

## RECHTBANK DEN HAAG

Team handel

zaaknummer / rolnummer: C/09/625472 / HA ZA 22-183

### Vonnis van 23 november 2022

in de zaak van

de vennootschap naar vreemd recht

**SANDOZ AG,**

te Basel, Zwitserland,

eiseres,

advocaat mr. O.P. Swens te Amsterdam,

tegen

de vennootschap naar vreemd recht

**ASTELLAS PHARMA INC.,**

te Tokyo, Japan,

gedaagde,

advocaat mr. F.W.E. Eijsvogels te Amsterdam.

Partijen zullen hierna respectievelijk Sandoz en Astellas worden genoemd. De zaak is voor Sandoz behandeld door mr. Swens voornoemd, mrs. B.B. van der Wansem en N.D. Brouwer (advocaten te Amsterdam) en mr. ir. D.E. Hesselink (octrooigemachtigde). Voor Astellas is de zaak behandeld door mr. Eijsvogels voornoemd, mr. ir. T.M. Blomme (advocaat te Amsterdam) en dr. J.H.J. Den Hartog (octrooigemachtigde).

### 1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 30 juni 2021 waarbij verlof is verleend te dagvaarden volgens de regeling voor de versnelde bodemprocedure in octrooizaken;
- de op 21 juli 2021 betekende dagvaarding;
- de akte houdende overlegging producties EP01 tot en met EP55;
- de conclusie van antwoord met producties GP01 tot en met GP12;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties EP56 tot en met EP59;
- de akte houdende overlegging nadere producties GP13 tot en met GP15;
- de akte houdende overlegging reactieve producties EP60 en EP61;
- de akte houdende overlegging reactieve producties GP16 tot en met GP18;
- de door partijen op 6 oktober 2022 om 09:00 uur ingediende schriftelijke pleitnotities; en
- de schriftelijke reactie op de pleitnota van Sandoz, ingediend op 6 oktober 2022 om 16:00 uur door Astellas.

1.2. Op 7 oktober 2022 heeft de mondelinge behandeling plaatsgevonden.

1.3. Ten slotte is vonnis bepaald op heden.

## 2. De feiten

### Partijen

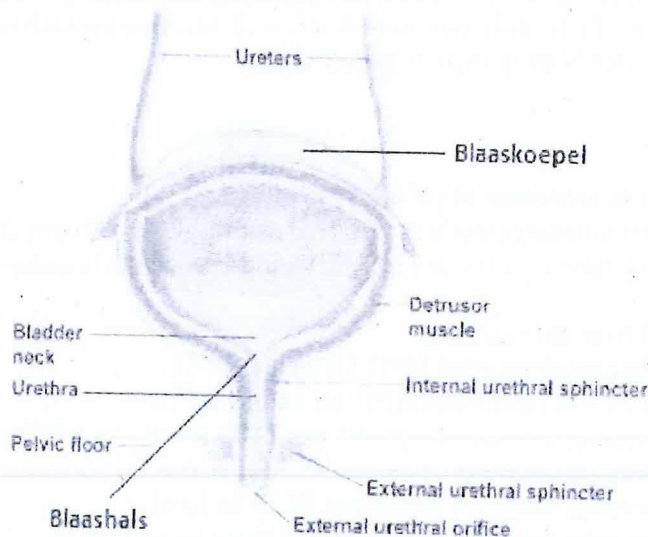
2.1. Sandoz maakt deel uit van de Novartis Group, een wereldwijd farmaceutisch bedrijf dat zich bezighoudt met de productie, distributie en verhandeling van farmaceutische producten.

2.2. Astellas, rechtsopvolger van Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd., is een Japans farmaceutisch bedrijf dat zich bezighoudt met het onderzoek naar en de ontwikkeling en verhandeling van innovatieve farmaceutische producten.

### Technische achtergrond

#### *de (werking van de) blaas*

2.3. De urineblaas maakt samen met de urinebuis deel uit van de lagere urinewegen, die betrokken zijn bij het opslaan en uitscheiden van urine. Het is een elastisch orgaan met als functie het verzamelen en opslaan van urine uit de nieren en het lozen van urine (ook wel mictie genoemd). De blaas, hieronder afgebeeld, is opgebouwd uit spierweefsel, bindweefsel en zenuwbanen en bestaat uit twee delen: de blaaskoepel, waarin de urine wordt opgeslagen en die uit gladde spieren bestaat (en dus flexibel is), en de blaashals, waar zich de uitgang naar de urinebuis bevindt. De gladde spier van de blaaskoepel wordt ook wel de detrusor of detrusorspier genoemd.



2.4. De urinebuis (urethra) is het kanaal waardoor de urine stroomt tijdens de urinelozing. Het actieve mechanisme van de urethrale sluitspier, waardoor urine niet rechtstreeks vanuit de blaas in de urinebuis terecht komt, wordt gevormd door gladde spieren (de interne sfincter) en dwarsgestreepte spieren (de externe sfincter). In een normale

---

situatie (dat wil zeggen: in de urine opslagfase) zijn zowel de interne als externe sfincter aangespannen.

2.5. Gladde spieren, zoals in de blaaskoepel en de interne sfincter, kunnen niet bewust worden aangestuurd, maar worden gereguleerd door het autonome zenuwstelsel door middel van het vrijlaten van neurotransmitters. Dwarsgestreepte spieren, zoals de externe sfincter, kunnen wel bewust worden aangestuurd, hetgeen gebeurt via het centraal zenuwstelsel.

2.6. De blaas kan zich in twee toestanden bevinden: de opslagfase en de ledigingsfase (ook wel micturitie of mictiefase genoemd). Om urineopslag mogelijk te maken moet de druk in de blaas laag blijven, terwijl de druk in de urinebuis hoger moet zijn om een afsluitmechanisme in stand te houden. Dit wordt onder meer bereikt door actieve ontspanning van de detrusorspier, waardoor de blaaswand kan uitrekken en de blaas zich kan vullen. Tegelijkertijd zijn de interne en externe sfincter en de bekkenbodem aangespannen. Ontspanning van de detrusorspier en aanspanning van de interne sfincter worden geregeld door het autonome zenuwstelsel die de neurotransmitter noradrenaline vrijgeeft. Noradrenaline is een niet-selectieve agonist, dat wil zeggen dat deze neurotransmitter zich aan elk type adrenoreceptor kan binden (niet-selectief) en een reactie kan uitlokken (agonistische werking). Noradrenaline bindt aan de  $\beta_3$ -adrenoreceptoren (hierna:  $\beta_3$ -AR) die zich bevinden in de gladde spieren van de blaaswand (de detrusorspier), waardoor deze ontspant. Ook bindt noradrenaline zich aan  $\alpha_1$ -adrenoreceptoren die zich bevinden op de gladde spier van de urinebuis (de interne sfincter), waardoor deze samentrekt.

2.7. Wanneer de hoeveelheid urine in de blaas boven een bepaald volume uitkomt, doet zich een gevoel van aandrang (of urgentie, een plasgevoel) voor. Om het urineren tijdens de ledigingsfase te vergemakkelijken, moet het drukverschil tussen de blaas en de urinebuis worden omgekeerd. Dit wordt bereikt door, enerzijds, samentrekking (aanspanning) van de detrusorspier, waardoor de interne druk in de blaas stijgt, en, anderzijds, de interne en externe sfincter gelijktijdig te ontspannen, waardoor de druk in de urinebuis daalt. Daartoe geeft het autonome zenuwstelsel acetylcholine af in de blaas, waar het bindt aan de M3 muscarine-receptoren op de detrusorspier, hetgeen contractie van de detrusor opwekt. Aangenomen wordt dat de ontspanning van de urinebuis wordt bevorderd door het vrijkomen van stikstofmonoxide door de parasympathische zenuwen en de afwezigheid van noradrenaline, waardoor de interne sfincter niet samentrekt.

#### *overactieve blaas*

2.8. Wanneer de blaas niet naar behoren functioneert, kunnen blaasproblemen ontstaan. Functionele stoornissen van de lagere urinewegen kunnen grofweg worden onderverdeeld in opslagstoornissen en ledigingsstoornissen. De meest voorkomende opslagstoornis is het overactieve blaassyndroom.

2.9. Het overactieve blaassyndroom (hierna: OAB) is een zogenaamd symptomensyndroom dat wijst op disfunctie van de lagere urinewegen, meer in het bijzonder op een overactieve (samentrekkende) detrusorspier. OAB werd in februari 2002 voor het eerst formeel gedefinieerd door de International Continence Society (hierna: ICS) als:

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

2.10. OAB is een aandoening die wordt gekenmerkt door symptomen die niet kunnen worden verklaard door pathologische factoren zoals een urineweginfectie. De symptomen die met OAB in verband worden gebracht zijn, zo volgt ook uit de hiervoor weergegeven definitie van de ICS, urgentie, urine-incontinentie, frequentie en/of nocturie. Die symptomen zijn ieder als volgt gedefinieerd:

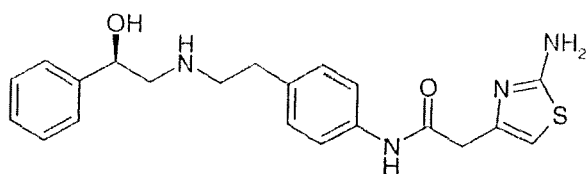
- urgentie is de klacht van een plotseling dwingend verlangen om te plassen, dat moeilijk uit te stellen is;
- urine-incontinentie is het onvrijwillig lekken van urine in een toestand die sociaal of hygiënisch een probleem vormt;
- frequentie is de klacht dat men overdag te vaak moet plassen;
- nocturie is de klacht dat men 's nachts een of meer keren wakker moet worden om te urineren.

