

arrest

GERECHTSHOF DEN HAAG

Afdeling Civiel recht

Zaaknummer : 200.145.313/01

Zaaknummer rechtbank : C/09/431145 / HA ZA 12-1336

Arrest van 2 februari 2016

inzake

JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC.,
gevestigd te Titusville, New Jersey, Verenigde Staten van Amerika,
appellante in het principaal appel,
geïntimeerde in het incidenteel appel,
hierna te noemen: Janssen,
advocaat: mr.drs. A.M.E. Verschuur te Amsterdam,

tegen

MYLAN B.V.,
gevestigd te Bunschoten-Spakenburg,
geïntimeerde in het principaal appel,
appellante in het incidenteel appel,
hierna te noemen: Mylan,
advocaat: mr. M.H.J. van den Horst te Den Haag.

1. Het geding

1.1. Bij exploit van 10 maart 2014 is Janssen in hoger beroep gekomen van een door de rechtbank Den Haag tussen partijen gewezen vonnis van 11 december 2013 (hierna: het vonnis).

1.2. Bij memorie van grieven met producties heeft Janssen zes grieven aangevoerd. Bij memorie van antwoord met producties heeft Mylan de grieven bestreden en tevens incidenteel appel ingesteld. Janssen heeft hierop gereageerd bij memorie van antwoord in incidenteel appel.

1.3. Op 3 december 2015 hebben partijen de zaak doen bepleiten, Janssen door haar hiervoor genoemde advocaat en mr. T.H.B. Iserief, advocaat te Amsterdam, en Mylan door haar hiervoor genoemde advocaat en mr. D. Mulder, advocaat te Den Haag, allen aan de hand van overgelegde pleitnotities. Ten slotte hebben partijen arrest gevraagd.

2. De feiten

2.1. De volgende feiten, die de rechtbank onder 2 van het vonnis heeft vastgesteld, zijn niet in geschil en vormen het uitgangspunt van de beoordeling van het hof.

2.2. Janssen ontwikkelt en verhandelt geneesmiddelen. Mylan is eveneens een farmaceutisch bedrijf. Zij verhandelt (onder meer) generieke geneesmiddelen.

2.3. Janssen is houdster van Europees octrooi EP 0 566 709 B3 (hierna: EP 709 of het octrooi) voor een '*composition comprising a tramadol compound and acetaminophen, and its use*'. Het octrooi is op een aanvraag van 3 september 1992 verleend op 12 augustus 1998 met gelding voor onder meer Nederland. EP 709 roept de prioriteitsdatum 6 september 1991 in.

2.4. Op basis van EP 709 is op 6 maart 2006 onder nummer 300152 een aanvullend beschermingscertificaat verleend met gelding tot en met 4 april 2017 (verder: ABC 300152).

2.5. Op 8 april 2009 is het octrooi op de voet van artikel 105a van het Europees Octrooiverdrag (hierna: EOV) beperkt door wijziging van de conclusies.

2.6. De conclusies van EP 709 na beperking luiden als volgt:

1. A pharmaceutical composition comprising a tramadol compound and acetaminophen as its sole active ingredients, wherein the ratio of the tramadol compound to acetaminophen is a weight ratio from about 1:1 to about 1:1600.
2. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the tramadol compound is tramadol hydrochloride.
3. The pharmaceutical composition of claim 2 wherein the tramadol hydrochloride is racemic.
4. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the weight ratio is about 1:1.
5. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the weight ratio is from about 1:5 to about 1:1600.
6. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the weight ratio is about 1:5.
7. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the weight ratio is from about 1:5 to about 1:50.
8. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the weight ratio is from about 1:5 to about 1:19.
9. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the weight ratio is from about 1:19 to about 1:50.
10. The pharmaceutical composition of any preceding claim further comprising a pharmaceutically acceptable carrier.
11. The pharmaceutical composition of any preceding claim for use in therapy of mammals.
12. The use of a pharmaceutical composition of any preceding claim for the manufacture of a medicament for the treatment of pain in mammals.

2.7. In de onbestreden Nederlandse vertaling luiden de conclusies:

1. Farmaceutische samenstelling die een tramadolverbinding en aceetaminofen als de enige werkzame bestanddelen daarvan omvat, waarbij de verhouding van de tramadolverbinding tot aceetaminofen een gewichtsverhouding is van ongeveer 1:1 tot ongeveer 1:1600.
2. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de tramadolverbinding tramadolhydrochloride is.
3. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 2, waarbij het tramadolhydrochloride racemisch is.
4. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de gewichtsverhouding ongeveer 1:1 bedraagt.
5. Farmaceutische samenstelling volgens conclusies 1, waarbij de gewichtsverhouding ongeveer 1:5 tot ongeveer 1:1600 bedraagt.
6. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de gewichtsverhouding ongeveer 1:5 bedraagt.
7. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de gewichtsverhouding ongeveer 1:5 tot ongeveer 1:50 bedraagt.
8. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de gewichtsverhouding ongeveer 1:5 tot ongeveer 1:19 bedraagt.
9. Farmaceutische samenstelling volgens conclusie 1, waarbij de gewichtsverhouding ongeveer 1:19 tot ongeveer 1:50 bedraagt.
10. Farmaceutische samenstelling volgens een der voorgaande conclusies, welke verder een farmaceutisch aanvaardbare drager omvat.
11. Farmaceutische samenstelling volgens een der voorgaande conclusies voor toepassing bij therapie voor zoogdieren.
12. Toepassing van een farmaceutische samenstelling volgens een der voorgaande conclusies voor de bereiding van een medicament voor de behandeling van pijn bij zoogdieren.

2.8. Acetaminofen is ook bekend als paracetamol, p-acetaminofenol en ben-u-ron. Tramadol is ook bekend als tramal.

2.9. Tegen de verlening van het octrooi is oppositie ingesteld. De oppositie is ingetrokken

en heeft niet geleid tot een beslissing van de oppositie-afdeling van het Europees Octrooibureau. De geldigheid van het octrooi is voorts inzet van (eerdere) procedures in Duitsland, Hongarije, Italië en Spanje. Daarbij is het Duitse deel van EP 709 bij vonnis van 6 oktober 2009 nietig verklaard, welk oordeel door het *Bundesgerichtshof* (hierna: BGH) bij arrest van 18 september 2012 in stand is gelaten. Ook het Spaanse deel van EP 709 is in eerste aanleg nietig verklaard, maar in hoger beroep is het hof van Navarra tot het oordeel gekomen dat het octrooi wel geldig is. In de overige procedures was ten tijde van het pleidooi in deze procedure nog geen beslissing bekend.

