

0703813534

IN NAAM DER KONINGIN

Vonnis

RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 343983 / HA ZA 09-2540

Vonnis van 26 januari 2011

in de zaak van

1. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
SANDOZ B.V.,
gevestigd te Almere,
2. de rechtspersoon naar vreemd recht
HEXAL AG,
gevestigd te Holzkirchen, Duitsland,
eiseressen,
advocaat mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te 's-Gravenhage,

tegen

de rechtspersoon naar vreemd recht
GLAXO GROUP LIMITED,
gevestigd te Greenford, Middlesex, Verenigd Koninkrijk
gedaagde,
advocaat mr. L.Ph.J. baron van Utenhove te 's-Gravenhage.

Partijen zullen hierna Sandoz en Glaxo genoemd worden, eisers afzonderlijk tevens Sandoz BV en Hexal. De zaak is voor Sandoz inhoudelijk behandeld door mrs. P. Burgers, M.G.R. van Gardingen en M.A.R. Vermunt, advocaten te Amsterdam, met bijstand van de octrooigemachtigden dr. H.J.R. de Boer en drs. J. Mannaerts. Voor Glaxo is de zaak inhoudelijk behandeld door mrs. W.A. Hoyng en B.J. van den Broek, advocaten te Amsterdam, met bijstand van octrooigemachtigde dr. J.H.J. den Hartog.

1. De procedure**1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:**

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 9 juli 2009, waarbij aan Sandoz verlof is verleend om Glaxo te dagvaarden volgens het versneld regime in octroozaken;
- de dagvaarding van 13 juli 2009;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Sandoz van 29 juli 2009 (prods. 1 t/m 24);
- de conclusie van antwoord tevens akte houdende overlegging producties van 14 oktober 2009 (prods. 1 t/m 40);

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

2

-
- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 12 februari 2010, waarbij deze zaak uit het versneld regime voor octrooizaken is verwijderd, teneinde te worden voortgezet conform het landelijk procesreglement;
 - de conclusie van repliek van 24 maart 2010 (prods. 25 t/m 38);
 - de conclusie van dupliek tevens akte houdende overlegging producties van 26 mei 2010 (prods. 41 t/m 64);
 - twee akten houdende overlegging producties zijdens Sandoz van 26 november 2010 (met resp. prods. 39 t/m 44 en prod. 45) en een brief van 1 november 2010 van mr. Van Gardingen met een correctie van prod. 41;
 - de akte houdende overlegging producties zijdens Glaxo van 26 november 2010 (prods. 65 t/m 67);
 - een e-mailbericht van 22 november 2010 aan de rechtbank waarin te kennen wordt gegeven dat partijen overeenstemming hebben bereikt over de over en weer te vorderen aanspraak op een redelijke en evenredige proceskostenveroordeling ter hoogte van € 450.000,-;
 - de pleidooien en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities van de behandelend advocaten.

1.2. Vonnis is bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Glaxo is houdster van het inmiddels geëxpireerde Europees octrooi EP 0 416 951 (hierna ook: EP 951 of het octrooi) voor: *medicaments comprising salmeterol and fluticasone* (in de niet-bestreden Nederlandse vertaling: *geneesmiddelen die salmeterol en fluticasone bevatten*). EP 951 is verleend op 12 januari 1994 op een aanvraag van 7 september 1990, onder inroeping van prioriteit sinds 8 september 1989 van GB 8920392 en 20 oktober 1989 van GB 8923644. EP 951 is onder meer geldig geweest in Nederland. Er is geen oppositie ingesteld tegen het octrooi.

2.2. De conclusies van het octrooi (voor zover deze golden voor onder meer Nederland; voor Griekenland en Spanje golden afwijkende conclusies) luiden in de oorspronkelijke Engelse tekst als volgt:

1. Compositions containing salmeterol and/or a physiologically acceptable salt thereof and fluticasone propionate for simultaneous administration by inhalation in the treatment of respiratory disorders.
2. Compositions as claimed in claim 1 wherein salmeterol is present as its 1-hydroxy-2-naphthoate salt.
3. Compositions as claimed in claim 1 or claim 2 presented in the form of a metered dose inhaler or a metered dry powder composition.
4. Compositions as claimed in any of claims 1 to 3 in dosage unit form containing 25-100µg of salmeterol optionally in the form of a physiologically acceptable salt thereof and 25-500µg of fluticasone propionate per dosage unit.
5. The use of salmeterol and/or a physiologically acceptable salt thereof and fluticasone propionate in the manufacture of pharmaceutical compositions for simultaneous administration of salmeterol and fluticasone propionate by inhalation in the treatment of respiratory disorders.

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

3

6. The use of salmeterol and/or a physiologically acceptable salt thereof and fluticasone propionate according to claim 5 in the manufacture of pharmaceutical compositions for administration on a twice daily basis.

In de niet-bestreden Nederlandse vertaling luiden deze conclusies als volgt:

1. Preparaten die salmeterol en/of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan en fluticasonpropionaat bevatten voor gelijktijdige toediening door inhalatie bij de behandeling van ademhalingsstoornissen.
2. Preparaten volgens conclusie 1 waarbij salmeterol aanwezig is als het 1-hydroxy-2-naftoataatzout daarvan.
3. Preparaten volgens conclusie 1 of conclusie 2, aangeboden in de vorm van een inhaleertoestel dat afgemeten doses afgeeft of een preparaat met een dosis droog poeder.
4. Preparaten volgens één der conclusies 1 – 3 in de vorm van een doseringseenheid die 25-100 µg salmeterol bevat, eventueel in de vorm van een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan, en 25-500 µg fluticasonpropionaat per doseringseenheid.
5. Gebruik van salmeterol en/of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan en fluticasonpropionaat bij het vervaardigen van farmaceutische preparaten voor de gelijktijdige toediening van salmeterol en fluticasonpropionaat door inhalatie bij de behandeling van ademhalingsstoornissen.
6. Gebruik van salmeterol en/of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan en fluticasonpropionaat volgens conclusie 5 bij het vervaardigen van farmaceutische preparaten voor twee maal daagse toediening.

Bij het octrooi horen geen figuren. De beschrijving omvat onder meer 11 voorbeelden.

2.3. In de beschrijving van het octrooi wordt de uitvinding als volgt ingeleid op p. 2 rgl. 1 t/m 48:

This invention relates to improvements in the treatment of asthma and other respiratory disorders. More particularly, it relates to the use of a bronchodilator drug in combination with a steroidal anti-inflammatory drug for the treatment of respiratory disorders such as asthma, and to pharmaceutical compositions containing the two active ingredients. Asthma is a condition characterised by variable, reversible obstruction of the airways which is caused by a complex inflammatory process within the lungs. In most cases, this process is initiated and maintained by the inhalation of antigens by sensitive atopic individuals (extrinsic asthma). However, in some patients it is caused by other mechanisms which at present are poorly understood but do not involve an allergic process (intrinsic asthma). The disease has therefore two components, spasm of the bronchial (or breathing) tubes and inflammation or swelling of the breathing tubes. Salbutamol, the first highly selective β_2 -adrenoceptor stimulant has been used successfully and effectively by inhalation for the immediate relief of spasm in asthma. However, when given by inhalation, salbutamol has usually a four to six hour duration of action, which is too short either to control nocturnal asthma or for convenient maintenance of the disease in some patients.

It has been recognised that asthma may be treated by using both a bronchodilator for immediate relief and a prophylactic anti-inflammatory corticosteroid to treat the underlying inflammation. Such combination therapy directed at the two main underlying events in the

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

4

lung (i.e. relief of spasm in the breathing tubes and treatment of inflammation in the breathing tubes) using a combination of salbutamol and beclomethasone dipropionate has previously been proposed (Ventide, Glaxo Group trade mark), but suffers a number of disadvantages in view of the above-mentioned short duration of action exhibited by salbutamol. Thus the need for a 4-hourly dosing regimen may discourage effective patient compliance and also renders the product less than satisfactory in the treatment of nocturnal asthma since the bronchodilator may not remain effective for the duration of the night, leading to impaired sleep for asthmatics troubled by nocturnal cough, breathlessness and wheeze. The present invention is based on the concept of a novel combination therapy which has markedly greater efficiency and duration of bronchodilator action than previously known combinations and which permits the establishment of a twice daily (bis in diem – b.i.d.) dosing regimen with consequent substantial benefits in, for example, the treatment of asthma, particularly nocturnal asthma.

Thus we have found that if the β 2-adrenoreceptor stimulant bronchodilator salmeterol and/or a physiologically acceptable salt thereof is combined with the anti-inflammatory corticosteroid fluticasone propionate in a form suitable for administration by inhalation, the resulting compositions may be administered on a b.i.d. basis to provide highly effective treatment and/or prophylactic therapy for asthmatics. In particular such administration has been shown to lead to significant improvement in daytime lung function, requirement for additional symptomatic bronchodilator and almost complete abolition of nocturnal asthma while giving rise to minimal systemic side effects.

