

Vzgr Rb Den Haag, 22 januari 2008, Aventis v Apothecon en Ratiopharm

Bekrachtigd: [IEPT20100316, Hof Den Haag, Aventis v Apothecon](#)



OCTROOIRECHT

Nieuwheid

- [Naar voorlopig oordeel stelt Aventis aldus te hoge eisen aan de grondigheid van het onderzoek naar de farmaceutische werkzaamheid van een stof. Een indica-tief onderzoek is in het algemeen voldoende.](#)

Carr leert, voorzover van belang bij de beoordeling van de nieuwheid, het gebruik van fexofenadine voor de bereiding van een geneesmiddel met een antihistaminische werking. Dit wordt ook onderkend in EP 976, p. 2, r. 11, waar wordt vermeld dat fexofenadine is geopenbaard in Carr as an antihistaminic agent having oral activity. De aanwezigheid van antihistaminische werking wordt door Carr ook onderbouwd. Beschreven wordt een test waarbij door toediening van histamine een con-tractie van de ileum (kronkeldarm) van een cavia wordt opgewekt. Vervolgens wordt fexofenadine toegediend. Volgens Carr wordt een significante reductie van de contractie waargenomen. Aventis betwist de deugdelijkheid van het onderzoek aan de cavia ileum. Zij stelt dat die test onvoldoende specifiek is en dat de gebruikelijke test de zogenoemde “wheal and flare” test op de huid is. Naar voorlopig oordeel stelt Aventis aldus te hoge eisen aan de grondigheid van het onderzoek naar de farmaceutische werkzaamheid van een stof. Een indica-tief onderzoek is in het algemeen voldoende. Ook uit het door Aventis overgelegde deskundigenonderzoek van professor De Monchy blijkt niet dat de cavia ileum test niet aan die maatstaf voldoet.

- [De voorzieningenrechter begrijpt dat in de uitleg van Aventis EP 976 gericht is op een op zichzelf bekend gebruik van fexofenadine als histaminicum, maar nieuw zou zijn, omdat het zich richt op een nieuwe patiëntengroep, kort gezegd, die met een leverkwaal en het daaraan verbonden risico van hartfalen.](#)

Met betrekking tot EP 976 stelt Aventis dat verrassenderwijs werd gevonden dat het gebruik van fexofenadine als antihistaminicum geen hartproblemen veroorzaakt bij patiënten met een leverkwaal. Volgens Aventis werd tot de prioriteitsdatum aangenomen dat fexofenadine hartproblemen zou veroorzaken bij leverpatiënten omdat dit nadelig effect bekend was van terfenadine. Vanwege de grote overeenkomst in de chemische structuur zou de vakman hebben aangenomen dat fexofenadine hetzelfde nadeel als terfenadine

zou vertonen. De voorzieningenrechter begrijpt dat in de uitleg van Aventis EP 976 gericht is op een op zichzelf bekend gebruik van fexofenadine als histaminicum, maar nieuw zou zijn, omdat het zich richt op een nieuwe patiëntengroep, kort gezegd, die met een leverkwaal en het daaraan verbonden risico van hartfalen. Voorts zou conclusie 12 nieuw zijn, omdat de stand van de techniek de toepassing van fexofenadine voor het behandelen van seizoen gebonden allergische rhinitis en urticaria niet voorzag.

5.15. De trefwoorden leverkwaal, hartfalen of seizoen gebonden allergische rhinitis en urticaria komen in Carr niet voor. Nu er geen ander nieuwheidsschadelijk document is ingeroepen, slaagt naar voorlopig oordeel het op niet-nieuwheid gebaseerde verweer van Apothecon en Ratiopharm niet

Ontbreken inventiviteit

- [Geen vooroordeel dat de vakman zou menen dat fexofenadine dezelfde \(nadelige\) eigenschap als terfenadine heeft. In dit geval kwamen probleem en oplossing gelijktijdig in zicht](#)

Dit voert tot een beoordeling van de inventiviteit van EP 976. Aventis stelt dat zij heeft ontdekt dat fexofenadine als antihistaminicum geen hartproblemen veroorzaakt bij deze specifieke groep patiënten met een leverkwaal. Naar voorlopig oordeel moet deze “oplossing” vooraf zijn gegaan door de ontdekking van het “probleem” dat fexofenadine hartproblemen zou kunnen veroorzaken. Nu fexofenadine dat niet doet is de werkelijke oplossing derhalve de ontdekking dat er geen werkelijk probleem is. Dat alles kan slechts inventief worden geacht indien de uitvinders een groot vooroordeel hebben overwonnen.

