

vonnis

RECHTBANK 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 320016 / HA ZA 08-3144

Vonnis van 13 mei 2009

in de zaak van

1. de rechtspersoon naar buitenlands recht
RATIOPHARM GMBH,
gevestigd te Ulm, Duitsland,
2. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid
RATIOPHARM NEDERLAND B.V.,
gevestigd te Zaandam,
eiseressen,
advocaat mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt, te 's-Gravenhage,

tegen

de rechtspersoon naar buitenlands recht
SEPRACOR INC.,
gevestigd te Marlborough, Massachusetts, Verenigde Staten van Amerika,
gedaagde,
advocaat mr. E. Grabandt, te 's-Gravenhage.

Eiseressen gezamenlijk zullen hierna worden aangeduid als Ratiopharm (enkelvoud).
Gedaagde zal Sepracor worden genoemd. De zaak is voor Ratiopharm behandeld door mr.
P. Burgers en mr. M.G.R. van Gardingen en voor Sepracor door mr. P.A.M. Hendrick, mr.
A.F. Kupez en mr. A.A.A.C.M. van Oorschot, allen advocaat te Amsterdam.

1. De procedure

- 1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:
 - de beschikking van de voorzieningenrechter van 8 augustus 2008, waarin Ratiopharm verlof is verleend te mogen dagvaarden in een versnelde bodemprocedure,
 - de dagvaarding van 19 augustus 2008,
 - de akte houdende overlegging producties van de zijde van Ratiopharm, met producties 1-27,
 - de conclusie van antwoord, met producties 1-15,
 - de akte houdende overlegging aanvullende producties van 6 maart 2009 van de zijde van Sepracor, met producties 16-19,
 - de akte houdende uitbreiding van grondslag van eis tevens houdende aanvullende producties van 20 maart 2009 van de zijde van Ratiopharm, met producties 28-30,
 - de pleidooien en de ter gelegenheid daarvan overgelegde stukken.

1.2. Bij emailbericht van 9 maart 2009 heeft Sepracor bezwaar gemaakt tegen de in de akte van 20 maart 2009 van Ratiopharm naar voren gebrachte uitbreiding van de grondslag van eis. Op 10 maart 2009 heeft de voorzitter van de kamer die de zaak behandelt, beslist de uitbreiding van de grondslag toe te laten. Daarbij is de mogelijkheid voorbehouden dat, indien de zaak uiteindelijk zou blijken te hangen op de aanvullende grondslag en indien de rechtbank de zorg heeft dat Sepracor onvoldoende tijd voor verweer is gelaten, alsdan in meervoudige samenstelling, bij tussenvonnis te beslissen dat partijen met betrekking tot de door de aanvullende grondslag aangesneden kwestie een nadere schriftelijke conclusie zullen nemen.

1.3. Vonnis is bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Sepracor is een farmaceutisch bedrijf. Zij verhandelt onder de naam XyzalTM een geneesmiddel met de werkzame stof levocetirizine (ook wel aangeduid als: (-)cetirizine). Dit geneesmiddel is een antihistamine of antihistaminicum, dat wil zeggen een middel om allergische reacties te onderdrukken, zoals astma en hooikoorts (een vorm van allergische rhinitis).

2.2. Sepracor is houdster van Europees octrooi 0 663 828 (hierna: EP 828), haar verleend op een aanvraag van 22 september 1993 onder oproeping van prioriteit vanaf 24 september 1992 (US 951179). De verlening van EP 828 is gepubliceerd op 9 september 1998. Het octrooi heeft betrekking op de behandeling van allergische rhinitis en astma door toepassing van (-) cetirizine (*treating allergic rhinitis and asthma by using (-) cetirizine*). De conclusies van het octrooi luiden in de authentieke Engelse taal als volgt:

1. Use of (-) cetirizine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the amount of (-) cetirizine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is greater than 90% by weight of the total weight of cetirizine, for the manufacture of a medicament for the treatment of the symptoms of:
 - (a) seasonal and perennial allergic rhinitis in a human, or
 - (b) allergic asthma in a human.
2. The use according to claim 1 wherein (-) cetirizine or pharmaceutically acceptable salt thereof is to be administered by intravenous infusion, or orally as a tablet or a capsule.
3. The use according to claim 1 or claim 2 wherein the amount of (-) cetirizine or pharmaceutically acceptable salt thereof to be administered is from 1 mg to 25 mg per day.
4. The use according to claim 3 wherein the amount to be administered is from 5 mg to 10 mg per day.
5. The use according to any one of claims 1-4 wherein (-) cetirizine is to be administered as a hydrochloride salt.
6. The use according to any one of claims 1-5 wherein the medicament contains, in addition to a therapeutically effective amount of (-) cetirizine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a or pharmaceutically acceptable carrier.