Salmeterol is one of a range of bronchodilators having extended duration of action which is described in GB-A- 2140800, and is systematically named (...). Fluticasone propionate is one of a range of topical anti-inflammatory corticosteroids with minimal liability to undesired systemic side effects which is described in GB-A- 2088877, and is systematically named (...). We have found these two compounds to be particularly compatible and complementary in their activity and thus highly effective in the treatment of asthma and other respiratory disorders. (onderstrepingen rb.)

2.4. Glaxo is houdster van het aanvullend beschermingscertificaat met nummer 990012 (hierna ook: het ABC of ABC 990012) dat is gebaseerd op het octrooi en is verleend voor:

Salmeterol desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, en Fluticasonpropionaat, in het bijzonder Salmeterolxinafoaat en Fluticasonpropionaat,

dat haar op 9 juni 1999 is verleend, rechtsgeldig is vanaf 7 september 2010 en expireert op 6 september 2013.

2.5. De afzonderlijke stof salmeterol als β 2-agonist, alsmede fluticasone(di)propionaat (hierna ook wel aangeduid met: FP) als inhaleerbaar corticosteroïd waren op de prioriteitsdatum bekend, zoals in de beschrijvingsinleiding van EP 951 wordt aangegeven. Salmeterol is geopenbaard in GB 2 140 800 A. Op p. 1 van deze aanvraag uit 1984 wordt in rgl's. 25-35 het volgende beschreven:

All β 2-stimulants currently used in clinical practice suffer from the disadvantage that they have a relatively short duration of action when administered by inhalation. A β 2-stimulant with a relatively long duration of action would therefore offer a significant advance in the treatment of bronchial asthma and related disorders.

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

5

In a search for new β -stimulants with advantageous properties, we have now found a novel group of phenethanolamine derivates (waaronder salmeterol, rb.), which differ structurally from the group of compounds described in (...: een andere octrooiaanvraag, rb.) and which in our tests have shown a potent selective stimulant action at β_2 -adrenoreceptors, and, in addition, have an advantageous profile of action. (onderstrepingen rb.)

In een aanvraag uit 1981, GB 2 088 877 A, is FP geopenbaard in p. 1 rgl. 34-36 in combinatie met rgl. 43-44 (en in voorbeeld 19 – niet geciteerd hierna):

Especially preferred compounds according to the invention in view of their good topical anti-inflammatory activity and favourable ratio of topical anti-inflammatory activity to undesired systemic activity include:

(...)

(volgt de chemische benaming voor FP, rb.)

2.6. In een publicatie in SCRIP no. 1184 van 4 maart 1987 – tweeënhalf jaar voorafgaand aan de prioriteitsdatum – is het volgende te vinden over het op dat moment bij Glaxo gaande onderzoek met salmeterol en fluticasone:

14 OF 32

Salmeterol and fluticasone

The beta(2)-stimulant, salmeterol, and the anti-inflammatory steroid, fluticasone, are the resultant product candidates from research to improve salbutamol (Ventolin) and beclomethasone dipropionate (Beclovent/Becotide).

15 OF 32

Salmeterol, a chemical analogue of salbutamol, is specifically designed for inhalation – its bronchodilating action in asthmatic patients at 50-200 mcg is at least as intense as that of salbutamol 200mcg with a duration of action about four times longer than salbutamol, according to Dr David Jack, research director (Glaxo Holdings), bronchodilation is maintained for at least 12 hours, he said.

16 OF 32

The company believes that salmeterol's duration of action and selectivity makes it the ideal bronchodilator for maintenance treatment in chronic asthma "because for the first time maximal bronchodilation is achievable without side-effects throughout the day and night with simple twice daily dosage". Dr Jack stressed the control exercised by the drug on the diurnal variation in respiratory function in asthmatic patients, which causes acute attacks in early morning. He also pointed out that it did not alter heart rate.

17 OF 32

The clinical trials comparing the effects of inhaled salmeterol and salbutamol will soon be extended to include comparison of salmeterol with oral theophylline. Glaxo expects to file for marketing approval of salmeterol in the last quarter of 1989.

18 OF 32

Fluticasone dipropionate is substantially more active than beclomethasone dipropionate as a vasoconstrictor and anti-inflammatory agent on human skin but has no greater suppressive effect on the hypothalamic/pituitary/adrenal system, Dr Jack said. It may therefore, he added, have a more intense anti-inflammatory effect in the lungs at tolerated doses. Comparative studies with beclomethasone dipropionate are underway. Product license applications could be filed early in 1989. (onderstrepingen rb.)

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

6

2.7. De respectievelijke gunstiger effecten van enerzijds salmeterol vergeleken met de toen gangbare salbutamol bronchodilator en anderzijds FP vergeleken met de toen meest gebruikte corticosteroïde ontstekingsremmer beclomethasondipropionaat (vaak afgekort tot BDP), die uit deze SCRIP publicatie volgen, komen ook uit wetenschappelijke publicaties voorafgaand aan de prioriteitsdatum naar voren.

2.8. Zo rapporteren Ullman/Svedmyr in Thorax 1988; 43: 674-678 een vergelijkende studie tussen salbutamol en salmeterol in volwassen astmapatiënten¹ waar de langere werkingsduur van salmeterol in vergelijking met salbutamol uit naar voren komt:

Discussion

These data confirm that in asthmatic patients salmeterol is a potent long acting bronchodilator. All doses of salmeterol produced maximum bronchodilatation similar to that produced by 220 µg salbutamol. There were no significant differences in time of onset between the three doses of salmeterol and salbutamol. All three doses of salmeterol had a longer duration of action than salbutamol 200 µg and produced bronchodilatation throughout the 12 hour study period. There was a trend suggesting greater bronchodilatation by 200 µg salmeterol than by the 50 or 100 µg doses. (onderstrepingen rb.)

2.9. In twee studies voorafgaand aan de prioriteitsdatum van het octrooi zijn voorts FP en BDP vergeleken, waar FP gunstiger uit naar voren kwam:

Bauer e.a., *The Effect of Inhaled Fluticasone Propionate (FP), a new Potent Corticosteroid*, European Respiratory Journal 1988 (Suppl. 2), p. 201S meldt het volgende over FP:

FP is a new corticosteroid which has greater topical activity than beclomethasone dipropionate (BDP) and minimal systemic activity after oral dosing. We have performed a multi-center randomised, double-blind, parallel group study comparing BDP 750-1500 mcg with the same dose of FP in 97 patients with severe asthma who were symptomatic at entry into the study. (...)

These data provide evidence that both inhaled FP and BDP are effective in the treatment of severe asthma but that FP is more potent when given in an equal dose. FP may therefore offer advantages over BDP in severe patients. (onderstrepingen rb.)

Harding e.a., *A Comparison of the Tolerance and Systemic Effects of Fluticasone Propionate (FP) and Beclomethasone Dipropionate (BDP) in Healthy Volunteers*, European Respiratory Journal 1988, p. 196S doet het volgende verslag:

FP is a novel topical active corticosteroid which is more potent than BDP and is under development for the treatment of asthma. Twenty-four male volunteers were randomly assigned to receive inhaled doses of either 0.75 mg FP or BDP twice daily over a 10-day period in a parallel group study. (...)

¹ Van wie sommigen die voorafgaand aan deelname aan de studie corticosteroïden namen, daarmee doorgingen tijdens de studie, en tijdens deze studie derhalve naast de betreffende bronchodilatoren tevens corticosteroïden namen, zo volgt uit p. 675, rechter kolom, bovenste gedeelte: "Patients taking inhaled corticosteroids continued this treatment at a constant dose, throughout the study."

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

7

In conclusion, Fluticasone Propionate inhalations (1.5mg daily) by aerosol was better tolerated than Beclomethasone Dipropionate in healthy volunteers with respect to its effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis over 10 days administration. (onderstrepingen rb.)

2.10. In een overzichtsartikel van een autoriteit op het terrein van astma-behandeling rond de prioriteitsdatum, prof. Barnes, *The Drug Therapy of Asthma: Directions for the 21st Century*, AAS 23: New anti-asthma drug 1988, pp. 293-313 zijn onder meer de volgende passages opgenomen:

Summary

There are several novel pharmacological approaches to asthma therapy which have resulted from a further understanding of airway smooth muscle function and inflammatory mechanisms involved in asthma. The most effective bronchodilators currently available are β -adrenoceptor agonists and drugs with a prolonged duration of action after inhalation will be useful. (...) The most effective anti-inflammatory treatment is corticosteroids and efforts are being made to improve the topical potency of these drugs. (...)

