

arrest

GERECHTSHOF DEN HAAG

Afdeling Civiel Recht

zaaknummer : 200.315.136/01
zaak-/rolnummer rechtbank : C/09/602648/HA ZA 20-1096

Arrest d.d. 16 april 2024

inzake

de vennootschap naar vreemd recht GALENICUM HEALTH S.L.U.,
gevestigd te Barcelona, Spanje,
appellante,
hierna te noemen: Galenicum,
advocaat: mr J.M. Boelens te Amsterdam,

tegen

de vennootschap naar vreemd recht INSUD PHARMA S.L.,
gevestigd te Madrid, Spanje,
geïntimeerde,
hierna te noemen: Insud,
advocaat: mr M.H.J. van den Horst te Den Haag.

Het verloop van het geding

Dit blijkt uit:

- het tussen partijen gewezen eindvonnis van de rechtbank Den Haag van 26 januari 2022 en de daaraan ten grondslag liggende stukken, waaronder:
 - * de inleidende dagvaarding (ID) van Insud;
 - * de producties EP1 t/m EP21 van Insud;
 - * de conclusie van antwoord (CvA) van Galenicum;
 - * de producties GP1 t/m GP16 van Galenicum;
 - * de akte wijziging van eis van Insud;
 - * de schriftelijke pleitnotities van Insud (PE-I) en Galenicum (PE-G) alsmede de schriftelijke reactie van Galenicum (SR-G) op de PE-I;
- de appeldagvaarding van Galenicum van 25 april 2022;
- de memorie van grieven (MvG) van Galenicum, met de producties GP17 t/m GP23;
- de memorie van antwoord (MvA) van Insud, met de producties EP22 t/m EP30;
- het verhandelde op de mondelinge behandeling van 30 oktober 2023, waaronder de pleitnota's van Galenicum (PA-G) en van Insud (PA-I).

Met het oog op de mondelinge behandeling van 30 oktober 2023 heeft Insud nog de producties EP31 t/m EP34 aan het hof en de wederpartij gestuurd. Hiertegen heeft Galenicum bezwaar gemaakt.

Dit bezwaar wordt verworpen omdat het hof die producties niet heeft gebruikt bij zijn beoordeling, waardoor Galenicum geen belang bij dat bezwaar heeft.

De beoordeling van het hoger beroep

De feiten

1. De volgende feiten worden als vaststaand beschouwd.
 - a. Er bestaan verschillende farmaceutische samenstellingen/doseringsvormen van een werkzame stof tegen een ziekte (een geneesmiddel). De meest voorkomende categorie betreft tabletten. Naast de werkzame stof bevatten tabletten hulpstoffen (excipiënten) zoals vulstoffen (fillers), glijmiddelen (glidants), smeermiddelen (lubricanten) en desintegratiemiddelen (disintegrants).
 - b. Bekende technieken om een tablet te vervaardigen zijn directe compressie, droge granulatie en natte granulatie.

Bij directe compressie worden het werkzame bestanddeel en de hulpstoffen gemengd en vervolgens met behulp van een tabletpers tot een tablet geperst.

Bij droge granulatie worden het werkzame bestanddeel en de hulpstoffen na het mengen samengeperst en vervolgens gemalen en gezeefd, waarna de aldus verkregen granules met behulp van een tabletpers worden geperst tot tabletten.

Natte granulatie betreft een granulatieproces waarbij een vloeistof wordt toegevoegd.
 - c. Tabletten bevattende een werkzame stof moeten aan een aantal eisen voldoen, onder meer op het punt van biobeschikbaarheid van de werkzame stof (te meten door een desintegratietest en een oplosbaarheidstest). Daarnaast moeten tabletten er esthetisch en herkenbaar uitzien en moeten ze hun functionele eigenschappen (waaronder stabiliteit en werkzaamheid) behouden tijdens hun houdbaarheidsduur.
 - d. Het is gebruikelijk om de werkzame stof van een via tabletering toe te dienen geneesmiddel op te nemen in een zoutvorm.
 - e. De werkzame stof waar het in deze zaak om gaat is **sitagliptine**, dat ook bekend is onder de chemische benaming *(R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine*. Deze stof is goedgekeurd voor de behandeling van diabetes type 2.
 - f. Sitagliptine is voor het eerst (in amorfe vorm) geopenbaard in het octrooi WO 03/004498 (WO 498), aangevraagd door Merck & Co (Merck), thans geheten Merck Sharp & Dohme (MSD), en gepubliceerd op 16 januari 2003. WO 498 noemt diverse zoutvormen van sitagliptine, waaronder het hydrochloride zout daarvan (hierna: het HCl-zout van sitagliptine of **HCl-sitagliptine**), en heeft geresulteerd in Europees octrooi (EP) 1 412 357 (EP 357). MSD brengt geneesmiddelen op basis hiervan op de markt die in onder meer Nederland worden beschermd door aanvullende beschermingscertificaten. Die bescherming liep tot 15 juli 2023.
 - g. Vervolgens is in WO 2005/003135 (**WO 135**), aangevraagd op 18 juni 2004 door Merck en gepubliceerd op 13 januari 2005, het zout sitagliptinediwaterstoffosfaat geopenbaard. In de 'summary of the invention' in de beschrijving van WO 135 is het volgende vermeld¹:

¹ De cursiveringen zijn door het hof aangebracht, de gecursiveerde passages duiden de stof sitagliptine aan, zie ook de chemische benaming daarvan in rov. 1.e

The present invention is concerned with a novel dihydrogenphosphate salt of (...) *4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine* and crystalline hydrates thereof (...). The dihydrogenphosphate salt and crystalline hydrates of the present invention have advantages in the preparation of pharmaceutical compositions of *4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine*, such as ease of processing, handling and dosing. In particular, they exhibit improved physical and chemical stability, such as stability to stress, high temperatures and humidity as well as improved physicochemical properties, such as solubility and rate of solution, rendering them particularly suitable for the manufacture of various pharmaceutical dosage forms. The invention also concerns pharmaceutical compositions containing the novel salt and hydrates as well as methods for using them (...) for the (...) treatment of Type 2 diabetes, obesity, and high blood pressure.

