

arrest

GERECHTSHOF 's-GRAVENHAGE

Sector handel

Zaaknummer : 105.007.817/01
Rolnummer (oud) : 08/407
Zaak-/rolnummer rb.: 299702 / KG ZA 07-1439

arrest van de vijfde civiele kamer d.d. 16 maart 2010

inzake

de vennootschap naar vreemd recht **AVENTIS INC.**,
gevestigd te Bridgewater, New Jersey, Verenigde Staten van Amerika,
appellante.
hierna ook te noemen Aventis.
procesadvocaat: mr A. Killan,
advocaten: mrs W.E. Pors en A. Killan, beiden te 's-Gravenhage.

tegen:

1. APOTHECON B.V.,

gevestigd te Barneveld,

2. RATIOPHARM B.V.,

gevestigd te Zaandam.

3. RATIOPHARM NEDERLAND B.V.,

gevestigd te Zaandam,

geïntimeerden,

hierna ook te noemen: Apothecon (geïntimeerde sub 1), Ratiopharm (geïntimeerden sub 2 en 3 tezamen) en Apothecon c.s. (geïntimeerden tezamen).

procesadvocaat: mr P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt,

→ advocaten: mrs P. Burgers en M.G.R. van Gardingen, beiden te Amsterdam.

Het geding

Aventis heeft bij exploit van 5 februari 2008 hoger beroep ingesteld van het door de voorzieningenrechter in de rechtbank 's-Gravenhage tussen Aventis als eiseres en Apothecon c.s. als gedaagden in kort geding gewezen vonnis van 22 januari 2008.

Aventis heeft daartegen vijf grieven aangevoerd. Apothecon c.s. hebben de grieven bestreden. Voorts is ingekomen een brief van mr Burgers voornoemd van 25 november 2009 houdende mededeling van een overeenkomst tussen partijen betreffende de proceskostenveroordeling.

Vervolgens hebben partijen hun standpunten doen bepleiten aan de hand van pleitnotities.

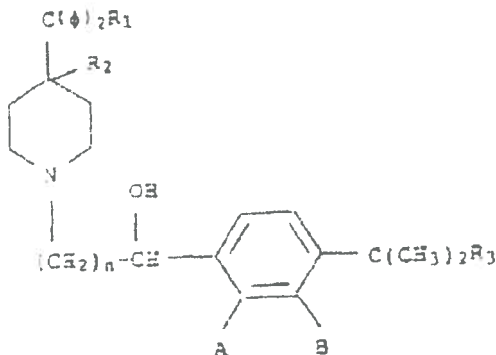
Aventis door mr Pors voornoemd en Apothecon c.s. door hun voornoemde advocaten.

Ten slotte hebben partijen arrest gevraagd. Aventis onder overlegging van haar processtukken.

Beoordeling van het hoger beroep

1. De door de voorzieningenrechter in voormeld vonnis onder 2.1 tot en met 2.4 weergegeven feiten zijn niet betwist, zodat ook het hof van die feiten zal uitgaan.
2. In dit geschil heeft Aventis gevorderd Apothecon en Ratiopharm iedere directe of indirecte inbreuk op het octrooi EP 0.639.976 in Nederland te verbieden, met name door de verkoop of andere verhandeling van een geneesmiddel bevattende fexofenadine hydrochloride (met nevenvorderingen). De voorzieningenrechter heeft bij het vonnis de vorderingen van Aventis afgewezen.
3. Grief I richt zich tegen het oordeel van de voorzieningenrechter dat er een gerede kans bestaat dat de conclusies 1 tot en met 5, 8 en 9 in een bodemprocedure ongeldig verklaard zullen worden wegens gebrek aan inventiviteit, alsmede tegen de afwijzing van de gevraagde voorzieningen. Grief II is gericht tegen het oordeel van de voorzieningenrechter dat uit de Edition 1992 Physicians 'Desk Reference blijkt dat fexofenadine het farmaceutisch actieve bestanddeel van terfenadine is. Grief III betoogt dat de voorzieningenrechter ten onrechte heeft geoordeeld dat in het octrooi EP 967 erkend wordt dat Carr had geopenbaard dat fexofenadine een anti-histaminische werking heeft. In grief IV wordt betoogd dat de voorzieningenrechter ten onrechte de cavia ileum-test voldoende bewijs acht voor de antihistaminische werking van fexofenadine, omdat het slechts een indicatief onderzoek betreft. Grief V is gericht tegen de afwijzing van de vorderingen.
4. Aventis is houdster van het Europese octrooi EP 0.639.976 B1 (hierna ook te noemen het octrooi of EP '976) dat blijkens de korte aanduiding (in de authentieke Engelse taal) is verleend voor "Use of terfenadine derivatives as antihistaminics in a hepatically impaired patient". De aanvraag (WO 93/23047) voor het octrooi is ingediend op 6 april 1993 met een beroep op voorrang van 11 mei 1992 berustend op de Amerikaanse octrooiaanvraag US 880801, alsmede met een beroep op voorrang van 31 juli 1992 berustend op de Amerikaanse octrooiaanvraag US 922890. De vermelding van de verlening van het octrooi is gepubliceerd op 26 juli 2000. Het octrooi is verleend voor een groot aantal landen, waaronder Nederland.
5. In deze procedure doet Aventis een beroep op de conclusies 1 tot en met 5, 8, 9 en 12 van het octrooi. Deze conclusies luiden als volgt:

1. "The use of a compound of the formula



wherein

R_1 is hydrogen or hydroxy;

R_2 is hydrogen;

or R_1 and R_2 taken together form a second bond between the carbon atoms bearing R_1 and R_2 ;

n is an integer of from 1 to 5;

R_3 is $-COOH$ or $-COOalkyl$ wherein the alkyl moiety has from 1 to 6 carbon atoms and is straight or branched;

each of A and B is hydrogen or hydroxy with the proviso that at least one of A or B is hydrogen;

or a pharmaceutically acceptable salt and individual isomers thereof in the manufacture of a medicament for providing an antihistaminic effect in a hepatically impaired patient in need thereof.