2.3. De (niet bestreden) Nederlandse vertaling van de conclusies van EP 828 luidt als volgt:

1. Toepassing van (-) cetirizine, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan, waarbij de hoeveelheid (-) cetirizine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan groter is dan 90 gew.% van het totale 5 gewicht aan cetirizine voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van de symptomen van:
 - (a) seizoen- en ononderbroken allergische rhinitis in een mens, of
 - (b) allergische astma in een mens.
2. Toepassing volgens conclusie 1. waarbij (-) cetirizine of farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan toegediend wordt door intraveneuze infusie, of oraal als een tablet of een capsule.
3. Toepassing volgens conclusie 1 of conclusie 2. waarbij de hoeveelheid van (-) cetirizine of farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan toegediend wordt in een hoeveelheid van 1 mg tot 25 mg per dag.
4. Toepassing volgens conclusie 3. waarbij de toe te dienen hoeveelheid 5 mg tot 10 mg per dag bedraagt.
5. Toepassing volgens een der conclusies 1-4. waarbij (-) cetirizine toegediend wordt als een hydrochloridezout.
6. Toepassing volgens een der conclusies 1-5, waarbij het geneesmiddel, naast een therapeutisch effectieve hoeveelheid van (-) cetirizine, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan, een farmaceutisch aanvaardbare drager bevat.

2.4. EP 828 is verleend op grond van een op 22 september 1993 ingediende aanvraag (WO 94/06429, hierna: WO 429). Op dezelfde datum heeft Sepracor aanvraag WO 94/06430 (hierna: WO 430) ingediend. De tekst van WO 430 is identiek aan de tekst van WO 429 met dit verschil dat in WO 430 dextrocetirizine in de plaats van levocetirizine wordt genoemd als werkzame stof.

2.5. Op basis van EP 828 heeft Sepracor op 12 april 2002 een aanvullend beschermingscertificaat met het nummer 300085 verkregen (hierna: ABC 085). ABC 085 is van kracht tot 2 januari 2016 en is verleend voor levocetirizine, desgewenst in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, in het bijzonder levocetirizine dihydrochloride.

2.6. Ratiopharm GmbH (eiseres sub 1) staat aan het hoofd van een groep van rechtspersonen en is verantwoordelijk voor de ontwikkeling, vervaardiging en levering van geneesmiddelen binnen de groep. Ratiopharm Nederland BV (eiseres sub 2) is een dochtermaatschappij van Ratiopharm GmbH en is verantwoordelijk voor de verhandeling van de geneesmiddelen van de Ratiopharmgroep binnen Nederland. Ratiopharm overweegt op de markt te komen met een generiek levocetirizineproduct.

3. Het geschil

in het incident

3.1. Ratiopharm vordert, in geval dat de hoofdzaak vertraging oploopt, Sepracor te bevelen met onmiddellijke ingang na betekening van het vonnis, voor de duur van de procedure in de hoofdzaak, enige gerechtelijke actie op basis van EP 828 of ABC 085 tegen – samengevat – de verhandeling door Ratiopharm of aan haar gerelateerde ondernemingen van geneesmiddelen met levocetirizine als werkzame stof, op straffe van verbeurte van een

dwangsom van €100.000,00 per keer en met veroordeling van Sepracor in de kosten van het incident ex artikel 1019h Rv.

3.2. Aan voornoemde vorderingen legt Ratiopharm ten grondslag dat er een serieuze niet te verwaarlozen kans bestaat dat EP 828 de hoofdzaak niet zal overleven.

3.3. Sepracor voert verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

in de hoofdzaak

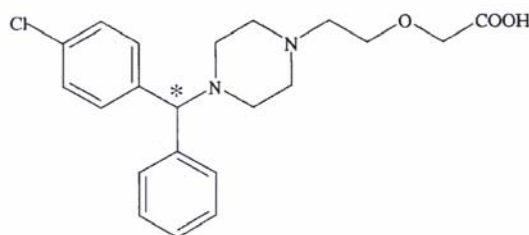
3.4. Ratiopharm vordert dat de rechtbank het Nederlands deel van EP 828 vernietigt en ABC 085 nietig verklaart, met veroordeling van Sepracor in de kosten van de procedure ex artikel 1019h Rv.

