being useful in therapy of the diseases caused by abnormal intestinal motility such as various gastrointestinal diseases including irritable colon syndrome. It is also useful as the therapy for peptic ulcer, esophagitis, gastritis and duodenitis (including that induced by *Helicobacter pylori*), enterocolitis (such as inflammatory intestinal diseases, ulcerative colitis, clonal disease and proctitis).

It is further shown that the β_3 -receptor affects the inhibition of release of neuropeptide of

some sensory fibers in lung. The sensory nerve plays an important role in neurogenic inflammation of respiratory tract including cough, and therefore, the specific β_3 -agonist of the present invention is useful in the therapy of neurogenic inflammation and in addition, has little action to cardiopulmonary system.

Moreover, the β_3 -adrenaline receptor is capable of resulting in a selective antidepressant action due to stimulation of the β_3 -receptor in brain, and accordingly, the compound of the present invention has a possibility of being useful as an antidepressant.

The action of the compound of the present invention has been ascertained to be selective to β_3 -receptors as a result of experiments using human cells, and the adverse action caused by other β_3 -receptor stimulation is low or none.

Effects of the compound of the present invention have been ascertained by the following tests.

1. Hypoglycemic test in kk mice (insulin-resisting model; obesity and hyperglycemia):
(...)
2. Glucose tolerance test in normal rats:
(...)
3. Stimulating test to human β_3 -, β_2 - and β_1 -receptors:
(...)"

3.16.2 In juni 2002 is op de website van het ICS ten behoeve van het ICS-congres van augustus 2002 het *abstract* gepubliceerd van een studie uitgevoerd door Y. Igawa en anderen (hierna: Igawa 2002). In deze publicatie wordt de activiteit op de detrusor van de nieuwe selectieve β_3 -adrenoreceptor agonist KUC-7322 beschreven. Igawa 2002 openbaart onder meer het volgende:

"Aims of Study

It is well known that the activation of the sympathetic nervous system contributes to urine storage by relaxing the detrusor via activation of beta-adrenoceptors (beta-ARs). It has been demonstrated that the relaxation of human detrusor, including the neurogenic detrusor, is mediated mainly via beta3-ARs [1-3]. However, the beta3-AR agonists previously used, such as BRL37344A, CL316243 and CGP12177A, showed only a partial relaxing effect on human detrusor, though isoproterenol, a non-selective beta-AR agonist, completely relaxes it. In the present study, we investigated whether a novel selective beta3-AR agonist, KUC-7322, exhibits full agonistic activity on human detrusor. The effects of this beta3-AR agonist and other bladder relaxants on the contractile response induced by carbachol were also studied.

Methods

(...)

Results

Isoproterenol relaxed detrusor preparations in a concentration-dependent manner. Neither clenbuterol (beta2-AR agonist) nor tolterodine (anti-muscarinic drug) produced any significant relaxation at concentration up to 1×10^{-4} M. On the other hand, KUC-7322 significantly relaxed human detrusor in a concentration-dependent manner. The EC_{50} values of isoproterenol and KUC-7322 were $(5.8 \pm 2.1) \times 10^{-7}$ M and $(1.9 \pm 0.55) \times 10^{-6}$ M, respectively. The maximal relaxation obtained by isoproterenol, KUC-7322, clenbuterol

and tolterodine were $86.4 \pm 3.5\%$, $87.1 \pm 2.3\%$, $38.1 \pm 6.6\%$ and $20.0 \pm 3.6\%$, respectively (Fig. 1). Carbachol (3×10^{-8} to 3×10^{-5} M) produced concentration-dependent contractions of human detrusor with EC_{50} value of $(1.8 \pm 0.31) \times 10^{-6}$ M. Oxybutynin (1×10^{-6} M), tolterodine (1×10^{-6} M) and atropine (1×10^{-7} M) caused rightward shifts of the concentration-response curve for carbachol. Forskolin (1×10^{-5} M) slightly inhibited the maximal response of contraction. On the other hand, neither isoproterenol (1×10^{-8} to 1×10^{-4} M) nor KUC-7322 (1×10^{-8} to 1×10^{-4} M) affected the carbachol-induced bladder contraction.

(...)

Conclusions

KUC-7322, a selective beta3-AR agonist, showed full agonistic activity on human detrusor. Moreover, beta-AR agonists, including KUC-7322, did not affect the carbachol-induced contraction of human detrusor. These results suggest that novel selective beta3-AR agonists, such as KUC-7322, may be used for treatment of overactive bladder in patients, possibly without negative effects on voiding function.”

3.16.3 In mei 2002 is in het vakblad *Urology* een artikel van O. Yamaguchi gepubliceerd, onder de titel “ β_3 -Adrenoceptors in human detrusor muscle” (hierna: Yamaguchi 2002). Het *abstract* van deze publicatie luidt, voor zover hier van belang, als volgt:

“The detrusor muscle contains β -adrenoceptors (β -AR), and 2 subtypes— β_1 -AR and β_2 -AR—have been identified in most species. Although β_2 -AR has an important role in muscle relaxation (...), evidence suggests that a third subtype, β_3 -AR (...) mediates relaxation of human detrusor muscle. There is a predominant expression of β_3 -AR messenger RNA (mRNA) in human bladder tissue, with 97% of total β -AR mRNA being represented by the β_3 -AR subtype and only 1.5% and 1.4% by the β_1 -AR and β_2 -AR subtypes, respectively. Functionally, selective β_3 -AR agonists relax human isolated detrusor, whereas selective β_1 -AR/ β_2 -AR agonists do not. Isoproterenol-induced relaxation is inhibited by selective β_3 -AR antagonists but not by selective β_1 -AR or β_2 -AR antagonists. In animal models, β_3 -AR agonists increase bladder capacity and have only weak cardiovascular side effects. Although this evidence points toward the clinical utility of β_3 -AR agonists as therapy for overactive bladder, clinical trials of β_3 -AR agonists identified in animal models as antiobesity agents indicate side effects of tremor and tachycardia. Development of compounds with high selectivity for the human β_3 -AR, identified by screening techniques using cell lines transfected with the human β_1 -AR, β_2 -AR, and β_3 -AR genes, may mitigate such problems. Together with the preliminary finding that 49% (21 of 43) of patients with idiopathic detrusor instability have a tryptophan 64 arginine mutation of the β_3 -AR gene, which may be a useful genetic marker, evidence points toward β_3 -AR being a therapeutic target for treatment of overactive bladder disorder.”

Het artikel zelf bevat onder andere het volgende hoofdstuk “Therapeutic potential for drugs acting at β_3 -adrenoceptors”:

“The in vivo effects of β_3 -AR agonists on bladder function have been studied in animal models. Relaxation of rat detrusor muscle is known to be mediated by not only β_2 -AR, but also β_3 -AR. [Beschrijving van proeven op ratten, hof.]

Although these results are encouraging for the clinical development of β_3 -AR agonists for treatment of overactive bladder, β_3 -AR agonists have already been used clinically as antiobesity agents. Given that activation of β_3 -AR on adipocytes (fat cells) leads to lipolysis and an increase in energy utilization, several rat β_3 -receptor—selective agonists that showed antiobesity effects in animal studies were studied in humans. Unfortunately, these studies revealed that any therapeutic benefits derived from these agents were complicated by side effects of tremor and tachycardia, probably mediated via β_2 -AR and β_1 -AR. These studies also indicated that pharmacologic differences existed between the rat and human β_3 -receptors. Indeed, all of the β_3 -AR agonists tested in the clinic to date are only weak partial agonists of the human β_3 -receptor and are not selective for the human β_3 -receptors.

