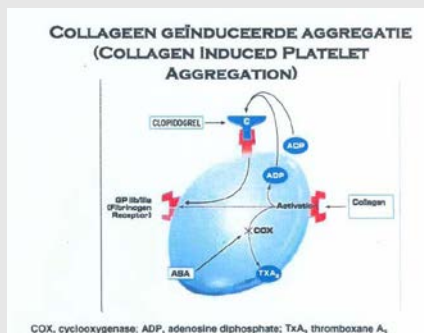


Rb Den Haag, 28 april 2010, Ratiopharm v Sanofi-Aventis

Bekrachtigd: **IEPT20111101, Hof Den Haag, Sanofi v Ratiopharm**



## OCTROOIRECHT

Gebrek aan inventiviteit: combineren lag voor de hand

- Gelet op voordelen van clopidogrel boven ticlopidine is de gemiddelde vakman ten tijde van de prioriteitsdatum naar het oordeel van de rechtbank gemotiveerd de gecombineerde werking van clopidogrel en ASA te onderzoeken.

Op grond van die publicaties, die dateren van ruim voor de prioriteitsdatum, is het de gemiddelde vakman bekend dat clopidogrel en ticlopidine beide thieno [2,3-c] pyridinederivaten zijn met een zelfde werkingsmechanisme, te weten neutralisering van de ADPreceptor, leidend tot een vermindering van bloedplaatjesaggregatie. Voorts wordt daarin beschreven dat clopidogrel in preklinische studies sneller en krachtiger werkt dan ticlopidine en dat clopidogrel – anders dan ticlopidine – ook intraveneus kan worden toegediend en voorts beter lijkt te worden getolereerd.

4.4. Gelet op alleen al die voordelen van clopidogrel boven ticlopidine is de gemiddelde vakman ten tijde van de prioriteitsdatum naar het oordeel van de rechtbank gemotiveerd de gecombineerde werking van clopidogrel en ASA te onderzoeken. Gezien de structurele verwantschap tussen clopidogrel en ticlopidine en het feit dat zij een identiek werkingsmechanisme hebben, zou de gemiddelde vakman van een dergelijke gecombineerde toepassing minstens hetzelfde synergetisch effect verwachten als het synergetisch effect dat zich voordoet bij gecombineerde toepassing van ticlopidine met ASA. Een combinatie van clopidogrel met ASA zou bovendien als gevolg van de voordelen van clopidogrel boven ticlopidine een nog betere – dat wil zeggen snellere en krachtiger – werking kunnen hebben dan de reeds bekende combinatie van ticlopidine met ASA, en voorts het voordeel hebben van intraveneuze toediening en ook nog eens beter worden getolereerd. Het combineren van clopidogrel met ASA lag daarom voor de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum voor de hand.

- In andere woorden: Als US 447 als meest nabijgelegen stand van de techniek wordt beschouwd

(waar partijen in deze procedure impliciet van uit lijken te gaan) en de vakman op zoek gaat naar een alternatief daarvoor, dan dringt combinatie met Herbert (zie 2.18) en Feuerstein (zie 2.22) zich zozeer op – gegeven de voordelen van clopidogrel boven ticlopidine en hun verwantschap – dat deze ook gemaakt zou worden. Wordt deze combinatie eenmaal gemaakt, dan is niet werkelijk in geschil dat men dan komt tot hetgeen in EP 901 wordt geclaimd, waarvoor derhalve ambachtelijke arbeid volstaat en geen inventief werk nodig is.

Mocht daar al ruimte voor twijfel zijn – die de rechtbank niet ziet – dan wordt die weggenomen door de Makkar-poster, (zie 2.23, zoals hierna in 4.13 e.v. wordt verduidelijkt).

- De mogelijkheid dat een synergetisch effect aanwezig is, met alle genoemde voordelen, is voor de gemiddelde vakman voldoende aanleiding om die combinatie nader te onderzoeken. "Hard" wetenschappelijk bewijs is niet het enige wat de vakman drijft in dit veld

Sanofi-Aventis heeft verder nog gesteld dat aan tabel III het bezwaar kleefde dat niet allebei de onderzochte personen (Pierre en Jean) alleen ASA én alleen ticlopidine hebben gekregen en daarnaast een combinatie van die twee. Om die reden zou de gemiddelde vakman volgens Sanofi-Aventis aan de resultaten geen conclusie kunnen verbinden ten aanzien van het al dan niet bestaan van synergie. De rechtbank is van oordeel dat dit methodischwetenschappelijke bezwaar er niet aan in de weg staat dat de gemiddelde vakman uit de gepubliceerde resultaten het bestaan van een mogelijk synergetisch effect zou afleiden en daarin door de beschrijving bovendien wordt bevestigd. De mogelijkheid dat een synergetisch effect aanwezig is, met alle genoemde voordelen, is voor de gemiddelde vakman voldoende aanleiding om die combinatie nader te onderzoeken. "Hard" wetenschappelijk bewijs is niet het enige wat de vakman drijft in dit veld.

## Doseringsrange niet inventief

- Sanofi-Aventis heeft daar tegenover niet gemotiveerd gesteld waarin de inventiviteit van de doseringsranges in de door haar voorgestelde conclusies zou zijn gelegen, doch slechts in zijn algemeenheid gesteld dat uit G2/08 volgt dat een doseringsrange voor een reeds bekend(e combinatie van) product(en) voor een reeds bekende indicatie nieuwheid en/of inventiviteit aan een conclusie kan verlenen.

Aldus zijn de evenbedoelde stellingen van Ratiopharm c.s. onvoldoende gemotiveerd weersproken en kan niet worden aangenomen dat de door Sanofi-Aventis voorgestelde conclusies inventiviteit ontleen aan de daarin opgenomen doseringen.

Vindplaatsen:

Rb Den Haag, 28 april 2010

(R. Kalden, G.R.B. van Peurseem, J.L. Driessen)  
RECHTBANK 'S-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 342791 / HA ZA 09-2375

Vonnis van 28 april 2010

in de zaak van

1. de rechtspersoon naar vreemd recht RATIOPHARM GmbH, gevestigd te Ulm, Duitsland,

2. de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid RATIOPHARM NEDERLAND B.V., gevestigd te Zaandam,

eiseressen in conventie, verweersters in reconventie, advocaat mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt, tegen

de rechtspersoon naar vreemd recht SANOFI-AVENTIS, gevestigd te Parijs, Frankrijk,

gedaagde in conventie, eiseres in reconventie, advocaat mr. E. Grabandt.

Partijen zullen hierna Ratiopharm c.s. en Sanofi-Aventis genoemd worden. De zaak is voor Ratiopharm c.s. behandeld door mrs. P. Burgers en R. Hermans, advocaten te Amsterdam, bijgestaan door ir. J. Mannarts, octrooigemachtigde. Voor Sanofi-Aventis is de zaak behandeld door mrs. L. Oosting en K.A.J. Bischoop, eveneens advocaten te Amsterdam, bijgestaan door drs. K.M.L. Bijvank, octrooigemachtigde.

## 1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank d.d. 9 juni 2009 houdende verlov om te dagvaarden volgens het versneld regime in octrooizaken;

- de dagvaarding d.d. 15 juni 2009;

- de akte houdende overlegging producties zijdens Ratiopharm c.s. d.d. 15 juli 2009, met producties 1 t/m 9;

- de conclusie van antwoord in conventie tevens houdende eis in reconventie d.d. 21 oktober 2009, met producties 1 t/m 20;

- de conclusie van antwoord in reconventie d.d. 13 januari 2010, met producties 10 t/m 17;

- de akte houdende overlegging aanvullende producties zijdens Ratiopharm c.s. d.d. 12 maart 2010, met producties 18 t/m 20;

- de akte houdende overlegging aanvullende producties zijdens Sanofi-Aventis, met producties 21 t/m 24;

- de e-mail namens beide partijen d.d. 10 maart 2010 inhoudende dat de proceskosten volgens art. 1019h Rv. aan iedere zijde €140.000,- bedragen;

- de gezamenlijke pleitnotities van mrs. Burgers en Hermans voor het pleidooi van 12 maart 2010;

- de gezamenlijke pleitnotities van mrs. Oosting en Bischoop voor dit pleidooi.