2. The use of Claim 1 wherein R_1 is hydroxy.

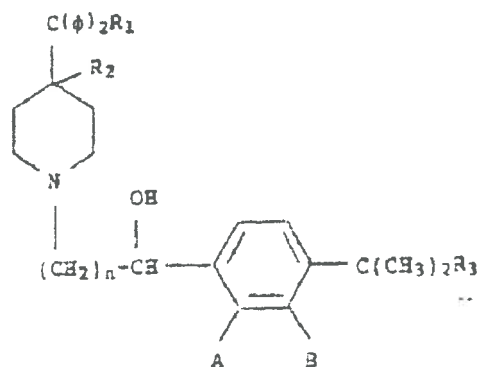
3. The use of Claim 2 wherein n is 3.

4. The use of Claim 3 wherein A and B are both hydrogen.

5. The use of Claim 1 wherein the compound is 4-[1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl]butyl]- α, α -dimethyl-benzeneacetic acid.

(...).

8. The use of a compound of the formula



wherein

R_1 is hydrogen or hydroxy;

R_2 is hydrogen;

or R_1 and R_2 taken together form a second bond between the carbon atoms bearing R_1 and R_2 ;

n is an integer of from 1 to 5;

R_3 is $-COOH$ or $-COOalkyl$ wherein the alkyl moiety has from 1 to 6 carbon atoms and is

*straight or branched:
each of A and B is hydrogen or hydroxy with the proviso that at least one of A or B is hydrogen;
or a pharmaceutically acceptable salt and individual isomers thereof in the manufacture of a medicament for providing an antihistaminic effect in a patient in need thereof while avoiding the cardiac events associated with the administration of terfenadine to a hepatically impaired patient.*

9. The use of Claim 8 wherein the compound is 4-[1-hydroxy-4-(4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl)butyl]-a,a-dimethyl-benzeneacetic acid.

(...)

12. Use according to any one of claims 1 to 11 for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of seasonal allergic rhinitis and urticaria.

6. Volgens Aventis (zie inleidende dagvaarding sub A Inleiding, onder 3 t/m 5) hebben Apothecon en Ratiopharm marktvergunningen aangevraagd voor fexofenadine hydrochloride 120 mg en 180 mg. Deze marktvergunningen zijn verleend aan Apothecon onder nummers RVG 35228 en RVG 35229 op 10 september 2007 en aan Ratiopharm op 31 augustus 2007 onder de nummers RVG 35226 en 35227 (producties 3 t/m 6, Aventis).

Apothecon heeft een introductieformulier voor deze producten uitgegeven en haar producten zijn reeds aan groothandels geleverd en zij heeft daarvoor reclame gemaakt door middel van een advertentie in het Pharmaceutisch weekblad van 23 november 2007. De producten van Apothecon en Ratiopharm worden ook genoemd op de Consumed website als beschikbare geneesmiddelen. Verder is Aventis bekend dat Ratiopharm haar producten op 1 december 2007 in de zogeheten taxen zal laten opnemen, aldus Aventis.

Apothecon c.s. hebben dit niet weersproken. Zij erkennen dat Apothecon in Nederland geneesmiddelen verkoopt die de stof fexofenadine bevatten als antihistaminicum en dat Ratiopharm dit binnenkort gaat doen.

7. Volgens Aventis (zie inleidende dagvaarding, onder 66 t/m 75) maken de producten van Apothecon en Ratiopharm inbreuk op de bovengenoemde conclusies van het octrooi.

8. Apothecon en Ratiopharm (hierna Apothecon c.s.) voeren aan (mede in het kader van de devolutieve werking van het hoger beroep) dat het octrooi EP '976 nietig is, althans dat er een gereede kans bestaat dat het octrooi in een bodemprocedure zal worden vernietigd wegens gebrek aan nieuwheid, inventiviteit dan wel (niet) nawerkbaarheid, zodat van inbreuk geen sprake kan zijn. Bovendien is volgens Apothecon c.s. (zie conclusie van antwoord, onder 4) ook geen sprake van inbreuk omdat zij slechts doen wat in de stand der techniek al was geopenbaard. Zij passen niets meer of anders toe dan de (sinds 6 februari 2005 vrije) leer van het octrooi Carr (het aanbieden etc. van fexofenadine als antihistaminicum voor mensen in het algemeen) aldus Apothecon c.s. (pleitaantekeningen hoger beroep, onder 5).

9. In verband met dit laatste hebben Apothecon c.s. in hun pleitaantekeningen in hoger beroep, onder 1 het volgende naar voren gebracht:

"In Nederland was op 7 februari 2000 de beschermingsduur van het basisoctrooi voor fexofenadine (NL 190580, ingediend op 7 februari 1980, parallel van US129, "Carr"), welke stof volgens dat octrooi geschikt is als antihistaminicum, verlopen. Vanaf dat moment gold een aanvullend beschermingscertificaat dat op 6 februari 2005 is geëxpireerd."

Aangezien bedoeld Nederlands octrooi niet door Apothecon c.s. (en evenmin door Aventis) is overgelegd, zal het hof zich hierna tot de inhoud van het corresponderende Amerikaanse octrooischrift US-A 4.254.129 (bij partijen bekend als "Carr", hierna ook US '129, productie

13 Aventis) beperken, welk geschrift, dat is ingediend op 10 april 1979 en is gepubliceerd op 3 maart 1981, ook in het onderhavige octrooi EP '976 is besproken (zie aldaar blz. 2, regels 11-13 en blz. 3, regels 3-5).