Het diwaterstoffosfaat-zout van sitagliptine zal hierna ook kortweg het DHP-zout van sitagliptine, of **DHP-sitagliptine**, worden genoemd. De bescherming voor het DHP-zout loopt tot 16 juni 2024.

- h. In de kort daarna, op 11 augustus 2005 gepubliceerde octrooiaanvraag WO 2005/072530 (**WO 530**) van Merck is onder meer het kristallijne HCl-zout van sitagliptine genoemd. In de 'summary of the invention' op blz. 2 van de beschrijving van WO 530 is het volgende vermeld²:

The present invention is concerned with novel crystalline hydrochloric acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, 10-camphorsulfonic acid, and tartaric acid salts (...) of (...) *(2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine*. Such salts, and hydrates thereof, have advantages in the preparation of pharmaceutical compositions of *(2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine*, such as ease of processing, handling and dosing. In particular, they exhibit improved physicochemical properties, such as solubility, stability to stress, and rate of solution, rendering them particularly suitable for the manufacture of various pharmaceutical dosage forms. The invention also concerns pharmaceutical compositions containing the novel salts, and hydrates thereof, as well as methods for using them (...) for the (...) treatment of Type 2 diabetes, (...).

Op blz. 19 van de beschrijving is het volgende te lezen:

EXAMPLES OF PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The crystalline salts of the present invention can be formulated into a tablet by a direct compression process.

- i. Op 25 maart 2020 is – op een aanvraag van 3 februari 2015 – aan Galenicum verleend EP 3 102 187 B1 (**EP 187**) voor 'stable pharmaceutical compositions containing sitagliptin in the form of immediate release tablets'. Hierbij is prioriteit ingeroepen vanaf 3 februari 2014 (toen de onder 1.a t/m d van dit arrest vermelde feiten al bekend waren³). EP 187 geldt onder meer in Nederland. Het Nederlandse deel van dat octrooi zal hierna worden aangeduid als EP (NL) 187. EP 187 bevat 17

² Idem als noot 1

³ Zie o.m. punt 27 CvA

conclusies. Conclusie 1 daarvan luidt, in de oorspronkelijke Engelse taal en in de Nederlandse vertaling (na akte van gedeeltelijke afstand van 5 januari 2021):

A pharmaceutical composition in the form of immediate release tablets comprising at least an active agent, wherein the active agent is crystalline sitagliptin hydrochloride, preferably the monohydrate, wherein the pharmaceutical composition is prepared by dry granulation.

Farmaceutische samenstelling in de vorm van tabletten voor onmiddellijke afgifte, die ten minste een werkzaam middel omvat, waarbij het werkzame middel kristallijne sitagliptinehydrochloride is, bij voorkeur het monohydraat, waarbij de farmaceutische samenstelling is bereid door droge granulatie.

Uit onder meer § [0004] van de beschrijving van EP 187 blijkt dat ook de tablet volgens dit octrooi bedoeld is voor de behandeling van type 2 diabetes. In § [0006] is onder 'description of the invention' het volgende vermeld:

The pharmaceutical compositions herein disclosed can be easily manufactured into solid dosage forms, such as tablets, having good stability and the desired dissolution profiles.

De vordering van Insud en het vonnis van de rechtbank

- 2.1 Insud heeft gevorderd vernietiging van EP (NL) 187, met veroordeling van Galenicum in de proceskosten op basis van het liquidatietarief.
- 2.2 De rechtbank heeft in het vonnis van 26 januari 2022 (hierna ook: het vonnis) deze vorderingen toegewezen. Zij heeft daartoe, kort gezegd, het volgende overwogen. Met partijen wordt WO 530 als de meest nabije stand van de techniek aangemerkt. Conclusie 1 van EP 187 is onder te verdelen in drie deelkenmerken, te weten:
 - (1) A pharmaceutical composition in the form of immediate release tablets;
 - (2) comprising at least an active agent, wherein the active agent is crystalline sitagliptin hydrochloride, preferably the monohydrate;
 - (3) wherein the pharmaceutical composition is prepared by dry granulation.Gezien met name de beschrijving in de 'summary of the invention' is in WO 530⁴ het vervaardigen van tabletten bevattende kristallijn sitagliptine hydrochloride geopenbaard, en derhalve de deelkenmerken (1) en (2) van EP 187. In WO 530, waarin de techniek van droge compressie wordt toegepast, is evenwel niet de vervaardiging van tabletten van kristallijn sitagliptine hydrochloride door middel van droge granulatie geopenbaard. Deelkenmerk (3) is dus het enige verschilkenmerk tussen WO 530 en EP 187. Uit de beschrijving van EP 187 en de daarin genoemde voorbeelden kunnen echter, anders dan Galenicum stelt, geen verbeterde eigenschappen van tabletten vervaardigd met behulp van droge granulatie worden afgeleid. Galenicum beroept zich voor het technisch effect van droge granulatie tevens op resultaten van na de aanvraag van EP 187 uitgevoerde experimenten. In het licht van hetgeen Insud hier tegenin heeft gebracht, vormen de door Galenicum overgelegde resultaten echter onvoldoende basis voor de conclusie dat sprake is van een voldoende aannemelijk en significant effect als gevolg van droge granulatie, laat

⁴ Zie rov. 1.h van dit arrest

staan van een verrassend effect. In het midden kan nu blijven of na de aanvraag verkregen resultaten wel toelaatbaar zijn. Het objectieve probleem is, dit alles overziend, hooguit aldus te formuleren als het vinden van een alternatieve techniek voor het vervaardigen van tabletten bevattende kristallijn sitagliptine hydrochloride. Niet in geschil is dat de techniek van droge granulatie op de prioriteitsdatum van EP 187 bij de vakpersoon bekend was, en door hem kon worden toegepast. Conclusie 1 van EP 187 is dan ook nietig wegens gebrek aan inventiviteit. Dat geldt ook voor de volgconclusies.

