

# arrest

---

## GERECHTSHOF DEN HAAG

Afdeling Civiel recht

Zaaknummer : 200.255.523/01

Zaaknummer rechtbank : C/09/541351 / HA ZA 17-1092

**arrest van 18 augustus 2020**

inzake

**Shire-NPS Pharmaceuticals Inc.,**

gevestigd te Lexington, Massachusetts, Verenigde Staten van Amerika,

appellante in principaal appel,

geïntimeerde in incidenteel appel,

hierna te noemen: NPS,

advocaat: mr. K.A.J. Bisschop te Amsterdam,

tegen

**1. Accord Healthcare Ltd.,**

gevestigd te North Harrow, Verenigd Koninkrijk,

**2. Accord Healthcare B.V.,**

gevestigd te Utrecht,

geïntimeerden in principaal appel,

appellanten in incidenteel appel,

hierna gezamenlijk in enkelvoud te noemen: Accord,

advocaat: mr. M.G.R. van Gardingen te Amsterdam.

### **1. Het verloop van het geding**

1.1 Bij exploit van 13 februari 2019 is NPS in hoger beroep gekomen van een door de rechtbank Den Haag tussen partijen gewezen vonnis van 6 februari 2019. Bij memorie van grieven met producties ('MvG') heeft NPS negen grieven aangevoerd. Bij memorie van antwoord tevens memorie van grieven in incidenteel appel met een productie ('MvA') heeft Accord de grieven bestreden en tevens incidenteel appel ingesteld. NPS heeft hierop gereageerd bij memorie van antwoord in incidenteel appel. Bij akte houdende overlegging producties van 16 maart 2020 en 4 juni 2020 hebben NPS respectievelijk Accord ieder twee aanvullende producties in het geding gebracht. NPS heeft bezwaar gemaakt tegen het in het geding brengen van de producties van Accord van 4 juni 2020, maar het hof heeft, Accord gehoord, dat bezwaar verworpen.

1.2 Vervolgens hebben partijen op 18 juni 2020 de zaak doen bepleiten, NPS door haar advocaat en diens kantoorgenoot mr. ing. H.J. Ridderinkhof, en Accord door haar advocaat en diens kantoorgenoten mrs. P. Marcelis en B.J. Mooij, aan beide zijden aan de hand van overgelegde pleitnotities. Ten slotte hebben partijen arrest gevraagd.

### **2. De feiten**

De door de rechtbank in het vonnis van 6 februari 2019 vastgestelde feiten zijn niet in geschil. Ook het hof zal daarvan uitgaan. Het gaat in deze zaak om het volgende.

2.1 NPS is een wereldwijd opererend farmaceutisch bedrijf.

2.2 NPS heeft met cinacalcet als werkzame stof een geneesmiddel ontwikkeld dat wordt gebruikt voor het behandelen van aandoeningen bij mensen die gepaard gaan met een verstoorde regulatie van het calciumgehalte in bloed en weefselvloeistof (extracellulair). Het geneesmiddel is op de Europese markt verkrijgbaar onder de naam Mimpara®.

2.3 Een goed werkende regulatie van het extracellulair calciumgehalte is van belang, omdat onder meer het stollen van bloed, de stimulering van spieren en zenuwen en botformatie sterk afhankelijk zijn van de juiste concentratie van extracellulaire calciumionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Verandering in de concentratie van extracellulair  $\text{Ca}^{2+}$  heeft invloed op de functionele respons van diverse cellen in het lichaam, zoals de parathyreoïdcellen in de bij schildklieren.

2.4 Dit type cel scheidt zogenaamde parathyreoïdhormonen (PTH) af. De PTH producerende parathyreoïdcellen in de bij schildklieren bevatten extracellulaire eiwitten op het celoppervlak die calciumgevoelige receptoren (hierna (in enkelvoud): de calciumreceptor) bevatten. De calciumreceptor maakt dat de cellen kunnen reageren op veranderingen in de concentratie van extracellulair  $\text{Ca}^{2+}$ . De hoeveelheid af te scheiden PTH is afhankelijk van de extracellulaire calciumconcentratie.

2.5 Bij een dalende of lage concentratie van  $\text{Ca}^{2+}$  hoort de productie en afgifte van PTH door de parathyreoïdcellen te worden gestimuleerd. Bij een verhoogde afgifte van PTH wordt de opname van  $\text{Ca}^{2+}$  in de nieren bevorderd en worden cellen aangezet tot afbraak van botweefsel (botresorptie). Dit heeft tot gevolg dat er meer  $\text{Ca}^{2+}$  vrijkomt in het bloed. Een stijgende of hoge concentratie van  $\text{Ca}^{2+}$  zal normaal gesproken leiden tot een geremde productie en afgifte van PTH en stimulatie van afgifte van het door de schildklier geproduceerde hormoon calcitonine, met verlies van  $\text{Ca}^{2+}$  via de urine en de opname van  $\text{Ca}^{2+}$  uit het bloed door de botten tot gevolg, waardoor het extracellulair calciumgehalte daalt.

2.6 De invloed van  $\text{Ca}^{2+}$  op de calciumreceptor kan worden nagebootst door bepaalde verbindingen, die ook wel calcimimetica worden genoemd. Door het toedienen van een calcimimeticum aan een patiënt kan een verstoorde regulatie van de extracellulaire calciumconcentratie alsnog worden gereguleerd. Cinacalcet, de werkzame stof in Mimpara®, is een dergelijk calcimimeticum.

2.7 Er bestaan naast calcimimetica ook verbindingen met calcilytische werking. Een calcilytisch molecuul kan het effect van extracellulair  $\text{Ca}^{2+}$  op de parathyreoïdcel blokkeren.

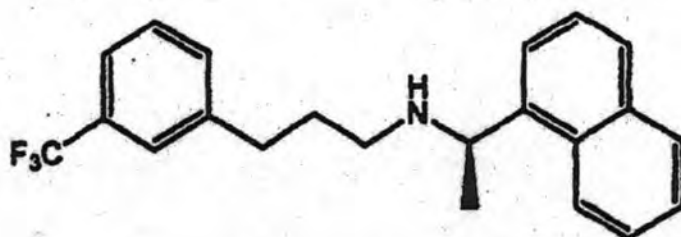
2.8 De werkzaamheid van calcimimetische verbindingen kan worden uitgedrukt in de  $\text{EC}_{50}$  waarde. De  $\text{EC}_{50}$  waarde is de concentratie van een stof waarbij 50% van het calcimimetisch effect op een bepaald soort cellen wordt waargenomen. Hoe lager de  $\text{EC}_{50}$  waarde van een verbinding, hoe hoger de calcimimetische activiteit.

2.9 NPS was houdster van het op 25 oktober 2015 verlopen Europees octrooi EP 1 203 761 voor cinacalcet (of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of complex ervan) met als titel 'Calcium receptor-active compounds' (hierna: EP 761 of het octrooi) met gelding voor onder

meer Nederland. EP 761 is op 19 januari 2005 verleend als een afsplitsing van EP 0 787 122, die is verleend op de aanvraag met internationaal publicatienummer WO96/12697 (WO 697), die is ingediend op 23 oktober 1995 (hierna ook: de moederaanvraag). De aanvraag van EP 761 wordt ingevolge artikel 76 Europees Octrooiverdrag (EOV) geacht te zijn ingediend op de aanvraagdatum van de moederaanvraag. NPS doet geen beroep op de door EP 761 / WO 697 ingeroepen prioriteit.

2.10 De (oorspronkelijk) Engelse tekst van de conclusies van EP 761 luidt als volgt:

1. *A compound having the structure:*



2. *A pharmaceutical composition comprising a compound, pharmaceutically acceptable salt or complex of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.*

3. *Use of the compound, pharmaceutically acceptable salt or complex of claim 1 for the preparation of a medicament for treating a patient having a disease or disorder characterised by abnormal bone and mineral homeostasis.*

4. *Use of the compound, pharmaceutically acceptable salt or complex of claim 1 for the preparation of a medicament for treating a patient having hyperparathyroidism.*

5. *Use of the compound, pharmaceutically acceptable salt or complex of claim 1 for the preparation of a medicament for treating a patient having Paget's disease.*

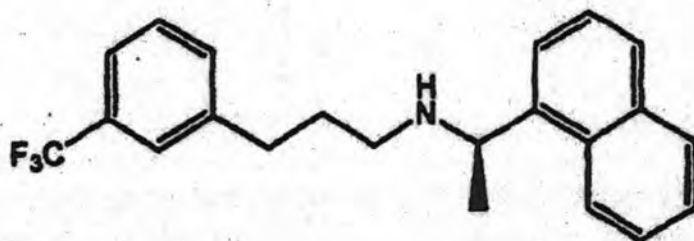
6. *Use of the compound, pharmaceutically acceptable salt or complex of claim 1 for the preparation of a medicament for treating a patient having osteoporosis.*

7. *Use of the compound, pharmaceutically acceptable salt or complex of claim 1 for the preparation of a medicament for treating a patient having hypertension.*

8. *Use of the compound, pharmaceutically acceptable salt or complex of claim 1 for the preparation of a medicament for treating a patient having renal osteodystrophy.*

2.11 De (onbestreden) Nederlandse vertaling van die conclusies luidt:

1. *Een verbinding met de structuur:*



of een farmaceutisch aanvaardbaar zout of complex ervan.

2. Een farmaceutische samenstelling die een verbinding, een farmaceutisch aanvaardbaar zout of complex volgens conclusie 1 bevat en een farmaceutisch aanvaardbare drager.
3. Gebruik van de verbinding, het farmaceutisch aanvaardbare zout of complex volgens conclusie 1 voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van een patiënt die aan een ziekte of stoornis lijdt die wordt gekenmerkt door abnormale bot- en mineraalhomeostase.
4. Gebruik van de verbinding, het farmaceutisch aanvaardbare zout of complex volgens conclusie 1 voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van een patiënt die aan hyperparathyroïdie lijdt.
5. Gebruik van de verbinding, het farmaceutisch aanvaardbare zout of complex volgens conclusie 1 voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van een patiënt die aan de ziekte van Paget lijdt.
6. Gebruik van de verbinding, het farmaceutisch aanvaardbare zout of complex volgens conclusie 1 voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van een patiënt die aan osteoporose lijdt.
7. Gebruik van de verbinding, het farmaceutisch aanvaardbare zout of complex volgens conclusie 1 voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van een patiënt die aan hypertensie lijdt.
8. Gebruik van de verbinding, het farmaceutisch aanvaardbare zout of complex volgens conclusie 1 voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van een patiënt die aan renale osteodystrofie lijdt.

