

vonnis

RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

Vonnis van 7 maart 2012

in de zaak met zaaknummer / rolnummer: 397921 / HA ZA 11-1977 van

1. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
SANDOZ B.V.,
gevestigd te Almere,
2. de rechtspersoon naar vreemd recht
HEXAL AG,
gevestigd te Holzkirchen, Duitsland,
eiseressen in conventie,
verweersters in reconventie,
advocaat mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te Den Haag,

tegen

de rechtspersoon naar vreemd recht
ASTRAZENECA AB,
gevestigd te Södertälje, Zweden,
gedaagde in conventie,
eiseres in reconventie,
advocaat mr. L.Ph.J. baron van Utenhove te Den Haag,

en in de zaak met zaaknummer / rolnummer 397925 / HA ZA 11-1978 van

1. de besloten vennootschap
ACCORD HEALTHCARE B.V.,
gevestigd te Rijsbergen,
2. de rechtspersoon naar vreemd recht
ACCORD HEALTHCARE LTD,
gevestigd te North Harrow, Middlesex, Verenigd Koninkrijk,
eiseressen in conventie,
verweersters in reconventie,
advocaat mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te Den Haag,

tegen

de rechtspersoon naar vreemd recht
ASTRAZENECA AB,
gevestigd te Södertälje, Zweden,
gedaagde in conventie,
eiseres in reconventie,
advocaat mr. L.Ph.J. baron van Utenhove te Den Haag.

Eiseressen in beide zaken zullen hierna gezamenlijk Sandoz c.s. genoemd worden en afzonderlijk respectievelijk Sandoz, Hexal en Accord c.s. Gedaagde in beide zaken zal hierna AstraZeneca genoemd worden. Sandoz c.s. is bijgestaan door mr. P. Burgers en mr. M.A.R. Vermunt, advocaten te Amsterdam. AstraZeneca is bijgestaan door mr. W.A. Hoyng, advocaat te Amsterdam en dr. J.H.J. den Hartog, octrooigemachtigde.

1. De procedure in de zaak 11-1977

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank d.d. 26 mei 2011, houdende verlof om te dagvaarden volgens het versneld regime in octrooizaken;
- de dagvaarding van 31 mei 2011;
- de akte houdende overlegging producties d.d. 6 juli 2011 met 16 producties;
- de conclusie van antwoord, tevens conclusie van eis in reconventie d.d. 14 september 2011 met 36 producties;
- de conclusie van antwoord in reconventie d.d. 19 oktober 2011 met producties 17 t/m 19;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Sandoz en Hexal d.d. 20 januari 2012 met producties 20 en 21;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties zijdens AstraZeneca d.d. 20 januari 2012 met producties 37 t/m 39;
- de e-mail van mr. Burgers mede namens mr. Hoyng d.d. 6 januari 2012, met de mededeling dat omtrent de hoogte van de proceskosten overeenstemming is bereikt;
- de op 20 januari 2012 gehouden pleidooizitting en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities van de advocaten aan beide zijden.

1.2. Ten slotte is vonnis bepaald op heden.

2. De procedure in de zaak 11-1978

2.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank d.d. 26 mei 2011, houdende verlof om te dagvaarden volgens het versneld regime in octrooizaken;
- de dagvaarding van 31 mei 2011;
- de akte houdende overlegging producties d.d. 6 juli 2011 met 16 producties;
- de conclusie van antwoord, tevens conclusie van eis in reconventie d.d. 14 september 2011 met 36 producties;
- de conclusie van antwoord in reconventie d.d. 19 oktober 2011 met producties 17 t/m 19;
- de akte houdende overlegging producties zijdens Accord c.s. d.d. 20 januari 2012 met producties 20 en 21;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties zijdens AstraZeneca d.d. 20 januari 2012 met producties 37 t/m 39;
- de e-mail van mr. Burgers mede namens mr. Hoyng d.d. 6 januari 2012, met de mededeling dat omtrent de hoogte van de proceskosten overeenstemming is bereikt;
- de op 20 januari 2012 gehouden pleidooizitting en de ter gelegenheid daarvan overgelegde pleitnotities van de advocaten aan beide zijden.

2.2. Ten slotte is vonnis bepaald op heden.

3. De feiten

3.1. Sandoz en Hexal maken onderdeel uit van de Novartis-groep, een groep van ondernemingen die actief zijn op het gebied van zowel innovatieve als generieke geneesmiddelen. Hexal staat aan het hoofd van het bedrijfsonderdeel dat betrokken is bij de vervaardiging en distributie van generieke geneesmiddelen. Sandoz is verantwoordelijk voor de verkoop van generieke geneesmiddelen in Nederland. Accord c.s. behoort tot het Intas concern en houdt zich ook bezig met de vervaardiging en distributie van generieke geneesmiddelen.

3.2. AstraZeneca, een in Zweden gevestigde onderneming behorend tot het AstraZeneca concern dat zich bezig houdt met de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen, is houdster van het Europees octrooi EP 0 907 364, voor *Sustained release pharmaceutical compositions comprising a dibenzothiazepine derivative* (hierna: EP 364 of het octrooi). Het octrooi is onder meer van kracht in Nederland.

3.3. EP 364 is verleend op 14 augustus 2002 op basis van een aanvraag van 27 mei 1997 (hierna: de indieningsdatum) en doet een beroep op prioriteit van de Engelse octrooiaanvraag GB 96 11328 van 31 mei 1996 (hierna: GB 328). Er is geen oppositie ingesteld tegen de verlening van EP 364.

3.4. De conclusies van EP 364 luiden in de authentieke (Engelse) taal als volgt.

1. A sustained release formulation comprising a gelling agent and 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable excipients.
2. A sustained release formulation according to claim 1 such that 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the formulation, in a controlled fashion over a period of between 8 and 24 hours so that at least 60% of 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepine or a pharmaceutically acceptable salt thereof has been released at the end of this period.
3. A sustained release formulation according to claim 1 or claim 2 wherein the gelling agent is hydroxypropyl methylcellulose.
4. A sustained release formulation according to claim 3 comprising about 5 to 50% by weight of a hydroxypropyl methylcellulose selected from the group consisting of (a) a hydroxypropyl methylcellulose having a viscosity of about 40 to 60 cps, a methoxy content of about 28 to 30% by weight and a hydroxypropoxy content of from about 7 to less than 9% by weight, (b) a hydroxypropyl methylcellulose having a viscosity of about 3,500 to 5,600 cps, a methoxy content of about 28 to 30% by weight and a hydroxypropoxy content of about 7 to 12% by weight, (c) a hydroxypropyl methylcellulose having a viscosity of about 80 to 120 cps, a methoxy content of about 19 to 24% by weight and a hydroxypropoxy content of from about 7 to less than 9% by weight and (d) a hydroxypropyl methylcellulose having a viscosity of about 3,500 to 5,600 cps, a methoxy content of about 19 to 24% by weight and a hydroxypropoxy content of about 7 to 12% by weight, or mixtures thereof.

5. A sustained release formulation according to claim 3 comprising about 5 to 50% by weight of a hydroxypropyl methylcellulose selected from the group consisting of (a) a hydroxypropyl methylcellulose having a viscosity of about 40 to 60 cps, a methoxy content of about 28 to 30% by weight and a hydroxypropoxy content of from about 7 to less than 9% by weight, (b) a hydroxypropyl methylcellulose having a viscosity of about 3,500 to 5,600 cps, a methoxy content of about 28 to 30% by weight and a hydroxypropoxy content of about 7 to 12% by weight, (c) a hydroxypropyl methylcellulose having a viscosity of about 80 to 120 cps, a methoxy content of about 19 to 24% by weight and a hydroxypropoxy content of from about 7 to less than 9% by weight and (d) a hydroxypropyl methylcellulose having a viscosity of about 3,500 to 5,600 cps, a methoxy content of about 19 to 24% by weight and a hydroxypropoxy content of about 7 to 12% by weight, or mixtures thereof with the proviso that if the formulation contains a hydroxypropyl methylcellulose described under (d) above the total amount of hydroxypropyl methylcellulose present in the formulation must be greater than 25.8% by weight.
6. A sustained release formulation according to claim 4 or claim 5 comprising about 5 to 40% by weight of a hydroxypropyl methylcellulose selected from the group consisting of (a) - (d) or mixtures thereof.
7. A sustained release formulation according to claim 6 comprising about 8 to 35% by weight of a hydroxypropyl methylcellulose selected from the group consisting of (a) - (d) or mixtures thereof.
8. A formulation according to claim 7 comprising about 10 to 30% by weight of a hydroxypropyl methylcellulose selected from the groups (a) - (d) or mixtures thereof.
9. A formulation according to claim 8 comprising about 15 to 30% by weight of a hydroxypropyl methylcellulose selected from the groups (a) - (d) or mixtures thereof.
10. A formulation according to anyone of claims 1-9 wherein 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is present in about 35 to 65% by weight.
11. A formulation according to claim 10 wherein the amount of hydroxypropyl methylcellulose is about 5 to 40%.
12. A formulation according to claims 1-11 wherein the one or more pharmaceutically acceptable excipients are selected from the group consisting of microcrystalline cellulose, lactose, magnesium stearate, sodium citrate and povidone.
13. A formulation according to claim 12 wherein the one or more pharmaceutically acceptable excipients are selected from the group consisting of (a) about 4 to 20% by weight of microcrystalline cellulose, (b) about 5 to 20% by weight of lactose, (c) about 1 to 3% by weight of magnesium stearate, (d) about 10 to 30% by weight of sodium citrate 15 and (e) about 1 to 15% by weight of povidone.
14. A formulation according to anyone of claims 1-13 wherein one of the one or more pharmaceutically acceptable excipients is a pH modifier.
15. A formulation according to claim 14 wherein the pH modifier is sodium citrate.

-
16. A formulation According to any of claims 1-15 wherein 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepine is in the form of a hemifumarate salt.
 17. A formulation according to any one of claims 1-16 wherein the formulation is coated.
 18. The use of a formulation according to any one of claims 1-17 in the manufacture of a medicament for treating psychotic states or hyperactivity in a warm-blooded animal.
 19. A process for preparing a formulation according to any one of claims 1-17 which comprises mixing 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl] - dibenzo[b,f][1,4]thiazepine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a gelling agent and other excipients.
 20. A process for preparing a formulation according to any one of claims 1-17 which comprises:
 - a) mixing 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a gelling agent and other excipients;
 - b) wet granulating the mixed components;
 - c) drying the mixture;
 - d) milling the dried mixture;
 - e) blending the mixture with a lubricant; and
 - f) compressing the blended mixture to form tablets, and optionally coating said tablets.

