

arrest

GERECHTSHOF 's-GRAVENHAGE

Sector handel

Zaaknummer : 105.005.369/01
Rolnummer (oud) : 06/1157
Zaak-/rolnummer rechtbank: 245392 / HA ZA 05-2016,

arrest van de vijfde civiele kamer d.d. 27 januari 2009

de vennootschap naar buitenlands recht
SAHAJANAND MEDICAL TECHNOLOGIES PVT. LTD.,
gevestigd te Saiyedpura, Surat, India,
appellante, tevens geïntimeerde in het voorwaardelijk incidenteel appel,
hierna te noemen: SMT,
procesadvocaat: mr P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt,
advocaten: mrs L.Oosting en R.M. van der Velden (Amsterdam),

tegen:

1. de vennootschap naar buitenlands recht
ANGIOTECH PHARMACEUTICALS, INC.,
gevestigd te Vancouver, Canada,
→ advocaten: jhr mr R.E.P. de Ranitz ('s-Gravenhage) en mr O.P. Swens (Amsterdam),

2. de vennootschap naar buitenlands recht
BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION,
gevestigd te Natick, Massachusetts, Verenigde Staten van Amerika,
procesadvocaat: mr E. Grabandt,
advocaten: mrs R.E. Ebbink en P. Burgers (Amsterdam),

geïntimeerden, tevens appellanten in het (voorwaardelijk) incidenteel appel,
hierna ook te noemen: Angiotech, Boston en tezamen: Angiotech c.s.

Het geding

SMT is bij exploit van 13 juli 2006 in hoger beroep gekomen van het door de rechtbank 's-Gravenhage tussen Angiotech c.s. als eiseressen in conventie tevens verweersters in reconventie en haar (SMT) als gedaagde in conventie tevens eiseres in reconventie gewezen vonnis van 3 mei 2006. SMT heeft onder overlegging van producties vijftien grieven tegen het vonnis aangevoerd. Angiotech c.s. hebben, onder overlegging van producties, de grieven bestreden. voorwaardelijk incidenteel appel ingesteld en twee (incidentele) grieven aangevoerd. SMT heeft de incidentele grieven bestreden.

Vervolgens hebben partijen hun standpunten doen bepleiten aan de hand van pleitnotities, SMT door mrs Oosting en Van der Velden voornoemd, Angiotech door jhr mr De Ranitz en Boston door mrs Ebbink en Burgers voornoemd. Daarbij heeft SMT een akte houdende aanvullende producties (nrs. 23 – 28) genomen en hebben Angiotech c.s. een ordner met producties (nrs.14-22) in het geding gebracht, tegen al welke stukken geen bezwaar is gemaakt.

Ten slotte hebben partijen, onder overlegging van hun processtukken, arrest gevraagd.

Beoordeling van het hoger beroep

1. De door de rechtbank als vaststaand aangemerkte en in het vonnis onder 2.1 tot en met 2.12 weergegeven feiten zijn niet weersproken, zodat ook het hof van die feiten zal uitgaan.
2. In dit geding hebben Angiotech c.s., na vermindering respectievelijk vermeerdering van eis, gevorderd te verklaren voor recht dat SMT direct of indirect inbreuk maakt op de conclusies 6 en 12 van het Europees octrooi EP 0.706.376 (hierna ook: het octrooi of het Hunter octrooi) in Nederland en in de andere aangewezen landen, alsmede - op straffe van dwangsommen - SMT te bevelen (zowel bij wege van provisionele vordering als in de hoofdzaak) in Nederland en elk van de andere aangewezen landen het direct dan wel indirect inbreuk maken op die conclusies te staken, SMT te bevelen zich in de aangewezen landen te onthouden van het gebruiken van de CE handelsvergunning of andere handelsvergunning en/of het verkopen of reclame maken voor haar stents gedurende een periode van drie jaar en/of onmiddellijk alle informatie en documentatie in te trekken voor zover gebaseerd op de inbreukmakende klinische onderzoeken, bij alle relevante autoriteiten waar ook ter wereld, waaronder autoriteiten voor de CE goedkeuring van de inbreukmakende stent; voorts hebben zij gevorderd schadevergoeding op te maken bij staat en/of winstafdracht. In reconventie heeft SMT - naast verzoeken tot schorsing althans aanhouding en oproeping ex artikel 118 Rv - vernietiging van het octrooi gevorderd althans voor recht te verklaren dat het octrooi nietig is. Nadat de rechtbank bij incidenteel vonnis zich onbevoegd had verklaard ten aanzien van vorderingen met betrekking tot andere landen dan Nederland, heeft zij in conventie de vorderingen grotendeels toegewezen, een en ander als in het vonnis is vermeld, en heeft zij in reconventie SMT niet-ontvankelijk verklaard in haar vordering strekkende tot vernietiging van het octrooi en de reconventionele vorderingen voor het overige afgewezen.
3. De grieven 2 tot en met 13 bestrijden het oordeel van de rechtbank in conventie dat het octrooi geldig is, dat de Infinnium stent (van SMT) valt onder de beschermingsomvang van het octrooi en dat SMT inbreukmakende handelingen verricht althans dreigt te verrichten in Nederland. Grief 14 houdt in dat de rechtbank SMT ten onrechte niet-ontvankelijk heeft geacht in haar reconventionele vordering. Grief 1 houdt in dat de rechtbank ten onrechte niet de geldigheid van alle conclusies van het octrooi heeft beoordeeld. De provisionele vordering is door de rechtbank afgewezen en is in hoger beroep niet meer aan de orde.
- 4.1 Het geschil betreft het Europese octrooi EP 0.706.376 B2 dat blijkens de korte aanduiding (in de authentieke Engelse taal) is verleend voor "*ANTI-ANGIOGENIC COMPOSITIONS AND METHODS OF USE*", waarvan Angiotech en The University of British Columbia (hierna ook in het enkelvoud: Angiotech) de houders zijn. De PCT-aanvraag (WO 95/03036) voor het octrooi is ingediend op 19 juli 1994 met een beroep op

voorrang van 19 juli 1993 berustend op de Amerikaanse octrooiaanvraag US 94536. De vermelding van de verlening van het octrooi EP 0.706.376 B1 is gepubliceerd op 25 juni 1997. Het octrooi is verleend voor een groot aantal landen, waaronder Nederland. Tegen het octrooi is oppositie ingesteld bij het Europees Octrooibureau (hierna ook: EOB) door een groot aantal opposanten. De Oppositie-afdeling (hierna ook: OA) heeft het octrooi herroepen bij beslissing van 11 augustus 2000.

Angiotech is van deze beslissing in beroep gekomen bij de Technische Kamer van Beroep van het EOB (hierna ook: TKvB), die de zaak heeft terug verwezen naar de Oppositie-afdeling bij beslissing T0890/00 van 28 oktober 2002. Van de tussenbeslissing van de OA van 19 april 2005 om EP 0.706.376 B1 in stand te houden in gewijzigde vorm hebben Conor en SMT bij de Technische Kamer van Beroep beroep ingesteld. Daarbij hebben SMT en Conor een beroep gedaan op nieuwe documenten met betrekking tot de stand der techniek, namelijk D82-D85 (documenten SMT) en producties S5 en S6 alsmede D53b en D82-D91 (documenten Conor, productie S8). De TKvB heeft Conor en SMT echter bij beslissing T0969/05 van 14 maart 2007 in hun beroepen niet-ontvankelijk verklaard. Deze "prior art" is dus noch door de Oppositie-afdeling noch door de Technische Kamer van Beroep in beschouwing genomen.

De hernieuwde oppositieprocedure is afgesloten met de eindbeslissing van de Oppositie-afdeling tot het verlenen van het octrooi in gewijzigde vorm van 8 augustus 2007, tevens publicatiedatum van "New European Patent Specification EP 0.706.376 B2".

4.2 De conclusies van het octrooi (B2-versie) luiden als volgt:

1. *"A stent for expanding the lumen of a body passageway, comprising a generally tubular structure coated with a composition comprising an anti-angiogenic factor and a polymeric carrier the factor being anti-angiogenic by the CAM-assay, and wherein said anti-angiogenic factor is taxol, or an analogue or derivative thereof.*
2. *A stent according to claim 1, wherein said polymeric carrier comprises poly (caprolactone).*
3. *A stent according to claim 1 wherein said polymeric carrier comprises poly(lactic acid).*
4. *A stent according to claim 1 wherein said polymeric carrier comprise poly(ethylene-vinyl acetate).*
5. *A stent according to claim 1 wherein said polymeric carrier comprises a copolymer of poly caprolactone and poly lactic acid.*
6. *A stent according to any one of claims 1 to 5 wherein said stent is a vascular stent.*
7. *A stent according to any one of Claims 1 to 5 wherein said stent is a biliary stent.*
8. *A stent according to any one of Claims 1 to 5 wherein said stent is a urethral stent.*
9. *A stent according to any one of Claims 1 to 5, wherein said stent is a esophageal stent.*
10. *A stent according to any of the Claims 1 to 5 wherein said stent is a tracheal/bronchial stent.*
11. *A stent according any of the Claims 1 to 5 for treating narrowing of a body passageway.*
12. *A stent according to Claim 11 for treating or preventing recurrent stenosis.*

5. Het betreft hier een Europees octrooi, waarvan de vermelding van de verlening overeenkomstig artikel 97, vierde lid van het Europees Octrooiverdrag (hierna ook: EOv) is gepubliceerd na 1 april 1995. Ingevolge artikel 103, lid 2 van de Rijksoctrooiwet 1995 is uitsluitend het bij en krachtens deze rijkswet bepaalde van toepassing.