5.22. Het vooroordeel dat Aventis stelt te hebben overwonnen is dat de vakman zou menen dat fexofenadine dezelfde (nadelige) eigenschap als terfenadine heeft. Beide stoffen hebben een vrijwel identieke chemische structuur. Het verschil bestaat uit de vervanging van methyl door hydroxy op één plaats in een complex molecuul. In de visie van Aventis zou een zo kleine wijziging – volgens het vooroordeel van de vakman - niet kunnen leiden tot opheffing van de nadelige eigenschap.

5.23. Aventis heeft niet onderbouwd waarom de vakman langs deze lijn zou denken. Voor het tegendeel zijn evengoed argumenten. With the benefit of hindsight wijst de voorzieningenrechter op de casus in geding. Bij fexofenadine en terfenadine is sprake van een minimale wijziging in het molecuul maar toch is terfenadine als antihistaminicum niet rechtstreeks actief en is aan het gebruik een risico van hartfalen verbonden, terwijl fexofenadine een werkzaam antihistaminicum is en het genoemde risico niet kent. Hoewel gepubliceerde octrooirechtspraak geen voor de hand liggende kenbron van algemene vakkennis is, geeft deze rechtspraak wel ruimschoots voorbeelden waarin aan minimale wijzigingen in stereostructuur, kristalstructuur of chemische structuur, vergaande gevolgen voor eigenschappen van de stof bleken verbonden. Nu Aventis geen nadere onderbouwing heeft gegeven van haar

stelling dat vaklieden langs die lijn zouden denken gaat de voorzieningenrechter daaraan voorbij.

5.24. Van een beoordeling met benefit of hindsight is evenwel geen sprake omdat er in dit geval geen enkele grondslag was voor het vooroordeel. Er was immers een directe samenhang tussen de ontdekking dat terfenadine niet rechtsreeks werkt als histaminicum en dat terfenadine na inname wordt omgezet in fexofenadine en dat fexofenadine wel actief is als histaminicum. Uit de onder 5.3. tot en met 5.7 genoemde prior art publicaties volgt dat het verband tussen het terfenadine niveau in het plasma en hartklachten bekend was geworden. Een aantoonbare hoeveelheid terfenadine in het plasma kon worden veroorzaakt door een overdosis daarvan, of door een verstoord metabolisme. Het metabolisme kan verstoord zijn bij leverpatiënten en ook bij medegebruik van een geneesmiddel dat die versturende eigenschap heeft. Uit de publicaties blijkt ook dat in het normale geval, dat wil zeggen geen overdosis, geen leverkwaal en geen interactie met een ander geneesmiddel, er geen aantoonbare terfenadine spiegel in het plasma is maar wel een aantoonbare hoeveelheid fexofenadine. In die normale gevallen, met een normale fexofenadine spiegel, zijn geen hartklachten gesignaleerd. In dit geval kwamen probleem en oplossing gelijktijdig in zicht.

5.25. Dit inzicht was aanwezig bij de vakman waartoe de voorzieningenrechter in elk geval de uitvinders van EP 976 wil rekenen. Onder 5.3. en 5.6. besprak de voorzieningenrechter de reactie To the Editor gegeven door Mathews e.a. in JAMA december 1991. Van die groep rond Mathews maakte deel uit Bruce McNutt welke ook een der uitvinders van EP 976 is. De samenhang tussen de ontdekking van het probleem verbonden aan terfenadine en de oplossing geboden door het gebruik van fexofenadine maakte deel uit van de algemene vakkennis van voor de prioriteitsdatum

Vindplaatsen:

Vzgr Rb Den Haag, 22 januari 2008

(Chr.A.J.F.M. Hensen)

vonnis

RECHTBANK 'S-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 299702 / KG ZA 07-1439

Vonnis in kort geding van 22 januari 2008

in de zaak van

de rechtspersoon naar vreemd recht AVENTIS, Inc.,
gevestigd te Bridgewater, New Jersey, Verenigde Staten van Amerika,

eiseres,

procureur mr. A. Killan,

advocaten mrs. W.E. Pors en A. Killan te Den Haag,

tegen

1. de besloten vennootschap APOTHECON B.V.,
gevestigd te Barneveld,

2. de besloten vennootschap RATIOPHARM B.V.,
gevestigd te Zaandam,

3. de besloten vennootschap RATIOPHARM NEDERLAND B.V.,

gevestigd te Zaandam,
gedaagden,

procureur mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt,

advocaten mrs. P. Burgers en M.G.R. van Gardingen te Amsterdam.

Partijen zullen hierna Aventis respectievelijk Apothecon en Ratiopharm, voor gedaagden sub 2 en 3 tezamen, genoemd worden.

1. De procedure

1.1. Bij exploit van 29 november 2007 heeft Aventis Apothecon en Ratiopharm gedagvaard om te verschijnen op de zitting van 8 januari 2008 bij de voorzieningenrechter van deze rechtbank. Voorafgaand aan de zitting heeft Aventis 26 producties overgelegd. Apothecon en Ratiopharm hebben voorafgaand aan de zitting een conclusie van antwoord in kort geding ingezonden en 18 producties in geding gebracht. Zij hebben voorafgaand aan de zitting de voorzieningenrechter laten weten dat zij na onderling overleg hebben afgesproken dat het bedrag van € 80.000, toe te wijzen aan de winnende partij, een redelijke proceskostenvergoeding in de zin van artikel 1019 h Rv zou zijn.

1.2. De advocaten van Aventis hebben de vorderingen aan de hand van pleitnotities en producties nader toegelicht. De advocaten van Apothecon en Ratiopharm hebben, eveneens aan de hand van pleitnotities en producties, verweer gevoerd met conclusie tot afwijzing van de vorderingen.

1.3. Partijen hebben vervolgens vonnis gevraagd, onder overlegging van stukken, waaronder de pleitnotities. Het vonnis is bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Aventis is rechthebbende op het [Europees octrooi EP 0 639 976 B1 \(hierna: EP 976\)](#), verleend op 26 juli 2000 voor use of terfenadine derivatives as antihistaminics in a hepatically impaired patient. Het octrooi is van kracht in Nederland. De oudste prioriteitsdatum van EP 976 is 11 mei 1992.

2.2. Aventis verhandelt haar geneesmiddel fexofenadine hydrochloride wereldwijd. In Europa gebruikt zij daarvoor de merknaam Telfast. De actieve stof fexofenadine valt onder het bereik van EP 976, met name conclusie 5.

2.3. Apothecon en Ratiopharm hebben marktvergunningen aangevraagd voor fexofenadine hydrochloride 120 mg en 180 mg. Apothecon verkoopt in Nederland geneesmiddelen die de stof fexofenadine bevatten als een antihistaminicum. Ratiopharm is voornemens dat binnenkort te gaan doen.

2.4. In deze procedure doet Aventis een beroep op conclusies 1 tot en met 5, 8, 9 en 12 van EP 976. Deze luiden in de oorspronkelijke Engelse taal als volgt

1. The use of a compound of the formula

4.5. Een andere mogelijke bijwerking van zowel eerste als tweede generatie antihistaminica zijn ventriculaire ritmestoornissen welke leiden tot Torsades de Pointes of TDP, een vorm van ventriculaire tachycardie en/of prolongatie van het QT interval op het ecg. Omdat veel antihistaminica in de lever worden afgebroken, treden verhoogde serumconcentraties op bij leverinsufficiëntie. Bij het gebruik van terfenadine zijn onder meer bij patiënten met leverfunctiestoornissen ernstige, soms levensbedreigende hartritmestoornissen gezien.