3.5. De conclusies van EP 364 luiden in de Nederlandse vertaling als volgt.

1. Formulering voor gereguleerde afgifte omvattende een geleermiddel en 11-[4-][2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl] dibenzo[b,f][1,4]-thiazepine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, samen met één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten.
2. Formulering voor gereguleerde afgifte volgens conclusie 1 zodanig dat 11-[4-][2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1 piperazinyl] dibenzo[b,f][1,4]-thiazepine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan uit de formulering wordt afgegeven op een geregelde wijze gedurende een periode tussen 8 en 24 uur zodanig dat ten minste 60% van 11-[4-][2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]-thiazepine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan aan het einde van deze periode is afgegeven.
3. Formulering voor gereguleerde afgifte volgens conclusie 1 of conclusie 2, waarbij het geleermiddel hydroxypropylmethylcellulose is.
4. Formulering voor gereguleerde afgifte volgens conclusie 3, omvattende ongeveer 5 tot 50% gew.% van een hydroxypropylmethylcellulose gekozen uit de groep bestaande uit (a) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 40 tot 60 cps, een methoxygehalte van ongeveer 28 tot 30% gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot kleiner dan 9 gew.%; (b) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 3500 tot 5600 cps, een methoxygehalte van ongeveer 28 tot 30 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot 12 gew.%; (c) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 80 tot 120 cps, een methoxygehalte van ongeveer 19 tot 24 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot kleiner dan 9 gew.% en (d) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 2500 tot 5600 cps, een methoxygehalte van ongeveer 19 tot 24 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot 12 gew.%, of mengsels daarvan.

-
5. Formulering voor geregleerde afgifte volgens conclusie 3, omvattende ongeveer 5 tot 50 gew.% van een hydroxypropylmethylcellulose gekozen uit de groep bestaande uit (a) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 40 tot 60 cps, een methoxygehalte van ongeveer 28 tot 30 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot kleiner dan 9 gew.%; (b) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 3500 tot 5600 cps, een methoxygehalte van ongeveer 28 tot 30 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot 12 gew.%; (c) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 80 tot 120 cps, een methoxygehalte van ongeveer 19 tot 24 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot kleiner dan 9 gew.% en (d) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 3500 tot 5600 cps, een methoxygehalte van ongeveer 19 tot 24 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot 12 gew.%, of een mengsels daarvan met dien verstande dat als de formulering een hydroxypropylmethylcellulose beschreven onder (d) hierboven bevat de totale hoeveelheid hydroxypropylmethylcellulose aanwezig in de formulering groter dan 25,8 gew.% moet zijn.
 6. Formulering voor geregleerde afgifte volgens conclusie 4 of conclusie 5, omvattende ongeveer 5 tot 40 gew.% van een hydroxypropylmethylcellulose gekozen uit de groep bestaande uit (a) – (d) of mengsels daarvan.
 7. Formulering voor geregleerde afgifte volgens conclusie 6, omvattende ongeveer 8 tot 35 gew.% van een hydroxypropylmethylcellulose gekozen uit de groep bestaande uit (a) – (d) of mengsels daarvan.
 8. Formulering voor geregleerde afgifte volgens conclusie 7, omvattende ongeveer 10 tot 30 gew.% van een hydroxypropylmethylcellulose gekozen uit de groep bestaande uit (a) – (d) of mengsels daarvan.
 9. Formulering voor geregleerde afgifte volgens conclusie 8, omvattende ongeveer 15 tot 30 gew.% van een hydroxypropylmethylcellulose gekozen uit de groep bestaande uit (a) – (d) of mengsels daarvan.
 10. Formulering volgens één der conclusies 1-9, waarbij 11-[4-][2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyldibenzo[b,f][1,4]-thiazepine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan aanwezig is in ongeveer 35 tot 65 gew.%.
 11. Formulering volgens conclusie 10, waarbij de hoeveelheid hydroxypropylmethylcellulose ongeveer 5 tot 40% is.
 12. Formulering volgens één der conclusies 1-11, waarbij de één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten worden gekozen uit de groep bestaande uit microkristallijne cellulose, lactose, magnesiumstearaat, natriumcitraat en Povidone.
 13. Formulering volgens conclusie 12, waarbij de één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten worden gekozen uit de groep bestaande uit (a) ongeveer 4 tot 20 gew.% microkristallijne cellulose, (b) ongeveer 5 tot 20 gew.% lactose, (c) ongeveer 1 tot 3 gew.% magnesiumstearaat, (d) ongeveer 10 tot 30 gew.% natriumcitraat en (e) ongeveer 1 tot 15 gew.% Povidone.

-
14. Formulering volgens één der conclusies 1-13, waarbij de één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten een pH-modificator is.
 15. Formulering volgens conclusie 14, waarbij de pH-modificator natriumcitraat is.
 16. Formulering volgens één der conclusies 1-15, waarbij 11-[4-][2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyldibenzo[b,f][1,4]-thiazepine in de vorm van een hemifumaraatzout is.
 17. Formulering volgens één der conclusies 1-16, waarbij de formulering bekleed is.
 18. Toepassing van een formulering volgens één der conclusies 1-17 bij de productie van een geneesmiddel voor het behandelen van psychotische toestanden of hyperactiviteit bij een warmbloeding dier.
 19. Werkwijze voor het bereiden van een formulering volgens één der conclusies 1-17, welke omvat het mengen van 11-[4-][2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyldibenzo[b,f][1,4]-thiazepine, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, een geleermiddel en andere excipiënten.
 20. Werkwijze voor het bereiden van een formulering volgens één der conclusies 1-17, welke omvat:
 - a) het mengen van 11-[4-][2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyldibenzo[b,f][1,4]-thiazepine, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, een geleermiddel, en andere excipiënten;
 - b) het nat granuleren van de gemengde bestanddelen;
 - c) het drogen van het mengsel;
 - d) het malen van het gedroogde mengsel;
 - e) het mengen van het mengsel met een smeermiddel; en
 - f) het comprimeren van het gemengde mengsel om tabletten te vormen, en eventueel het bekleden van genoemde tabletten.

3.6. De beschrijving van EP 364 bevat onder meer de navolgende passages:

(...)

[0002] It is desirable in the treatment of a number of diseases, both therapeutically and prophylactically, to provide an active pharmaceutical ingredient in a sustained release form. Desirably the sustained release provides a generally uniform and constant rate of release over an extended period of time which achieves a stable and desired blood (plasma) level of the active ingredient without the need for frequent administration of the medicament.

[0003] While there are numerous sustained release formulations known in the art which utilize gelling agents, such as hydroxypropyl methylcelluloses, it has been found to be difficult to formulate sustained release formulations of soluble medicaments and gelling agents, such as hydroxypropyl methylcellulose, for several reasons. First of all, active ingredients which are soluble in water tend to generate a sustained release product which is susceptible to a phenomenon known as dose dumping. That is, release of the active ingredient is delayed for a time but once release begins to occur the rate of release is very high. Moreover, fluctuations tend to occur in the plasma concentrations of the active ingredient which increases the likelihood of toxicity. Further, some degree of diurnal variation in plasma concentration of the active ingredient has also been observed. Finally, it has been found to be difficult to achieve the desired dissolution profiles or to control the rate of release of the soluble medicament.

[0004] Accordingly, a need exists for sustained release formulations of soluble medicaments, such as 11-[4-][2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine or a pharmaceutically acceptable salt, which overcome, or at least alleviate, one or more of the above described difficulties and which further provide the advantageous property of allowing the active medicament to be administered less frequently, e.g. once a day, while achieving blood (plasma) levels similar to those attained by administering smaller doses of the medicament more frequently, e.g. two or more times daily. (...)

[0007] The compound (...) and its pharmaceutically acceptable salts exhibit useful antidopaminergic activity and may be used, for example, as an antipsychotic agent (for example, for the management of the manifestations of psychotic disorders) or as a treatment for hyperactivity. (...)

[0008] The preparation, physical properties and beneficial pharmacological properties of 11-[4-][2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]-dibenzo[b,f][1,4]thiazepine are described in published European patents EP 240,228 and 282,236 as well as in U.S. Patent 4,879,288.
(...)

3.7. AstraZeneca heeft de volgende twee hulpverzoeken ingediend (met de wijzigingen onderstreept):

Hulpverzoek 1:

A sustained release formulation in a tablet form, comprising a gelling agent and an effective dosage amount of 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with one or more pharmaceutically acceptable excipients wherein - 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is released from the formulation, in a controlled fashion over a period of 8 hours or longer, and wherein - 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]thiazepine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is present in about 35 to 65% by weight.

Hulpverzoek 2 voegt daaraan verder toe:

-and wherein the plasma concentration of the active ingredient over time profile (AUC) for the sustained release formulation is about the same as for an immediate release formulation.

3.8. De stof 11-[4-][2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo[b,f][1,4]-thiazepine is bekend onder de naam quetiapine.

3.9. EP 240 228 (hierna: EP 228), ook van AstraZeneca, is het basisoctrooi voor de stof quetiapine en is per 24 maart 2007 verlopen. Op basis van dit octrooi is een aanvullend beschermingscertificaat verleend (980022) dat op 23 maart 2012 verloopt. AstraZeneca brengt een farmaceutisch product met het actief ingrediënt quetiapine op de markt onder de merknaam Seroquel, thans zowel in onmiddellijke afgifte formulering (Seroquel IR) en in vertraagde afgifte formulering (Seroquel XR). Zowel Seroquel IR als Seroquel XR is toegelaten voor de behandeling van schizofrenie en bipolaire stoornis. Seroquel XR is daarnaast ook geïndiceerd voor de behandeling van Major Depressive Disorders (MDD).

3.10. EP 228 beschrijft de therapeutische werkzaamheid van quetiapine en in voorbeelden A-C ook tabletten van quetiapine(zout) omvattende 5, 100 en 250 mg actief ingrediënt.

3.11. In de publicatie van O. Gefvert e.a., getiteld *Time course for dopamine and serotonin receptor occupancy in the brain of schizophrenic patients following dosing with 150 mg Seroquel™ tid.*”, abstract P-4-65, gepresenteerd op *the 8th European College of Neuropsychopharmacology Congress in Venice* in 1995 (hierna: Gefvert), is onder meer het navolgende vermeld:

SEROQUEL™ (...) is an atypical dibenzothiazepine antipsychotic agent in Phase III development by Zeneca Pharmaceuticals. Dosing of SEROQUEL in the Phase II/III programme was TID [driemaal daags – rb] and QID [viermaal daags – rb], based partly on preliminary pharmacokinetic data for the parent compound (Tmax approximately 1,5 h, plasma elimination half-life approximately 3 h). Given the importance of compliance with medication in schizophrenics, a more convenient dose regimen would be beneficial.

This was an open, non-randomised trial to determine whether receptor occupancy data is consistent with BID [tweemaal daags – rb] dosing. Schizophrenic patients (DSM IIIR) were dosed with 150 mg SEROQUEL three times a day (...). There were no serious adverse events. No extrapyramidal side effects (EPS) were reported during the dosing phase. (...)

Mean plasma elimination half-life was approximately 5.3 hours (range 2.7-9.3 hours).

Once to twice daily dosing may therefore maintain sufficient 5HT₂/D₂ receptor occupancy for therapeutic benefit with a low incidence of EPS in schizophrenic patients. A large efficacy study in 622 patients (SAFARI) comparing BID and TID regimens is in progress.

3.12. Op 2 oktober 1995 heeft AstraZeneca een persbericht uitgegeven naar aanleiding van de publicatie van de resultaten van de Fase III klinische testen met Seroquel. Daarin is onder meer het navolgende vermeld:

Important results presented today from the first major Phase III clinical trial of 'Seroquel' confirm that this new 'atypical' antipsychotic being developed by Zeneca Pharmaceuticals should offer substantial benefits in the management of schizophrenia.

A convenient, twice daily dosing regimen of 'Seroquel' offers effective management of both the 'positive and negative'* symptoms of schizophrenia and fewer of the disturbing side-effects associated with current antipsychotic drugs. Movement disorders (so-called extrapyramidal side effects) with 'Seroquel' have been no greater than those shown with placebo - a feature which helps to confirm its profile as an 'atypical' antipsychotic.