3.5. Met betrekking tot de vernietiging van het Nederlandse deel van EP 828 voert Ratiopharm aan dat EP 828 niet nieuw, niet inventief en niet nawerkbaar is. Ten aanzien van de nietigverklaring van ABC 085 voert zij aan dat het basisoctrooi van ABC 085, te weten EP 828, niet geldig is en dat het betreffende product al eerder onderwerp was van een ABC. Daarnaast voert Ratiopharm in dit verband, na uitbreiding van haar grondslag van eis, aan dat voor het betreffende product al eerder een handelsvergunning is verkregen.

3.6. Sepracor voert verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

4. Technische achtergrond

4.1. Cetirizine is de generieke naam voor de farmaceutische verbinding 2-[2-[4-[4-chlorofenyl]fenylmethyl]-1-piperaziny]ethoxy-azijnzuur. De structuurformule voor cetirizine is als volgt:



4.2. Cetirizine bevat een assymetrisch koolstofatoom, dat wil zeggen een koolstofatoom waaraan vier verschillende atomen of atoomgroepen zijn verbonden. In de hiervoor afgebeelde structuurformule is het assymetrische koolstofatoom weergegeven met *. Dit koolstofatoom wordt het chirale centrum van de verbinding genoemd.

4.3. De aan het chirale centrum verbonden atoomgroepen zijn driedimensionaal gerangschikt in de vorm van een tetraëder. Ten gevolge van de tetraëdische structuur zijn er twee ruimtelijke configuraties van de verbinding mogelijk die elkaars spiegelbeeld vormen. Dat verschijnsel wordt aangeduid met stereochemie. De spiegelbeeldige configuraties

worden enantiomeren genoemd. Het ene enantiomeer wordt aangeduid als (-)cetirizine of levocetirizine. Het andere enantiomeer wordt aangeduid als (+)cetirizine of dextrocetirizine. Een 50/50 mengsel van de enantiomeren wordt aangeduid als een racemisch mengsel of racemaat.

4.4. Dextrocetirizine en levocetirizine hebben vrijwel identieke fysische en chemische eigenschappen, zoals smeltpunt, kookpunt, oplosbaarheid en reactiviteit. De enige fysische eigenschap waarin de enantiomeren van elkaar verschillen is de manier waarop zij gepolariseerd licht roteren. Dat wordt aangeduid als de optische werking. Door de spiegelbeeldige configuratie roteert dextrocetirizine gepolariseerd licht met de klok mee en levocetirizine tegen de klok in. Daarnaast kunnen de biologische (of biochemische) eigenschappen van de enantiomeren verschillen.

5. De beoordeling

5.1. De rechtbank is met Ratiopharm van oordeel dat het Nederlandse deel van EP 828 moet worden vernietigd omdat de daarin geclaimde uitvinding op een voor de gemiddelde vakman voor de hand liggende wijze voortvloeit uit de stand van de techniek.

5.2. Niet in geschil is dat een publicatie van Fricke e.a. (productie 7 van Ratiopharm, hierna: Fricke) kan worden aangemerkt als de meest nabije stand van techniek. Fricke beschrijft de medische toepassing van racemisch cetirizine als antihistamine.

5.3. Aangenomen moet worden dat het op de prioriteitsdatum voor de vakman voor de hand lag om, uitgaande van de medische toepassing van racemisch cetirizine als antihistamine, te onderzoeken of en in hoeverre ook het enantiomeer levocetirizine medisch toepasbaar is als antihistamine. Vast staat namelijk dat de vakman op de prioriteitsdatum wist dat de farmacologische werkzaamheid van een racemisch mengsel in het algemeen aan een van de enantiomeren kan worden toegeschreven, terwijl het andere enantiomeer inactief of zelfs schadelijk kan zijn. Ratiopharm heeft in dit verband onder meer verwezen naar verschillende publicaties van prof. Ariëns waaruit dit blijkt (producties 10 en 11 van Ratiopharm). Dat hetgeen prof. Ariëns in die artikelen betoogt tot de algemene vakkennis behoorde, blijkt bovendien uit de navolgende passage uit het octrooischrift van EP 828 waarin een en ander ook staat beschreven (p.2, regels 35-40):

Stereochemical purity is of importance in the field of pharmaceuticals, where 12 of the 20 most prescribed drugs exhibit chirality. A case in point is provided by the L-form of the beta-adrenergic blocking agent, propranolol, which is known to be 100 times more potent than the D-enantiomer.