1.2. Vonnis is bepaald op heden.

## 2. De feiten

2.1. Sanofi-Aventis is houdster van het [Europese octrooi EP 881 901](#) voor nouvelles associations de principes actifs contenant du clopidogrel et un anti-thrombotique ("nieuwe combinaties van werkzame stoffen die clopidogrel en een antitrombosemiddel bevatten" in de niet bestreden Nederlandse vertaling). Het octrooi is verleend op 12 juni 2002 op basis van een aanvraag van 17 februari 1997, waarbij de prioriteit is ingeroepen vanaf 19 februari 1996, gebaseerd op FR 9602027. EP 901 is onder meer geldig in Nederland.

2.2. De conclusies van EP 901 zoals verleend luiden in de oorspronkelijke Franse tekst als volgt:

1. *Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs dans lequel les principes actifs sont le clopidogrel et l'aspirine les deux constituants étant présent à l'état libre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable.*

2. *Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs selon la revendication 1 en association avec au moins un excipient pharmaceutique.*

3. *Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 sous une forme administrable par voie parentérale ou par voie orale.*

4. *Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le clopidogrel et l'aspirine sont présents dans un rapport molaire aspirine/clopidogrel compris entre 2,5 et 11,5, de préférence entre 5 et 9.*

5. *Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes pour le traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associées à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto coronariens.*

6. *Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associées à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto coronariens, ledit traitement impliquant l'administration chez l'homme de 1 à 500 mg par jour de clopidogrel et de 1 à 500 mg par jour d'aspirine, les doses étant exprimées en quantité équivalente de clopidogrel et d'aspirine sous forme libre.*

7. *Utilisation selon la revendication 6, dans laquelle le traitement implique l'administration par voie parentérale et/ou orale de 50 à 100 mg de clopidogrel par jour et de 100 à 500 mg d'aspirine par jour.*

8. *Utilisation selon la revendication 6, dans laquelle le traitement implique l'administration par voie parentérale et/ou orale de 65 à 100 mg, de préférence de 65 à*

85 mg de clopidogrel par jour et de 200 à 400 mg, de préférence de 315 à 335 mg d'aspirine par jour.

2.3. In de niet bestreden Nederlandse vertaling luiden de conclusies van EP 901 zoals verleend als volgt:

1. Farmaceutisch preparaat dat een combinatie van werkzame stoffen bevat, waarbij de werkzame stoffen clopidogrel en aspirine zijn, waarbij de twee bestanddelen aanwezig zijn in vrije toestand of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout.

2. Farmaceutisch preparaat dat een combinatie van werkzame stoffen bevat volgens conclusie 1, in combinatie met ten minste één farmaceutische excipiënt.

3. Farmaceutisch preparaat volgens één der conclusies 1 of 2 in een parenteraal of oraal toe te dienen vorm.

4. Farmaceutisch preparaat volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat clopidogrel en aspirine aanwezig zijn in een molaire verhouding aspirine/clopidogrel tussen 2,5 en 11,5 bij voorkeur tussen 5 en 9.

5. Farmaceutisch preparaat volgens één der voorgaande conclusies voor de behandeling van een pathologie geïnduceerd door bloedplaatjesaggregatie waaronder stabiele of instabiele angina, aandoeningen van het cardiovasculaire en cerebrovasculaire systeem zoals tromboembolische aandoeningen geassocieerd met atherosclerose en met diabetes zoals instabiele angina, cerebrovasculair accident, restenose na angioplastiek, endarteriëctomie of plaatsing van metalen endovasculaire prothesen of tromboembolische aandoeningen geassocieerd met retrombose na trombolysen, infarct, dementie van ischemische oorsprong, perifere arteriële ziekten, hemodialyse, auriculaire fibrillaties of bij het gebruik van vaatprothesen, aorta-coronair-bypasses.

6. Gebruik van een preparaat volgens één der voorgaande conclusies voor de bereiding van een geneesmiddel bedoeld voor de behandeling van een pathologie geïnduceerd door bloedplaatjesaggregatie waaronder stabiele of instabiele angina, aandoeningen van het cardiovasculaire en cerebrovasculaire systeem zoals tromboembolische aandoeningen geassocieerd met atherosclerose en diabetes zoals instabiele angina, cerebrovasculair accident, restenose na angioplastiek, endarteriëctomie of plaatsing van metalen endovasculaire prothesen, of tromboembolische aandoeningen geassocieerd met retrombose na trombolysen, infarct, dementie van ischemische oorsprong, perifere arteriële ziekten, hemodialyse, auriculaire fibrillaties of bij het gebruik van vaatprothesen, aorta-coronairbypasses, welke behandeling de toediening bij de mens van 1 tot 500 mg per dag clopidogrel en 1 tot 500 mg per dag aspirine inhoudt, welke doses uitgedrukt zijn in equivalenten clopidogrel en aspirine in vrije vorm.

7. Gebruik volgens conclusie 6, waarbij de behandeling de parenterale en/of orale toediening van 50 tot 100 mg clopidogrel per dag en 100 tot 500 mg aspirine per dag inhoudt.

8. Gebruik volgens conclusie 6, waarbij de behandeling de parenterale en/of orale toediening van 65 tot 100 mg, bij voorkeur 65 tot 85 mg clopidogrel per dag, en 200 tot 400 mg, bij voorkeur 315 tot 335 mg aspirine per dag inhoudt.

2.4. Sanofi-Aventis wenst in Nederland gewijzigde conclusies van EP 901 te verdedigen (uiteindelijk) volgens navolgend hoofdverzoek:

1. Farmaceutisch preparaat dat een combinatie van werkzame stoffen bevat, waarbij de werkzame stoffen clopidogrel en aspirine zijn, waarbij de twee bestanddelen aanwezig zijn in vrije toestand of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, waarbij de werkzame stoffen geformuleerd zijn in doseereenheden die 0,1 tot 500 mg van de werkzame stof per doseereenheid bevatten, en waarbij de hoeveelheden clopidogrel en aspirine zijn uitgedrukt in equivalenten clopidogrel en aspirine in vrije vorm.

2. Farmaceutisch preparaat dat een combinatie van werkzame stoffen bevat volgens conclusie 1, in combinatie met ten minste één farmaceutische excipiënt.

3. Farmaceutisch preparaat volgens één der conclusies 1 of 2 in een parenteraal of oraal toe te dienen vorm.

4. Farmaceutisch preparaat volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat clopidogrel en aspirine aanwezig zijn in een molaire verhouding aspirine/clopidogrel tussen 2,5 en 11,5 bij voorkeur tussen 5 en 9.

5. Farmaceutisch preparaat volgens één der voorgaande conclusies voor de behandeling van een pathologie geïnduceerd door bloedplaatjesaggregatie waaronder stabiele of instabiele angina, aandoeningen van het cardiovasculaire en cerebrovasculaire systeem zoals tromboembolische aandoeningen geassocieerd met atherosclerose en met diabetes zoals instabiele angina, cerebrovasculair accident, restenose na angioplastiek, endarteriëctomie of plaatsing van metalen endovasculaire prothesen of tromboembolische aandoeningen geassocieerd met retrombose na trombolysen, infarct, dementie van ischemische oorsprong, perifere arteriële ziekten, hemodialyse, auriculaire fibrillaties of bij het gebruik van vaatprothesen, aorta-coronair-bypasses.

6. Gebruik van een farmaceutisch preparaat, dat een combinatie van werkzame stoffen bevat, waarbij de werkzame stoffen clopidogrel en aspirine zijn, waarbij de twee bestanddelen aanwezig zijn in vrije toestand of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, voor de bereiding van een geneesmiddel bedoeld voor de behandeling van een pathologie geïnduceerd door bloedplaatjesaggregatie waaronder stabiele of instabiele angina, aandoeningen van het cardiovasculaire en cerebrovasculaire systeem zoals tromboembolische aandoeningen geassocieerd met atherosclerose en diabetes zoals instabiele angina, cerebrovasculair accident, restenose na angioplastiek, endarteriëctomie of plaatsing van metalen endovasculaire prothesen, of tromboembolische aandoeningen geassocieerd met retrombose na trombolysen, infarct, dementie van ischemische oorsprong, perifere arteriële ziekten, hemodialyse, auriculaire fibrillaties of bij het gebruik van vaatprothesen, aorta-coronairbypasses, welke behandeling de toediening bij de mens van 1 tot 500 mg per dag clopidogrel en 1 tot 500 mg per dag aspirine inhoudt, welke doses uitgedrukt zijn in equivalenten clopidogrel en aspirine in vrije vorm.