3.13. Op dezelfde datum heeft Eurand America Inc. (hierna: Eurand) ook een persbericht uitgegeven, met onder meer het navolgende:

Eurand America, Inc. announced today that it has signed a research and development agreement with Zeneca Pharmaceuticals to develop a once-a-day dosage form for Zeneca's novel atypical anti-psychotic, SEROQUEL(R), a product that is regarded as having major clinical benefit in terms of both efficacy and side effects for patients suffering from schizophrenia.

(...)

Eurand is a drug delivery company that specializes in oral drug delivery technologies. Eurand's technologies include the ability to provide controlled release, conversion of liquids to solids, site specific delivery and taste masking of pharmaceuticals.

3.14. Navolgende uiteenzetting is ontleend aan de over en weer niet bestreden stellingen van partijen omtrent de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman op de indieningsdatum van het octrooi.

3.15. Schizofrenie en depressie, al dan niet in combinatie met manische episodes (bipolaire stoornis), zijn psychotische aandoeningen. Schizofrenie wordt gekenmerkt door onlogische gedachtepatronen en emotionele stoornissen.

3.16. Schizofreniepatiënten lijden over het algemeen aan zogenoemde positieve en negatieve symptomen. Onder positieve symptomen worden onder andere waanvoorstellingen en hallucinaties begrepen. Met negatieve symptomen worden afwijkingen in normale emotionele respons, een gebrek aan energie en vlakke emoties bedoeld.

3.17. Schizofrenie wordt in de regel behandeld met antipsychotica. Antipsychotica blokkeren bepaalde dopaminereceptoren in de hersenen. Dopamine is een neurotransmitter die in verschillende delen van de hersenen wordt aangemaakt en daar vijf bekende dopaminereceptoren activeert (D₁-D₅). Schizofrenie patiënten hebben een hoger niveau aan D₂ receptoren en subcorticale dopamineactiviteit. Alle klinisch werkzame antipsychotica hebben in meer of mindere mate een blokkerende werking op D₂ receptoren.

3.18. Het eerste antipsychoticum, chloorpromazine, is aan het begin van de jaren vijftig ontwikkeld, waarna vele andere zijn gevolgd. Halverwege de jaren vijftig werden diverse bijwerkingen van de antipsychotica, zoals parkinsonisme (tremor, posturale instabiliteit), dystonie (onwillekeurige spiertrekkingen vooral van het hoofd en gezicht) en acathisie (onaangenaam gevoel van rusteloosheid), ook wel aangeduid als extrapiramidale symptomen (EPS), onderkend. Bij langdurig gebruik ontstond bij 40% van de gebruikers tardieve dystonie, een bewegingsstoornis die sterk invaliderend en irreversibel is.

3.19. In het begin van de jaren zestig is clozapine, een nieuw antipsychoticum dat geen EPS opwekt, ontwikkeld. Dit middel werd echter van de markt gehaald omdat zich in 1% van de gevallen bij gebruik van dit middel een zeer ernstige bijwerking voordeed, namelijk agranulocytose (een acute sterke afname van het aantal witte bloedcellen). Eind jaren tachtig, begin jaren negentig werd clozapine opnieuw op de markt gebracht voor patiënten die niet reageren op andere medicamenten (waarbij het bloed nauwkeurig in de gaten moet worden gehouden).

3.20. Nadat clozapine van de markt was gehaald zijn andere antipsychotica ontwikkeld en in de jaren negentig op de markt gebracht die ook geen of aanzienlijk minder EPS veroorzaken, zoals risperidon, olanzapine en quetiapine.

3.21. De eerste generatie antipsychotica worden aangeduid als 'typische' antipsychotica. Clozapine en andere antipsychotica die geen EPS veroorzaken worden wel aangeduid als 'atypische' antipsychotica. Een bekende bijwerking van deze geneesmiddelen is slaperigheid en sufheid.

3.22. De typische antipsychotica zijn vooral doeltreffend bij de behandeling van positieve symptomen. Atypische antipsychotica zijn ook werkzaam bij de behandeling van negatieve symptomen.

3.23. Bij onmiddellijke afgifte formuleringen wordt de werkzame stof ineens (meest in de maag) vrijgegeven. De absorptiesnelheid en metabolisme in de lever zijn dan bepalend voor de plasmaconcentratie en het verloop daarvan (de plasmacurve). Bij een vertraagde afgifte formulering is de afgiftesnelheid uit de formulering (mede) bepalend voor de plasmacurve. Vertraagde afgifte resulteert normaliter in een minder snelle toename van de plasmaconcentratie (een minder hoge piek) in vergelijking met de onmiddellijke afgifte formulering en de plasmaconcentratie houdt langer aan in tijd (de curve wordt langgerechter).

3.24. Het doel van iedere formulering is de optimale plasmaconcentratie te bewerkstelligen en die zo lang mogelijk te houden binnen het therapeutisch bereik, de plasmaconcentratie bandbreedte waarbinnen therapeutisch effect optreedt, maar geen (onaanvaardbare) toxiciteit. Een te hoge concentratie geeft bijwerkingen, een te lage geeft onvoldoende therapeutische werking.

4. De vorderingen in beide zaken, in conventie en reconventie

4.1. In conventie vordert Sandoz c.s. dat de rechtbank het Nederlands deel van EP 364 vernietigt en AstraZeneca, uitvoerbaar bij voorraad, veroordeelt in de proceskosten van Sandoz c.s.

4.2. Sandoz c.s. voeren daartoe aan dat alle conclusies van EP 364 inventiviteit ontberen.

4.3. AstraZeneca voert gemotiveerd verweer. Zij stelt primair dat het octrooi geldig is, subsidiair dat het geldig is conform hulpverzoek 1 en meer subsidiair dat het geldig is op basis van hulpverzoek 2.

4.4. In reconventie vordert AstraZeneca dat de rechtbank het octrooi geldig verklaard, primair zoals verleend en (meer)subsidiair volgens een van de hulpverzoeken.

4.5. Sandoz c.s. heeft bestreden dat de door AstraZeneca ingestelde vordering mogelijk is gelet op artikel 3:302 BW, omdat de geldigheid van het octrooi geen rechtsverhouding tussen Sandoz c.s. en AstraZeneca betreft. Verder bestrijdt zij dat AstraZeneca voldoende belang heeft (gesteld) bij haar vordering, zodat de vordering op grond van 3:303 BW moet worden afgewezen.

4.6. De stellingen van partijen over en weer zullen hierna, voor zover van belang, aan de orde komen.

5. De beoordeling in conventie

recht op prioriteit

5.1. Sandoz c.s. heeft allereerst aangevoerd dat EP 364, met uitzondering van conclusie 3 en de daarvan afhankelijke conclusies 4-9, geen prioriteit op grond van GB 328 toekomt, omdat het prioriteitsdocument niet direct en ondubbelzinnig een vertraagde afgifte formulering openbaart anders dan met HPMC als *gelling agent*. Voor de overige conclusies

heeft daarom de indieningsdatum van 27 mei 1997 te gelden als relevante datum voor de beoordeling van de inventiviteit. AstraZeneca heeft dit bestreden, maar overigens gesteld dat het gelet op de door Sandoz c.s. ingeroepen stand van de techniek niet uitmaakt of van de prioriteitsdatum dan wel de indieningsdatum wordt uitgegaan en heeft zelf laatstgenoemde datum gehanteerd. De rechtbank zal in navolging daarvan eveneens uitgaan van 27 mei 1997 als relevante datum voor de beoordeling van de inventiviteit van het octrooi.

gemiddelde vakman

5.2. Partijen zijn het erover eens dat de gemiddelde vakman een team is bestaande uit een clinicus op het gebied van psychische stoornissen (psychiater) en een formuleringsdeskundige. Sandoz c.s. stelt dat daarnaast ook een klinisch farmacoloog en marketing mensen van het team deel zouden uitmaken. Wat daarvan zij, uit de stellingen van Sandoz c.s. noch de stukken blijkt dat dit voor de beoordeling van onderhavige zaak van enig belang zou zijn.

Uitgangspunt bij de beoordeling van de inventiviteit

5.3. Sandoz c.s. stelt zich op het standpunt dat de beoordeling van de inventiviteit plaats dient te vinden aan de hand van de *problem-solution approach*. Zij meent dat een (onmiddellijke afgifte) formulering van quetiapine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, zoals bijvoorbeeld beschreven in voorbeeld A van EP 288 of in Gefvert, als meest nabije stand van de techniek moet worden beschouwd. Het objectieve probleem formuleert zij dan als ‘het verkrijgen van een formulering die een stabiele en gewenste concentratie quetiapine tot stand brengt zonder de noodzaak van veelvuldige toediening van het geneesmiddel’.

5.4. Volgens Sandoz c.s. lag het uitgaande van die probleemstelling op de indieningsdatum voor de gemiddelde vakman voor de hand om voor een vertraagde afgifte matrixformulering van quetiapine met een geleermiddel te kiezen. Zij verwijst ter onderbouwing daarvan naar passages uit Remington¹ en passages uit Aulton², alsmede naar productdocumentatie van Dow Chemicals³. De kennis uit die publicaties behoorde volgens Sandoz c.s. op de indieningsdatum tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman.

5.5. Het betoog van Sandoz c.s. komt er kort gezegd op neer dat op de indieningsdatum de gemiddelde vakman wist:

- dat quetiapine een veelbelovend nieuw atypisch antipsychoticum was, dat zowel werkzaam was tegen de positieve als ook de negatieve symptomen van schizofrenie, waarbij de aan typische antipsychotica verbonden bijwerkingen zich niet of in veel mindere mate voordeden;

¹ J.P. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (editie 1995) hoofdstuk 94 getiteld Sustained Release Drug Delivery Systems, p. 1660-1675

² M.E. Aulton: Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design 1988, hoofdstuk 18 getiteld Tablets, p. 304-321

³ Formulating for Controlled Release with METHOCEL Premium cellulose ethers, 1995

- dat vertraagde afgifte formuleringen diverse voordelen boden die therapietrouw vergroten, in het bijzonder (i) dat de plasmaconcentratie langer binnen het therapeutisch bereik blijft, waardoor minder frequent hoeft worden toegediend, en (ii) dat vertraagde afgifte een lagere piek in het bloedplasma afgifte profiel geeft – wat de kans op bijwerkingen verkleint⁴;

- dat matrixformuleringen gemakkelijk te maken zijn en HPMC een zeer geschikt en veel gebruikt geleermiddel is om een hydrofiele matrix te vormen.

Die kennis zou de gemiddelde vakman ertoe aanzetten een vertraagde afgifte formulering van quetiapine te maken en hij zou dan zonder inventieve denkarbeid komen tot de formulering van conclusie 1 van het octrooi.