10. "Carr" is een zogenaamd "stofoctrooi". Conclusie 1 van dit document betreft een groep van (nieuwe) chemische verbindingen, namelijk gesubstitueerde fenyl 4-gesubstitueerde piperidinoalkanolderivaten van welke verbindingen onder: "*Summary of Invention*" is vermeld: "*The novel substituted derivatives of this invention useful as antihistamines, anti-allergy agents and bronchodilators are represented by (...) Formula I*" (kolom 1, regels 29-32). Van deze groep is met name in conclusie 8 van "Carr" genoemd "*4-[4-(4-hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl]-1-hydroxybutyl]- α,α -dimethyl-benzeneacetic acid* (hierna veelal als "fexofenadine" aangeduid, hof) *or a pharmaceutically acceptable salt thereof*".

Ter toelichting van de bruikbaarheid van genoemde verbindingen is in "Carr" voorts vermeld (kolom 6, regels 7-14): "*To demonstrate the utility of the compounds of this invention 4-[4-(4-hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidinyl]-1-hydroxybutyl]- α,α -dimethyl-benzeneacetic acid ("fexofenadine") at a concentration of 1×10^{-7} M gives a significant reduction in histamine induced isolated guinea pig ileal muscle contraction.*" In voorbeeld 3 van "Carr" is een werkwijze ter bereiding van fexofenadine gegeven, terwijl in voorbeeld 11 het gebruik van fexofenadine is geopenbaard ter bereiding van een geneesmiddel.

"Carr" heeft tevens betrekking op de farmaceutisch aanvaardbare zuuradditieozouten van de genoemde verbindingen, waaronder zoutzuur (HCl) (kolom 3, regels 29-32). Claim 11 van "Carr" ten slotte betreft: "*A method of treating allergic reactions in a patient in need thereof which comprises administering to said patient an effective amount of a compound of claim 1.*"

11. Partijen verschillen echter van mening over de vraag wat de "leer van Carr" nu eigenlijk inhoudt.

Volgens Apotecon c.s. is de antihistaminische werking bij de mens van de in "Carr" geclaimde groep van verbindingen, waaronder fexofenadine, expliciet uit "Carr" bekend, waarbij zij heeft gewezen onder meer op de hierboven onder 10 genoemde passages in "Carr" (pleitaantekeningen, hoger beroep, onder 16).

Aventis daarentegen is van mening dat dat niet het geval is. Weliswaar vermeldt "Carr" dat de daarin geclaimde piperidinoalkanolderivaten bruikbaar zijn als antihistaminica (pleitnotities hoger beroep, onder 15), maar dit is slechts op te vatten als "*niet meer dan een zeer algemene stelling zonder enige verwijzing naar wetenschappelijk onderzoek of naar publicaties die dit kunnen ondersteunen. De gemiddelde vakman zou dit dan ook niet snel als bewijs beschouwen, juist omdat het een octrooi betreft. De octrooiregisters staan immers vol met octrooien voor uitvindingen die niet echt werken.*"

Belangrijker nog is, zo gaat Aventis verder, dat "Carr" ook vermeldt dat deze derivaten bruikbaar zijn als bronchodilators, zonder aan te geven, zo begrijpt het hof, welke verbinding uit de genoemde groep nu een antihistaminicum is of een bronchodilator, terwijl de enige test die "Carr" noemt, de cavia ileum test, niet bruikbaar is voor het vaststellen van een antihistaminisch effect. Tenslotte, zelfs op de prioriteitsdatum van het onderhavige octrooi, zijnde 11 mei 1992, dus ongeveer 11 jaar na de publicatie van "Carr", was dit antihistaminisch effect nog steeds "*geen vaststaand feit*" (pleitnotities Aventis, hoger beroep, blz. 4, noot 2).

Hieruit volgt volgens Aventis dat niet alleen op de publicatiedatum, maar zelfs op de voorrangsdatum van het octrooi voor de gemiddelde vakman de antihistaminische werking

van fexofenadine niet direct en ondubbelzinnig ("directly and unambiguously") in "Carr" is geopenbaard, ondanks de door Apothecon c.s. geciteerde expliciete vermeldingen van deze antihistaminische werking in "Carr".

12. Apothecon c.s. hebben gewezen op de "Case Law of the Boards of Appeal of the European Patent Office" (Fifth Edition, December 2006, blz. 70, T410/99): *"any teaching which would not be recognised as wrong by a skilled person had to be accepted as prior art."*

13. Het hof zal nagaan hoe de gemiddelde vakman, die "Carr" leest, de (expliciete) vermeldingen in "Carr" van de antihistaminische werking van fexofenadine zal opvatten. In "Carr" is onder "Background of Invention" een lijst van documenten opgesomd waaronder het op 15 april 1975 gepubliceerde Amerikaanse octrooischrift 3.878.217 (productie 12 Aventis), dat onder meer betrekking heeft op terfenadine en het gebruik daarvan als antihistaminicum, zoals ook in het octrooi, blz.2 onder [0002] is uiteengezet. Verder was van terfenadine algemeen bekend, bijvoorbeeld, blijkend uit het "Judgement" van Mr Justice Warren van 12/10/2007 (productie 23 Aventis, onder.1-2), dat *"About 25 years ago Merrell Dow discovered an anti-histamine drug, called terfenadine. It is used by people who suffer from hay fever and similar allergies (...). Terfenadine was sold as Triludan in the UK and as Seldane in the USA. It was launched on the market in the early 1980s-1981 in Europe and 1985 in the US. It became the market leader so that, by 1992 when the patent was about to expire, over 100 million people had taken the drug, as is common ground."*