2.10. De beschrijving van het octrooi houdt onder meer het volgende in:

[0002] United States Patent No. 3,652,589 discloses a class of analgesic cycloalkanol-substituted phenol esters having a basic amine group in the cycloalkyl ring. The compound (...) tramadol, is specifically disclosed therein. A series of articles pertaining to the pharmacology, toxicology and clinical studies of tramadol (...) disclose that tramadol produces its analgesic effect through a mechanism that is neither fully opioid-like nor non-opioid-like.(...) clinical experience indicates that tramadol lacks many of the typical side effects of opioid agonists (...) tramadol's combination of non-opioid and opioid activity makes tramadol a very unique drug. (...)

[0003] Opioids have for many years been used as analgesics to treat severe pain. They, however, produce undesirable side effects and as a result cannot be given repeatedly or at high doses.(...)

[0004] As alternatives to using opioids, non-opioids such as acetaminophen (APAP) and aspirin are used as analgesics. APAP, like aspirin, is not subject to the tolerance, addiction and toxicity of the opioid analgesics. However, APAP and aspirin are only useful in relieving pain of moderate intensity, whereas the opioid analgesics are useful in relieving more intense pain; (...)

[0005] To reduce the side effect problems of opioids, opioids have been combined with other drugs including non-opioid analgesic agents, which lowers the amount of opioid needed to produce an equivalent degree of analgesia. It has been claimed that some of these combination products also have the advantage of producing a synergistic analgesic effect.(...)

[0007] The prior art, however, does not disclose that tramadol an 'atypical' opioid analgesic, can or should be combined with another analgesic to lessen the side effects of each or to yield a composition comprising a tramadol material and another analgesic that exhibits superadditive analgesia.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0008] It has now been found that a tramadol material which includes various forms of tramadol as defined hereinafter can be combined with APAP to produce analgesia. The combination employs lesser amounts of both the tramadol material and APAP than would be necessary to produce the same amount of analgesia if either was used alone. By using lesser amounts of both drugs the side effects associated with each are reduced in number and degree. Surprisingly, the compositions comprising the tramadol material and APAP have been found to exhibit synergistic analgesic effects when combined in certain ratios. The compositions according to this invention may also be useful in treating tussive conditions.

2.11. Een artikel van U. Ganzer en H. Bier uit 1988 met als titel '*Die Schmerzbehandlung bei fortgeschrittenen Geschwülsten der Kopf-Hals-Region*' (Laryng. Rhinol. Otol. 67 (1988)

90-93, Georg Thieme Verlag, Stuttgart / New York, hierna: Ganzer) beschrijft een trapsgewijze benadering van pijnbestrijding bij kankerpatiënten. Het omvat onder meer de navolgende passages en tabellen:

Die Schmerzbehandlung erfolgt bei progredientem Tumorleiden im Sinne eines Stufenplanes. Man beginnt möglichst mit einem peripheren Analgetikum, das bei Bedarf mit einem zentral wirksamen Schmerzmittel und/oder Psychopharmakon kombiniert wird (...)

Tab. 1 Peripherie, nicht narkotische Analgetika

Substanz	Handels-name	Wirkdauer	Einzel-dosis	Tageshöchst-dosis
Acetylsalicylsäure	Aspirin	4-6 Std.	500-1000 mg	4000-6000 mg
Paracetamol	ben-u-ron	4-6 Std.	500-1000 mg	4000-6000 mg
Phenacetin	in Gelonida	4-6 Std.	250-500 mg	2000 mg
Metamizol	Novalgine	4-6 Std.	500-1000 mg	8000 mg

(...)

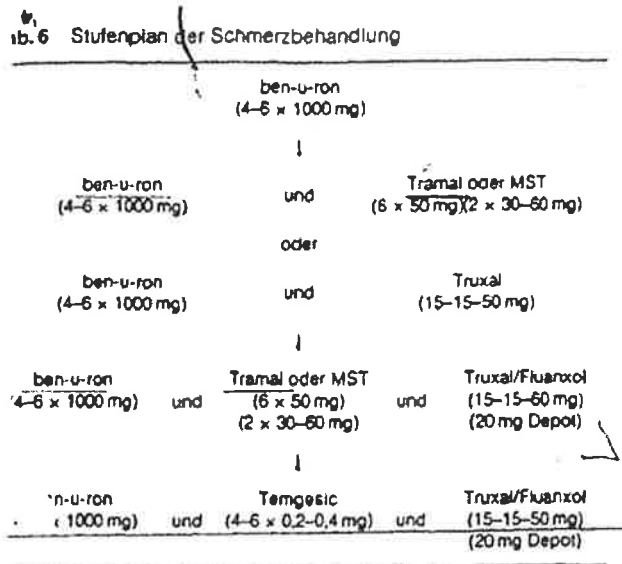
Tab. 3 Zentrale, narkotische Analgetika

Substanz	Handels-name	Wirkdauer	Einzel-dosis	Tageshöchst-dosis
Tramadol	Tramal	2-4 Std.	50-100 mg	400 mg
Morphin HCl	Morphin	4 Std.	10-30 mg	100 mg (BTM-pflichtig)
Morphin SO ₄	MST	8 Std.	30-60 mg	200 mg (BTM-pflichtig)
Buprenorphin	Temgesic	6-8 Std.	0.2-0.4 mg	4 mg (BTM-pflichtig)

Periphere Analgetika sind möglichst als Monosubstanz zu verwenden, da ihre Kombination mit beispielweise Barbituraten, Codein und ähnlichem keinen therapeutischen Vorteil bietet, sondern lediglich das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. (...)

Für die Schmerztherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals Geschwülsten hat sich uns der folgende stufenweise Aufbau der medikamentösen Behandlung sehr bewährt (Tab. 6):

Die Schmerztherapie wird mit ben-u-ron®, 3x täglich 1 Suppositorium à 1000 mg begonnen und je nach Erfordernis bis zu einer Dosierung von 4-6 g pro Tag gesteigert. (...) Lassen sich die Schmerzen mit ben-u-ron® alleine nicht beherrschen ...dann wird zusätzlich, je nach ein zentrales Analgetikum ein Neuroleptikum gegeben (deels onleesbaar). (...) Neuropathische Schmerzen werden zunächst mit Tramal®, 6 x 50 mg pro Tag, oder als nächste Steigerungsstufe mit MST, 2 x 30-60 mg pro Tag, behandelt.