5.6. AstraZeneca heeft de juistheid van het door Sandoz c.s. gekozen uitgangspunt voor de beoordeling van de inventiviteit zoals hiervoor uiteengezet, gemotiveerd bestreden. De rechtbank kan de juistheid daarvan in het midden laten, omdat ook indien zou worden uitgegaan van het door Sandoz c.s. verdedigde uitgangspunt, het standpunt van Sandoz c.s. dat het octrooi inventiviteit ontbeert, moet worden verworpen. Naar het oordeel van de rechtbank was er op de indieningsdatum voor de gemiddelde vakman hooguit een beperkte motivatie om van quetiapine een andere formulering te ontwikkelen dan een onmiddellijke afgifte formulering. Tegelijkertijd bestond minst genomen veel onzekerheid of hij een klinisch voldoende werkzame vertraagde afgifte formulering van quetiapine zou kunnen verkrijgen. Daarom kan naar het oordeel van de rechtbank niet worden aangenomen dat de gemiddelde vakman de weg van het ontwikkelen van een vertraagde afgifte formulering van quetiapine in *zou* slaan. Dat wordt hierna toegelicht.

5.7. De rechtbank neemt tot uitgangspunt dat bij de beoordeling van de inventiviteit van het octrooi, ook indien de *problem-solution-approach* wordt toegepast, de vraag moet worden beantwoord of de gemiddelde vakman – uitgaande van *alle* kennis waarover hij op de indieningsdatum beschikte – gemotiveerd was een vertraagde afgifte formulering van quetiapine te ontwikkelen en of hij een redelijke verwachting van succes, te weten dat dit tot de oplossing van het objectieve probleem zou leiden, zou hebben. Daarbij geldt dat motivatie enerzijds en redelijke verwachting van succes anderzijds communicerende vaten zijn, in die zin dat bij een sterke motivatie een minder hoge verwachting van succes voldoende zal zijn voor de vakman, terwijl bij weinig motivatie een hoge verwachting van succes nodig zal zijn. Wat een ‘redelijke’ verwachting is, hangt met andere woorden af van de mate van motivatie. Gegeven dit uitgangspunt kan niet als juist worden aanvaard de stelling van Sandoz c.s. dat vanwege het feit dat in onderhavige zaak maar één oplossing voorhanden is – welk standpunt zoals hierna wordt overwogen overigens wordt verworpen – verwachting van succes niet relevant zou zijn, behoudens in het geval van het bestaan van een vooroordeel.

5.8. Sandoz c.s. kan evenmin worden gevolgd in haar standpunt dat de verwachting omtrent de klinische werkzaamheid van de beoogde formulering geen invloed heeft op de ‘verwachting van succes’. Sandoz c.s. interpreteert de verwachting van succes hier te beperkt als ‘de verwachting van de vakman in staat te zijn een formulering te maken die quetiapine trager afgeeft dan een IR formulering’. Uitgaande van het door haar

⁴ Dit tweede voordeel wordt door Sandoz c.s. eerst bij pleidooi opgevoerd als (met name) bepalend voor de motivatie van de gemiddelde vakman om een vertraagde afgifte formulering van quetiapine te maken, zoals door Astrazeneca terecht is opgemerkt, zonder dat zij daartegen formeel bezwaar heeft gemaakt.

geformuleerde objectieve probleem kan er alleen sprake zijn van succes als de formulering ook “de gewenste concentratie quetiapine tot stand brengt” (zie hierboven r.o. 5.2).⁵ Nu het gaat om de alternatieve formulering van een bestaand geneesmiddel, dat vanzelfsprekend klinisch werking beoogt, kan in zijn algemeenheid bezwaarlijk worden aangenomen dat de gemiddelde vakman meent succes te hebben indien hij een formulering heeft ontwikkeld die weliswaar een stabiel plasmaniveau oplevert en minder vaak hoeft te worden ingenomen dan de reeds bekende formulering, maar geen klinisch relevante werkzaamheid heeft of een klinische werkzaamheid die substantieel lager is dan die van het bestaande geneesmiddel. De partijdeskundige aan de zijde van Sandoz c.s., Dr. P.J. Rue gaat daar overigens ook niet vanuit, waar hij verklaart dat een *reduction of dose frequency while retaining therapeutic activity and/or lowering side effects* [onderstreping Rb] voordelen zijn die mogelijk met een vertraagde afgifte formulering kunnen worden bereikt.

Motivatie

5.9. AstraZeneca bestrijdt – naar het oordeel van de rechtbank terecht – niet dat de gemiddelde vakman, wanneer een geneesmiddel in een onmiddellijke afgifte formulering zich in de klinische praktijk heeft bewezen als veilig en werkzaam, in het algemeen gemotiveerd zal zijn te onderzoeken of voor dat geneesmiddel een vertraagde afgifte formulering kan worden ontwikkeld, omdat daar de door Sandoz c.s. genoemde voordelen aan kunnen zijn verbonden. In die – algemene – zin moet ook paragraaf 2 van de beschrijving van het octrooi worden begrepen. Op de indieningsdatum was quetiapine echter niet een geneesmiddel dat zich in de klinische praktijk had bewezen. De resultaten van het Fase III klinisch onderzoek waren recent gepubliceerd. Een handelsvergunning voor quetiapine was echter nog niet verkregen en ervaringen met het geneesmiddel bij grootschalig en langdurig gebruik waren er dus nog niet. Astrazeneca heeft onweersproken aangevoerd dat de gemiddelde vakman dan weet dat het risico bestaat dat zich in de praktijk bij langdurig gebruik problemen kunnen gaan voordoen met het geneesmiddel, doordat het onvoldoende werkzaam blijkt of zich ernstige bijwerkingen voordoen, zoals bijvoorbeeld bij clozapine het geval was⁶. De gemiddelde vakman zal daarom terughoudend zijn met de ontwikkeling van een alternatieve formulering van zo'n geneesmiddel en alleen daartoe overgaan indien hij sterk gemotiveerd is een vertraagde afgifte formulering van quetiapine te gaan ontwikkelen of een hoge verwachting van succes daarvan heeft.

quetiapine veelbelovende stof

5.10. Volgens Sandoz c.s. lag het voor de hand dat de gemiddelde vakman juist voor quetiapine een vertraagde afgifte formulering wilde ontwikkelen, omdat op de indieningsdatum quetiapine bekend stond als een veelbelovend antipsychoticum. Sandoz c.s. heeft daarbij onder meer verwezen naar het persbericht van AstraZeneca. Daarin wordt

⁵ Uitgaande van de door Sandoz c.s. geformuleerde probleemstelling is het, anders dan Sandoz c.s. stelt (pleitnota, noot 7), dus wel relevant dat bij een vertraagde afgifte formulering vanwege de pH-afhankelijke oplosbaarheid van quetiapine het afgifteprofiel grillig kan worden of relatief veel wordt afgegeven in de maag (dose dumping) nu dit geen ‘stabiel gewenst plasmaniveau’ oplevert.

⁶ Professor Dr. R. Kahn, partijdeskundige aan de zijde van AstraZeneca, noemt (onweersproken) ook andere op het centrale zenuwstelsel werkende middelen die na markttoelating van de markt moesten worden gehaald wegens ernstige bijwerkingen: remoxipride (1993), sertindole (1998) en zimelidine (1983).

gesteld dat Seroquel *should offer substantial benefits in the management of schizophrenia*, dat 'Seroquel' *represents a potentially important part of Zeneca's future product portfolio* en verder dat *results indicate that 'Seroquel' was effective and well tolerated with a convenient twice daily dosage*. Daargelaten dat in het persbericht nog de nodige slagen om de arm worden gehouden (*should offer, potentially important* en *results indicate*) is een persbericht geen wetenschappelijke publicatie en zou de gemiddelde vakman niet enkel daarop afgaan. Casey 1996 is naar aanleiding van de Safari-studie (Fase III klinische studie) voorzichtig positief maar stelt ook dat nader onderzoek nodig is: *The profile for quetiapine that is emerging shows promise with respect to efficacy and side effects and thus may improve compliance, reduce hospitalization and enhance quality of life. These findings need to be replicated and developed further with additional investigations. Issues of efficacy in treatment-resistant patients, for relapse prevention and cost-effectiveness in terms of treatment outcome remain to be explored*. Hoewel Casey 1996 suggereert dat de optimale dosering voor een onmiddellijke afgifte tablet van quetiapine 300 mg/dag bedraagt, wist de gemiddelde vakman uit Wetzel⁷ dat uit een (kleinschalig) klinisch onderzoek was gebleken dat voor de meerderheid van de patiënten een dosering van 750 mg/dag onvoldoende effectief was. Onbekend was nog of een hogere dosering tot aanvaardbare resultaten zou leiden in de zin van effectiviteit en bijwerkingen. Naar het oordeel van de rechtbank zouden die onzekerheden de gemiddelde vakman terughoudend maken om in zo'n vroeg stadium – nog voordat in de praktijk ervaring was opgedaan met de onmiddellijke afgifte formulering – aan de ontwikkeling van een vertraagde afgifte formulering van quetiapine te beginnen.

Eenmaal daagse toediening

5.11. Volgens Sandoz c.s. zou voor geneesmiddelen voor de behandeling van psychische stoornissen in het algemeen en schizofrenie in het bijzonder, een eenmaal daagse toediening van belang zijn om de therapietrouw te vergroten. Op de indieningsdatum ging de gemiddelde vakman ervan uit dat een eenmaal daagse onmiddellijke afgifte formulering van quetiapine niet haalbaar zou zijn vanwege de korte halfwaardetijd van quetiapine van 3-5 uur, waardoor toediening meerdere malen per dag nodig zou zijn om de voor een goede werkzaamheid toereikende plasmaconcentratie quetiapine te kunnen handhaven. Om toch een eenmaal daagse dosering mogelijk te maken zou de gemiddelde vakman daarom een vertraagde afgifte formulering met quetiapine willen ontwikkelen, aldus Sandoz c.s.

5.12. De rechtbank is met AstraZeneca van oordeel dat in het licht van de stand van de techniek op de indieningsdatum, niet als juist kan worden aanvaard dat de gemiddelde vakman een eenmaal daagse *onmiddellijke* afgifte formulering van quetiapine onmogelijk achtte. Gefvert meldt na onderzoek naar D₂ en 5HT₂ receptorbezetting en plasmaconcentratie bij gebruik van Seroquel, dat een tweedaagse of zelfs eendaagse toediening mogelijk werd geacht: *Once to twice daily dosing may therefore maintain sufficient 5HT₂/D₂ receptor occupancy for therapeutic benefit (...)*. Ook Fleischhacker⁸ vermeldt bij zijn bespreking van de resultaten van het Fase III klinische onderzoek met

⁷ H. Wetzel, A. Szegedi, Ch. Hain, J. Wiesner, S. Schlegel, O. Benkert: Seroquel (ICI 204 636), a putative "atypical" antipsychotic, in schizophrenia with positive symptomatology: results of an open clinical trial and changes of neuroendocrinological and EEG parameters, *Psychopharmacology* (1995) 119, p. 231-238.