#### EP 427

2.11. Astellas is houdster van het Nederlandse deel van octrooi EP 1 559 427 (hierna: EP 427 of het octrooi) dat, kort gezegd, ziet op het gebruik van de verbinding

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

of een zout daarvan voor de behandeling van OAB. In het vervolg van dit vonnis zal genoemde stof worden aangeduid met zijn *International Nonproprietary Name*<sup>1</sup> “mirabegron”. De structuurformule van mirabegron ziet er als volgt uit:



2.12. EP 427 is op 4 november 2003 door (de rechtsvoorganger van) Astellas aangevraagd als PCT-aanvraag WO 2004/041276 onder inroeping van de prioriteit van haar Japanse octrooiaanvraag JP 2002/323792 (hierna: JP 792 of het prioriteitsdocument) van 7 november 2002 (hierna: de prioriteitsdatum).

2.13. Na onderzoek heeft het Europees Octrooibureau bij beslissing van 10 februari 2011 het octrooi verleend, welke beslissing op 9 maart 2011, de datum van publicatie van de vermelding van de verlening in het Europees Octrooiblad, van kracht is geworden. Tegen de verlening van EP 427 is geen oppositie ingesteld.

2.14. Het octrooi bevat de volgende zes conclusies:

<sup>1</sup> De International Nonproprietary Name (INN) van een stof is toegekend door de Wereldgezondheidsorganisatie en is in de farmacologie een naam waarmee een specifieke stof wordt aangeduid, zonder dat dit een merk is. De INN is de "generieke" naam van de stof, en mag niet als merknaam geregistreerd worden.

- “1. A remedy for use in the treatment of overactive bladder comprising (R)-2(aminothiazole-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetic acid anilide or a salt thereof as an active ingredient.
2. A remedy for use according to claim 1 comprising a free substance of (R)-2(aminothiazole-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetic acid anilide as an active ingredient.
3. A remedy for use according to claim 1 or claim 2, wherein it is a remedy for use in the treatment of overactive bladder as a result of benign prostatic hyperplasia.
4. A remedy for use according to claim 1 or claim 2, wherein it is a remedy for use in the treatment of urinary urgency.
5. A remedy for use according to claim 1 or claim 2, wherein it is a remedy for use in the treatment of urinary incontinence.
6. A remedy for use according to claim 1 or claim 2, wherein it is a remedy for use in the treatment of pollakiuria.”

2.15. De navolgende Nederlandse vertaling van de conclusies is op 18 april 2011 in het Nederlandse octrooiregister geregistreerd:

- “1. Geneesmiddel voor gebruik bij de behandeling van overactieve blaas dat (R)-2(aminothiazool-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-fenylethyl)amino]ethyl]azijnzuuranilide of een zout daarvan als werkzaam bestanddeel bevat.
2. Geneesmiddel voor gebruik volgens conclusie 1, dat de vrije stof van (R)-2(aminothiazool-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-fenylethyl)amino]ethyl]azijnzuuranilide als werkzaam bestanddeel bevat.
3. Geneesmiddel voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 2, welk geneesmiddel een geneesmiddel voor gebruik bij de behandeling van overactieve blaas als gevolg van goedaardige prostaathyperplasie is.
4. Geneesmiddel voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 2, welk geneesmiddel een geneesmiddel voor gebruik bij de behandeling van urinedrang is.
5. Geneesmiddel voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 2, welk geneesmiddel een geneesmiddel voor gebruik bij de behandeling van urine-incontinentie is.
6. Geneesmiddel voor gebruik volgens conclusie 1 of conclusie 2, welk geneesmiddel een geneesmiddel voor gebruik bij de behandeling van pollakisurie is.”

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

“Technical Field

[0001] This invention relates to a remedy for use in the treatment of overactive bladder comprising (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl) amino] ethyl] acetic acid anilide or a salt thereof as an active ingredient.

Background Art

[0002] Bladder of mammals is under a dual control of autonomic nerve and detrusor relaxes via an adrenaline  $\beta$  receptor by stimulation of sympathetic nerve upon urination while, upon excretion of urine, it contracts via a muscarine receptor by stimulation of parasympathetic nerve. As a remedy for overactive bladder resulted when the dual control as such is unbalanced, anticholinergic agents such as propiverine hydrochloride and oxybutynin hydrochloride have been mostly used at present. However, there are intractable cases showing resistance to such compounds and there are side effects caused by anticholinergic

agents such as urinary dysfunction and dry mouth and, therefore, it is the current status that satisfactory clinical results are not always achieved.

(...)

**[0004]** The present inventors reported in Example 41 of a pamphlet of International Laid-Open WO 99/20607 that (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]-ethyl]acetic acid anilide dihydrochloride has both promotion action for insulin secretion and enhancing action for insulin sensitivity and further has anti-obese and anti-hyperlipemic actions whereby it is a useful compound for the treatment of diabetes mellitus but there is neither suggestion nor disclosure for the therapeutic use for overactive bladder (refer to Patent Document 1).

(...)

**[0012]** WO02/0062 [*bedoeld is WO02/0662, toevoeging rechtbank*] discloses  $\beta_3$  adrenergic receptor agonists for the treatment of overactive bladder, pollakiuria and urinary incontinence.

(...)

#### Disclosure of the Invention

**[0013]** The present inventors have carried out intensive studies for finding new pharmacological effects of (R)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]-ethyl]acetic acid anilide or a salt thereof (hereinafter, referred to as "the active ingredient of the present invention") which is useful as a remedy for diabetes mellitus and, as a result, they have found that the active ingredient of the present invention is useful as a remedy particularly for use in the treatment of overactive bladder. In the present invention as defined by the claims, overactive bladder is defined as a disease by which urinary urgency is frequently resulted. Although benign prostatic hyperplasia is exemplified as one of the causes for overactive bladder, there are many cases where the cause is ambiguous and they are called idiopathic overactive bladder. Although overactive bladder is sometimes accompanied by urinary frequency and urinary incontinence, it is not limited to the disease which is always accompanied by urinary frequency and urinary incontinence. Thus, in the case of mild overactive bladder, a patient is sensitive to the sense of wishing to urinate and frequently has a sense of wishing to urinate but, actually, he/she is able to hold his/her urine for a while. However, even in the case of a mild overactive bladder, its improvement has been strongly demanded in view of QOL (quality of life) of a patient. On the other hand, a severe overactive bladder is sometimes accompanied by urinary frequency and urinary incontinence. Urinary frequency is a state where number of times of urination is more than the normal one and is said to be not less than about two times at night and not less than about 8 times during 24 hours. In urinary incontinence, there is an involuntary leakage of urine and that is defined as a state where there is a problem socially or hygienically and is classified into stress urinary incontinence which occurs when abdominal pressure is applied such as cough and sneeze, urinary urge incontinence where a desire to urinate suddenly occurs and urine leaks before arriving at the toilet and urinary incontinence of a mixed type where both stress urinary incontinence and urinary urge incontinence are present.

**[0014]** The characteristic feature of the present invention is that the active ingredient of the present invention mitigates especially the frequent occurrence of urinary urgency of a patient and number of times of urination and state of urination are made into a more normal

state. It goes without saying that overactive bladder in the present invention includes not only that as a result of benign prostatic hyperplasia but also that accompanied with urinary urgency, urinary incontinence and pollakiuria.

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

[0016] In Patent Document 2 [*WO 98/07445, toevoeging rechtbank*], use for overactive bladder is not mentioned as well. In Patent Document 2, there is a description that only CGP-12,177A has a relaxation action to bladder as a compound having a selective stimulating action to a  $\beta$ 3-adrenaline receptor. However, as compared with CGP-12,177A, the active ingredient of the present invention has far stronger relaxation action for bladder. In addition, in Patent Document 2, there is no description for in vivo tests showing the usefulness for the treatment of overactive bladder such as "rat rhythmic bladder contraction measurement test" and "urination function measurement test on cyclophosphamide-induced overactive bladder model rat".

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

(...)