2.12 De beschrijving van EP 761 bevat onder meer de volgende passages:

Field of the Invention

[0001] This invention relates to the design, development, composition and use of compounds able to modulate one or more inorganic ion receptor activities.

Background of the Invention

[0002] Certain cells in the body respond not only to chemical signals, but also to ions such

as extracellular calcium ions ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Changes in the concentration of extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  (referred to herein as " $[\text{Ca}^{2+}]$ ") alter the functional responses of these cells. One such specialized cell is the parathyroid cell which secretes parathyroid hormone (PTH). PTH is the principal endocrine factor regulating  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis in the blood and extracellular fluids.

[0003] PTH, by acting on bone and kidney cells, increases the level of  $\text{Ca}^{2+}$  in the blood. This increase in  $[\text{Ca}^{2+}]$  then acts as a negative feedback signal, depressing PTH secretion. The reciprocal relationship between  $[\text{Ca}^{2+}]$  and PTH secretion forms the essential mechanism maintaining bodily  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis.

[0004] Extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  acts directly on parathyroid cells to regulate PTH secretion. The existence of a parathyroid cell surface protein which detects changes in  $[\text{Ca}^{2+}]$  has been confirmed. Brown et al., 366 *Nature* 574, 1993. In parathyroid cells, this protein acts as a receptor for extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  ("the calcium receptor"), and detects changes in  $[\text{Ca}^{2+}]$  and to initiate a functional cellular response, PTH secretion.

(...)

#### Summary of the Invention

[0008] The present invention features compounds able to modulate one or more activities of an inorganic ion receptor and methods for treating diseases or disorders by modulating inorganic ion receptor activity. The compounds can mimic or block the effect of extracellular calcium on a cell surface calcium receptor.

(...)

[0020] A measure of a compounds effectiveness can be determined by calculating the  $\text{EC}_{50}$  or  $\text{IC}_{50}$  for that compound. The  $\text{EC}_{50}$  is the concentration of a compound which causes a half maximal mimicking effect. (...)  $\text{EC}_{50}$  and  $\text{IC}_{50}$  for compounds at a calcium receptor can be determined by assaying one or more of the activities of extracellular calcium at a calcium receptor. Examples of assays for measuring  $\text{EC}_{50}$ , and  $\text{IC}_{50}$  are described (...) WO 94/18959, and (...) WO 93/04373, (both of these publications are hereby incorporated by reference here) and below. Such assays include (...)

(...)

[0022] Preferably, the compound is either a calcimimetic or calcilytic having an  $\text{EC}_{50}$  or  $\text{IC}_{50}$  at a calcium receptor of less than or equal to 5  $\mu\text{M}$ , and even more preferably less than or equal to 1  $\mu\text{M}$ , 100 nmolar, 10 nmolar, or 1 nmolar using one of the assays described below. More preferably, the assay measures intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  in HEK 293 cells transformed with nucleic acid expressing the human parathyroid calcium receptor and loaded with fura-2. Lower  $\text{EC}_{50}$ 's or  $\text{IC}_{50}$ 's are advantageous since they allow lower concentrations of compounds to be used in vivo or in vitro. The discovery of compounds with low  $\text{EC}_{50}$ 's and  $\text{IC}_{50}$ 's enables the design and synthesis of additional compounds having similar or improved potency, effectiveness, and/or selectivity.

[0023] Another aspect of the present invention features a pharmaceutical composition comprising a compound according to the invention and a physiologically acceptable carrier. A "pharmacological composition" refers to a composition in a form suitable for administration into a mammal, preferably a human. Preferably, the pharmaceutical composition contains a sufficient amount of a compound according to the invention in a proper pharmaceutical form to exert a therapeutic effect on a human.

(...)

[0026] The compounds according to the invention may be used in a method for the preparation of a medicament for treating a patient by modulating inorganic ion receptor activity. The method involves administering to the patient a pharmaceutical composition

containing a therapeutically effective amount of a compound according to the invention. In a preferred embodiment, the disease or disorder is treated by modulating calcium receptor activity by administering to the patient a therapeutically effective amount of a calcium receptor-modulating compound of the invention.

(...)

2.13 Voorbeeld 5 van EP 761 luidt als volgt:

Example 5: Measuring the Ability of Compounds to Modulate Calcium Receptor Activity

[0110] The ability of the compounds to modulate calcium receptor activity was assayed by measuring increases in  $[Ca^{2+}]_i$  in HEK 293 cells transfected with nucleic acid encoding pHuPCaR4.0 using fura-2 loaded cells or using parathyroid cells loaded with using fura-2 loaded cells. Results of different experiments are summarized in Table 1. Table 1 summarizes the effects of compounds, at different concentrations, on calcium receptor activity assayed as described in Example 4 (i.e., using HEK 293 cells transfected with nucleic acid encoding pHuPCaR4.0, which were loaded with fura-2).

[0111] Reference compound R-568 has the structure

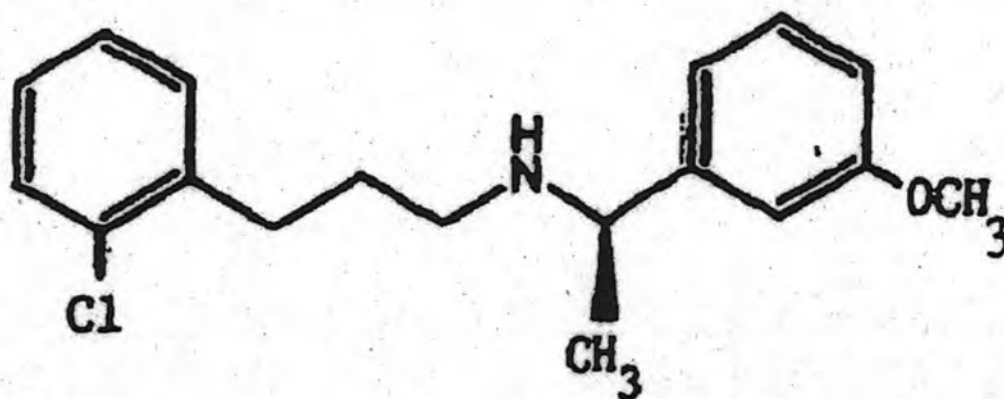


Table 1

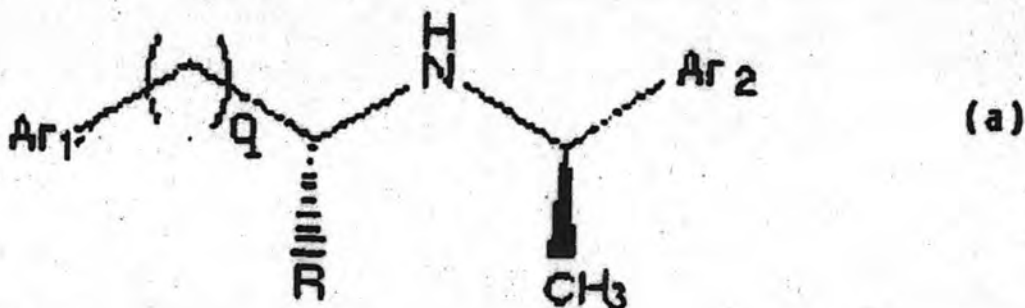
Calcimimetic compounds which produce greater than 40% response at 3.3 ng/mL in HEK-293 cells expressing the human calcium receptor.				
Compound	% activity at four concentrations (ng/mL)			
	3300	330	33	3.3
Reference compound R-568		95	69	24
Compound (1)		99	71	45

2.14 WO 697 heeft als titel 'Calcium receptor-active compounds'. De 'Abstract' luidt als volgt:

The present invention features compounds of general formulae a), b), c), able to modulate

one or more activities of an inorganic ion receptor and methods for treating diseases or disorders by modulating inorganic ion receptor activity. Preferably, the compound can mimic or block the effect of extracellular  $Ca^{2+}$  on a calcium receptor.

2.15 De hierna weergegeven algemene formule a) omvat een grote groep verbindingen, waaronder cinacalcet.



2.16 De beschrijving van WO 697 bevat passages die nagenoeg gelijkkluidend zijn aan de passages uit de beschrijving van EP 761 weergegeven onder r.o. 2.12.

2.17 WO 697 openbaart in de figuren 1a tot en met 1r honderden specifieke structuren, waaronder de structuur van cinacalcet, weergegeven als verbinding 22J.

2.18 Voorbeeld 5 van WO 697 luidt als volgt:

Example 5: Measuring the Ability of Compounds to Modulate Calcium Receptor Activity

The ability of different compounds to modulate calcium receptor activity was assayed by measuring increases in  $[Ca^{2+}]$  in HEK 293 cells transfected with nucleic acid encoding pHuPCaR4.0 using fura-2 loaded cells or using parathyroid cells loaded with using fura-2 loaded cells. Results of different experiments are summarized in Tables 1.a, 1.b.1, 1.b.2, 1.c., and 2. Tables 1.a, 1.b.1, 1.b.2, and 1.c summarizes the effects of compounds, at different concentrations, on calcium receptor activity assayed as described in Example 4 (i.e., using HEK 293 cells transfected with nucleic acid encoding pHuPCaR4.0, which were loaded with fura-2). Table 2, summarizes the results of different experiments where the  $EC_{50}$  was calculated either parathyroid cells, or HEK 293/pHuPCaR4.0, loaded with fura-2. Cells were loaded with fura-2 and assayed as described in Example 2 (for parathyroid cells) or Example 3 (for HEK 293/pHuPCaR4.0 cells).

2.19 Cinacalcet (verbinding 22J) is opgenomen in Tabel 1.a., hierna deels – alleen de eerste en laatste van de drie pagina's – weergegeven.

Table 1.a. Calcimimetic compounds which produce greater than 40% response in 293 cells expressing the human calcium receptor.