Het hoger beroep; inleidende overwegingen

3.1 Van het vonnis is Galenicum tijdig in hoger beroep gekomen onder aanvoering van drie grieven. Grief 1 houdt in dat niet WO 530, maar WO 135 de meest nabij stand van de techniek vormt. Met grief 2 wordt betoogd dat uitgaande van WO 135, maar ook uitgaande van WO 530, EP 187 inventief is. Grief 3 is een 'veeggrief'. Voor het geval dat het hof zou oordelen dat EP 187 zoals verleend nietig is heeft Galenicum een hulpverzoek ingediend.

3.2 Dit voorwaardelijk hulpverzoek vindt zijn basis in conclusie 8 van EP 187 zoals verleend, par. 26 van de beschrijving daarvan en de paragrafen 30-31 van de oorspronkelijke aanvraag, en verschilt in de kern hierin van de oorspronkelijke conclusie 1, dat daarin wordt gespecificeerd dat de tablet een vulstof omvat, waarbij de vulstof een mengsel is van calciumwaterstoffosfaat en microkristallijn cellulose. Conclusie 1 van het voorwaardelijk hulpverzoek luidt als volgt, in het Engels en Nederlands (met de wijzigingen ten opzichte van de oorspronkelijke conclusie 1 in cursief):

A pharmaceutical composition in the form of immediate release tablets comprising at least an active agent, wherein the active agent is crystalline sitagliptin hydrochloride, preferably the monohydrate, wherein the pharmaceutical composition is prepared by dry granulation and wherein the pharmaceutical composition comprises a filler, wherein the filler is a mixture of calcium phosphate dibasic and microcrystalline cellulose.

Farmaceutische samenstelling in de vorm van tabletten voor onmiddellijke vrijgifte, omvattende ten minste een actief middel, waarbij het actieve middel kristallijne sitagliptinehydrochloride is, bij voorkeur het monohydraat, waarbij de farmaceutische samenstelling is bereid door droge granulatie en waarbij de farmaceutische samenstelling een vulstof omvat, waarbij de vulstof een mengsel is van calciumwaterstoffosfaat en microkristallijn cellulose.

3.3 Opmerking verdient nog het volgende. Na de verlening van EP 187 is door zeven partijen oppositie ingesteld bij het Europees octrooibureau (EOB). Op 9 januari 2023 – na het thans bestreden vonnis – heeft de oppositiedivisie (OD) van het EOB beslist, sterk verkort weergegeven, dat:

- conclusie 1 van EP 187 zoals verleend, inventiviteit mist omdat het, met WO 530 als vertrekpunt, voor de hand liggend is om de daarin beschreven methode van directe compressie te vervangen door droge granulatie;
- conclusie 1 van het hulpverzoek wel inventief is.

Meerdere partijen hebben tegen deze beslissing van de OD beroep ingesteld bij de Technische Kamer van Beroep (TKB) van het EOB.

- 3.4 Bij de beoordeling van de inventiviteit van EP 187 zal het hof, in navolging van partijen, de *problem-solution approach* (PSA) toepassen. Die benadering bestaat uit de volgende vijf, in punt 24 van G2/21 van de Grote Kamer van Beroep (GKB) van het EOB omschreven stappen:
1. het bepalen van de meest nabije stand van de techniek;
 2. het vaststellen van de verschillen tussen de kenmerken van de octrooiconclusies zoals verleend en die van de meest nabije stand van de techniek (het vaststellen van de verschilmaatregelen);
 3. het identificeren van het technische effect/de technische effecten van die verschillenmerken;
 4. het definiëren van het objectieve technische probleem dat de uitvinding beoogt op te lossen om dat technische effect/die technische effecten te bereiken;
 5. het beoordelen of, uitgaande van de meest nabije stand van de techniek en het objectieve technische probleem, de gemiddelde vakman tot de uitvinding van het octrooi zou zijn gekomen.

Grief 1: de meest nabije stand van de techniek

- 4.1 Het hof gaat bij de selectie van de meest nabije stand van de techniek uit van de door de rechtbank gedefinieerde vakpersoon: een formuleringsdeskundige met kennis en ervaring op het gebied van farmaceutische samenstellingen.

- 4.2 In WO 530 zijn een zestal zouten van sitagliptine beschreven, waaronder het HCl-zout daarvan. Op blz. 19 van WO 530 is het volgende vermeld:

EXAMPLES OF PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

The crystalline salts of the present invention can be formulated into a tablet by a direct compression process. A 100 mg potency tablet is composed of 100 mg of the active ingredient, 276 mg mannitol (...). The active ingredient, microcrystalline cellulose (...) are first blended and the mixture is then (...) pressed into a tablet.

Naar de letter genomen is hiermee geopenbaard dat (ook) HCl-sitagliptine geformuleerd kan worden in een tablet. In de visie van Galenicum (punten 38-41 MvG) geeft het blz. 19-voorbeeld echter niet een toereikende ('enabling') openbaring hiervan omdat:

- A. in het enige voorbeeld van WO 530 waarin HCl-sitagliptine met zoveel woorden is genoemd – voorbeeld 1 op blz. 15 – is aangegeven dat 20 mg vrije sitagliptinebase wordt gebruikt voor het vervaardigen van HCl-sitagliptine, en daarmee hooguit 21,72 mg van dat zout kan worden verkregen, hetgeen onvoldoende is om de op blz. 19 bedoelde tabletten te kunnen maken aangezien daarvoor 100 mg van de werkzame stof nodig is;
- B. niet duidelijk is welk vulmiddel in het voorbeeld op blz. 19 wordt gebruikt: mannitol of microcrystalline cellulose (MCC).