Bronchodilators

Bronchodilators are presumed to act by reversing contraction of airway smooth muscle, although some may have additional effects on mucosal oedema. The biochemical basis of airway smooth muscle relaxation has been studied intensively, yet few new classes of bronchodilator have had any clinical impact. (...)

β -Adrenoceptor agonists

β -Adrenoceptor agonists remain the most widely used and effective bronchodilator in clinical practice (...) Many different β -adrenoceptor agonists are now available and of the commonly used drugs (salbutamol, terbutaline, fenoterol) there is little to choose between them. (...)

The most important advance will be the introduction of inhaled β 2-adrenoceptor agonists with a long duration of action, and drugs such as formoterol and salmeterol are very promising in this respect, and would be predicted to be effective in preventing nocturnal asthma. It is difficult to imagine that any future drug could be more effective than a β 2-adrenoceptor agonist as a bronchodilator.

(...)

Corticosteroids and related drugs

There is no doubt that corticosteroids are the most effective treatment currently available for the long term management of asthma. Steroids of high topical potency, such as budesonide and beclomethasone, are highly efficient when given by inhalation. Future developments will depend upon the development of inhaled steroids of even higher topical potency and which are metabolised locally, so that the local dose of steroids in the airways will be increased without the systemic effects which currently limit dose. This would seem to be the most important advance which can be made in asthma therapy at the present time. Since steroids suppress virtually every stage of the inflammatory response in asthmatic air-

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

8

ways, they should probably be introduced much earlier in the management of asthma and β -adrenoceptor agonists, which have no effect on the inflammatory response, should be used for symptomatic control as required.

Conclusions

Many different therapeutic approaches to the treatment of asthma may be possible, yet there have been few new drugs. β 2-Adrenoceptor agonists are by far the most effective bronchodilator drugs and lead to rapid symptomatic relief. It is difficult to imagine how these drugs could be improved, apart from a longer duration of action when given by inhalation, since they antagonise bronchoconstriction irrespective of cause, are virtually devoid of side-effects and over-dosage does not cause problems. Similarly, inhaled corticosteroids are extremely effective as chronic treatment in asthma and suppress the underlying inflammatory process. It follows that a combination of inhaled steroids and β -adrenoceptor agonists is required and combined inhalers would seem to be a sensible development, since they will improve the compliance of inhaled steroid (which is poor because of lack of immediate bronchodilator effect). (onderstrepingen in tekst rb.)

2.11. Bij beslissing van 19 maart 2004 is de nationale Britse equivalent van het octrooi door Pumfrey J vernietigd wegens gebrek aan inventiviteit. De Court of Appeal heeft Glaxo niet toegelaten tot appel tegen deze uitspraak bij beslissing van Jacob LJ van 16 juni 2004. Ook de Ierse High Court heeft de geldigheid voor Ierland van het octrooi niet overeind gehouden bij beslissing van 26 juni 2009. Appel van die beslissing is aanhangig. Hetzelfde geldt voor het Duitse deel van het octrooi, dat na een zitting van 23 februari 2010 niet inventief is geacht door het Bundespatentgericht. Hiervan is thans hoger beroep aanhangig bij het Bundesgerichtshof. Over het octrooi wordt ook geprocedeerd in Frankrijk, waar in de loop van 2011 een uitspraak in eerste aanleg wordt verwacht.

2.12. Deze rechtbank heeft eerder over EP 951 geoordeeld², maar toen heeft om procedurele redenen geen inhoudelijke beoordeling van de geldigheid van het octrooi voor Nederland plaatsgevonden.

3. Het geschil

3.1. Aanvoerende dat het octrooi nietig is wegens gebrek aan uitvindingshoogte en niet-nawerkbaarheid en dat in het voetspoor daarvan ook het ABC geldigheid ontbeert, vordert Sandoz - samengevat :
in de hoofdzaak:

- A) vernietiging van het Nederlandse deel van EP 951 en
 - B) nietigverklaring van het ABC,
 - C) kosten rechtens op de voet van art. 1019h Rv,
 - D) voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad
- en voorts provisioneel:
- E) voor het geval de hoofdzaak vertraging zou oplopen, voor de duur van de hoofdzaak een verbod om op basis van het octrooi of het ABC enige gerechtelijke actie tegen voorbehou-

² Rb 's-Gravenhage 26 november 2008, *Glaxo/Cipla*, IEPT20082611.

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

9

den handelingen te ondernemen jegens Sandoz of aan Sandoz gelieerde ondernemingen op straffe van verbeurte van dwangsommen,
F) eveneens kosten rechtens op de voet van art. 1010h Rv en
G) ook voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad.

3.2. Glaxo voert verweer.

3.3. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan bij de beoordeling.

4. De beoordeling

Inventiviteit

4.1. De rechtbank acht het octrooi (evenals de buitenlandse rechters die tot nu toe over de geldigheid ervan of van de nationale evenknie van het octrooi hebben geoordeeld) nietig, alleen al wegens gebrek aan inventiviteit. Daartoe wordt als volgt overwogen.

Problem-and-solution approach

4.2. Als meest nabije stand van de techniek komt het overzichtsartikel van Barnes uit 1988 het beste in aanmerking, omdat daarin de meeste structurele kenmerken uit de conclusies van het octrooi zijn terug te vinden, terwijl tevens sprake is van het meest overeenstemmende doel/probleem zoals dat uit het octrooi blijkt. Een en ander zal hierna nader worden uitgewerkt.

4.3. Sandoz gaat in haar nietigheidsanalyse onder meer³ van Barnes uit als meest nabije stand van de techniek. Ter zitting is door Glaxo aangegeven dat zij op zich geen zwaarwegende bezwaren heeft om dat stuk als meest nabije stand der techniek te beschouwen. Naar de rechtbank begrijpt, bepleit zij evenwel een andere benaderingswijze voor beoordeling van de inventiviteit van het octrooi. Die benadering gaat niet uit van één uiting die als meest nabije stand der techniek moet worden gezien, maar daarbij dient juist de gehele stand van de techniek in ogenschouw te worden genomen (inclusief de wat zij noemt positieve en negatieve *pointers*, zie daaromtrent hierna in 4.32 e.v.). Overigens is niet helder geworden in welke fase van de *problem-solution approach* (hierna ook als PSA aangeduid) die benadering zou moeten worden gevolgd en hoe dat dan precies zou moeten volgens Glaxo; op vragen dienaangaande van de rechtbank bij pleidooi kwam naar het oordeel van de rechtbank geen eenduidig antwoord. Sandoz ziet het naar het oordeel van de rechtbank juist dat Glaxo in wezen wil betogen dat Sandoz voor-de-hand-liggendheid moet aantonen ten opzichte van ieder afzonderlijk stuk uit de stand van de techniek.

4.4. Deze andere benaderingswijze van Glaxo volgt de rechtbank niet. Zij sluit aan bij de gevestigde rechtspraak hier te lande dat – evenals te doen gebruikelijk bij het EOB – doorgaans (en slechts bij uitzondering niet) de PSA wordt gehanteerd bij de beoordeling van

³ Daarnaast betoogt Sandoz dat ook Ventide (een combinatie van salbutamol als bronchodilator en BDP als topische corticosteroïde ontstekingsremmer) als meest nabije stand der techniek kan gelden. Ten pleidooie geeft Sandoz aan dat Barnes qua overeenstemmende kenmerken dichterbij komt dan Ventide (pleitnota mrs. Burgers en Van Gardingen nr. 28).

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

10

de inventiviteit in gevallen als de onderhavige. Zij ziet geen aanleiding voor een uitzondering in deze zaak, die zich goed leent voor de gestructureerde benadering uit deze aanpak⁴. Glaxo heeft ook niet duidelijk gemaakt waarom deze zaak niet geschikt zou zijn voor een beoordeling op basis van de PSA. Er zal derhalve ook in deze zaak uitgegaan worden van één uiting die de meest nabije stand van de techniek vormt. De overige stand der techniek komt bij beoordeling van de inventiviteit in de eerste plaats aan de orde voor zover dat tot de algemene vakkennis gerekend kan worden en in de tweede plaats om aan te geven hoe de ontwikkelingslijn van de categorie(ën) astma-medicijnen waar het octrooi over gaat, is geweest – als achtergrondtechniek derhalve.