Compound Code	† activity at four concentrations (ng/mL)			
	3300	330	33	3.3
Reference compounds				
R-568		95	69	24
17P		101	86	54
17X		105	93	51
24X	126	109	124	109
24Y	119	120	127	102
17J	116	118	122	102
25A	122	120	114	92
17E	116	110	110	92
24Z	138	138	135	90
14S	116	106	105	88
25E	132	129	122	85
17G	125	128	119	77
14T	126	125	117	77
17H	126	124	111	74
14O	119	119	102	74
25I	119	113	114	74
12J	131	130	113	68



Compound Code	% Activity at four concentrations (ng/mL)			
	3300	330	33	3.3
24P	140	138	110	46
17Y	109	94	79	46
11X		100	76	45
25H	115	107	89	45
22J		99	71	45
9C		104	82	45
13S		102	87	45
10Q	103	100	84	44
13P		110	83	44
8K		98	81	44
13N		114	88	43
10N	106	97	77	43
12H	114	115	94	43
25P	90	81	75	41
18A		111	88	40
14L		109	78	40

2.20 Tabel 2 ziet er als volgt uit:

**TABLE 2**

Arylalkylamine Calcimimetics from Figure 1 Active at the Parathyroid Cell Calcium Receptor *In Vitro* ( $EC_{50} \leq 5 \mu\text{M}$ )

Compound Code (from Fig. 1)	$EC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	Compound Code (from Fig. 1)	$EC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
NPS R-467	2.0	11X	0.83
NPS R-568	0.60	11Y	2.8
3U	0.64	12L	1.7
3V	1.8	12U	1.2
4A	1.4	12V	0.42
4B	2.0	12W	3.2

4C	2.0	12Y	2.0
4D	4.4	12Z	0.11
4G	1.8	13Q	ca. 0.8
4H	≥3.0	13R	0.25
4J	2.2	13S	<0.13
4M	2.1	13U	0.19
4N	0.8	13X	<0.75
4P	1.6	14L	0.26
4R/6V	4.2	14Q	0.47
4S	3.3	14U	0.13
4T/4U	1.6	14V	1.7
4V	2.5	14Y	0.38
4W	2.3	15G	ca. 0.5
4Y	1.3	16Q	0.04
4Z/5A	4.4	16R	0.36
5B/5C	2.8	16T	0.04
5W/5Y	3.6	16V	<0.13
6E	2.7	16W	0.59
6F(R,R-)	0.83	16X	0.10
6R	3.4	17M	0.15
6T	2.9	17O	0.04
6X	2.5	17P	0.04
7W	3.2	17R	0.39
7X	1.1	17W	0.43
8D	2.5	17X	0.02
8J	0.78	20F	<1.0
8K	1.3	20I	>1.0
8R	2.6	20J	>3.0
8S	1.7	20R	2.4
8T	1.8	20S	4.2
8U	0.44	21D	3.0
8X	0.76	21F	0.38
8Z	0.40	21G	1.1

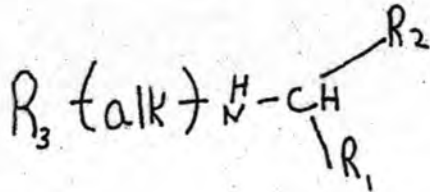
9C	0.60	21O	0.26
9D	1.4	21P	0.43
9R	0.25	21Q	1.4
9S	4.8	21R	0.37
10F	0.89	25C	> 2
11D	1.8	25D	0.019

2.21 Tot de stand van de techniek van EP 761 behoren de internationale octrooiaanvragen van NPS WO 93/04373, ingediend op 21 augustus 1992 en gepubliceerd op 4 maart 1993 (hierna: WO 373), WO 94/18959, ingediend op 23 februari 1993 en gepubliceerd op 1 september 1994 (hierna: WO 959), en de Amerikaanse octrooiaanvraag US 08/292,827 (hierna: US 827), ingediend op 19 augustus 1994, alle drie met de titel 'Calcium receptor

*active molecules*' en waarvan de inhoud vrijwel identiek is. Door NPS wordt in hoger beroep niet meer bestreden dat US 827 tot de stand van de techniek behoort.

2.22 WO 373 en WO 959 bevatten — voor zover van belang — de volgende conclusies.

99. *A compound of the formula*



wherein *alk* is straight or branched-chain alkylene of from 1 to 6 carbon atoms;  $R_1$  is lower alkyl of from 1 to 3 carbon atoms or lower haloalkyl of from 1 to 3 carbon atoms substituted with from 1 to 7 halogen atoms; and  $R_2$  and  $R_3$  are independently selected monocyclic or bicyclic carbocyclic aryl or cycloalkyl groups, having 5- or 6-membered rings optionally substituted with 1 to 5 substituents independently selected from lower alkyl of 1 to 3 carbon atoms, lower haloalkyl of 1 to 3 carbon atoms substituted with 1 to 7 halogen atoms, lower alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, halogen, nitro, amino, alkylamino, amido, lower alkylamido of 1 to 3 carbon atoms, cyano, hydroxy, acyl of 2 to 4 carbon atoms or lower thioalkyl of 1 to 3 carbon atoms and pharmaceutically acceptable salts and acid addition salts thereof.

100. *A compound according to claim 99 wherein  $alk$  is *n*-propylene.*

101. *A compound according to claim 100 wherein  $R_1$  is methyl.*

102. *A compound according to claim 101 wherein  $R_2$  and  $R_3$  are independently selected optionally substituted phenyl groups.*

2.23 De verbindingen die voldoen aan de hiervoor weergegeven structuurformule zijn fenylpropyl- $\alpha$ -fenethylalkylamine derivaten.

2.24 In de beschrijving van WO 373 en WO 959 is – voor zover relevant – het volgende opgenomen.

#### Field of the Invention

*This invention relates to the design, development, composition and use of novel calcimimetic molecules able to act in a manner analogous to extracellular calcium ions or cells, to calcilytic molecules which block the activity of extracellular calcium ions on cells, and to methods for their use and identification. (...)*

#### Summary of the Invention

*Applicant has demonstrated that  $Ca^{2+}$  receptor proteins enable certain specialized cells involved in bodily  $Ca^{2+}$  metabolism to detect and respond to changes in the concentration of extracellular  $Ca^{2+}$ . Although these receptors share certain general characteristics, they can be selectively affected by different pharmacological agents. As detailed below, certain molecules are identified with selective activity on  $Ca^{2+}$  receptors at parathyroid cells, osteoclasts, and c-cells.*

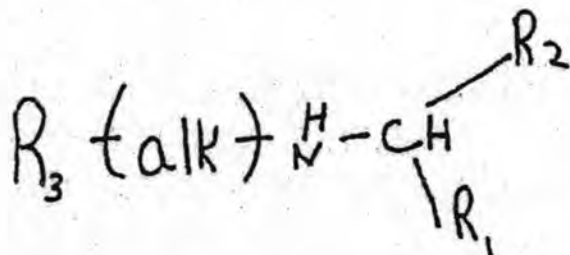
*$Ca^{2+}$  receptors constitute discrete molecular targets for a new class of molecules that mimic ('calcimimetics') or antagonize ('calcilytics') the actions of extracellular  $Ca^{2+}$ . (...)*

Applicant is the first to demonstrate a  $Ca^{2+}$  receptor protein in parathyroid cells, and to pharmacologically differentiate such  $Ca^{2+}$  receptors in other cells, such as c-cells and osteoclasts. Applicant is also the first to describe methods by which molecules active at these  $Ca^{2+}$  receptors can be identified and used as lead molecules in the discovery, development, design, modification and/or construction of useful calcimimetics or calcilytics which are active at  $Ca^{2+}$  receptors. Such calcimimetics or calcilytics are useful in the treatment of various disease states characterized by abnormal levels of one or more components, (...) Identification of such lead molecules was impeded by the prior lack of a high-throughput screening system to discover active molecules, and the absence of a structural data base upon which to design effective drug candidates. These barriers are now removed by cloning the parathyroid cell  $Ca^{2+}$  receptors and functionally related receptors, and systematically examining the structural features of certain lead molecules that activate such cloned receptors and functionally related receptors. (...)

Applicant enables such procedures in this application. for example, (...) Thus, in a first aspect, the invention features a pharmaceutical composition including a molecule which either mimics the activity of extracellular  $Ca^{2+}$  by evoking an increase in  $[Ca^{2+}]_i$  in a cell, or blocks an increase in  $[Ca^{2+}]_i$  elicited by extracellular  $Ca^{2+}$ . The molecule has an  $EC_{50}$  of less than or equal to 5  $\mu M$ , and is not protamine. (...)

(...) most preferably the molecule is either a calcimimetic or calcilytic having an  $EC_{50}$  or  $IC_{50}$  at a  $Ca^{2+}$  receptor of less than or equal to 5  $\mu M$ , and even more preferably less than or equal to 1  $\mu M$ , 100 nmolar, 10 nmolar, or 1 nmolar. Such lower  $EC_{50}$ 's or  $IC_{50}$ 's are advantageous since they allow lower concentrations of molecules to be used *in vivo* or *in vitro* for therapy or diagnosis. The discovery of molecules with such low  $EC_{50}$ 's and  $IC_{50}$ 's enables the design and synthesis of similarly potent and efficacious molecules. (...)

According to a preferred aspect of the present invention, novel phenyl- $\alpha$ -phenethylamine analogs and derivatives are provided having the formula:



wherein alk is straight or branched chain alkylene of from 1 to 6 carbon atoms;  $R_1$  is lower alkyl of from 1 to 3 carbon atoms or lower haloalkyl of from 1 to 3 carbon atoms substituted with from 1 to 7 halogen atoms;  $R_2$  and  $R_3$  are independently selected carbocyclic aryl or cycloalkyl groups, either monocyclic or bicyclic, having 5- or 6-membered rings optionally substituted with 1 to 5 substituents independently selected from lower alkyl of 1 to 3 carbon atoms, lower haloalkyl of 1 to 3 carbon atoms substituted with 1 to 7 halogen atoms, lower alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, halogen, nitro, amino, alkylamino, amido, lower alkylamido of 1 to 3 carbon atoms, cyano, hydroxy, acyl of 2 to 4 carbon atoms lower hydroxyalkyl of 1 to 3 carbon atoms or lower thioalkyl of 1 to 3 carbon atoms. Suitable carbocyclic aryl groups are groups having one or two rings, at least one of which having aromatic character and include carbocyclic aryl groups such as phenyl and bicyclic carbocyclic aryl groups such as naphthyl. As is apparent from the above formula, the compounds encompassed therein may exist as racemic mixtures and as individual stereoisomers. Especially preferred

are *R* phenylpropyl- $\alpha$ -phenethylamine derivatives which are believed to exhibit enhanced activity in lowering serum ionized calcium.

Preferred compounds include those where *alk* is *n*-propylene. Also preferred are compounds where *R*<sub>1</sub> is methyl. Also preferred are those compounds where *R*<sub>2</sub> and *R*<sub>3</sub> are optionally substituted phenyl.

Especially preferred compounds include those where *R*<sub>2</sub> is monosubstituted phenyl, more preferably meta-substituted. Especially preferred *R*<sub>3</sub> groups include unsubstituted or monosubstituted phenyl, especially ortho-substituted. Preferred substituents for *R*<sub>2</sub> include halogen, haloalkyl, preferably trihalomethyl, and alkoxy, preferably methoxy. Preferred substituents for *R*<sub>3</sub> include halogen.