#### Best Mode for Carrying Out the Invention

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

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

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

[0029] Male rats of Wistar strain of 10 to 11 weeks age were sacrificed by depletion, whole bladder was isolated by laparotomy and bladder sections each being in a size of about 3 X 10 mm were prepared in a nutrient solution which was well oxygenated with 95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub> (Krebs-Henseleit solution (118.4 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 1.2 mM MgSO<sub>4</sub>, 2.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 25.0 mM NaHCO<sub>3</sub> and 11.1 mM glucose)). The section was hung in a Magnus tube in which a nutrient solution (Krebs-Henseleit solution) of 37°C into which 95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub> were aerated, stabilized for 30 to 60 minutes with a load of 1 g and 10<sup>-6</sup> M carbachol (CCh) or 40 mM potassium chloride (KCl) was repeatedly applied thereto whereupon it was confirmed that reactivity to CCh or KCl became almost constant. After contraction by 10<sup>-6</sup> M CCh or 40 mM KCl was induced and the generated

tension was stabilized, a test drug (compound A or CGP-12,177A) was cumulatively administered in 10-fold ratio with intervals of about 10 minutes and the relaxation reaction was observed. After completion of observation of relaxation reaction at maximum concentration of the test drug, 10<sup>-4</sup> M papaverine was added to induce the maximum relaxation and a relaxation rate was calculated where the relaxation reaction was defined as 100%.

#### Results

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

Table 1 EC<sub>50</sub> and maximum relaxation rate of the test drug in the antagonism test to contraction by carbachol

Test Drug	EC <sub>50</sub> (M)	Maximum Relaxation Rate (%)
Compound A (Active Ingredient of the Present Invention)	5.2 X 10 <sup>-6</sup>	94.0
CGP-12,177A (Control Compound)	> 10 <sup>-4</sup>	15.7

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

Test Drug	Concentration (M)	Comparison of Action Strength*
Compound A (Active Ingredient of the Present Invention)	3.7 X 10 <sup>-7</sup>	270
CGP-12,177A (Control Compound)	10 <sup>-4</sup>	1
*: Compared in the concentration where the compound showed a relaxation rate of 15.7%		

Table 3 EC<sub>50</sub> and maximum relaxation rate of the test drug in the antagonism test to contraction by potassium chloride

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

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

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

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



(...)

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

(...)

Example 4 (Formulation example)

(...).”

2.17. EP 427 bevat onder meer onderstaande figuren die een schematische weergave vormen van het resultaat van de “Isolated rat bladder smooth muscle relaxation test” die als voorbeeld 1 in de beschrijving van het octrooi is opgenomen.

FIG. 1

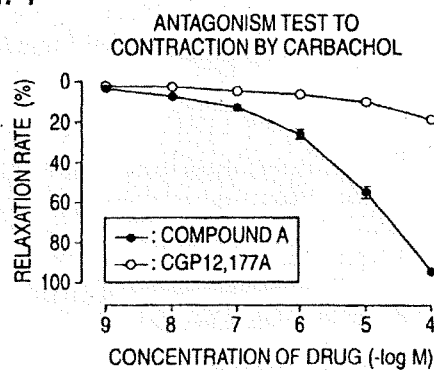
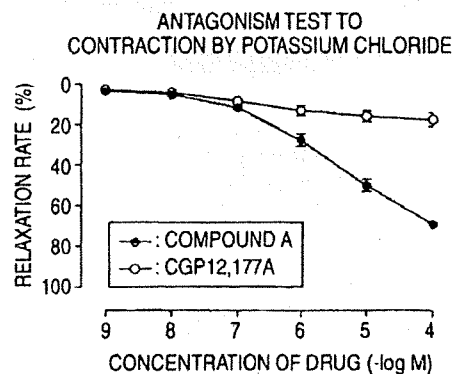


FIG. 2



2.18. In de Europese Unie (hierna: EU) is op 20 december 2012 aan Astellas een handelsvergunning verleend voor mirabegron. Op dit moment wordt dat geneesmiddel in de EU onder de merknaam Betmiga op de markt gebracht.

2.19. Op basis van EP 427 heeft Astellas op 20 juni 2013 bij Octrooiencentrum Nederland een aanvraag voor een aanvullend beschermingscertificaat (hierna: ABC) ingediend. Dit ABC is op 3 januari 2017 onder nummer ABC 300599 (hierna: ABC 599) afgegeven en heeft de titel "Mirabegron and salts thereof".

Het prioriteitsdocument

2.20. In de Engelse vertaling luiden de conclusies van JP 792, getiteld "Agent for treating or preventing pollakiuria or urinary incontinence", als volgt:

"[claim 1] An agent for treating or preventing pollakiuria or urinary incontinence comprising (R)-2(aminothiazole-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetic acid anilide or a salt thereof as an active ingredient.

[claim 2] An agent for treating or preventing pollakiuria or urinary incontinence comprising (R)-2(aminothiazole-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetic acid anilide as an active ingredient."

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

"[0003]

In the meanwhile, in a pamphlet of International Laid-Open WO 98/07445, as an agent for prevention and treatment of urinary frequency and urinary incontinence containing a drug having stimulating action to a  $\beta_3$ -adrenaline receptor as an active ingredient, there is described that CGP-12,177A represented by the following chemical structural formula has a relaxation action for bladder (refer to Patent Document 2). CGP-12, 177A has been known as a selective drug having stimulating action to a  $\beta_3$ -adrenaline receptor (refer to Non-Patent Documents 1 and 2).

(...)

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

Bladder of mammals is under a dual control of autonomic nerve and detrusor relaxes via an adrenaline  $\beta$  receptor by stimulation of sympathetic nerve upon urination while, upon excretion of urine, it contracts via a muscarine receptor by stimulation of parasympathetic nerve. As a remedy for urinary frequency and urinary incontinence resulted when the dual control as such is unbalanced, anticholinergic agents such as flavoxate hydrochloride and oxybutynin hydrochloride have been used at present.

However, there are intractable cases showing resistance to such compounds and there are side effects caused by anticholinergic agents such as urinary dysfunction and dry mouth and, therefore, it is the current status that satisfactory clinical results are not always achieved.

Further, as a result of increase in population of aged people in recent years, numbers of patients suffering from urinary frequency and urinary incontinence are increasing year by year and, in view of QOL (quality of life) of patients, there has been a brisk demand for the development of new drugs.

[0007] [Means for Solving the Problems]

The present inventors have carried out intensive studies for finding new pharmacological effects of (R)-2-5 (2-aminothiazol-4-yl)-4'-[2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl]acetic acid anilide or a salt thereof (hereinafter, referred to as "the active ingredient of the

present invention") which is useful as a remedy for diabetes mellitus and, as a result, they have found that the active ingredient of the present invention is useful as an agent for prevention and treatment of urinary frequency and urinary incontinence.

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

In Patent Document 2, there is a description that only CGP-12,177A has a strong relaxation action to bladder as a compound having a selective stimulating action to a  $\beta_3$ -adrenaline receptor. However, as compared with CGP-12,177A, the active ingredient of the present invention has far stronger relaxation action for bladder.

Compounds mentioned in Patent Documents 3 to 5 and the active ingredient of the present invention are different in their structures in such respects that the compounds mentioned in the documents always have a phenol ring but have no thiazole ring and also have no amide bond."

2.22. JP 792 beschrijft verder voorbeeld 1 zoals beschreven in EP 427, en bevat de tabellen en figuren die het resultaat van de in dat voorbeeld omschreven test weergeven, die in EP 427 zijn opgenomen.

#### Stand van de techniek op de prioriteitsdatum

2.23. Tot de stand van de techniek op de prioriteitsdatum behoren, onder meer, de volgende documenten.

2.23.1. De op 16 augustus 2000 gepubliceerde Europese octrooiaanvraag EP 1 028 111 A1 (hierna: EP 111), die behoort bij de PCT-aanvraag WO 99/20607 (hierna: WO 607) van (de rechtsvoorganger van) Astellas en waarnaar in EP 427 wordt verwezen. EP 111 heeft betrekking op geneesmiddelen specifiek voor de behandeling van diabetes mellitus en openbaart verbindingen die selectief  $\beta_3$ -ARs kunnen stimuleren en daarom nuttig kunnen zijn bij het voorkomen en behandelen van verschillende ziekten waarvan bekend is dat verbetering optreedt door de stimulatie van  $\beta_3$ -ARs. Eén van de geopenbaarde verbindingen, te weten voorbeeld 41, is mirabegron.

2.23.2. De op 6 mei 1999 gepubliceerde Australische octrooiaanvraag AU 199889288 A1 (hierna: AU 288) van (de rechtsvoorganger van) Astellas, dat een prioriteitsdocument deelt met WO 607. AU 288 beschrijft net als WO 607 en EP 111 de selectieve stimulatie van  $\beta_3$ -ARs door  $\beta_3$ -AR agonisten voor het bewerkstelligen van een therapeutisch effect. In "Table 1" worden zes specifieke voorkeursverbindingen genoemd die menselijke  $\beta_3$ -ARs kunnen stimuleren (voorbeelden 1 tot en met 6). Voorbeeld 4 is mirabegron. Over de toepasbaarheid van de omschreven verbindingen is in AU 288 onder meer het volgende opgenomen (p.15-18):

"The phenethanol derivative of the present invention represented by the formula or the salt thereof has both an insulin secretion promoting action and an insulin sensitivity potentiating action and also has a selective  $\beta_3$  receptor stimulating action, so that it is useful as a therapeutic agent for diabetes mellitus.