4.5. Het is overigens maar zeer de vraag of de verschillende benaderingen ter vaststelling van de inventiviteit in Europa nog steeds tot verschillende uitkomsten zouden leiden. Voor zover de door Glaxo bepleite beoordelingswijze zich in wezen zou richten naar de meer *traditionele* Engels getinte "state of the art" aanpak uit de *Pozzoli/Windsurfing*⁵ rechtspraak, overweegt de rechtbank het volgende. In de Engelse octrooirechtspraak is herhaaldelijk aangegeven dat, hoewel daar doorgaans niet een strikte PSA als gevestigd in de rechtspraak van de TBA's wordt toegepast, de "Engelse" inventiviteitsbeoordeling in wezen niet verschillend is en niet tot verschillende uitkomsten zou moeten leiden.⁶ Overigens heeft Jacob LJ opmerkelijk genoeg recentelijk juist wèl met zoveel woorden (ook) de PSA toegepast in de genoemde *Fluvastatin* zaak.

4.6. Als bekend behelst de PSA de volgende drieledig gestructureerde benadering, waarbij de gemiddelde vakman – in dit geval een team van een formuleringsdeskundige en een arts gespecialiseerd in de behandeling van astma en ademhalingsstoornissen, eventueel aangevuld met een organisch chemicus en een farmacoloog – als maatman fungeert die daarbij gebruik maakt van zijn algemene vakkennis:

- a) bepaling van de meest nabije stand van de techniek,
- b) formulering van het objectieve technische probleem en
- c) bezien of de geclaimde uitvinding voor de gemiddelde vakman voor de hand zou liggen als wordt uitgegaan van bedoelde meest nabije stand van de techniek (vgl. Guidelines, C-IV, 11.5 van de april 2010 versie).

4.7. Als meest nabije stand van de techniek wordt die uiting genomen die de combinatie van kenmerken toont die het geschiktste uitgangspunt oplevert (*most promising spring-*

⁴ Ambtshalve zij overwogen dat uitzonderingen zoals recentelijk aangeduid door Jacob LJ in *Fluvastatin* [2010] EWCA Civ 82 at 35-37 waar de PSA in zijn optiek hapert, zoals bij "probleem"- uitvindingen en de "5 ¼ inch plate paradox" zich hier niet voordoen, terwijl de herformulering van het objectieve technische probleem in dit geval minimaal is, zoals hierna wordt uitgewerkt.

⁵ Jacob LJ herformuleerde de Engelse inventiviteitstest uit *Windsurfing* als volgt in *Pozzoli* [2007] EWCA Civ 588 at 23:

- (1) (a) Identify the notional "person skilled in the art"
- (1)(b) Identify the relevant common general knowledge of that person
- (2) Identify the inventive concept of the claim in question or if that cannot readily be done, construe it
- (3) Identify what, if any, differences exist between the matter cited as forming part of the "state of the art" and the inventive concept of the claim or the claim as construed.

⁶ In de zaak over het parallelle Engelse octrooi heeft Jacob LJ bij zijn weigering appel toe te staan dit ook nog aangegeven onder 4: *I can detect no real difference in approach between the EPO and the UK on obviousness – in the end it all (as it must) comes back to the statutory question.*

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

11

board) in de richting van een voor de hand liggende ontwikkeling naar de geclaimde uitvinding. Het moet bij deze selectie gaan om hetzelfde of een nauw verwant technisch gebied/doel als dat van de geclaimde uitvinding. Dat deze meest nabije stand op zichzelf met gebruikmaking van kennis van de uitvinding wordt gevonden, is inherent aan de PSA. Of deze "springplank" uit de stand van de techniek nu succesvol was of niet, doet bij het hantieren van de PSA niet ter zake, zoals Sandoz terecht aanvoert; het gaat om de afstand tot de uitvinding. De inhoud van de meest nabije stand wordt door de vakman in zijn geheel (dat wil zeggen: voor wat betreft de hele technische inhoud) en in context bezien. In de samenvatting van de laatste druk van *Case Law*⁷:

...when investigating inventive step, it should be borne in mind that the technical disclosure in a prior art document should be considered in its entirety, as it would be done by a person skilled in the art and that it is not justified arbitrarily to isolate parts of such document from their context in order to derive from them technical information which would be distinct from the integral teaching of the document (...). According to T 95/90, different parts of text in a document can be combined if there is nothing to stop the skilled person from doing so.

4.8. Gegeven deze meest nabije stand van de techniek, wordt vervolgens op objectieve wijze het op te lossen technische probleem geformuleerd – en zonodig geherformuleerd ten opzichte van de betreffende formulering in het octrooi zelf – bij beschouwing van de gekozen meest nabije stand en de structurele of functionele verschillen die dat oplevert met de kenmerken uit de conclusies, daarbij het technische effect beziend dat uit deze verschillen voortvloeit (niet-technische aspecten worden buiten beschouwing gelaten bij de inventiviteitsbeoordeling). In de woorden van de Guidelines t.a.p.:

In the context of the problem-and-solution approach, the technical problem means the aim and task of modifying or adapting the closest prior art to provide the technical effects that the invention provides over the closest prior art.

Het hoeft geen technische verbetering te betreffen; een alternatief kan voldoende zijn. Het objectief geformuleerde probleem mag ten slotte geen aanwijzing naar de oplossing in het octrooi bevatten omdat de test anders mank gaat door *hindsight*. De rechtbank volgt Sandoz in haar onderbouwde⁸ stelling dat de formulering van het objectieve technische probleem aan de andere kant ook weer niet zodanig algemeen behoort te zijn, dat duidelijke aanwijzingen uit de meest nabije stand der techniek worden omzeild, omdat de inventiviteitstoets dan niet selectief genoeg wordt.

4.9. De laatste stap van de PSA is gelet op de stellingname van Glaxo in deze zaak met name van belang en betreft de *could-would* test, waarover de Guidelines dit opmerken in C-IV 11.5.3:

11.5.3 Could-would approach

⁷ Case law of the Boards of Appeal of the European Patent Office, 6th edition 2010, I.D.8.3, *Technical disclosures in a prior art document*, p. 199.

⁸ Id. p. 171: The problem can be no more general than the disclosure of the prior art allows. Otherwise, a problem could be formulated as to circumvent indications in a prior art document towards the claimed solution.

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

12

In the third stage the question to be answered is whether there is any teaching in the prior art as a whole that would (not simply could, but would) have prompted the skilled person, faced with the objective technical problem, to modify or adapt the closest prior art while taking account of that teaching, thereby arriving at something falling within the terms of the claims, and thus achieving what the invention achieves (...).

In other words, the point is not whether the skilled person could have arrived at the invention by adapting or modifying the closest prior art, but whether he would have done so because the prior art incited him to do so in the hope of solving the objective technical problem or in expectation of some improvement or advantage (see T 2/83, OJ 6/1984, 265). Even an implicit prompting or implicitly recognisable incentive is sufficient to show that the skilled person would have combined the elements from the prior art (see T 257/98, T 35/04, not published in OJ). This must have been the case for the skilled person before the filing or priority date valid for the claim under examination.

Het belang van het *could-would* onderscheid en het vermijden van beoordeling beïnvloed door *hindsight* wordt onderschreven in de Nederlandse rechtspraak (vgl. HR 15 februari 2008, (*Rockwool/Isover*), r.o. 3.4.4 op instigatie van A.G. Langemeijer, onder 2.24 en 2.28 van diens conclusie, LJN: BB5066):

Het onderdeel neemt terecht tot uitgangspunt dat de vraag naar de mate van inventiviteit niet mag worden beantwoord door achteraf, voorzien van de kennis van de geöctrooieerde werkwijze, te zoeken naar eerdere openbaarmakingen waartoe die werkwijze herleid kan worden, maar dat het bij deze beoordeling erom gaat of de gemiddelde vakman het door de geöctrooieerde werkwijze opgeloste probleem zou hebben onderkend en voor de oplossing ervan te rade zou zijn gegaan bij de door het hof bedoelde publicaties en alsdan ook deze werkwijze als voor de hand liggende oplossing uit de toenmalige stand van de techniek, met gebruikmaking van algemene vakkennis, (niet kon, maar) zou hebben afgeleid. (...) Voor zover het onderdeel betoogt dat de rechter bij de beoordeling van de inventiviteit steeds een overweging moet opnemen waaruit blijkt dat hij zich bewust is geweest van het gevaar dat de beoordeling van de inventiviteit wordt beïnvloed door "hindsight", vindt het geen steun in het recht.

Anders dan het onderdeel aanneemt, is het hof niet op basis van zijn bekendheid met de geöctrooieerde werkwijze gaan zoeken naar eerdere openbaarmakingen waartoe die werkwijze herleid kan worden, maar heeft het onderzocht en in rov. 8 en 11 nauwkeurig uiteengezet op grond van welke documenten (...) de gemiddelde vakman met zijn algemene vakkennis tot de werkwijze van conclusie 1 van het octrooi van Rockwool zou zijn gekomen.