Artikel 2 (2) EOv bepaalt dat het Europese octrooi in elk der Verdragsluitende Staten, waarvoor het is verleend, dezelfde rechtsgevolgen heeft en onderworpen is aan dezelfde

bepalingen als een nationaal octrooi, dat in die Staat is verleend, voor zover dit verdrag niet anders bepaalt.

Op 13 december 2007 is onder meer de op 29 november 2000 te München tot stand gekomen Akte tot herziening van het Verdrag inzake de verlening van Europese Octrooien (Europees Octrooi-verdrag) van 5 oktober 1973 in werking getreden. Artikel 7 (1) (overgangsbepaling) luidt:

“De herziene versie van het Verdrag is van toepassing op alle Europese octrooiaanvragen die worden ingediend na de inwerkingtreding ervan, alsmede op alle octrooien die zijn verleend naar aanleiding van die aanvragen. Zij is niet van toepassing op Europese octrooien die reeds zijn verleend op de datum van de inwerkingtreding ervan noch op Europese octrooiaanvragen die op dat tijdstip in behandeling zijn, tenzij anders wordt besloten door de Raad van Bestuur van de Europese Octrooiorganisatie.”

Op 28 juni 2001 heeft de Raad van Bestuur van de Europese octrooiorganisatie (the Administrative Council of The European Patent Organisation) beslist, voorzover van belang:

“Art. 1

In accordance with Article 7, paragraph 1, second sentence, of The Revision Act, the following transitional provisions shall apply to the amended and new provisions of the European Patent Convention specified below:

Art. 1(1) Articles 14(3) to (6), 51, 52, 53, 54(3) and (4), 61, 67, 68 and 69, the Protocol on the Interpretation of Article 69, and Articles 70, 86, 88, 90, 92, 93, 94, 97, 98, 106, 108, 110, 115, 117, 119 120, 123, 124, 127, 128, 129, 133, 135, 137 and 141 shall apply to European patent applications pending at the time of their entry into force and to European patents already granted at that time. However, Article 54(4) of the version of the Convention in force before that time shall continue to apply to these applications and patents.

Art.1(2) Articles 65, 99, 101, 103, 104, 105a-c and 138 shall apply to European patents already granted at the time of their entry into force and to European patents granted in respect of European patent applications pending at that time.

Artikel 69 EOv en het Protocol inzake de uitleg van Artikel 69 zijn - afgezien van de toevoeging van artikel 2 aan het Protocol inhoudende dat op passende wijze rekening dient te worden gehouden met elk element dat equivalent is aan een in de conclusies omschreven element - , naar uit de toelichting blijkt, inhoudelijk niet gewijzigd.

6.1 Volgens Angiotech c.s. maakt de Infinnium stent direct of indirect inbreuk op de conclusies 6 en 12 van het octrooi zoals die luiden in de B2-versie (zie akte houdende vermindering van eis, rectificatie en overlegging producties, blz.2).

6.2 SMT betoogt (zie conclusie van antwoord in conventie, tevens conclusie van antwoord in het incident houdende provisionele vorderingen, tevens conclusie van eis in reconventie, tevens akte houdende verzoek tot schorsing ex artikel 83 (4) ROW 1995 c.q. aanhouding ex artikel 28 EEX-Vo, tevens verzoek tot oproeping van een derde in het geding ex artikel 118 Rv (met producties)) - onder handhaving van hetgeen zij in eerste aanleg heeft aangevoerd - dat de Infinnium stent geen inbreuk maakt op het octrooi, op grond van het volgende:
- a) er is geen prioriteit (artikel 87 EOv; zie onder 6.32-6.35 conclusie van antwoord);

- b) nietigheid van het octrooi (zie onder 6.23-6.76); wegens toegevoegde materie (artikel 123(2) EOV, zie 6.27-6.31); wegens niet-nawerkbaarheid (artikel 83 EOV), gebrek aan nieuwheid (artikel 54 EOV, 6.36) en gebrek aan inventiviteit (artikel 56 EOV, 6.37-6.76);
- c) de onderzoeksexceptie ex art. 53(3) ROW 1995 (zie onder 6.1-6.5);
- d) een beperkte uitleg van conclusie I van het octrooi waarbij de Infinnium stent buiten de beschermingsomvang daarvan valt (zie onder 6.13-6.22).

7.1 SMT heeft voorts in reconventie de nietigheid van het octrooi gevorderd. De rechtbank heeft SMT in haar nietigheidsactie niet-ontvankelijk verklaard omdat de medehouder van het octrooi niet mede is gedagvaard of opgeroepen. Hiertegen is grief 14 gericht. SMT heeft in dit geding geen gebruik gemaakt van de mogelijkheid The British Colombia University, medehouder van het octrooi, op te roepen op de voet van artikel 118 Rv.

7.2 Artikel 66 lid 2 ROW 1995 bepaalt onder meer welke rechtsvorderingen door een deelgenoot (medehouder van een octrooi) afzonderlijk kunnen worden ingesteld. Tot die rechtsvorderingen behoort niet die strekkende tot vernietiging van een octrooi in het geval dat er meer houders van het octrooi zijn. Nu in dit geding de mede-octrooihouder The British Colombia University niet mede als eiser is opgetreden, had SMT in dit geding, ook in hoger beroep, gebruik kunnen maken van de mogelijkheid The British Colombia University in rechte op te roepen op de voet van artikel 118 Rv. Voor een dergelijke oproep is toestemming van de rechtbank (of hof) niet vereist. De rechtbank behoeft daarom niet in te gaan op het verzoek van SMT om de mede-octrooihouder te mogen oproepen. Het oproepen is in eerste aanleg noch in hoger beroep geschied. Derhalve is SMT door de rechtbank in haar vordering tot vernietiging van het octrooi terecht niet-ontvankelijk verklaard. Aangaande de subsidiaire (reconventionele) vordering tot verklaring voor recht dat het octrooi nietig is wordt het volgende overwogen. SMT heeft onvoldoende gesteld om aan te nemen dat zij er voldoende belang bij heeft in dit geding in reconventie een verklaring voor recht betreffende de nietigheid te verkrijgen, nu zij The British Colombia University niet mede in het geding heeft betrokken en evenmin uit haar stellingen kan worden afgeleid welk belang zij heeft bij deze reconventionele vordering jegens Angiotech, nu zij (bovendien) de door haar in reconventie aangevoerde nietigheidsargumenten tevens in conventie in het kader van haar verweer aanvoert (vgl. HR 12 juni 1987, NJ 1988, 252). Derhalve faalt grief 14.

8.1. SMT is van oordeel (grief 1) dat de rechtbank in haar beoordeling met betrekking tot het verweer van SMT ten aanzien van de geldigheid van het octrooi *alle* conclusies had moeten beoordelen en zich niet had moeten beperken tot de conclusies 6 en 12.

8.2 Deze grief kan niet tot vernietiging leiden. Aan de inbreukvordering heeft Angiotech, na wijziging van eis, slechts de conclusies 6 en 12 van het octrooi ten grondslag gelegd. Zoals hierboven is overwogen, is SMT in haar vordering tot vernietiging van het octrooi en in de door haar gevorderde verklaring voor recht niet-ontvankelijk. Derhalve heeft SMT slechts in het kader van de inbreukvraag belang bij de beoordeling van de geldigheid van de conclusies 6 en 12 (en conclusies 1 en 11 voor zover deze conclusies in de conclusies 6 en 12 zijn geïncorporeerd). Mitsdien kan de behandeling van de overige conclusies van het octrooi achterwege blijven.

Ad a;
Prioriteit

9.1 SMT heeft bestreden dat in het octrooi het beroep op voorrang van 19 juli 1993 berustend op de Amerikaanse octrooiaanvraag US 94536 (prod.7(a), tabblad 1) terecht is gedaan.

Daartoe voert SMT het volgende aan:

- Het prioriteitsdocument openbaart slechts twee wijzen (a) en (b) voor het coaten van een stent (blz. 17, regel 28-32) (...). De beschrijving van het Hunter octrooi openbaart vijf wijzen (a) t/m (e) (blz. 21, regels 25-35) en verschaft bovendien verdere voorbeelden van wijze (a).

9.2 Naar het oordeel van het hof bepaalt artikel 87(1) EOV, kort gezegd, dat een (Europese octrooi)aanvraag en het daarbij ingeroepen prioriteitsdocument "dezelfde uitvinding" dienen te betreffen. Artikel 88(3) en (4) EOV maken duidelijk dat het recht van prioriteit beperkt is tot die elementen van de aanvraag die zijn besloten in het prioriteitsdocument, waarbij niet alleen de conclusies maar de gehele openbaring van de prioriteitsdocument in beschouwing moet worden genomen.