⁸ W.W. Fleischhacker, C.G.G. Linkz, B.C. Hurst, ICI 204636 ('SEROQUEL') - a putative new atypical antipsychotic: results from phase III trials.

quetiapine: *Binding studies in man using PET indicate that 'Seroquel' should be active if given one to two times daily.*

5.13. Sandoz c.s. heeft daarover opgemerkt dat de gemiddelde vakman sceptisch tegenover die conclusie zou staan omdat – naar hij weet – de plasma halfwaardetijd van quetiapine en de gerapporteerde afname in D₂ receptorbezetting aangeven dat ten minste tweemaal daags moet worden toegediend. De rechtbank acht dat onjuist. Ten tijde van de indieningsdatum bestond onzekerheid over de plasma halfwaardetijd – de Practice Guideline⁹ vermeldt 6,9 uur, Casey 1996¹⁰ ca. 6 uur en Fabre¹¹ ca. 3 uur – en bovenal was er onduidelijkheid over het werkingsmechanisme van quetiapine. De gemiddelde vakman zou daarom de opmerking van Gefvert over de mogelijke doseringfrequentie niet zonder meer als onjuist terzijde schuiven vanwege de enkele reden dat hij die niet direct kan rijmen met de – nog niet zekere – plasma halfwaardetijd en de gerapporteerde D₂ bezettingsgraad. Eerder zou de gemiddelde vakman uit de opmerking van Gefvert afleiden dat een eenmaal daagse onmiddellijke afgifte dosering minst genomen niet uitgesloten moet worden geacht. In Hirsch¹², die een eenmaal daagse toediening van quetiapine in ratten beschrijft – waarvan de voorspellende waarde voor mensen door Sandoz c.s. niet gemotiveerd is bestreden – zou de gemiddelde vakman bovendien een aanwijzing vinden dat een eenmaal daagse toediening van quetiapine mogelijk kan zijn.

5.14. Reeds daarom al kan niet als juist worden aanvaard de stelling van Sandoz c.s. dat er maar één mogelijkheid is, namelijk het toepassen van een vertraagde afgifte formulering, om met een vaste orale dosering een stabiel gewenst plasmaniveau te krijgen zonder de noodzaak van veelvuldige toediening. Die stelling is bovendien ook onjuist omdat uit de door Sandoz c.s. geformuleerde probleemstelling geenszins volgt dat de oplossing gelegen zou moeten zijn in een *orale* formulering. Op de indieningsdatum was een depotdosering – injecties die slechts een- of tweemaal per maand toegediend hoeven te worden – juist voor antipsychotica een vaker toegepast alternatief voor een onmiddellijke afgifte formulering om het probleem van de therapietrouw het hoofd te bieden. In de literatuur van (kort) na de indieningsdatum is opgemerkt dat meer depotformuleringen gewenst zijn¹³. Niet valt in te zien – en Sandoz heeft niet gesteld – waarom de gemiddelde vakman de mogelijkheid van een depotformulering van quetiapine niet mede zou betrekking bij het zoeken naar een oplossing van het probleem waarvoor hij zich (volgens Sandoz c.s.) gesteld zag.

⁹ Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia van de American Psychiatric Association (1994)

¹⁰ D.E. Casey, 'Seroquel' (quetiapine): preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic, Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8) (1996), p. 939-957

¹¹ L.F. Fabre L.F., L. Arvantis, J. Pultz, V.M. Jones, J.B. Malick, V.B. Slotnick, ICI 204,636, a novel, atypical antipsychotic: early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia, Clinical Therapeutics (1995) 17:3 (1995) p. 366-378

¹² S.R. Hirsch, C.G.G. Link, J.M. Goldstein, L.A. Arvanitis: ICI 204,636: A New Atypical Antipsychotic Drug, British Journal of Psychiatry, (1996) 168 (suppl 29), p. 45-56

¹³ W.W. Shen, The need for depot atypical antipsychotics in the U.S., Psychiatr Serv (1998) 49, No. 6 p. 727

5.15. Naar het oordeel van de rechtbank is ook niet zonder meer gegeven dat de gemiddelde vakman met het oog op verbetering van therapietrouw een eenmaal daagse formulering van quetiapine zou nastreven. Uit Greenberg¹⁴ was het de gemiddelde vakman bekend dat therapietrouw bij een vier- of driemaal daagse formulering (met therapietrouw van respectievelijk 42% en 52%) aanzienlijk lager is dan bij een tweemaal daagse formulering (therapietrouw 70%), maar dat slechts marginale vooruitgang in therapietrouw wordt geboekt bij een eenmaal daagse formulering (therapietrouw 73%). Tussen een- of tweemaal daagse toediening wordt door Greenberg dan ook geen onderscheid gemaakt: *It appears that selection of pharmacological agents that can be prescribed once or twice a day will improve patient compliance.* [onderstreept rb].

5.16. Dr. Montgomery, die zal optreden als getuige-deskundige in de procedure in de Verenigde Staten, heeft tijdens zijn ‘*deposition*’ door de advocaten van de generieke partijen eveneens in die zin verklaard: *the Greenberg paper, which was identified by Reist, makes the same issue, which is that there's a difference in compliance between three times daily and twice daily and once daily, and once and twice were indistinguishable in his meta analysis, and that three times or more was associated with poorer compliance en it's good to reduce it from a four times daily or three times daily. But once you reach twice daily, there's no real advantage, in terms of compliance. And that, I think, is a quite generally-held view.*

5.17. Fenton¹⁵ vermeldt dat de therapietrouw bij schizofreniepatiënten niet wezenlijk anders is dan bij andere patiënten met een chronisch ziektebeeld en voorts dat tussen een kwart en tweederde van de patiënten bijwerkingen noemt als reden om voorgeschreven medicatie niet in te nemen. Op de lijst van belangrijke oorzaken voor gebrekkige therapietrouw staat niet het doseringsregime genoemd en op de lijst met interventies die kunnen leiden tot een verbeterde therapietrouw staat evenmin het terugbrengen van een tweemaal daagse naar een eenmaal daagse dosering vermeld.

5.18. In het licht van die publicaties zou de gemiddelde vakman van een eenmaal daagse dosering niet veel verbetering in therapietrouw verwachten ten opzichte van de in de Fase III klinische onderzoeken geteste twee maal daagse dosering van quetiapine.

5.19. Daarnaast was het de gemiddelde vakman bekend dat het probleem van gebrekkige therapietrouw bij schizofreniepatiënten niet zozeer daarin is gelegen dat zij moeite hebben om zich aan het behandelingschema te houden omdat zij vergeten medicatie in te nemen. Het probleem bij deze patiënten is vooral dat zij helemaal geen geneesmiddel willen innemen, voornamelijk omdat een ziektebesef ontbreekt, vanwege de onwenselijke bijwerkingen of een combinatie daarvan. In diverse tot de stand van de techniek behorende publicaties¹⁶ wordt dit beschreven. In de Practice Guideline wordt dit als volgt omschreven: *Frequent*

¹⁴ R.N. Greenberg, Overview of Patient Compliance with Medication Dosing: A Literature Overview, Clinical Therapeutics, (1984), 6(5), p. 592-599

¹⁵ W.S. Fenton, C.R. Blyler, R.K. Heinssen, Determinance of Medication Compliance in Schizophrenia: Empirical and Clinical Findings, Schizophrenia Bulletin (1997) 23, p. 637-651

¹⁶ Casey 1996, D.E. Casey, The Relationship of Pharmacology to Side Effects, J.Clin Psychiatry 58 (1997), suppl. 10, p. 55-62 en J.A. Lieberman, Atypical Antipsychotic Drugs as a First-Line Treatment of Schizophrenia: A Rationale and Hypothesis, J Clin Psychiatry, 57 (1996) suppl. 11, p. 68-71.

causes of non-compliance are denial of illness, stigma associated with the illness, cultural beliefs, the need to take daily medication even in the stable phase and the patient's experience of unpleasant medication side effects, especially akathisia.

5.20. Dat het aantal keren per dag dat een antipsychoticum diende te worden ingenomen niet het grootste probleem was bij de gebrekkige therapietrouw van schizofreniepatiënten, zoals ook volgt uit Fenton, vindt zijn bevestiging daarin dat het ten tijde van de indieningsdatum in de praktijk gebruikelijk was antipsychotica voor te schrijven in een drie tot viermaal daagse dosering, ook bij antipsychotica waarbij een één- of tweemaal daagse dosering mogelijk was. Dat blijkt uit het Farmaceutisch Kompas 1996 en wordt onderkend door Professor H.M. van Praag, partijdeskundige aan de zijde van Sandoz c.s. en bevestigd in het Oxford Textbook of Psychiatry¹⁷. Dat aan een- of tweemaal daagse toediening voordelen zijn verbonden, zoals daarin opgemerkt, doet aan het bestaan van de praktijk om frequenter toediening voor te schrijven niet af.

5.21. De slotsom is dat naar het oordeel van de rechtbank de wens om de therapietrouw van schizofreniepatiënten te verbeteren voor de gemiddelde vakman hooguit een zeer zwakke motivatie zou zijn om juist van quetiapine een andere formulering te ontwikkelen. Over de werkzaamheid van quetiapine bestond nog geen zekerheid en voor zover de doseringsfrequentie al relevantie zou hebben voor therapietrouw, dan was een twee maal daagse toediening goed genoeg. Als de gemiddelde vakman met het oog op het objectieve probleem al een andere formulering van quetiapine zou willen ontwikkelen, dan waren er verschillende mogelijkheden om te onderzoeken: een depotformulering, een eenmaal daagse onmiddellijke afgifte formulering of een eenmaal daagse vertraagde afgifte formulering. Dat hij dan de keuze zou maken voor het ontwikkelen van een vertraagde afgifte formulering is naar het oordeel van de rechtbank niet gegeven. Nergens in de stand van techniek ten tijde van de indieningsdatum, zoals partijen die aan de rechtbank hebben gepresenteerd, is gesuggereerd dat een orale vertraagde afgifte formulering van een bestaand antipsychoticum de oplossing zou (kunnen) zijn voor gebrekkige therapietrouw bij schizofreniepatiënten. Het persbericht van Eurand maakt dat niet anders. Uit dat persbericht blijkt geenszins dat AstraZeneca (overigens niet gelijk te stellen aan een gemiddelde vakman) opdracht had gegeven een eenmaal daagse vertraagde afgifte formulering te ontwikkelen, zoals Sandoz c.s. stelt. De enkele mededeling aan het slot van het persbericht *Eurand is a drug delivery company that specializes in oral drug delivery technologies. Eurand's Technologies include the ability to provide controlled release, conversion of liquids to solids, site specific delivery and taste masking of pharmaceuticals* is – en zal opgevat worden als – niet meer dan een marketing gedreven mededeling over de kwaliteiten van Eurand in het algemeen.

minder bijwerkingen

5.22. De gemiddelde vakman zou daarnaast volgens Sandoz c.s. gemotiveerd zijn een vertraagde afgifte formulering van quetiapine te maken, omdat het daardoor mogelijk is een kleinere hoeveelheid geneesmiddel toe te dienen, dan wel een vlakkere en langgereaktere plasmaconcentratie curve wordt verkregen, waardoor er minder (kans op) bijwerkingen is.

¹⁷ Textbook of Psychiatry, M. Gelder, D. Gath, R. Mayou, P. Cowen, Oxford University Press, 1996.

5.23. Partijen zijn het erover eens dat de bijwerkingen van bestaande, met name typische, antipsychotica problematisch waren en een belangrijke oorzaak waren van gebrekkige therapietrouw. Dat gold in (veel) mindere mate voor de atypische antipsychotica, waarbij EPS zich niet of in veel mindere mate voordeed. De mate waarin bijwerkingen van quetiapine als problematisch werden ervaren was nog geenszins duidelijk, omdat daarmee nog geen ervaring was opgedaan in de klinische praktijk. Ten tijde van de indieningsdatum was de gemiddelde vakman wel bekend met de resultaten van de klinische studies, beschreven in Casey 1996, waaruit naar voren kwam dat er op het gebied van bijwerkingen nauwelijks problemen waren. De enige bijwerking van belang die bij gebruik van quetiapine werd gerapporteerd was slaperigheid en sufheid, een bijwerking die optreedt bij alle antipsychotica, ook de atypische. De rechtbank is met AstraZeneca van oordeel dat de wens bijwerkingen te beperken daarom niet of nauwelijks motivatie voor de gemiddelde vakman opleverde om een vertraagde afgifte formulering van quetiapine te gaan ontwikkelen.