3. Het geschil

eerste aanleg

3.1. Mylan heeft in eerste aanleg gevorderd vernietiging van het Nederlandse deel van EP 709 en nietigverklaring van ABC 300152, met veroordeling van Janssen in de volgens artikel 1019h van het wetboek van burgerlijke rechtsvordering (hierna: Rv) te begroten proceskosten.

3.2. Voor het geval dat de hoofdzaak om welke reden dan ook zou worden vertraagd heeft Mylan in eerste aanleg een voorlopige voorziening gevorderd inhoudende – samengevat – een voorlopig verbod EP 709 en/of ABC 300152 jegens Mylan in Nederland te handhaven.

3.3. Bij vonnis van 11 december 2013 heeft de rechtbank geoordeeld dat de in de conclusies van EP 709 geclaimde materie niet inventief is ten opzichte van een combinatie van het (in de beschrijving van EP 709 genoemde) Amerikaanse octrooi 3,652,589 (hierna: US 589) met Ganzer. Op die grond heeft de rechtbank de gevorderde nietigverklaring van ABC 300152 toegewezen. De vernietiging van EP 709 heeft de rechtbank afgewezen bij gebrek aan belang omdat de geldigheidsduur van het octrooi op dat moment al was verstreken. Bij die uitkomst werd niet toegekomen aan een beslissing over de incidenteel gevorderde voorlopige voorziening. De rechtbank heeft Janssen veroordeeld in de proceskosten en die begroot conform het liquidatietarief voor een zaak met onbepaalde waarde (tarief II).

principaal appel

3.4. In het principaal appel vordert Janssen dat het hof de vorderingen van Mylan alsnog volledig afwijst, met veroordeling van Mylan in kosten van de procedure in beide instanties. Samengevat komen de grieven van Janssen erop neer dat de rechtbank ten onrechte heeft beslist dat ABC 300152 nietig moet worden verklaard en dat Janssen moet worden veroordeeld in de proceskosten.

incidenteel appel

3.5. In het incidenteel appel vordert Mylan dat het hof de door de rechtbank uitgesproken proceskostenveroordeling vernietigt en Janssen in beide instanties veroordeelt in de proceskosten, primair overeenkomstig artikel 1019h Rv, subsidiair conform liquidatietarief VIII. Samengevat komen de grieven van Mylan op het volgende neer. Ten eerste heeft de rechtbank ten onrechte aangenomen dat de beslissing van het Hof van Justitie in de Bericap-zaak (HvJ EU 15 november 2012, C-180/11, ECLI:EU:C:2012:717) relevant is. Ten tweede heeft de rechtbank ten onrechte overwogen dat het beroep van Mylan op het Danisco-arrest van dit hof (hof Den Haag 25 februari 2013, ECLI:NL:GHDHA:2013:BZ1902) niet opgaat. Ten derde heeft de rechtbank ten onrechte beslist dat artikel 1019h Rv niet van toepassing is op deze procedure. Ten vierde heeft de rechtbank ten onrechte geoordeeld dat deze zaak geen bepaalde waarde heeft. Ten vijfde heeft de rechtbank ten onrechte beslist dat de kosten van deskundigen niet in aanmerking komen voor vergoeding op grond van artikel 239 Rv.

4. De beoordeling in principaal appel*inventiviteit*

4.1. Het hof deelt de conclusie van de rechtbank dat ABC 300152 nietig moet worden verklaard omdat de in het octrooi geclaimde materie niet inventief is. De in het octrooi geclaimde materie vloeit naar het oordeel van het hof namelijk voor de gemiddelde vakman op voor de hand liggende wijze voort uit Ganzer. Dat zal hierna worden toegelicht aan de hand van de zogeheten *problem-and-solution-approach*, die beide partijen ook hanteren in hun argumentatie.

4.2. Het hof merkt Ganzer aan als de meest nabije stand van de techniek. Ganzer vormt een geschikt uitgangspunt voor de beoordeling van de inventiviteit van het octrooi omdat het artikel gaat over het probleem dat het octrooi beoogt op te lossen, te weten pijnbestrijding. Dat Ganzer zich alleen richt op de bestrijding van pijn bij een bepaald soort kanker, is – anders dan Janssen suggereert – niet relevant. Mylan heeft er terecht en onbestreden op gewezen dat het octrooi ook een oplossing beoogt te bieden voor de behandeling van dat soort pijn en dat Ganzer in zoverre dus eenzelfde technisch veld bestrijkt als het octrooi. Daarnaast bevat de oplossing die Ganzer presenteert een substantieel deel van de kenmerken van de conclusies van het octrooi (zie hierna r.o. 4.3 e.v.). Overigens neemt Janssen in hoger beroep zelf het standpunt in dat van de door Mylan in deze procedure aangehaalde publicaties, Ganzer de meest nabije stand van de techniek is (memorie van grieven, paragraaf 173). Dat onderstreept dat in deze procedure van Ganzer kan worden uitgegaan bij de beoordeling van de inventiviteit van het octrooi.

4.3. Ganzer beschrijft een trapsgewijze benadering van pijnbestrijding bij kankerpatiënten. Als tweede stap in die benadering stelt Ganzer voor vier- tot zesmaal daags 1000 mg acetaminofen en zesmaal daags 50 mg tramadol toe te dienen. Daarmee leert Ganzer dus een gecombineerde toepassing van een tramadolverbinding en acetaminofen als enige werkzame stoffen bij de bestrijding van pijn. Dat Ganzer schrijft dat acetaminofen in de tweede stap ook kan worden gecombineerd met andere werkzame stoffen dan tramadol, te weten MST of Truxal, is – anders dan Janssen meent – niet relevant. Dat gegeven laat immers onverlet dat de gemiddelde vakman uit Ganzer direct en ondubbelzinnig (ook) de gecombineerde toediening van acetaminofen en tramadol leert. Daarbij heeft Mylan terecht

onderstreept dat de toediening van die specifieke combinatie niet een theoretisch voorbeeld betreft, maar een daadwerkelijk toegepaste wijze van pijnbestrijding die zich volgens Ganzer in de praktijk heeft bewezen (*‘sehr bewährt’*).