Barnes als meest nabije stand der techniek

4.10. Barnes vormt een overzichtsartikel voor astmabehandelingen van een (door partij- en erkend als) autoriteit in het veld uit 1988, het jaar voorafgaand aan de prioriteitsdatum. Astmabehandeling, zo volgt uit dit overzichtsartikel, omvat in wezen twee componenten: bronchodilatatie om de spasmen van de luchtwegen te verhelpen en ontstekingsremming om de onderliggende ontsteking van de luchtwegen te bestrijden.

4.11. De vakman leert uit Barnes – dat eenzelfde doelstelling, effectieve astmabehandeling, beschrijft als die van het octrooi – in de eerste plaats dat van de bronchodilatoren β_2 -agonisten het beste werken ("most widely used and effective in clinical practice"). Als richting hoe hier nog vooruitgang kan worden geboekt, wijst Barnes op nieuwe agonisten met

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

13

langere werkingsduur (ten opzichte van het toen meest gebruikte salbuterol: "most important advance will be introduction of agonists with long duration") en de aan salbuterol verwante stof salmeterol wordt (samen met formoterol) met zoveel woorden "very promising in this respect" genoemd. Daarnaast worden ook de overige bronchodilatoren in het veld door Barnes besproken. Hij geeft van allemaal aan wat de stand van zaken is in 1988, of ze klinisch werkzaam en specifiek zijn, in ontwikkeling of niet, bijwerkingen hebben, kortom het hele spectrum. Maar Barnes verwoordt in zijn artikel een overduidelijke voorkeur voor β 2-agonisten.

4.12. Voor de ontstekingsremmende behandelingscomponent van astma ziet de vakman in Barnes een sterke voorkeur voor topische inhaleerbare corticosteroïden ("no doubt that corticosteroids are the most effective"). Hij noemt beclomethason en budesonide hier als "steroids (...) of high topical potency" die "highly efficient" zijn. De op dat aspect van de astmabehandeling gerichte ontwikkeling schetst Barnes in de richting van onderzoek naar nog krachtiger topisch werkende corticosteroïden, met minimalisatie van ongewenste systemische werking ("future developments will depend upon the development of inhaled steroids of even higher topical potency (...) so that the local dose of steroids in the airways will be increased without systemic effects which currently limit dose"). Overigens wordt ook het verdere veld van de astmaontstekingsremmers uit 1988 door Barnes in kaart gebracht, net als hij dat met de verschillende bronchodilatoren doet. Bovendien leert de conclusie van Barnes dan nog dat een effectieve astmabehandeling bestaat (of beter gezegd: moet bestaan, "is required") uit zowel toediening van een β 2-agonist als een corticosteroïd ("it follows that a combination of inhaled steroids and β -adrenoceptor agonists is required") en ten slotte dat een combinatie in één inhaler in de lijn der verwachtingen ligt ("and combined inhalers would seem to be a sensible development").

4.13. Aldus leert Barnes de vakman in 1988 de volgende technische kenmerken voor astmabehandeling:

- 1) een inhaleerbare β 2-agonist zoals het beter/langer dan (het toen meest gebruikte) salbuterol werkende salmeterol als bronchodilatoir middel;
- 2) in combinatie met, voor de ontstekingsremmende behandelingscomponent, een inhaleerbaar corticosteroïd met hoge topische potentie zoals beclomethason of budesonide, waarbij gezocht kan worden naar nog beter werkende corticosteroïden van deze categorie;
- 3) waarbij combinatie in één inhaler van deze twee noodzakelijke behandelcomponenten een voor de hand liggende ontwikkeling zou zijn.

Verschillen Barnes en EP 951

4.14. In Barnes ontbreekt in vergelijking met de technische kenmerken uit de octrooi-conclusies 1, 5 en 6 in feite alleen FP als alternatief voor de met name genoemde topische inhaleerbare corticosteroïden beclomethason en budesonide.

4.15. Immers, Barnes wijst de vakman meteen in de richting van het beter werkende salmeterol voor de bronchodilatoire component en acht een combi-inhaler van zo'n β 2 agonist met een topisch corticosteroïd een voor de hand liggende ontwikkeling voor de toekomst. Barnes geeft de vakman ook een directe aanwijzing (*pointer*) om op zoek te gaan naar een meer potente topische inhaleerbare corticosteroïd met minimale systemische effecten voor de ontstekingsremmende behandelcomponent. De toentertijd gehanteerde corticosteroïden waren vanwege die systemische werking immers "dose limiting" volgens Barnes.

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

14

Objectieve technische probleem

4.16. Het objectief geformuleerde technische probleem vormt zodoende het vinden van een door Barnes gesuggereerde combinatietherapie in de vorm van een combi-inhaler met een langer werkende β 2-agonist – zoals het door Barnes genoemde salmeterol, in combinatie met een beter werkende topische inhaleerbare corticosteroïde component – dat wil zeggen topisch potenter dan beclomethason of budesonide met minimale ongewenste systemische werking.

Barnes en SCRIP 1148

4.17. Nu als gezegd in Barnes zelf al een aansporing voorkomt om naar een beter werkend alternatief voor BDP (op de markt in de vorm van Ventide) of budesonide te zoeken en gegeven de conclusie van Barnes dat een adequate astmabehandeling bestaat uit bronchodilatatie bij voorkeur middels een β 2-agonist (met suggestie in de richting van salmeterol dat langer werkt dan salbuterol) en ontstekingsremming door een topisch corticosteroïd (met een ontwaarde ontwikkeling in de richting van krachtiger werkende stoffen uit deze categorie met minimale ongewenste systemische werking), waarbij hij ook nog leest dat een combi-inhaler volgens Barnes een *sensible development* zou vormen, zal de vakman, geconfronteerd met het genoemde objectieve technische probleem, vanuit Barnes ook op zoek gaan naar een dergelijk beter werkend alternatief voor beclomethason/budesonide. Dat de vakman dit niet zou doen, omdat in Barnes wordt aangegeven dat beclomethason en budesonide "highly effective" zijn, zoals Glaxo aanvoert, wordt verworpen. Barnes spoort onmiskenbaar aan om op zoek te gaan naar een beter alternatief, omdat de gehanteerde middelen rond de prioriteitsdatum "dose limiting" worden genoemd. Overigens is de stelling van Sandoz juist dat de vakman altijd op zoek wordt geacht te zijn naar verbeteringen.⁹

4.18. Een literatuuronderzoek op het in Barnes zelf genoemde salmeterol zal de gemiddelde vakman daarbij al op SCRIP 1148 doen stuiten. De vakman vindt in SCRIP 1148 verder dat hij naast salmeterol als bronchodilatator voor de andere behandelcomponent de topische ontstekingsremmer FP kan beproeven als veelbelovende ontwikkeling in betere richting – zij het voor deze twee componenten niet als combi-inhaler in deze SCRIP publicatie. Alle elementen die in SCRIP 1148 genoemd worden die erop wijzen dat FP een beter alternatief is voor BDP/budesonide, vindt de vakman bevestigd in *peer reviewed* literatuur van vóór de prioriteitsdatum (vgl. Bauer en Harding, hiervoor weergegeven in 2.9).

4.19. Dat Barnes als het ware van FP af zou leiden, omdat Barnes de vakman aanspoort te zoeken naar "inhaled steroids of even higher potency and which are metabolised locally", terwijl FP geen "locally metabolised steroid" betreft, zoals Glaxo aanvoert, overtuigt niet. Sandoz wijst er terecht op dat dit argument de zinscontext waarin Barnes over lokale metabolisering spreekt, veronachtzaamt: lokale metabolisering als hier bedoeld door Barnes (p. 303, rgl. 7-8) heeft als doel verminderde systemische bijwerkingen en dat laatste is nu juist wat duidelijk in SCRIP 1148 en Harding naar voren komt.

⁹ Case Law, a.w., p. 205 onder verwijzing naar T 15/81, T 195/84.

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

15

4.20. Ook het argument dat het niet voor de hand ligt salmeterol te gebruiken in een combi-inhaler vanwege een tragere *onset of action* dan bijvoorbeeld salbutamol, wordt gepasseerd. Glaxo acht salmeterol bij uitstek ongeschikt voor een combi-inhaler op de prioriteitsdatum, omdat het door Barnes genoemde en op dat moment enige bekende voordeel van een combi-inhaler, te weten verbetering van de *compliance* in de toediening van corticosteroiden, weg zou vallen vanwege bedoelde tragere *onset*. Niet in geschil is dat een tragere *onset* meebrengt dat salmeterol ongeschikt is voor gebruik in een zogenoemde *rescue inhaler* bij acute aanvallen, waarvoor bedoelde snelheid van werking van primair belang is. Salmeterol is vanwege de trage *onset* alleen geschikt voor regulier(preventief) gebruik. Dat maakt evenwel nog niet dat salmeterol ongeschikt is voor gebruik in een combi-inhaler of dat de vakman uitgaande van Barnes niet op gebruik van salmeterol in een combi-inhaler zou uitkomen. Het door Barnes genoemde voordeel van een combi-inhaler doet zich namelijk ook voor bij regulier gebruik van een bronchodilator. Het *compliance* voordeel houdt in dat telkens wanneer een bronchodilator wordt toegediend ter verlichting van (acute) kramp, ook corticosteroiden worden toegediend ter remming van de ontsteking. Het gebruik van een combi-inhaler verschaft aldus een garantie dat niet wordt halt gehouden bij enkele symptoombestrijding, maar dat ook onstekingsremming wordt toegepast. Dat voordeel doet zich voor ongeacht of er sprake is van acute dan wel reguliere (preventieve) symptoombestrijding en ongeacht de *onset* van de bronchodilator.