As confirmed by a glucose tolerance test and a hypoglycemic test in insulin-resisting model animals as described later, the compound of the present invention has both a good insulin secretion promoting action and a good insulin sensitivity potentiating action, so that its usefulness in diabetes mellitus is greatly expected. Although the  $\beta_3$ -receptor stimulating action may have a possibility of participating in expression of the insulin secretion promoting action and the insulin sensitivity potentiating action, other mechanism might also possibly participate therein, and the details thereof have been still unknown yet. The  $\beta_3$ -receptor stimulating action of the compound of the present invention is selective to  $\beta_3$ -receptors in human being. It has been known that the stimulation of  $\beta_3$ -receptor stimulates decomposition of fat (decomposition of the fat tissue triglyceride into glycerol and free fatty acid), whereby a disappearance of fat mass is promoted. Therefore, the compound of the present invention has an anti-obesity action and an anti-hyperlipemia action (such as triglyceride lowering action, cholesterol lowering action and HDL cholesterol increasing action) and is useful as a preventive and therapeutic agent for obesity and hyperlipemia (such as hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia and hypo-HDL-lipoproteinemia). Those diseases have been known as animum factors in diabetes mellitus, and amelioration of those diseases is useful for prevention and therapy of diabetes mellitus as well.

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

Further, the selective  $\beta_3$ -receptor stimulating action of the compound of the present invention is useful for prevention and therapy of several diseases which have been reported to be improved by the stimulation of  $\beta_3$ -receptor. Examples of those diseases are shown as follows.

It has been mentioned that the  $\beta_3$ -receptor mediates the motility of non-sphincteral smooth muscle contraction, and because it is believed that the selective  $\beta_3$ -receptor stimulating action assists the pharmacological control of intestinal motility without being accompanied by cardiovascular action, the compound of the present invention has a possibility of being useful in therapy of the diseases caused by abnormal intestinal motility such as various gastrointestinal diseases including irritable colon syndrome.

It is also useful as the therapy for peptic ulcer, esophagitis, gastritis and duodenitis (including that induced by *Helicobacter pylori*), enterocolitis (such as inflammatory intestinal diseases, ulcerative colitis, clonal disease and proctitis).

It is further shown that the  $\beta_3$ -receptor affects the inhibition of release of neuropeptide of some sensory fibers in lung. The sensory nerve plays an important role in neurogenic inflammation of respiratory tract including cough, and therefore, the specific  $\beta_3$ -agonist of the present invention is useful in the therapy of neurogenic inflammation and in addition, has little action to cardiopulmonary system.

Moreover, the  $\beta_3$ -adrenaline receptor is capable of resulting in a selective antidepressant action due to stimulation of the  $\beta_3$ -receptor in brain, and accordingly, the compound of the present invention has a possibility of being useful as an antidepressant.

The action of the compound of the present invention has been ascertained to be selective to  $\beta_3$ -receptors as a result of experiments using human cells, and the adverse action caused by other  $\beta_3$ -receptor stimulation is low or none.

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

1. Hypoglycemic test in kk mice [insulin-resisting model];

obesity and hyperglycemia):

(...)

2. Glucose tolerance test in normal rats:

(...)

3. Stimulating test to human  $\beta_3$ -,  $\beta_2$ - and  $\beta_1$ -receptors:"

2.23.3. Het abstract van een studie uitgevoerd door Y. Igawa, S. Seki, H. Mizusawa, T. Satoh, O. Ishizuka, O. Nishizawa en K. Andersson, dat in de aanloop naar het congres van het ICS van augustus 2002 in juni van dat jaar op haar website ([www.ics.org](http://www.ics.org)) is gepubliceerd (hierna: Igawa 2002). In deze publicatie wordt de activiteit op de detrusorspier van de nieuwe selectieve  $\beta_3$ -AR agonist KUC-7322 beschreven. Igawa 2002 openbaart onder meer het volgende:

#### Aims of Study

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

#### Methods

(...)

#### Results

Isoproterenol relaxed detrusor preparations in a concentration-dependent manner. Neither clenbuterol (beta2-AR agonist) nor tolterodine (anti-muscarinic drug) produced any significant relaxation at concentration up to  $1 \times 10^{-4}$  M. On the other hand, KUC-7322 significantly relaxed human detrusor in a concentration-dependent manner. The EC50 values of isoproterenol and KUC-7322 were  $(5.8 \pm 2.1) \times 10^{-7}$  M and  $(1.9 \pm 0.55) \times 10^{-6}$  M, respectively. The maximal relaxation obtained by isoproterenol, KUC-7322, clenbuterol and tolterodine were  $86.4 \pm 3.5\%$ ,  $87.1 \pm 2.3\%$ ,  $38.1 \pm 6.6\%$  and  $20.0 \pm 3.6\%$ , respectively (Fig. 1). Carbachol ( $3 \times 10^{-8}$  to  $3 \times 10^{-5}$  M) produced concentration-dependent contractions of human detrusor with EC50 value of  $(1.8 \pm 0.31) \times 10^{-6}$  M. Oxybutynin ( $1 \times 10^{-6}$  M), tolterodine ( $1 \times 10^{-6}$  M) and atropine ( $1 \times 10^{-7}$  M) caused rightward shifts of the concentration-response curve for carbachol. Forskolin ( $1 \times 10^{-5}$  M) slightly inhibited the maximal response of contraction. On the other hand, neither isoproterenol ( $1 \times 10^{-8}$  to  $1 \times 10^{-4}$  M) nor KUC-7322 ( $1 \times 10^{-8}$  to  $1 \times 10^{-4}$  M) affected the carbachol-induced bladder contraction.

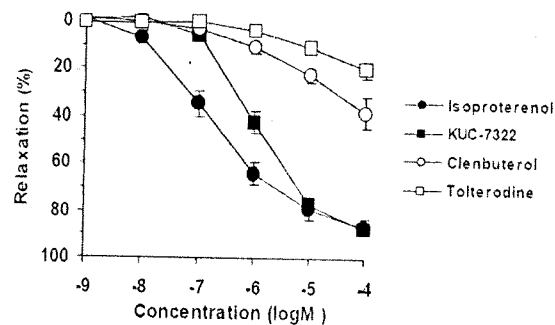


Fig. 1 Effects of isoproterenol, KUC-7322, clenbuterol and tolterodine on isolated human detrusor

### Conclusions

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

### Procedure in het Verenigd Koninkrijk

2.24. Partijen zijn in het Verenigd Koninkrijk (hierna: VK) verwickeld in een procedure over het VK-deel van EP 427. Bij beslissing van 2 juni 2022 heeft de Engelse rechter (High Court of Justice, Business and Property Courts of England and Wales, Intellectual Property, Meade J) de door Sandoz en Teva Pharmaceutical Industries Limited (hierna: Teva) bepleite nietigheid van (het VK-deel van) EP 427, afgewezen.<sup>2</sup> Daartoe heeft de rechter onder meer het volgende overwogen:

“192. Although there are important arguments in both directions, I have come to the conclusion that the obviousness attack over ‘288 fails. I will explain my reasons, without I hope unduly repeating what I have already said.

193. It is true that at the priority date the  $\beta$ 3-AR agonism mechanism had “momentum” relevant to OAB arising from the recent advancements in understanding that I have identified in relation to the CGK, and hence  $\beta$ 3-AR agonists had, in a general sense, potential as agents to treat OAB.

194. However, the Claimants’ case suffers from the two defects of overstating the confidence that that would give the skilled addressee, and of oversimplifying the situation, in particular to the effect that any  $\beta$ 3-AR agonist would be likely to succeed as a treatment. One can see these two problems clearly in the formulation of the Claimants’ case that they put forward in their written opening and which I have quoted above.

195. As to overstating the skilled addressee’s confidence in  $\beta$ 3-AR agonism for OAB, I bear in mind that the mechanism had not been used successfully in any drug for any condition, and it had failed for diabetes. While there were potential reasons for this that would leave open the possibility of success for OAB, this is not a good starting point for the Claimants.

<sup>2</sup> Neutral Citation Number: [2022] EWHC 1316 (Pat) Case Nos: HP-2020-000046 and HP-2021-000005.

196. As to the clinical prospects for OAB, the review papers, examples of which I have given above, certainly said that clinical trials were needed for  $\beta$ 3-AR agonists for the condition, but my overall assessment of those, as I have touched on already, is that the authors were saying that clinical evidence was what was missing and should be looked for, not that it would necessarily fall into place. Doing those clinical trials would be an exercise in hoping to find something new and promising, not a routine matter with a strong or clear expectation of positive results.

197. I also think the appropriate caution as it would be seen by the skilled addressee is evidenced by the large number of possibilities in play to improve the existing treatments for OAB. Some companies were exploring  $\beta$ 3-AR agonism (along with other mechanisms) but others were not.

198. So I thought that Dr Mills and Dr McMurray gave a much fairer impression of the state of play in seeking to improve OAB treatments than did Dr Argentieri: it was possible that  $\beta$ 3-AR agonists would work for OAB and it was possible that they would not. The same could be said for a number of the other mechanisms under consideration for OAB that I have touched on above.