7. Gebruik volgens conclusie 6, waarbij de behandeling de parenterale en/of orale toediening van 50 tot 100 mg clopidogrel per dag en 100 tot 500 mg aspirine per dag inhoudt.

8. Gebruik volgens conclusie 6, waarbij de behandeling en/of orale toediening van 65 tot 100 mg, bij voorkeur 65 tot 85 mg clopidogrel per dag, en 200 tot 400 mg, bij voorkeur 315 tot 335 mg aspirine per dag inhoudt.

2.5. Subsidiar verdedigt Sanofi-Aventis in Nederland de geldigheid van de conclusies volgens haar hulpverzoek, dat als volgt luidt:

1. Gebruik van een farmaceutisch preparaat, dat een combinatie van werkzame stoffen bevat, waarbij de werkzame stoffen clopidogrel en aspirine zijn, waarbij de twee bestanddelen aanwezig zijn in vrije toestand of in de vorm van een farmaceutisch aanvaardbaar zout, voor de bereiding van een geneesmiddel bedoeld voor de behandeling van een pathologie geïnduceerd door bloedplaatjesaggregatie waaronder stabiele of instabiele angina, aandoeningen van het cardiovasculaire systeem zoals tromboembolische aandoeningen geassocieerd met atherosclerose en diabetes zoals instabiele angina, cerebrovasculair accident, restenose na angioplastiek, endarteriëctomie of plaatsing van metalen endovasculaire prothesen, of tromboembolische aandoeningen geassocieerd met retrombose na trombolysen, infarct, dementie van ischemische oorsprong, perifere arteriële ziekten, hemodialyse, aurriculaire fibrillaties of bij het gebruik van vaatprothesen, aorta-coronaire-bypasses, welke behandeling de toediening bij de mens van 1 tot 500 mg per dag clopidogrel en 1 tot 500 mg per dag aspirine inhoudt, welke doses uitgedrukt zijn in equivalenten clopidogrel en aspirine in vrije vorm.

2. Gebruik volgens conclusie 1, waarbij het farmaceutisch preparaat een combinatie van werkzame stoffen bevat volgens conclusie 1 in combinatie met ten minste één farmaceutische excipieënt.

3. Gebruik volgens conclusie 1 of 2 waarbij het farmaceutisch preparaat in een parenteraal of oraal in te dienen vorm is.

4. Gebruik volgens één van de voorgaande conclusies, met het kenmerk dat clopidogrel en aspirine aanwezig zijn in een molaire verhouding aspirine/clopidogrel tussen 2,5 en 11,5, bij voorkeur tussen 5 en 9.

5. Gebruik volgens één van de voorgaande conclusies, waarbij de behandeling de parenterale en/of orale toediening van 50 tot 100 mg clopidogrel per en 100 tot 500 mg aspirine per dag inhoudt.

6. Gebruik volgens één van de voorgaande conclusies, waarbij de behandeling de parenterale en/of orale toediening van 65 tot 100 mg, bij voorkeur 65 tot 85 mg clopidogrel per en 200 tot 400 mg, bij voorkeur 315 tot 335 mg aspirine per dag inhoudt.

2.6. In de evenmin bestreden Nederlandse vertaling van de beschrijving van EP 901 is in paragrafen 3-6, 8, 9, 11-14 het navolgende opgenomen (met paragraafnummers volgens de oorspronkelijke Franse tekst toegevoegd):

3. In de loop van het laatste decennium is grote belangstelling ontstaan voor de bestudering van de rol die bloedplaatjes spelen in de ontwikkeling van ziekten ge-

associeerd met atherosclerose (hartinfarct, benauwdheid, cerebrovasculair accident, perifere arteriële ziekten).

De goed vastgestelde rol van bloedplaatjes in arteriële trombose heeft het mogelijk gemaakt talrijke geneesmiddelen te ontwikkelen die de functies van bloedplaatjes remmen, en de ontdekking van de essentiële rol van ADP in het trombose-proces heeft geleid tot de ontwikkeling van ticlopidine, een krachtig anti-trombotisch middel. Dit derivaat van thieno[3,2-c]pyridine is beschreven in Frans octrooischrift 7303503. Ticlopidine remt selectief de bloedplaatjesaggregatie die wordt geïnduceerd door ADP alsook door andere agonisten, gemedieerd door ADP. (Féliste et al., *Thromb. Res.*, 1987, 48, 403-415).

4. In multicenter dubbelblinde klinische studies is ticlopidine significant effectiever gebleken dan aspirine of een placebo bij de preventie van cerebrovasculair accident bij patiënten met een hoog risico op vasculaire accidenten (Gent et al., *Lancet*, 1989, 8649, 1215-1220;

Hass et al., *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 501-507). Het is ook significant effectiever gebleken dan de placebo bij patiënten met een hoog risico op centrale en perifere vasculaire accidenten (Janzon et al., *Scand. J. Int. Med.*, 1990, 227, 301-308).

5. Hoewel momenteel bekend is dat aspirine en ticlopidine via twee verschillende werkingsmechanismen werken, hebben talrijke onderzoeken de effectiviteit van deze twee geneesmiddelen vergeleken en pas zeer onlangs hebben enkele studies gesuggereerd dat ticlopidine toegediend in combinatie met aspirine van groot belang zou kunnen zijn voor acute trombose als vervanging van de weinig effectieve huidige behandelingen bij patiënten bij wie metalen endovasculaire prothesen zijn geïmplanteerd (Van Belle et al., *Cor. Art. Dis.*, 1995, 6, 341-345).

6. Voor de combinatie van ticlopidine en aspirine worden uitsluitende rechten gevraagd in Frans octrooischrift 7512084 voor toepassing daarvan als middel tegen bloedplaatjesaggregatie met een kwalitatief en kwantitatief duidelijk beter hemodynamisch effect dan ticlopidine alleen. Deze resultaten werden verkregen met behulp van farmacologische studies die betrekking hadden op de remmende eigenschappen op bloedplaatjesaggregatie, waarbij metingen werden gedaan van bloedplaatjesaggregatie geïnduceerd door ADP of collageen. De verkregen resultaten voorspellen een therapeutisch belang van de combinatie ticlopidine aspirine bij bepaalde typen acute trombose als gevolg van met name bepaalde chirurgische ingrepen, maar zijn niet voldoende om daaruit een indicatie af te leiden voor de secundaire preventie van vasculaire accidenten in atheromateuze ziekte of bij endarteriëctomie of het plaatsen van metalen endovasculaire prothesen. (...)

8. Het plaatsen van metalen endovasculaire prothesen in de kransslagader en halsslagader kan tegenwoordig worden beschouwd als een belangrijke therapeutische vooruitgang bij de preventie en behandeling van centrale en perifere vasculaire accidenten. Deze prothesen

vertonen echter een krachtig protrombotisch effect als gevolg van hun metalen aard; het is van het grootste belang dit te voorkomen met antitrombotische middelen en hoofdzakelijk middelen tegen bloedplaatjesaggregatie.

9. Een ander thienopyridinederivaat, clopidogrel dat beschreven is in EP 099802, blijkt ook een krachtig antitrombotisch middel te zijn, dat werkt volgens een werkingsmechanisme dat identiek is aan dat van ticlopidine (Savi et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 269, 772-777; Herbert et al., *Cardiovasc. Drug Ref.*, 1993, 11, 180-198).

(...)

11. Clopidogrel is afhankelijk van de gebruikte aggregatiemiddelen bij het dier en bij de mens ongeveer 10 tot 50 maal effectiever dan ticlopidine. Bovendien heeft clopidogrel in tegenstelling tot ticlopidine een vrijwel onmiddellijke antiaggregatieactiviteit, die verschijnt binnen 15 minuten na toediening, terwijl ticlopidine om effectief te zijn een langdurige toediening van ten minste drie dagen in zeer hoge doses vereist. Bovendien kan clopidogrel in tegenstelling tot ticlopidine intraveneus worden toegediend en vertoont het langs deze weg antiaggregatie-effecten die geheel equivalent zijn aan die verkregen langs orale weg (Herbert et al., *Cardiovasc. Drug Ref.*, 1993, 11, 180-198). Dit is niet het geval bij ticlopidine, dat alleen oraal kan worden toegediend.