4.4. Ganzer openbaart niet uitdrukkelijk dat acetaminofen en tramadol gelijktijdig worden toegediend. Als onvoldoende bestreden staat echter vast dat de gemiddelde vakman dat wel in Ganzer zal lezen. Een van de varianten van de gecombineerde toediening van tramadol en acetaminofen die Ganzer aanraadt, betreft namelijk een regime waarin beide pijnstillers zesmaal daags worden toegediend. Mylan heeft aangevoerd dat de gemiddelde vakman zou aannemen dat in dat geval, gelet op therapietrouw en gebruiksgemak, beide preparaten op eenzelfde moment worden toegediend. Dat wordt bevestigd door de verklaring van haar deskundige McKnight die uitdrukkelijk verklaart dat hij begrijpt dat bij dat doseringsregime de patiënten van Ganzer de pijnstillers tegelijkertijd, dan wel enkele minuten na elkaar krijgen toegediend (productie 31 van Mylan, paragraaf 25). Janssen heeft daar slechts tegen ingebracht dat de pijnstillers niet steeds tegelijkertijd kunnen worden toegediend als acetaminofen dagelijks vier of vijf keer wordt toegediend en tramadol zes keer. Dat mag zo zijn, maar laat onverlet dat de vakman zou uitgaan van gelijktijdige toediening bij het ook in Ganzer geopenbaarde regime waarin beide stoffen zesmaal daags worden toegediend.

4.5. Gelet op het voorgaande is het enige verschil tussen Ganzer en conclusie 1 van het octrooi dat tramadol en acetaminofen niet in afzonderlijke formuleringen worden toegediend, maar in de vorm van één combinatiepreparaat en wel in een gewichtsverhouding van ongeveer 1:1 tot ongeveer 1:1600. Als onvoldoende bestreden staat vast dat de synergetische analgetische werking van tramadol en acetaminofen die het octrooischrift beschrijft, geen gevolg is van deze verschilmaatregel. Mylan heeft uitdrukkelijk betoogd dat als er een synergetische werking optreedt als de twee pijnstillers in de vorm van een combinatiepreparaat worden toegediend in een gewichtsverhouding van ongeveer 1:1 tot ongeveer 1:1600 (zoals in het octrooi), dat effect ook zal optreden als de pijnstillers gelijktijdig separaat worden toegediend in een gewichtsverhouding van 1:20 (zoals in Ganzer). Daarbij heeft Mylan erop gewezen dat de in het octrooi geopenbaarde synergie een inherente eigenschap is van de gelijktijdige werking van beide stoffen en dat die werking niet optreedt in een tablet, maar in het lichaam.

4.6. Janssen heeft daar slechts tegen ingebracht dat het ‘complex’ is om de toediening van het geclaimde combinatiepreparaat te vergelijken met de separate toediening in Ganzer. Die vergelijking is volgens Janssen complex omdat de werking van de pijnstillers afhankelijk is van de biologische beschikbaarheid van die stoffen, die op zijn beurt afhankelijk is van de formulering en in het bijzonder de wijze van toediening. Dat is volgens Janssen van belang omdat in Ganzer tramadol en acetaminofen via verschillende routes worden toegediend: tramadol oraal, acetaminofen rectaal (terwijl een combinatiepreparaat meebrengt dat de stoffen via dezelfde route worden toegediend). Mylan heeft er echter op gewezen dat uit de door Janssen in dit verband aangehaalde publicaties blijkt dat biologische beschikbaarheid bij rectale toediening van acetaminofen niet veel verschilt van die bij orale toediening. Bij gebruik van een commercieel beschikbare zetpil zou de relatieve biologische beschikbaarheid ten opzichte van orale toediening van acetaminofen 87,5% zijn (artikel van Feldman, Annex 2 bij de verklaring van de partijdeskundige Micó, productie 15 van Janssen). In dat licht, en mede gelet op het ruime bereik waarin volgens het octrooischrift een synergetische werking optreedt, moet worden geconcludeerd dat de synergetische werking zich ook zal hebben voorgedaan bij de separate toediening van de tramadol en acetaminofen

die Ganzer beschrijft en geen gevolg is van de maatregelen die conclusie 1 van het octrooi onderscheiden van Ganzer. Het verweer van Janssen dat nergens uit blijkt dat bij de behandelmethode van Ganzer een synergetisch effect optreedt, wordt daarom verworpen.

4.7. Het feit dat de synergetische werking van tramadol en acetaminofen niet in Ganzer wordt beschreven en – volgens Janssen – ook anderszins niet bekend was op de prioriteitsdatum, kan niet leiden tot een andere conclusie. Het gaat in deze stap van de *problem-and-solution-approach* niet om het vaststellen van verschillen tussen de stand van de techniek en de leer van het octrooi, maar om de bepaling van het technisch effect van verschillen die in een eerdere stap al zijn vastgesteld. Dat effect moet objectief worden bepaald, ongeacht wat Ganzer daarover meldt en anderszins bekend was op de prioriteitsdatum. Uit het feit dat Ganzer en andere publicaties het effect niet vermelden, kan dus niet worden afgeleid dat het effect niet al optrad bij een behandeling volgens de leer van Ganzer.

4.8. Gelet op het voorgaande gaat het hof er met Mylan van uit dat de in conclusie 1 geclaimde materie geen verbetering inhoudt ten opzichte van de in Ganzer geopenbaarde behandeling van pijn, maar daar slechts een alternatief voor biedt dat gelijkwaardig werkt. Janssen heeft namelijk geen andere effecten of verbeteringen aangevoerd dan de – al in de behandelingen volgens Ganzer optredende – synergetische werking van tramadol en acetaminofen. Daarom moet het objectieve probleem waarvoor de vakman zich, uitgaande van Ganzer, geplaatst ziet, worden geformuleerd als het verschaffen van een alternatief voor de behandeling van pijn door gelijktijdig oraal tramadol en rectaal acetaminofen toe te dienen in een gewichtsverhouding van 1:20.

4.9. Bij de beantwoording van de vraag wat de gemiddelde vakman zou doen ter oplossing van het hiervoor geformuleerde probleem moet de synergetische werking van acetaminofen en tramadol buiten beschouwing worden gelaten zowel als argument tégen inventiviteit, als als argument vóór inventiviteit. Enerzijds mag de wetenschap dat acetaminofen en tramadol synergetisch werken niet worden verondersteld als prikkel voor de vakman om te komen tot de in het octrooi geclaimde oplossing, ervan uitgaande dat die synergetische werking op de prioriteitsdatum nog onbekend was (zie hiervoor 4.7). Anders zou de gemiddelde vakman immers kennis worden toegedicht die hij – volgens Janssen – op de prioriteitsdatum nog niet had. Anderzijds kan de synergetische werking ook niet meewegen als positieve indicator van inventiviteit omdat de synergetische werking al inherent was aan de stand van de techniek (zie hiervoor 4.5). Een verrassend goede werking van een product kan niet als positieve indicator worden aangemerkt als die goede werking het effect is van een combinatie van kenmerken die al besloten ligt in de stand van de techniek (vgl. EPO, *Guidelines for Examination*, G VII, 10.2).