9.3 Overwogen wordt dat de materie van de conclusies 6 en 12 duidelijk en volledig is terug te vinden dan wel geopenbaard in het prioriteitsdocument:

- Conclusie 6 van het octrooi verwijst naar conclusie 1, zodat conclusie 6, in zijn geheel uitgeschreven, als volgt zou luiden:

"A stent for expanding the lumen of a body passageway, comprising a generally tubular structure coated with a composition comprising an anti-angiogenic factor and a polymeric carrier, the factor being anti-angiogenic by the CAM-assay, and wherein said anti-angiogenic factor is taxol, or an analogue or derivative thereof, wherein said stent is a vascular stent.

Conclusie 15 van het prioriteitsdocument houdt in: *"A stent comprising a generally tubular structure, the surface of which is coated with a composition according to claims 1-12. Claim 5 houdt in: "A composition comprising (a) taxol; and (b) a polymeric carrier", welke stent "a vascular stent" kan zijn, zoals is af te leiden uit conclusie 17 van het prioriteitsdocument. Volgens de beschrijving van het prioriteitsdocument (EXAMPLE 2 (blz. 32, regel 22- blz. 33, regel 36)) is taxol "an anti-angiogenic factor by the CAM-assay" (zie in het bijzonder blz. 33, regels 23-25: "Figure 4 is a bit-map image which shows the CAM after being exposed to taxol. All of the images show a marked reduction in vascularity."* Hiermee dekt het prioriteitsdocument volledig conclusie 6.

- Conclusie 12 is afhankelijk van conclusie 11, welke weer naar conclusie 1 verwijst.

Conclusie 12 zou, volledig uitgeschreven, luiden: *"A stent for expanding the lumen of a body passageway, comprising a generally tubular structure coated with a composition comprising an anti-angiogenic factor and a polymeric carrier, the factor being anti-angiogenic by the CAM-assay, and wherein said anti-angiogenic factor is taxol, or an analogue or derivative thereof, for treating narrowing of a body passageway, for treating or preventing recurrent stenosis."*

Zoals overwogen, houdt conclusie 15 van het prioriteitsdocument in *"A stent comprising a generally tubular structure, the surface of which is coated with a composition according to (o.m.) claim 5, comprising (a) taxol; and (b) a polymeric carrier", waarbij volgens de beschrijving van het prioriteitsdocument, "EXAMPLE 2 (blz. 32, regel 22- blz.33, regel 36) taxol "an anti-angiogenic factor by the CAM-assay" is (zie in het bijzonder blz.33, regels 23-25).*

Voorts vermeldt het prioriteitsdocument (blz. 3, regels 23-30): *“The major problem with stents, however, is that they do not prevent the ingrowth of tumor or inflammatory material through the interstices of the stent (...) In addition, presence of a stent in the body may induce reactive or inflammatory tissue (e.g. blood vessels, fibroblasts, white blood cells) to enter the stent lumen, resulting in partial or complete closure of the stent”*. Voorts wordt vermeld (blz. 5, regels 15-20): *“Within another aspect of the present invention, methods are provided for inhibiting angiogenesis in patients with non-tumorigenic, angiogenesis-dependent diseases, comprising administering a therapeutically effective amount of a composition comprising taxol to a patient with a non-tumorigenic angiogenesis-dependant disease, such that the formation of new blood vessels is inhibited.”* Vervolgens is vermeld (blz.17, regels 11-27): *“A variety of stents may be utilized within the context of the present invention (...) vascular stents (...). Representative examples of stents enclose those described in (...) US Patent No. 5,041,126, entitled “Endovascular Stent and Delivery System, all of which are hereby incorporated by reference in their entirety”, en bovendien op blz. 22, (regels 1-10) “Within another embodiment of the invention, methods are provided for eliminating vascular obstructions, comprising inserting a vascular stent into a blood vessel (...), such that the vascular obstruction is eliminated. Briefly, stents may be placed in a wide array of blood vessels, both arteries and veins, to prevent recurrent stenosis at the site of failed angioplasties, to treat narrowings that would likely fail if treated with angioplasty, and to treat post surgical narrowings (e.g. dialysis graft stenosis). Representative examples of suitable sites include (...) coronary arteries (...)”* (zie ook blz. 24, regels 2-12).

Uit conclusie 15 en deze passages in onderling verband gezien is het de gemiddelde vakman met zijn algemene vakkennis duidelijk dat de materie van conclusie 12 in het prioriteitsdocument is terug te vinden. Zelfs zijn in de laatst geciteerde passage de woorden *“treating”* en *“preventing”* letterlijk vermeld. Bovendien ziet de gemiddelde vakman in Table I van EXAMPLE 2 (blz. 33) dat taxol (boven suramin en AIF (Anti-Invasive-Factor)) de voorkeur als anti-angiogene factor verdient.

9.4 Voorts wordt nog het volgende overwogen. Het woord *“coated”* in de conclusies 6 en 12 houdt volgens SMT in, dat deze conclusies zogenaamde *“product-by-process”*- conclusies zijn, derhalve conclusies gericht op een voortbrengsel, een stent, die onder toepassing van specifieke werkwijzen is (moet zijn) vervaardigd; volgens SMT zijn deze conclusies dan ook daartoe beperkt. Aangezien in het prioriteitsdocument slechts de werkwijzen (a) en (b) zijn geopenbaard en in het octrooi aan deze werkwijzen ook nog de werkwijzen (c) t/m (e) zijn toegevoegd, meent SMT dat het ingeroepen prioriteitsdocument in zijn geheel geen geldige prioriteit vormt, noch voor de stent vervaardigd met toepassing van de werkwijzen (a) en (b), noch voor de stent vervaardigd met toepassing van de werkwijzen (c) t/m (e).

Naar het oordeel van het hof is nergens in het prioriteitsdocument ook maar enige aanwijzing te vinden dat de aldaar (blz.17, regels 28-32) genoemde werkwijzen (a) en (b) noodzakelijk zijn om de beoogde *“coating”* (bekleding) te verkrijgen. De gemiddelde vakman zal dan ook begrijpen dat deze werkwijzen als voorbeelden dienen (vgl. de passage blz.17, regels 28-29, *“Stents may be coated (...) in at least two ways (...)”*) en dat *“coated”* de betekenis heeft van *“is voorzien van een bekleding”*; tot de materie van het prioriteitsdocument (en van het octrooi) behoort dan ook de stent *per se*, dus onafhankelijk van enige werkwijze waarmee de stent is vervaardigd. De genoemde prioriteitsdatum is dan ook terecht ingeroepen voor de stent *per se*.

Bovendien, zoals overwogen, zijn bij wijze van voorbeeld in het prioriteitsdocument de werkwijzen (a) en (b) vermeld. Ook voor deze materie is de voorrang terecht ingeroepen.

Voor deze materie wordt de aanvraag dus geacht te zijn ingediend op 19 juli 1993, de dag van indiening van de Amerikaans octrooiaanvraag US 94536. Dit brengt voor de beoordeling van de nieuwigheid van de aanvraag mee dat tot de stand der techniek wordt gerekend al hetgeen openbaar toegankelijk is geworden voor de voorrangdatum, alsmede aanvragen van oudere rang die later ter inzage zijn gelegd. Bij de beoordeling van de inventiviteit van de aanvraag wordt alleen met de reële stand der techniek gerekend, d.w.z. al hetgeen openbaar toegankelijk is geworden vóór de voorrangdatum.

Met betrekking tot de niet in het prioriteitsdocument, doch eerst in de aanvraag terug te vinden werkwijzen (c) t/m (e), kan geen voorrang wordt ontleend aan de genoemde voorrangdatum; deze werkwijzen zijn eerst op de indieningsdatum van de aanvraag geopenbaard.

Dit betekent dat, wanneer een ander in de periode tussen de voorrangdatum en de indieningsdatum van de aanvraag van het octrooi een werkwijze (c) t/m (e) heeft geopenbaard, deze werkwijze tot de stand der techniek behoort; echter de met die werkwijze vervaardigde en van een bekleding voorziene stent *per se* behoort niet tot de stand der techniek, omdat deze stent is geopenbaard na de voorrangdatum. Dit houdt in dat de PCT-aanvraag WO 95/03795 (D62, "Kinsella en Sollott"), waarin, kort gezegd, eveneens een stent is geopenbaard met een polymere drager en taxol (zie aldaar blz. 20, regels 8-15), met een indieningsdatum van 29 juli 1993, dus later dan de prioriteitsdatum van 19 juli 1993, niet tot de stand der techniek behoort wat betreft de stent *per se* volgens de conclusies van het octrooi.

Ad b;

Toegevoegde materie

10.1 SMT is van mening (grief 2), dat de conclusies 4 en 12 van het octrooi materie omvatten die uitgaat boven de inhoud van de oorspronkelijk ingediende aanvraag (vgl. artikel 123 (2) EOV) en dat het octrooi daarom moet worden herroepen.