12. Geheel verrassend en onverwacht bleek de combinatie clopidogrel-aspirine van de uitvinding een synergistische activiteit van de twee werkzame stoffen te hebben. Dit effect blijkt bij de aggregatie van konijnenbloedplaatjes met collageen, dat als enige aggregatiemiddel kan worden gebruikt wegens zijn gelijktijdige afhankelijkheid van ADP en van het arachidonzuurmetabolisme.

13. Bovendien is een soortgelijk synergistisch effect waargenomen bij de vorming van een thrombus van arteriële oorsprong geïnduceerd door de implantatie van een trombogeen oppervlak (zijdedraad) geïmplanteerd in een catheter die de halsslagader en de halsader van het konijn verbindt.

14. De combinaties volgens de uitvinding verhogen niet het bloedingsrisico geschat op basis van verlenging van de bloedingstijd en zijn overigens weinig toxisch. Hun toxiciteit is verenigbaar met hun toepassing als geneesmiddel voor de behandeling van de bovengenoemde aandoeningen en ziekten van trombotische oorsprong.

2.7. De navolgende technische achtergrond is ontleend aan de uiteenzettingen van partijen, die op dit vlak inhoudelijk goeddeels samenvallen. Bloedplaatjes zijn restdeeltjes van cellen die in het bloed circuleren en nodig zijn voor de vorming van bloedstolsels. In een gezond bloedvat (waar de binnenste laag en het endotheel intact zijn) klonten bloedplaatjes alleen samen om een sluitende bloedprop te vormen wanneer en op plekken waar dit gewenst is, zoals bij het stoppen van een bloeding in geval van bijvoorbeeld een snee in de huid.

2.8. In beschadigde bloedvaten, bijvoorbeeld ten gevolge van atherosclerose die leidt tot beschadiging van de binnenste endotheellaag van het bloedvat, worden de onder het endotheel gelegen structuren, zoals, voor zover thans van belang, collageen, blootgesteld aan de bloedplaatjes in het bloed. De bloedplaatjes zullen zich dan gaan hechten aan het collageen (de adhesie fase). Door die hechting raken de bloedplaatjes geactiveerd. Die activering leidt tot een verhoogde aanmaak van signaalstoffen zoals adenosine di-fosfaat (ADP) en tromboxaan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). Dat leidt weer tot een activering van zogenoemde GP IIb/IIIa-receptoren in de bloedplaatjes (activatiefase). Activering van de collageenreceptor leidt ook rechteer tot activering van de GP IIb/IIIa-receptor. Door de activering van de GP IIb/IIIa-receptoren gaan deze een binding aan met zogenoemde bindingsmoleculen, met name fibrinogeen, waardoor de bloedplaatjes gaan aggregeren (samenklonten) en een bloedprop of trombus vormen waar dit niet noodzakelijk of wenselijk is (atherotrombose) en het bloedvat en de bloedcirculatie geblokkeerd kan raken (de aggregatie fase).

2.9. Er zijn verschillende bloedplaatjesaggregatiere-mers met onderling verschillende werkingsmechanismen, die ingrijpen op verschillende routes die leiden tot activatie van de GP IIb/IIIa receptoren in de bloedplaatjes, waaronder:

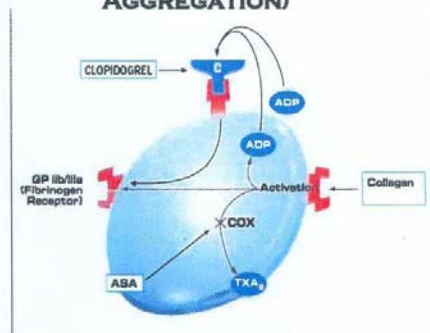
- Aspirine (hierna ook aangeduid als: ASA, de Engelse afkorting van acetylsalicylzuur (acetylsalicylic acid)) en Indobufen, zogenoemde COX-enzym-remmers, waardoor de aanmaak van tromboxaan wordt geremd;
- Ticlopidine en Clopidogrel, dat zijn ADP-receptorantagonisten, waardoor de aanmaak van ADP wordt geremd;
- Dipyradamole, een zogenoemde adenosine heropname remmer;
- Abciximab, Eptifibatide en Tirofiban, behorend tot de GP IIb/IIIa-receptor remmers;
- Cilostazol, een fosfodiësterase remmer.

2.10. ASA remt de door arachidonzuur geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie (ook wel: COX-arachidonzuurroute) en heeft geen effect op de ADP receptor.

Ticlopidine en clopidogrel remmen de door ADP geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie (ook wel: ADP-route) en hebben geen effect op het COX-enzym.

2.11. Collageen geïnduceerde aggregatie, die afhankelijk is van zowel de COX-arachidonzuurroute, als de ADP-route, is hieronder schematisch weergegeven.

### COLLAGEEN GEÏNDUCEERDE AGGREGATIE (COLLAGEN INDUCED PLATELET AGGREGATION)



COX, cyclooxygenase; ADP, adenosine diphosphate;  $\text{TxA}_2$ , thromboxane  $\text{A}_2$

2.12. Aspirine remt het COX-enzym dat betrokken is bij de omzetting van arachidonzuur in tromboxaan. Het COX-enzym is echter betrokken bij een groot aantal processen in het lichaam, waardoor ASA een aantal ongewenste, met name gastro-intestinale bijwerkingen heeft.

2.13. De vorming van een afsluitende bloedprop (trombus) die de toevoer van bloed via het bloedvat blokkeert kan atherotrombotische complicaties veroorzaken, zoals hartinfarct, herseninfarct en perifeer arterieel vaatlijden (etalagebenen).

2.14. Ticlopidine, clopidogrel en ASA verlengen de bloedingstijd. Dat is de tijd die verstrijkt tot een te weggebrachte bloeding stopt. Onder bloedingsrisico wordt verstaan de kans dat een bloeding optreedt (als gevolg van externe factoren zoals stoten, of spontaan).

2.15. Op de prioriteitsdatum was clopidogrel niet op de markt beschikbaar en liep een klinisch onderzoek waarin een vergelijking werd gemaakt tussen de behandeling met clopidogrel en aspirine als monotherapie, dat wil zeggen niet in combinatie met elkaar, maar als alternatief voor elkaar. Vanaf 15 juli 1998 is clopidogrel als geneesmiddel goedgekeurd en op de markt gebracht als alternatief voor aspirine (als bloedplaatjesaggregatiemmer).

2.16. Indien bij toediening van een combinatie van werkzame stoffen een synergetisch effect optreedt – dat wil zeggen dat de effecten van de combinatie groter zijn dan de optelsom van de effecten van de afzonderlijke bestanddelen – kan voor het bereiken van hetzelfde therapeutisch effect worden volstaan met lagere doseringen. De kans op het optreden van bijwerkingen en de bijwerkingen zelf zullen daardoor in de regel eveneens afnemen. Van een additief effect wordt gesproken als de effecten van de combinatie gelijk zijn aan de optelsom van de effecten (en bijwerkingen) bij afzonderlijke toepassing van de middelen.