199. As to oversimplification, the central problem facing the Claimants seemed to me to be the poor quality of the disclosure of '288 as it applied to mirabegron in particular and the Examples generally, with the very limited data given. It was because of that that the Claimants had to contend, effectively, that any selective  $\beta$ 3-AR agonist would be seen as obvious to use for the treatment of OAB. My findings on the evidence as set out above are that that is not so and was not the perception of the skilled addressee. It could not be assumed that any  $\beta$ 3-AR agonist would work and it could not be predicted that the results for one would necessarily apply to another. The Claimants put to Astellas' witnesses, and argued, that no  $\beta$ 3-AR agonist had ever failed to show activity in detrusor tissue, but I accept the answer given, that failures would not be published, and I have already said that Dr McMurray gave evidence that at Pfizer some agonists found to be potent in cell assays did not work in detrusor muscle.

200. This does not mean that the skilled addressee would positively think that mirabegron or the other Examples in '288 would not work, but it does mean that there would be a substantial degree of uncertainty. Furthermore, '288 does not "show its working"; the choice of compounds and structures to explore and test is not explained. The reader would probably expect that the thinking was shaped by the application that the authors had in mind (diabetes), and I was not at all convinced by the Claimants' response to that, which was that it did not matter what condition the authors were working on, provided that they came up with  $\beta$ 3-AR agonists in the end.

201. The Claimants tried to bring some unity and reality to their arguments about  $\beta$ 3-AR agonism on the one hand and '288 on the other by the contention that the mechanism had been seen as extremely attractive for some time by the priority date, but was held up by the lack of appropriate compounds. Then, it was said, '288 would provide a good way forward for the first time. I have rejected this on the facts in dealing with the CGK. At least some other suitable compounds were around, and the skilled addressee would not think that there was a limitation such that they would naturally decide to proceed with the ill-characterised compounds in '288. As I have said, the argument was also unconvincing because Dr Argentieri had not with any clarity spelled it out in his written evidence, and I accept Astellas' contention that it only really surfaced in the Claimants' opening oral submissions.

202. It is of some relevance that '288 does not mention OAB in the list of possible conditions to be treated, but I do not think that it is a critical point in isolation, mainly because of my view that there is force in the Claimants' argument that the skilled addressee

---

would think OAB's omission might be explained by '288 having been written before the advances I have identified above. In the course of oral closing argument and in the context of this point, I asked Counsel for Astellas whether he would accept that if '288 disclosed mirabegron as an excellent, potent and specific  $\beta$ 3-AR agonist, it would then be obvious to try it for OAB, despite the condition's not being mentioned in the list. Initially he accepted that it "probably" would be (although he caveated this shortly afterwards) and Counsel for the Claimants understandably sought to leverage this so as to argue that all the Claimants had to show was that '288 in fact did disclose mirabegron as a good compound (in being selective). I certainly did not think that Counsel for Astellas was abandoning all its points about the general uncertainty around  $\beta$ 3-AR agonism and OAB, and in my view the shortcomings of '288 and the art's perception of  $\beta$ 3-AR agonism have to be seen and assessed as a whole.

203. Finally, a point made by the Claimants was that the effort involved in making the six compounds exemplified in '288 would not be great. I accept that so far as it goes, and Dr McMurray did accept that the effort in making 23 compounds in the context of a commercial research organisation would not be "unreasonable", but it is a small part of the picture and one still has to inquire which 6 compounds (or 23) to make, for what purpose and with what confidence that they might succeed."

2.25. Aldus heeft de rechter de geldigheid van het VK-deel van EP 427 bevestigd. Sandoz en Teva hebben tegen deze beslissing hoger beroep ingesteld. Het hoger beroep is op dit moment nog aanhangig.

### 3. Het geschil

3.1. Sandoz vordert vernietiging van het Nederlandse deel van EP 427 en vernietiging van het ABC 599, onder bij uitvoerbaar bij voorraad te verklaren veroordeling van Astellas in de op de voet van artikel 1019h Rv<sup>3</sup> te begroten proceskosten van Sandoz, te vermeerderen met de wettelijke rente vanaf de derde dag na de datum van dit vonnis.

3.2. Daartoe voert Sandoz – verkort weergegeven – aan dat EP 427 op de indieningsdatum van 4 november 2003 nieuw noch inventief was, althans dat EP 427 in ieder geval op de door Astellas ingeroepen prioriteitsdatum van 7 november 2002, waarvan Sandoz de ongeldigheid inroept, niet inventief was gelet op AU 288 en Igawa 2002.

3.3. Astellas voert verweer en concludeert tot afwijzing van de vorderingen onder bij uitvoerbaar bij voorraad te verklaren veroordeling van Sandoz tot betaling van de op de voet van artikel 1019h Rv te begroten proceskosten van Astellas, te vermeerderen met de wettelijke rente als bedoeld in art. 6:119 BW vanaf veertien dagen na de datum van dit vonnis.

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

<sup>3</sup> Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering.



#### 4. De beoordeling

##### Bevoegdheid

4.1. De rechtbank is internationaal bevoegd kennis te nemen van de vordering tot vernietiging van het Nederlandse deel van EP 427 op grond van artikel 24 aanhef en onder 4 Brussel I bis-Vo<sup>4</sup>. De relatieve bevoegdheid berust op artikel 80 lid 1 sub a ROW<sup>5</sup>. De internationale en relatieve bevoegdheid van deze rechtbank zijn overigens niet bestreden.

##### De gemiddelde vakpersoon

4.2. In de dagvaarding definieert Sandoz de gemiddelde vakpersoon als een team dat bestaat uit deskundigen met kennis van de werking van zenuwreceptoren in het lichaam, wat ook de werking van agonisten en antagonistenv omvat, aldus een moleculair farmacoloog en een biochemicus alsmede een functioneel uroloog. In haar pleitnotities noemt zij de biochemicus niet (meer) als onderdeel van het team. Astellas ziet de gemiddelde vakpersoon als een team dat wordt geleid door een uroloog met assistentie van een farmacoloog óf een biochemicus die veel ervaring heeft met adrenoceptoren. De door Sandoz voorgestelde vakpersoon lijkt te beschikken over meer gespecialiseerde kennis van (de werking van)  $\beta$ 3-AR en  $\beta$ 3-AR agonisten, maar er wordt door partijen niet een concreet argument ontleend aan een mogelijk verschil tussen de door beide gehanteerde vakpersonen. De rechtbank zal bij die stand van zaken (veronderstellenderwijs) uitgaan van de door Sandoz bij dagvaarding beoogde gemiddelde vakpersoon.

##### Geldigheid

##### *Geldigheid ingeroepen prioriteit JP 792*

4.3. Sandoz betoogt in de kern dat het prioriteitsdocument niet direct en ondubbelzinnig als (vermeende) uitvinding aan de gemiddelde vakpersoon het gebruik van mirabegron voor het voorkomen en behandelen van OAB openbaart. Weliswaar bevat EP 427 paragrafen die overeenkomen met die uit JP 792, maar het wezen van de uitvinding van EP 427 is gewijzigd ten opzichte van de uitvinding die in het prioriteitsdocument is beschreven. In JP 792 wordt het gebruik van mirabegron voor het behandelen of voorkomen van 'urinary incontinence' en 'urinary frequency' ('pollakiuria') beschreven en niet, zoals in EP 427, de toepassing van mirabegron voor de behandeling van OAB dat wordt gekenmerkt door het belangrijkste symptoom 'urinary urgency' (naast de hierboven genoemde twee symptomen). De begrippen OAB en urinary urgency zijn in EP 427 voor het eerst geïntroduceerd en gedefinieerd. Zij worden in JP 792 en de daarin aangehaalde stand van de techniek in het geheel niet genoemd. EP 427 maakt verder duidelijk dat de in het prioriteitsdocument wel genoemde toepassingen (urinary frequency en urinary incontinence) slechts symptomen zijn die gepaard kunnen gaan met OAB en daarmee dat OAB dus niet met deze symptomen gelijk kan worden gesteld, hetgeen strookt met de in 2002 gebruikte definities van deze begrippen. Astellas betoogt daarentegen - kort gezegd - dat weliswaar niet letterlijk maar wel duidelijk en ondubbelzinnig uit het prioriteitsdocument aan de gemiddelde vakpersoon zal worden geopenbaard dat mirabegron geschikt is voor de behandeling van OAB. Zij wijst

<sup>4</sup> Verordening (EU) 1215/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2012 betreffende de rechterlijke bevoegdheid, de erkenning en de tenuitvoerlegging van beslissingen in burgerlijke en handelszaken.

<sup>5</sup> Rijksoctrooiwet 1995.

---

met name erop dat in JP 792 wordt beschreven 1. dat urinaire frequentie en incontinentie optreden wanneer sprake is van onbalans van de duale controle van de blaas (waaruit de vakpersoon afleidt dat dit ontstaat als gevolg van overactiviteit van de detrusor); 2. dat er bestaande behandelingen met flavoxaat hydrochloride en oxybutynine hydrochloride zijn die blijkens de inhoud van de SMPC's worden gebruikt voor behandeling van OAB; en 3. dat de resultaten van het gebruik van mirabegron bij blaasrelaxatie tests in ratten in vitro aantonen dat mirabegron geschikt is voor behandeling tegen OAB, terwijl geen ander gebruik van die test bekend was.