Defining a treatment for the overactive bladder may therefore be dependent on the development of β_3 -AR agonists that show selectivity for the human β_3 -receptor. Others have used cell lines (...) to examine the selectivity of various compounds. [Verwijzing naar een vergelijkend onderzoek naar de werking van isoproterenol, clenbuterol en stof L-755507 op β_1 -, β_2 - en β_3 -adrenoreceptoren, hof]. As might be expected, isoproterenol shows no selectivity for the human β_3 -AR over β_1 -AR and β_2 -AR in binding assays and shows agonist activity at all 3 receptors. On the other hand (...) L-755,507 was shown to be a selective agonist for the human β_3 -AR with >1000-fold selectivity for activation of this receptor versus activation of the β_1 -AR receptor and no measurable β_2 -AR agonist activity.

Given the high selectivity of L-755,507 for the human β_3 -AR and its agonist activity at this site, we determined its activity on human isolated detrusor muscle precontracted with carbachol. L-755,507 dose dependently relaxed the human detrusor muscle with a potency comparable to that of isoproterenol (...). On the other hand, Clenbuterol, which has selectivity for human β_2 -AR (...), showed little propensity for relaxing human detrusor muscle (...). These results encourage the hope that a selective agonist of a human β_3 -AR subtype may be useful for the treatment of overactive bladder.”

De conclusie van het artikel luidt:

“The human β_3 -AR appears to be a useful target for the therapy of overactive bladder and other disorders. Differentiating between compounds that have selectivity for human versus animal β_3 -AR is, however, an important consideration in the continued study of this receptor. The development of compounds that have high selectivity for the human β_3 -AR will not only aid in the production of new therapeutic modalities, but it will also help elucidate the mechanisms of detrusor instability.”

4. Procedure bij de rechtbank

- 4.1 Sandoz heeft Astellas gedagvaard en, samengevat, vernietiging gevorderd van (i) het Nederlandse deel van EP 427 en (ii) van het ABC 599, met veroordeling van Astellas in de daadwerkelijke proceskosten op de voet van artikel 1019h Rv, met rente. Daartoe heeft zij primair aangevoerd dat Astellas zich niet mag beroepen op de prioriteit van JP 792 en dat EP 427 op de indieningsdatum van 4 november 2003 nieuw noch inventief was, en subsidiair dat EP 427 op de prioriteitsdatum niet inventief was, gelet op:
- (i) AU 288 als dichtstbijzijnde stand van de techniek, in combinatie met Igawa 2002; of
 - (ii) Igawa 2002 als dichtstbijzijnde stand van de techniek, in combinatie met AU 288.

- 4.2 De rechtbank heeft de vorderingen afgewezen en Sandoz in de kosten veroordeeld. Zij oordeelde dat de in EP 427 onder bescherming gestelde uitvinding al direct en ondubbelzinnig is geopenbaard in JP 792, waardoor Astellas de prioriteit van JP 792 kan inroepen voor EP 427. Uitgaande van die prioriteit heeft de rechtbank geoordeeld dat EP 427 ten opzichte van geen van beide door Sandoz gekozen documenten uit de stand van de techniek uitvindingswerkzaamheid ontbeert.

5. Vorderingen in hoger beroep

- 5.1 Sandoz is van dit vonnis in hoger beroep gekomen en vordert dat het hof het Nederlandse deel van EP 427 en ABC 599 alsnog vernietigt, met veroordeling van Astellas in de redelijke en evenredige proceskosten als bedoeld in artikel 1019h Rv. Haar bezwaren tegen het bestreden vonnis hebben betrekking op alle in de vorige alinea weergegeven overwegingen van de rechtbank. In hoger beroep heeft zij haar beroep op afwezigheid van uitvindingswerkzaamheid op de prioriteitsdatum deels op andere stand van de techniek gegrond:
- (i) uitgaande van AU 288:
primair: in combinatie met de algemene vakkennis, zoals onder ander kenbaar uit Yamaguchi 2002;
subsidiair: in combinatie met Igawa 2002;
- (ii) uitgaande van Yamaguchi 2002, in combinatie met AU 288.
De argumenten uitgaande van Igawa 2002 heeft zij laten vallen.

6. Beoordeling in hoger beroep

Bevoegdheid

- 6.1 Het hof is internationaal bevoegd kennis te nemen van de vordering tot vernietiging van het Nederlandse deel van EP 427 en van ABC 599 op grond van artikel 24 aanhef en onder 4 tweede respectievelijk eerste alinea Brussel *Ibis*-Vo. De relatieve bevoegdheid berust op artikel 80 lid 1 sub a ROW.

De gemiddelde vakpersoon

- 6.2 Partijen hebben geen bezwaren geuit tegen de bepaling van de gemiddelde vakpersoon in r.o. 4.2 van het bestreden vonnis. Ook het hof zal daarom voor die gemiddelde vakpersoon veronderstellenderwijs uitgaan van een combinatie van een moleculair farmacoloog met kennis van de werking van zenuwreceptoren en een functioneel uroloog, al dan niet met ondersteuning van een biochemicus.

Geldigheid van het beroep op de prioriteit van JP 792

- 6.3 Volgens Sandoz openbaart JP 792 niet het gebruik van mirabegron voor de behandeling van OAB. JP 792 openbaart alleen het gebruik van mirabegron voor het behandelen van "pollakiuria or urinary incontinence", dat wil zeggen frequentie en urine-incontinentie, en niet voor het behandelen van urgentie, dat het hoofdsymptoom is van het OAB-syndroom. JP 792 verwijst weliswaar naar een dysfunctie in het controlemechanisme van de detrusor en de blaasluitspiers, maar daaruit kan niet noodzakelijkerwijs worden afgeleid dat mirabegron ook kan worden ingezet tegen urgentie.

- 6.4 Het hof volgt Sandoz niet in dit bezwaar. Voor de vraag naar de gegrondheid van het beroep op een prioriteitsdocument moet worden beoordeeld of in dat document, in zijn geheel beschouwd, de uitvinding waarvoor bescherming wordt gevraagd direct en ondubbelzinnig is geopenbaard aan de gemiddelde vakpersoon, die bij het lezen daarvan gebruik maakte van haar algemene vakkennis.⁴ Daarbij kan sprake zijn van een impliciete openbaarmaking, namelijk wanneer de uitvinding weliswaar niet met zoveel woorden is geopenbaard, maar noodzakelijk besloten lag in het uitdrukkelijk geopenbaarde, gelezen in het licht van de algemene vakkennis van de gemiddelde vakpersoon.⁵
- 6.5 De uitvinding die door EP 427 onder bescherming is gesteld is kort gezegd het gebruik van mirabegron als werkzame stof voor de behandeling van OAB.
- In punt [0002] van de beschrijving zijn beide kanten van het tweeledige controlemechanisme van de detrusor beschreven en is OAB beschreven als het gevolg van een disbalans van dat mechanisme.
 - In punt [0013] van de beschrijving is OAB vervolgens gedefinieerd als:
"*a disease by which urinary urgency is frequently resulted (...), sometimes accompanied by urinary frequency and urinary incontinence, [but, hof] not limited to the disease which is always accompanied by urinary frequency and urinary incontinence*";
gevolgd door:
 - (i) een definitie van *urinary frequency* die kort gezegd dagfrequentie en nocturie omvat; en
 - (ii) een definitie van *urinary incontinence* die verwijst naar het ontstaan van een sociaal of hygiënisch probleem en die drang-, stress- en gemengde incontinentie omvat.
 - Met betrekking tot OAB licht punt [0013] vervolgens toe dat de goedaardige prostaatvergroting wordt genoemd als een van de oorzaken van OAB, maar dat er gevallen zijn waarin de oorzaak onduidelijk is. Dat punt verduidelijkt ook de verhouding tussen plasdrang, frequentie en incontinentie:
"*[I]n the case of mild overactive bladder, a patient is sensitive to the sense of wishing to urinate and frequently has a sense of wishing to urinate but, actually, he/she is able to hold his/her urine for a while. (...) On the other hand, a severe overactive bladder is sometimes accompanied by urinary frequency and urinary incontinence.*
- Datzelfde punt licht ook toe dat er met het oog op de levenskwaliteit echter ook een sterke vraag bestaat naar de behandeling van milde OAB.
- Punt [0014] vervolgt dat het karakteristieke kenmerk van de uitvinding is dat mirabegron in het bijzonder de veelvoorkomendheid van plasdrang matigt, waarbij het aantal keer plassen en de plastoestand worden genormaliseerd, en dat de OAB volgens de uitvinding niet alleen de OAB omvat die het gevolg is van een goedaardige prostaatvergroting, maar ook die, die gepaard gaat met plasdrang, incontinentie en dagfrequentie.
 - Example 1, met de daarbij horende tabellen en grafieken, beschrijft vervolgens een experiment waarin reepjes rattendetrusor in een *in vitro*-omgeving worden gebracht die het rattenlichaam nabootst, met een gewichtje worden uitgerekt, met carbachol of kaliumchloride maximaal worden aangespannen, en vervolgens aan stijgende concentraties mirabegron en CGP-12,177A worden blootgesteld om de ontspannende