4.10. Naar het oordeel van het hof zou de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum geplaatst voor het hiervoor geformuleerde probleem, om de volgende redenen uitkomen op een combinatiepreparaat van tramadol en acetaminofen in gewichtsverhoudingen die vallen binnen het in conclusie 1 geclaimde bereik.

4.11. Ten eerste is niet in geschil dat de vakman een prikkel had om de pijnstillers bijeen te brengen in één combinatiepreparaat. Het behoorde namelijk tot de algemene vakkennis dat een combinatiepreparaat de therapietrouw vergroot en minder kost. Bij toepassing van een combinatiepreparaat hoeft de patiënt immers niet twee, maar één pil in te nemen.

4.12. Ten tweede staat tussen partijen vast dat combinatiepreparaten van niet-opioïde pijnstillers (zoals acetaminofen) en zwakke opioïden (zoals tramadol) op de prioriteitsdatum gebruikelijk waren. Zo heeft Mylan, onder verwijzing naar een publicatie van Beaver (productie 12 van Mylan in eerste aanleg, pagina 40) en de verklaring van haar deskundige McKnight (productie 31 van Mylan, p. 3), aangevoerd dat in 1981 combinatiepreparaten van die pijnstillers de meest geleverde geneesmiddelen in de Verenigde Staten waren. Dat heeft Janssen niet weersproken. Daarnaast is niet in geschil dat het algemene vakkennis was dat juist acetaminofen op de prioriteitsdatum al vaak in analgetische combinatiepreparaten werd toegepast.

4.13. Daar komt bij dat als onvoldoende weersproken vaststaat dat het op de prioriteitsdatum tot de algemene vakkennis behoorde om, in het geval de bestrijding van pijn met alleen een niet-opioïde pijnstiller onvoldoende werkt, als tweede stap een combinatie van een niet-opioïde pijnstiller (zoals acetaminofen) en zwak opioïde pijnstiller (zoals tramadol) te gebruiken. Mylan heeft dat onderbouwd door te verwijzen naar een reeks van publicaties van enkele jaren voor de prioriteitsdatum (WHO, productie 8 van Mylan in eerste aanleg; Beaver, productie 12 van Mylan in eerste aanleg; Meier, productie 13 van Mylan in eerste aanleg; Senn, productie 14 van Mylan in eerste aanleg; Käsemodel, productie 15 van Mylan in eerste aanleg; Sorge, productie 16 van Mylan in eerste aanleg; Beyer, productie 17 in eerste aanleg; Brinkman, productie 12 van Mylan in hoger beroep). In die publicaties werd de combinatie van niet-opioïde en opioïde pijnstillers bepleit omdat werd aangenomen dat die typen pijnstillers de pijn van verschillende kanten bestrijden en daarom in het algemeen (ten minste) additieve effecten vertonen, dat wil zeggen dat de effecten van de afzonderlijke pijnstillers bij elkaar kunnen worden opgeteld (maar niet dat het gecombineerde effect meer is dan de som der delen, zoals bij een synergetische werking). Een en ander heeft Janssen niet bestreden. Integendeel, Janssen erkent dat, als een niet-opioïde pijnstiller onvoldoende verlichting bood, ‘de algemeen aanvaarde aanpak’ op de prioriteitsdatum bestond uit de toevoeging van een opioïde pijnstiller (conclusie van antwoord in eerste aanleg, paragraaf 22) en Janssen gaat er ook zelf van uit dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum zou verwachten dat die combinatie van een niet-opioïde en opioïde pijnstiller additief zou werken (memorie van grieven, paragrafen 25 en 46-51). Dat maakt duidelijk dat de leer van Ganzer niet op zichzelf stond, maar paste binnen een – al voor de prioriteitsdatum ontstane – trend in de stand van de techniek. Dat de gemiddelde vakman deze trend zou volgen en een combinatie van een niet-opioïde en opioïde pijnstiller verder zou ontwikkelen, ligt voor de hand.

4.14. Daarnaast staat vast dat zowel acetaminofen als tramadol op de prioriteitsdatum bekende pijnstillers waren die al geruime tijd op de markt waren en die bewezen veilig en effectief werkten. Acetaminofen en tramadol werden dan ook specifiek genoemd in vrijwel alle hiervoor genoemde publicaties waarin de combinatie van een niet-opioïde en zwak opioïde pijnstiller werd bepleit (alleen WHO en Beaver noemen tramadol niet als voorbeeld van een opioïde pijnstiller). Ook in dat opzicht staat de leer van Ganzer dus niet op zichzelf en lag de verdere ontwikkeling van de combinatie van specifiek deze stoffen voor de hand.

4.15. Het feit dat in de stand van de techniek de combinatie van een niet-opioïde en een opioïde pijnstiller doorgaans werd gepresenteerd als onderdeel van een trapsgewijze benadering van de bestrijding van pijn, kan – anders dan Janssen meent – niet leiden tot een andere conclusie. De bedoelde benadering houdt in dat pijnbestrijding afhankelijk van de behoefte van de patiënt in verschillende stappen wordt opgevoerd. In de eerste stap krijgt de patiënt uitsluitend een niet-opioïde pijnstiller, waarvan de dosis naar behoefte kan worden

verhoogd. De tweede stap bestaat uit een combinatie van een niet-opioïde en een zwakke opioïde pijnstillers. In de derde stap volgt een combinatie van een niet-opioïde en sterke opioïde pijnstillers. Deze trapsgewijze benadering is in zoverre een individuele benadering dat aan de hand van de behoefte van de patiënt moet worden vastgesteld of een volgende stap moet worden gezet, maar de benadering sluit niet uit dat binnen een stap gebruik kan worden gemaakt van een *fixed dose* in de vorm van een combinatiepreparaat. Een trapsgewijze benadering leidt in zoverre niet weg van een combinatiepreparaat.