4.4. De rechtbank volgt Sandoz niet in haar betoog en komt tot de slotsom dat de toepassing van mirabegron bij OAB in EP 427, ondanks de onmiskenbare tekstuele wijzigingen, geen materie toevoegt ten opzichte van JP 792. Astellas heeft derhalve voor EP 427 met recht een beroep gedaan op prioriteit die zij ontleent aan JP 792. Daartoe is het volgende redengevend.

4.5. Lezing van het prioriteitsdocument in zijn geheel leert de gemiddelde vakpersoon dat mirabegron gebruikt kan worden als middel tegen urine-incontinentie en frequentie doordat het in staat is de detrusorspier te laten ontspannen. Dat blijkt (expliciet) uit JP 792, meer in het bijzonder uit paragraaf [0007] waar mirabegron wordt vergeleken met CGP-12,177A en wordt opgemerkt dat “the active ingredient of the present invention has far stronger relaxation action for bladder” (zie hiervoor onder 2.21). Zie voorts paragraaf [0006] (en andere plaatsen) waarin wordt opgemerkt dat relaxatie plaatsvindt via een  $\beta$ -adrenaline receptor<sup>6</sup> en uit voorbeeld 1 dat, net als in EP 427, ook in JP 792 is beschreven. De in dat voorbeeld behandelde “Isolated rat bladder smooth muscle relaxation test” toont aan dat mirabegron in staat is een maximale relaxatie van de detrusorspier (in weefsel van ratten) te bewerkstelligen van 94% (zie hiervoor onder 2.16 en 2.17). De gemiddelde vakpersoon weet dat het laten ontspannen van de detrusorspier enkel aangewezen is indien en voor zover deze spier te vaak of te veel aangespannen is, hetgeen dus duidt op overactiviteit van de detrusor. Tegen die achtergrond zal de gemiddelde vakpersoon de in paragraaf [0006] van JP 792 opgenomen zinsnede “urinary frequency and urinary incontinence resulted when the dual control as such is unbalanced” dan ook zo begrijpen dat daarmee een omschrijving wordt gegeven van urinaire incontinentie en frequentie die het gevolg zijn van een overactieve detrusorspier – zelfs wanneer die vakpersoon zou opmerken dat, zoals de deskundige van Sandoz, professor P. Abrams (hierna: Abrams), heeft verklaard, de blaas niet onder “dual control” staat, maar onder “triple innervation”.

4.6. Tussen partijen is voorts niet in geschil dat een overactieve detrusorspier thans en op de prioriteitsdatum enkel indicatief is/was voor OAB. In dat verband is illustratief dat ook Abrams ter zitting heeft erkend dat de gemiddelde vakpersoon – op de prioriteitsdatum – de test uit voorbeeld 1, gericht op het aantonen van ontspanning van een (overactieve) detrusorspier (in weefsel van ratten), enkel en alleen relevant zou achten voor het aantonen van de werkzaamheid van een middel tegen OAB. Aldus verbindt de gemiddelde vakpersoon aan de wetenschap dat mirabegron is gericht op het behandelen van zo een overactieve detrusorspier de gevolgtrekking dat dit geneesmiddel is gericht op het behandelen van OAB en haar symptomen, ook al worden alleen urine-incontinentie en frequentie expliciet in het prioriteitsdocument genoemd.

<sup>6</sup> Opmerking rechtbank: uit andere passages in JP 547 (zie bijv. paragraaf [0003]) is duidelijk dat het hier gaat om de  $\beta$ 3-adrenaline receptor.

4.7. De omstandigheid dat in het prioriteitsdocument de termen OAB en urgentie – naar de stelling van Sandoz het belangrijkste symptoom van OAB – ontbreken, noch andere termen die op of kort voor de prioriteitsdatum voor deze aandoening werden gebezigd, zoals gevoelige of instabiele blaas, daarin worden genoemd, kan niet tot een ander oordeel leiden. De gemiddelde vakpersoon die begrijpt dat sprake is van een behandeling van een overactieve detrusorspier en dus van OAB, zal zich immers tevens ervan bewust zijn dat urgentie eveneens een gevolg respectievelijk symptoom van OAB is. Deze vakpersoon zal aldus begrijpen dat – hoewel niet expliciet in JP 792 vermeld – mirabegron, door de detrusor te laten ontspannen, ook een positief effect zal hebben op het optreden van ‘urinary urgency’ en ‘urge incontinence’ als gevolg van OAB. Daaruit volgt dat, anders dan Sandoz stelt, de patiëntgroepen waar de toepassing van mirabegron zich op richt, in het prioriteitsdocument en het octrooi gelijk zijn. Er is vanuit die optiek dan ook geen sprake van dat materie aan het prioriteitsdocument is toegevoegd in de zin dat er een symptoom of indicatie bij is gekomen. De verleende conclusies zien niet op de symptomen van OAB maar op de behandeling van OAB, waarmee niet alleen de in de prioriteitsaanvraag genoemde symptomen worden geassocieerd maar tevens “urgency”.

4.8. Sandoz heeft gesteld dat in het geval er geen geldig beroep op JP 792 is gedaan, EP 427 moet worden vernietigd wegens gebrek aan nieuwheid en gebrek aan inventiviteit op de indieningsdatum. Omdat de rechtbank, zoals hierboven beschreven, van oordeel is dat Astellas met recht een beroep op de prioriteit van JP 427 heeft gedaan, passeert de rechtbank dit betoog en zal zij ingaan op de stellingen van Sandoz over de (on)geldigheid van het octrooi op de prioriteitsdatum.

#### *Inventiviteit op prioriteitsdatum*

4.9. Sandoz stelt zich op het standpunt dat de uitvinding die onderwerp is van EP 427 op de prioriteitsdatum (7 november 2002) voor de hand lag en dus inventiviteit ontbeert. Sandoz formuleert een tweetal aanvalsroutes.

4.10. Inventiviteit vanuit AU 288 (in combinatie met Igawa 2002)

4.10.1. Ten eerste betoogt Sandoz dat de gemiddelde vakpersoon uit AU 288 afleidt dat de selectieve stimulatie van  $\beta$ 3-AR door mirabegron ook van nut kan zijn bij de behandeling van andere aandoeningen dan diabetes mellitus. Ten tweede wijst Sandoz erop dat die vakpersoon ervan op de hoogte is dat in diverse wetenschappelijke artikelen de rol van  $\beta$ 3-AR bij de ontspanning van de blaas is beschreven, alsook de activiteit van de  $\beta$ 3-AR agonisten op de menselijke detrusorspier waardoor deze agonisten werkzaam zouden kunnen zijn bij de behandeling van blaasfunctiestoornissen. In het bijzonder wijst Sandoz in dat verband op het hiervoor onder 2.23.3 weergegeven abstract Igawa 2002. Volgens Sandoz zou de vakpersoon met deze kennis de zes voorkeursverbindingen uit *Table 1* uit de beschrijving van AU 288 onderzoeken met een verwachting van succes bij de behandeling van OAB. De vakpersoon zou hiertoe extra gemotiveerd zijn omdat, enerzijds, deze erme bekend was dat de op de prioriteitsdatum beschikbare medicatie voor blaasproblemen (anticholinergica) nare bijwerkingen hadden, waardoor therapietrouw laag was, en, anderzijds, Igawa 2002 opmerkt dat de  $\beta$ 3-AR agonisten geen negatieve effecten hebben op carbachol-geïnduceerde contractie van de menselijke detrusorspier.

4.10.2. Astellas voert verweer en betoogt dat AU 288 en Igawa 2002 aan de vakpersoon geen aanwijzingen geven om mirabegron te onderzoeken als een middel voor de behandeling van OAB met een redelijke verwachting van succes. Daartoe voert zij, in de eerste plaats, aan dat AU 288 weliswaar (de structuurformule voor) mirabegron openbaart, maar niet voor het gebruik bij de behandeling van OAB. Bijgevolg is die publicatie niet gericht op een soortgelijk doel als EP 427, kan het daarom niet als meest nabije stand van de techniek worden aangemerkt en vormt AU 288 dus geen redelijk of realistisch (alternatief) uitgangspunt. In de tweede plaats wijst Astellas erop dat op de prioriteits- en indieningsdatum van EP 427 een groot aantal geneesmiddelen voor de behandeling van OAB werd onderzocht. Stimulatie van  $\beta_3$ -ARs was zeker niet het enige en zelfs niet het meer veelbelovende alternatief dat door de vakpersoon werd overwogen om de blaasactiviteit te beïnvloeden. Volgens Astellas was er op de prioriteitsdatum (en de indieningsdatum) van EP 427 geen duidelijk bewijs, anders dan Sandoz stelt, dat  $\beta_3$ -AR agonisten een bepalende rol speelden in de pathofysiologie van OAB en de symptomen daarvan. In de derde plaats merkt Astellas op dat  $\beta_3$ -AR agonisten aanvankelijk onderwerp van onderzoek waren vanwege hun potentie bij de behandeling van diabetes. Rond het jaar 2000 werd duidelijk dat dit gebruik bij mensen niet effectief zou zijn. Sandoz suggereert dat de farmaceutische industrie naar een ander gebruik zou zoeken, maar een dergelijke benadering volgt geen normale problem-solution approach (hierna: PSA) en leidt in ieder geval niet tot enige 'expectation of success'. In de vierde plaats voert Astellas aan dat, zelfs indien de vakpersoon  $\beta_3$ -AR agonisten zou overwegen als een mogelijke aanpak voor de behandeling van OAB, de keuze voor mirabegron niet voor de hand lag. Op de prioriteitsdatum waren zeer veel verschillende chemische structuren van verbindingen met  $\beta_3$ -AR agonistische activiteit ontwikkeld, hoofdzakelijk voor obesitas en diabetes. Er bestond geen prikkel voor de vakpersoon om uit de vele duizenden, zo niet miljoenen, selectieve  $\beta_3$ -AR agonisten, de agonisten te selecteren die door (de rechtsvoorganger van) Astellas zijn ontwikkeld, in het bijzonder mirabegron. AU 288 geeft geen enkele aanwijzing dat de daarin beschreven  $\beta_3$ -AR agonisten kunnen worden toegepast in de blaas of voor de behandeling van OAB, terwijl Igawa 2002 geen informatie bevat over mirabegron, maar in algemene zin openbaart dat nieuwe selectieve  $\beta_3$ -AR agonisten gebruikt zouden kunnen worden bij de behandeling van OAB en een beschrijving geeft van KUC-7322 als 'best in class'. De structuren van mirabegron en KUC-7322 verschillen op vijf plaatsen fundamenteel. De gemiddelde vakpersoon kan aan AU 288 en Igawa 2002, ieder afzonderlijk en/of in samenhang beschouwd, dus geen redelijke verwachting ontleenen dat mirabegron effectief kan zijn bij de behandeling van OAB.