⁴ HR 14 april 2017, ECLI:NL:HR:2017:692 (*Sun/Novartis*), r.o. 3.4.3, onder verwijzing naar Grote GKvB EOB 31 mei 2001, zaak G 2/98, ECLI:EP:BA:2001:G000298.20010531.

⁵ TKvB EOB 28 januari 1997, zaak T 823/96, ECLI:EP:BA:1997:T082396.19970128; TKvB EOB 7 oktober 2009, zaak T 1125/07, ECLI:EP:BA:2009:T112507.20091007.

werking daarvan te vergelijken. Dat experiment bootst daarom een disbalans in het tweeledige controlemechanisme van de detrusor na.

Daarmee heeft EP 427 betrekking op het gebruik van mirabegron voor het verhelpen van de symptomen die het gevolg zijn van die disbalans, met als veelvuldig (“*frequently*”) voorkomend symptoom plasdrang, en soms ook frequentie en incontinentie.

- 6.6 Op grond van het partijdebat staat het volgende vast als het gaat om de algemene vakkennis van de gemiddelde vakpersoon ten tijde van de prioriteitsdatum:
- De detrusor wordt gecontroleerd door het tweeledig controlemechanisme (Abrams 1, punt 41, en Abrams 4, punt 6). Abrams voert aan dat de lagere urinewegen aan een drieledige controle, althans drieledige zenuwaansturing onderhevig zijn, aangezien die aansturing naast de hiervoor beschreven twee leden ook plaatsvindt via het somatisch zenuwstelsel, dat de gestreepte spieren van de interne sfincter en de bekkenbodemp aanstuurt (Abrams 1, punten 75, 76 en 88). Deze opmerking doet niet af aan de juistheid van de vaststelling dat een tweeledig controlemechanisme de detrusor controleert, omdat uit de opmerking van Abrams volgt dat hij met de drieledige aansturing niet doelt op de aansturing van (alleen) de detrusor, maar van de (gehele) lagere urinewegen.
 - Het syndroom dat nu als OAB-syndroom wordt aangeduid is een betrekkelijk veelvoorkomend symptomensyndroom (Abrams 1, punt 62).
 - Dat syndroom werd voorafgaand aan de publicatie van het ICS voorstel 2002 in februari van dat jaar wisselend aangeduid als “overactive bladder syndrome”, “urge syndrome” en “urgency-frequency syndrome”, en de onderliggende detrusordysfunctie als “bladder instability”, “detrusor instability” of “overactive detrusor” (Abrams 1, punt 17 en Michel 1, punten 11 en 12).
 - Detrusoroveractiviteit werd destijds onderverdeeld in (i) een neurogene variant waarin die overactiviteit wordt veroorzaakt door een aanwijsbare zenuwaandoening en een (ii) idiopatische variant waarin de oorzaak onbekend is (Abrams 1, punt 51, en Abrams 4, punt 6).
 - De behandeling van het OAB-syndroom bestond destijds (na niet-farmaceutische interventies) uit het voorschrijven van anticholinergica, ook aangeduid als antimuscarinica, zoals onder andere oxybutynine, die door hun antagonistische werking op de muscarinereceptoren op de detrusor de samentrekking daarvan blokkeren (Abrams 1, punten 58, 59 en 66, Abrams 4, punt 6 en Abrams als getuige onder ede in de parallelle Engelse procedure, punt 6.2).
 - Deze antimuscarinica waren weinig selectief voor de blaas en vertoonden aanzienlijke bijwerkingen (Abrams 1, punten 59, 61 en 62, en Abrams 4, punt 6).
- 6.7 Gegeven deze algemene vakkennis van de gemiddelde vakpersoon op de prioriteitsdatum, openbaarde JP 792 haar destijds het volgende.
- Punt [0006] van de beschrijving beschreef eerst het tweeledige controlemechanisme van de detrusor. Het hof gaat voorbij aan de opmerking van Abrams dat de gemiddelde vakpersoon destijds niet duidelijk zou hebben begrepen wat onder de term “dual control” wordt verstaan (Abrams 1, punt 76), omdat punt [0006] na die term een nauwkeurige beschrijving ervan bevatte, waarin de werking van beide leden van het mechanisme is uiteengezet.
 - Punt [0006] vervolgde met de vaststelling dat een disbalans in dat tweeledig controlemechanisme leidt tot frequentie en incontinentie en dat die disbalans op dat moment werd behandeld met anticholinergica zoals flavoxaat- en oxybutyninezouten, maar dat er gevallen zijn van onoverkomelijke weerstand tegen die verbindingen en dat anticholinergica vervelende bijwerkingen hebben, waardoor bevredigende klinische

resultaten op dat moment niet altijd werden bereikt.

- De gemiddelde vakpersoon wist destijds op grond van haar algemene vakkennis dat de werking van die anticholinergica is dat zij inwerken op de muscarinereceptoren op de detrusor om de samentrekking van die spier tegen te gaan, dus om in te werken op één van de twee in punt [0006] beschreven kanten van het tweeledig controlemechanisme van de detrusor. Abrams voert aan dat flavoxaat geen anticholinergicum is, maar een spierontspanner (Abrams 1, punt 89), maar dat is voor de onderhavige beoordeling niet relevant omdat punt [0006] flavoxaat slechts noemt als voorbeeld van een anticholinergicum, en in de daarop volgende volzin vervolgt met de bijwerkingen van anticholinergica. Duidelijk was daarom dat de beschrijving verwees naar de bestaande behandeling van de disbalans in het tweeledige controlemechanisme door middel van anticholinergica.

- In punt [0003] van de beschrijving, beschreef JP 792 al dat de stof CGP-12,177A eerder is beschreven als een selectieve β_3 -adrenoreceptoragonist met ontspannende werking op de blaas.

- In punt [0007] is dat herhaald, met de toevoeging dat mirabegron een nog sterkere ontspannende werking heeft op de blaas. Example 1 van JP 792, met de daarbij horende tabellen en grafieken, beschreef vervolgens hetzelfde experiment als Example 1 van EP 427. Astellas voert daarbij onbestreden aan dat de gemiddelde vakpersoon ten tijde van de prioriteitsdatum wist dat carbachol, dat in dat experiment wordt gebruikt om de door een gewicht uitgerekte reepjes rattendetrusor aan te spannen, een cholinergische agonist is en dus in het andere lid van het tweeledige controlemechanisme actief is.