In a second related aspect, the invention features a method for treating a patient having a disease or condition characterized by an abnormal  $[Ca^{2+}]_i$  or  $[Ca^{2+}]_e$  in one or more cells or in the blood or plasma or extracellular fluids. The method includes the step of administering to the patient a therapeutically effective amount of a molecule which either mimics the activity of extracellular  $Ca^{2+}$  by evoking an increase in  $[Ca^{2+}]_e$ , in a cell or blocks an increase in  $[Ca^{2+}]_i$  elicited by extracellular  $Ca^{2+}$ . (...)

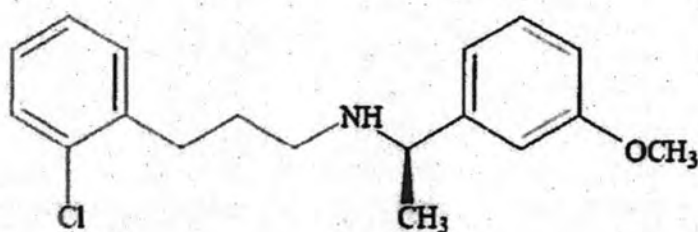
In preferred embodiments, the molecule has an  $EC_{50}$  of less than or equal to 5  $\mu M$ , and is not protamine; and most preferably interacts at a  $Ca^{2+}$  receptor as a calcimimetic or calcilytic. Most preferably the molecule is chosen from one of those described above. (...)

2.25 Cinacalcet is een verbinding die voldoet aan de hiervoor opgenomen formule uit WO373 en WO 959 en aan de voorkeursuitvoeringen volgens conclusies 99 tot en met 101.

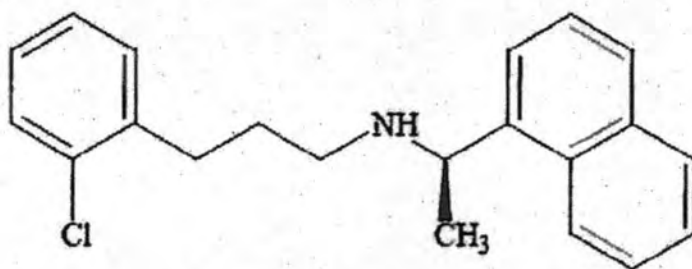
2.26 WO 373 en WO 959 openbaren in de figuren 36a tot en met 36t specifieke verbindingen die aan diezelfde formule en aan de voorkeursuitvoeringen volgens conclusies 99 tot en met 102 voldoen. Over de figuren 36 wordt in WO 373 (pag. 44) en WO 959 (pag. 60), voor zover van belang, het volgende geschreven:

*Fig. 36 provides a second example of a series of molecules which were screened to determine useful molecules of this invention. These molecules were generally derived from fendiline and tested to determine their respective  $EC_{50}$ 's. Moreover, testing of related molecules, such as NPS 447 and NPS 448 reveals stereospecific effects of molecule structure. The most active compounds tested to date are the novel compounds designated NPS 467 and NPS 568 which have  $EC_{50}$  values of less than 5  $\mu M$ . Those in the art, by reviewing this series of molecules, can determine other suitable derivatives which can be tested in the invention. These examples demonstrate the general design and screening process useful in this invention, and indicate that additional compound and natural product libraries can be screened as desired by those in the art to determine other useful lead molecules or novel molecules of this invention.*

2.27 Cinacalcet is niet als specifieke verbinding in de figuren 36 opgenomen. Wel opgenomen zijn - voor zover van belang - de verbindingen NPS R-568 (dezelfde verbinding die in Voorbeeld 5 van EP 761 met cinacalcet is vergeleken, zie 2.13) en NPS 646 (ook wel aangeduid met 12Z), die evenals cinacalcet voldoen aan de voorkeursuitvoeringen volgens conclusies 99 tot en met 101. Deze verbindingen hebben de volgende structuren:



NPS R-568



NPS 646/12Z

2.28 Tabel 6 van WO 959 ziet er als volgt uit:

COMPOUND	EC <sub>50</sub> (μM)		
	FARATHYROID	OSTEOCLAST	C-CELL
NPS R-568	0.60	200	>300
NPS S-568	30	---	---
NPS R-467	2	>100	---
NPS S-467	>30	---	---
NPS 017	6	inactive	150
NPS 447	9	150	---
NPS 456*	15	200	>100
NPS 015	22	---	inactive
NPS 109	40	>300	5
NPS 449	inactive	150	---
NPS 468*	30	250	---
spermine	150	inactive	inactive
neomycin	40	inactive	inactive

\*racemic mixture; 'inactive' is defined as causing no increase in cytosolic Ca<sup>2+</sup> at a concentration of 1-5 μM.

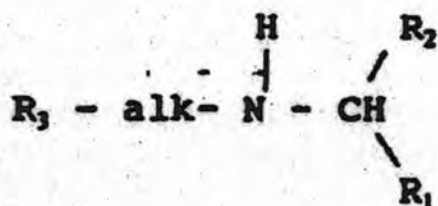
De inhoud van tabel 6 in WO 373 is identiek, met dien verstande dat daarin als eerste waarde achter NPS R-568 niet 0.60 maar 0.78 wordt vermeld.

2.29 In voorbeeld 11 van WO 373 en WO 959, genaamd 'Lead Molecules for Parathyroid Ca<sup>2+</sup> Receptor' is onder meer de volgende zin opgenomen:

*Further structure-activity studies on molecules related to NPS 447, NPS 467, NPS 551 and NPS 568 are expected to yield pure isomers with greater potency than these molecules in their racemate forms.*

2.30 US 827, de meest recente stand van de techniek voor EP 761, bevat – voor zover van belang – de volgende conclusie:

## 12. A molecule of the formula



wherein alk is straight or branched-chain alkylene of from 0 to 6 carbon atoms;  $R_1$  is lower alkyl of from 1 to 3 carbon atoms or lower haloalkyl of from 1 to 3 carbon atoms substituted with from 1 to 7 halogen atoms; and  $R_2$  and  $R_3$  are independently selected monocyclic or bicyclic carbocyclic aryl or cycloalkyl groups, having 5- to 7-membered rings optionally substituted with 1 to 5 substituents independently selected from lower alkyl of 1 to 3 carbon atoms, lower haloalkyl of 1 to 3 carbon atoms substituted with 1 to 7 halogen atoms, lower alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, halogen, nitro, amino, alkylamino, amido, lower alkylamido of 1 to 3 carbon atoms, cyano, hydroxy, acyl of 2 to 4 carbon atoms or lower thioalkyl of 1 to 3 carbon atoms; and pharmaceutically acceptable acid addition salts and complexes thereof.

2.31 De verbinding cinacalcet voldoet aan de formule van conclusie 12 van US 827.

2.32 De beschrijving van US 827 is vergelijkbaar met de beschrijving van WO 373 en WO 959, met dien verstande dat de beschrijving van US 827 voorts onder meer het volgende vermeldt:

*Preferably, the novel compounds or compositions of matter are NPS R-467, NPS R-568, or compounds 1D, 4L, 8U, 8J, 9R, 11X, 12U, 12V, 12Z, 14U, 16M, or 16P (see fig. 36).*

2.33 Onder voorbeeld 21 van US 827 is onder het kopje 'NPS 568' onder meer het volgende opgenomen:

*NPS R-568 is at present the lead calcimimetic compound with selective activity at the parathyroid cell  $\text{Ca}^{2+}$  receptor. It behaves, albeit with greater potency, similarly to NPS R-467 as described in Examples above.*

2.34 Voorbeeld 41 van US 827 meldt – voor zover van belang – het volgende.

Example 41: Effectiveness of NPS R-568 in Humans

*NPS R-568 was studied in a placebo-controlled, single-dose, dose-escalation format in a healthy, postmenopausal woman. A range of single oral doses was used to assess safety, tolerance, and changes in primary hyperparathyroidism markers (e.g. plasma concentrations of parathyroid hormone and ionized serum calcium) and of serum calcitonin. The data are shown in Tables 7-9. (...)*

*The data illustrated in Tables 7-9, indicate that NPS R-568 causes a transient dose-dependent decrease in plasma PTH concentration (Table 7), and, at higher doses, a decrease in serum ionized calcium concentration (Table 8) in the human subject. Their [bedoeld zal zijn: There] was no apparent change in serum calcitonin at the doses studied (Table 9).*

---

*Higher doses are expected to affect calcitonin levels as observed in rats (see, Example 40).*

2.35 US 827 openbaart in de figuren 36a tot en met 36n meer dan 500 specifieke verbindingen die voldoen aan de formule van conclusie 12. Over de figuren 36 is in US 827 hetzelfde opgenomen als het citaat uit WO 373 en 959 (weergegeven in r.o. 2.26 hiervoor), met dien verstande dat de derde en vierde zin als volgt luiden:

*Moreover, testing of related molecules, such as R-fendiline and S-fendiline reveals stereospecific effects of molecular structure. The most active compounds tested to date are the novel compounds designated NPS R-467 and NPS R-568, and compounds 8J, 8U, 9R, 11X, 12U, 12V, 12Z, 14U, 16M, and 16P which have EC<sub>50</sub> values of less than 5 µM.*

2.36 Cinacalcet is niet als specifieke verbinding in de figuren 36a tot en met 36n opgenomen. Wel opgenomen zijn – voor zover van belang – de verbindingen NPS R-568 en NPS 646 (in US 827 verbinding 12Z genoemd), waarvan de structuren hiervoor in 2.28 zijn weergegeven, alsmede de verbindingen 8J, 9R, 11X, 12V, 14U en 16M. US 827 bevat voorts dezelfde Tabel 6 als opgenomen in WO 959 (vgl. r.o. 2.28).