4.16. De aanbeveling in Ganzer om vanwege het risico op bijwerkingen niet-opioïde pijnstillers zo mogelijk als ‘*Monosubstanz*’ te gebruiken, leidt evenmin weg van een combinatiepreparaat. Gelet op het feit dat Ganzer uitdrukkelijk pleit voor toepassing van een stappenplan waarin de stappen twee en drie juist combinaties van niet-opioïde pijnstillers met opioïde pijnstillers inhouden, kan de gemiddelde vakman die aanbeveling niet zo lezen dat Ganzer pleit tegen het gecombineerde gebruik van niet-opioïde met opioïde pijnstillers of een combinatiepreparaat van die pijnstillers in de stappen twee en drie. Aangenomen moet worden dat de aanbeveling betrekking heeft op de eerste stap, waarin enkel een niet-opioïde pijnstiller wordt toegediend en mogelijk ook op de combinatie van niet-opioïde pijnstillers met andere stoffen dan de genoemde opioïde pijnstillers in de tweede en derde stap.

4.17. Ook het feit dat Ganzer acetaminofen als zetpil gebruikt en tramadol oraal laat toedienen, kan niet leiden tot een ander oordeel. Mylan heeft onweersproken aangevoerd dat op de prioriteitsdatum algemeen bekend was dat acetaminofen en tramadol beschikbaar waren in zowel rectale als orale toedieningsvorm. Mede gelet op het feit dat Ganzer een voorkeur voor orale toedieningsvormen openbaart en niet in geschil is dat orale toediening algemeen gebruikelijk was voor acetaminofen, was het voor de vakman een kleine stap om acetaminofen en tramadol op te nemen in een voor oraal gebruik geschikt combinatiepreparaat.

4.18. In het midden kan blijven of de vakman, in verband met de wijziging van de wijze van de toediening van acetaminofen van rectaal naar oraal, de door Ganzer voorgestelde dosering van de stoffen zou aanpassen. Als hij dat niet zou doen, worden tramadol en acetaminofen in een gewichtsverhouding van 1:20 in het combinatiepreparaat opgenomen. Die verhouding valt binnen het in conclusie 1 geclaimde bereik. Als de vakman dat, in verband met de relatief hoge biologische beschikbaarheid die het gevolg is van orale toediening van acetaminofen, wel zou doen, moet worden aangenomen dat de gewichtsverhouding nog altijd binnen het in conclusie 1 geclaimde bereik zou vallen. Dat bereik is namelijk zeer ruim, terwijl de biologische beschikbaarheid niet sterk verschilt. Zoals hiervoor is opgemerkt, bedraagt de relatieve biologische beschikbaarheid van via een commercieel verkrijgbare zetpil toegediend acetaminofen 87,5%. Zelf als zou worden aangenomen dat Ganzer een niet gangbare zetpil zou hebben gebruikt (daarvoor biedt Ganzer geen aanwijzingen) bedraagt de relatieve biologische beschikbaarheid blijkens de door de partijdeskundige van Janssen aangehaalde literatuur nog altijd 68,4% (artikel van Feldman, p. 1173, Annex 2 bij de verklaring van de partijdeskundige Micó, productie 15 van Janssen). Gelet daarop moet worden aangenomen dat een vakman die daarvan uitgaat niet zou uitkomen op een gewichtsverhouding die buiten het geclaimde bereik valt. Het tegendeel heeft Janssen overigens ook niet bepleit.

uitspraken buitenlandse gerechten

4.19. Het voorgaande oordeel over het gebrek aan inventiviteit van conclusie 1 van het

octrooi komt overeen met het oordeel dat het Duitse BGH heeft gegeven over het Duitse deel van het octrooi (productie 2 van Janssen in eerste aanleg). Ook de motivering die het BGH heeft gegeven komt in grote lijnen overeen met de voorgaande overwegingen. Ook het BGH komt tot het oordeel dat de in conclusie 1 van het octrooi geclaimde materie op voor de vakman voor de hand liggende wijze voortvloeit uit Ganzer. De motivering van dat oordeel steunt onder meer op een door het BGH benoemde gerechtelijke deskundige, die heeft verklaard:

- i. dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum een voorkeur had voor gelijktijdige toediening van de pijnstillers;
- ii. dat synergetische werking in het algemeen optreedt ongeacht of twee pijnstillers gelijktijdig in afzonderlijke formuleringen, dan wel als combinatiepreparaat worden toegediend en dat er geen reden is om in dit geval een uitzondering op die regel te verwachten;
- iii. dat de gemiddelde vakman combinatiepreparaten wenst vanwege de *‘oft sehr schwierigen Compliance-Frage bei Tumorkranken’*;
- iv. dat het op de prioriteitsdatum bekend was om bij de bestrijding van pijn combinatiepreparaten te gebruiken;
- v. dat een mogelijk verschil in biologische beschikbaarheid de vakman er niet van zou weerhouden een combinatiepreparaat te overwegen; en
- vi. dat op de prioriteitsdatum acetaminofen voornamelijk oraal werd toegediend.

Het hof constateert dat de verklaring van deskundige op deze zes punten in overeenstemming is met de feitelijke vaststellingen die het hof in dit arrest heeft gedaan in de voorgaande overwegingen.

4.20. Het hof constateert ten tweede dat zijn oordeel afwijkt van het oordeel van het Spaanse *Sección de la Audiencia Provincial de Navarra* (productie 14 in hoger beroep van Janssen), dat heeft geoordeeld dat het Spaanse deel van het octrooi wel inventief is. Dat oordeel is gebaseerd op de veronderstelling dat bij afzonderlijke toediening van tramadol en acetaminofen, zoals in Ganzer, de stoffen niet synergetisch werken. Zoals uit het voorgaande blijkt, kan het hof op basis van de in de onderhavige procedure ingenomen stellingen en het beschikbare bewijsmateriaal niet uitgaan van de juistheid van die veronderstelling.

grievens

4.21. Op grond van het voorgaande moet worden geconcludeerd dat conclusie 1 van het octrooi niet inventief is. Omdat het hof die conclusie bereikt op basis van een ander uitgangspunt dan de rechtbank, kan in het midden blijven of de grieven die Janssen heeft aangevoerd tegen de motivering van de rechtbank (grievens 1 tot en met 4), kunnen slagen.