5.24. AstraZeneca heeft er bovendien op gewezen dat een vertraagde afgifte formulering bij dezelfde hoeveelheid actief ingrediënt alleen dan tot minder bijwerkingen zal leiden indien die bijwerkingen in een onmiddellijke afgifte formulering worden veroorzaakt door het (te hoog) piek-plasmaniveau. Sandoz c.s heeft niet bestreden dat het op de indieningsdatum niet bekend was en ook niet te voorspellen was of de bijwerkingen van quetiapine zich alleen boven een bepaald plasmaniveau voordeden of in het hele therapeutisch bereik. Volgens Sandoz c.s. zou de gemiddelde vakman er gewoon van uitgaan dat een lager piek-plasmaniveau *altijd* beter is. Naar het oordeel van de rechtbank kan dat in zijn algemeenheid niet als juist worden aanvaard. Een lager piek-plasmaniveau kan immers ook gevolgen hebben voor de biobeschikbaarheid en therapeutische werking, zoals hierna aan de orde zal komen.

Slotsom Motivatie

5.25. Bij deze stand van zaken moet worden geconstateerd dat de gemiddelde vakman op de indieningsdatum niet werkelijk is gemotiveerd om een andere formulering van *quetiapine* te ontwikkelen. In dat licht kan worden betwijfeld of het door Sandoz c.s. gehanteerde uitgangspunt, de keuze voor de meest nabije stand van de techniek en de daaruit voortvloeiende objectieve probleemstelling, waarin de keuze voor quetiapine reeds besloten ligt, inderdaad juist is en of niet de door AstraZeneca voorgestelde vraag *wat zou de gemiddelde vakman op de indieningsdatum doen als hij de behandelingsmethode voor schizofrenie zou willen verbeteren* in het onderhavige geval juister zou zijn. Nu er als gezegd geen noodzaak is die vraag te beantwoorden, zal de rechtbank dat niet doen en – nog steeds uitgaand van het door Sandoz c.s. gekozen uitgangspunt – hierna beoordelen of de hooguit minimale motivatie van de gemiddelde vakman wellicht wordt gecompenseerd door een hoge verwachting van succes, waardoor hij toch een vertraagde afgifte formulering van quetiapine zou gaan ontwikkelen.

Redelijke verwachting van succes / contra-indicaties

5.26. Zoals hiervoor reeds overwogen zal de gemiddelde vakman bij zijn verwachting van succes niet alleen betrekken of hij een formulering kan maken die een stabiele concentratie quetiapine tot stand brengt zonder de noodzaak van veelvuldige toediening, maar ook of met die formulering klinische werkzaamheid wordt bereikt. AstraZeneca heeft aangevoerd dat de gemiddelde vakman, mede vanwege een aantal farmaceutische,

farmacokinetische en chemische eigenschappen van quetiapine, niet zou verwachten dat hij daarvan een werkzame vertraagde afgifte formulering zou kunnen maken, zodat hij daaraan – mede in aanmerking genomen zijn beperkte motivatie – niet zou beginnen. Sandoz c.s. heeft dat bestreden. Volgens haar zou de gemiddelde vakman die problemen niet zien, dan wel daarvoor een oplossing vinden die binnen zijn handbereik lag.

geschiktheid voor behandeling van een aanval

5.27. AstraZeneca heeft onweersproken aangevoerd dat de nadruk bij de behandeling van acute schizofrenie met name lag op het terugdringen van de positieve symptomen; het snel onder controle krijgen van een aanval. De rechtbank is met AstraZeneca van oordeel dat het ontwikkelen van een vertraagde afgifte formulering in dat licht niet direct voor de hand ligt. Een vertraagde afgifte formulering kan wel worden voorzien van een onmiddellijke afgifte component, bijvoorbeeld in de coating, zoals Sandoz c.s. terecht heeft aangevoerd. De gemiddelde vakman zal evenwel ook inzien dat bij dezelfde hoeveelheid actief ingrediënt geldt, dat hoe groter de onmiddellijke afgifte component – benodigd voor de gewenste snelle behandeling van een aanval – zal zijn, des te minder actief ingrediënt beschikbaar zal zijn voor de vertraagde afgifte component en daarmee des te kleiner het verwachte succes van de vertraagde afgifte formulering zal zijn. De gemiddelde vakman zal er immers niet zeker van zijn – en ook niet zonder meer verwachten – dat zo'n vertraagde afgifte component nog afdoende zal zijn voor de gewenste klinische werkzaamheid. Dat geldt temeer omdat, naar AstraZeneca onweersproken heeft aangevoerd¹⁸ de relatie tussen de concentratie quetiapine in het bloedplasma en de therapeutische effectiviteit ervan op de indieningsdatum niet bekend was.

D₂ receptorbezetting – samenhang met piek-plasmaniveau

5.28. AstraZeneca heeft erop gewezen – en Sandoz c.s. heeft niet gemotiveerd bestreden – dat voor de gemiddelde vakman op de indieningsdatum bekend was dat er een directe relatie bestaat tussen de hoeveelheid actief ingrediënt dat in het bloedplasma beschikbaar is en de bezetting van de D₂ receptoren. De maximale hoeveelheid actief ingrediënt dat in het bloedplasma beschikbaar is, het piek-plasmaniveau, ook aangeduid als C_{max}, wordt bij een onmiddellijke afgifte formulering kort na indiening bereikt. Bij een vertraagde afgifte formulering treedt die piek in het algemeen later op en is die minder hoog. Niet in geschil is dat ten tijde van de indieningsdatum verondersteld werd dat voor antipsychotische effectiviteit van een geneesmiddel een minimale dopamine D₂ receptorbezetting noodzakelijk was. Voor de typische antipsychotica werd uitgegaan van een ondergrens van 60%. Bekend was ook dat clozapine een lagere D₂ receptor bezetting had, maar desalniettemin zeer effectief was. Van quetiapine was uit Gefvert eveneens bekend dat die een lage D₂ receptor bezetting had – maximaal 44% met afname naar 27% na 12 uur – terwijl toch klinische werkzaamheid werd gerapporteerd. Ten tijde van de indieningsdatum was niet bekend welk mechanisme daarvoor zorgde. Er waren alleen theorieën om de werkzaamheid van atypische antipsychotica te verklaren, in het bijzonder verband houdend met de 5HT₂ receptorbezetting.

¹⁸ eerste verklaring van Prof. Frijlink paragraaf 17

5.29. Het standpunt van Sandoz c.s. dat algemeen werd aangenomen dat voor de hele groep van a-typische antipsychotica en dus ook quetiapine de ondergrens van 60% niet gold, volgt niet uit de stand van de techniek. In de door Sandoz c.s. aangehaalde publicatie van Meltzer¹⁹ is beschreven dat de meeste atypische antipsychotica een *in verhouding tot de 5HT₂ receptorbezetting* lagere D₂ receptor bezetting hebben (bij lage dosering). Anderzijds wordt in Tamminga²⁰ van andere atypische antipsychotica dan clozapine juist vermeld dat deze een hoge(re) D₂ receptorbezetting hebben. Het omgekeerde, door AstraZeneca verdedigde standpunt, dat de gemiddelde vakman ervan uitging dat die ondergrens van 60% ook voor atypische antipsychotica (behoudens clozapine) gold, kan in het licht van de stand van de techniek op de indieningsdatum evenmin worden aanvaard. De enige publicatie waaruit dat blijkt dateert van na de indieningsdatum²¹.

5.30. Wat daarvan zij, naar het oordeel van de rechtbank maakte de algemeen aanvaarde gedachte dat voor voldoende werkzaamheid in elk geval een minimale D₂ receptorbezetting nodig was wél dat de gemiddelde vakman terughoudend zou zijn met het ontwikkelen van een formulering met quetiapine waarbij het maximale plasmaniveau lager zou uitkomen dan bij de onmiddellijke afgifte formulering die was gebruikt in de klinische studies. Bij gebreke van kennis van het werkingsmechanisme van quetiapine (en andere atypische antipsychotica), kon hij er immers niet zonder meer van uit gaan dat dit géén invloed zou hebben op de bezetting van de D₂ receptoren en (daarmee) de werkzaamheid van quetiapine. Omdat niet bekend was welk niveau D₂ receptorbezetting minimaal nodig was voor klinische werkzaamheid van quetiapine, zou de gemiddelde vakman onderkennen dat een risico bestond dat de D₂ receptorbezetting bij een vertraagde afgifte formulering van quetiapine, met een toch al relatief lage bezettingsgraad van 44%, onder de (onbekende) kritische grens zou zakken.

Lage biologische beschikbaarheid - first-pass metabolisme

5.31. Uit de literatuur ten tijde van de indieningsdatum was het de gemiddelde vakman bekend dat bij een sterke enzymatische afbraak van actief ingrediënt in de lever – ook wel aangeduid als ‘first-pass metabolisme’ – slechts een beperkte hoeveelheid stof de plaats van bestemming – in casu de hersenen – bereikt. Ook was hem bekend dat de werkzaamheid van stoffen met een hoog first-pass metabolisme veelal daardoor werd verklaard dat de enzymatische processen die het geneesmiddel afbreken verzadigbaar zijn. De werkzaamheid wordt dan ontleend aan de hoeveelheid stof die het verzadigingsniveau overschrijdt en daardoor ontsnapt aan de enzymatische afbraak en onveranderd de hersenen kan bereiken. Bij een vertraagde afgifte formulering wordt het actief ingrediënt over een langere tijd in lagere concentratie vrijgegeven, waardoor het verzadigingsniveau van het enzymatische afbraakproces minder of niet meer wordt overschreden zodat minder of geen geneesmiddel beschikbaar komt in de hersenen, met een verwachte lagere of uitblijvende therapeutische

¹⁹ H.Y. Meltzer, The Role of Serotonin in Schizophrenia and the Place of Serotonin-Dopamine Antagonist Antipsychotic, *Journal of Clinical Psychopharmacology* (1995) Vol. 15, No. 1, p. 2S-3S

²⁰ C.A. Tamminga, A.C. Lahti, The new generation of antipsychotic drugs, *International Clinical Psychopharmacology*, Volume 11, suppl. 2, (1996) p. 73-76

²¹ P. Seeman, T. Tallerico, Rapid Release of Antipsychotic Drugs From Dopamine D₂ Receptors: An Explanation for Low Receptor Occupancy and Early Clinical Relapse Upon Withdrawal of Clozapine or Quetiapine, *Am J Psychiatry*, 156:6 (1999) p. 876-884

werkzaamheid tot gevolg. Een hoog first-pass metabolisme vormde daarom een contra-indicatie voor de ontwikkeling van een vertraagde afgifte formulering.