Zoals volgt uit hetgeen hierboven onder 8.2 is overwogen, is conclusie 4 niet aan de orde, zodat een oordeel omtrent de materie van deze conclusie achterwege wordt gelaten. Wat betreft conclusie 12 stelt SMT dat "de daarin vermeld passage "*treating or preventing recurrent stenosis*" niet is geopenbaard in de oorspronkelijke aanvraag.

10.2 Zoals hiervoor onder 9.3 is uiteengezet, is, kort gezegd, de materie van conclusie 12 niet letterlijk in het prioriteitsdocument vermeld, doch is deze materie door de gemiddelde vakman uit de conclusies en de beschrijving daarvan eenvoudig af te leiden. De oorspronkelijk ingediende aanvraag bevat dezelfde passages als vermeld in het prioriteitsdocument: zo komen de conclusies 17 en 5 van de aanvraag overeen met de conclusies 15 en 5 van het prioriteitsdocument. Voorts is EXAMPLE 2 van het prioriteitsdocument als EXAMPLE 2 (in gewijzigde vorm) in de aanvraag terug te vinden: Table I is vervangen door de uitgebreide TABLE II, maar de anti-angiogene werking van taxol in de CAM-assay, zoals die blijkt uit Table I van het prioriteitsdocument, blijkt ook uit TABLE II van de oorspronkelijke aanvraag. Ten slotte zijn dezelfde passages als hiervoor aangegeven onder 9.3 in de aanvraag terug te vinden (zie blz. 3, regel 34-blz. 4, regel 10; blz. 5, regels 30-35; blz. 21, regels 10-24; blz. 26, regels 2-12; blz. 28, regels 23-33). Ook de passage, waarin is vermeld: "*Within another embodiment of the invention, methods are provided for eliminating vascular obstructions, comprising inserting a vascular stent into a blood vessel (...) such that the vascular obstruction is eliminated. Briefly, stents may be placed in a wide array of blood vessels, both arteries and veins, to prevent recurrent stenosis*

at the site of failed angioplasties, to treat narrowings that would likely fail if treated with angioplasty, and to treat post surgical narrowings (e.g. dialysis graft stenosis). Representative examples of suitable sites include (...) coronary arteries (...)"(onderstrepingen hof), is in de aanvraag terug te vinden (zie blz. 26, regels 2-12). Deze passage vormt de directe basis voor de vermelding "treating or preventing recurrent stenosis" in conclusie 12 van het octrooi.

Derhalve is de gehele materie van conclusie 12 geground in de oorspronkelijke aanvraag en is er geen sprake van materie in deze conclusie die uitgaat boven de inhoud van de aanvraag.

Nawerkbaarheid algemeen

11.1 SMT betoogt dat de thans in de conclusies 6 en 12 neergelegde stent nog niet op de indieningsdatum/de prioriteitsdatum was "uitgevonden" en dat de onderhavige stent niet de bijdrage is geweest die Angiotech aan de stand der techniek heeft toegevoegd.

SMT heeft in dit verband een beroep gedaan op de uitspraak van de Court of Appeal in de nietigheidsprocedure in het Verenigd Koninkrijk, voor zover inhoudende:

"So the Court (hof: bedoeld is de rechtbank 's-Gravenhage) took the view that the patent was in effect a patent by selection - that the patentees had selected the one (or at least one) that would work out of a host of possibles. With great respect I do not agree. This is to read the patent with the hindsight knowledge that taxol stents work. That is just what the skilled man would not know, even by reading the patent (...) Just because taxol is discussed rather more than others is no reason to give the skilled man any reason to suppose it is any more to work in practice than any other anti-angiogenic."

Voorts heeft SMT nog verwezen naar een passage in het vonnis van Pumfrey J, waarin gewezen wordt op de getuigenverklaring van de mede-uitvinder van octrooi, Dr Hunter zelf: *"To this extent, therefore, I conclude that the disclosure is indeed speculative. The reason was provided by Dr Hunter's evidence. At the priority date, the Patentees had neither made nor tested any taxol-eluting stent for the prevention of restenosis in percutaneous transluminal coronary angioplasty. By December 1994, work had been done on the use of coated stents for the purpose of treating cancerous blockages, but the evaluation of this usefulness of stents in prevention of arterial restenosis was just being initiated. A document dated August 1995 reveals that by the date no in vivo studies had been performed, and it appears from the evidence that the first such studies were performed somewhat later than this."*

11.2 Naar het hof begrijpt voert SMT aan dat de uitvinding in het octrooischrift onvoldoende is beschreven en beroept zij zich op niet-nawerkbaarheid. Het hof overweegt als volgt.

In de beschrijving van het octrooi zijn vele, afzonderlijke uitvindingen geopenbaard. De enige uitvinding die het onderhavige octrooi tot onderwerp heeft en die in de enorme massa van de oorspronkelijke aanvraag dreigde verloren te gaan, is in conclusie 1 vermeld en betreft, kortweg, "de taxolstent" met in de conclusies 2-12 voorkeursuitvoeringsvormen van de stent. De overige uitvindingen, die als overbodige materie in de beschrijving van het octrooi zijn blijven staan, zijn kennelijk ondergebracht in niet minder dan tien afgesplitste aanvragen die op het voorblad van het octrooi zijn vermeld.

Aan al deze uitvindingen ligt ten grondslag de in (het prioriteitsdocument en) de aanvraag geopenbaarde gedachte dat een anti-angiogene factor volgens de CAM-assay, in het bijzonder taxol, bloedvatvorming en daardoor ongewenste weefselgroei voorkomt. Deze gedachte is ook de basis van het onderhavige octrooi. Het is juist dat de aanvraag niet leert dat juist taxol gekozen dient te worden. Echter, de aanvraag maakt wel duidelijk dat

taxol de voorkeur verdient (zie in het bijzonder EXAMPLE II). Om af te bakenen van de stand der techniek heeft Angiotech, bij het tijdens de verlenings- en oppositieprocedure “uitpellen” van de onderhavige uitvinding die is neergelegd in conclusie 1 (en de daarvan afhankelijke conclusies 2-12) van het octrooi, zich in de conclusies beperkt tot de stent die de voorkeur verdient, namelijk de stent met als anti-angiogene factor taxol. Een dergelijke gang van zaken, waarbij de aanvrager, gedwongen door de tijdens de procedure genoemde stand der techniek, zich terug trekt op een voorkeursuitvoeringsvorm, is niet ongebruikelijk (vgl. beschikking Oppositie-afdeling, tussenbeslissing van 19 april 2005, blz.7, onder 4.2). In dit geval is voor deze “afstand” mede gelet op de kenbare gegevens uit het verleningsdossier en de stukken betreffende de oppositie, het beroep en de voortgezette oppositie, goede grond aanwezig. Ook is juist dat het octrooi niet specifiek ziet op de toepassing van een taxolstent om restenose te voorkomen. Het octrooi ziet immers ook op het toepassen van de taxolstent teneinde ongewenste weefselingroei ontstaan door andere ziekten te voorkomen. Echter, de genoemde toepassing is wel uit het prioriteitsdocument, de oorspronkelijke aanvraag en het octrooi af te leiden (zie hierboven) en kan dan ook tot onderwerp van een volconclusie worden gemaakt, hetgeen is geschied in de onderhavige conclusie 12. Ten slotte is juist dat er geen experimenteel materiaal in het octrooi voorhanden is waaruit blijkt dat reeds op de voorrangdatum van het octrooi de taxolstent is vervaardigd en dat deze “werkt”, dat wil zeggen met succes kan worden toegepast bij het voorkomen van ongewenste weefselingroei, in het bijzonder restenose.

In het onderhavige geval is de octrooiverlenende instantie kennelijk ervan uitgegaan dat de (taxol)stent volgens het octrooi “werkt”. Voor de gemiddelde vakman die in de aanvraag (en het octrooi) de achterliggende gedachte leest dat een anti-angiogene factor volgens de CAM-assay, in het bijzonder taxol, bloedvatvorming voorkomt, is het duidelijk dat een stent die een dergelijke anti-angiogene factor, in het bijzonder taxol afgeeft, daardoor ongewenste weefselingroei, zoals restenose, kan voorkomen. Ook de Oppositie-afdeling heeft laten weten ervan overtuigd te zijn dat de stent volgens het octrooi het geclaimde resultaat bereikt (“werkt”), en dat de bewijslast van het tegendeel bij de opposanten lag. Angiotech heeft tijdens de eerste oppositieprocedure aanvullend experimenteel materiaal overgelegd (zie beschikking Oppositie-Afdeling van 19 april 2005, blz.10, eerste alinea en de brief van Angiotech van 6 juni 2000, blz.6, laatste alinea), die de “werking” van de geclaimde stent aannemelijk maken, teruggaande naar de indienings-(prioriteits)datum van de aanvraag. Daaraan doet niet af dat methotrexaat, een werkzame stof die zelfs nog in de B1-versie van het octrooi werd geclaimd en die in de B2-versie nog steeds wordt vermeld (blz.7, regel 4), slecht scoort in de CAM-assay, zoals SMT naar voren heeft gebracht (memorie van grieven, blz. 22, onder 5.12). Dit laat alleen zien dat het in de B1-versie geclaimde veel te ruim is en wat de in die versie gegeven lijst van werkzame stoffen betreft beperking noodzakelijk is tot taxol, de enige werkzame stof waarvan op grond van de CAM-assay-resultaten weergegeven in EXAMPLE II aannemelijk is dat bij afgifte daarvan door een stent het effect wordt verkregen van een tegengaan van bloedvatvorming en weefselingroei, welke beperking in de B2-versie van het octrooi is neergelegd.