4.6. Het "basisoctrooi" voor de stof fexofenadine is US 4,254,129 en dateert uit 1979 en is gepubliceerd op 3 maart 1981. De eerstgenoemde uitvinder is Albert Carr, hierna wordt dit octrooi genoemd Carr. Carr openbaart in k. 3, r. 58-59. als eerste specifieke stof die behoort tot de door hem gevonden groep van verbindingen, met de structuur welke overeenkomt met de algemene structuurformule weergegeven in conclusie 1 van EP 976, expliciet de stof 4-[4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-piperidiny]-1-hydroxybutyl]- α , α -dimethylbenzeneacetic acid. Dat is een systematische naam van fexofenadine. Carr openbaart van deze verbindingen dat zij zijn useful as antihistamines, antiallergyagents and bronchodilators (k. 5, r. 1-2). De verbindingen zijn geschikt voor toediening aan mensen en dieren (k. 6, r. 4). De antihistaminische werking van in het bijzonder fexofenadine wordt toegelicht in k. 6, r. 7-14. Carr openbaart ook hoe fexofenadine kan worden gesynthetiseerd.

4.7. Ten tijde van de prioriteitsdatum van EP 976 was er nog geen geneesmiddel op de markt met fexofenadine als actieve stof.

5. De beoordeling

5.1. Conclusie 5 van EP 976, gezamenlijk gelezen met de inleidende conclusies 1 tot en met 4, betreft het gebruik van fexofenadine voor de bereiding van een geneesmiddel voor het verschaffen van een antihistaminisch effect bij een patiënt met een leverkwaal. De conclusies 8 en 9 tezamen betreffen het gebruik van fexofenadine voor de bereiding van een geneesmiddel voor het verschaffen van een antihistaminisch effect bij een patiënt die daaraan behoefte heeft, waarbij de hartaandoeningen die gepaard gaan met het toedienen van terfenadine aan een patiënt met een leverziekte wordt vermeden. Conclusie 12 bouwt voort op de voorgaande conclusies en beoogt onder bescherming te brengen, kort gezegd, de toepassing van fexofenadine voor het behandelen van seizoen gebonden allergische rhinitis en urticaria.

prior art

5.2. Apothecon en Ratiopharm betwisten de geldigheid van EP 976 en stellen dat er geen sprake is van nieuwheid of van inventiviteit ten opzichte van Carr. Behalve dat zij verwijzen naar Carr voeren zij daartoe aan dat:

a. van terfenadine voor de prioriteitsdatum bekend was dat de stof in de lever wordt geoxideerd tot fexofenadine.

b. deze metabolisatie zo snel verloopt dat bij een normaal functionerende lever er geen sprake is van een waarneembare concentratie terfenadine.

c. de metabooliet, fexofenadine, wordt wel waargenomen in een hoeveelheid die aansluit bij ingenomen doses terfenadine. Fexofenadine is dan ook de als antihistaminicum actieve stof.

d. voor de waargenomen QT-intervalverlenging wordt terfenadine verantwoordelijk gehouden, hetgeen verklaart dat de QT verlenging niet wordt gezien bij patiënten met een normale functionerende lever die terfenadine gebruiken in een gebruikelijke dosering.

5.3. Met betrekking tot het onder a en b gestelde verwijzen Apothecon en Ratiopharm naar een reactie to the editor van Matthews e.a. in JAMA (Journal of the American Medical Association), november 1991, onder de titel Torsades de Pointes Occurring in Association with Terfenadine Use. Hierin wordt over de omzetting in fexofenadine (the acid metabolite) ondermeer het volgende bericht *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.*

5.4. Dat fexofenadine de farmaceutisch actieve stof is, zoals door Apothecon en Ratiopharm wordt gesteld, wordt ondermeer bevestigd in Edition 1992 Physicians' Desk Reference (hierna PDR), april 1992, p. 1349:

Since unchanged terfenadine is usually not detected in plasma and active acid metabolite concentrations are relatively high, the acid metabolite may be the entity responsible for the majority of efficacy after oral administration of terfenadine

5.5. Monahan e.a. publiceerden in 1990 omtrent de interactie tussen terfenadine en hartklachten. Zij onderzochten de schadelijke gevolgen van een combinatie van terfenadine met de stof ketoconazole. Ketoconazole is een geneesmiddel dat een remmend effect heeft op het metabolisme. De combinatie van beide stoffen leidde tot hartklachten (TDP, een vorm van ventriculaire tachycardie en/of prolongatie van het QT interval) Monahan bericht hierover onder de titel Torsades de Pointes Occurring in Association with Terfenadine Use, in JAMA, december 1990, samenvatting op p. 2788:

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 concentrations of terfenadine and proportionally reduced concentrations of metabolite, suggesting inhibition of terfenadine metabolism. 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.