4.10.3. De rechtbank acht conclusie 1 van EP 427 inventief uitgaande van AU 288 waartoe als volgt wordt overwogen. Zij zal daarbij de PSA toepassen en veronderstellenderwijs (in het voordeel van Sandoz) aannemen dat AU 288 een realistisch uitgangspunt vormt.

4.10.4. Uitgaande van AU 288 is de verschilmaatregel met (conclusie 1 van) EP 427 dat met mirabegron OAB kan worden behandeld. Het technische effect dat daarmee wordt geassocieerd is dat dankzij de  $\beta_3$ -AR agonistische werking van mirabegron de detrusorspier van de blaas sterk wordt ontspannen.

4.10.5. Het octrooi leert dat mirabegron een sterke relaxatie teweeg brengt in vergelijking met de controle verbinding CGP-12,177A. Het betoog van Sandoz dat die sterke relaxatie niet in het octrooi of de oorspronkelijke stukken zou zijn aangetoond, wordt gepasseerd. In het octrooi en in de oorspronkelijke stukken wordt de relaxatie immers in absolute zin en

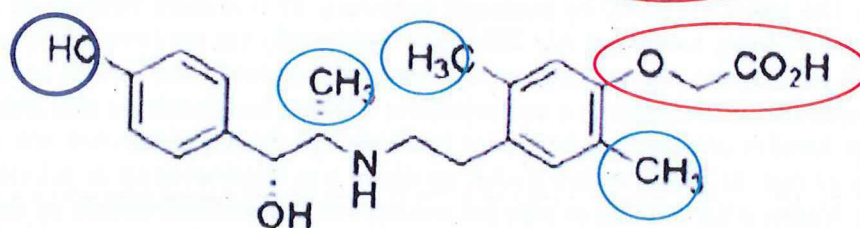
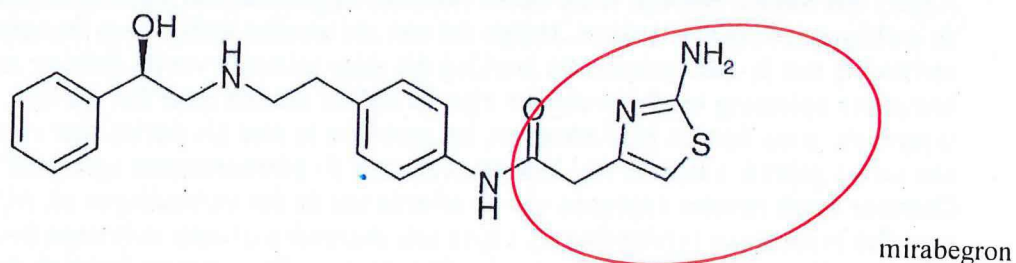
niet in relatieve zin benoemd. 100% relaxatie staat gelijk aan volledige relaxatie. Mirabegron scoort daarbij 94.0% relaxatie terwijl de controle stof CGP-12,177A tot 15.7% ontspanning leidt. De omstandigheid dat dit op de detrusorspier van de rattenblaas is gebeurd, maakt niet dat die resultaten wezenlijk anders zouden zijn bij gebruik van een menselijke detrusorspier, nog daargelaten dat dit er dan hooguit toe zou leiden dat het octrooi (en oorspronkelijke stukken) een zeer sterke ontspanning van de detrusorspier van ratten leert bij gebruik van mirabegron, waaraan Sandoz geen voor de inventiviteit van belang zijnde gevolgtrekkingen verbindt. Sandoz heeft haar betwisting van de sterke ontspanning van de detrusorspier (van mens of rat) door mirabegron, hoewel dit op haar weg lag, voorts niet nader onderbouwd. Dit alles maakt dat haar argumenten op dit punt moeten worden gepasseerd.

Anders dan Sandoz betoogt, is die sterke relaxatie bij gebruik van mirabegron zodoende bij de probleemstelling te betrekken. Indien dat niet zou worden gedaan, zou immers elke verbinding met  $\beta_3$ -AR agonistische werking die enige relaxatie van de detrusor teweeg brengt een oplossing van het probleem zijn, terwijl het octrooi meer dan dat leert. Evenmin is juist om, zoals Sandoz het formuleert, het probleem te zien als slechts "het verschaffen van verder gebruik van de in AU 288 geopenbaarde  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonisten" (dgv 161). Daarmee wordt immers uitgegaan van de selectie van de zes verbindingen uit AU 288, meer specifiek mirabegron (verbinding 4), uit de vele duizenden of zelfs miljoenen  $\beta_3$ -AR agonisten. Die selectie is echter op hindsight gebaseerd. Er is immers, behalve de  $\beta_3$ -AR agonistische werking, nergens in AU 288 iets geopenbaard over een (mogelijke) werking tegen OAB of relaxatie van de detrusorspier. De omstandigheid waar Sandoz op wijst dat wel is geopenbaard dat mirabegron een selectieve werking had, maakt dit niet anders. Al niet omdat Astellas onvoldoende bestreden heeft betoogd dat die selectiviteit ook voor duizenden zo niet miljoenen andere  $\beta_3$ -AR agonisten was beschreven op de prioriteitsdatum (cva 102). Voorts wijst Astellas er naar het oordeel van de rechtbank terecht op dat het bij de geschiktheid van een verbinding voor de behandeling van OAB niet slechts gaat om de selectiviteit maar ook om bijvoorbeeld de effectiviteit (het vermogen om een reactie op te wekken). Het is bovendien vooral dat laatste dat in experiment 1 van het octrooi getest is op de detrusorspier. Astellas heeft onvoldoende weersproken betoogd dat een geneesmiddel selectief kan zijn maar niettemin weinig effectief omdat deze de receptor niet sterk kan activeren (cva 25). Sterker nog, Astellas heeft evenzeer onvoldoende weersproken aangevoerd dat mirabegron geen bijzondere selectiviteit bezit (maar toch weinig bijwerkingen heeft vanwege een lage effectiviteit op de  $\beta_1$ - en  $\beta_2$ -adrenoreceptor) in vergelijking met andere  $\beta_3$ -AR agonisten (cva 28). Het objectieve probleem uitgaande van AU 288 is dan ook met Astellas (cva 131) als volgt te formuleren: een  $\beta_3$ -AR agonist te verschaffen die een zeer sterke relaxatie van een detrusor geeft en daarom nuttig zou kunnen zijn voor de behandeling van OAB.

4.10.6. Sandoz heeft niet gewezen op enig document waar de gemiddelde vakpersoon de oplossing van dat probleem in de vorm van mirabegron op de prioriteitsdatum kan terugvinden of daartoe zal worden gebracht. AU 288 zelf leert die vakpersoon die oplossing immers niet omdat – als gezegd – daarin niets is geopenbaard over een (mogelijke) werking van de 6 verbindingen (of mirabegron) tegen OAB of relaxatie van de detrusorspier. Zelfs echter als uitgegaan zou worden van selectie van de verbindingen van AU 288 (meer specifiek mirabegron) als mogelijke kandidaten, zou de gemiddelde vakpersoon op de prioriteitsdatum geen reden hebben om de leer van AU 288 te combineren met de leer van Igawa 2002 met de verwachting dat mirabegron gebruikt kan worden voor de behandeling van OAB en dat het een hoge relaxatie van een detrusor zou geven (en/of dat het zelfs beter

zou zijn dan, of minst genomen vergelijkbaar met, KUC-7322 waarop Igawa 2002 zich richt).