Fexofenadine heeft dezelfde structuur als terfenadine: zie "Carr", kolom 2, Formula III met R_1 is $-OH$, n is 3 en A en B zijn beide $-H$, behoudens dat in fexofenadine R_3 is $-COOH$ is en in terfenadine R_3 is $-CH_3$. Het is dan ook hoogst aannemelijk dat op de publicatiedatum (3 maart 1981) van "Carr" de gemiddelde vakman op basis van zijn vakkennis omtrent deze structuurgelijkheid er niet aan zal hebben getwijfeld dat ook fexofenadine een antihistaminische werking heeft. Mocht hij dan toch nog enige twijfel hebben gehad aan de antihistaminische werking van fexofenadine, dan zal deze vanzelfsprekend weggenomen zijn, omdat deze werking wordt bevestigd door de in "Carr" met fexofenadine uitgevoerde, op het onderhavige vakgebied voor het aantonen van een antihistaminisch effect algemeen aanvaarde "cavia-ileum"-test (zie ook de pleitaantekeningen in hoger beroep van Apothecon c.s., onder 20)

Bewijs in de vorm van ondersteunend wetenschappelijk onderzoek of publicaties is, zoals Aventis lijkt te eisen, zich beroepend op een verklaring van Prof. Dr J.G.R. de Monchy, (vgl. pleitnotities hoger beroep, onder 16 en productie 26 van Aventis, onder 6) voor het aannemelijk zijn van het antihistaminische effect van fexofenadine niet noodzakelijk.

Een en ander leidt tot het oordeel dat de gemiddelde vakman de vermelding van de antihistaminische werking van fexofenadine niet als "wrong" (fout of een vergissing) zal aanmerken, en dat derhalve de leer van "Carr" op de publicatiedatum omvat het gebruik van fexofenadine of een farmaceutisch aanvaardbaar zuuradditiezout daarvan (zoals het hydrochloridezout) voor de bereiding of vervaardiging van een geneesmiddel voor het verschaffen van een anti-histaminisch effect of een anti-allergisch effect (beide begrippen zijn hetzelfde, zie de verklaring van Prof. Dr De Monchy, blz.2, onder 3.) bij een patiënt, waarbij op grond van het hierboven vermelde, algemeen bekende omtrent terfenadine de vakman onder anti-allergisch effect ook een effect tegen hooikoorts (scizoengebonden allergische rinitis) in "Carr" zal "meelezen".

Hetzelfde geldt op de voorrangdatum van het octrooi EP '976, omdat er geen literatuur ter tafel is gekomen die tussen de publicatiedatum van "Carr" en deze voorrangdatum aannemelijk maakt dat fexofenadine geen anti-histaminische werking heeft.

Integendeel, zo wordt bijvoorbeeld in het artikel "Pharmacokinetics and Biotransformation Studies of Terfenadine in Man" van D.A. Garteiz et al in *Arzneim.-Forsch./Drug res.* 32(11) Nr.9a (1982) 1185-1190" (productie 2 Apothecon c.s.) uitdrukkelijk mede als conclusie vermeld (blz. 1190, onder 5): "*One of the metabolic products, a carboxylic acid analog of terfenadine (fexofenadine, hof) has been shown to have antihistaminic activity (...).* Aan deze stellige uitspraak doet niet af de vermelding "*(...) metabolite I (fexofenadine) was found to have ca. one third the activity of terfenadine in the guinea pig ileum preparation*" en evenmin de vermelding "*If this metabolite is present in large amounts, it may well play a role in the activity of terfenadine in vivo. More experiments are required to answer this question.*" (vgl. pleitaantekeningen in hoger beroep Aventis, onder 14).

Wat na de prioriteitsdata verschenen publicaties betreft die de antihistaminische werking van fexofenadine ontkennen, wordt verwezen naar het feit dat, zoals boven onder 6 reeds is overwogen, marktvergunningen voor fexofenadine als antihistaminicum zijn verstrekt. Op grond van het vorenstaande acht het hof aannemelijk dat op de prioriteitsdatum aan de gemiddelde vakman bekend was dat ook fexofenadine antihistaminische eigenschappen heeft.

14. Derhalve falen de grieven III en IV. Grief II kan niet leiden tot vernietiging van het vonnis, nu rechtsoverweging 5.4 waartegen deze grief is gericht, niet dragend is voor de beslissing van de voorzieningenrechter en evenmin voor de beslissing van het hof.

Inventiviteit

15.1 Apothecon c.s. gaan uit van "Carr" als de meest nabije stand van de techniek. Aventis stelt zich op het standpunt dat de geötrooieerde uitvinding een selectieuitvinding is, gebaseerd op de selectie van een bepaalde patiëntengroep, te weten patiënten met een leverkwaal voor wie de toediening van een geneesmiddel met terfenadine ter verlichting van hooikoorts tot hartproblemen kan leiden. (zie octrooischrift, blz. 2, regels 22-24 en blz. 3, regels 15-18 en pleitnotities hoger beroep, onder 9 en 50). Hiermee gaat Aventis in wezen uit van een meer verwijderd uitgangspunt dan "Carr" dat evenals het octrooi de toepassing van fexofenadine betreft (zie pleitaantekeningen hoger beroep Apothecon c.s., onder 33).

15.2 Indien het standpunt van Aventis wordt gevolgd, ligt het in de rede dat als uitgangspunt wordt gekozen het artikel "Torsades de Pointes Occurring in Association With Terfenadine Use" van Brian P. Monahan et al in *JAMA* December 5, 1990-Vol 264, No 21, blz. 2788-2790 (hierna ook te noemen: Monahan).