2.37 Tijdens de verleningsprocedure van EP 761 lag aanvankelijk een set conclusies voor waarin cinacalcet door NPS werd geclaimd als conclusie 4. Conclusies 1 tot en met 3 zagen op een bredere groep van verbindingen die volgens de examiner van het Europees Octrooibureau (EOB) onvoldoende basis vonden in de moederaanvraag. Conclusie 4 werd door de examiner niet inventief bevonden ten opzichte van WO 373, WO 959 en WO 221 (die de prioriteit inroept van US 827). De examiner schrijft daarover bij brief van 25 april 2003 - voor zover van belang - aan NPS (waarbij WO 959 wordt aangeduid met D1, WO 373 met D2 en WO 221 met D3):

*Documents D1, D2 and D3 disclose compounds, which include the compounds of claims 4-7 for the same use. The subject-matter of claim 4-7 therefore consists in a selection of compounds from the range of compounds described in documents D1, D2 or D3 (see D1, claims 99-101, D2, claims 99- 102, D3, claim 1). Such a selection can only be regarded as inventive, if the compounds present unexpected effects or properties in relation to the rest of the range. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence no inventive step is present in the subject-matter of claims 4-7 and the claims 8-14 (Articles 52(1) and 56 EPC).*

2.38 NPS heeft daarop aangepaste conclusies ingediend, zoals uiteindelijk verleend, en bij brief van 29 augustus 2003 daarover — voor zover van belang — als volgt aan de examiner geschreven:

*We attach a copy of a Declaration of Nathan Teuscher, Ph.D., as well as a summary of an in vivo study that has been performed focusing on compound 22J. The Declaration discusses the set of pharmacological properties of 22J and compares that set of properties to the known calcimimetic drug R-568, which is disclosed in D1 (figure 35j) and reproduced below. The Declaration explains that 22J not only has markedly superior agonist potency compared to R-568, it also has other very desirable properties, such as a desirable metabolic route and a desirable slow rate of metabolic clearance. (...)*

*Furthermore, we also submit a report summarising two in vivo clinical studies using 22J in hemodialysis patients suffering from secondary hyperparathyroidism. The studies show that after one year of treatment, patients taking 22J had a reduction in PTH of at least 30%,*



compared with only 15% of patients taking placebo. After 2 years, 54% of patients had a reduction in PTH of at least 30%. The above demonstrate the particularly advantageous properties of 22J in treating patients with secondary hyperparathyroidism, and that the presently claimed invention provides an inventive step over DI-D3.

2.39 De bij deze brief gevoegde verklaring van N. Teuscher, luidt - voor zover van belang - als volgt:

3. The table below illustrates the data comparing the agonist potency, metabolic route, and microsomal clearance of R-568 and 22J, which are further explained below.

Compound	Agonist Potency EC <sub>50</sub> (nM)
R-568	154
22J	49

4. The data show that 22J has high agonist potency compared to R-568 at the calcium receptor of human embryonic kidney (HEK) cells. 22J has an EC<sub>50</sub> at the calcium receptor of less than one-third that of R-568, i.e. 22J is more than three times as potent as R-568.

2.40 Bij brief van 20 oktober 2003 heeft de examiner aan NPS laten weten NPS 646 als meest nabije stand van de techniek te beschouwen. Hoewel zij het daarmee niet eens was heeft NPS bij brief van 4 mei 2004 aan het EOB navolgende vergelijking tussen 22J en 12Z (NPS 646) verstrekt.

Compound	Oral Bioavailability	Oral C <sub>max</sub>
12Z	5%	31 ng/mL
22J	22%	108 ng/mL

Vervolgens is het octrooi verleend. Er is geen oppositie ingesteld tegen de verlening van EP 761.

2.41 Op basis van EP 761 is aan NPS een aanvullend beschermingscertificaat verleend onder nummer 300199 voor 'Cinacalcet, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, in het bijzonder het hydrochloride', aanvankelijk tot en met 21 oktober 2019, maar als gevolg van de toekenning van een pediatrische verlenging verlengd tot en met 25 april 2020 (hierna: het ABC).

2.42 Accord is een producent van met name generieke geneesmiddelen. Zij heeft op 18 januari 2017 een marktvergunning gekregen voor Nederland voor haar generieke product *Cinacalcet Accord* (beschikbaar als filmomhulde tabletten met doseringen van 30 mg, 60 mg en 90 mg). Accord heeft dit product doen opnemen in de G-standaard die op 15 augustus 2017 is gepubliceerd.

2.43 Bij vonnis van 3 juni 2020 heeft de Spaanse bodemrechter het Spaanse deel van het octrooi geldig geacht. In Engeland is de zaak geschikt.

### 3. De vorderingen in eerste aanleg en in hoger beroep

3.1 In eerste aanleg vorderde Accord vernietiging van het Nederlandse deel van EP 761 en nietigverklaring van het ABC, met veroordeling van NPS in de volgens artikel 1019h Rv te begroten proceskosten, te vermeerderen met wettelijke rente en uitvoerbaar bij voorraad verklaring.

3.2 De rechtbank heeft deze vorderingen toegewezen omdat zij met Accord van oordeel was dat cinacalcet op de voor EP 761 relevante aanvraagdatum 23 oktober 1995 voor de gemiddelde vakman voor de hand lag.

3.3 NPS richt zich met haar grieven tegen dat oordeel van de rechtbank. De grieven hebben de strekking het geschil in volle omvang aan het hof voor te leggen. NPS vordert dat het bestreden vonnis wordt vernietigd en dat de vorderingen van Accord alsnog worden afgewezen, met veroordeling van Accord in de op de voet van 1019h te begroten proceskosten in beide instanties, en terugbetaling van hetgeen zij uit hoofde van het vonnis aan Accord heeft voldaan, zoveel mogelijk uitvoerbaar bij voorraad.

3.4 Accord komt met haar grief in incidenteel appel op tegen de matiging van de door haar begrote proceskosten die de rechtbank heeft toegepast. Zij vordert dat het bestreden vonnis wordt vernietigd voor zover het de proceskostenveroordeling betreft en dat het hof de door haar begrote kosten in eerste aanleg alsnog toewijst, met bekrachtiging voor het overige en veroordeling van NPS in de proceskosten in hoger beroep op de voet van 1019h Rv, alles zoveel mogelijk uitvoerbaar bij voorraad.

### 4. Beoordeling

4.1 Het is niet in geschil dat de gemiddelde vakman wordt gevormd door een team bestaande uit in ieder geval een medisch chemicus die de leiding heeft over de analyse van de structuur-activiteitrelatie en het beslissingsproces om te bepalen welke verbindingen moeten worden vervaardigd en daarnaast een bioloog / farmacoloog die de verbindingen teste. Volgens NPS maakt van het team ook deel uit een clinicus die het klinisch onderzoek uitvoert. Accord bestrijdt dit. Nu NPS stelt dat het voor de uitkomst van de zaak niet uitmaakt of een clinicus deel uitmaakt van het vakmanteam, hetgeen het hof onderschrijft, kan dit onbesproken blijven.

4.2 De door EP 761 onder bescherming gestelde uitvinding moet worden gekwalificeerd als een zogenoemde selectie-uitvinding. De stof cinacalcet valt onder de in de stand van de techniek geopenbaarde klasse van calcimimetische verbindingen, te weten de fenylpropyl- $\alpha$ -fenethylalkylamine derivaten, zonder dat deze specifieke verbinding individueel was geopenbaard. De nieuwheid van cinacalcet staat niet ter discussie. De inventiviteit daarentegen wel.

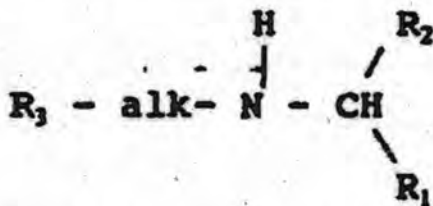
4.3 Een selectie-uitvinding dient, teneinde als inventief te kunnen worden aangemerkt, gebaseerd te zijn op een doelbewuste (niet arbitraire) keuze ('*purposive selection*') en mag

voorts op de aanvraagdatum voor de gemiddelde vakman niet voor de hand hebben gelegen. Over de inventiviteit van een selectie-uitvinding is in Part G, Chapter VII onder 12 van de Guidelines for Examination van het EOB (november 2019) onder meer het navolgende vermeld:

*The subject-matter of selection inventions differs from the closest prior art in that it represents selected sub-sets or sub-ranges. If this selection is connected to a particular technical effect, and if no hints exist leading the skilled person to the selection, then an inventive step is accepted (this technical effect occurring within the selected range may also be the same effect as attained with the broader known range, but to an unexpected degree). (...) For inventive step, it has to be considered whether the skilled person would have made the selection or would have chosen the overlapping range in the hope of solving the underlying technical problem or in expectation of some improvement or advantage. If the answer is negative, then the claimed matter involves an inventive step.*

4.4 Zowel EP 761 als US 827 (en de daaraan voorafgaande publicaties WO 959 en WO 373) zien op ‘Calcium receptor-active compounds’. Het verschil tussen de door EP 761 onder bescherming gestelde verbinding (in de oorspronkelijke aanvraag aangeduid als 22J) en de individueel geopenbaarde calcimimetische verbindingen geopenbaard in de stand van de techniek, is dat blijkens (de aanvraag van) EP 761 de calcimimetische activiteit van 22J (uitgedrukt in percentage activiteit in menselijke HEK-293 cellen) bij de laagst toegepaste concentratie van 3,3 ng/mL, bijna twee keer zo hoog is als de calcimimetische activiteit van de meest actieve verbinding uit de stand van de techniek, namelijk 45% voor 22J tegenover 24% voor NPS R-568.

4.5 Het hof is met NPS van oordeel dat de gemiddelde vakman gelet daarop, en hetgeen verder in de beschrijving van EP 761 is opgenomen, zal inzien dat het doel van het octrooi is een stof uit de bekende reeks, aangeduid met de Markush formule



(hierna: de Markush Formule), te selecteren die een aanmerkelijk betere calcimimetische activiteit heeft dan die in de stand van de techniek is geopenbaard voor de bekende verbindingen uit die reeks, en die geschikt is om als geneesmiddel te worden toegediend (dus therapeutisch werkzaam is). Accord heeft niet ter discussie gesteld dat de gemiddelde vakman, op basis van de in (de aanvraag van) EP 761 geopenbaarde data, zou aannemen dat cinacalcet uit de bekende reeks (onder het bereik van de Markush Formule vallende) stoffen is geselecteerd met het oog op de betere calcimimetische activiteit daarvan ten opzichte van die in de stand van de techniek voor die bekende reeks was geopenbaard (vgl. par. 3 pleitnota HB waarin Accord aanvoert dat de selectie van cinacalcet – alleen – is gebaseerd op de calcimimetische activiteit ervan; vgl. ook par. 37 pleitnota HB Accord). Dat de gemiddelde vakman die de aanvraag leest zou aannemen dat cinacalcet therapeutisch werkzaam is wordt evenmin door Accord bestreden (en zelfs juist verdedigd, ook door haar partij-deskundige John Dixon (‘Dixon’) in zijn eerste verklaring in voetnoot 1 in fine, zie ook par. 35 pleitnota eerste aanleg Accord).