4.21. Dat de vakman evengoed een andere langwerkende β_2 -agonist zou hebben kunnen nemen, zoals Glaxo stelt, is gelet op de duidelijke *pointer* in Barnes naar salmeterol al geen aansprekend argument ten faveure van inventiviteit. Maar zelfs als dat al zo zou zijn, maakt dat enkele gegeven de keuze voor salmeterol niet inventief, gelet op de *pointer* naar salmeterol in Barnes en de te maken combinatie met SCRIP 1148, zoals Sandoz terecht aanvoert.

4.22. De rechtbank verwerpt ook het argument van Glaxo dat Barnes zou wegwijzen van regulier gebruik van β_2 -agonisten vanwege de eerder geciteerde passage op p. 303 (vgl. hiervoor in 2.10): " β_2 -adrenoreceptor agonists (...) should be used for symptomatic control as required". De stelling van Glaxo dat hieruit zou volgen dat dit zou wegwijzen van reguliere toediening van β_2 -agonisten is onjuist. Deze passage wijst niet naar een zogenoemde *rescue inhaler*, maar op het tegengaan van bronchoconstrictie, wanneer zich deze voordoet. De integrale lezing van Barnes mondt immers uit in een suggestie voor een combinatie-inhaler met salmeterol en een verbeterd topisch werkend corticosteroid. Met deze redenering doet Glaxo precies waar in de eveneens eerder geciteerde passage uit de laatste druk van Case Law (vgl. hiervoor in 4.7) voor wordt gewaarschuwd, zoals Sandoz andermaal met recht aanvoert: "it is not justified arbitrarily to isolate parts of such document from their context in order to derive from them technical information which would be distinct from the integral teaching of the document".

Could-would test

4.23. In de opvatting van de rechtbank is de combinatie Barnes – SCRIP 1148 er een die geredelijk gemaakt zou worden door de gemiddelde vakman. Het is rechtsreeks hetzelfde gebied, verbeterde astmabehandeling, waarin één van de verbetercomponenten gesuggereerd door Barnes, salmeterol, al wordt behandeld, en wel samen met voor de andere volgens Barnes noodzakelijke behandelcomponent FP als een beter werkend alternatief voor BDP/budesonide. Van te vermijden *ex post facto*-analyse is daarbij geen sprake, zoals Glaxo tevergeefs aanvoert. In feite bewandelt de gemiddelde vakman aldus immers precies

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540

26 januari 2011

16

de route die Barnes voor hem uitstippelt. Hij zoekt a) een combinatie-inhaler als gesuggereerd door Barnes, met b) het al door Barnes genoemde beter werkende salmeterol en gaat c) op zoek naar een door Barnes aangegeven beter dan beclomethason/budesonide werkend topisch corticosteroïd. Dat alternatief wordt hem aangereikt in SCRIP 1148. Dat de vakman hier door de veelheid van bomen het bos niet meer zou zien, zoals Glaxo suggereert, valt niet in te zien en wordt verworpen. Het is in de opvatting van de rechtbank bij "vertrek" vanuit Barnes de meest voor de hand liggende weg. En de beschreven literatuur voor de afzonderlijke componenten salmeterol en FP gaf de vakman ook een gerechtvaardigde verwachting op succes. Anders benaderd: Dat door de veelheid-van-bomen-het-bos-niet-meer-zien - probleem wordt ondervangen door de *could-would-test*, zoals A.G. Langemeijer het formuleerde in diens conclusie voor het genoemde arrest *Rockwool/Isover* in 2.24 en 2.28. De gemiddelde vakman heeft op de peildatum inderdaad niet een routebeschrijving naar de oplossing voor zich liggen. Hij zal, op zoek naar een oplossing voor een technisch probleem, zijn weg moeten zien te vinden in alle beschikbare publicaties, die niet geselecteerd zijn en die soms in een andere richting wijzen. Juist doordat Barnes in zijn overzichtsartikel al zoveel heeft "uitgefilterd", verschaft dat de vakman een niet dubbelzinnige aansporing in de aangegeven richting, die hij naar het oordeel van de rechtbank (in aansluiting op het overeenkomstige oordeel van de Engelse, Duitse en Ierse rechters) zou bewandelen.

Bonus effect

4.24. Een belangrijk argument van Glaxo ten faveure van inventiviteit van het octrooi is dat de geoctrooierde uitvinding een synergetisch en derhalve verrassend effect behelst door onderlinge wisselwerking van de twee componenten salmeterol en FP. Dit verrassende effect heeft geresulteerd in een baanbrekende vernieuwing in astmabehandeling volgens Glaxo - dat zij nu de *golden standard* noemt en dat zijn weerslag zou vinden in een kliniek commercieel succes van Seretide, de combi-toepassing van het octrooi zoals dat door Glaxo op de markt gebracht wordt, momenteel Glaxo's best verkopende geneesmiddel met een miljardenomzet.

4.25. Met Sandoz is de rechtbank van oordeel dat dit octrooirechtelijk een zogenoemd "bonus-effect" betreft dat bij de beoordeling van de inventiviteit buiten beschouwing dient te blijven, omdat het nu eenmaal optreedt, zo gauw de gemiddelde vakman de duidelijke route van Barnes volgt en de leer uit dit overzichtsartikel combineert met SCRIP 1148. In de bewoordingen van andermaal de Guidelines, t.a.p. paragraaf 11.10.2 *Unexpected technical effect; bonus effect*:

An unexpected technical effect may be regarded as an indication of inventive step. However, if, having regard to the state of the art, it would already have been obvious for a skilled person to arrive at something falling within the terms of a claim, for example due to a lack of alternatives thereby creating a "one-way street" situation, the unexpected effect is merely a bonus effect which does not confer inventiveness on the claimed subject-matter (see T 231/97, not published in OJ and T 192/82, OJ 9/1984, 415).

4.26. Daar komt bij dat, in weerwil van de stellingen van Glaxo dienaangaande, omtrent dit synergetische effect niets van enige relevante substantie wordt geopenbaard in het octrooischrift. Het is daar eenvoudigweg niet in beschreven. Glaxo wil dit ophangen aan de naar het oordeel van de rechtbank hierna te bespreken (te) vage noties uit de beschrijving op

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

17

p. 2 van EP 951 en doet ter adstructie van haar betoog beroep op de taxol-uitspraak van deze rechtbank (LJN: BB2074).

4.27. Dat beroep slaagt niet. Springend verschil met die zaak is dat daarin een verwachte gunstige werking (van taxol tegen restenose) gerechtvaardigd was op basis van hetgeen *in het octrooischrift geopenbaard was* over het *in vitro* CAM-assay. In de onderhavige beschrijving is van zo'n basis helemaal geen sprake. Glaxo rekt de leer uit de taxol-rechtspraak veel te ver en buiten context op door te construeren dat de passage *particularly compatible and complementary in their activity and thus highly effective in the treatment of asthma and other respiratory disorders* zou mogen dienen als parallel van bedoelde CAM-assay-basis om nu te zeggen dat de synergetische effecten door de combi-toepassing van salmeterol en FP "in het verlengde" daarvan liggen. Bedoelde niet nader uitgewerkte of in de voorbeelden geadstrueerde noties onstijgen naar het oordeel van de rechtbank niet het karakter van gemeenplaatsen. De redenering van Glaxo zou de deur wijd openzetten voor "wensoctrooien", waarbij de aanvrager van een octrooi zou kunnen volstaan met het poneren van ongesubstantieerde typeringen als *highly effective, significant improvement* en *particularly compatible and complementary in their activity and thus highly effective* om daaraan een later te ontdekken verrassend effect te kunnen koppelen. Door de pas lang na de prioriteits- en verleningsdatum (in 2003) gevonden synergetische effecten op te hangen aan deze vage passages, bezigt Glaxo een redenering die uitsluitend met wetenschap achteraf van gebleken synergie van de uitvindingscombinatie de door haar gewenste kleur aanneemt – een *hindsight*-redenering in de ogen van de rechtbank, die geen navolging verdient. Dat is ook niet in overeenstemming met de TBA-rechtspraak omtrent het meewegen van een nadere onderbouwing van *al beschreven* effecten, zoals Sandoz terecht aanvoert. Indien Glaxo deze verrassende, maar klaarblijkelijk pas later "ontdekte" effecten navolgbaar geopenbaard zou hebben door uiteenzetting in de beschrijving en/of de voorbeelden, dan zou Glaxo octrooi-rechtelijk gelijk kunnen hebben met haar claims. Daarvan is naar het oordeel van de rechtbank evenwel geen sprake. Nog weer anders gezegd: de wel voldoende onderbouwd beschreven effecten van de combinatie – de korte werkingsduur van salbuterol verhelpen – houden geen voldoende verband met de later gevonden effecten om daarvan "in het verlengde" te kunnen liggen, zoals Sandoz het bij pleidooi met juistheid formuleert.