- 6.8 De gemiddelde vakpersoon begreep daarom bij het lezen van JP 792 noodzakelijkerwijs en onmiddellijk dat gegeven:
- (i) de gevolgen van een disbalans in het tweeledige controlemechanisme van de detrusor; en
 - (ii) de bestaande situatie waarin anticholinergica waren uitgeprobeerd om die gevolgen te verhelpen door het blokkeren van de muscarinereceptoren op de detrusor, maar daarvoor niet (volledig) geschikt waren gebleken;
- JP 792 leert dat die gevolgen kunnen worden verholpen door aan de andere zijde van dat controlemechanisme in te grijpen, namelijk door het uitlokken van een reactie op de β_3 -adrenoreceptoren op de detrusor met mirabegron, om hem te ontspannen, ook als hij door een cholinergische agonist, dat wil zeggen via de andere zijde van het tweeledige controlemechanisme, is aangespannen.
- 6.9 De gemiddelde vakpersoon begrijpt daarom ook noodzakelijkerwijs en onmiddellijk dat mirabegron volgens JP 792 wordt ingezet om alle gevolgen van de beschreven disbalans te verhelpen, hetgeen overeenstemt met het symptomensyndroom dat destijds nog wisselend werd aangeduid als OAB-syndroom, "urge syndrome" en "urgency-frequency syndrome" en dat als symptomen naast frequentie en drangincontinentie ook het overkoepelende symptoom plasdrang kent. Uit de venndiagrammen op p. 13 en 14 van Abrams 1 en de bijbehorende tekst volgt ook dat de gevallen van drangincontinentie een onderverzameling is van de gevallen met plasdrang, waardoor bij drangincontinentie ook altijd sprake is van plasdrang (maar niet andersom). Dit stemt overeen met de uitvinding zoals onder bescherming gesteld in het octrooi.
- 6.10 Datgene wat Sandoz verder aanvoert ter bestrijding van het beroep van Astellas op de prioriteit van JP 792 kan niet tot een andere uitkomst leiden.

-
- 6.10.1 Dat de opstellers van JP 792, anders dan die van EP 427, noch de term “OAB” gebruiken, noch een van de daaraan voorafgaande gebruikelijke *legacy*-aanduidingen, noch het in het ICS voorstel 2002 voor het OAB-syndroom vooropgestelde symptoom van de plasdrang gebruiken, is begrijpelijk. Dat leidt niet tot een ander begrip van de leer van JP 792 bij de vakpersoon. Astellas wijst er namelijk terecht op dat er voor 2002 geen sprake was van één wetenschappelijk aanvaarde aanduiding voor het OAB-syndroom en dat het ICS voorstel 2002 pas in februari 2002 is gepubliceerd in *Neurourology and Urodynamics*, terwijl de prioriteitsdatum al op 7 november 2002 ligt. Astellas voert ook onweersproken aan dat het ICS voorstel 2002 in januari 2003 opnieuw is gepubliceerd in *Urology* om een breder publiek te kunnen bereiken. Abrams heeft in zijn eerste verklaring beschreven dat *“there is always some delay in a term being used in the field”*. Hij heeft dat genuanceerd door te vervolgen dat *“it is safe to conclude that especially people working at the forefront of a particular aspect will adapt quickly and that is also what happened with the term OAB”*, maar Astellas wijst er terecht dat Abrams zelf de bedenker en voorvechter is van het ICS voorstel 2002 en dat de vakkennis van iemand die actief is in de voorhoede van een bepaald aspect van de urologie juist niet kan worden toegeschreven aan de gemiddelde vakpersoon. Michel (eerste verklaring) en Korstanje (tweede verklaring) hebben ook uitgelegd dat de term OAB-syndroom op de prioriteitsdatum nog niet algemeen door urologen werd gebruikt om dat syndroom aan te duiden, in het geval van Michel onder verwijzing naar contemporaine publicaties. Abrams merkt op dat Michel geen uroloog is, maar Michel heeft daarop gereageerd onder verwijzing naar een artikel over de snelheid van verspreiding van vaktermen bij medisch specialisten.
- 6.10.2 Anders dan Sandoz aanvoert, zou de vakpersoon op de prioriteitsdatum niet kunnen denken dat de in JP 792 geopenbaarde uitvinding mede betrekking heeft op het gebruik van mirabegron voor de behandeling van niet aan OAB gerelateerde incontinentie of frequentie, zoals:
- (i) incontinentie of frequentie als gevolg van het teveel drinken of een bacteriële infectie;
 - (ii) stressincontinentie; of
 - (iii) reflexincontinentie, dat wil zeggen incontinentie door detrusoractiviteit die het gevolg is van zenuwschade, bijvoorbeeld door een hersenbloeding, dwarslaesie of dementie.
- Uit de hiervoor beschreven punten [0003], [0006] en [0007] van de beschrijving van JP 792 en het daarbij horende Example 1, met tabellen en grafieken, volgde namelijk voor de gemiddelde vakpersoon dat de daarin geopenbaarde uitvinding alleen bedoeld is om de (bundel van) symptomen te verhelpen die het gevolg (is) zijn van detrusoroveractiviteit veroorzaakt door een idiopathische disbalans in het tweeledige controlemechanisme. De vakpersoon zou Example 1 niet aanmerken als relevant voor een disbalans ten gevolge van reflexincontinentie, omdat voor die indicatie in de stand van de techniek op de prioriteitsdatum andersoortige proeven werden uitgevoerd, zoals Michel onweersproken heeft verklaard (Michel 4, punt 5). De gemiddelde vakpersoon begreep daarom op grond van die punten onmiddellijk dat mirabegron in JP 792 werd voorgesteld als werkzame stof voor de behandeling van alleen de idiopathische variant van de overactieve detrusor, en niet voor niet-disbalans gerelateerde incontinentie of frequentie.
- 6.10.3 Bovendien, als een disbalans van de detrusor voor de vakpersoon niet alleen indicatief zou zijn voor OAB maar ook voor reflexincontinentie, zoals Sandoz (pas) in hoger beroep heeft betoogd, geldt dat JP 792 twee indicaties direct en ondubbelzinnig openbaart. Dat een overactieve detrusor dus ook zou kunnen duiden op

reflexincontinentie, baat Sandoz ook daarom niet.

6.10.4 Om dezelfde reden is niet relevant dat:

(i) Example 1 uit JP 792 sterk lijkt op experimenten die vóór de prioriteitsdatum waren uitgevoerd om de bruikbaarheid van een werkzame stof aan te tonen bij de behandeling van een verscheidenheid aan ziekten en aandoeningen die mogelijk baat hebben bij ontspanning van de gladde spieren in de mens, waaronder niet-blaasgerelateerde aandoeningen;

(ii) Example 1 ook voor die andere aandoeningen illustratief kan zijn; en

(iii) het niet mogelijk is om met een *in vitro* proef op rattendetrusorreepjes aan te tonen dat mirabegron geschikt is om bij de mens de bij het OAB-syndroom horende plasdrang weg te nemen.

Waar het steeds om gaat is dat Example 1 de werking illustreert van mirabegron als β_3 -adrenoreceptoragonist bij de (door een cholinergische muscarine-agonist) aangespannen rattendetrusor, en dat het daarmee, na de beschrijving van het tweeledige controlemechanisme van de detrusor en van de onbalans daarin, plausibel maakt dat mirabegron die disbalans ook bij de mens kan verhelpen.

6.10.5 Om dezelfde reden is evenmin relevant dat oxybutynine en flavoxaat, voor zover zij door urologen werden voorgeschreven, niet specifiek of alleen ter behandeling van OAB werden voorgeschreven.