4.6 Door Accord is wel bestreden dat, en beoordeeld dient derhalve te worden of, de calcimimetische activiteit van cinacalcet ten opzichte van de calcimimetische activiteit die is geopenbaard voor de uit de stand van de techniek bekende range waaruit cinacalcet is geselecteerd, in onverwachte mate (*'to an unexpected degree'*) een verbetering oplevert. Het standpunt van Accord bij pleidooi dat NPS de inventiviteit van cinacalcet niet op die grondslag zou hebben verdedigd moet worden verworpen, gelet op hetgeen NPS heeft aangevoerd, onder meer bij haar vierde grief in par. 7.33 MvG (*"NPS meent dat de aangetoonde calcimimetische activiteit van cinacalcet als zodanig al voldoende is om voor inventiviteit te zorgen"*) en de daaropvolgende paragrafen.

4.7 Partijen verschillen van mening over de vraag met welke verbinding(en) cinacalcet moet worden vergeleken om vast stellen of is voldaan aan het vereiste van de onverwachte mate van verbetering ten opzichte van de stand van de techniek, ofwel, indien de *'problem solution approach'* wordt toegepast, welke verbinding(en) kan (of kunnen) worden aangemerkt als de meest nabije stand van de techniek (*'closest prior art'*). Het hof oordeelt daarover als volgt.

4.8 Blijkens de tot de stand van de techniek behorende octrooischriften WO 373, WO 959 en US 827, dient een verbinding voor gebruik in een farmaceutische samenstelling voor de behandeling van aandoeningen gekenmerkt door abnormale bot- en mineraalhomeostase, een  $EC_{50}$  waarde te hebben van 5  $\mu\text{M}$  of minder. In die documenten worden diverse verbindingen geopenbaard, waarvan is vermeld dat de calcimimetische activiteit daarvan is onderzocht. WO 373, WO 959 en US 827 bevatten een (met uitzondering van de vermelde  $EC_{50}$  waarde van NPS R-568) overeenstemmende Tabel 6, waarin de  $EC_{50}$  waarde van diverse verbindingen is weergegeven. Uit die tabel blijkt dat de onderzochte verbinding NPS R-568 een  $EC_{50}$  waarde heeft van 0,78  $\mu\text{M}$  (in WO 373) of 0,60  $\mu\text{M}$  (in WO 959 en US 827) en de verbinding NPS R-467 een  $EC_{50}$  waarde van 2  $\mu\text{M}$ . Alle overige in die tabel genoemde verbindingen hebben een  $EC_{50}$  waarde boven de 5  $\mu\text{M}$  (in een range van 6 tot 150  $\mu\text{M}$  of inactief).

In WO 373 en WO 959 is vermeld: *"Fig. 36 provides a second example of a series of molecules which were screened to determine useful molecules of this invention. These molecules were generally derived from fendiline and tested to determine their respective  $EC_{50}$ 's. (...) The most active compounds tested to date are the novel compounds designated NPS 467 and NPS 568 which have  $EC_{50}$  values of less than 5  $\mu\text{M}$ ."* In WO 373 en WO 959 wordt NPS R-568 beschreven als *'lead compound'*.

Van de meer dan 500 verbindingen weergegeven in figuur 36 van US 827 worden er (naast de reeds bekende NPS R-467 en NPS R-568) twaalf als *'preferred compound'* aangemerkt en van 10 daarvan wordt opgemerkt dat die een  $EC_{50}$  waarde hebben van minder dan 5  $\mu\text{M}$ : *"The most active compounds tested to date are the novel compounds designated NPS R-467 and NPS R-568, and compounds 8J, 8U, 9R, 11X, 12U, 12V, 12Z, 14U, 16M, and 16P which have  $EC_{50}$  values of less than 5  $\mu\text{M}$ ."* NPS R-568 wordt in US 827 beschreven als *"at present the lead calcimimetic compound with selective activity at the parathyroid cell  $\text{Ca}^{2+}$  receptor"*.

4.9 Naar het oordeel van het hof zou de gemiddelde vakman op de aanvraagdatum uit de octrooipublicaties WO 373, WO 959 en US 827 begrijpen dat de binnen het bereik van de Markush Formule vallende verbindingen zeker niet allemaal calcimimetische activiteit hebben, laat staan de voor een geneesmiddel minimaal vereist geachte activiteit (dat wil zeggen een  $EC_{50}$  waarde van 5  $\mu\text{M}$  of minder); uit US 827 valt af te leiden dat dit laatste

slechts bij 10 van de meer dan 500 geteste verbindingen het geval was. De gemiddelde vakman zal belang hechten aan de daadwerkelijke onderzoeksresultaten. Algemene zinsneden zoals (in WO 373 en WO 959): “*In preferred embodiments, the molecule has an EC<sub>50</sub> of less than or equal to 5 μM*” of (in US 827) “*Molecules which mimic the activity of extracellular Ca<sup>2+</sup> have an EC<sub>50</sub> of less than or equal to 5 μM*” zal hij in het licht van die resultaten dan ook zo begrijpen dat daarmee tot uitdrukking wordt gebracht dat een stof, om voldoende calcimimetische activiteit te hebben voor gebruik in een geneesmiddel, een EC<sub>50</sub> waarde dient te hebben van 5 μM of minder. Hij zou daaruit, anders dan door Accord onder verwijzing naar hetgeen daarover door haar partij-deskundige Dixon is verklaard (par. 11-14 van zijn eerste verklaring), niet begrijpen dat alle binnen het bereik van de Markush Formule vallende verbindingen daadwerkelijk calcimimetische activiteit hebben en al helemaal niet dat deze steeds een EC<sub>50</sub> waarde hebben van 5 μM of minder. Evenmin kan als juist worden aanvaard de op dat standpunt gebaseerde stelling van Accord dat de calcimimetische activiteit van cinacalcet “in lijn is met wat de stand van de techniek al had geopenbaard over de bekende groep calcimimetica waartoe cinacalcet behoort” en daarom inventiviteit zou ontberen. De omstandigheid dat alle in WO 697 genoemde stoffen wel een EC<sub>50</sub> waarde van 5 μM of minder hebben, waarnaar Accord heeft verwezen, maakt dat niet anders, omdat WO 697 niet behoort tot de stand van de techniek en daarom buiten beschouwing moet blijven.

4.10 Tevens zou naar het oordeel van het hof de gemiddelde vakman op de aanvraagdatum uit genoemde octrooipublicaties afleiden dat de verbinding met de veruit beste calcimimetische activiteit de verbinding aangeduid met NPS R-568 is. Nu daarin wel is vermeld dat (vele) andere verbindingen op calcimimetische activiteit zijn getest, maar daarvan geen specifieke EC<sub>50</sub> waarden zijn gegeven – met uitzondering van de verbindingen in tabel 6 van WO 373, WO 959 en US 827, met waarden (ver) boven de 5 μM – heeft de gemiddelde vakman geen reden om aan te nemen dat die andere individueel geopenbaarde verbindingen, inclusief die in US 827 zijn aangeduid als 8J, 8U, 9R, 11X, 12U, 12V, 12Z, 14U, 16M, en 16P, een betere calcimimetische activiteit zouden hebben dan NPS R-568. Dat geldt temeer omdat NPS R-568 in de stand van de techniek nadrukkelijk is aangeduid als de “*lead calcimimetic compound*”.

4.11 Naar het oordeel van het hof zal gelet op het voorgaande de gemiddelde vakman, gesteld voor het doel om uit de bekende reeks, dat wil zeggen uit de binnen het bereik van de Markush Formule vallende verbindingen, een verbinding te selecteren die een in onverwachte mate betere calcimimetische activiteit heeft dan die in de stand van de techniek voor die reeks is geopenbaard, de verbinding NPS R-568 als referentiepunt nemen ten opzichte waarvan die verbetering dient te worden bereikt; bij toepassing van de *problem solution approach* dient de verbinding NPS R-568 te worden aangemerkt als de meest nabije stand van de techniek. Zoals hiervoor vermeld wordt deze verbinding in de stand van de techniek immers aangemerkt als de ‘*lead calcimimetic compound*’ waarvoor, van alle reeds uit de stand van de techniek bekende verbindingen, de laagste EC<sub>50</sub> waarde, namelijk van 0,60 μM, is geopenbaard. Bovendien leert US 827 de gemiddelde vakman dat de calcimimetische activiteit van een verbinding in menselijke parathyreoïde cellen lager kan zijn dan in die van runderen. In US 827 is geopenbaard dat in menselijke parathyreoïde cellen NPS R-568 nog altijd een EC<sub>50</sub> waarde heeft van ruim onder de 5 μM, namelijk 3 μM. Daarentegen bedraagt de EC<sub>50</sub> waarde van NPS R-467 (met de een na laagste geopenbaarde EC<sub>50</sub> waarde van 2 μM in parathyreoïde cellen van runderen, vgl. tabel 6 in US 827) in menselijke parathyreoïde cellen 20 μM en stijgt zij daarmee ruim uit boven de maximaal aanvaardbaar geachte waarde van 5 μM. Daarmee is NPS R-568 ook het meest veelbelovend voor gebruik in een geneesmiddel voor humaan gebruik.

4.12 Omdat, zoals hiervoor in r.o. 4.10 overwogen, de gemiddelde vakman geen reden heeft om aan te nemen dat andere in de stand van de techniek individueel geopenbaarde stoffen dan NPS R-568 een betere – of zelfs maar vergelijkbare – calcimimetische activiteit zouden hebben, zijn deze naar het oordeel van het hof niet als (alternatief) realistisch uitgangspunt aan te merken. Een uitgangspunt is eerst *realistisch* indien het door de gemiddelde vakman, in aanmerking genomen zijn algemene vakkennis en de stand van de techniek, op de aanvraagdatum daadwerkelijk als een goed uitgangspunt voor zijn onderzoek zou worden beschouwd (vgl. T 870/96: “*as closest prior art a 'bridgehead' should be selected, which said skilled person would have realistically taken under the 'circumstances' of the claimed invention*”). Slechts indien hij meerdere *gelijkwaardige* uitgangspunten zou hebben (dus als er meer verbindingen kunnen worden aangemerkt als meest nabije stand van de techniek), zal de uitvinding inventief moeten zijn uitgaand van ieder van die gelijkwaardige realistische uitgangspunten (vgl. de TKB in T 824/05: “*... situation of two alternative starting points equally suitable for the assessment of inventive step*”). Zoals volgt uit het voorgaande doet die situatie zich hier niet voor. NPS R-568 is de meest actieve verbinding uit de stand van de techniek en zal daarmee door de gemiddelde vakman als een beter uitgangspunt worden beschouwd dan NPS R-646 – waarvan alleen bekend is dat de EC<sub>50</sub> waarde daarvan onder de 5 µM ligt – en dan 13S en 18N. Van deze laatste twee verbindingen waren op de aanvraagdatum helemaal geen activiteitsgegevens bekend en de gemiddelde vakman zou daarvan aannemen dat deze zelfs een hogere EC<sub>50</sub> waarde hebben dan 5 µM, omdat ze niet voorkomen in de in US 827 opgenomen opsomming van de meest actieve van de tot dan toe geteste verbindingen met EC<sub>50</sub> waardes onder de 5 µM. Geen van deze stoffen is daarom een aan NPS R-568 gelijkwaardig uitgangspunt, zoals door Accord betoogd. Daaraan kan niet afdoen dat de structuur daarvan meer dan die van NPS R-568 zou overeenkomen met de structuur van cinacalcet.