4.28. Dit navolgbaar uiteenzetten van de voordelen in een octrooi(aanvraag) is overigens iets heel anders dan de Engelse pre-*Angiotech* inventiviteitstoets, een halt toegeroepen door Lord Hoffmann in de House of Lords-uitspraak in die zaak, waarbij de oude toets *leek* uit te monden in een weigering verrassende gunstige eigenschappen van een nieuw product bij de inventiviteitsbeoordeling in aanmerking te nemen, indien die eigenschappen niet in volle omvang en ondersteund door bewijs aan de hand van proefnemingen in de aanvraag waren opgenomen. Geparafraseerd: louter *obvious to try* toetsen, zonder daarin te betrekken of er sprake was van *a reasonable expectation of success*, zoals Glaxo het kernachtig verwoordt bij pleidooi. Dat geen sprake zou zijn van een redelijke verwachting op succes, zoals Glaxo stelt, wordt in het licht van Barnes in combinatie met SCRIP 1148 niet ingezien door de rechtbank en verworpen, zoals hiervoor is aangegeven.

4.29. Terecht tekent Sandoz bij deze stellingen aan dat Glaxo over deze synergetische voordelen niets heeft aangevoerd in de Engelse procedure destijds. Als dit nu de kwintessens van de uitvinding zou zijn, zoals zij thans doet voorkomen, dan had het voor de hand gelegen dat daar in de betreffende – uiterst grondige – feitelijke instantie voor de High Court (*trial*) de nodige aandacht aan zou zijn besteed.

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540

26 januari 2011

18

4.30. Ook de stelling van Glaxo dat – zo begrijpt de rechtbank haar betoog – de verrassende effecten helemaal niet beschreven hoeven te worden, omdat ze inherent zijn aan de geclaimde combinatie, die nu eenmaal die effecten bezit, wordt gepasseerd. Terecht voert Sandoz daartegen aan dat dit octrooirechtelijk in dit geval geen hout snijdt, omdat niet ontdekte en niet beschreven, maar (naar later blijkt) wel bestaande effecten geen bijdrage vormen aan de stand der techniek op de prioriteitsdatum.

Tussenconclusie: Niet inventief op grond van Barnes en SCRIP 1148

4.31. Barnes in combinatie met SCRIP 1148 ontnemt zodoende in beginsel inventiviteit aan het octrooi. Dat zou alleen anders kunnen zijn, indien er sprake zou zijn van een *vooroordeel* tegen het gebruik van een dergelijk combi-preparaat (en een behandeling met een combi-inhaler) te beproeven. Daarvan is in de optiek van de rechtbank geen sprake, op grond van het navolgende.

Geen vooroordeel

4.32. In de eerste plaats voert Glaxo al niet expliciet het verweer dat sprake zou zijn van een dergelijk vooroordeel, zoals Sandoz terecht aangeeft. Daarmee is in feite de kous al af.

4.33. Wat zij wel aanvoert aan argumentatie in dit verband ("zorgen" of "negatieve *pointers*" die de vakman zou hebben) kan ook objectief gezien niet kwalificeren als een vooroordeel¹⁰ dat de gemiddelde vakman ervan zou weerhouden en de door Barnes gesuggereerde combinatie te maken. De rechtbank verwierpt Glaxo's redenering dat de door haar aangevoerde beweerdelijke "negatieve *pointers*" naar een combinatie-inhaler met een β 2-agonist en een topisch corticosteroïd in het algemeen en salmeterol en FP in het bijzonder het volgen van de duidelijke aanwijzingen in Barnes toch niet voor de hand liggend zou doen zijn. Terecht stelt Sandoz dat aanvaarding van deze benaderingwijze voor inventiviteit de strenge eisen voor het kunnen aannemen van een technisch vooroordeel illusoir zouden maken; daar gaat zo bezien een negatieve reflexwerking van uit.

4.34. Sandoz kenschetst deze redenering van Glaxo naar het oordeel van de rechtbank met juistheid als volgt: als er naast "positieve *pointers*" (gebruik van een combi-inhaler, regulier gebruik van zowel β 2-agonisten als van corticosteroïden) ook publicaties zijn die een andere kant op wijzen (nadelen van combi-inhalers en van regulier gebruik van de twee genoemde componenten) de vakman per saldo geen "algemene *pointer*" of "algemene richtinggevende aanwijzing" zou krijgen, zodat het ondanks deze "negatieve *pointers*" volgen van "positieve *pointers*" inventief zou zijn. Beoordeling van inventiviteit is geen som van positieve en negatieve aanwijzingen. Voor de inventiviteitsvraag is dit alleen relevant als deze door Glaxo opgevoerde "negatieve *pointers*" kunnen kwalificeren als technische vooroordelen en dat is niet het geval. Dat zou anders zijn, indien sprake is van een evident technisch defecte leer, maar dat is niet voldoende onderbouwd door Glaxo in het licht van de

¹⁰ Case Law, a.w., pp. 214-216: daaraan worden strenge eisen gesteld: het moet gaan om een "opinion or preconceived idea widely held or universally held by experts in that field", "their unanimous experience and notions".

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

19

gemotiveerde tegenwerpingen van Sandoz.¹¹ Zodoende geldt – in de formulering van Sandoz bij pleidooi: er schuilt niets inventiefs in het volgen van een "positieve" *pointer*, ook al bestaan er in de stand van de techniek bedenkingen of zorgen daaromtrent of aanwijzingen in andere richting, althans zolang er niet sprake is van een vooroordeel.

4.35. Dat wordt niet anders, indien er voor een probleem in de stand van de techniek verschillende aanwijzingen naar verschillende oplossingen te vinden zijn, zodat de vakman kan en moet kiezen. Keuze voor een van die alternatieven maakt dan niet dat sprake is van inventiviteit – tenzij een vooroordeel wordt overwonnen. Glaxo baseert haar stelling van het tegendeel op de hofuitspraak in de Sahajanand/Angiotech zaak (LJN: BI9993), maar dat is naar het oordeel van de rechtbank daaruit niet af te leiden. Springend verschil in die zaak is dat de stand der techniek geen expliciete *pointer* naar taxol bij restenose gaf. Die equivalentie gaat hier gelet op Barnes bepaald mank. Overigens geeft Sandoz terecht aan dat door het hof in deze zaak niet de regel is geformuleerd dat van een "duidelijke richting gevende *pointer*" een "negatieve *pointer*" mag worden afgetrokken, om te bezien of er een "algemene *pointer*" overblijft, zoals Glaxo bepleit.

Weerzin tegen combinatie-inhalers?

4.36. De weerstand zou bestaan uit het niet kunnen variëren in dosering vanwege de vaste combinatie van de twee werkende bestanddelen. Sandoz heeft overtuigend aangegeven dat een veelheid van andere publicaties uit de stand van de techniek juist op de voordelen van een combi-inhaler wijzen. Met name dat het maskerende effect dat uitgaat van bronchodilatoren, waardoor onderbehandeling plaatsvindt, omdat de *patient compliance* met betrekking tot het nemen van corticosteroiden die de onderliggende ontsteking aanpakken, wordt verminderd. De stelling van Glaxo bij dupliek dat voor een dergelijke combinatie op de prioriteitsdatum geen enkele animo, laat staan voorkeur bestond, is daarmee al feitelijk niet houdbaar. Er was geen sprake van algemeen gevoelde weerzin – en al helemaal niet van een vooroordeel.

Regulier gebruik van corticosteroiden gevoelig?