In de samenvatting van dit artikel (blz. 2788) wordt vermeld:

"This report describes the first association (exclusive of drug overdose) of symptomatic torsades de pointes occurring with the use of terfenadine in a patient who was taking the recommended prescribed dose of this drug in addition to cefaclor, ketoconazole, and medroxyprogesterone. Measured serum concentration of terfenadine and its main metabolite showed excessive levels of parent terfenadine and proportionately reduced concentration of metabolite, suggesting inhibition of terfenadine metabolite. We believe that a drug interaction between terfenadine and ketoconazole resulted in the elevated terfenadine levels in plasma and in the cardiotoxicity previously seen only in cases of terfenadine overdose."

Onder het kopje "Comment" (blz. 2790) geeft Monahan als nadere toelichting:

"Thus far, the literature is devoid of documented serious adverse effects or significant drug interactions that involve the H1-antagonist, terfenadine. Terfenadine is highly metabolized in the liver, presumably by the P-450 oxidative pathways. Normally, serum concentrations are

below assay detection limits (10 ng/mL) in patients who are taking a dosage of 60 mg twice a day. We believe the serum concentrations of the parent drug and the main metabolite are the result of the inhibition of terfenadine metabolism. The marked increase in the serum concentration of the parent compound may have produced the arrhythmia seen in this case. Identical cardiotoxicity has been reported with acute terfenadine overdose. The presence of a relatively low serum concentration of metabolite supports this hypothesis. The expected serum concentrations for acid metabolite in acute overdose are much higher. One report indicates that after acute overdose when the parent terfenadine concentration was 43 ng/mL, the acid metabolite concentration was 1504 ng/mL. The serum concentration data make it unlikely that our case represents an unrecognized drug overdose. (...)

Ketoconazole is a well-known inhibitor of P-450 metabolic pathways. The onset of symptoms and documentation of torsades des pointes that occurred after several days of ketoconazole therapy suggest a ketoconazole-induced P-450 inhibition of terfenadine metabolism as the mechanism for drug interaction."

In het artikel van Monahan et al wordt dus voor de eerste keer in een wetenschappelijke publicatie de toediening van terfenadine aan een patiënt met een leveraandoening (toediening van ketoconazol) in de zin van het octrooi beschreven, waarbij op aannemelijke gronden als hypothese wordt aangenomen dat een hoge serumconcentratie van (niet gemetaboliseerd) terfenadine (57 ng/mL) de oorzaak is van de geconstateerde hartproblemen; niet is vermeld dat de serumconcentratie van de zuurmetaboliet, fexofenadine (385 ng/mL en relatief laag ten opzichte van de 1504 ng/mL in het geval van overdosis) daarvan de oorzaak kan zijn.

Monahan concludeert dan ook:

"In view of the widespread use of this agent and the serious nature of what we believe is a drug interaction, physicians who prescribe terfenadine should be aware of potential adverse reactions that may occur with concurrent use of ketoconazole. This finding, in theory, may extend to interaction of terfenadine with other drugs that inhibit P-450 metabolism, for example, cimetidine or erythromycin. Further studies are indicated to elucidate the mechanisms of this adverse drug interaction and its clinical consequences. To improve the Food and Drug Administration's pharmacoepidemiology database on terfenadine, we suggest that physicians who are aware of other similar cases of syncope or torsades de pointes in patients who are taking terfenadine notify the Food and Drug Administration's adverse drug reporting system."

15.3 Het moge zo zijn dat andere onderzoekers de hypothese van Monahan niet op de juiste wijze hebben verstaan en er ook na deze publicatie op grond van een algemeen verondersteld "class-effect" nog steeds van uitgingen dat fexofenadine, zoals terfenadine, hartproblemen kan veroorzaken bij toediening aan patiënten met een leverkwaal - Aventis heeft in dit verband gewezen op de publicatie van Hoppu et al., "Accidental astemizole overdose in young children", The Lancet 1991, Volume 338, August 31, blz. 538-540 (productie 24) -, de onderzoekers werkzaam bij Marion Merrell Dow Inc., onder wie een der uitvinders van het octrooi Dr. McNutt ("project director for the Seldane Project"), hebben de juiste strekking van Monahan et al wel gezien. Bedoelde onderzoekers, bij partijen bekend als "Mathews et al" (hierna ook te noemen: Mathews), bevestigen in hun artikel "Torsades de Pointes Occurring in Association With Terfenadine Use" in JAMA, November 6, 1991-Vol.266, No.17, blz. 2375-2376 (productie 1 Apothecoon c.s.), de hypothese van Monahan et al. In hun publicatie is vermeld:

"Terfenadine normally undergoes extensive (99%) first-pass metabolism to two metabolites: an active acid metabolite and an inactive dealkylated metabolite. Therefore, unchanged

terfenadine is normally undetectable (ie, < 10 ng/mL) in plasma. However in cases of hepatic impairment or when certain concurrent medications (eg, ketoconazole) inhibit the metabolism of terfenadine, unchanged terfenadine can become detectable in plasma while metabolite formation decreases. In cases of terfenadine overdose, unchanged terfenadine can become detectable and acid metabolite levels increase." (...)

As a result of our ongoing Product Surveillance Project, we studied the potential interaction of terfenadine and ketoconazole. This study confirmed that ketoconazole inhibits the metabolism of terfenadine. High plasma levels of unchanged terfenadine and lower-than-expected levels of acid metabolite were noted. When electrocardiograms from patients who were given terfenadine and ketoconazole were compared with electrocardiograms from patients who were given only ketoconazole, a prolongation of 10 to 20 milliseconds in the corrected QT interval (corrected QT is normally 330 to 470 milliseconds) was noted at times of high, unchanged terfenadine levels and lower-than-normal metabolite levels. This concurrence suggests an association between increased levels of unchanged terfenadine and prolongation of the corrected QT interval. Due to these findings, concurrent use of terfenadine with ketoconazole should be avoided (as noted in Seldane Full Product Information, Precautions-Drug Interactions section)."