2.17. Het Amerikaanse octrooi US 4,080,447 gepubliceerd op 21 maart 1987 (hierna: US 447) correspondeert één op één met de in paragraaf 6 van de beschrijving van EP 901 genoemde Franse octrooiaanvraag 7512084 (vgl. 2.6) die heeft geleid tot het Franse octrooi 2 307 538. Partijen hebben zich in hun debat in deze zaak geconcentreerd op US 447, waar de rechtbank zich bij aansluit. De beschrijving van US 447

bevat onder meer de navolgende passages en tabellen (achtereenvolgens kolom 1, r. 25-42; kolom 2, r. 57-58; kolom 3, r. 21 t/m 31; tabel II in kolommen 3 en 4; tabel III in kolommen 5 en 6; kolom 5, r. 51 – kolom 6, r. 15):

*Ticlopidine, and its pharmacologically acceptable salts, have pharmacologically useful inhibiting properties on blood plate aggregation.*

*Acetylsalicylic acid and its non-toxic salts have long been known for their antalgic, anti-inflammatory and antithermic pharmacological properties. Recently, it was found that aspirin is capable of modifying blood plate aggregation by inhibiting same, preventing the formation of blood-plate aggregates which are responsible for arterial thromboses.*

*According to the invention, it has now been found that, in the presence of acetylsalicylic acid, ticlopidine has a markedly superior hemodynamic activity, both qualitatively and quantitatively.*

*This action is apparent from the results of the pharmacological and clinical investigation reported below together with the toxicological investigation.*

## 2. Results

### 2.1 Collagen-induced aggregation (...)

### 2.2. A.D.P.-induced aggregation ( $\Delta\text{DOmax} = \text{maximum aggregation}$ )

*The same experimental procedure is used, (...)*

*The results obtained are given in Table II. It is apparent from said results that, whatever method is used for the determination of blood-plate aggregation (with A.D.P. or with collagen), the composition of this invention exhibits potentiated inhibiting properties on blood plate aggregation, with respect to its individual components; at the dosages used in the above tests, the synergy is predominantly apparent from the extension of the antiaggregation effects: the anti-aggregation effects are superior to the sum of the activity inherent to ticlopidine and of that inherent to aspirin.*

TABLE II

Treatment	Before treatment $\Delta\text{DOmax}$ (control)	After treatment							
		1 hour		2 hours		3 hours		4 hours	
		$\Delta\text{DOmax}$	I%	$\Delta\text{DOmax}$	I%	$\Delta\text{DOmax}$	I%	$\Delta\text{DOmax}$	I%
Ticlopidine	0.165	0.115	30.3	0.080	51.5	0.090	45.5	0.120	27.3
Aspirin	0.185	0.180	2.7	0.190	-2.7	0.178	3.8	0.183	1.1
Ticlopidine + Aspirin	0.170	0.070	58.8	0.060	64.7	0.065	61.8	0.080	52.9

[I% = percent inhibition, zoals vermeld onder Table I-rb]

## III CLINICAL TESTS

(...)

TABLE III

Subject	Determination Time	Percent aggregation								
		Test with A.D.P.					Test with collagen			
		0.5 $\mu\text{M}$	1 $\mu\text{M}$	2 $\mu\text{M}$	5 $\mu\text{M}$	10 $\mu\text{M}$	$\theta_1$	$\theta_2$	$\lambda$	
Mr. Pierre D..	Time 0	20	70	80	83	81	1.2	1.9		68
	+ 7 days	28	54	69	74	78	1.8	3.3		60
Mr. Jean R..	+ 14 days	10	21	33	50	53	no aggregation			
	Time 0	12	31	46	70	74	1.4	2.1		61
Mr. Jean R..	+ 7 days	14	24	30	49	60	1.4	2.1		58
	+ 14 days	8	15	20	36	44	no aggregation			

*The following facts are apparent from the above results: Mr. Pierre D . . . who was administered, during the first week, aspirin only and, during the second*

week, the composition of this invention [een combinatie van ticlopidine en ASA – rb]:

- is sparingly receptive to the inhibiting activity of aspirin, because the test results show there is practically no significant variation of ADP-induced aggregation and there is moderate inhibition of collagen-induced aggregation, relating to the aggregation kinetics,

- is highly receptive to the inhibiting activity of the composition of this invention which has a clear effect on ADP-induced aggregation and which produces a collapse of collagen-induced aggregation.

Mr. Jean R . . . who was administered, during the first week, ticlopidine only and, during the second week, the composition of this invention:

- is sparingly receptive to the inhibiting activity of ticlopidine, said inhibiting being moderately significant on ADP induced aggregation and nil in the test with collagen,

- is receptive to the inhibiting activity of the composition of this invention, said activity being much higher in the case of ADP and resulting in total inhibition of the collagen-induced aggregation test.

#### IV THERAPEUTICAL APPLICATIONS

In view of its outstanding inhibiting activity on blood plate aggregation, the composition of this invention is applicable to all diseases which produce a pathological modification of blood plate aggregation, such as thrombo-embolic diseases, for example. Therefore, the composition of this invention may be used both preventively and curatively.

2.18. De samenvatting van de publicatie getiteld Clopidogrel, A Novel Antiplatelet and Anti-thrombotic Agent in Cardiovascular Drug Review, aflevering 11, No 2, pp 180-198, 1993, van J.M. Herbert e.a. (hierna: Herbert) luidt als volgt:

Clopidogrel is a novel ADP-selective antiaggregating agent. This effect, which is several times greater than that of its parent compound ticlopidine, has been seen in various experimental animal species as well as healthy volunteers and more recently in atherosclerotic patients.

It is apparently due to the same mechanism of action (...) Clopidogrel seems to be better tolerated than ticlopidine, and, on the basis of the activity/toxicity ratio observed, appears to be a promising compound for evaluation in atherosclerotic cardiovascular and cerebrovascular diseases. The outcome of clinical trials in progress could provide definite evidence of clopidogrel's efficacy.

2.19. In *Thrombosis and Haemostasis*, Journal of the International Society on Thrombosis and Haemostasis aflevering 65 (6) van 5 juni 1991, zijn samenvattingen, daarin aangeduid met poster presentations, opgenomen van presentaties gehouden op het XIIIe Congres van genoemde vereniging, dat plaatsvond in Amsterdam van 30 juni tot 5 juli 1991. Onder nummer 2130 is opgenomen de poster presentation met de titel *Tolerance Of Coadministration Of 1 G Dose Of Acetylsalicylic Acid At The Pharmacological Steady State Of Treat-*

*ment With A Daily Dose Of 75 Mg Of The Thienopyridine Clopidogrel* van C. Gachet e.a. (hierna: Gachet). Daarin is onder meer het navolgende vermeld:

*Its [aspirin - rb] administration is counter indicated in patients regularly taking ticlopidine to prevent recurrence of thromboembolic disorders. Clopidogrel (...) inhibits strongly and specifically the first wave of ADP induced platelet aggregation in a dose dependent manner.*

*It also prolongs bleeding time. We designed a clinical trial in 12 human healthy volunteers in order to assess the bleeding risk of aspirin co-medication (single dose) taken while at the steady state of antiplatelet activity under clopidogrel treatment. (...) Bleeding time was prolonged in all cases from less than 8 min to more than 20 min at steady state treatment.*

*In aspirin treated subjects, recovery of a normal bleeding time was slower. Concerning the bleeding tendency, no critical difference was observed between the aspirin treated group and the placebo group.*

2.20. In hetzelfde tijdschrift, aflevering 65 (5) 504-510 (1991) is een publicatie verschenen van R. De Caterina e.a. met de titel: *Benefit/Risk Profile Of Combined Antiplatelet Therapy With Ticlopidine And Aspirin* (hierna: De Caterina). De summary daarvan is ook gepubliceerd als poster nummer 2132 in dezelfde aflevering als waarin de poster van Gachet is verschenen. In de De Caterina publicatie is onder meer het navolgende opgenomen:

*The marked prolongation of bleeding time induced by the simultaneous administration of the two drugs has been considered a caveat to the use of this regimen. However, a marked prolongation of bleeding time can also be seen as a marker of a more intense inhibition of platelet function. Such intense inhibition is currently the goal of a number of therapeutic approaches under study or development for possible use in selected clinical situations. (...)*

*On the other hand both T [ticlopidine – rb] and ASA increase bleeding time and a much larger increase in this parameter has been reported with the combined use of the two drugs.*

*On this basis, patients in Europe, where T is marketed, are warned to avoid the combination with non-steroidal antiinflammatory agents, sharing with aspirin a similar mechanism of action on platelets.*

*There are several possible considerations against such a "simplistic" approach to discard, on this basis, a possibly useful drug combination:*

1. *The drug effect on bleeding time may not be just a "feared side effect", but an integral part of the mechanism of action against thrombosis. It may not be a simple coincidence that all known proven antiplatelet medications (...) do prolong bleeding time. (...)*

*Therefore an extensive study of ASA + T combination is necessary to fully appreciate its benefit/risk profile. (...)*