4.37. Glaxo stelt dat regulier gebruik van corticosteroiden "niet-onomstreden" was op de prioriteitsdatum en toentertijd niet ieders voorkeur genoot. Dat het farmaceutisch kompas regulier gebruik afraadt is weliswaar een aanwijzing voor zorg, maar het probleem waar het daarbij om gaat, dat bij regulier gebruik geen regulatie mogelijk is, wordt ook in het octrooi niet opgelost. Dat er zorg bestond over bijwerkingen van deze medicamenten moge zo zijn, maar Barnes bijvoorbeeld laat zien dat toepassing van topische corticosteroiden in het veld een duidelijke voorkeur genoot ter behandeling van de onderliggende ontsteking van de luchtwegen. Ook andere publicaties van voor de prioriteitsdatum laten dat zien. Opnieuw heeft Glaxo niet steekhoudend kunnen onderbouwen dat sprake was van een algemene weerzin – laat staan van een vooroordeel.

¹¹ Case Law, a.w., p. 167, verwijzend naar T 211/01: a document which is so obviously defective as to be readily recognized as such by those skilled in the art when trying to reproduce its disclosure cannot be taken as the most promising and appropriate starting point for the assessment of inventive step.

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

20

Regulier gebruik van β 2-agonisten problematisch?

4.38. Glaxo werpt voor wat de voor de hand liggendheid van de salmeterol-component op dat gebruik van β -agonisten voor niet-symptomatisch, maar regulier gebruik omstreden zou zijn, hetgeen Sandoz bestrijdt. Volgens Sandoz was er hooguit enige zorg over hoge doseringen hiervan bij een monotherapie met β -agonisten. Bedoeld gebruik zou omstreden zijn, omdat het alleen symptomen (benauwdheid door bronchospasmen) bestrijdt en niet de onderliggende oorzaak (ontsteking van de luchtwegen), maar bij de combi-therapie met corticosteroiden, die immers mede de onderliggende ontsteking aanpakt, speelt dat nu juist niet, zodat dit argument niet valide wordt bevonden door de rechtbank. Bovendien is tijdens Sandoz voldoende onderbouwd aangevoerd dat Ventolin van Glaxo zelf (met als werkzaam bestanddeel alleen salbuterol) in 1988/1989 uitdrukkelijk ook werd voorgeschreven voor profylactisch, dus regulier gebruik. Dat blijkt niet alleen uit de overgelegde datasheet van Ventolin, maar ook bijvoorbeeld uit de *Rote Liste* ("Dauertherapie"). Overigens werd ook Ventide van Glaxo, als gezegd een combinatie van salbuterol met BDP, op de prioriteitsdatum voorgeschreven voor regulier gebruik. Dat de partij-deskundigen aan de zijde van Glaxo gewag maken van het maskerend effect van regulier gebruik van de hier bedoelde agonisten (klachtenverhulling, waardoor de onderliggende ontsteking niet wordt aangepakt), van tachyfylixie (verminderd responsief worden voor deze agonisten bij langdurig gebruik) en bronchiale hyperactiviteit (symptoom van verergerde astma) kunnen weliswaar legitieme zorgen zijn geweest op de prioriteitsdatum, voor beantwoording van de inventiviteitsvraag is dat niet doorslaggevend, omdat overtuigend is aangetoond dat bepaald geen algemene zorg laat staan vooroordeel bestond tegen regulier gebruik van β 2-agonisten voor bronchodilatatie - integendeel.

Chemische incompatibiliteit te verwachten?

4.39. Volgens Glaxo zou de vakman ook worden weerhouden de geclaimde combinatie toe te gaan passen vanwege te verwachten chemische instabiliteit. Die instabiliteit bestaat erin dat de thioestergroep van FP zou kunnen reageren met de nucleofiele aminogroep van salmeterol, zodat de gemiddelde vakman niet zou verwachten dat deze combinatie een voor geneesmiddelen als de onderhavige voldoende langjarige stabiliteit zou bezitten.

4.40. Dit stabiliteitsprobleem wordt in de beschrijving van het octrooi niet geadieerd. Dat is een eerste aanwijzing dat dit op de prioriteitsdatum geen rol van betekenis heeft gespeeld. Ook in de Engelse *trial* fase met dagenlange debatten tussen deskundigen is dit geen issue geweest.

4.41. In het veld van formulering van geneesmiddelen is eerder door deze rechtbank aangenomen dat theoretische bespiegelingen over mogelijke stabiliteits- of formuleringproblemen niet vaak doorslaggevend zullen zijn voor de vakman. Zo deze in het onderhavige geval al stabiliteitsproblemen zou verwachten¹², dan zouden deze door het team met standaardtests worden uitgezocht. Indien deze problemen zich dan zouden voordoen, dan

¹² Niet weersproken is Sandoz' stelling dat de professorale discussie tussen de partijdeskundigen over dit onderwerp uitgaat van de veronderstelling dat FP en salmeterol in een zure of basische oplossing wordt geformuleerd, omdat alleen dan nucleofiele substitutie plaats kan vinden, terwijl dat een situatie is die zich praktisch niet voordoet, omdat de combinatie FP-salmeterol niet in oplossing, maar in droge toestand wordt geformuleerd.

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

21

zou het team die eerst proberen op te lossen met behulp van standaardformuleringsmethoden, zoals een zogenoemde "stress test", waarbij kunstmatig omstandigheden worden gecreëerd (verhoging van temperatuur en vochtigheid bijvoorbeeld) die versneld laten zien wat er met de combinatie gebeurt bij langdurige opslag. Het uitvoeren van dergelijke routinetesten wordt van de gemiddelde vakman verlangd en de uitkomsten daarvan leiden niet tot inventiviteit (Case Law, a.s., p. 178, "try and see"). In confesso is dat een stress test geen incompatibiliteit zou opleveren.

4.42. Dat ook combinaties die op zich een stress test doorstaan nog zodanige bedenkingen zouden opleveren, dat niettemin zou worden afgezien van het beproeven van de combinatie zoals Glaxo stelt, wordt verworpen.

Interimconclusie zorgen: kunnen in het midden blijven

4.43. Omdat geen van de door Glaxo aangekaarte "zorgen" tot het oordeel leiden dat sprake was van een te overwinnen technisch vooroordeel in octrooirechtelijke zin, kunnen deze zorgen of bedenkingen niet tot een ander oordeel over de inventiviteit leiden. Al deze "bezwaren" zijn door het Bundespatentgericht op overeenkomstige gronden verworpen.

Slotsom

4.44. Het octrooi wordt integraal nietig geoordeeld wegens gebrek aan inventiviteit. Wat buiten de conclusies 1, 5 en 6 in deze conclusies voorkomt, betreft niet inventieve materie in de vorm van doseringsvormen en dito regimes.

4.45. Nu het octrooi al nietig wordt geoordeeld wegens gebrek aan inventiviteit, komt de rechtbank niet toe aan beoordeling van de gestelde niet-nawerkbaarheid.

4.46. Omdat eindvonnis wordt gewezen in de hoofdzaak, hoeft niet te worden beslist over de provisionele vorderingen van Sandoz, die zijn ingesteld onder de voorwaarde dat de hoofdzaak verdragend zou oplopen.

4.47. Glaxo wordt als de in het ongelijk getelde partij veroordeeld in de proceskosten, conform de ter zake door partijen gemaakte afspraak daaromtrent begroot op € 450.000,-, uitvoerbaar bij voorraad.

4.48. De rechtbank ziet geen aanleiding Glaxo toe te laten tot het door haar aangeboden bewijs. Het in de overwegingen besloten liggende oordeel over de inventiviteit van het octrooi is juridisch van karakter en onderschrijft in wezen niet de zijdens Glaxo voorgestelde alternatieve benadering voor beoordeling van inventiviteit, die in de optiek van de rechtbank onjuist is. De (uitgebreide) bewijsaanboden komen neer op het willen laten horen als getuigen van de aan haar zijde opgevoerde partij-deskundigen. Niet valt in te zien dat dit tot een andere beoordeling van de in de onderhavige zaak relevante feiten zou leiden. De bewijsaanboden worden als niet ter zake dienend gepasseerd.

0703813534

343983 / HA ZA 09-2540
26 januari 2011

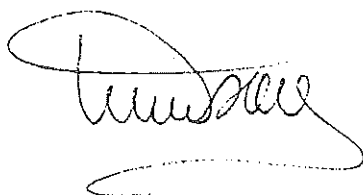
22

5. De beslissing

De rechtbank:

- 5.1. vernietigt het Nederlandse deel van EP 0 416 951;
- 5.2. verklaart nietig het aanvullend beschermingscertificaat met nummer 990012;
- 5.3. veroordeelt Glaxo in de kosten van deze procedure, tot aan deze uitspraak aan de zijde van Sandoz begroot op € 450.000,-;
- 5.4. verklaart dit vonnis tot zover uitvoerbaar bij voorraad;
- 5.5. wijst af het meer of anders gevorderde.

Dit vonnis is gewezen door mrs. G.R.B. van Peurse, E.F. Brinkman en P.H. Blok en in het openbaar uitgesproken op 26 januari 2011.



Voor grosse/afschrift

26 JAN. 2011

De Griffier