5.6. De onder 5.3. genoemde reactie van Matthews e.a. in JAMA was een reactie op dit report. Matthews vervolgt, p. 2375, middelste kolom:

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 is decreased.

En (rechterkolom):

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. (.. .) This concurrence suggests an association between increased levels of unchanged terfenadine and prolongation of the corrected QT interval.

5.7. Op die reactie van Mathews is weer gereageerd door de groep van Monahan (in dezelfde aflevering, november 1991, van JAMA, met een bijdrage In Reply door Monahan e.a. Zij geven aan dat de reactie van Mathews e.a. hen steunt in hun opvatting dat de hartproblemen die ontstonden na de inname van terfenadine, inderdaad het gevolg zijn van onvoldoende metabolisering vanwege het metaboliseringsblokkerende effect van ketoconazole: *We suspected that an inhibition of terfenadine metabolism by ketoconazole was the mechanism underlying the presumed drug interaction. The results presented by Mathews et al support our hypothesis.*

nieuwheid

5.8. Carr leert, voorzover van belang bij de beoordeling van de nieuwheid, het gebruik van fexofenadine voor de bereiding van een geneesmiddel met een antihistaminische werking. Dit wordt ook onderkend in EP 976, p. 2, r. 11, waar wordt vermeld dat fexofenadine is geopenbaard in Carr as an antihistaminic agent having oral activity.

5.9. De aanwezigheid van antihistaminische werking wordt door Carr ook onderbouwd. Beschreven wordt een test waarbij door toediening van histamine een contractie van de ileum (kronkeldarm) van een cavia wordt opgewekt. Vervolgens wordt fexofenadine toegediend. Volgens Carr wordt een significante reductie van de contractie waargenomen.

5.10. Aventis betwist de deugdelijkheid van het onderzoek aan de cavia ileum. Zij stelt dat die test onvoldoende specifiek is en dat de gebruikelijke test de zogenoemde "wheal and flare" test op de huid is.

5.11. Naar voorlopig oordeel stelt Aventis aldus te hoge eisen aan de grondigheid van het onderzoek naar de farmaceutische werkzaamheid van een stof. Een indicatief onderzoek is in het algemeen voldoende. Ook uit het door Aventis overgelegde deskundigenonderzoek van professor De Monchy blijkt niet dat de cavia ileum test niet aan die maatstaf voldoet.

5.12. Carr openbaart een en ander zonder voorbehoud dat wil zeggen voor alle patiënten.

5.13. Met betrekking tot EP 976 stelt Aventis dat verrassenderwijs werd gevonden dat het gebruik van fexofenadine als antihistaminicum geen hartproblemen veroorzaakt bij patiënten met een leverkwaal. Volgens Aventis werd tot de prioriteitsdatum aangenomen dat fexofenadine hartproblemen zou veroorzaken bij leverpatiënten omdat dit nadelig effect bekend was van terfenadine. Vanwege de grote overeenkomst in de

chemische structuur zou de vakman hebben aangenomen dat fexofenadine hetzelfde nadeel als terfenadine zou vertonen

5.14. De voorzieningenrechter begrijpt dat in de uitleg van Aventis EP 976 gericht is op een op zichzelf bekend gebruik van fexofenadine als histaminicum, maar nieuw zou zijn, omdat het zich richt op een nieuwe patiëntengroep, kort gezegd, die met een leverkwaal en het daaraan verbonden risico van hartfalen. Voorts zou conclusie 12 nieuw zijn, omdat de stand van de techniek de toepassing van fexofenadine voor het behandelen van seizoen gebonden allergische rhinitis en urticaria niet voorzag.