Ten slotte, ook SMT heeft niet aannemelijk gemaakt, bijvoorbeeld door het overleggen van proeven, dat de stent volgens de conclusies van het octrooi niet “werkt”.

Overigens bestonden er al proeven, zoals blijkt uit de voorbeelden van de op 5 februari 1995 ter inzage gelegde PCT-aanvraag WO 95/03795 (ook te noemen: Kinsella en Sollott (D62)) met prioriteit van 29 juli 1993, waarvan in die aanvraag wordt vermeld (blz.20, regel 21-24): “*The above examples teach taxol's (...) potential beneficial uses (bijvoorbeeld door middel van een “drug-impregnated polymer-coated metallic stent”) to prevent artery blockage (...).*” Het is dan ook denkbaar dat in het, in de Verenigde Staten van Amerika geldende “first-to-invent”-systeem Kinsella en Sollot met deze proeven hebben kunnen aantonen dat zij eerder

de uitvinding hebben gedaan dan Hunter c.s. (vgl. memorie van grieven onder 7.83). Hoe dit ook zij, in het hier te hanteren "first-to-file"-systeem is er geen sprake van een nawerkbaarheidsbezwaar.

Nieuwheid

12.1 De PCT-aanvraag WO 91/12779 (ook te noemen: Wolff, D30, productie 8(b) van Angiotech c.s.) is door de Oppositie-afdeling van het EOB als uitgangspunt gekozen. Evenals het octrooi, heeft D30 betrekking op een stent voor het expanderen van de holte van een lichaamsdoorgang, voorzien van een in hoofdzaak buisvormige structuur die is bekleed met een samenstelling omvattende een anti-angiogene factor en een polymere drager, waarbij de factor anti-angiogeen is in de CAM-assay.

In D30 worden groepen van factoren (werkzame stoffen) vermeld, waarbij van elke groep enige werkzame stoffen als voorbeelden worden genoemd. In deze opsommingen van werkzame stoffen is taxol niet met name genoemd.

Ook wordt taxol door de gemiddelde vakman met zijn normale vakkennis niet "in gedachten meegelezen". In D30 wordt de aandacht gevestigd op het volgende: "*There are several types of drugs that interrupt cell replication. Antimitotics (cytotoxic agents) work directly to prevent cell mitosis (replication), whereas antimetabolites prevent deoxyribose nucleic acid (DNA) synthesis, thus preventing replication. The action of the antimitotics and antimetabolites are so similar, they will be grouped into one category. This category will be known as the anti-replicate drugs*" (blz. 9, regels 11-19).

Met de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman (D82 van SMT, blz. 1435 van de 11^{de} editie van The Merck Index 1989 (productie 7 bij conclusie van antwoord) lijkt taxol in het rijtje te passen van de vervolgens in Wolff opgesomde "*Antireplicate drugs*": "*Methotrexate, Azathioprine, Vincristine, Vinblastine, Fluorouracil, Adriamycin, and Mutamycin*" (D30, blz. 9, regels 20-23). Toch is dit niet het geval, omdat er nog andere publicaties zijn die nagenoeg dezelfde opsomming als Wolff geven waarin taxol eveneens ontbreekt (vgl. onder meer Jean-Paul R. Herrman et al. "The Search for the Holy Grail? (Part I)" in *Drugs* 46 (1) 18-52, 1993, in het bijzonder blz. 46, onder 3.3.5, sub "Cytostatic Agents" (productie 13 bij conclusie van antwoord in reconventie, tevens akte houdende uitlatingen van Angiotech c.s.) en zie ook Rudolf Steiner "Angiostatic activity of anticancer agents in the chick embryo chorioallantoic membrane (CHE-CAM) assay" in *Angiogenesis, Key Principles-Science-Technology-Medicine* (1992), blz. 452, Table I (productie 54 van Angiotech c.s.) waarin "the most widely used cytotoxic agents" zijn onderzocht, waaronder o.a. vincristine, vinblastine, methotrexaat, fluorouracil en doxorubicine, maar waarin taxol ontbreekt).

Op grond hiervan kan niet worden gezegd dat in de vermelde opsomming in Wolff het reeds lang bekende antimitoticum taxol impliciet is geopenbaard. De conclusies van het octrooi zijn dan ook nieuw ten opzichte van Wolff (D30).

12.2 Laatstgenoemde octrooiaanvraag (Wolff, D30), ter inzage gelegd op 5 september 1991, omvat in feite slechts groepen van chemische verbindingen ("drugs") die kunnen ingrijpen in het ingewikkelde proces van restenose, zodat in beginsel elke verbinding van zulk een groep en met name een letterlijk genoemde verbinding uit die groepen "het proberen waard is". D30 geeft echter geen blijk van bijvoorbeeld enig experiment met een verbinding van welke groep dan ook en laat de deskundige lezer dan ook geheel in het duister in welke richting hij bij het kiezen van een werkzame stof zou moeten zoeken om restenose succesvol te behandelen of te voorkomen. Bij het kiezen van een uitgangspunt, "*which constitutes the most promising starting point for an obvious development leading to the invention*"

(Guidelines, 2007, C IV-24), is dan ook bijvoorbeeld belangrijk het aanwezig zijn van richting gevende experimenten (vgl. in dit verband ook memorie van antwoord tevens memorie van grieven in het voorwaardelijk incidenteel appel, onder 89 en 103).

Van de documenten die tijdens de procedure zijn genoemd, heeft evenals D30 de Europese octrooiaanvraag EP 0 551 182 A1 (hierna ook te noemen: Morris, D32, productie 8(b) van Angiotech c.s.), waarvan de aanvraag tijdig ter inzage is gelegd op 14 juli 1993, betrekking op een stent voor het expanderen van de holte van een lichaamsdoorgang, voorzien van een in hoofdzaak buisvormige structuur die is bekleed met een samenstelling met een polymere drager en een factor voor het voorkomen of behandelen van restenose.

In tegenstelling tot D30 worden in D32 (zie pleitnotities in hoger beroep van SMT onder 2.7) wel resultaten van experimenten, ook van experimenten *in vivo*, vermeld. Deze experimenten hebben ertoe geleid dat in dit document (zie onder meer alinea [0021, blz.6) rapamycine als anti-restenose factor is gekozen:

“The results of the in vitro and in vivo standard test procedures demonstrate that rapamycin and rapamycin in combination with mycophenolic acid are useful in preventing or treating hyperproliferative vascular disease. Specifically, rapamycin is useful in preventing or treating intimal smooth muscle cell hyperplasia, restenosis, and vascular occlusion in a mammal, particularly following either biologically or mechanically mediated vascular injury, or under conditions that would predispose a mammal to suffering such a vascular injury.”

Naar het oordeel van het hof staat D32 het onderhavige uitvindingsonderwerp dan ook meer nabij dan D30. D32 heeft betrekking op hetzelfde vakgebied, heeft het grootste aantal kenmerken met de uitvinding gemeen, dient hetzelfde doel met reeds één weg ter bereiking daarvan en verschaft experimentele gegevens *in vivo*. Bovendien kan uit de resultaten van de voorbeelden in D32 worden afgeleid dat een stent bekleed met rapamycine werkzaam zal zijn (pleitnotities in hoger beroep van SMT, blz. 7, onder 2.7).

De onderhavige stent volgens het octrooi is ten opzichte van D32 nieuw, omdat in die aanvraag taxol niet expliciet of impliciet is geopenbaard.

Inventiviteit

13. In conclusie 12 van het octrooi komt het woord “re(current) stenose” voor. Angiotech c.s. beroepen zich op de Angiotech Technology Primer (productie 2(a), blz. 1); deze wekt de indruk dat (re)current stenose een zeer ruim begrip is: *“In medicine, a “stenosis” is a narrowing or a partial blockage of a body passageway. For example, tumor or inflammatory material can grow into a body passageway, resulting in a stenosis of the body passageway. A recurrent stenosis (“restenosis”) is a renarrowing of a body passageway after it has been opened therapeutically”* (verwijzingen naar noten zijn weggelaten, hof).”

Echter, uit de veelheid van documenten waarop door beide partijen een beroep is gedaan, blijkt dat het woord “restenose” voor de gemiddelde vakman in feite slechts een beperkte betekenis heeft: kort gezegd, een vernauwing in een bloedvatwand die is ontstaan door het opnieuw ingroeien van weefsel van de bloedvatwand door de mazen van de stent heen ten gevolge van het wondhelingsproces en een eventuele ontstekingsreactie van het (niet carcinogene) weefsel (vgl. memorie van grieven, blz. 13 en de Angiotech Technology Primer, blz. 3 onder 2, derde alinea).