Met argument A ziet Galenicum over het hoofd dat de gemiddelde vakpersoon bij lezing van WO 530 op basis van zijn algemene vakkennis begrijpt dat hij, om de voor het maken van een tablet vereiste 100 mg werkzame stof te verkrijgen, het proces van voorbeeld 1 op blz. 15 dienovereenkomstig zal moeten uitbreiden, zoals

ook de OD heeft overwogen (blz. 26, bovenaan, van zijn beslissing⁵). Ook argument B treft geen doel. Zowel mannitol als MCC zijn – en waren op de prioriteitsdatum van EP 187 – veelgebruikte vulmiddelen voor tabletten. Gelet hierop zal de gemiddelde vakpersoon zich door de minder duidelijke instructie in het voorbeeld op blz. 19 over te gebruiken vulstof niet van de wijs laten brengen en zal hij daarin lezen dat mannitol en/of MCC kan worden gebruikt (zie ook blz. 25, in het midden, van de OD-beslissing). Met het voorbeeld op blz. 19 is in WO 530 dus direct en ondubbelzinnig geopenbaard dat HCl-sitagliptine geformuleerd kan worden in een tablet.

4.3 De tablet van WO 530 is bedoeld voor de behandeling van diabetes type 2. Het doel en effect hiervan is gelijk aan het doel en effect van de tablet van EP 187, terwijl, naar is vastgesteld in rov. 4.2, in WO 530 ook dezelfde werkzame stof is beschreven als in EP 187 is geclaimd - namelijk HCl-sitagliptine. Volgens Galenicum is WO 135 niettemin als 'most promising springboard' te prefereren boven WO 530 omdat de tablet met DHP-sitagliptine van WO 135 de enige sitagliptinetablet was die op de prioriteitsdatum van EP 187 (3 februari 2014) was goedgekeurd en (door Merck/MSD) industrieel werd vervaardigd, én omdat HCl-sitagliptine op die datum niet geschikt werd geacht om in een tablet te formuleren. Galenicum heeft een aantal documenten (in de producties GP05-09) overgelegd, waaruit dit laatste zou blijken. Het hof stelt vast dat deze documenten allen zijn terug te voeren op de opmerking in de beschrijving van WO 135 dat DHP-sitagliptine 'exhibits pharmaceutical advantages over the (...) previously disclosed hydrochloride salt (WO (...) 498)' en met name op de schriftelijke verklaring uit 2009 (GP06) van de uitvinder van WO 135 (Wenslow), inhoudende:

- (i) dat de structuur van het HCl zout 'can lead to a phase change', die 'can involve amorphous formation or loss of crystallinity', en dat deze beide effecten 'are undesirable in a drug product due to possible chemical stability issues';
- (ii) dat de naaldvormige kristalvorm van het HCl-zout 'is not desirable for solid drug dosage formulations due to flow issues and a propensity for sticking' en 'is also not desirable for processing an active pharmaceutical ingredient due to the likelihood of poor filtration and drying';
- (iii) en dat om deze redenen 'the crystalline HCl salt was not chosen for further commercial development'.

Onderdeel (i) van deze verklaring is door het gebruik van de woorden 'can' (twee maal) en 'possible' weinig stellig over de daarin beweerde onwenselijkheid van het gebruik van het HCl-zout. Dat geldt ook voor onderdeel (ii) nu professor Amela (een van de deskundigen van Galenicum) in punt 14 van zijn als productie GP09 overgelegde verklaring heeft gezegd dat hij daarin leest dat het HCl (alleen maar) 'less desirable' was voor 'solid dosage formulations'. Gelet hierop zou de gemiddelde vakpersoon op de prioriteitsdatum van EP 187 zich door de door Galenicum bedoelde documenten – als hij daarvan al kennis zou hebben (genomen) – niet hebben laten weerhouden om het in WO 530 beschreven HCl-zout van sitagliptine als startpunt voor verder onderzoek te nemen, temeer daar in WO 530 (op blz. 2) is vermeld dat de daarin beschreven sitagliptine-zouten, waaronder het HCl-zout, 'exhibit improved physicochemical properties such as solubility, stability to stress, and rate of solution, rendering them particularly suitable for the

⁵ Productie 22 bij MvA

manufacture of various pharmaceutical dosage forms'. De vakman had kortom op die prioriteitsdatum geen reden om te menen dat HCl-sitagliptine niet geschikt zou zijn voor toepassing in een industrieel vervaardigbare tablet, ook al zou hij hebben begrepen dat Merck/MSD de voorkeur gaf aan het DHP-zout, met als gevolg dat tabletten met deze zoutvorm de markt domineerden (Merck had immers de rechten op sitagliptine, zie de rov. 1.f en g). Bij deze stand van zaken – WO 530 en EP 187 hebben beide hetzelfde doel en effect, en zien beide op een industrieel vervaardigbare tablet – geeft het feit dat WO 530 dezelfde kristallijne zoutvorm van sitagliptine (HCl-sitagliptine) als EP 187 beschrijft, en WO 135 niet, de doorslag om WO 530 als de meest nabije stand van de techniek van EP 187 aan te merken.

4.4 Het voorgaande brengt met zich dat grief 1 van Galenicum niet opgaat.

Grief 2: is EP 187 zoals verleend inventief in het licht van WO 530?