*Considering the relatively minor additive effect on platelet aggregation of the combined treatment as compared to single-drug treatment, and the much greater effect on bleeding, an interesting conclusion is*

that platelet aggregation and bleeding time tests are affected very differently by pharmacological treatments such as those tested in the present study. Although the bleeding time prolongation is generally interpreted as the "bad" counterpart of the alleged increased antiplatelet efficacy of the combination treatment, this can be viewed – as explained before – as a mere reflection of the greater suppression of platelet function achieved. Whether this can be translated into a clinical benefit or into an unbearable risk for hemorrhages can be only resolved in appropriately conducted clinical trials. Our study simply establishes the possible rationale for such a trial. At this stage one might only speculate on the existence of situations in which combination of T and ASA could be proposed. The sudden exposure of sub-endothelial collagen which occurs, for example, in the setting of coronary balloon angioplasty, can be probably viewed as such a situation. In the critical initial hours after the procedure adhesion and aggregation of platelets is thought to contribute, by the release of platelet mitogens, such as platelet-derived growth factor, elicited by strong platelet stimuli, to the myointimal proliferation which is the main pathological component of coronary restenosis. Here the effect of T + ASA combination on high-dose collagen induced aggregation, combination performed by the transient superimposition of ASA over a chronic T treatment, probably outweighs the hemorrhagic risk accompanying this as well as other novel pharmacological approaches to drastic inhibition of platelet function. Such hypotheses would require, at this stage, a clinical confirmation.

2.21. In het artikel getiteld *Bleeding time and antiplatelet agents in normal volunteers* van E.M. Pogliani et al. (Int. J. Clin. Lab. Res. 22:58-61, 1992; hierna: Pogliani) is onder meer te lezen:

*This cross-over trial confirmed that prolongation of bleeding time is a common side effect of the antiaggregating drugs used in clinical practice for the prevention of arterial thromboembolic disease. (...)*

*In our study ASA and indobufen showed a similar effect on bleeding time, which rose significantly over the first 24h of treatment of both drugs. (...) bleeding time returned to normal 24 h after the suspension of indobufen, and more slowly after the end of both ASA treatments. (...) it seems possible that ASA exerts a higher degree of inhibition on platelets than bleeding time.*

2.22. In het tijdschrift *Cardiovascular & Renal* uit 1995 is een artikel opgenomen getiteld *Clopidogrel: a novel antiplatelet drug for prevention and treatment of thrombotic disorders* van G. Feuerstein e.a. (hierna: Feuerstein). In de laatste twee paragrafen van de introductie is het navolgende vermeld:

*Clopidogrel, a novel ADP-receptor antagonist that inhibits platelet aggregation, is likely to become the next anti-thrombotic drug approved for primary and secondary prevention of arterial thrombotic disorders which lead to myocardial ischaemic events, strokes and cardiovascular death.*

*Clopidogrel appears to share, in principle, all of the pharmacological actions of ticlopidine with respect to inhibition of platelet aggregation, but also provides several additional clinical benefits which are outlined in this review.*

De samenvatting van het artikel luidt als volgt:

*The apparent mechanism of action and efficacy of clopidogrel as an anti-platelet agent are virtually similar to that of ticlopidine. Clopidogrel is about six-fold more potent than ticlopidine and, so far, no severe adverse haematological reactions have been reported (in contrast to ticlopidine). The interaction of clopidogrel with the new class of anti-platelet agents (especially versus non-peptide, orally active GP IIb/IIIa antagonists) remains to be established.*

2.23. In het *Supplement to Journal of the American College of Cardiology* van februari 1996, met daarop een stempel van de *American College of Cardiology* met datumvermelding 5-FEB-1996 en met een stempel 07FEB96, is onder nummer 991-45 een samenvatting opgenomen van een presentatie gehouden op de *45th Annual Scientific Session* te Orlando, Florida op 24-27 maart 1996. De presentatie is getiteld *Clopidogrel Is More Effective Than Aspirine In Inhibiting Acute Stent Thrombosis* en is van R. Makker en anderen, waaronder J.M. Herbert, een van de uitvinders van EP 901 (hierna aangeduid als Makkar of Makkarposter).

Daarin is onder meer opgenomen:

*Clopidogrel is a ticlopidine analogue with the potential advantages of intravenous administration and rapid antiplatelet activity. We compared the effects of intravenous bolus infusion of clopidogrel (C) with aspirin (A) on acute stent thrombosis (ST) in an ex-vivo carotid arteriovenous shunt thrombosis model. (...) ST was quantified as thrombus weight (TW) in mgs. Bleeding time (BT, seconds), collagen-induced platelet aggregation, (...) were also measured.*

mg/kg	Con	A 10	C 2.5	C 5	C 10	C+A 2.5+10	C+A 5+10
TW	24 ± 2	17 ± 3	21 ± 3	12 ± 2*	4 ± 2**	2 ± 1**	1 ± 1**
BT	100 ± 18	135 ± 75	165 ± 15	175 ± 12*	282 ± 68**	270 ± 56**	360 ± 90**
N	9	5	4	12	10	4	7

Data are mean ± SEM. \*p < 0.05 vs control (Con); \*\*p < 0.01 vs aspirin.

*Clopidogrel had no significant effect on collagen-induced platelet aggregation, (...).*

*Conclusion: 1. Clopidogrel produced a dose-dependent inhibition of acute stent thrombosis under high shear stress conditions in this model 2. The antithrombotic effects of clopidogrel were 4-fold greater than aspirin. 3. Lower doses of clopidogrel were effective in presence of aspirin suggesting clopidogrel and aspirin may have synergistic effects in prevention of acute stent thrombosis.*

2.24. In de Rote Liste 1996 (hierna: Rote Liste) is bij het geneesmiddel Ticlopidin-HCl onder meer vermeld: *Wechselw.: Begleitbehandl. mit anderen die Blutungsneigung fördernden Medikamenten (z.B. (...) Acetylsalicylsäure (...)) vermeiden.*

2.25. In het tijdschrift *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* van de *American Heart Association*, volume 6, no 3, May/June 1986, is een artikel opgenomen van L. Badimon at al. getiteld: *Influence of*

*Arterial Damage and Wall Shear Rate of Platelet Deposition, Ex Vivo Study in a Swine Model.* Dat artikel (hierna: Badimon) bevat de volgende passages:

*To study the influence of blood flow on platelet interaction with selected biological surfaces, we have developed an ex vivo perfusion chamber system. (...)*

*This experimental model, which simulates rheological conditions in defined areas of the vasculature, may be of importance in evaluation the potency of various anti-thrombotic agents and platelet-inhibitory drugs.*

2.26. In het tijdschrift *American Heart Journal*, vol 135, no 5, pp. 132-145, May 1998 (na de prioriteitsdatum), is een publicatie te vinden van S.R. Hansen et al. getiteld *Blood flow and antithrombotic effects* (hierna: Hansen), waarin *flow models that are well characterized and used in many laboratories* zijn onderzocht, met daarin in de inleiding en de conclusie achtereenvolgens de volgende passages:

*Such perfusion chambers, which have been used in vitro, ex vivo and in vivo by insertion into arteriovenous shunts in various animal species, have allowed reproducible testing of both conventional and experimental agents. (...) In general, results obtained with many of these models have predicted antithrombotic efficacy in human beings when comparisons were possible. Therefore, shear-dependent models of experimental thrombosis are routinely used in the evaluation of antithrombotic pharmacologic agents, both preclinically and clinically.*

*(...) it is generally accepted that information obtained through many years of investigation with these devices [flow dependent models of thrombus formation – rb] has provided new and important knowledge regarding mechanisms of thrombus formation and the effects of conventional and experimental antithrombotic therapies. These devices have proven to be powerful tools for drug discovery and development as well. In most instances, the results obtained from different models have been concordant under conditions of comparable blood flow and thrombogenic stimulus, thereby reinforcing the generality of the findings.*

2.27. Naar aanleiding van het onderzoek waarvan de resultaten zijn gepubliceerd in de Makkar-poster, is nader onderzoek gedaan zoals beschreven in het artikel *Effects of clopidogrel, aspirin and combined therapy in a porcine ex vivo model of high-shear induced stent thrombosis*, gepubliceerd in het tijdschrift *European Heart Journal*, (1998) 19, 1538-1546 (hierna: Makkar 1998, ook na de prioriteitsdatum). Over de gebruikte onderzoeksmethode wordt onder meer het volgende gezegd:

*The Badimon chamber used in this study has been extensively characterized to study the mechanisms of experimental thrombosis. (...) Although the relevance of this model to clinical stent thrombosis remains to be defined, its simplicity, reproducibility and capacity to enable a study of multiple stents and drugs types in the same experiment make it attractive when examining the mechanisms of stent thrombosis and the effects of various antiplatelet agents.*

2.28. Clopidogrel wordt door Sanofi-Aventis in Europa verhandeld in een 75 mg formulering onder de naam Plavix. Clopidogrel remt de aggregatie van bloedplaatjes. Blijkens de samenvatting van productkenmerken van Plavix is clopidogrel geïndiceerd voor de preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten die lijden aan myocardiaal infarct, ischemische beroerte of perifere arteriële aandoeningen, of voor patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom. In het laatste geval is gecombineerde inname met ASA geïndiceerd.