6.10.6 De verwijzing door Sandoz naar de zaak *fingolimod*⁶ kan haar evenmin baten.

- In die zaak ging het om toepassing van artikel 123 lid 2 Europees Octrooiverdrag, dat betrekking heeft op toegevoegde materie. Volgens die bepalingen zijn wijzigingen van een octrooiaanvraag alleen toegestaan binnen de grenzen van datgene wat in de oorspronkelijke aanvraag is geopenbaard. Daarbij wordt veelal dezelfde toets gehanteerd als die voor een beroep op een prioriteitsdatum geldt (zie hiervoor onder 6.4).

- Het in die zaak aangevallen octrooi had kort gezegd betrekking op een doseringsregime voor het gebruik van de molecuul fingolimod als werkzame stof voor de behandeling van een bepaalde vorm van meervoudige sclerose (hierna: RRMS). Op de prioriteitsdatum was aan de gemiddelde vakpersoon al bekend dat dagelijkse orale toediening van fingolimod in een dosering van 1,25 mg klinisch voordeel opleverde voor die behandeling.

- De aanvraag bevatte een beschrijving van een 'profetische' (nog niet uitgevoerde) klinische studie waarbij fingolimod wordt toegediend met dagelijkse orale doseringen van 0,5, 1,25 of 2,5 mg. Tijdens de verleningsprocedure is de aanvraag gewijzigd en conclusie I van het octrooi had na verlening betrekking op het gebruik van fingolimod met orale toediening voor de behandeling van RRMS, met een dagelijkse dosering van 0,5 mg.

- Dit hof oordeelde dat in een dergelijke medische-indicatieconclusie het bereiken van een therapeutisch effect van het geclaimde doseringsregime wordt beschouwd als een functioneel technisch kenmerk, en dat de oorspronkelijke aanvraag in die zaak daarom direct en ondubbelzinnig aan de gemiddelde vakpersoon moest openbaren dat dat therapeutisch effect bij de behandeling van RRMS wordt bereikt met een dagelijkse oraal toegediende dosis van 0,5 mg fingolimod. Volgens dit hof was dat niet het geval, omdat de aanvraag in haar beschrijving slechts een verwijzing bevatte naar een nog niet

⁶ Hof Den Haag 18 oktober 2022, ECLI:NL:GHDHA:2022:2079; Conclusie AG Van Peursem 19 januari 2024, ECLI:NL:PHR:2024:77; HR 8 maart 2024, ECLI:NL:HR:2024:341 (*Novartis/Mylan*).

uitgevoerde klinische studie met dagelijkse doseringen van 0,5, 1,25 of 2,5 mg, terwijl op de prioriteitsdatum aan de gemiddelde vakpersoon bekend was dat dagelijkse orale toediening van fingolimod in een dosering van 1,25 mg klinisch voordeel opleverde.

- Ook hier is sprake van een medische-indicatieconclusie. Anders dan in de *fingolimod*-zaak openbaart JP 792 echter, zoals hiervoor geoordeeld, een onderbouwing met een eerste onderzoeksresultaat waarmee direct en ondubbelzinnig aan de gemiddelde vakpersoon wordt beschreven dat mirabegron therapeutisch effect heeft bij de behandeling van het OAB-syndroom. Example 1 in JP 792 is geen profetische studie. In de *fingolimod*-zaak leerde de vakpersoon uit de beschrijving van de profetische studie juist dat er nog geen informatie was over de effectiviteit van de in het octrooi geclaimde lage dosering. Anders dan Sandoz stelt, is voor de openbaarmakingstoets de enkele stelling in het prioriteitsdocument voldoende dat het betrokken therapeutisch effect zich zal voordoen, en hoeft niet aangetoond of aannemelijk gemaakt te worden dat dit effect zich ook daadwerkelijk zal voordoen: dat laatste is alleen relevant voor de nawerkbaarheidstoets.⁷

- Om dezelfde redenen heeft Sandoz geen baat bij haar verwijzing naar de beslissing van de Technische Kamer van Beroep van het Europees Octrooibureau (hierna: TKvB en EOB) in de zaak T-2842/18.

6.10.7 Om de hiervoor genoemde redenen is niet relevant dat de beschrijving van JP 792 op punten afwijkt van die van EP 427.

6.11 Omdat Astellas zich terecht beroept op de prioriteit van JP 792 kunnen de op stukken van latere datum dan de prioriteitsdatum gebaseerde nieuwheids- en uitvinderswerkzaamheidsaanvallen van Sandoz onbesproken blijven. Over blijven de twee hiervoor onder 5.1 beschreven uitvinderswerkzaamheidsaanvallen.

Uitvinderswerkzaamheid

Maatstaf

6.12 Volgens artikel 56 van het Europees Octrooiverdrag is van uitvinderswerkzaamheid sprake als een vinding voor een deskundige niet op een voor de hand liggende wijze voortvloeit uit de stand van de techniek. Sandoz hanteert voor deze beoordeling onbestreden de door het EOB gebruikte probleem-oplossingbenadering (hierna: PSA). De PSA bestaat volgens de Onderzoeksrichtsnoeren van het EOB⁸ uit drie stappen:

- het bepalen van de meest nabije stand van de techniek;
- het op grond daarvan vaststellen wat het op te lossen objectieve technische probleem is; en
- het beoordelen of de oplossing waarvoor bescherming wordt gevraagd voor de gemiddelde vakpersoon voor de hand zou hebben gelegen, uitgaand van de meest nabije stand van de techniek.

6.12.1 De meest nabije stand van de techniek is die, die in één enkel stuk de combinatie van kenmerken openbaart die het meest belovende uitgangspunt oplevert voor een ontwikkeling die tot de uitvinding leidt. Dat uitgangspunt moet gericht zijn op hetzelfde

⁷ Zie r.o. 5.18 van het in de vorige voetnoot aangehaalde arrest van dit hof.

⁸ Versie maart 2024, Deel G Octrooieerbaarheid, Hoofdstuk VII Uitvinderswerkzaamheid, Afdeling 5 PSA en Afdeling 8 “Ex post facto” analysis. Ook de vier hierna volgende onderafdelingen zijn daaraan ontleend.

effect of doel als de uitvinding of ten minste betrekking hebben op hetzelfde of een nauw verwant onderdeel van de techniek. In de praktijk is de meest nabije stand van de techniek die, die een gelijkaardig gebruik oplevert en de kleinste structurele of functionele wijzigingen vergt om tot de uitvinding te komen. In sommige gevallen zijn er meerdere even valide uitgangspunt te vinden, bijvoorbeeld wanneer de gemiddelde vakpersoon de keuze heeft tussen werkbare oplossingen uitgaand van verschillende stukken om naar de uitvinding te komen. In dat geval kan het noodzakelijk zijn om de PSA met betrekking tot ieder van deze uitgangspunten toe te passen.