- 5.1 In de visie van Galenicum zijn er twee verschilmaatregelen – als bedoeld in stap 2 van de PSA – tussen EP 187 zoals verleend en WO 530, namelijk:
- (i) EP 187 heeft enkel betrekking op een tablet met het HCl-zout van sitagliptine, waar WO 530 diverse sitagliptinezouten, waaronder het HCl-zout, noemt voor diverse doseringsvormen en toedieningswijzen;
 - (ii) De tablet van EP 187 is vervaardigd door middel van drooggranulatie, waar de tablet van WO 530 is vervaardigd door middel van directe compressie.
- Het technische effect van deze verschilmaatregelen is volgens Galenicum, ook wanneer wordt uitgegaan van WO 530 als de meest nabije stand van de techniek, dat stabiele sitagliptine-tabletten worden verkregen met verbeterde eigenschappen waaronder een gunstiger oplossingsprofiel (punten 32 en 42 MvG).
- 5.2 Hiervoor, in de rov. 4.2 en 4.3, is vastgesteld dat WO 530 een tablet met HCl-sitagliptine openbaart. In dit opzicht is er geen verschil met EP 187. De door Galenicum bedoelde verschilmaatregel (i) doet zich dus niet voor, en evenmin het door haar daaraan toegeschreven technisch effect.
- 5.3 Met betrekking tot de door Galenicum bedoelde verschilmaatregel (ii) wordt het volgende voorop gesteld. Insud heeft er herhaaldelijk op gewezen dat het probleem dat Galenicum met EP 187 meent te hebben opgelost pas in de loop van de verleningsprocedure vorm heeft gekregen. De gepubliceerde aanvraag daarvan stelt, aldus Insud, voor om ofwel directe compressie ofwel droge granulatie toe te passen, zonder dat daarin wordt gerept over problemen met tabletten die door middel van (de in WO 530 toegepaste) directe compressie zijn vervaardigd (punt 86 MvA; punten 129-131 PE-I)). In G2/21 heeft de GKB geoordeeld dat een octrooihouder zich ter onderbouwing van de inventiviteit van zijn uitvinding mag beroepen op een daardoor bereikt technisch effect wanneer:
- ‘the skilled person, having the general common knowledge in mind, and based on the application as originally filed, would derive said effect as being encompassed by the technical teaching and embodied by the same originally disclosed invention’⁶.
- Dus: voor het bij toepassing van de PSA mogen meewegen van een gesteld technisch effect is in ieder geval vereist dat voor de gemiddelde vakpersoon, met

⁶ Dit hof heeft al eerder geoordeeld dat het G2/21 volgt, zie rov. 6.13 van het arrest van 15 augustus 2023 inzake ‘BMS/Sandoz’, ECLI:NL:GHDHA:2023:1593

gebruikmaking van zijn algemene vakkennis op de prioriteitsdatum, uit de aanvraag afleidbaar is dat het gestelde technische effect door de leer daarvan wordt omvat.

- 5.4 In de gepubliceerde aanvraag voor EP 187 waren 78 conclusies opgenomen. De eerste conclusie waarin iets is vermeld over de techniek om een tablet te vervaardigen, is conclusie 21. Deze conclusie en de twee daarop volgende conclusies luiden als volgt:

21. The pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, wherein said pharmaceutical composition is prepared by direct compression or dry granulation.

22. The pharmaceutical composition according to any of the preceding claims, wherein said pharmaceutical composition is prepared by dry granulation.

23. The pharmaceutical composition according to the preceding claim, wherein said pharmaceutical composition comprises compact granules containing the active agent.

Op blz. 5 van de beschrijving van de gepubliceerde aanvraag is het volgende vermeld (regel 8 e.v.):

In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition as disclosed herein is prepared by direct compression or dry granulation. Preferably, the pharmaceutical composition is prepared by direct compression. Preferably, the pharmaceutical composition is prepared by dry granulation. More preferably, the pharmaceutical composition comprises compacted granules containing the active agent.

In deze aanvraag staan directe compressie en droge granulatie op één lijn. Beide bereidingstechnieken worden in de beschrijving daarvan immers als 'preferably' aangemerkt. Anders dan Galenicum stelt, of suggereert, in punt 108 CvA duiden de woorden 'more preferably' in de laatste zin van de geciteerde passage van blz. 5 van de beschrijving er niet op dat de voorkeur wordt gegeven aan droge granulatie boven directe compressie. De uitvoeringsvorm na 'more preferably' is beschreven in conclusie 23. Omdat die conclusie alleen afhankelijk is van de 'preceding claim' (in enkelvoud), vormt deze conclusie een voorkeursuitvoeringsvorm van de 'droge granulatie'-conclusie 22, en niet (ook) van de 'droge granulatie of directe compressie'-conclusie 21. De met conclusie 23 corresponderende passage uit de beschrijving, beginnend met 'more preferably' zal door de vakpersoon in dezelfde zin worden begrepen, namelijk dat 'more preferably' bij droge granulatie compacte granules de werkzame stof bevatten. In deze laatste zin wordt 'more preferably' dus niet afgezet tegen directe compressie, maar tegen droge granulatie in het algemeen.

- 5.5 In de beschrijving van de oorspronkelijke aanvraag voor EP 187 is beschreven dat de tabletten volgens het octrooi stabiel zijn 'even when manufactured by dry techniques'. De vakpersoon zal daaruit afleiden dat zelfs droge technieken voor een betere stabiliteit zorgen.
- 5.6 Er is al met al niets in de aanvraag voor EP 187 dat de vakpersoon er op wijst dat die aanvraag de leer omvat dat drooggranulatie betere eigenschappen, zoals een gunstiger oplossingsprofiel, heeft dan directe compressie. Dit betekent dat aan verschilmaatregel (ii) geen technisch effect kan worden verbonden. In de G2/21-uitspraak van de GKB ligt besloten dat in zo'n situatie – waarin het gestelde technisch effect voor de vakpersoon niet afleidbaar is uit de aanvraag – tijdens de

verleningsprocedure of in een nietigheidsprocedure geen plaats is voor nadere bewijslevering van dat gestelde technische effect die bij de beoordeling van de inventiviteit kan worden betrokken. Aan de door Galenicum ter staving van dit effect overgelegde onderzoeksresultaten van na de datum van de aanvraag voor EP 187 gaat het hof dan ook voorbij.