Ook in het octrooi wordt, zo begrijpt de gemiddelde vakman, het woord “restenose” in deze beperkte betekenis gebruikt (vgl. alinea [0077]).

Bij de beoordeling van de inventiviteit van conclusie 12 hieronder zal dan ook van deze beperkte betekenis worden uitgegaan.

14.1 Uitgaande van D32, dat eveneens betrekking heeft op restenose in de hierbedoelde (beperkte) betekenis, is het objectieve probleem dan ook het vinden van een alternatieve, werkzame stof voor de bekende, met een polymere drager beklede stent ter voorkoming van restenose.

De te beantwoorden vraag is of de toepassing van taxol als anti-restenose-factor op een stent met een polymere drager al dan niet inventief is gezien de gehele stand der techniek om welke (objectieve) reden dan ook. Bij de beantwoording van deze vraag doet niet ter zake dat de uitvinders van het octrooi meenden dat de eigenschap van het anti-angiogeen zijn in de CAM-assay van taxol de basis is van de anti-restenose-activiteit van taxol op de met polymeer beklede stent. Zo wordt in D32 niet vermeld dat rapamycine anti-angiogeen in de CAM-assay is en toch leidt het gebruik daarvan tot een in de handel verkrijgbare, werkzame stent. Buiten beschouwing kan dan ook blijven of het reeds in de stand der techniek bekend was dat taxol anti-angiogene eigenschappen heeft, hetgeen SMT onder aanhaling van D81, D53b en D90 stelt en Angiotech betwist (noot 35 op blz.9, pleitnotities hoger beroep). Ook kan buiten beschouwing blijven de stelling van SMT met een beroep op D91 dat reeds in de stand der techniek bekend was dat restenose een angiogenese afhankelijke ziekte is, hetgeen Angiotech bestrijdt (pleitnotities hoger beroep, onder 46).

14.2 De beschrijvingsinleiding van D32 maakt duidelijk dat restenose (aldaar een "hyperproliferatieve vasculaire ziekte" genoemd) het resultaat is van een buitengewoon ingewikkeld celproces (zie blz. 2, regels 1-43 en vgl. Angiotech Technology Primer, blz.3, derde alinea en memorie van grieven, blz. 13, zie ook D43, W.R.M. Hermans et al, "Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: The search for a "magic bullet"" in American Heart Journal, July 1991, blz.174, fig.1). Vervolgens wordt melding gemaakt van het grote aantal werkzame stoffen die men heeft beproefd en die niet tot het gewenste resultaat van het voorkomen van restenose hebben geleid (vgl. ook het hierboven reeds geciteerde "Holy Grail"-artikel en de Angiotech Technology Primer, blz. 4 onder B.1. en blz. 7 onder B.4.).

Bij verdere lezing van D32 zal het de gemiddelde vakman opvallen dat rapamycine, dat onder meer als een antibioticum bekend staat (zie D32, blz.3, regels 12-16), is gekozen wegens de hyperantiproliferatieve eigenschappen van deze werkzame stof (vgl. onder meer blz. 3, regels 53-55): "*The effect of rapamycine on hyperproliferative vascular disease was established in an *in vitro* and an *in vivo* standard pharmacological test procedure that emulates the hyperproliferative effects observed in mammals that are undergoing intimal smooth muscle proliferation and are therefore developing restenosis.*" SMT kan dan ook worden toegegeven (memorie van grieven, blz. 14) dat de gemiddelde vakman op grond van dit bekende als eerste zal gaan zoeken in de groep van bekende verbindingen die de woekering door vermeerdering van gladde spiercellen tegengaan (antiproliferatieve werking hebben), waarbij SMT ter ondersteuning nog gewezen heeft op het Holy Grail-artikel (onder 3.3): "*Since one of the key features of restenosis is the uncontrolled proliferation of vascular smooth muscle cells, anti-proliferative agents have been considered as an attractive concept.*"

14.3 De gemiddelde vakman zal dan volgens SMT vanzelfsprekend stuiten op taxol, omdat op de prioriteitsdatum algemeen bekend was dat taxol een potentieel zeer geschikte "anti-proliferatieve drug" was, zoals blijkt uit een groot aantal documenten (pleitnotities in hoger beroep onder 2.2), te meer, omdat in het artikel "The role of cytoplasmic microtubules in regulation of smooth muscle cells" van S. Katsuda et al (1988) (productie 22 van SMT), is vermeld: "*The proliferation of smooth muscle cells in the intima with subsequent*

accumulation of extracellular connective tissue matrix components is the principal feature of atherosclerosis. Therefore, suppression of their proliferation seems to be important to prevent the progression of the disease.(...) recent studies have suggested that such an inhibition effect results from the stabilization of microtubules.(...) The fact that microtubule stabilization lead to inhibit initiation of DNA synthesis in cultured smooth muscle cells was proved by a series of experiments of taxol, a promotor and stabilizer of microtubules."

14.4 Weliswaar is uit Katsuda bekend dat naast dimethylsulfoxide taxol een microtubuli stabiliserende en daardoor antiproliferatieve werking op gladde spiercellen *in vitro* heeft, maar dit is nog geen aanwijzing dat taxol ook met succes op een geneesmiddel afgevend stent kan worden toegepast om restenose, een weliswaar verwante, maar andersoortige ziekte dan arteriosclerose (zie memorie van antwoord tevens memorie van grieven in het incidenteel appel, onder 133) te bestrijden.

Immers, het ook door SMT geciteerde document D20 (Alberts et al, "Molecular Biology of the Cell," 2nd Edition (1989) 653 bespreekt eveneens de microtubuli stabiliserende werking van taxol in het kader van nog andere in de kankertherapie te gebruiken, aan tubuline bindende antimitotische medicijnen, zoals colchicine, vinblastine en vincristine, van welke verbindingen echter bekend is dat zij geen of niet op lange termijn restenose voorkomen, althans niet bij systemische toediening. Zo vermeldt het artikel "Ineffectiveness of Colchicine for the Prevention of Restenosis After Coronary Angioplasty" van J.H. O'Keefe et al, JACC juni 1992, 1597-1600 (D44): "(...) *the use of antimitogenic or antineoplastic agents is one of the most promising avenues of exploration in the search for a solution to the complex problem of restenosis. Colchicine is an antimitogenic agent that bind to tubulin, disrupting spindle formation and resulting in the metaphase arrest of cell division. Colchicine has been shown to inhibit (...) muscle cell proliferation (...). In the current study, treatment with oral colchicine that was started at the time of coronary angioplasty had no effect on the subsequent rate of restenosis after angioplasty. Conclusions: "The use of colchicine, although theoretically promising, proved ineffective in preventing restenosis after coronary angioplasty in the current study.*

Ook is in dit artikel vermeld (blz.1598, rechtsonder): "*Other neoplastic agents have been used in experimental animal angioplasty models. The hyperplastic smooth muscle cells responsible for the restenotic process are of mesenchymal cell origin (18). The chemotherapeutic agents generally used for tumors arising from mesenchymal cells include methotrexate, vincristine, cyclophosphamide and anthracycline antibiotic agents. Accordingly, the antineoplastic agents investigated so far in animals have generally been from this group of drugs. Combination therapie with vincristine and actinomycin D has been evaluated in a rabbit aortic model. Short-term therapy resulted in less smooth muscle cell hyperplasia (...). The intermediate and long-term effects of this therapy were not observed in this study.*"

Ten slotte wordt in ditzelfde artikel vermeld: "(...) *the use of oral or intramuscular methotrexate or azathioprine did not inhibit intimal proliferation and restenosis*". Deze constatering vindt bevestiging in D26 (David A. Cox et al, "Effect of local delivery of heparin and methotrexate on neointimal proliferation in stented porcine coronary arteries" in Coronary Artery Disease, maart 1992, 237-248), waaruit blijkt: "*This preliminary attempt to inhibit neointimal smooth muscle cell proliferation after vascular injury by local delivery of methotrexate and heparin with polymer-coated intracoronary stents was unsuccessful.*" (zie blz.237), hoewel van deze verbindingen goede resultaten werden verwacht op grond van hun remmende werking op de proliferatie van gladde spiercellen (vgl.blz. 243, rechts, laatste alinea).

Kortom, gezien deze literatuur zal de vakman concluderen dat een antineoplastisch

werkzame stof, zoals taxol, waarvan reeds een proliferatie remmende werking op gladde spiercellen bekend is en die derhalve in theorie als anti restenose-factor geschikt is, nog geen uitzicht biedt om aangebracht op een stent met een polymere bekleding, in de praktijk restenose te voorkomen.