- 6.12.2 Om het op te lossen objectieve technische probleem vast te stellen moeten de verschillen worden bepaald tussen het octrooi en de meest nabije stand van de techniek (hierna: verschillenmerken), moet het technisch effect van deze verschillenmerken worden bepaald en moet het technisch probleem worden verwoord. Als de meest nabije stand van de techniek anders blijkt te zijn dan zoals de aanvrager die heeft beschreven, kan dat inhouden dat het objectieve technische probleem moet worden aangepast ten opzichte van de beschrijving van het probleem in de aanvraag. Het objectieve technische probleem moet zo specifiek mogelijk worden verwoord, maar mag geen aanwijzingen bevatten voor de technische oplossing, aangezien dit noodzakelijkerwijs tot gevolg zou hebben dat de uitvinderswerkzaamheid met kennis achteraf zou worden beoordeeld.
- 6.12.3 In de derde stap moet worden beoordeeld of de gehele stand der techniek iets leert dat de gemiddelde vakpersoon die met het objectieve technische probleem werd geconfronteerd ertoe zou hebben aangezet om de meest nabije stand van de techniek aan te passen om tot de uitvinding te komen. Daarbij gaat het er niet om of de gemiddelde vakpersoon op die manier tot de uitvinding had kunnen komen, maar of zij daartoe zou zijn gekomen omdat de stand van de techniek daartoe een prikkel bood, met het vooruitzicht van enige verbetering of enig voordeel.
- 6.12.4 Het hof dient daarbij zoveel mogelijk te voorkomen dat een analyse met de inmiddels bekende kennis achteraf plaatsvindt.
- 6.13 Sandoz klaagt dat de rechtbank AU 288 in r.o. 2.23.2. van het bestreden vonnis weliswaar heeft beschreven, maar de inhoud daarvan niet opnieuw heeft aangehaald bij de beoordeling van de vraag naar uitvinderswerkzaamheid. Die klacht kan op zichzelf niet tot vernietiging leiden, omdat het hof die vraag in hoger beroep opnieuw beoordeelt. Daar komt bij dat uit de betrokken beoordeling van de uitvinderswerkzaamheid volgt dat de rechtbank de inhoud en strekking van AU 288 bij die beoordeling wel degelijk goed voor ogen had.

AU 288, in combinatie met (i) de algemene vakkennis, zoals onder ander kenbaar uit Yamaguchi 2002, of (ii) Igawa 2002

- 6.14 Volgens Sandoz levert AU 288 een geschikt uitgangspunt op als meest nabije stand van de techniek. AU 288 heeft betrekking op het gebruik van amidederivaten volgens een bepaalde Markush-formule als werkzame stof voor de behandeling van diabetes mellitus, met daarnaast werking tegen obesitas en hyperlipidemie. AU 288 leert dat er zes voorkeursverbindingen bestaan, waaronder mirabegron, die:
- (i) gesynthetiseerd zijn;
 - (ii) activiteit vertonen als β_3 -adrenoreceptoragonist bij de mens;
 - (iii) voor die β_3 -adrenoreceptoren bij de mens ook selectief zijn, in die zin dat zij niet ook

werking hebben op menselijke β_1 - en β_2 -adrenoreceptoren; (iv) zijn getest op ratten, ook door orale toediening, hetgeen leert dat de toxiciteit van de verbindingen beperkt is en dat zij na toediening biobeschikbaar zijn.

De verschilmaatregelen ten opzichte van EP 427 zijn het gebruik van [a] specifiek mirabegron [b] voor de behandeling van OAB in plaats van diabetes mellitus. Het effect van deze maatregelen is een verdere toepassing van mirabegron. Daarvan uitgaande kan het op te lossen objectieve technische probleem worden verwoord als het verschaffen van verder gebruik van de zes β_3 -adrenoreceptoragonisten die in AU 288 als voorkeursverbinding worden geopenbaard. Anders dan de rechtbank heeft geoordeeld, hoort bij die probleemstelling niet dat die β_3 -adrenoreceptoragonisten een zeer sterke ontspanning van de detrusor teweeg moet brengen, maar moet de probleemstelling wel worden beperkt tot de zes in AU 288 geopenbaarde verbindingen. Op de prioriteitsdatum behoorde tot de algemene vakkennis dat β_3 -adrenoreceptoren ook in de menselijke blaaswand aanwezig zijn, dat bepaalde aandoeningen in de mens door β_3 -adrenoreceptoren worden gemedieerd, en dat die aandoeningen door β_3 -adrenoreceptoragonisten kunnen worden behandeld, waarbij het, anders dan bij ratten, belangrijk is dat deze agonisten selectief zijn ten opzichte van menselijke β_1 - en β_2 -adrenoreceptoren, in die zin dat zij bij deze receptoren geen reactie mogen uitlokken, omdat stimulering daarvan leidt tot hartritmestoornissen en tremor. Yamaguchi 2002 is een overzichtsartikel in het voor urologen gezaghebbende blad *Urology*. Daarin heeft Yamaguchi uitgebreid de rol van β_3 -adrenoreceptoren in de blaaswand en de mogelijkheden van de behandeling van OAB met β_3 -adrenoreceptoragonisten uitgelicht. Yamaguchi concludeert daarbij dat de β_3 -adrenoreceptor bij de mens een nuttig aangrijpingspunt lijkt voor de behandeling van OAB en andere aandoeningen, mits een verbinding wordt gebruikt die niet alleen actief is, maar ook selectief als β_3 -adrenoreceptoragonist bij de mens. Igawa, die onderzoek deed naar het gebruik voor de behandeling van OAB van β_3 -adrenoreceptoragonisten die al waren ontwikkeld voor de behandeling van andere β_3 -gemedieerde aandoeningen, zoals diabetes en obesitas, heeft in Igawa 2002 de resultaten gepubliceerd van onderzoek naar de werking van de selectieve β_3 -adrenoreceptoragonist KUC-7322 op de menselijke detrusor. KUC-7322 had op de detrusor een goede ontspannende werking, hetgeen volgens Igawa duidde op werkzaamheid van selectieve β_3 -adrenoreceptoragonisten bij de behandeling van OAB. In plaats van nieuwe β_3 -adrenoreceptoragonisten te synthetiseren en te testen lag het voor de hand om bij bestaande gesynthetiseerde en beoordeelde verbindingen te beginnen. Ook Michel is op die manier te werk gegaan bij het komen tot een vergelijkbaar octrooi. Dat octrooi dateert weliswaar van na de prioriteitsdatum, maar de handelswijze van Michel laat zien hoe de gemiddelde vakpersoon te werk is gegaan bij de oplossing van het objectieve probleem. Omdat de gemiddelde vakpersoon op de prioriteitsdatum wist dat er een grote behoefte was aan nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van OAB lag het op die datum voor de hand om de zes in AU 288 geopenbaarde selectieve β_3 -adrenoreceptoragonisten bij de mens, waaronder mirabegron, uit te proberen voor de behandeling van OAB, zo betoogt nog steeds Sandoz.

- 6.15 Het hof volgt Sandoz niet in deze aanval, omdat AU 288 naar zijn oordeel niet kan worden beschouwd als reëel uitgangspunt voor onderzoek, en dus niet als meest nabije stand van de techniek in de zin van de PSA.
- 6.16 De vraag of mirabegron als reëel uitgangspunt kan dienen voor onderzoek mag niet worden gesteld vanuit het perspectief van onderzoek naar een mogelijke tweede medische indicatie voor de zes in AU 288 geopenbaarde voorkeursverbindingen. In dat

geval zouden die voorkeursverbindingen namelijk met kennis achteraf worden aangewezen als onderzoeksuitgangspunt, terwijl de uitvinding juist betrekking heeft op de keuze voor één daarvan, te weten mirabegron, voor de behandeling van OAB.⁹