- 5.7 Nu, naar uit het voorgaande volgt, het verschil tussen EP 187 en de meest nabije stand van de techniek (WO 530) geen technisch effect oplevert (stap 3 van de PSA), moet het probleem waarvoor EP 187 een oplossing beoogt (stap 4 van de PSA), worden gezien in het verschaffen van een alternatief voor de (HCl-sitagliptine-)tablet van WO 530, waarbij de oplossing dan is dat de tablet niet door middel van directe compressie maar door middel van droge granulatie wordt vervaardigd. Omdat, afgaande op de door partijen in dit geding verstrekte informatie, droge granulatie een van de drie op de prioriteitsdatum van EP 187 meest toegepaste technieken was om een tablet te bereiden, valt in deze oplossing geen inventieve werkzaamheid te ontwaren (stap 5 van de PSA). Toepassing van de PSA leidt dus tot de slotsom dat EP 187 zoals verleend inventiviteit mist, niet alleen overigens wat conclusie 1 betreft, maar ook ten aanzien van de volgconclusies aangezien Galenicum in hoger beroep niet heeft gesteld dat deze zelfstandig, los van conclusie 1, op uitvinderswerkzaamheid berusten.
- 5.8 Uit het voorgaande vloeit voort dat ook grief 2 van Galenicum tevergeefs is voorgesteld.

Het hulpverzoek

- 6.1 Het zojuist gegeven oordeel brengt met zich dat de voorwaarde waaronder het hulpverzoek is ingeroepen is vervuld, zodat dat hulpverzoek ter beoordeling voorligt.
- 6.2 Dat hulpverzoek houdt in dat de tablet van het octrooi zoals verleend (te weten: een door middel van droge granulatie bereide tablet met HCl-sitagliptine als werkzame stof) een vulstof omvat dat een mengsel is van enerzijds calciumwaterstoffosfaat/calcium phosphate dibasic/dicalcium phosphate (CPD of DCP, het hof houdt het bij CPD) en anderzijds mikrokristallijn cellulose (MCC).
- 6.3 Om te beginnen wordt overwogen dat voor het hulpverzoek, net als voor het oorspronkelijke octrooi en om (*mutantis mutandis*) de in de rov. 4.3 en 4.4 genoemde redenen, WO 530 als de meest nabije stand van de techniek moet worden beschouwd (stap 1 van de PSA). In de MvG (onder 127 - 133) gaat Galenicum hier ook vanuit. De door haar in de PA-G (onder 95) voor het eerst betrokken stelling, dat voor het hulpverzoek WO 135 de meest nabije stand van de techniek is, is bovendien in strijd met de twee-conclusieregel – Insud heeft deze stelling klaarblijkelijk niet willen aanvaarden (zie ook punt 151 MvA) – zodat ook hierom die stelling wordt gepasseerd.
- 6.4 De verschilmaatregelen tussen het hulpverzoek en WO 530 zijn naar stelling van Galenicum (punten 97 en 102 PA-G; punt 130 MvG):
- (a) dat de tablet van het hulpverzoek is vervaardigd door middel van droge granulatie en de tablet van WO 530 door middel van directe compressie;

(b) dat in de tablet van het hulpverzoek als vulmiddelen worden gebruikt CPD en MCC en in de tablet van WO 530 mannitol.

Verschilmaatregel (b) is door Galenicum toegelicht met een verwijzing naar het (in rov. 4.2 uitgeschreven) voorbeeld op blz. 19 van WO 530 en naar Example 7 van EP 187 en de aanvraag daarvan. Het hof zal deze voorbeelden hierna verder aanduiden als VbP19 (WO530) en Ex7 (EP187).

- 6.5 Het technisch effect van de verschilmaatregelen is volgens Galenicum dat de vulstof van het hulpverzoek leidt tot een verbeterd oplossingsprofiel wanneer droge granulatie wordt toegepast (punt 128 MvG).
- 6.6 Zoals hiervoor in de rov. 5.5 t/m 5.7 is uiteengezet, mag het technisch effect van verschilmaatregel (a) niet bij de beoordeling van de inventiviteit van EP 187 worden betrokken, en dus ook niet bij de beoordeling van de inventiviteit van een beperkingen daarvan, zoals het hulpverzoek.
- 6.7 In verband met verschilmaatregel (b) is van belang conclusie 34 van de gepubliceerde aanvraag van EP 187, waarin de tablet met calcium phosphate dibasic (CPD) and microcrystalline cellulose (MCC) als vulmiddel expliciet onder bescherming is gesteld, alsmede de volgende passage op blz. 5 van die aanvraag:
In a preferred embodiment, the pharmaceutical composition comprises at least a filler. Preferably, the filler is selected from calcium phosphate dibasic, microcrystalline cellulose, lactose (...), mannitol, maltose, isomaltose, xylitol, threhalose, starch and mixtures thereof. More preferably, the filler is a mixture of calcium phosphate dibasic and microcrystalline cellulose.
- De woorden 'more preferably' vormen voor de vakman een (zekere) aanwijzing dat het mengsel van calcium phosphate dibasic (CPD) en microcrystalline cellulose (MCC) een technisch oplevert. Het hof zal er daarom veronderstellenderwijs van uitgaan dat de aanvraag op dit punt een technisch effect omvat en dat de octrooihouder dus later nog het bewijs mag aandragen dat dit effect daadwerkelijk optreedt (zie de rov. 5.3 en 5.6). Galenicum acht het bewijs van dit technisch effect, dat het mengsel van CPD en MCC tot een verbeterde oplosbaarheid leidt, geleverd met de resultaten van experimenten op basis van VbP19 (WO530) en Ex7 (EP187) die zijn opgenomen in haar productie GP18 en in productie EP16.4 van Insud⁷. Die resultaten zijn door Galenicum samengevat in de onderstaande tabel (hierna: de Galenicum-tabel):

⁷ Deze experimenten dateren van na de prioriteitsdatum van EP 187, maar dat is niet relevant omdat in dit geval er veronderstellenderwijs van uit wordt gegaan dat de octrooihouder zich op latere onderzoeksgegevens mag beroepen.