14.5 SMT is van mening dat de hierboven genoemde documenten, waaruit volgens Angiotech c.s. blijkt dat de proliferatie van gladde spiercellen remmende verbindingen, zoals colchicine en vincristine, niet werken (vgl. conclusie van antwoord (met producties), onder 6.53-6.61), irrelevant zijn omdat zij betrekking hebben op systemisch gebruik en andere factoren (geometrie van de stents en/of het type polymeer) dan de doeltreffendheid van die verbindingen zelf. Bovendien is ten aanzien van deze verbindingen in D43 vermeld: *“Although there is no scientific proof that the tested drugs are effective, many clinicians continue prescribing them to prevent restenosis”*.

Volgens SMT is er dan ook geen basis voor de suggestie dat de bedoelde, de proliferatie van gladde spiercellen remmende verbindingen geen effectieve anti restenosefactoren zijn, indien lokaal toegepast, bijvoorbeeld op een stent.

14.6 Indien met SMT ervan wordt uitgegaan dat niet alleen de te kiezen verbinding zelf, maar ook nog bijkomende factoren, zoals doses afhankelijkheid, een rol spelen bij de te verwachten werking, doemt het beeld op, met de reeds in de stand der techniek uitgevoerde en vaak elkaar tegensprekende onderzoeken, van een gebied van de techniek dat intensief is afgezocht naar bruikbare antiproliferatieve stoffen om restenose te voorkomen (vgl. de hierboven genoemde overzichtsartikelen “The Search for the Holy Grail” en “The Search for a magic bullet”), in welk vakgebied, ook door genoemde bijkomende factoren, het volstrekt onvoorspelbaar is of een gekozen, in theorie veel belovende verbinding wel de beoogde werking heeft. Kortom, de gemiddelde vakman is weer “terug bij af”.

Daar komt nog bij dat dit type verbindingen een grote groep vormt, zoals Angiotech c.s. onder verwijzing naar D94, D95 en D96 hebben aangevoerd, hetgeen door SMT niet is bestreden.

14.7 Ten slotte wordt nog opgemerkt dat in D43 (blz. 182, links, eerste alinea) wordt vermeld ten aanzien van cytostatische verbindingen, zoals vincristine, die proliferatie van gladde spiercellen verhinderen: *“The principle concern with these agents is the potential for serious side effects, because they are capable of damaging of other rapidly dividing cells, for example, those in the gastrointestinal tract, bone marrow, and reproductive system.”* In D44 (blz. 1600, links, laatste alinea) wordt voorts in verband met colchicine vermeld: *“Although the use of antineoplastic and antimetabolic agents in this application merits further consideration, therapy with higher doses and more potent agents will be limited to some degree by frequent, serious and even life-threatening adverse effects inherent in such regimens.”*

Wat de “more potent agent”, taxol, betreft heeft Angiotech aangevoerd (memorie van grieven tevens memorie van antwoord in het voorwaardelijk incidenteel appel, onder 105-106) - niet door SMT betwist - dat in 1993 bekend was dat deze stof toxische eigenschappen vertoont bij systemische toediening, waaronder cardiotoxiciteit (patiënten met hartproblemen werden uitgesloten van de klinische onderzoeken met taxol), overgevoelighedsreacties, necrose, neurotoxiciteit en neutropenie. Er bestond van taxol geen veiligheidsprofiel voor de langere termijn bij mensen en, hoewel taxol reeds lang bekend was, was taxol nog maar kort tevoren voor slechts één indicatie, eileiderkanker, in de Verenigde Staten van Amerika als geneesmiddel goedgekeurd, hetgeen door SMT onvoldoende is weersproken.

Hoewel de gemiddelde vakman in het algemeen weet dat bij lokale toediening, zoals via een stent, de problemen van systemische toediening zijn te verminderen, zal hij toch grote aarzelingen hebben taxol te kiezen om deze stof aan te brengen op een vasculaire stent met polymeerbekleding welke in het bijzonder nabij het hart in de kransslagader moet worden geplaatst, waar de elutie van de taxol zich toch over een langere periode moet uitstrekken, om restenose, de ingroei van niet carcinogeen weefsel tegen te gaan. Daaraan doet niet af dat taxol, hoewel reeds lang bekend, in die tijd meer in de belangstelling was komen te staan (zie memorie van grieven, onder 4.10).

14.8 Gelet op het voorgaande (14.1-14.7) wordt de onder 14.1 gestelde vraag ontkenkend beantwoord. De keuze van taxol als alternatief voor rapamycine ligt voor de gemiddelde vakman niet voor de hand: in de stand der techniek zijn aanwijzingen ("pointers") te vinden die zowel voor als tegen de keuze van taxol pleiten; derhalve is er geen sprake van een duidelijke richting gevende aanwijzing die de vakman tot de keuze van taxol voert. Bovendien dient het met de keuze van taxol samenhangende, niet voorspelbare en in de praktijk bewezen gunstige effect niet uit het oog te worden verloren: zonder de uit de kankertherapie bekende negatieve bijeffecten van taxol regelt de geclaimde stent met polymeerbekleding en taxol het natuurlijke wondhelingsproces van de (niet carcinogene) cellen van de bloedvatwand, waarbij (vgl. Technology Primer, blz. 9, laatste alinea) "(...) *some cell accumulation is desirable because allowing a thin layer of cells to accumulate on the inside of the implanted stent forms a smooth cover, incorporating the device in the vessel wall itself. This thin layer of cells is useful in preventing the complication of thrombosis (blood cells reacting to a foreign object by clotting and blocking the artery). Because paclitaxel can be administered from a stent in doses sufficient to regulate but not completely eliminate cell proliferation, stents coated with paclitaxel afford just the right agent for controlling the accumulation of cells around and inside the stent.*"

14.9 SMT heeft in het kader van haar bestrijding van de inventiviteit nog een beroep gedaan op de volgende documenten, die in combinatie met de algemene vakkennis, andere documenten of gekozen als uitgangspunt volgens SMT de uitvinding voor de hand liggend doen zijn.

Dienaangaande wordt met betrekking tot conclusie 12 van het octrooi als volgt geoordeeld.

1) De PCT-aanvraag WO 93/11120 (ook te noemen: Kopia, (D40)) is tijdig ter inzage gelegd op 3 juni 1993. De Kopia-aanvraag heeft betrekking op het lokaal afleveren van therapeutisch werkzame stoffen door middel van complexen die de werkzame stof zodanig binden dat deze slechts op de gewenste plaats wordt vrij gemaakt en in de gebonden (geconjugeerde) vorm inactief is (zie onder meer blz. 12, regels 29-35 en blz. 50, regel 30-blz.6, regel 6). In dit ruime kader is als toepassingsgebied, naast andere, ook het behandelen van restenose vermeld, waarbij een grote groep van werkzame stoffen is genoemd (blz. 5, regels 13-17 en blz. 6, regels 27-34):

"In a preferred embodiment, compounds of the invention useful for treatment of post-angioplasty restenosis comprise antiproliferative agents, such as heparin, hirudin, colchicine, vinca alkaloids, taxol and derivatives thereof. (...) Other antiproliferative agents contemplated for use in the practice of the present invention include: angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, angiopeptin, cyclosporin A, calcium channel blockers, goat-antirabbit platelet derived growth factor antibody, Terbinafine and Trapidil, interferon-gamma and polyanions for binding of cationic growth factors." Hierbij gaat Kopia nog nader in op de wel bekende antiproliferatieve eigenschappen van heparine en colchicine (blz. 5, regel 17-blz. 6, regel 6) en geeft daarbij aan dat twee colchicine-conjugaten de voorkeur

hebben. Als men nu in de voorbeelden van Kopia gaat kijken, welke werkzame stoffen Kopia nu werkelijk in de door hem geclaimde conjugaten toepast (voorbeelden 4, 13 en 15) voor het behandelen van restenose, dan zijn dat colchicine en heparine, doch niet taxol. Hieruit volgt voor de gemiddelde vakman dat taxol wellicht theoretisch toepasbaar is, maar duidelijk als "tweede keus" wordt beschouwd.

Als toedieningsvormen van de conjugaten worden genoemd (blz. 61, regel 23 e.v.): "*The compounds of invention can be (...) delivered directly to the arterial wall by catheter during an angioplasty procedure. The pharmaceutical preparations of the invention are preferably administered by injection, intraperitoneal infusion, or catheterization. Other modes of administration may also be effective such as oral administration in some cases, or aerosolization.*" Aan het plaatselijk toedienen door middel van een stent met een polymeerbekleding is niet gedacht.

Ook ten opzichte van Kopia wordt de stent volgens conclusie 12 nieuw en inventief geacht. Immers, voor de gemiddelde vakman ligt het niet voor de hand om nu juist taxol, dat in Kopia toch als tweede keus wordt beschouwd, te kiezen, vervolgens het inventieve concept van Kopia, het plaatselijk afleveren van een taxolconjugaat te verlaten en te kiezen voor een niet in Kopia genoemde lokale toedieningswijze waarbij taxol zelf en niet het taxolconjugaat op een stent met een polymeerbekleding dient te worden aangebracht.