5.32. Dit wordt onder meer beschreven in Robinson²²: *In addition, if there is a variable blood level of drug through either intestinal (or other tissue) metabolism or through a first-pass effect, this also will make preparation of a sustained release product difficult. Since most of these processes can be saturable [32,89], the fraction of drug lost would be dose-dependent and one would anticipate a significant reduction in bioavailability if the drug is slowly released over a period of time*, in Prescott²³: *If there is extensive first-pass loss, a reduction in release rate leads to less drug being exposed to the liver enzymes in a finite time and variable plasma concentration with the possibility of therapeutic failure* en in Banker²⁴: *On the other hand, if concentration in the hepatic portal vein were low due either to administration of a low dose or to very slow absorption of the drug, then the enzymes would not be saturated and most of the drug could be metabolized on passage through the liver (...).*

5.33. In Casey 1996²⁵ is vermeld: *quetiapine is well absorbed in all species and (...) extensively metabolised before excretion with <5% of the dose excreted unchanged in urine and faeces*. In Wetzel is gerapporteerd: *With regard to pharmacokinetic parameters, in animal studies seroquel had a low bioavailability of 5-15% with an elimination half-life of 1-3 h. Seroquel undergoes extensive first-pass metabolism via ring hydroxylation, sulfoxidation, N- and O-dealkylation and side chain oxidation*. Volgens AstraZeneca zou de gemiddelde vakman op de indieningsdatum uit die publicaties afleiden dat bij quetiapine een sterk first-pass metabolisme optrad.

5.34. Sandoz c.s. bestrijdt dat en heeft er op gewezen dat Casey 1996 geen hoog *first-pass* metabolisme noemt en stelt dat de geciteerde passage kan betekenen dat een first-pass effect optreedt, maar dat de extensieve metabolisatie ook het gevolg kan zijn van de tweede, derde en volgende passages door de lever en niet alleen de eerste. Dat betekent dat de gemiddelde vakman er in ieder geval rekening mee moet houden dat bij quetiapine een hoog first-pass metabolisme optreedt. De rechtbank is bovendien met AstraZeneca van oordeel dat, voor zover bedoelde onduidelijkheid al zou bestaan, moet worden aangenomen dat de gemiddelde vakman die passage zal begrijpen als betrekking hebbend op first-pass metabolisme. Casey 1996 spreekt immers over extensieve metabolisatie *following oral administration*, en bovendien vindt de gemiddelde vakman bevestiging voor die uitleg in Wetzel. Aan de stelling van Sandoz c.s. dat de gemiddelde vakman aan Wetzel geen conclusies zou verbinden omdat een preklinische dierproef 'weinig voorspellende waarde heeft voor metabolisme in mensen'²⁶ wordt, bij gebreke van enige onderbouwing van die stelling, voorbij gegaan.

²² J.R. Robinson, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc. (1978) p. 92

²³ L.F. Prescott and W.S. Nimmo, Novel Drug Delivery and its Therapeutic Application, John Wiley & Sons, Inc. (1989) p. 179

²⁴ G.S. Banker and C.T. Rhodes, Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. (1979), p. 193

²⁵ tabel 2, p. 941

²⁶ In reactie op de verklaring van Frijlink, dat als sprake is van een hoog first pass metabolisme in dieren, het dan zeer reëel is om te veronderstellen dat dit ook bij mensen zo zal zijn.

5.35. Sandoz c.s. heeft verder aangevoerd dat de gemiddelde vakman gegeven de vermelding in Casey 1996 dat er sprake is van lineaire farmacokinetiek er niet zonder meer vanuit zou gaan dat een vertraagde afgifte van quetiapine de biologische beschikbaarheid verlaagt. De rechtbank overweegt daaromtrent als volgt. Een lineaire farmacokinetiek duidt erop dat het verzadigingspunt van het enzymatisch afbraakproces is bereikt. Boven het verzadigingspunt zal een verlaagd piek-plasmaniveau leiden tot een evenredige verlaging van biobeschikbaarheid. Hoewel een vertraagde afgifte leidt tot een lager piek-plasmaniveau, hoeft dat vanwege de vertraagde afgifte (waardoor de stof langer wordt afgegeven) inderdaad niet te leiden tot een lagere biobeschikbaarheid van het actief ingrediënt in de formulering, zolang boven het verzadigingspunt wordt gebleven. Het probleem is evenwel dat de gemiddelde vakman niet wist waar het verzadigingspunt lag en hij dus rekening moest houden met de mogelijkheid dat met een vertraagde afgifteformulering onder het verzadigingspunt zou worden uitgekomen, met een meer dan evenredige vermindering van de biobeschikbaarheid tot gevolg.

5.36. Sandoz c.s. heeft verder aangevoerd dat de verhouding tussen metabolisme en biologische beschikbaarheid te ingewikkeld is om te voorspellen, dat voor de vakman helemaal niet zeker is of verlaagde biobeschikbaarheid wel invloed zou hebben op de klinische werkzaamheid en zo ja of die invloed van dien aard zou zijn dat het zou resulteren in onvoldoende klinische werkzaamheid. Aan het feit dat er geneesmiddelen met sterk first-pass metabolisme op de markt waren in vertraagde afgifte formulering, zou de gemiddelde vakman bovendien vertrouwen ontlenen dat het met quetiapine ook zou lukken om een werkzame vertraagde afgifte formulering te ontwikkelen. Een hoog first-pass metabolisme zou quetiapine daarom niet op voorhand ongeschikt maken voor toepassing in een vertraagde afgifte formulering en zou de gemiddelde vakman er niet van weerhouden zo'n formulering te ontwikkelen, aldus Sandoz c.s.

5.37. Met deze redenering legt Sandoz c.s. een onjuiste maatstaf aan. Niet bepalend is immers of de gemiddelde vakman een absolute belemmering zag voor de ontwikkeling van een vertraagde afgifte formulering. De vraag die ter beantwoording voorligt²⁷ is of de gemiddelde vakman ten tijde van de indieningsdatum, in aanmerking genomen de mate waarin hij gemotiveerd was het probleem op te lossen, een zodanig redelijke verwachting had dat hij erin zou slagen een klinisch werkzame formulering van quetiapine te ontwikkelen, dat hij die weg *zou* inslaan. De stellingen van Sandoz c.s. bevestigen dat er op de indieningsdatum grote onzekerheid bestond wat de gevolgen zouden zijn van het bij quetiapine optredend first-pass metabolisme. Die onzekerheden verhinderden dat bij de gemiddelde vakman een redelijke verwachting ontstond dat hij succesvol zou zijn. Dat er wellicht formuleringen waren ontwikkeld van andere stoffen met een hoog first-pass metabolisme maakt dat niet anders. In het licht van zijn vakkennis, zullen die door de gemiddelde vakman als uitzonderingen op de regel worden beschouwd, waarop hij niet zijn verwachtingen zal baseren.

Hoge serumeiwitbinding

5.38. Op de indieningsdatum was uit Casey 1996 bekend dat quetiapine zich in hoge mate – 83% – bindt aan eiwitten in het bloedplasma. Het was de gemiddelde vakman ook

²⁷ Nog steeds uitgaande van het door Sandoz c.s. geformuleerde objectieve probleem

bekend dat een geneesmiddel niet eiwit-gebonden dient te zijn om de bloed-hersenbarrière te passeren en de hersenen te kunnen bereiken, waar quetiapine werkzaam is. Dat mechanisme is beschreven in Scheld²⁸: *Serum protein binding. Only the free (non-protein-bound) portion of drug can enter CSF [= Cerebrospinal fluid] readily under normal conditions*. Bij een vertraagde afgifte formulering is de concentratie actief ingrediënt lager, omdat het actief ingrediënt gedurende een langere periode gelijkmatiger wordt afgegeven. De hoeveelheid actief ingrediënt dat niet-gebonden is en de hersenen kan bereiken zal daarom eveneens lager zijn.

5.39. Sandoz c.s. heeft dit niet gemotiveerd bestreden, maar aangevoerd dat dit niet relevant is omdat het erom gaat een vertraagde afgifte formulering te maken met voldoende klinische werking, waarbij suboptimaal goed genoeg kan zijn. Dat verweer is niet steekhoudend. Het probleem is immers dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum niet wist waar de grens tussen voldoende en onvoldoende werkzaam lag en – bij gebreke van inzicht in het werkingsmechanisme van quetiapine – evenmin hoe hij die moest bepalen. Verminderde beschikbaarheid van actief ingrediënt om D₂ receptorbinding tot stand te brengen ten gevolge van de vertraagde afgifte formulering, hield dus een inherent risico in dat de klinische werkzaamheid onder een aanvaardbaar niveau kwam te liggen. Het bestaan van dat risico beïnvloedt de verwachting van de gemiddelde vakman of hij een succesvolle vertraagde afgifte formulering kan ontwikkelen in negatieve zin.

5.40. Ook hier heeft Sandoz c.s. naar voren gebracht dat de gemiddelde vakman uit het bestaan van antipsychotica met sterke eiwitbinding in vertraagde afgifte formulering kan afleiden dat een sterke eiwitbinding niet het ontwikkelen van een vertraagde afgifte formulering van quetiapine in de weg staat. AstraZeneca heeft de maatgevendheid van die voorbeelden gemotiveerd bestreden. Bovendien geldt hier hetzelfde als hiervoor is overwogen ten aanzien van vertraagde afgifteformuleringen van stoffen met hoog first-pass metabolisme: de gemiddelde vakman ontleent zijn verwachtingen niet aan uitzonderingen, maar aan de regel.

pH-afhankelijk oplosbaarheidsprofiel

5.41. Het doel van een vertraagde afgifte formulering is dat een zo constant mogelijke afgifte van het actief ingrediënt wordt verkregen. Een vertraagde afgifte formulering moet zowel door de maag, met lage pH-waarde, als door de darmen, met hogere pH-waarde, worden getransporteerd. Oplosbaarheid is een belangrijke factor voor de afgiftesnelheid. Een sterk pH-afhankelijke oplosbaarheid van een stof maakt het daarom lastig een vertraagde afgifte formulering te maken waarmee het doel van gelijkmatige afgifte wordt bereikt. Robinson merkt daarover op (p.79): *Finally, drugs exhibiting strong pH-dependent solubility characteristics, particularly in the physiological pH range of interest, would be poor candidates for oral sustained release products*. Ook Remington beschrijft dat *extremes in the aqueous solubility of a drug are undesirable for formulation into a sustained-release product*. Volgens AstraZeneca zou het oplosbaarheidsprofiel van quetiapine de gemiddelde vakman in dat opzicht zorgen baren, omdat de oplosbaarheid van de quetiapine base (0,04 mg/ml) 80 keer lager is dan dat van het geprotoneerde quetiapine, quetiapine hemifumaraat

²⁸ W.M. Scheld, Drug Delivery to the Central Nervous System: General Principles and Relevance to Therapy for Infections of the Central Nervous System, Reviews of Infectious Diseases, Vol. 11, Suppl. 7, (1989) S1669-1690

(3,3 mg/ml). Sandoz c.s. heeft aanvankelijk aangevoerd dat alleen de oplosbaarheid van quetiapine hemifumaraat, die varieert van 18,5mg/ml bij pH 1 tot 2,3 mg/ml bij pH 7 (een factor 8), relevant zou zijn en niet als 'sterk pH-afhankelijk' kan worden aangemerkt. Ter zitting heeft zij erkend dat de gemiddelde vakman er rekening mee houdt dat dit zout in de maag uit elkaar valt, zodat ook de oplosbaarheid van de vrije base, 80x lager, relevant is.