Tijd (min.)	Oplossingspercentage ³⁵	
	WO 530 (droge granulatie)	Example 7 uit EP 187
0	0	0
5	84	88
10	88	93
15	90	96
20	91	98
30	92	100
45	94	101
60	94	102
62	95	102

(NOOT 35: AFGEROND OP HELE GETALLEN)

Deze tabel laat zien dat de tablet die is gemaakt volgens Ex7 (EP187) (dat wil zeggen: door middel van droge granulatie en met de combinatie CPD en MCC) beter oplosbaar is dan de tablet die is gemaakt volgens VbP19 (WO530) (dat wil zeggen: een tablet met mannitol) wanneer deze wordt bereid door middel van droge granulatie in plaats van de in WO530 voorgeschreven directe compressie.

- 6.8 Insud betwist dat het door Galenicum gestelde, in rov. 6.7 vermelde technisch effect zich voordoet, en meer in het bijzonder dat uit de door Galenicum genoemde experimenten zou blijken dat sprake is van een verbetering in het oplossingsprofiel (punten 153 en 169 MvA).
- 6.9 Dit geschilpunt is ook – met een voor Galenicum negatieve uitkomst – beoordeeld door de OD die daarbij gebruik heeft gemaakt van onderstaande tabel (hierna: de OD-tabel), waarin in de middelste kolom de samenstellingen uit Ex7 (EP187) staan en in de rechterkolom, onder D1, de samenstellingen van VbP19 (WO530):

	Example 7 of the patent	D1
sitagliptin hydrochloride monohydrate (mg)	106.89 mg (corresponding to 100 mg of free base)	corresponding to 100 mg of free base
Calcium Phosphate Dibasic (mg)	126.53 mg	276 mg mannitol
Microcrystalline cellulose (mg)	126.53 mg	
Croscarmellose sodium (mg)	20.00 mg	20 mg
Silicon dioxide (mg)	4.00 mg	--
Sodium stearyl fumarate (mg)	10.00 mg	--
Magnesium stearate (mg)	4.00 mg	4 mg

Het totale gewicht van de tablet van Ex7 (EP187) is 400 mg en van de tablet in VbP19 (WO530) 408,95 mg⁸.

- 6.10 Het onderste blok van de OD-tabel gaat over de in deze tabletten opgenomen hulpstoffen, of excipiënten (zie ook rov. 1.a van dit arrest). In punt 160 MvA heeft Insud gesteld dat het de combinatie is van alle excipiënten (en relatieve hoeveelheden daarvan) die bepalend is voor de uiteindelijke eigenschappen van de tablet, waaronder de dissolutie eigenschappen (oplosbaarheid). Dit is door Galenicum niet betwist, hoewel zij daartoe op de mondelinge behandeling van 30 oktober 2023 alle gelegenheid heeft gehad, en zij daar ook op de problematiek van de excipiënten is ingegaan (zie de punten 103 en 104 PA-G). Voormelde stelling van Insud moet daarom als een vaststaand feit worden beschouwd.
- 6.11 Partijen zijn het er (inmiddels) over eens dat de relatieve hoeveelheid van het desintegratiemiddel croscarmellose sodium in Ex7 (EP187) 5% bedraagt (20 mg van 400 mg in totaal) en in VbP19 (WO530) 4,9 % (20 mg van 408,95 mg). Wat het desintegratiemiddel betreft is er dus een niet geheel te verwaarlozen verschil in relatieve hoeveelheid. Verder heeft Insud er terecht op gewezen dat de Ex7 (EP187)-tablet het glijmiddel silicium dioxide en het smeermiddel sodium stearyl fumarate bevat en dat deze excipiënten in de VbP19 (WO530)-tablet ontbreken. Dit klemt temeer omdat in de aanvraag van EP 187 silicium dioxide als het glijmiddel van de meeste voorkeur is aangeduid (blz. 6, regels 11-15) en daarin het mengsel van sodium stearyl fumarate met (het in beide voorbeelden genoemde) magnesium stearate als smeermiddel van de meeste voorkeur is aangemerkt. Dit doet namelijk vermoeden dat de octrooi-aanvrager specifiek deze stoffen als voordelig zag voor de doelen die in het octrooischrift zijn genoemd (tabletten met goede stabiliteit en de gewenste oplosbaarheidsprofielen, zie rov. 1.i). Er is in dit licht, uitgaande van het onder 6.10 vermelde vaststaande feit, geen grond om – zonder nadere toelichting van de kant van Galenicum, die ontbreekt – de uit de Galenicum-tabel blijkende betere oplosbaarheid van de tablet van Ex7 (EP187) toe te schrijven aan het mengsel van de vulmiddelen CPD en MCC. Die betere oplosbaarheid kan net zo goed zijn veroorzaakt door de iets hogere relatieve hoeveelheid croscarmellose sodium en/of de aanwezigheid van silicium dioxide en/of het smeermiddel sodium stearyl fumarate in die tablet. De stelling van Galenicum dat verschilmaatregel (b) het technische effect van een verbeterde oplosbaarheid heeft, mist, alles overziend, tegenover de gemotiveerde betwisting daarvan door Insud, een toereikende onderbouwing, en zal daarom worden gepasseerd. In ieder geval is die stelling niet bewezen, waarbij het hof in aanmerking neemt dat Galenicum niet heeft gegriefd tegen het (impliciete) oordeel van de rechtbank in rov. 4.37 van het vonnis dat op Galenicum als octrooihouder de bewijslast rust ten aanzien van het door haar beweerde technisch effect (zie ook punt 55 MvG waarin Galenicum opmerkt dat zij een technisch effect ‘heeft bewezen’).
- 6.12 Aan verschilmaatregel (b) kan, zo moet worden geconcludeerd, geen technisch effect worden toegekend, ook niet, gezien rov. 6.6, in samenhang met verschilmaatregel (a) (stap 3 van de PSA). Het probleem waarvoor EP 187 volgens het hulpverzoek een