4.22. Ervan uitgaande dat conclusie 1 geen inventieve materie bevat, zijn ook de overige conclusies niet inventief. Janssen heeft weliswaar een grief aangevoerd tegen het oordeel van de rechtbank dat de conclusies 2 tot en met 11 niets inventiefs aan conclusie 1 toevoegen (grief 5), maar zij heeft die grief alleen onderbouwd met een betoog over de geldigheid van conclusie 1. Die onderbouwing kan logischerwijs niet tot het oordeel leiden dat de conclusies 2 tot en met 11 iets inventiefs aan conclusie 1 toevoegen. Het oordeel van de rechtbank over de niet-inventiviteit van conclusie 12 heeft Janssen in het geheel niet bestreden. Daar komt bij dat Mylan wel gemotiveerd heeft bepleit dat de conclusies 1 tot en met 12 niets inventiefs toevoegen aan conclusie 1.

4.23. Omdat het hof de conclusie van de rechtbank over de inventiviteit van het octrooi

deelt, moet de grief van Janssen tegen het oordeel van rechtbank dat ABC 300152 nietig moet worden verklaard (grief 6) worden verworpen.

conclusie

4.24. Gelet op het voorgaande moet de door de rechtbank uitgesproken nietigverklaring van het ABC worden bekrachtigd. Tegen de afwijzing van de gevorderde nietigverklaring van het octrooi en de incidenteel gevorderde voorlopige voorziening is niet opgekomen in appel. Daarom moet het vonnis ook op dat punt in stand blijven.

4.25. Janssen moet als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in kosten van het hoger beroep. Voor de begroting van die kosten verwijst het hof naar het onderstaande oordeel in incidenteel appel.

5. De beoordeling in incidenteel appel

toepassingsbereik 1019h

5.1. Naar het oordeel van het hof heeft de rechtbank terecht geoordeeld dat artikel 1019h Rv in deze zaak niet van toepassing is omdat de zaak niet kan worden aangemerkt als ‘handhaving’ van een recht van intellectuele eigendom in de zin van artikel 1019 Rv.

5.2. Niet in geschil is dat artikel 1019 Rv zo moet worden uitgelegd dat het toepassingsbereik van onder meer artikel 1019h Rv overeenstemt met het toepassingsbereik van de handhavingsrichtlijn (richtlijn 2004/48/EG van het Europees Parlement en de Raad van 29 april 2004 betreffende de handhaving van intellectuele-eigendomsrechten, Pb EU 2004, L 195), waarvan de artikelen 1019 en 1019h Rv de implementatie vormen.

5.3. Bij vaststelling van het toepassingsbereik van de handhavingsrichtlijn moet rekening worden gehouden met de rechtspraak van het Hof van Justitie daarover, in het bijzonder het Bericap-arrest en het Thuiskopie-arrest (HvJ EU 10 april 2014, C-435/12, ECLI:EU:C:2014:254). In die arresten heeft het Hof geoordeeld dat de bepalingen van de handhavingsrichtlijn enkel de handhaving waarborgen van de verschillende rechten van de personen die intellectuele-eigendomsrechten verkregen hebben, te weten de houders van dergelijke rechten, en dat zij niet in die zin kunnen worden uitgelegd dat zij beogen de verschillende maatregelen en procedures te regelen die ter beschikking worden gesteld van de personen die door anderen verkregen intellectuele-eigendomsrechten betwisten zonder zelf houders van dergelijke rechten te zijn (r.o. 77 van het Bericap-arrest en 62 van het Thuiskopie-arrest). Daarbij heeft het Hof opgemerkt dat een nietigheidsprocedure juist ter beschikking wordt gesteld van een persoon die, zonder houder van een intellectuele-eigendomsrecht te zijn, opkomt tegen de bescherming van een recht van intellectuele eigendom dat aan de houder van de overeenkomstige rechten is verleend (r.o. 78 van het Bericap-arrest). Een dergelijke procedure beoogt, volgens het Hof, niet de bescherming van houders van intellectuele-eigendomsrechten te verzekeren in de zin van de betrokken bepalingen (r.o. 79 van het Bericap-arrest). Die procedure betreft immers geen inbreuk op een intellectuele-eigendomsrecht, of het nu gaat om de persoon die deze procedure inleidt, aangezien deze geen houder van een dergelijk recht is en derhalve per definitie geen inbreuk op dit recht kan ondergaan, of om de houder van een recht waarop die procedure betrekking heeft, aangezien een tegen hem gerichte rechtsvordering waarbij het bestaan van zijn intellectuele-eigendomsrecht in rechte wordt betwist, per definitie niet als een inbreuk kan

worden aangemerkt (r.o. 80 van het Bericap-arrest).

5.4. De voorgaande oordelen van het Hof zijn ook van toepassing op een nietigheidsprocedure als de onderhavige. Ook deze nietigheidsprocedure wordt juist ter beschikking gesteld van een partij als Mylan die, zonder een eigen intellectuele-eigendomsrecht in te roepen, opkomt tegen de bescherming van het octrooi en ABC van Janssen. De onderhavige procedure beoogt dus niet de bescherming van houders van intellectuele-eigendomsrechten te verzekeren in de zin van de betrokken bepalingen. De procedure betreft immers geen inbreuk op een intellectuele-eigendomsrecht, of het nu gaat om Mylan, aangezien Mylan niet de houder is van een in deze procedure ingeroepen recht en derhalve per definitie geen inbreuk op dit recht kan aanvoeren, of om Janssen, aangezien de tegen Janssen gerichte rechtsvordering waarbij de geldigheid van haar octrooi en ABC in rechte wordt betwist, per definitie niet als een inbreuk kan worden aangemerkt.

5.5. Het feit dat het in de zaak die heeft geleid tot het Bericap-arrest ging om een bestuursrechtelijke procedure in plaats van een civielrechtelijke procedure zoals de onderhavige procedure, kan anders dan Mylan betoogt (grief 1), niet leiden tot een andere conclusie. Uit het Bericap-arrest blijkt niet dat het Hof de bestuursrechtelijke aard van de procedure heeft meegewogen in zijn oordeel. De kenmerken van de procedure die het Hof wel uitdrukkelijk heeft laten meewegen, in het bijzonder het kenmerk dat het een procedure betreft waarin een partij de nietigheid van een IE-recht van een ander inroept zonder een beroep te doen op een eigen IE-recht, wijzen er daarentegen juist allemaal op dat ook een civielrechtelijke nietigheidsprocedure als de onderhavige niet onder het toepassingsbereik van de handhavingsrichtlijn valt.