5.42. Sandoz c.s. heeft bestreden dat de gemiddelde vakman het pH-afhankelijke oplosbaarheidsprofiel van quetiapine een probleem zou vinden, omdat hij uit Dow weet dat HPMC een relatief pH-onafhankelijke vertraagde afgifte formulering oplevert. Die stelling wordt verworpen. Uit Dow zal de gemiddelde vakman begrijpen dat HPMC kan worden toegepast bij stoffen met onderling zeer uiteenlopende oplosbaarheid, zoals ook wordt bevestigd door Rango Rao²⁹. In Dow staat echter ook dat de afgifte wél wordt beïnvloed door sterke pH-afhankelijke oplosbaarheid van een stof: *The viscosity of the gel which forms on the tablet surface and the rate of hydration are relatively independent of the pH environment. Release rates of drugs will not be affected by pH unless drug solubility varies greatly over the normal pH range.* Stoffen met sterk pH-afhankelijke oplosbaarheid zijn door Rango Rao niet onderzocht.

5.43. Volgens Sandoz c.s. zou Dow een oplossing aanreiken voor het geval een pH-afhankelijke oplosbaarheidsvariatie een probleem zou vormen, door het gebruik van een buffer of een organisch zuur voor te stellen: *It has also been reported that adding organic acids or buffers to the matrix can control the tablet's pH environment through the GI tract. As a result, drugs with poor solubility at certain pH ranges can be formulated to optimize bioavailability.* Ook dat houdt geen stand. Uit die passage zal de gemiddelde vakman begrijpen dat een buffer of organisch zuur ervoor kan zorgen dat een zeer slecht oplosbare stof (naar hij begrijpt : in de darmen, een basisch milieu) toch goed oplosbaar kan worden gemaakt. De zorg van de gemiddelde vakman is echter dat quetiapinezout zeer goed oplosbaar is in de maag, met het risico van dose dumping als gevolg. Sandoz c.s. heeft niet voldoende gemotiveerd gesteld dat de gemiddelde vakman voor dát probleem in Dow een oplossing(srichting) zou vinden.

Andere onzekerheden

5.44. AstraZeneca heeft er daarnaast op gewezen dat de gemiddelde vakman niet bekend was met de relatie tussen de concentratie quetiapine in het bloedplasma en de therapeutische effectiviteit ervan. Zelfs als de optimale dosering van een onmiddellijke afgifte formulering bekend zou zijn geweest, was voor de gemiddelde vakman dus niet mogelijk goed in te schatten met welke dosering quetiapine hij een werkzame vertraagde afgifte formulering zou kunnen verkrijgen. Sandoz c.s. heeft dit niet bestreden.

5.45. Verder probleem bij de ontwikkeling van een vertraagde afgifte formulering is volgens AstraZeneca – onder verwijzing naar Frijlink die zich op Robinson baseert – dat de onduidelijkheid omtrent de in de stand van de techniek gerapporteerde halfwaardetijd van quetiapine, kan wijzen op een variabele kinetiek, hetgeen leidt tot moeilijkheden bij het formuleren van een vertraagde samenstelling. Sandoz c.s. heeft dat niet gemotiveerd

²⁹ K.V. Ranga Rao c.s., "Influence of molecular size and water solubility of the solute on its release from swelling and erosion controlled polymeric matrices", *Journal of Controlled Release* (1990) p. 133-141

bestreden. De verwijzing door Rue naar Remington, dat stoffen met een halfwaardetijd tussen de 2 tot 8 uur geschikt zijn voor een vertraagde afgifte formulering, kan niet als voldoende weerlegging gelden, omdat dit niet het door Frijlink genoemde (mogelijke) probleem van de *variabele* halfwaardetijd weerlegt.

Omvang van het tablet

5.46. Een laatste formuleringsprobleem waar AstraZeneca op heeft gewezen is dat uit de tot dan toe uitgevoerde onderzoeken, zoals bijvoorbeeld Wetzel, duidelijk was dat een hoge dosering nodig zou zijn, hetgeen vanwege de omvang van het tablet een contra-indicatie zou zijn om een vertraagde afgifte formulering te ontwikkelen. De rechtbank is met Sandoz c.s. van oordeel dat daarin niet een werkelijke belemmering zou worden gevonden om een vertraagde afgifte formulering te ontwikkelen. Het probleem van een te volumineuze pil kan immers eenvoudig worden ondervangen door het formuleren van een kleine pil waarvan er bijvoorbeeld twee per keer ingenomen dienen te worden. Dat dit een wezenlijk probleem zou zijn in het licht van therapietrouw of anderszins is niet gesteld en blijkt ook niet uit de overgelegde publicaties.

Slotsom motivatie en redelijke verwachting van succes

5.47. Vorenstaande overwegingen leiden tot de navolgende slotsom. Quetiapine had zich op de indieningsdatum nog niet bewezen als voldoende werkzaam zonder ernstige bijwerkingen bij grootschalig en langdurig gebruik. De gemiddelde vakman had hooguit een zeer beperkte motivatie om juist van die stof een vertraagde afgifte formulering te maken. Therapietrouw verbetert niet wezenlijk door een tweemaal daagse dosering te vervangen door een eenmaal daagse. De op de indieningsdatum bekende bijwerkingen van quetiapine waren niet ernstig, maar beperkt tot slaperigheid en sufheid, bijwerkingen die zich bij alle antipsychotica voordoen. De optimale dosering van een onmiddellijke afgifte formulering was nog niet bekend en voor quetiapine was ook nog geen concentratie-effect relatie bekend, zodat de gemiddelde vakman in het duister tastte omtrent de benodigde dosering in een vertraagde afgifte formulering. Daar tegenover staat dat naar het oordeel van de rechtbank de gemiddelde vakman geen hoge verwachting koesterde dat hij succesvol een voldoende werkzame vertraagde afgifte formulering van quetiapine zou kunnen ontwikkelen. De pH-afhankelijke oplosbaarheid van quetiapine en de mogelijk variabele kinetiek, gelet op de verschillende halfwaardetijden die zijn gerapporteerd, maken dat de gemiddelde vakman rekening houdt met problemen bij de formulering. De gemiddelde vakman is daarnaast onzeker of een vertraagde afgifte formulering voldoende therapeutisch werkzaam zal zijn, omdat zo'n formulering de piek-plasma concentratie verlaagt ten opzichte van de piek die wordt bereikt bij een onmiddellijke afgifte formulering. Vanwege een combinatie van een hoog first pass metabolisme, hoge serum-eiwitbinding en lage D₂ receptorbezetting zal de gemiddelde vakman inzien dat het risico bestaat dat de verlaagde biobeschikbaarheid onvoldoende therapeutische werkzaamheid van de formulering tot gevolg heeft, in het bijzonder voor de behandeling van een aanval.

5.48. Ten aanzien van de risico's van verminderde werkzaamheid van een vertraagde afgifte formulering van quetiapine heeft Sandoz c.s. aangevoerd dat de gemiddelde vakman zich daarover niet veel zorgen zou maken. Hij zou gewoon zo'n formulering maken en dan aan de hand van bio-equivalentiestudies kunnen bepalen of de formulering voldoende klinisch effect heeft. Als dat niet geval zou zijn, dan zou hij er gewoon meer actief

ingrediënt in doen, aldus Sandoz c.s. Dat standpunt wordt verworpen. Het is niet goed te rijmen met de door Sandoz c.s. gestelde motivatie om een vertraagde afgifte formulering te gaan ontwikkelen. Voordeel daarvan zou immers zijn dat bijwerkingen kunnen worden verminderd. Dat effect gaat teniet indien meer actief ingrediënt moet worden gebruikt om dezelfde klinische werkzaamheid te verkrijgen.

5.49. De rechtbank is met AstraZeneca van oordeel dat bovendien niet alleen relevant is of de gemiddelde vakman bio-equivalentiestudies en ander onderzoek *kon* doen, maar ook – en veeleer – of hij dat in aanmerking genomen alle andere omstandigheden, ook *zou* doen. Naar het oordeel van de rechtbank moet die vraag ontkennend worden beantwoord. De gemiddelde vakman is nauwelijks gemotiveerd, ziet veel onzekerheid op het gebied van formulering en werkzaamheid, terwijl over quetiapine nog weinig bekend was en de stof zich in de klinische praktijk nog niet had bewezen. Onder die omstandigheden zou hij de benodigde bio-equivalentie- en andere studies ervaren als undue burden en zou hij niet de weg van het ontwikkelen van een vertraagde afgifte formulering van quetiapine inslaan.

5.50. Sandoz c.s. heeft er op gewezen dat de problemen en onzekerheden die de gemiddelde vakman zou zien bij het ontwikkelen van een vertraagde afgifte formulering van quetiapine geen van alle (duidelijk) in het octrooi staan vermeld. Dat is op zich juist. Het kan er evenwel niet toe leiden dat deze problemen bij de beoordeling van inventiviteit buiten beschouwing worden gelaten. Het gaat immers om een objectieve beantwoording van de vraag of hetgeen wordt geclaimd op de indieningsdatum voor de gemiddelde vakman voor de hand lag, gegeven zijn algemene vakkennis en de stand van de techniek. Waarom hetgeen geclaimd wordt inventief is hoeft in de beschrijving niet geëxpliciteerd te worden. Dat een probleem niet expliciet in de beschrijving wordt genoemd betekent niet dat het voor de gemiddelde vakman op de indieningsdatum niet bestond en evenmin dat het bij de beoordeling van de inventiviteit buiten beschouwing zou moeten worden gelaten.

5.51. De slotsom is dat de vorderingen van Sandoz c.s. zullen worden afgewezen.

5.52. Sandoz c.s. zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten van AstraZeneca. Partijen zijn overeengekomen dat de proceskosten in conventie in beide zaken gezamenlijk EUR 425.000,- bedragen. De rechtbank zal daarom in beide zaken Sandoz en Hexal respectievelijk Accord c.s. als de in het ongelijk gestelde partij veroordelen in de proceskosten van AstraZeneca ter hoogte van EUR 212.500,-.

6. De beoordeling in reconventie

6.1. De vorderingen in reconventie worden afgewezen nu niet valt in te zien – en AstraZeneca ook niet heeft gesteld – welk belang zij daarbij zou hebben. AstraZeneca zal als de in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten van Sandoz c.s. Partijen hebben ter zitting te kennen gegeven dat de proceskosten in reconventie op nihil kunnen worden begroot.

7. De beslissing

in de zaak 11-1977 in conventie en reconventie:

- 7.1. wijst de vorderingen in conventie en reconventie af,
- 7.2. veroordeelt Sandoz en Hexal in de proceskosten in conventie aan de zijde van Astrazeneca, tot op heden begroot op €212.500,-,
- 7.3. veroordeelt AstraZeneca in de proceskosten in reconventie aan de zijde van Sandoz en Hexal, tot op heden begroot op nihil,
- 7.4. verklaart dit vonnis in deze zaak wat betreft de kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad,

in de zaak 11-1978

- 7.5. wijst de vorderingen af,
- 7.6. veroordeelt Accord c.s. in de proceskosten in conventie aan de zijde van Astrazeneca, tot op heden begroot op €212.500,-,
- 7.7. veroordeelt AstraZeneca in de proceskosten in reconventie, aan de zijde van Accord c.s. tot op heden begroot op nihil,
- 7.8. verklaart dit vonnis in deze zaak wat betreft de kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. R. Kalden, mr. P.H. Blok en mr. ir. J.H.F. de Vries en in het openbaar uitgesproken op 7 maart 2012.