2) Het artikel "A new coated self-expanding metal stent for malignant esophageal strictures" van David E. Fleischer et al in *Gastrointestinal Endoscopy* (1992) 494-496 ("Fleischer" (productie S8 (Conor), D82)). Uit de titel van dit artikel volgt al dat het hier niet gaat om een stent om restenose te behandelen of te voorkomen. In dit artikel wordt een zelf expanderende metalen stent (SEMS) voor kwaadaardige slokdarmvernauwingen beschreven die voorzien is van een zodanige siliconen deklaag dat er geen vrije ruimte aanwezig is in het rooster van de stent. De geheel gesloten bekleding had ten doel om tumoringroei te voorkomen en om te verhinderen dat het metaal van de stent wordt ingebed in het weefsel in het geval de stent moet worden verwijderd.

Aan het slot van het artikel worden nog enige aanvullende opmerkingen gemaakt: "*An exciting potential of the coating is that it may serve as a carrier into whose interstices an active pharmacologic agent could be placed. A coronary artery stent with a slow release of heparin has previously been conceived (personal communication) and it is possible that for gastrointestinal diseases the coating could be impregnated with a chemotherapeutic or antibiotic drug.*"

Hieruit is het voor de gemiddelde vakman duidelijk dat in dit document in het geval van een stent te plaatsen in een kransslagader is gekozen voor heparine en dat er geen enkele aanwijzing is om ook te kiezen voor taxol. Voor wat betreft een stent voor maag- en darmziekten is slechts een algemene vermelding gemaakt van het toepassen van een chemotherapeuticum of een antibioticum.

Ook dit document geeft geen aanwijzing ("pointer") in de richting van het aanbrengen van taxol op een stent met polymeerbekleding ter voorkoming van restenose, zodat het niet bezwarend is voor de inventiviteit van conclusie 12.

14.10 Op grond van het bovenstaande wordt conclusie 12 dan ook nieuw en inventief geacht, waarbij het woord restenose de hierboven aangegeven beperkte betekenis heeft.

Nawerkbaarheid polymere bekleding

15.1 SMT heeft aangevoerd (memorie van grieven, onder 7.78-7.82 en pleitnotities in hoger beroep, onder 8) dat het octrooi niet nawerkbaar is wat de polymere bekleding betreft. Het

vinden van een polymere bekleding ('polymeric carrier') van de stent volgens het octrooi zou een "undue burden" voor de gemiddelde vakman opleveren.

15.2 Uit bijvoorbeeld Wolff (D30) is het reeds bekend een stent te bekleden met een bekend polymeer dat bioabsorbeerbaar is of biostabiel. Voorbeelden van bioabsorbeerbare polymeren zijn poly-l-melkzuur/polyglycolzuur, polyanhydride en polyfosfaateter (zie aldaar blz. 12, regels 16-30) Van deze polymeren is het biodegradeerbare poly-l-lactide in de praktijk onderzocht zoals onder meer blijkt uit het "Holy-Grail" artikel, blz. 254, linkerkolom.

In het octrooi wordt vermeld (p.3, regel 36 e.v.): *"Similarly, a wide variety of polymeric carriers may be utilized, representative examples of which include poly(ethylene-vinyl acetate) crosslinked with 40% vinyl acetate, poly(lactic-co-glycolic acid), polycaprolactone polylactic acid, copolymers of poly(ethylene-vinyl acetate) crosslinked with 40% vinyl acetate and polylactic acid, and copolymers of polylactic acid and polycaprolactone. Within one embodiment the composition has an average size of 15 to 200 µm."*

Voorbeeld 9 van het octrooi is specifiek gericht op de vervaardiging van de bekleding van de stent. In deze voorbeelden zijn polymeer-taxolsamenstellingen tot in detail beschreven en hoe deze samenstellingen op de stent worden aangebracht. Als polymeren zijn genoemd (blz. 23, regels 11-26): polycaprolacton (PCL), het polymeer van ethyleenvinylacetaat (EVA) en poly(DL)melkzuur (PLA) (zie ook de conclusies 2-5 van het octrooi). Volgens blz.7, regels 42-52 zijn bioabsorbeerbare, zowel als biostabiele polymeren geschikt. Genoemd is bijvoorbeeld een polymeer van melkzuur en glycolzuur dat ook reeds in Wolff is vermeld. Met genoemde aanwijzingen in het gedetailleerd beschreven voorbeeld 9 als uitgangspunt zal systematisch onderzoek van deze bekende polymeren kunnen leiden tot een geschikte polymere drager van de geoctrooideerde stent en is het octrooi voor de gemiddelde vakman voor wat betreft zulk een drager nawerkbaar (zie ook de beslissing van de Oppositie-afdeling van 19 april 2005, blz.6, regel 30 e.v.).

Dat daarbij de polymere drager of de afbraakproducten van mogelijk gebruikte biodegradeerbare polymeren niet toxisch mogen zijn is vanzelfsprekend. Voor het bepalen daarvan bestonden volgens Angiotech c.s. overigens reeds voor de prioriteitsdatum internationaal aanvaarde standaardnormen (memorie van antwoord tevens memorie van grieven in het voorwaardelijk incidenteel appel, onder 162 en 163), hetgeen niet door SMT is bestreden. Bovendien geldt dat een systematisch onderzoek dat langdurig kan zijn niet in de weg staat aan de nawerkbaarheid.

Proeven waarin de werking van dergelijke stents is gemeten, ontbreken. Echter, SMT heeft geen experimenteel materiaal overgelegd waaruit aannemelijk is geworden dat dergelijke stents (in het geheel) niet werken.

Een optimale werking zoals vereist voor een commercieel bruikbare stent is voor nawerkbaarheid overigens niet vereist.

Derhalve wordt het beroep op niet-nawerkbaarheid verworpen.

Toepasbaarheid op het gebied van de nijverheid

16. SMT heeft nog opgemerkt dat conclusie 12 niet toepasbaar is op het gebied van de nijverheid (memorie van grieven, onder 7.73-7.77 en pleitnotities in hoger beroep, onder 4.3-4.8).

Angiotech c.s. hebben gewezen op T0138/95 (memorie van antwoord tevens memorie van grieven in het voorwaardelijk incidenteel appel, noot 143 onder 154) waarin een wijziging

van "claim category" toelaatbaar werd geacht van "A device for the delivering to the blood stream of a patient a therapeutic dose of a polypeptide (...)" naar "Use of a polypeptide for the manufacture of a device for delivering to the blood stream of a patient a therapeutic dose of the peptide" (...).

Naar het oordeel van het hof heeft het octrooi niet betrekking op het aanbrengen van een taxolstent in het lichaam van de patiënt - hetgeen niet als toepassing op het gebied van de nijverheid kan worden beschouwd -, maar betreft het octrooi het gebruik van taxol bij de vervaardiging van een stent, hetgeen wel als een toepassing op het gebied van de nijverheid valt aan te merken. Verwezen wordt in dit verband naar de "claim category" van de conclusies van D32 (Morris).

Het vorenstaande brengt mee dat een herformulering van conclusie 12 is vereist om te voldoen aan het voorschrift van toepasbaarheid op het gebied van de nijverheid. Het hof overweegt in dit verband dat Angiotech (met haar mede-octrooihouder) bij procedures ten aanzien van de geldigheid van een Europees octrooi bevoegd is (ingevolge artikel 138 lid 3 EO) het octrooi te beperken door wijziging van de conclusies. Naar het oordeel van het hof heeft Angiotech dit recht ook in de onderhavige procedure, waar de nietigheid louter als verweer wordt aangevoerd. Vereist is dan wel dat Angiotech aantoont dat de mede-octrooihouder met de voorgestelde herformulering instemt.

17. Het hof zal de zaak naar de rol verwijzen ten einde Angiotech c.s. in de gelegenheid te stellen bij akte conclusie 12 met inachtneming van het vorenstaande (het bepaalde in 16) opnieuw te formuleren.

Naar het voorlopige oordeel van het hof heeft SMT, gelet op het voorgaande, bij de beoordeling van de geldigheid van conclusie 6 voor de inbreukvraag geen belang indien de vordering ter zake van inbreuk reeds toewijsbaar is wat conclusie 12 betreft, zodat alsdan een beslissing omtrent de geldigheid van conclusie 6 achterwege kan blijven. Voor het geval dat Angiotech wel belang meent te hebben bij handhaving van conclusie 6 als grondslag voor haar conventionele vorderingen, zal zij zich ook daarover kunnen uitlaten bij akte en wordt haar verzocht daarbij conclusie 6 opnieuw te formuleren. SMT zal hierop kunnen ingaan bij antwoordakte.

18. Op andere geschilpunten zal, zo nodig, later worden ingegaan.

Beslissing

Het hof

- verwijst de zaak naar de rolzitting van dinsdag 26 februari 2009, ter fine als hierboven is vermeld onder 17;
- houdt iedere verdere beslissing aan.

Dit arrest is gewezen door mrs J.C. Fasseur-van Santen, R.A. Grootoenk, S.U. Ottevangers, en is uitgesproken ter openbare terechtzitting van 27 januari 2009, in tegenwoordigheid van de griffier.

Voorzitter:
Hof van Amsterdam JHR MR R.E.P. de Rooij en mr. O.P. Swens
Procurator van app./geint/
De Griffier van het Gerechtshof
te 's-Gravenhage

19