5.6. Mylan heeft er op zich terecht op gewezen dat dit hof in een reeks van uitspraken heeft beslist dat artikel 1019h Rv wel van toepassing is in de situatie dat een nietigheidsprocedure aanhangig is gemaakt als verweer tegen dreigend handhavend optreden door de rechthebbende (onder meer het Danisco-arrest en gerechtshof 's-Gravenhage 29 maart 2011, ECLI:NL:GHSCG:2011:BP9443). Anders dan Mylan betoogt (grievens 2 en 3), volgt daaruit echter niet dat artikel 1019h Rv van toepassing is op de onderhavige procedure. Het hof is namelijk met de rechtbank van oordeel dat de door Mylan gestelde dreiging van handhaving onvoldoende concreet is om deze nietigheidsprocedure onder het toepassingsbereik van de richtlijn en artikel 1019h Rv te brengen. Ervan uitgaande dat een nietigheidsprocedure als de onderhavige gelet op onder meer het Bericap-arrest in beginsel niet onder 1019h Rv valt, moeten duidelijke aanwijzingen bestaan dat de rechthebbende daadwerkelijk voornemens is handhavend op te treden om een nietigheidsprocedure te kwalificeren als een vooruitgeschoven verweer tegen dreigende handhaving in de zin van de geciteerde rechtspraak van dit hof. Ter onderbouwing van dat voornemen is in deze zaak alleen aangevoerd dat Janssen in onderhandelingen met Mylan heeft geëist dat zij niet op de markt zou komen en dat Janssen in de Verenigde Staten handhavend heeft opgetreden tegen een derde op basis van een Amerikaans octrooi. Dat is onvoldoende.

liquidatietarief

5.7. Op grond van het voorgaande moet worden geconcludeerd dat in deze zaak de proceskostenveroordeling moet worden berekend op basis van het liquidatietarief. Naar het oordeel van het hof heeft de rechtbank terecht het tarief toegepast voor zaken van onbepaalde waarde (tarief II). De geldswaarde van de vorderingen tot nietigverklaring van het octrooi en het ABC is namelijk onvoldoende duidelijk. Mylan stelt dat die geldswaarde meer dan een

miljoen euro bedraagt en baseert dat, zo begrijpt het hof, op haar stelling dat Janssen met de verkoop van een onder het octrooi vallend product een omzet van miljoenen euro's zou genereren. Janssen bestrijdt dat en wijst erop dat behaalde winst in ieder geval een betere indicator voor de waarde van de vorderingen zou zijn dan de omzet. In het licht daarvan kan niet worden gezegd dat er in dit geval een duidelijke aanwijzing bestaat dat de zaak onder een ander tarief valt.

kosten deskundigen, tolken en vertalers

5.8. De rechtbank heeft de gevorderde vergoeding van kosten van de partijdeskundigen van Mylan terecht afgewezen. De tegen dit oordeel van de rechtbank gerichte grief van Mylan (grief 5) moet worden verworpen. Nu artikel 1019h Rv niet van toepassing is, moeten de proceskosten worden begroot overeenkomstig artikel 239 Rv. Dat artikel bepaalt dat, in een zaak als de onderhavige, slechts de salarissen en verschotten van de advocaat ten laste van de in het ongelijk gestelde partij worden gebracht. De kosten van partijdeskundigen, tolken en vertalers vallen daar niet onder.

5.9. Een andere opvatting volgt overigens ook niet uit de literatuur die Mylan in dit verband aanhaalt (Tekst & Commentaar Burgerlijke Rechtsvordering, artikel 239, aantekening 3). Daarin staat dat een door de winnende partij voorgesloten deskundigenhonorarium tot de verschotten kan behoren. Daarmee wordt bedoeld op het honorarium van een door de rechter benoemde deskundige dat de winnende partij heeft moeten voorschieten. Daarvan is in dit geval geen sprake omdat Mylan vergoeding van de kosten van haar partijdeskundigen vordert.

conclusie

5.10. Op grond van het voorgaande moet worden geconcludeerd dat het bestreden vonnis moet worden bekrachtigd.

5.11. De door Janssen te vergoeden proceskosten van Mylan in het principaal appel worden begroot op € 2.682,- (3 punten × € 894,-).

5.12. In het incidenteel appel zal Mylan als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten. Hieronder zijn begrepen de (nog te maken) nakosten waarvoor de proceskostenveroordeling een executoriale titel geeft. Ingevolge artikel 237, derde lid Rv blijft de vaststelling van de proceskosten door het hof in dit arrest beperkt tot de vóór de uitspraak gemaakte kosten. Die kosten worden begroot op € 1.341,- (3 punten × factor 0,5 × € 894,-).

6. Beslissing

Het hof

6.1. bekrachtigt het vonnis;

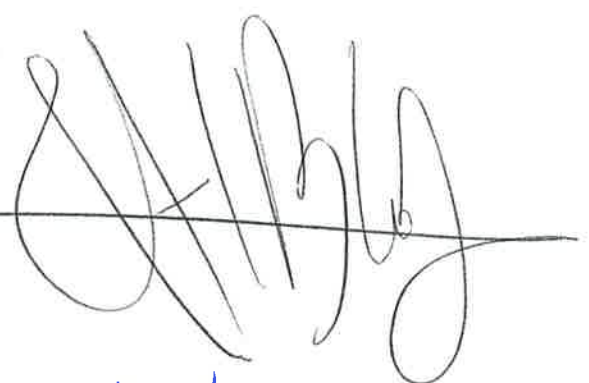
6.2. veroordeelt Janssen in de proceskosten in het principaal appel, tot dit arrest aan de zijde van Mylan begroot op € 2.682,-;

6.3. veroordeelt Mylan in de proceskosten in het incidenteel appel, tot dit arrest aan de zijde van Mylan begroot op € 1.341,-;

6.4. bepaalt dat de proceskostenveroordeling in incidenteel appel binnen veertien dagen na de dag van deze uitspraak moeten zijn voldaan, bij gebreke waarvan de wettelijke rente verschuldigd is vanaf het einde van voormelde termijn tot aan de dag der algehele voldoening;

6.5. verklaart de proceskostenveroordelingen in principaal appel en incidenteel appel uitvoerbaar bij voorraad.

Dit arrest is gewezen door mr. P.H. Blok, mr. M.Y. Bonneur, en mr. C.J.J.C. van Nispen en is uitgesproken ter openbare terechtzitting van 2 februari 2016 in aanwezigheid van de griffier.



Voor gosse aan:
M.H.J. van den Hove
De Griffier van het Gerechtshof
te Den Haag