⁸ In het tweede vakje van de rechterkolom moet namelijk ook, net als in het tweede vakje van de middelste kolom, worden gelezen: 108,95 mg. Dit is over het hoofd gezien door de OD, die bovendien tot 444,95 mg kwam en kennelijk een andere berekening had gemaakt.

oplossing beoogt te bieden moet daarom worden geformuleerd als: hoe is een alternatief voor de tablet van WO 530 te verschaffen? (stap 4 van de PSA)

- 6.13 Dit probleem is in EP 187 volgens het hulpverzoek opgelost door het beschikbaar stellen van een tablet die niet, zoals in WO 350, wordt bereid door middel van directe compressie en wordt gevuld met mannitol, maar die wordt bereid door middel van droge granulatie en wordt gevuld met een combinatie van CPD en MCC.
- 6.14 Bij de beoordeling van de inventiviteit van deze maatregelen moet – om misverstanden te voorkomen – andermaal worden benadrukt dat de vervanging van de directe compressie-vervaardigingswijze door de droge granulatie-vervaardigingswijze op zichzelf beschouwd geen technisch voordeel heeft en dus slechts als alternatief kan bijdragen aan het bepalen van het op te lossen probleem in de PSA (zie de rovv. 5.5 t/m 5.7).
- 6.15 In de MvA (o.m. de punten 203 en 204) heeft Insud gemotiveerd gesteld dat de combinatie CPD/MCC in de stand der techniek al veelvuldig werd beschreven voor toepassing in droge granulatie en in de stand van de techniek ook al veelvuldig voor deze toepassing werd gebruikt. Verder heeft Insud in de MvA (in de punten 210-213, onder verwijzing naar o.m. de punten 4.22-4.25 van EP25) gesteld dat MCC algemeen bekend is als een voorbeeld van een ‘plastische deformatie’-excipient, dat CPD een bekend voorbeeld is van een ‘brittle fracture’-excipient en dat het al op de prioriteitsdatum van EP 187 algemene vakkennis was om een combinatie van een ‘plastische deformatie’ en ‘brittle fracture’-vulstof te gebruiken als onderdeel van een formulering voor droge granulatie. Al deze stellingen zijn door Galenicum op de zitting in hoger beroep wel besproken maar niet weersproken (punten 103-105 PA-G) en hebben daarom als vaststaande feiten te gelden. Deze feiten zijn van dien aard dat op grond daarvan aangenomen moet worden dat de gemiddelde vakman zonder inventieve arbeid, door routinematig onderzoek, tot het gebruik van de combinatie CDP/MCC als vulmiddel in een door middel van droge granulatie bereide tablet zou zijn gekomen (stap 5 van de PSA).
- 6.16 Ook EP 187 volgens het hulpverzoek mist, alles overziend, inventiviteit. Dat geldt eveneens voor de volgconclusies van het hulpverzoek. Galenicum heeft immers niet gesteld dat deze, onafhankelijk van conclusie 1, op inventieve arbeid berusten. Het beroep van Galenicum op het hulpverzoek kan haar dus niet baten.

Slotoverwegingen

- 7.1. In de punten 140-142 MvG heeft Galenicum diverse bewijsaanbiedingen gedaan. Uit de daarbij gegeven toelichting is echter niet af te leiden dat zij hierbij (mede) het oog zou kunnen hebben op het doen horen van getuigen of anderen. Reeds om deze reden worden die aanbiedingen gepasseerd.
- 7.2 ‘Veeg’-grief 3 van Galenicum heeft geen zelfstandige betekenis naast haar andere grieven.
- 7.3 De slotsom luidt dat de grieven van Galenicum falen en dat EP (NL) 187, ook zoals beperkt in het hulpverzoek, nietig is wegens het ontbreken van inventiviteit. Het vonnis van de rechtbank, waarin dat octrooi is vernietigd, zal daarom worden

bekrachtigd, met veroordeling van Galenicum in de kosten van het hoger beroep, begroot aan de hand van het liquidatietarief.

Het hof

- bekrachtigt het tussen partijen gewezen vonnis van de rechtbank Den Haag van 26 januari 2022;
- veroordeelt Galenicum in de kosten van het geding in hoger beroep, aan de zijde van Insud bepaald op € 783,- aan griffierecht, € 3.549,- aan salaris voor de advocaat (3 punten, tarief II) en € 173,- aan nasalaris, te verhogen met € 90,00 indien niet binnen veertien dagen na aanschrijving aan dit arrest is voldaan en vervolgens betekening van dit arrest heeft plaatsgevonden;
- bepaalt dat binnen veertien dagen na de dag van de uitspraak dan wel, wat betreft het bedrag van € 90,00, na de datum van betekening, aan deze kostenveroordeling moet zijn voldaan, bij gebreke waarvan deze bedragen worden vermeerderd met de wettelijke rente als bedoeld in artikel 6:119 BW vanaf het einde van genoemde termijn van 14 dagen tot aan de dag der algehele voldoening.
- verklaart dit arrest ten aanzien van de veroordelingen uitvoerbaar bij voorraad.

Dit arrest is gewezen door mrs. M.Y. Bonneur, F.M. Bus en J.W. Meewisse; het is uitgesproken ter openbare terechtzitting van 16 april 2024 in aanwezigheid van de griffier

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

M.H.J. vanden Horst

De Gattier van het Gerecht
te Den Haag
Advocaat van appèl
Lijstgeven aan
Voor grosse aan