Volgens AU 288 was mirabegron bekend voor de behandeling van diabetes mellitus. Zoals reeds overwogen geeft AU 288 geen aanwijzing dat de daarin beschreven  $\beta_3$ -AR agonisten kunnen worden toegepast in de blaas of voor de behandeling van OAB, laat staan met een redelijke verwachting van succes. Die informatie vindt de gemiddelde vakpersoon ook niet in Igawa 2002. Igawa 2002 noemt mirabegron niet maar wijst integendeel naar KUC-7322. Igawa 2002 bevat zodoende evenmin informatie die bij de vakpersoon de redelijke verwachting kan wekken dat mirabegron effectief kan zijn bij de behandeling van OAB. Astellas heeft bovendien onvoldoende bestreden aangevoerd dat mirabegron en KUC-7322 behoorlijk verschillende verbindingen zijn (figuren afkomstig van Astellas):



Vergelijking van de twee structuren laat zien dat de twee verbindingen op 5 plaatsen verschillend zijn. In KUC-7322 zijn vier groepen extra aanwezig, zoals aangegeven met een blauwe ellips, terwijl de groepen in de rode ellips aanzienlijk van elkaar verschillen. Astellas heeft onbestreden aangevoerd dat kleine verschillen in structuur al tot een wezenlijk verschil in activiteit kunnen leiden. De verschillende structuur van beide verbindingen zal daarom voor een vakpersoon geen grond voor enige verwachting opleveren, laat staan een redelijke verwachting op een sterke ontspanning van de detrusorspier.

4.10.7. Het voorgaande wordt niet anders omdat de verbindingen in AU 288 al op ratten zijn getest (voor diabetes), zoals dr. Thor in zijn verklaring nog opmerkt (EP57, nr. 155). Daaruit blijkt immers niets over mogelijk succes bij OAB/relaxatie van de detrusorspier (bij de mens). Evenmin is doorslaggevend dat dit de weg is die door de uitvinders is bewandeld. Dat zegt namelijk op zichzelf niets over het inventieve vermogen van de uitvinders. Tot slot doet aan het voorgaande ook niet af dat het (in algemene zin) aantrekkelijk is "om een verbinding te pakken waarvan al is vastgesteld dat het een geschikte  $\beta_3$ -AR agonist is" (pln Sandoz nr. 99 en 127). Datzelfde kan immers worden gezegd over andere duizenden zo niet miljoenen  $\beta_3$ -AR agonisten als hiervoor genoemd. Bovendien is hiervoor reeds duidelijk gemaakt dat Sandoz in die opmerking een cruciale eigenschap met het woordje "geschikt" versluiert weergeeft: een redelijke verwachting op een sterke ontspanning van de detrusorspier.

4.10.8. De rechtbank weet zich in haar oordeel gesterkt door de bevindingen van de Engelse rechter, die op vergelijkbare gronden tot inventiviteit concludeert (zie r.o. 2.24).

4.11. Inventiviteit vanuit Igawa 2002 (in combinatie met AU 288)

4.11.1. Sandoz heeft de hiervoor behandelde inventiviteitsaanval ook omgekeerd, waarbij wordt uitgegaan van Igawa 2002, meer specifiek KUC-7322, waarvoor mirabegron volgens Sandoz een alternatief vormt met even grote ontspanning van de detrusorspier. Astellas stelde aanvankelijk nog dat mirabegron volgens de test uit het octrooi tot een hogere ontspanning van de detrusorspier leidt dan KUC-7322 (94,0% tegenover 87%, cva 94). Na vragen daarover door de rechtbank op de mondelinge behandeling is namens Astellas aangegeven dat dit verschil niet significant is te achten zodat enig verschil niet langer relevant is voor de inventiviteitsvraag: beide verbindingen zorgen voor een zeer sterke relaxatie van de detrusorspier. Beide partijen zijn het dan eens dat het probleem kan worden geformuleerd als het verschaffen van een alternatief voor KUC-7322. Astellas wenst daar echter nog aan toe te voegen dat het alternatief minstens zo goed is als KUC-7322 (wat betreft de relaxatie van de detrusorspier). Sandoz bestrijdt dit. Naar het oordeel van de rechtbank heeft Astellas hier echter het gelijk aan haar zijde. Beide partijen onderkennen immers dat mirabegron een vergelijkbaar sterke relaxatie van de detrusorspier teweeg brengt als KUC 7322. Het is dan ook niet juist om dat aspect uit de probleemstelling weg te laten. Anders gezegd, mirabegron is niet zomaar een alternatief voor KUC-7322, het is een alternatief dat even goed werkt. Het objectieve probleem is dan ook te stellen op het verschaffen van een alternatief voor KUC-7322 dat de detrusorspier net zo goed relaxeert (en aldus net zo'n goede kandidaat voor de behandeling van OAB vormt).<sup>7</sup>

4.11.2. Vervolgens geeft Astellas terecht aan dat er in AU 288 geen informatie aan de gemiddelde vakpersoon wordt verschaft over enige ontspanning van de detrusorspier. Noch zal die vakpersoon aan enige andere informatie een redelijke verwachting kunnen ontleen dat die verbindingen, meer specifiek mirabegron, een met KUC-7322 vergelijkbare sterke ontspanning van de detrusorspier verschaffen. Zoals hiervoor overwogen is de enkele opmerking dat de verbindingen van AU 288 selectieve  $\beta_3$ -AR agonisten zijn onvoldoende. Onvoldoende is ook dat de beschikbare medicatie voor blaasproblemen, de anticholinergica, nare bijwerkingen hadden en daarom een extra motivatie zou opleveren, zoals Sandoz heeft aangevoerd (dgv 174). Dat argument geldt immers ook voor de andere duizenden of zelfs miljoenen  $\beta_3$ -AR agonisten. Bovendien zegt het niets over de sterkte van de ontspanning van de detrusorspier. De omstandigheid dat de gemiddelde vakpersoon bekend was met de standaard labtesten om het onderzoek naar ontspanning van de detrusorspier uit te voeren, maakt dit evenmin anders. Dat de uit te voeren test wellicht eenvoudig was, maakt immers niet dat de resultaten ervan voorspelbaar zijn en aldus het vinden van een de detrusor sterk ontspannende verbinding een "bonuseffect" zou zijn. Hierbij speelt mee dat het uitvoeren van enkele testen mogelijk geen *undue burden* oplevert, al naar gelang hoe lastig die test uit is te voeren en hoe laagdrempelig deze daadwerkelijk is, alle omstandigheden in aanmerking genomen, maar als onbestreden staat vast dat het om duizenden zo niet miljoenen kandidaat  $\beta_3$ -AR agonisten gaat. Dat is niet veel beter dan het zoeken naar een

<sup>7</sup> Vgl. Rb Den Haag, 2 oktober 2013, ECLI:NL:RBDHA:2013:15067 (irbesartan), r.o. 4.16 "zolang van die alternatieven redelijkerwijs kan worden verwacht dat ze werkzaamheid behouden" en Hof Den Haag 17 september 2019, ECLI:NL:GHDHA:2019:2648 (everolimus), r.o. 4.30: "dat sprake is van meerdere bekende stoffen, met bekende (wezenlijk) gelijkwaardige eigenschappen / werkzaamheid"

speld in een hooiberg en kan van de gemiddelde vakpersoon niet worden vereist, zodat de eventuele resultaten daarvan niet leiden tot een automatisch mee verkregen "bonuseffect" maar op uitvinderswerkzaamheid.

Volgconclusies en ABC 599

4.12. De volgconclusies zijn inventief nu conclusie 1 inventief is. Nu gelet op het voorgaande geen grond aanwezig is om EP 427 nietig te verklaren, is niet voldaan aan artikel 15, aanhef en sub c, van de ABC-Verordening<sup>8</sup>, zodat evenmin aanleiding bestaat om het ABC 599 nietig te verklaren.

Proceskosten

4.13. Sandoz zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten. Deze zijn in navolging van beide partijen en gelet op de door Sandoz gestelde dreigende handhaving door Astellas, te begroten volgens artikel 1019h Rv. Partijen hebben afgesproken dat de proceskosten € 175.000,- bedragen, zodat daarvan wordt uitgegaan. De kosten aan de zijde van Astellas worden daarom begroot op een totaal van € 175.676,- (€ 175.000,- + € 676,- griffierecht), te vermeerderen met de gevorderde wettelijke rente.

4.14. Nu dit niet is bestreden, zal dit vonnis, voor zover het de proceskostenveroordeling betreft, uitvoerbaar bij voorraad worden verklaard.

**5. De beslissing**

5.1. wijst de vorderingen af;

5.2. veroordeelt Sandoz in de kosten van het geding, tot op heden aan de zijde van Astellas begroot op € 175.676,-, te vermeerderen met de wettelijke rente als bedoeld in artikel 6:119 BW over die kosten te rekenen vanaf de vijftiende dag na de datum van dit vonnis tot aan de dag van volledige betaling;

5.3. verklaart dit vonnis, voor zover het betreft de proceskostenveroordeling, uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. E.F. Brinkman, mr. C. Witteman en mr.dr.ir. C. Schüller en in het openbaar uitgesproken op 23 november 2022.



Grosse

<sup>8</sup> Verordening (EG) nr. 469/2009 van het Europees Parlement en de Raad van 6 mei 2009 betreffende het aanvullende beschermingscertificaat voor geneesmiddelen.



23 NOV. 2022

De griffier,