4.13 Het hof merkt daarbij verder op dat het door Accord ingenomen standpunt, dat indien de *problem-solution approach* niet zou worden toegepast, de inventiviteit zou moeten worden beoordeeld door de calcimimetische activiteit van cinacalcet te vergelijken met die van alle binnen het bereik van de Markush Formule vallende verbindingen – ongeacht of deze op de aanvraagdatum al individueel waren geopenbaard en ongeacht of de specifieke calcimimetische activiteit daarvan op de aanvraagdatum reeds bekend was – (vgl. par. 36 pleitnota HB Accord), niet als juist kan worden aanvaard. Het gaat er bij de beoordeling van de inventiviteit van een (selectie-)uitvinding immers om vast te stellen of er op de aanvraagdatum sprake is van een niet voor de hand liggende bijdrage aan de stand van de techniek. Op de aanvraagdatum nog niet individueel geopenbaarde verbindingen en eerst daarna bekend geworden activiteitsgegevens behoren niet tot de stand van techniek, zodat deze bij de inventiviteitsbeoordeling niet in aanmerking mogen worden genomen.

4.14 Uit het voorgaande volgt dat het standpunt van Accord dat cinacalcet niet inventief zou zijn omdat het geen (in onverwachte mate) betere calcimimetische activiteit heeft dan NPS R-646 /12Z, moet worden verworpen. Over de calcimimetische activiteit van NPS R-646 is in de stand van de techniek op de aanvraagdatum slechts vermeld dat de EC<sub>50</sub> waarde lager is dan 5µM. De specifieke EC<sub>50</sub> waarde van deze verbinding was niet geopenbaard en om de redenen uiteengezet in r.o. 4.10 zou de gemiddelde vakman er op de aanvraagdatum van uitgaan dat deze verbinding niet potenter was dan NPS R-568. De werkelijke (betere) calcimimetische activiteit van NPS R-646 is eerst in WO 697 geopenbaard en derhalve geen onderdeel van de stand van de techniek voor EP 761, zodat deze bij de beoordeling van de inventiviteit van cinacalcet buiten beschouwing dient te blijven. Dit geldt ook voor de pas na

de aanvraagdatum bekend geworden activiteitsgegevens van andere in de stand van de techniek individueel geopenbaarde verbindingen, zoals 13S.

4.15 Evenmin is gelet op het voorgaande ter zake dienend dat de calcimimetische activiteit van cinacalcet niet verrassend is, gelet op die van andere tot de bekende reeks behorende (binnen het bereik van de Markush Formule vallende) verbindingen, zoals door Accord aangevoerd onder verwijzing naar tabel 1.a uit WO 697. Daarin zijn naast cinacalcet vele andere verbindingen genoemd die een, in vergelijking met cinacalcet, betere of vergelijkbare calcimimetische activiteit hebben. Zoals in r.o. 4.13 uiteengezet dient cinacalcet, om als inventief te kunnen worden aangemerkt, namelijk in onverwachte mate over calcimimetische activiteit te beschikken in vergelijking met de calcimimetische activiteit die op de aanvraagdatum *in de stand van de techniek* is geopenbaard voor de reeks waaruit cinacalcet is geselecteerd. WO 697, de aanvraag van EP 761, behoort echter niet tot de stand van de techniek voor EP 761, zodat de voor het eerst in tabel 1.a van WO 697 geopenbaarde activiteitsgegevens niet aan de inventiviteit van cinacalcet kunnen afdoen. Daarbij merkt het hof op dat het feit dat de keuze voor cinacalcet uit de in WO 697 individueel geopenbaarde en op calcimimetische activiteit onderzochte verbindingen een willekeurige zou zijn, er niet aan afdoet dat cinacalcet wel een doelbewuste keuze is uit de bekende (onder het bereik van de Markush Formule vallende) reeks, gelet op de verbeterde calcimimetische activiteit van cinacalcet ten opzichte van die *in de stand van de techniek* voor de bekende reeks was geopenbaard (vgl. r.o. 4.5 hiervoor).

4.16 Cinacalcet verschilt van NPS R-568 in de structuur, namelijk de keuzes op de posities R<sub>2</sub> en R<sub>3</sub>. Het technisch effect daarvan is een aanmerkelijk betere calcimimetische activiteit. Accord heeft niet aangevoerd dat de gemiddelde vakman op grond van de aanvraag van EP 761 niet plausibel zou achten dat cinacalcet daadwerkelijk aanmerkelijk actiever is dan de meest actieve verbinding uit de stand van de techniek, NPS R-568. Haar deskundige Dixon heeft integendeel juist verklaard (par. 17 van zijn eerste verklaring) dat uit de oorspronkelijke aanvraag van EP 761 blijkt dat cinacalcet betere calcimimetische activiteit heeft dan NPS R-568. Dat in aanmerking genomen, kunnen voor de beoordeling van de onverwachte mate van verbetering van de calcimimetische activiteit van cinacalcet ten opzichte van die in de stand van de techniek voor de bekende reeks is geopenbaard, niet alleen de data geopenbaard in 'Table 1' uit de aanvraag van EP 761 (*in vitro* activiteit gemeten in cellen van menselijke oorsprong; zie r.o. 2.13 hiervoor) in aanmerking worden genomen, maar tevens de tijdens de verleningsprocedure door NPS aangeleverde data (van *in vivo* onderzoek). Uit die laatste data blijkt dat de EC<sub>50</sub> waarde van cinacalcet, daar nog aangeduid als 22J, ruim drie keer zo laag is als die van NPS R-568, namelijk 49 nM tegenover 154 nM (zie r.o. 2.39 hiervoor). Accord, op wie ter zake de stelplicht en de bewijslast rust, heeft niet voldoende onderbouwd gesteld dat een calcimimetische activiteit in de – voor gebruik in een geneesmiddel meest relevante – laagste concentratie (van 3,3 ng/mL) die drie keer hoger is dan die op de aanvraagdatum in de stand van de techniek is geopenbaard voor de toen meest actieve verbinding NPS R-568, niet zou kunnen worden aangemerkt als een verbetering in verrassende mate. Er is dus vanuit te gaan dat cinacalcet in onverwachte mate over betere calcimimetische activiteit beschikt. Bij die stand van zaken kan het antwoord op de vraag of NPS zich (ook) kan beroepen op (na de aanvraag verstrekte gegevens met betrekking tot) verbeterde toxiciteit en biobeschikbaarheid van cinacalcet in het midden blijven.

4.17 Volgens Accord zou EP 761 niettemin inventiviteit ontberen omdat de selectie van cinacalcet voor de hand zou hebben gelegen. Zij heeft daartoe aangevoerd dat het voor de

gemiddelde vakman op de aanvraagdatum voor de hand lag dat cinacalcet gunstige calcimimetische activiteit zou hebben, omdat dit voor de binnen het bereik van de Markush Formule vallende verbindingen in de stand van de techniek al was geopenbaard. In de passage "*Those in the art, by reviewing this series of molecules, can determine other suitable derivatives which can be tested in the invention. These examples demonstrate the general design and screening process useful in this invention, and indicate that additional compounds and natural product libraries can be screened as desired by those in the art to determine other useful lead molecules or novel molecules of this invention.*" uit WO 373, WO 959 en US 827 (zie r.o. 2.26 en 2.35 hiervoor), zou de gemiddelde vakman volgens Accord een aanwijzing ('pointer') vinden om verdere verbindingen te synthetiseren en op activiteit te screenen. Daarbij zou hij een 'try and see' houding aannemen en routinematig verbindingen synthetiseren en testen en aldus zonder inventieve arbeid tot cinacalcet komen.

4.18 Dat standpunt wordt verworpen. Van een 'try and see'-situatie kan alleen sprake zijn indien de gemiddelde vakman gelet op de stand van de techniek duidelijk een bepaalde (groep) verbinding(en) voor ogen heeft en zonder bovenmatige inspanning ('undue burden') door middel van routinematig testen kan vaststellen of deze het gewenste technisch effect heeft/hebben. Zoals hiervoor in r.o. 4.9 reeds overwogen, acht het hof het standpunt van Accord, dat de gemiddelde vakman zou verwachten dat iedere binnen het bereik van de Markush Formule, althans de voorkeursgroep daarbinnen, vallende verbinding een  $EC_{50}$  waarde van minder dan  $5\mu M$  zou hebben, onjuist. Aanwijzingen uit de stand van de techniek dat er verbindingen zijn die aanmerkelijk actiever zijn dan NPS R-568 ontbreken. De enkele vermelding in de stand van de techniek dat "*most preferably the molecule is either a calcimimetic or calcilytic having an  $EC_{50}$  or  $IC_{50}$  at a  $Ca^{2+}$  receptor of less than or equal to  $5\mu M$ , and even more preferably less than or equal to  $1\mu M$ ,  $100\text{ nmolar}$ ,  $10\text{ nmolar}$ , or  $1\text{ nmolar}$ . Such lower  $EC_{50}$ 's or  $IC_{50}$ 's are advantageous since they allow lower concentrations of molecules to be used in vivo or in vitro for therapy or diagnosis*" zal de gemiddelde vakman begrijpen als een loutere bevestiging van het feit dat een lage  $EC_{50}$  waarde 'wenselijk' is. Dat hij ook daadwerkelijk stoffen met een dergelijke 'even more preferably' lage  $EC_{50}$  waarde zal vinden zou hij daaruit niet afleiden. Het aantal stoffen dat binnen het bereik van de Markush Formule valt is bovendien zeer omvangrijk, zelfs indien teruggebracht tot de voorkeursverbindingen. De door Accord als 'gelimiteerd' aangeduide, onder conclusie 101 van WO 373 en WO 959 vallende, voorkeursgroep omvat naar onbestreden stelling van NPS rond de 900 miljoen mogelijke verbindingen. Ook in aanmerking genomen de daarop door de gemiddelde vakman aangebrachte beperkingen in verband met de nagestreefde typische eigenschappen van geneesmiddelen (zoals oplosbaarheid en moleculair gewicht) gaat het naar onbestreden stelling van NPS nog altijd om ten minste vele honderdduizenden mogelijke verbindingen. Naar het oordeel van het hof zou onder die omstandigheden (te weten (i) geen (redelijke) verwachting dat een onderzoek een aanmerkelijk actievere verbinding oplevert en (ii) de hoeveelheid te testen verbindingen) de door Accord aangehaalde (in r.o. 4.17 geciteerde) passage de gemiddelde vakman onvoldoende aansporing ('incentive') geven om alle mogelijke verbindingen te gaan testen. Het standpunt van Accord dat de gemiddelde vakman door routinematig te testen zonder bovenmatige inspanningen (ook) tot cinacalcet zou komen, moet daarom worden verworpen.