Ook hier in "Mathews" wordt uitsluitend de hoge plasmaconcentratie aan niet gemetaboliseerd terfenadine als oorzaak gezien voor de geconstateerde "hartproblemen" (prolongatie van het gecorrigeerde QT interval). Bovendien is ook in Mathews (zoals in Monahan) niet de geringste aanwijzing te vinden dat de gemeten prolongatie van 10 tot 20 milliseconden wordt veroorzaakt door (bepaalde plasmaconcentraties van) de zuurmetaboliet (zie voor deze concentraties de tabel op p. 2376 van "Mathews", waaruit blijkt dat bij "unchanged terfenadine" <10 ng/mL (normaal metabolisme) de concentraties van "Acid Metabolite" (fexofenadine) liggen tussen 250 en 518 ng/mL).

Ten slotte concludeert Mathews: *"In conclusion, the report by Monahan et al was added to our Global Drug Experience Reporting System, which contains 47 reports (as of May 15, 1991) of serious cardiovascular events that have occurred in patients taking terfenadine. Terfenadine is a widely used, nonsedating antihistamine that has been received by at least 100 million patients."*

"In reply" onder het artikel van "Mathews" merken Monahan et al dan ook op: *"The results presented by Mathews et al support (onderstreping hof) our hypothesis."*

15.4 Uit "Monahan" is dus bekend, in de bewoordingen van conclusie 5 van het octrooi, het gebruik van een antihistaminicum (terfenadine) voor het vervaardigen van een geneesmiddel voor het verschaffen van een antihistaminisch effect in een patiënt met een "leverkwaal" (in de ruime zin van het octrooi) die daaraan behoefte heeft.

Het gebruik volgens conclusie 5 van het octrooi onderscheidt zich nu in zoverre van dit bekende gebruik, dat als antihistaminicum (in plaats van terfenadine) fexofenadine wordt toegepast, waarbij de hartaandoeningen die gepaard gaan met het toedienen van terfenadine worden vermeden.

Ten opzichte van het bekende gebruik volgens Monahan is dit gebruik dus nieuw.

Het rechtstreeks toedienen van fexofenadine zelf (en niet terfenadine) aan patiënten in het algemeen om een antihistaminische effect te verkrijgen is reeds bekend uit "Carr", zoals hierboven uitvoerig is uiteengezet.

Volgens Aventis bestaat er tegen het toepassen van de leer van "Carr" bij patiënten met een "leveraandoening" nog een vooroordeel (pleitnotities hoger beroep, onder 9): *"Op de prioriteitsdatum was het een vaststaand feit dat terfenadine ernstige en zelfs levensbedreigende hartklachten kon veroorzaken bij toedienen aan patiënten met een*

leverkwaal (...) Het was ook bekend dat deze verschijnselen eveneens geassocieerd werden met aan terfenadine verwante stoffen, zoals astemizool, die meer verschillen van terfenadine dan fexofenadine doet. De gemiddelde vakman kon dus geenszins uitsluiten dat dit een zogenaam "class-effect van deze groep van stoffen was."

15.5 Aventis ziet daarbij naar het oordeel van het hof over het hoofd, dat Monahan echter voor het eerst duidelijk maakt, en daarin wordt bevestigd door Mathews, dat een dergelijk "class-effect" nu juist in het geval van de prodrug terfenadine en de enige actieve metaboliet daarvan fexofenadine, niet aannemelijk is met betrekking tot de bij het gebruik van terfenadine geconstateerde hartproblemen; Monahan en Mathews immers zien als enig probleem bij de toediening van de prodrug terfenadine aan een leverpatiënt dat terfenadine niet volledig (<10 ng/mL) in de lever wordt gemetaboliseerd en het niet omgezette terfenadine in het bloed terecht komt in een hoge concentratie ("excessive levels", Monahan) hetgeen dan de gesignaleerde hartproblemen veroorzaakt. Van problemen met (de geconstateerde concentraties van) de actieve zuurmetabooliet fexofenadine is niets gebleken. Wat "excessive levels" van terfenadine zijn blijkt uit de linkerkolom in de tabel van Mathews (pag. 2376 waarden >10 ng/mL), terwijl de rechterkolom de concentraties fexofenadine geeft in gevallen van normaal terfenadinemetabolisme (<10 ng/mL) en abnormaal terfenadinemetabolisme (>10 ng/mL) (vgl. memorie van antwoord, onder 23).

15.6 Nu op de prioriteitsdatum was beschreven dat het probleem ligt in een onvolledig metabolisme van terfenadine en de hoge concentratie daarvan in het bloedplasma, is het voor de vakman vanzelfsprekend de toediening van deze prodrug aan de leverpatiënt te staken. Echter, het achterwege laten van het toedienen van de prodrug terfenadine houdt tevens in dat er ook geen fexofenadine, de actieve zuurmetabooliet, wordt gevormd om de hooikoortsproblemen van de leverpatiënt te verlichten. De gemiddelde vakman weet evenwel dat "Carr" reeds heeft voorgesteld fexofenadine toe te dienen aan hooikoortspatiënten in het algemeen, waarbij ook in "Carr" geen problemen van welke aard dan ook zijn vermeld, terwijl het voor de vakman thans ook aannemelijk is op grond van Monahan en de bevestiging van Mathews dat bij leverpatiënten die niet als zodanig in "Carr" zijn genoemd de actieve zuurmetabooliet fexofenadine geen hartproblemen geeft. Met andere woorden, er bestond geen *vooroordeel* op grond van een verondersteld "class-effect"; sterker nog in Monahan en Mathews zijn aanwijzingen te vinden die direct leiden naar de oplossing, de rechtstreekse toepassing van fexofenadine aan hooikoortspatiënten met een leveraandoening, waarbij de bijwerkingen van terfenadine uiteraard niet optreden.