- 6.17 De beslissing van de TKvB van 6 oktober 2023 in zaak T 1165/20 waar Sandoz naar verwijst maakt dat niet anders. Sandoz wijst meer in het bijzonder op een passage waarin wordt uiteengezet dat de bepaling van de meest nabije stand van de techniek bij een tweede medische indicatie niet is beperkt tot de stand van de techniek met betrekking tot de behandeling van die tweede indicatie, maar ook kan bestaan uit een stuk waarin het gebruik van dezelfde werkzame stof voor de behandeling van de eerste indicatie wordt geopenbaard. Sandoz heeft daarbij echter nagelaten te verduidelijken dat de TKvB in die passage slechts het standpunt van de betrokken opposant weergeeft en dat standpunt vervolgens, in het voordeel van de opposant, (alleen) veronderstellenderwijs volgt, om de oppositie vervolgens te verwerpen. Sandoz heeft tijdens de mondelinge behandeling desgevraagd geen voorbeeld gegeven van een andere uitspraak waarin de TKvB (anders dan veronderstellenderwijs) heeft geoordeeld dat in het geval van een tweede medische indicatie-uitvinding de openbaarmaking van de betrokken verbinding als werkzame stof ter behandeling van de eerste medische indicatie als meest nabije stand van de techniek kan worden beschouwd.
- 6.18 Indien de vraag naar de geschiktheid van mirabegron als onderzoeksuitgangspunt wordt gesteld vanuit het perspectief van onderzoek naar een β_3 -adrenoreceptoragonist als werkzame stof voor de behandeling van OAB, moet mirabegron een reëel uitgangspunt zijn, in die zin dat de gemiddelde vakpersoon deze verbinding daadwerkelijk op de prioriteitsdatum op grond van haar algemene vakkennis en de stand van de techniek als een goed uitgangspunt voor onderzoek zou beschouwen.¹⁰ Naar het oordeel van het hof is dat niet het geval.
- 6.19 AU 288 vermeldde niets over het gebruik van de daarin geopenbaarde amidederivaten, waaronder mirabegron, voor de behandeling van OAB of de aansturing van de detrusor. AU 288 heeft betrekking op de behandeling van diabetes mellitus, obesitas en hyperlipidemie en vermeldt in zijn beschrijving in het voorbijgaan ook (i) andere aandoeningen waarvan de symptomen kunnen worden verholpen door de symptomen van obesitas en hyperlipidemie tegen te gaan; en (ii) een veelheid aan β_3 -adrenoreceptorgemedieerde aandoeningen, maar niet OAB en ook geen enkele andere urologische aandoening (zie hiervoor onder 3.16.1).
- 6.20 AU 288 bevatte voor de gemiddelde vakpersoon ook geen aanknopingspunten voor succesvol gebruik van mirabegron als werkzame stof voor de behandeling van OAB. Dat de zes voorkeursverbindingen, waaronder mirabegron, zoals Sandoz aanvoert: (i) gesynthetiseerd zijn; (ii) activiteit vertonen en; (iii) selectief zijn als β_3 -adrenoreceptoren bij de mens; en (iv) zijn getest op ratten, ook door orale toediening, maakt dat om de volgende redenen niet anders.

⁹ Vgl. het vonnis van het Bundesgerichtshof in de parallelle Duitse zaak, waarin dat gerecht hetzelfde type oordeel velt met betrekking tot het bepalen van het objectieve technische probleem: Bundesgerichtshof 25 juni 2024, ECLI:DE:BGH:2024:250624UXZR92.23.0 (*mirabegron*), alinea's 15 tot en met 17.

¹⁰ Hof Den Haag 18 augustus 2020, ECLI:NL:GHDHA:2020:1621 (*Shire-NPS/accord, cinacalcet*), r.o. 4.12.

-
- 6.20.1 Astellas voert in dat verband aan dat in de stand van de techniek, waaronder Yamaguchi 2002 en Igawa 2002, weliswaar was geopenbaard dat β_3 -adrenoreceptoragonisten mogelijk gebruikt zouden kunnen worden als werkzame stof voor de behandeling van OAB, maar dat het onderzoek naar de behandeling van OAB zich tot en met de prioriteitsdatum met name concentreerde op het verbeteren van muscarine-antagonisten, dat wil zeggen het behandelen via de andere zijde van het tweeledige controlemechanisme van de detrusor. Astellas wijst er in dat verband terecht op dat Yamaguchi in zijn artikel uit 2002 dat door Sandoz in haar tweede aanval is gekozen als meest nabije stand van de techniek, en dat door Sandoz als gezaghebbend wordt aangemerkt omdat het een in *Urology* gepubliceerd overzichtsartikel is, in de algemene conclusie van dat artikel weliswaar schrijft: “The human β_3 -AR appears to be a useful target for the therapy of overactive bladder and other disorders”, maar in zijn conclusie bij het hier relevante onderdeel “Therapeutic potential for drugs acting at β_3 -adrenoceptors” niet verder komt dan: “These results encourage the hope that a selective agonist of a human β_3 -AR subtype may be useful for the treatment of overactive bladder”. Het aanmoedigen van een hoop is op zichzelf niet voldoende voor een reëel onderzoeksuitgangspunt. Daar komt bij dat Yamaguchi 2002 een experiment beschrijft met L-755,507, een heel andere verbinding dan mirabegron.
- 6.20.2 Daarnaast heeft Astellas onbetwist aangevoerd dat er vele duizenden β_3 -adrenoreceptoragonisten bestaan, dat zelfs als de gemiddelde vakpersoon zich zou beperken tot daadwerkelijk gesynthetiseerde verbindingen, er nog duizenden overblijven, en dat de structurele diversiteit binnen de groep van bekende β_3 -adrenoreceptoragonisten groot is, waarbij betrekkelijk kleine structuurverschillen grote werkzaamheidsgevolgen kunnen hebben. Vervolgens heeft Astellas ook onbetwist aangevoerd dat er binnen de groep van bekende gesynthetiseerde β_3 -adrenoreceptoragonisten nog steeds een veelheid bestaat aan verbindingen die in de stand van de techniek als selectief zijn aangeduid.
- 6.20.3 Tussen partijen staat ook vast dat voor werkzaamheid bij de mens naast selectiviteit ook activiteit noodzakelijk is, en dat er bij de mens verschillende types β_3 -adrenoreceptoren zijn, waarbij de werkzaamheid van een β_3 -agonist op één zo'n type nog niets zegt over de werkzaamheid bij een ander type. Ook dat was op de prioriteitsdatum algemene vakkennis.
- 6.20.4 Astellas wijst er ook terecht op dat AU 288 weliswaar vermeldt dat de zes geopenbaarde verbindingen actief en selectief zijn bij de mens, maar voor mirabegron geen absolute waarden bevat met betrekking tot selectiviteit én activiteit bij de mens. Het hof volgt Sandoz niet in de stelling dat die absolute waarden niet noodzakelijk zijn om de gemiddelde vakpersoon te laten denken dat de zes in AU 288 geopenbaarde gesynthetiseerde verbindingen als uitgangspunt kunnen dienen: zonder die waarden blijft het voor de vakpersoon immers gissen naar de geschiktheid van een verbinding als onderzoeksuitgangspunt tussen de vele andere gesynthetiseerde en selectieve verbindingen, ook als deze met orale toediening zijn getest bij ratten.
- 6.21 Astellas heeft ook gemotiveerd betwist dat Michel bij het komen tot zijn uitvinding de door Sandoz beschreven weg heeft bewandeld.
- 6.22 De onderhavige zaak onderscheidt zich ook van de zaak die heeft geleid tot het vonnis

van de rechtbank Den Haag van 11 april 2018¹¹ waar Sandoz tijdens de mondelinge behandeling naar heeft verwezen, omdat de uitvinding in die zaak niet betrekking had op een bepaalde verbinding, maar op een bepaalde formulering van een verbinding waarvan al bekend was dat die therapeutische werking had voor dezelfde indicatie als die van het octrooi. Ook in die beslissing werd een document waarin dezelfde verbinding werd geopenbaard voor een andere indicatie niet als een reëel uitgangspunt voor de PSA aangemerkt en werd een document waarin de identieke formulering al was geopenbaard evenmin als de dichtstbijzijnde stand van de techniek beoordeeld, omdat het geen betrekking had op het probleem dat in het octrooi was beschreven en niet dezelfde toepassing had.¹² Daarbij zij nog opgemerkt dat de inventiviteitsbeoordeling door de rechtbank waarin de overwegingen stonden waarop Sandoz zich beroept, in de latere beoordeling van dit hof zijn vernietigd¹³.