Furthermore, optical purity is important since certain isomers may actually be deleterious rather than simply inert. For example, it has been suggested that the D-enantiomer of thalidomide was a safe and effective sedative when prescribed for the control of morning sickness during pregnancy, while the corresponding L-enantiomer has been believed to be a potent teratogen. The synthesis of (+) cetirizine and (-) cetirizine are described in British application 2,225,321, but no pharmacology of individual enantiomers is reported.

Daarnaast heeft Sepracor tijdens het pleidooi erkend dat deze wetenschap voor de vakman in het algemeen een voldoende prikkel vormt om de farmacologische eigenschappen van enantiomeren te onderzoeken. Aangenomen moet dus worden dat, zoals ook de Technische Kamer van Beroep heeft vastgesteld in de Hoehst-zaak (TKB 30 augustus 1988, T 296/87),

het testen van de enantiomeren in het algemeen “the obvious first step” is in het kader van het onderzoek naar de verbetering van een geneesmiddel met een chiraal centrum.

5.4. Het betoog van Sepracor dat de vakman die prikkel niet had ten aanzien van cetirizine, slaagt niet. Sepracor stelt, onder verwijzing naar publicaties van Nickelson (productie 16 van Sepracor) en Fricke, dat de vakman op de prioriteitsdatum ervan uit zou zijn gegaan dat bij cetirizine zowel de beoogde therapeutische werking als de bijwerkingen, waaronder – volgens Sepracor – sedatie, het gevolg is van H1-receptorantagonisme (dat wil zeggen het blokkeren van de binding van histamine aan H1-receptoren). Op grond van die kennis zou de vakman, aldus Sepracor, verwachten dat als door toepassing van een enantiomeer eenzelfde therapeutische werking zou kunnen worden bereikt als door toepassing van het racemaat, ook de sedatieve werking van het enantiomeer gelijk zou zijn aan het racemaat. In het midden kan blijven of dat daadwerkelijk zo is. Het verminderen van de genoemde bijwerking is namelijk niet de enige reden waarom de vakman geneigd zou zijn te onderzoeken of de afzonderlijke enantiomeren van cetirizine kunnen worden gebruikt als antihistamine.

5.5. Ratiopharm heeft namelijk aangevoerd dat de vakman zou menen dat het onderzoeken van de enantiomeren van belang is, ook indien het minder of inactieve enantiomeer geen bekende bijwerkingen veroorzaakt. Zij heeft daarbij gewezen op (i) de mogelijkheid van dusdanige interacties tussen de enantiomeren dat het ene enantiomeer de beoogde werking van het andere tegenwerkt, en (ii) de mogelijkheid dat het ene enantiomeer een bepaalde selectiviteit heeft voor het aangaan van reacties in het lichaam, en het andere niet. Sepracor heeft niet weersproken dat die mogelijkheden de vakman zouden hebben aangezet om de eigenschappen van de enantiomeren van levocetirizine te onderzoeken. Integendeel, ter zitting heeft de partijdeskundige van Sepracor, prof. C.J. Ottenheim, desgevraagd moeten bevestigen dat de vakman bij de beantwoording van de vraag of het enantiomeer van een geneesmiddel met een chiraal centrum zoals cetirizine moet worden ontwikkeld, het volgende beslissingsschema zou hebben gevolgd (gepubliceerd in Testa, productie 12 van Ratiopharm):