5.15. De trefwoorden leverkwaal, hartfalen of seizoen gebonden allergische rhinitis en urticaria komen in Carr niet voor. Nu er geen ander nieuwheidsschadelijk document is ingeroepen, slaagt naar voorlopig oordeel het op niet-nieuwheid gebaseerde verweer van Apothecon en Ratiopharm niet.

octrooieerbaarheid

5.16. Aansluitend op of als onderdeel van een aanval op de nieuwheid stellen Apothecon en Ratiopharm dat de patiëntengroep waar EP 976 zich op richt (die met een leverkwaal en het daaraan verbonden risico van hartfalen) zijn begrepen in, dat wil zeggen een deelverzameling zijn van, de patiëntengroep waar Carr zich op richt, te weten alle patiënten die behoefte hebben aan een antihistaminicum. Apothecon en Ratiopharm verwijzen in dit verband naar Case Law of the Boards of Appeal (2006, p. 107-109, in het bijzonder T233/96.

5.17. De Headnote van voornoemde uitspraak luidt als volgt: *If the use of a compound was known in the treatment or diagnosis of a disease of a particular group of subjects, the treatment or diagnosis of the same disease with the same compound could nevertheless represent a novel therapeutic or diagnostic application, provided that it is carried out on a new group of subjects which is distinguished from the former by its physiological or pathological status (T 0019/86, T 0893/90). This does not apply, however if the group chosen overlaps with the group previously treated or the choice of the novel group is arbitrary which means that no functional relationship does exist between the particular physiological or pathological status of this group of subjects (here humans who are unable to exercise adequately) and the therapeutic or pharmacological effect achieved.*

5.18. Apothecon en Ratiopharm stellen dat er sprake is van overlap in bovenbedoelde zin; de patiënten met leverklachten maken deel uit van de patiëntengroep waar Carr het oog op had (alle patiënten).

5.19. De voorzieningenrechter begrijpt dat Aventis dit betwist en daartoe stelt dat EP 976 juist openbaart dat er enerzijds een patiëntengroep is zonder leverproblemen aan wie zonder meer fexofenadine kan worden voorgeschreven en anderzijds een patiëntengroep met een leverkwaal waarvan werd verondersteld dat die geen fexofenadine mocht worden voorgeschreven. EP 976 biedt de oplossing voor het probleem van deze specifieke patiëntengroep.

5.20. Voorshands zal de voorzieningenrechter Aventis volgen, dat wil zeggen de groep patiënten met een leverkwaal aanmerken als een wel te onderscheiden groep – naast en niet onderdeel van de groep zonder leverkwaal – met een eigen problematiek. Voor deze problematiek openbaart EP 976 een oplossing.

inventiviteit

5.21. Dit voert tot een beoordeling van de inventiviteit van EP 976. Aventis stelt dat zij heeft ontdekt dat fexofenadine als antihistaminicum geen hartproblemen veroorzaakt bij deze specifieke groep patiënten met een leverkwaal. Naar voorlopig oordeel moet deze “oplossing” vooraf zijn gegaan door de ontdekking van het “probleem” dat fexofenadine hartproblemen zou kunnen veroorzaken. Nu fexofenadine dat niet doet is de werkelijke oplossing derhalve de ontdekking dat er geen werkelijk probleem is. Dat alles kan slechts inventief worden geacht indien de uitvinders een groot vooroordeel hebben overwonnen.

5.22. Het vooroordeel dat Aventis stelt te hebben overwonnen is dat de vakman zou menen dat fexofenadine dezelfde (nadelige) eigenschap als terfenadine heeft. Beide stoffen hebben een vrijwel identieke chemische structuur. Het verschil bestaat uit de vervanging van methyl door hydroxy op één plaats in een complex molecuul. In de visie van Aventis zou een zo kleine wijziging – volgens het vooroordeel van de vakman – niet kunnen leiden tot opheffing van de nadelige eigenschap.