15.7 Dat het inderdaad voor de hand lag om fexofenadine rechtstreeks aan leverpatiënten toe te dienen, blijkt uit het zeer korte tijdsverloop tussen de publicatie van Monahan, 5 december 1990, de daarop volgende discussie met Mathews, van 6 november 1991, en de eerste voorrangsdatum 11 mei 1992 van het octrooi.

Nog een aanwijzing dat genoemde toepassing van fexofenadine bij leverpatiënten met achterwege laten van terfenadine voor de hand ligt, kan gezien worden in het feit, dat naast de onderzoeksgroep met Dr McNutt van Marion Merrell Dow Inc., ook nog een andere onderzoeksgroep tot deze oplossing is gekomen kort na het verschijnen van de publicaties van Monahan en Mathews, zoals is af te leiden uit het door Aventis overgelegde "Judgement" van Mr Justice Warren van 12/10/2007, par. 6 en 9, waarin melding is gemaakt van twee Europese octrooien ten name van Sprocor Inc. met een voorrang van augustus 1992 (zie memorie van antwoord, noot 5 op blz. 7/16).

15.8 Op grond van het vermelde in 15.1- 15.6 missen naar het voorlopige oordeel van het hof de conclusies 5 en 9 inventiviteit. Dit houdt in dat ook de conclusies 1 - 4, welke de materie

van conclusie 5 omvatten en conclusie 8, die de materie van conclusie 9 omvat, niet inventief zijn. Ook conclusie 12 voegt niets bijzonders toe, omdat hooikoorts impliciet in 'Carr' is geopenbaard (zie boven onder 13).

Nieuwheid

16.1 Indien het standpunt van Apothecon c.s. wordt gevolgd en uitgegaan wordt van "Carr" als meest nabije stand der techniek, geldt het volgende.

Dat, zoals Aventis betoogt, "Carr" niet als vertrekpunt voor de beoordeling van de inventiviteit mag worden genomen, neemt niet weg dat dit document aan de nieuwheid van het octrooi in de weg kan staan. Hieromtrent wordt het volgende overwogen.

16.2 Blijkens het octrooischrift verstaat "Carr" onder patiënten onder meer "humans", dus mensen in het algemeen. Er staat niet expliciet dat fexofenadine als antihistaminicum kan worden toegediend aan mensen met een leverkwaal, maar er staat ook niet dat het kan worden toegediend aan "zowel mannen als vrouwen", of "aan mensen zonder haar, of aan mensen die slecht te been zijn" (zie pleitaantekeningen hoger beroep van Apothecon c.s., onder 23). Evenmin is vermeld dat fexofenadine niet aan mensen met een leverkwaal kan worden toegediend. Met andere woorden: "Carr" openbaart dat fexofenadine als antihistaminicum kan worden gebruikt voor al die "groepen" patiënten die daaraan behoefte hebben, bijvoorbeeld lijden aan hooikoorts, dus ook de subgroep van 'hooikoortspatiënten' met een leverkwaal. Dit betekent dat de materie van "Carr" de materie van het onderhavige octrooi (wat betreft de antihistaminische werking) overlapt.

Aventis is van mening (pleitnotities hoger beroep, onder 50-57) dat EP 796 een selectie-uitvinding omvat die gebaseerd is op de selectie van deze specifieke groep van patiënten die zowel last hebben van 'hooikoorts' als lijden aan een leverkwaal.

Aventis heeft buiten beschouwing gelaten dat (het gebruik van) fexofenadine dat eerst in conclusie 5 van het octrooi is geclaimd valt onder (het gebruik van) de groep van derivaten die geclaimd is in conclusie 1 van het octrooi. In zoverre is fexofenadine een keuze binnen die groep. Echter, in deze keuze is niets nieuws gelegen omdat "Carr" fexofenadine heeft bereid, dat wil zeggen in "geïndividualiseerde vorm in handen heeft gehad", zoals blijkt uit Example 3 waarin een bereidingswerkwijze is beschreven met als eindproduct fexofenadine met een smeltpunt van 195-197 °C.

Aventis heeft dan ook terecht opgemerkt dat een eventuele selectie-uitvinding uitsluitend gebaseerd kan zijn op de keuze van de subgroep van 'hooikoortspatiënten' met een leverkwaal.

Ook is juist de stelling van Aventis dat een overlap er niet aan in de weg hoeft te staan dat sprake is van een keuze-uitvinding. Een (in de praktijk veel voorkomend) voorbeeld moge dit verduidelijken: (stof)octrooi A claimt een groep van verbindingen (1-1000) met therapeutische werking. (Stof)octrooi B claimt (de keuze van) een specifieke verbinding (487) binnen de, uit octrooi A bekende groep (1-1000), welke, niet in octrooi A in geïndividualiseerde vorm verkregen, specifieke verbinding (487) een verrassend betere therapeutische werking heeft dan (of verrassenderwijs een bepaalde ernstige bijwerking mist van) de andere verbindingen uit de groep van octrooi A, hetgeen aannemelijk is gemaakt door de werking (of bijwerking) van verbinding (487) te vergelijken met die van wel in octrooi A geïndividualiseerde, naast gelegen verbindingen (1, 376, 420, 505, 600, 700, 800, 1000). Octrooi A is geëxpireerd, octrooi B is nog geldig. Een derde, die verbinding (487) in de handel brengt, maakt inbreuk op octrooi B ook al valt verbinding (487) onder de "vrije leer" van octrooi A (dat octrooi B overlapt). Verbinding (487) is als het ware weer uit het vrije domein gelicht en wederom gemonopoliseerd (als keuze-uitvinding). Uit het gegeven voorbeeld moge duidelijk zijn dat bij een keuze-uitvinding aan bepaalde

voorwaarden moet zijn voldaan: een van die voorwaarden is volgens vaste Europese jurisprudentie dat geen sprake mag zijn van een "willekeurige" keuze (het moet gaan om een "purposive selection, new technical teaching"). In het gegeven voorbeeld is van een willekeurige keuze sprake, als van de verbinding (487) geen verrassend betere therapeutische werking of het gemis van de ernstige bijwerking aangetoond kan worden. De keuze van verbinding (487) is dan "willekeurig", welke keuze dan niet nieuw is (vgl. "Guidelines for examination in the European Patent Office, Part C, Chapter IV, 9. Novelty, 9.8 Selection Inventions).