2.29. Ratiopharm GmbH is verantwoordelijk voor de ontwikkeling, vervaardiging en levering van geneesmiddelen binnen de Ratiopharm-groep. Ratiopharm Nederland B.V. is verantwoordelijk voor de verhandeling van geneesmiddelen in Nederland. Ratiopharm c.s. brengen een generiek farmaceutisch product op de markt met clopidogrel in een hoeveelheid van 75 mg als enig werkzaam bestanddeel.

2.30. In de samenvatting van de productkenmerken van Clopidogrel ratiopharm GmbH 75 mg (SmPC-tekst) is onder '4.1 Therapeutische indicaties' het volgende vermeld:

Clopidogrel is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van atherotrombotische complicaties bij:

- Patiënten na een doorgemaakt myocardinfarct (van enkele dagen tot minder dan 35 dagen), na een doorgemaakt ischemisch cerebrovasculair accident (van 7 dagen tot minder dan 6 maanden) of die lijden aan een vastgestelde perifere arteriële aandoening.
- Patiënten die lijden aan acuut coronair syndroom:
  - acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf, met inbegrip van patiënten bij wie een stent is geplaatst na een percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA).
  - acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging in combinatie met ASA bij medisch behandelde patiënten die geschikt zijn voor trombolytische therapie.

2.31. Het Landgericht Düsseldorf heeft bij vonnis van 8 oktober 2009 de door Sanofi-Aventis gevraagde *einstweilige Verfügung* afgewezen omdat naar het oordeel van die rechtbank de geldigheid van (het Duitse deel van) EP 901 onvoldoende aannemelijk was gemaakt.

### 3. De vorderingen in conventie en in reconventie

3.1. Ratiopharm c.s. vorderen in conventie – onder de voorwaarde dat de hoofdzaak om welke reden dan ook vertraging zou oplopen – een aan Sanofi-Aventis op te leggen provisioneel bevel voor de duur van de procedure enige (gelet op paragraaf 43 van de dagvaarding is kennelijk bedoeld: generlei) gerechtelijke actie te ondernemen op basis van EP 901, zulks op straffe van een dwangsom. In de hoofdzaak vorderen Ratiopharm c.s. primair de vernietiging van het Nederlandse deel van EP 901 en subsidiair een verklaring voor recht dat Ratiopharm c.s. geen directe of indirecte inbreuk maken op EP 901. In beide gevallen vorderen Ratiopharm c.s. tevens veroordeling van Sanofi-Aventis in de proceskosten ex art.1019h Rv. en uitvoerbaar bij voorraad verklaring voor zover mogelijk.

3.2. Ratiopharm c.s. leggen aan hun vorderingen ten grondslag dat het op de prioriteitsdatum voor de hand lag dat de combinatie van clopidogrel en ASA tot een geschikt farmaceutisch product voor de behandeling van bloedplaatjesaggregatie-gerelateerde aandoeningen zou leiden, alsmede dat die combinatie gunstige effecten zou hebben. Het standpunt dat conclusies 1 en 5 niet nieuw zijn, zoals aanvankelijk aangevoerd, hebben Ratiopharm c.s. niet gehandhaafd met het oog op het

feit dat Sanofi-Aventis uitsluitend de geldigheid van de conclusies conform haar hoofdverzoek (en subsidiair haar hulpverzoek) heeft verdedigd.

Subsidiair voeren Ratiopharm c.s. aan dat de conclusies van EP 901 uitsluitend een samenstelling van een enkele doseringseenheid die zowel clopidogrel als ASA bevat onder bescherming stellen, waarop Ratiopharm c.s. geen inbreuk maken.

3.3. Sanofi-Aventis heeft in reconventie een inbreukverbod versterkt met een dwangsom gevorderd, alsmede diverse nevenvoorzieningen (opgave afnemers, geleverde aantallen en genoten winst, recall en rectificatie) eveneens versterkt met een dwangsom en voorts veroordeling van Ratiopharm c.s. tot vergoeding van de door Sanofi-Aventis geleden schade en/of winstafdracht, beide op te maken bij staat, en de volledige proceskosten van Sanofi-Aventis uit hoofde van art.1019h Rv.

3.4. Sanofi-Aventis legt aan haar reconventionele vorderingen ten grondslag dat Ratiopharm c.s. inbreuk maken op EP 901, direct dan wel indirect en al dan niet bij wege van equivalentie.

3.5. Partijen hebben de vorderingen over en weer bestreden. Op de stellingen van partijen zal hierna – voor zover van belang – worden ingegaan.

#### **4. De beoordeling in conventie**

4.1. De rechtbank is van oordeel dat EP 901 nietig is wegens gebrek aan inventiviteit.

De redenen daarvoor worden hierna uiteengezet.

4.2. US 447 (zie 2.17) leert de gemiddelde vakman dat de combinatie van ticlopidine en ASA gunstige – dat wil in dit verband zeggen: synergetische – effecten heeft op de remming van bloedplaatjesaggregatie. De gemiddelde vakman zou dat niet alleen afleiden uit hetgeen daarover in de beschrijving is opgemerkt, maar hij zou dat ook afleiden uit tabel II en met name ook tabel III, waarin hij bevestiging vindt van het in de beschrijving gestelde synergetische effect. Uit tabel II is duidelijk dat de combinatie van ticlopidine en ASA (onderste regel) steeds een hoger percentage remming (I%) oplevert dan de optelsom van de percentages remming bij afzonderlijke toediening (eerste en tweede regel). Uit tabel III is duidelijk te zien dat in de collageentest (rechter drie kolommen) het percentage aggregatie bij afzonderlijke toediening van ASA (bij Mr Pierre) en ticlopidine (bij Mr Jean) afneemt met respectievelijk 8% (van 68% naar 60%) en 3% (van 61% naar 58%), terwijl additionele toediening van respectievelijk ticlopidine (bij Mr Pierre) en ASA (bij Mr. Jean) het aggregatiepercentage terugbrengt naar nul.

4.3. In 1993 en 1995 verschijnen publicaties van Herbert (zie 2.18) respectievelijk Feuerstein (zie 2.22) waarin zij melding maken van de nieuwe ADP-receptor antagonist clopidogrel.

Op grond van die publicaties, die dateren van ruim voor de prioriteitsdatum, is het de gemiddelde vakman bekend dat clopidogrel en ticlopidine beide thieno [2,3-c] pyridinederivaten zijn met een zelfde werkingsmechanisme, te weten neutralisering van de ADPreceptor, leidend tot een vermindering van bloedplaatjesaggrega-

tie. Voorts wordt daarin beschreven dat clopidogrel in preklinische studies sneller en krachtiger werkt dan ticlopidine en dat clopidogrel – anders dan ticlopidine – ook intraveneus kan worden toegediend en voorts beter lijkt te worden getolereerd.