5.23. Aventis heeft niet onderbouwd waarom de vakman langs deze lijn zou denken. Voor het tegendeel zijn evengoed argumenten. With the benefit of hindsight wijst de voorzieningenrechter op de casus in geding. Bij fexofenadine en terfenadine is sprake van een minimale wijziging in het molecuul maar toch is terfenadine als antihistaminicum niet rechtstreeks actief en is aan het gebruik een risico van hartfalen verbonden, terwijl fexofenadine een werkzaam antihistaminicum is en het genoemde risico niet kent. Hoewel gepubliceerde octrooirechtspraak geen voor de hand liggende kenbron van algemene vakkennis is, geeft deze rechtspraak wel ruimschoots voorbeelden waarin aan minimale wijzigingen in stereostructuur, kristalstructuur of chemische structuur, vergaande gevolgen voor eigenschappen van de stof bleken verbonden. Nu Aventis geen nadere onderbouwing heeft gegeven van haar stelling dat vaklieden langs die lijn zouden denken gaat de voorzieningenrechter daaraan voorbij.

5.24. Van een beoordeling met benefit of hindsight is evenwel geen sprake omdat er in dit geval geen enkele grondslag was voor het vooroordeel. Er was immers een directe samenhang tussen de ontdekking dat terfenadine niet rechtsreeks werkt als histaminicum en dat terfenadine na inname wordt omgezet in fexofenadine en dat fexofenadine wel actief is als histaminicum. Uit de onder 5.3. tot en met 5.7 genoemde prior art publicaties volgt dat het verband tussen het terfenadine niveau in het plasma en hartklachten bekend was geworden. Een aantoonbare hoeveelheid terfenadine in het plasma kon worden veroorzaakt door een overdosis daarvan, of

door een verstoord metabolisme. Het metabolisme kan verstoord zijn bij leverpatiënten en ook bij medegebruik van een geneesmiddel dat die versturende eigenschap heeft. Uit de publicaties blijkt ook dat in het normale geval, dat wil zeggen geen overdosis, geen leverkwaal en geen interactie met een ander geneesmiddel, er geen aantoonbare terfenadine spiegel in het plasma is maar wel een aantoonbare hoeveelheid fexofenadine. In die normale gevallen, met een normale fexofenadine spiegel, zijn geen hartklachten gesignaleerd. In dit geval kwamen probleem en oplossing gelijktijdig in zicht.

5.25. Dit inzicht was aanwezig bij de vakman waartoe de voorzieningenrechter in elk geval de uitvinders van EP 976 wil rekenen. Onder 5.3. en 5.6. besprak de voorzieningenrechter de reactie To the Editor gegeven door Mathews e.a. in JAMA december 1991. Van die groep rond Mathews maakte deel uit Bruce McNutt welke ook een der uitvinders van EP 976 is. De samenhang tussen de ontdekking van het probleem verbonden aan terfenadine en de oplossing geboden door het gebruik van fexofenadine maakte deel uit van de algemene vakkennis van voor de prioriteitsdatum.

5.26. Bij die stand van zaken is er een gerede kans dat in een bodemprocedure de conclusies 1 tot en met 5, 8 en 9 ongeldig want niet inventief zullen worden bevonden.

5.27. Conclusie 12 bouwt hierop voort en zal daarom ook ongeldig worden bevonden. De voorzieningenrechter laat dan ook onbesproken hoe de toepassing van een histaminicum voor behandeling van seizoen gebonden allergische rhinitis en urticaria octrooieerbaar kan zijn.

conclusie en proceskosten

5.28. De vorderingen van Aventis zullen worden afgewezen. Als in het ongelijk gesteld zal Aventis worden veroordeeld in de kosten van de procedure. Partijen hebben deze in overleg bepaald op € 80.000. De voorzieningenrechter zal zich daaraan conformeren.

6. De beslissing

De voorzieningenrechter:

wijst de vorderingen af;

veroordeelt Aventis tot betaling van een bedrag van € 80.000 aan Apotthecon en Ratiopharm als proceskosten in de zin van artikel 1019 h Rv;

verklaart de veroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. Chr.A.J.F.M. Hensen en in het openbaar uitgesproken op 22 januari 2008, in het bijzijn van de griffier.