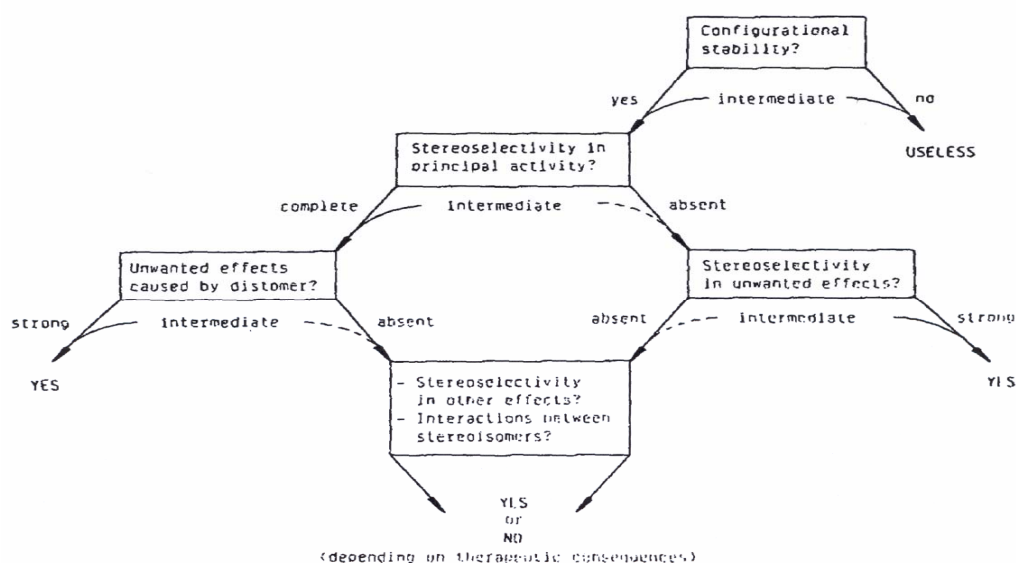


Fig. 1. Logical decision scheme offered to answer the question "Should the enantiomer or the racemate of a given chiral drug be developed and marketed?"

De vragen in het onderste blok van het bovenstaande schema hebben betrekking op de voornoemde twee redenen om de enantiomeren te testen. Dat onderstreept dat de vakman op

de prioriteitsdatum geneigd zou zijn geweest de farmacologische eigenschappen van de enantiomeren van cetirizine te onderzoeken, ook indien hij zou hebben verwacht dat dat onderzoek niet zou leiden tot een geneesmiddel met een minder sedatieve werking dan het racemaat ("YES or NO" staat er immers in het beslissingsschema).

5.6. Bovendien heeft Ratiopharm terecht gewezen op richtlijnen van de Amerikaanse *Federal Drug Agency* (productie 13 van Ratiopharm) uit 1987, 5 jaar voorafgaand aan de prioriteitsdatum van het octrooi. In paragraaf III.A.1.a. van deze richtlijnen is de volgende passage opgenomen:

When the NDS [New Drug Substance – rb] is asymmetric (e.g. contains one or more chiral centers, or has cis-trans or other types of isomers), the sponsor should ideally (and prior to the submission of an IND [Investigational New Drug – rb] have either separated the various potential stereoisomers of the NDS or synthesized them independently. Physical/chemical information about each stereoisomer should be provided (in detail), or may be requested. Individual stereoisomers may need to be studied for pharmacological and toxicological properties (and/or for safety and efficacy).

Appropriate specifications and tests to control the ratios of any admixtures (e.g., ratios of enantiomers, and/or solid-state forms) for batches of drug substances used in toxicological and/or clinical studies should be established, so that results can be extrapolated to the drug substance prepared for marketing.

Aangenomen moet worden dat alleen al van deze richtlijnen een sterke prikkel uitging om de farmacologische eigenschappen van de enantiomeren van cetirizine te onderzoeken op de prioriteitsdatum (vgl. Rb 's-Gravenhage 8 april 2009, Tiefenbacher c.s. – Lundbeck, r.o. 6.10, in welke zaak een octrooi met een veel eerdere prioriteitsdatum dan die uit het onderhavige octrooi aan de orde was (14 juni 1988 t.o. 24 september 1992), zodat dit al helemaal in het onderhavige geval opgeld doet). Het feit dat, zoals Sepracor heeft aangevoerd, de richtlijnen niet zonder meer de *verplichting* inhouden om de afzonderlijke enantiomeren te onderzoeken, sluit dat niet uit.

5.7. Dit is te meer het geval nu tussen partijen vast staat dat op de prioriteitsdatum al bekend was hoe het racemaat van cetirizine kon worden gesplitst in levocetirizine en dextrocetirizine en dat het bovendien voor de vakman routine was om de antihistaminische werking van de enantiomeren vast te stellen. De splitsing van cetirizine werd beschreven in de Britse octrooiaanvraag GB-A-2 225 321 (productie 9 van Ratiopharm). Het testen van de antihistaminische werking is onder meer beschreven in het basisoctrooi van Cetirizine, US 4 525 358. Een en ander brengt mee dat het onderzoeken van de farmacologische eigenschappen van levocetirizine bepaald eenvoudig was voor de vakman. Ook indien de prikkel om dat onderzoek te doen bij cetirizine al minder groot zou zijn dan bij andere chirale geneesmiddelen, zoals Sepracor stelt, moet daarom worden geconcludeerd dat de vakman dat onderzoek wel *zou (would)* hebben verricht. In ieder geval moet worden aangenomen dat de vakman eerder dergelijke relatief eenvoudige tests zou uitvoeren, dan de door Sepracor als alternatief voorgestelde aanpassing van de molecuulstructuur van racemisch cetirizine.