4.19 Aangezien, zoals uit het voorgaande volgt en anders dan Accord aanvoert, de gemiddelde vakman niet voor alle binnen het bereik van de Markush Formule vallende verbindingen, of in elk geval van alle voorkeursgroepen daaruit, de verwachting zou hebben dat hij daarmee zijn doel bereikt c.q. zijn probleem oplost, door een verbinding met een in onverwachte mate betere calcimimetische activiteit dan NPS R-568 te vinden, kan cinacalcet



ook niet worden aangemerkt als slechts een van de willekeurige varianten uit die bekende reeks die allemaal evenzeer voor de hand liggen.

4.20 Accord verder heeft ook niet voldoende aannemelijk gemaakt dat de gemiddelde vakman, anders dan door routinematig te testen, zonder inventieve arbeid tot de combinatie van groepen *zou* komen die in combinatie de verbinding cinacalcet opleveren, te weten:

- op R<sub>1</sub>: CH<sub>3</sub> (methylgroep);
- op R<sub>2</sub>: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub> (1-naftylgroep);
- op R<sub>3</sub>: CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3-trifluoromethyl meta-gesubstitueerde fenylgroep);
- Alk: CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> (n-propyleengroep).

Daartoe is vereist dat in de stand van de techniek een aanwijzing ('*pointer*') is te vinden die de gemiddelde vakman ertoe aanzet met een redelijke verwachting van succes de oplossing in de richting van cinacalcet te zoeken. Accord heeft niet gewezen op aanwijzingen uit de stand van de techniek die wijzen in de richting van deze specifieke groepen op de posities R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> en Alk. De algemene aansporing "*to determine other useful lead molecules or novel molecules of this invention*" is daarvoor te algemeen. Evenmin heeft Accord gesteld dat er op de indieningsdatum uit de stand van de techniek een structuur-activiteitsrelatie bekend was op grond waarvan de calcimimetische activiteit van de binnen de Markush Formule vallende verbindingen door de gemiddelde vakman kon worden voorspeld.

4.21 Dat de structuur van cinacalcet (met een naftyl-groep op R<sub>2</sub> en een meta-gesubstitueerde fenyl-groep op R<sub>3</sub>) niet bijzonder *zou* zijn voor de al geopenbaarde klasse, zoals Accord heeft aangevoerd, maar door NPS is bestreden, betekent – ook in aanmerking genomen de vele mogelijkheden waaruit de gemiddelde vakman kon kiezen – nog niet dat de gemiddelde vakman zonder inventieve arbeid tot specifiek cinacalcet *zou* komen. Ook dat de voor cinacalcet gemaakte keuzes gemaakt op R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> en Alk ieder *afzonderlijk* ook voorkomen bij een of meer (van de talrijke) geopenbaarde geprefereerde verbindingen uit de stand van de techniek, is onvoldoende om aan te nemen dat de gemiddelde vakman zonder inventieve arbeid, gelet ook op de vele, vaak ook veelvuldiger voorkomende, keuzes voor andere substituenten die op R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> en Alk voor geprefereerde verbindingen zijn gemaakt, precies tot de tot cinacalcet leidende *combinatie* zou komen.

4.22 Ten slotte heeft Accord aangevoerd, onder verwijzing naar de voorafgaand aan pleidooi overgelegde tweede verklaring van Dixon (par. 10 en 11), dat de voor cinacalcet gemaakte keuze voor de substituenten en hun locatie (meta-, ortho- of parapositie) de voorkeur zou hebben van de medisch scheikundige vanwege hun inherente eigenschappen. Voor zover dit al niet een te laat en in strijd met de twee-conclusieregel aangevoerd nieuw standpunt betreft, moet daaraan voorbij gegaan worden, nu daarvoor iedere onderbouwing ontbreekt (bijvoorbeeld in de vorm van overlegging van passages uit handboeken of wetenschappelijke publicaties waaruit een en ander blijkt) en de juistheid van de verklaring van Dixon door NPS nadrukkelijk is betwist. Ten overvloede merkt het hof daarbij op dat ook overigens uit de verklaring van Dixon niet volgt dat de gemiddelde vakman, in aanmerking genomen de voorkeur die in WO 373, WO 959 en US 827 wordt geopenbaard voor de substituenten en hun locatie op R<sub>3</sub>, waaronder meta-gesubstitueerd trifluoromethyl niet valt, gelet op de vele mogelijkheden die wel onder die voorkeursgroep vallen, zonder inventieve arbeid tot cinacalcet zou komen.

4.23 Bij deze stand van zaken is het niet nodig nader in te gaan op de stellingen van NPS die erop neerkomen dat de structuur van cinacalcet (met een naftyl-groep (en niet een fenyl-groep) op R<sub>2</sub> en een meta- (en niet ortho-) gesubstitueerde fenyl-groep op R<sub>3</sub>) gelet op

hetgeen in de stand van de techniek is geopenbaard wel bijzonder zou zijn en dat de stand van de techniek zou wijzen van de voor cinacalcet specifieke combinatie van keuzes op Alk, R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub> en de (ortho-, meta- of para-)locatie van de substituenten.

4.24 Uit het voorgaande volgt dat de selectie van cinacalcet uit de bekende reeks op de aanvraagdatum voor de gemiddelde vakman uitgaande van NPS R-568 niet voor de hand lag en dat deze verbinding in onverwachte mate verbeterde calcimimetische activiteit vertoont ten opzichte van de activiteit die voor de reeks bekend was uit de stand van de techniek.

4.25 Het hof merkt ten overvloede op dat het oordeel over de inventiviteit van cinacalcet hetzelfde zou zijn indien zou worden uitgegaan van NPS R-646, 18N of 13S als meest nabije stand van de techniek, zoals door Accord voorgestaan. Ook dan immers dient beoordeeld te worden of de calcimimetische activiteit van cinacalcet in onverwachte mate is verbeterd ten opzichte van die voor de reeks waaruit cinacalcet is geselecteerd in de stand van de techniek is geopenbaard. Omdat NPS R-568 op de aanvraagdatum als meest actieve stof was geopenbaard en de gemiddelde vakman zou aannemen dat NPS R-646, 18N of 13S geen betere activiteit zouden hebben (zie r.o. 4.10), zou ook indien van die verbindingen zou worden uitgegaan, de van NPS R-568 bekende activiteit het referentiekader vormen voor beoordeling van de verbetering in onverwachte mate, en geldt mutatis mutandis ook dan hetgeen in r.o. 4.16 is overwogen. Voorts heeft Accord ook uitgaande van NPS R-646, 18N of 13S niet voldoende aannemelijk gemaakt dat de gemiddelde vakman zonder inventieve arbeid tot de combinatie van groepen zou komen die in combinatie de verbinding cinacalcet opleveren, waarbij hetgeen in r.o. 4.17 - 4.23 is overwogen gelijkelijk van toepassing is. Hieruit volgt ook dat het door Accord gedane bewijsaanbod omtrent hetgeen de partijdeskundige van NPS over de geschiktheid van NPS R-646 als reëel uitgangspunt in de Spaanse procedure zou hebben verklaard (waarover NPS een andere lezing heeft) niet ter zake dienend is en reeds daarom wordt gepasseerd.

4.26 De slotsom is dat conclusie 1 van EP 761 inventief moet worden geacht. De volgcconclusies van EP 761, die zien op een farmaceutische samenstelling met cinacalcet en het gebruik van cinacalcet als geneesmiddel voor de behandeling van diverse aandoeningen, ontlenen hun inventiviteit reeds aan de inventiviteit van cinacalcet. Dit leidt tot de slotsom dat de inventiviteitsaanval van Accord niet slaagt en haar vorderingen tot vernietiging van het Nederlandse deel van EP 761 en nietigverklaring van het daarop gebaseerde ABC alsnog afgewezen moeten worden. Het bestreden vonnis zal daarom worden vernietigd. De grieven van NPS, die in zoverre slagen, behoeven geen afzonderlijke behandeling. De vordering van NPS tot terugbetaling van hetgeen zij ter voldoening aan het bestreden vonnis aan Accord heeft voldaan heeft Accord niet afzonderlijke bestreden en is daarom toewijsbaar.

4.27 Bij de behandeling van de incidentele grief van Accord heeft zij geen belang, nu zij als de in het ongelijk gestelde partij zal worden veroordeeld in de proceskosten in beide instanties. De redelijkheid en evenredigheid van de door NPS in eerste aanleg begrote kosten ter hoogte van € 242.426,- (\$ 282.546,86 tegen de geldende wisselkoers op de datum van de specificatie) is door Accord niet bestreden. In tegendeel, zij heeft aangevoerd dat dit bedrag de redelijkheid van het door haar zelf gevorderde bedrag ondersteunt. Bij die stand van zaken ziet het hof geen aanleiding voor ambtshalve matiging. Voor de proceskosten in hoger beroep zijn partijen overeengekomen dat deze € 200.000,- bedragen voor het principaal appel (de kosten van het incidenteel appel begroten partijen op nihil), zodat dit bedrag zal worden toegewezen.

**5. Beslissing**

Het hof:

In principaal en incidenteel appel:

vernietigt het bestreden vonnis en alsnog recht doende;

5.1 wijst de vorderingen van Accord af;

5.2 veroordeelt Accord tot vergoeding van de proceskosten van NPS in beide instanties, te begroten op een bedrag van € 242.426,- in eerste aanleg en € 200.000,- in hoger beroep;

5.3 veroordeelt Accord tot terugbetaling aan NPS van hetgeen NPS ter voldoening aan het bestreden vonnis aan Accord heeft voldaan;

5.4 verklaart de hiervoor uitgesproken veroordelingen uitvoerbaar bij voorraad;

5.5 wijst het meer of anders gevorderde af.

Dit arrest is gewezen door mrs. R. Kalden, P.H. Blok en H.M.H. Speyart van Woerden en in het openbaar uitgesproken door mr. J.E.H.M. Pinckaers, rolraadsheer, ter openbare terechtzitting van 18 augustus 2020 in aanwezigheid van de griffier.

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

A.-J. Bisschop