Uit het octrooi blijkt niet dat het gebruik van fexofenadine (zelf) voor het vervaardigen van een geneesmiddel om een antihistaminische werking te verschaffen in een 'hooikoortspatiënt' met een leverkwaal een verrassend technische effect met zich meebrengt ten opzichte van dat gebruik bij 'hooikoortspatiënten' die geen leverkwaal hebben (en is ook anderszins niet aannemelijk geworden).

Weliswaar blijkt uit het octrooi dat met bedoeld gebruik (toediening) van fexofenadine aan 'hooikoortspatiënten' met een leverkwaal de hartaandoeningen die gepaard gaan met het toedienen van terfenadine aan die patiënten worden vermeden, maar dit kan niet als een verrassend effect gelden omdat dergelijke hartaandoeningen zich ook niet voordoen bij toediening van fexofenadine aan 'hooikoortspatiënten' zonder leverkwaal (vgl. pleitaantekeningen hoger beroep van Apothecon c.s., onder 32).

Dit houdt in dat de keuze gebaseerd op de bedoelde groep van 'hooikoortspatiënten' met een leverkwaal een willekeurige is en de geclaimde keuze-uitvinding naar het voorlopige oordeel van het hof nieuwheid ontbeert.

17. Het voorgaande brengt mee dat grief I niet tot vernietiging van het vonnis kan leiden..

Nawerkbaarheid

18. Apothecon c.s. hebben betoogd (pleitaantekeningen hoger beroep, onder 53) dat het octrooi van Aventis zelf ook geen enkele informatie verschaft, niet eens de resultaten van een indicatief onderzoek: *"Het verwijt van Prof. De Monchy aan "Carr" dat hij het in zijn octrooi heeft gelaten bij het rapporteren over de uitkomsten van proeven met cavia's (guinea pigs), moet zich dan ook in nog grotere mate tegen Aventis zelf keren: in EP '976 wordt geen enkele proef beschreven."*

Dat er geen enkele proef is beschreven in EP'976 is juist, maar onder het kopje "Detailed description of the invention" is in alinea [0008] uitdrukkelijk verwezen naar "Carr" [U.S. Patent No. 4,254,129, issued March 3, 1981], zodat, zo zal de gemiddelde vakman begrijpen, "Carr" deel uitmaakt van het octrooi of anders gezegd, zoals men in de Verenigde Staten van Amerika pleegt aan te geven, *"is incorporated herein by reference in its entirety"*.

Met andere woorden, wat het aannemelijk zijn van de antihistaminische werking van fexofenadine betreft steunt het onderhavige octrooi ook op de proef die vermeld is in "Carr" in kolom 6, regels 7-14 (zie hierboven). Hetgeen hierboven onder 10 reeds ten aanzien van "Carr" is overwogen, is ook voldoende voor het octrooi, zonder dat verwezen behoeft te worden naar wetenschappelijke publicaties of andere proeven om de anti-histaminische werking van fexofenadine buiten iedere (wetenschappelijke) twijfel te stellen. Derhalve faalt naar het voorlopige oordeel van het hof het beroep op niet-nawerkbaarheid.

19. Aan het bewijsaanbod van Aventis gaat het hof voorbij, nu daarvoor in dit kort geding geen plaats is.

20. Uit het vorenstaande vloeit voort dat er een grede kans bestaat dat het octrooi in een

bodemprocedure zal worden vernietigd wegens gebrek hetzij aan inventiviteit hetzij aan nieuwheid. Gelet hierop heeft de voorzieningenrechter de op octrooi-inbreuk gebaseerde vorderingen en nevenvorderingen van Aventis terecht afgewezen, zodat ook grief V faalt. Nu de grieven niet kunnen leiden tot vernietiging van het vonnis, zal dit worden bekrachtigd met veroordeling van Aventis in de kosten van het hoger beroep. Omtrent deze proceskosten zijn partijen blijkens voormelde brief van mr Burgers een bedrag van € 50.000,- overeengekomen, welk bedrag het hof redelijk en evenredig voorkomt, terwijl gesteld noch aannemelijk is geworden dat de billijkheid zich daartegen verzet.

Beslissing

Het hof:

- bekrachtigt het tussen partijen in kort geding gewezen vonnis van de voorzieningenrechter in de rechtbank 's-Gravenhage waarvan beroep;
- veroordeelt Aventis in de kosten van het hoger beroep en bepaalt deze tot op deze uitspraak aan de zijde van Apothecon c.s. op € 303,- aan verschotten en € 50.000,- aan salaris advocaat;
- verklaart deze proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit arrest is gewezen door mrs J.C. Fasseur-van Santen, M.Y. Bonneur en R.A. Grootoink, en is uitgesproken ter openbare zitting van 16 maart 2010, in tegenwoordigheid van de griffier.

JCF-1-1



Voor grosse aan:
Uitgegeven aan mr. P. Burgers
Advocaat van app./geint.
De Griffier van het Gerechtshof
te 's-Gravenhage