5.8. Op grond van het voorgaande moet worden aangenomen dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum de antihistaminische werking van levocetirizine zou hebben onderzocht met als "gereedschap" louter zijn algemene vakkennis. Vast staat dat als de

vakman dat voor de hand liggende onderzoek zou hebben verricht, hij zou zijn uitgekomen op de in EP 828 geclaimde uitvinding. De vakman zou in dat onderzoek namelijk hebben vastgesteld dat de antihistaminische werking van cetirizine is toe te schrijven aan levocetirizine en dat, uitgaande van de medische toepassing van racemisch cetirizine, dus ook levocetirizine kan worden toegepast voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van allergische rhinitis of allergische astma.

5.9. Het betoog van Sepracor dat het op de prioriteitsdatum niet voor de hand lag dat toepassing van levocetirizine minder sedatie veroorzaakt dan racemisch cetirizine, kan, als dit al juist is, niet leiden tot een andere conclusie. Gegeven het feit dat de medische toepassing van levocetirizine als zodanig voor de hand lag op de prioriteitsdatum, ontbeert de in EP 828 geclaimde uitvinding inventiviteit, ongeacht of er aan de medische toepassing van levocetirizine onverwachte voordelen kleven (vgl. TKB 30 augustus 1988, T 296/87, Hoechst).

5.10. Gelet op het voorgaande kan in het midden blijven of de door Sepracor niet weersproken stelling van Ratiopharm dat Sepracor op het moment van indienen van de aanvraag niet bekend was met de onverwachte voordelen die Sepracor thans aanvoert ter onderbouwing van de inventiviteit, consequenties dient te hebben voor de geldigheid van EP 828.

conclusie

5.11. Op grond van het voorgaande moet worden geconcludeerd dat de gevorderde vernietiging van conclusie 1 van het Nederlandse deel van EP 828 toewijsbaar is (art. 138 lid 1 sub a EOv en art. 75 lid 1 sub a ROW). Dat brengt mee dat ook de volgconclusies moeten worden vernietigd. Bij pleidooi heeft Ratiopharm aan de hand van concrete verwijzingen naar de stand van de techniek aangegeven waarom de volgconclusies niets nieuws of inventiefs toevoegen aan conclusie 1. Daarop heeft Sepracor niet meer gereageerd. Voor zover daaruit al niet de conclusie kan worden getrokken dat Sepracor haar verweer tegen de nietigheid van de volgconclusies heeft laten varen, moet dat verweer in ieder geval als onvoldoende gemotiveerd worden verworpen.

5.12. Gegeven de nietigheid van EP 828 is ook ABC 085 nietig (art. 15 lid 1 sub c Verordening EEG/1768/92 betreffende de invoering van een aanvullend beschermingscertificaat voor geneesmiddelen).

5.13. Gelet op het voorgaande kunnen de overige gronden die Ratiopharm heeft aangevoerd voor de vernietiging van het Nederlandse deel van EP 828 en voor de nietigverklaring van ABC 085, waaronder de bij de uitbreiding van haar grondslag van eis aangevoerde grond, buiten beschouwing blijven. Er bestaat dus ook geen reden voor een nadere conclusiewisseling over die aanvullende grondslag.

5.14. De rechtbank stelt vast dat er niet hoeft te worden beslist op de provisionele vordering van Ratiopharm aangezien er geen sprake is van vertraging in de hoofdzaak.

5.15. Aangezien Sepracor in het ongelijk is gesteld zal zij worden veroordeeld in de proceskosten overeenkomstig artikel 1019h Rv. Partijen zijn overeengekomen dat die kosten kunnen worden begroot op €150.000,00.

6. De beslissing

De rechtbank

in het incident

6.1. stelt vast dat niet hoeft te worden beslist op de provisionele vordering,

in de hoofdzaak

6.2. vernietigt het Nederlandse deel van EP 828,

6.3. verklaart ABC 085 nietig,

6.4. veroordeelt Sepracor in de proceskosten, tot op heden begroot op €150.000,00,

6.5. verklaart dit vonnis voor wat betreft de proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. Chr.A.J.F.M. Hensen, mr. G.R.B. van Peurseem en mr. P.H. Blok en in het openbaar uitgesproken op 13 mei 2009.