- 6.23 Deze eerste aanval faalt al om deze reden, zonder dat het nodig om de volgende stappen van de PSA te beoordelen. Sandoz heeft daarom geen belang meer bij de beoordeling van haar op die volgende stappen gerichte grieven.

Aanval vanuit Yamaguchi 2002, in combinatie met AU 288

- 6.24 In deze tweede aanval gaat Sandoz uit van Yamaguchi 2002, dat als overzichtsartikel het gebruik van β_3 -adrenoreceptoragonisten voor de behandeling van OAB openbaart. Op grond van het verschilkenmerk, namelijk het identificeren van mirabegron als geschikte β_3 -adrenoreceptoragonist, is het objectieve technische probleem volgens Sandoz het vinden van een humaan selectieve β_3 -adrenoreceptoragonist voor de behandeling van OAB. Gegeven dat probleem lag mirabegron op grond van de openbaarmaking daarvan in AU 288 voor de hand, zo stelt Sandoz, omdat de gemiddelde vakpersoon die naar zo'n humaan selectieve β_3 -adrenoreceptoragonist zoekt, stuit op de zes in AU 288 geopenbaarde gesynthetiseerde, humaan selectieve en actieve, bij ratten oraal geteste verbindingen. Dit is ook precies de route die Michel heeft afgelegd om te komen tot WO 666. De gemiddelde vakpersoon zal deze zes voorkeursverbindingen vervolgens met een redelijke succesverwachting testen op geschiktheid ter behandeling van OAB.
- 6.25 Ook deze aanval faalt. Astellas betoogt ten eerste dat Yamaguchi 2002 een andere potentiële therapie openbaart en dat die informatie betrokken moet worden in de probleemstelling. Om die reden is Yamaguchi 2002 volgens Astellas niet de meest nabije stand van de techniek voor de uitvinding van het octrooi. Daarnaast voert zij aan dat indien Yamaguchi 2002 wel als meest nabije stand van de techniek moet worden aangemerkt, bij de toepassing van de volgende stappen van de probleem-oplossingbenadering moet worden uitgegaan van de daarin beschreven verbinding L-755,507 als leidende verbinding. Wat de eerste vraag betreft oordeelt het hof dat Yamaguchi 2002 in ieder geval één meest nabije stand van de techniek is, omdat daarin de inzet van β_3 -adrenoreceptoragonisten wordt beschreven voor de mogelijke behandeling van onder andere OAB. Het antwoord op de tweede vraag kan in het midden blijven, want ook indien Yamaguchi 2002 slechts in zijn algemeenheid zou aansporen tot het vinden van een effectieve selectieve β_3 -adrenoreceptoragonist voor de behandeling van OAB bij de mens, staat niet vast dat de gemiddelde vakpersoon op basis van die

¹¹ ECLI:NL:RBDHA:2018:4127 (*Sandoz/AstraZeneca, fulvestrant*), r.o. 4.21 en 4.28.

¹² Zie r.o. 4.14.

¹³ Hof Den Haag 27 november 2018, ECLI:NL:GHDHA:2018:3954.

probleemstelling vanuit Yamaguchi 2002 met een redelijke verwachting van succes een combinatie met AU 288 zou maken en mirabegron als een van de zes daarin geopenbaarde verbindingen zou onderzoeken.

- 6.26 Het hof sluit voor de beoordeling van die redelijke verwachting van succes aan bij de in de parallelle Duits zaak door het Bundesgerichtshof gehanteerde maatstaf: daarvoor moeten alle relevante omstandigheden van het geval in aanmerking worden genomen, waaronder het betrokken terrein van de techniek, de mate van onderzoeksprikkel, de inspanning die vereist is voor het formuleren en najagen van een onderzoeksopzet en de eventueel in aanmerking komende alternatieven, met hun respectieve voor- en nadelen.¹⁴
- 6.27 Om de hiervoor onder 6.18 e.v. beschreven redenen is het hof van oordeel dat AU 288 voor de gemiddelde vakpersoon op de prioriteitsdatum geen aansporing zou geven om de daar geopenbaarde verbindingen met een redelijke verwachting van succes te onderzoeken voor de behandeling van OAB. Daarvoor is met name redengevend dat AU 288 in het geheel geen urologische aandoeningen noemt, laat staan OAB, en zes verschillende β_3 -agonisten openbaart. Verder waren er op de prioriteitsdatum, zo is niet in geschil, duizenden β_3 -agonisten bekend. De vakpersoon was er ook mee bekend dat de humane selectiviteit van β_3 -agonisten en activiteit bij een bepaald orgaan weinig voorspellende waarde hadden voor de werking bij een ander orgaan. Sandoz heeft niet uit kunnen leggen waarom de vakpersoon bij deze stand van zaken juist mirabegron zou gaan onderzoeken met een redelijke verwachting van succes.

Slotsom en proceskosten

- 6.28 Het hoger beroep van Sandoz faalt. Het hof zal daarom het bestreden vonnis bekrachtigen en Sandoz als de in het ongelijk gestelde partij veroordelen in de proceskosten van het hoger beroep. Astellas heeft gevorderd dat Sandoz op de voet van artikel 1019h Rv wordt veroordeeld in haar daadwerkelijke proceskosten. Omdat partijen hebben afgesproken dat de redelijke en evenredige proceskosten in de zin van deze bepaling in deze zaak € 150.000 bedragen, zal het hof dat bedrag toewijzen.

7. Beslissing

Het hof:

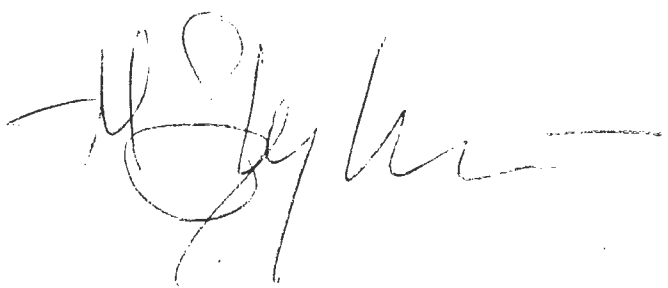
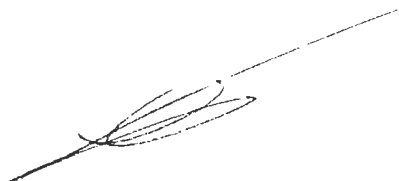
- bekrachtigt het tussen partijen gewezen vonnis van de rechtbank Den Haag van 23 november 2023;
- veroordeelt Sandoz in de kosten van de procedure in hoger beroep, aan de zijde van Astellas vastgesteld op € 783,- aan griffierecht en € 150.000,- aan salaris van de advocaat;
- bepaalt dat als Sandoz niet binnen veertien dagen na aanschrijving aan deze proceskostenveroordeling heeft voldaan en Astellas haar vervolgens dit arrest betekent, Sandoz de kosten van die betekening moet betalen, plus extra nakosten van

¹⁴ Bundesgerichtshof 25 juni 2024, ECLI:DE:BGH:2024:250624UXZR92.23.0 (*mirabegron*), alinea 83.

€ 92,-;

- verklaart deze kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit arrest is gewezen door mrs. H.M.H. Speyart van Woerden, M.Y. Bonneur en F.M. Bus en in het openbaar uitgesproken op 14 januari 2025 in aanwezigheid van de griffier.



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

F.W.E. Eijssvoeds