4.4. Gelet op alleen al die voordelen van clopidogrel boven ticlopidine is de gemiddelde vakman ten tijde van de prioriteitsdatum naar het oordeel van de rechtbank gemotiveerd de gecombineerde werking van clopidogrel en ASA te onderzoeken. Gezien de structurele verwantschap tussen clopidogrel en ticlopidine en het feit dat zij een identiek werkingsmechanisme hebben, zou de gemiddelde vakman van een dergelijke gecombineerde toepassing minstens hetzelfde synergetisch effect verwachten als het synergetisch effect dat zich voordoet bij gecombineerde toepassing van ticlopidine met ASA. Een combinatie van clopidogrel met ASA zou bovendien als gevolg van de voordelen van clopidogrel boven ticlopidine een nog betere – dat wil zeggen snellere en krachtiger – werking kunnen hebben dan de reeds bekende combinatie van ticlopidine met ASA, en voorts het voordeel hebben van intraveneuze toediening en ook nog eens beter worden getolereerd. Het combineren van clopidogrel met ASA lag daarom voor de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum voor de hand. In andere woorden: Als US 447 als meest nabijgelegen stand van de techniek wordt

beschouwd (waar partijen in deze procedure *impliciet* van uit lijken te gaan) en de vakman op zoek gaat naar een alternatief daarvoor, dan dringt combinatie met Herbert (zie 2.18) en Feuerstein (zie 2.22) zich zozeer op – gegeven de voordelen van clopidogrel boven ticlopidine en hun verwantschap – dat deze ook gemaakt zou worden. Wordt deze combinatie eenmaal gemaakt, dan is niet werkelijk in geschil dat men dan komt tot hetgeen in EP 901 wordt geclaimd, waarvoor derhalve ambachtelijke arbeid volstaat en geen inventief werk nodig is. Mocht daar al ruimte voor twijfel zijn – die de rechtbank niet ziet – dan wordt die weggenomen door de Makkar-poster, (zie 2.23, zoals hierna in 4.13 e.v. wordt verduidelijkt).

4.5. Sanofi-Aventis heeft daar tegenin gebracht dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum hetgeen in de beschrijving van US 447 over synergie is vermeld terzijde zou laten, omdat hij uit de tabellen zou begrijpen dat het gestelde synergetisch effect onvoldoende onderbouwd was. Daarin zou de gemiddelde vakman bevestigd worden door latere publicaties op het gebied van bloedplaatjesaggregatie, zoals de publicatie van Van Belle genoemd in paragraaf 5 van de beschrijving van EP 901 (zie 2.6), die hem zouden leren dat de combinatie ticlopidine en ASA geen synergetische activiteit op aggregatieremming toont, maar slechts een additief effect. De gemiddelde vakman zou geen aanleiding zien de werkzaamheid van de combinatie van clopidogrel met ASA te onderzoeken, aldus Sanofi-Aventis.

4.6. Dit standpunt is naar het oordeel van de rechtbank niet verenigbaar met hetgeen door de aanvrager van EP 901 zelf in paragrafen 5 en 6 van de beschrijving van het octrooi (zie 2.6) is opgenomen en wordt dan ook

**verworpen.** In paragraaf 5 wordt onder verwijzing naar een publicatie van Van Belle opgemerkt dat ‘zeer onlangs enkele studies [hebben] gesuggereerd dat ticlopidine toegediend in combinatie met ASA van groot belang zou kunnen zijn voor acute trombose’. In paragraaf 6 wordt onder verwijzing naar de Franse octrooiaanvraag 7512084 (waarvan als gezegd de corresponderende Amerikaanse aanvraag heeft geleid tot US 447) gesteld dat de verkregen resultaten van metingen van bloedplaatjesaggregatie geïnduceerd door ADP of collageen, een therapeutisch belang voorspellen van de combinatie ticlopidine en ASA bij bepaalde typen acute trombose als gevolg van met name bepaalde chirurgische ingrepen. Daaruit volgt dat de gemiddelde vakman ook op de prioriteitsdatum wel gelijk belang hechtte aan hetgeen in US 447 is vermeld en dat de resultaten van het onderzoek van Van Belle werden beschouwd als in lijn met de resultaten uit US 447 en niet, zoals door Sanofi-Aventis gesuggereerd, afwijkend daarvan. De vermelding in paragraaf 6 van EP 901, dat de verkregen resultaten genoemd in US 447 niet voldoende zijn om daaruit een indicatie af te leiden voor de secundaire preventie van vasculaire accidenten, is naar het oordeel van de rechtbank uit US 447 niet af te leiden. Dat zou volgens de rechtbank ook niet zo door de gemiddelde vakman worden gezien, getuigd op de expliciete vermelding in US 447 dat *the composition of this invention may be used both preventively and curatively* (pagina 6, regels 14-15).

4.7. Niet als juist kan worden aanvaard het standpunt van Sanofi-Aventis dat paragrafen 5 en 6 van de beschrijving niet op één lijn gesteld zouden kunnen worden met de stand der techniek op de prioriteitsdatum, omdat de inleidende passages van de beschrijving – anders dan gebruikelijk – uitsluitend de inventieve gedachten van de uitvinder zouden beschrijven.

Dat standpunt is in tegenspraak met de beschrijving van EP 901 zelf. Daarin worden vanaf paragraaf 3 in algemene bewoordingen en met verwijzing naar diverse wetenschappelijke publicaties en octrooiaanvragen van derden, de resultaten van diverse onderzoeken naar bloedplaatjesaggregatie beschreven, waarna pas vanaf paragraaf 12 de uitvinding wordt besproken. Aldus kunnen paragrafen 3 t/m 11 van de beschrijving niet anders worden begrepen dan als een weergave van datgene wat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum aan de stand van de techniek zou ontleenen.

4.8. Evenmin kan als juist worden aanvaard de stelling van Sanofi-Aventis dat de gemiddelde vakman de conclusie in US 447 dat een synergetische activiteit is waargenomen bij gecombineerde toediening van ticlopidine en ASA als ongefundeerd zou aanmerken en dus terzijde zou schuiven, omdat dit niet uit de tabellen zou kunnen worden afgeleid. Juist is dat uit tabel I geen conclusies kunnen worden getrokken over het al dan niet optreden van synergie ten gevolge van de zeer hoge dosering. Tabel II, die betrekking heeft op ADP geïnduceerde aggregatie, en tabel III waarin de resultaten zijn opgenomen van klinische testen met zowel ADP als collageen geïnduceerde aggregatie, bevatten echter wél een duidelijke aanwijzing dat synergetische

activiteit optreedt bij gecombineerd gebruik van ticlopidine en ASA.

4.9. Sanofi-Aventis heeft verder nog gesteld dat aan tabel III het bezwaar kleeft dat niet allebei de onderzochte personen (Pierre en Jean) alleen ASA én alleen ticlopidine hebben gekregen en daarnaast een combinatie van die twee. Om die reden zou de gemiddelde vakman volgens Sanofi-Aventis aan de resultaten geen conclusie kunnen verbinden ten aanzien van het al dan niet bestaan van synergie. De rechtbank is van oordeel dat dit methodischwetenschappelijke bezwaar er niet aan in de weg staat dat de gemiddelde vakman uit de gepubliceerde resultaten het bestaan van een mogelijk synergetisch effect zou afleiden en daarin door de beschrijving bovendien wordt bevestigd. De mogelijkheid dat een synergetisch effect aanwezig is, met alle genoemde voordelen, is voor de gemiddelde vakman voldoende aanleiding om die combinatie nader te onderzoeken. "Hard" wetenschappelijk bewijs is niet het enige wat de vakman drijft in dit veld.

4.10. Op de prioriteitsdatum werd algemeen aangenomen dat een synergetische activiteit tussen een ADP receptor remmer zoals ticlopidine en een COX-enzymremmer zoals ASA alleen kan worden aangetoond in een collageen geïnduceerde aggregatietest, zo voert Sanofi-Aventis verder aan. Die aggregatie is afhankelijk van zowel ADP als van COX-enzym (actief bij de omzetting van arachidonzuur in tromboxaan) en de gemiddelde vakman zou daarom uit tabel II geen conclusie met betrekking tot synergie trekken. Die stelling wordt eveneens gepasseerd. Vast staat immers dat op de prioriteitsdatum nog zeer weinig bekend was over de wisselwerking tussen de verschillende bloedplaatjesaggregatieremmers. De enkele omstandigheid dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum de onmiskenbaar uit tabel II blijvende synergetische activiteit tussen ticlopidine en ASA niet zou kunnen verklaren met de hem beschikbare kennis over de werkingmechanismen van bloedplaatjesaggregatie en de remming ervan, zou hem er niet van weerhouden nader onderzoek te doen naar de mogelijkheid dat deze – voor hem onverklaarbare maar ontegenzeggelijk voordelige – synergie zich mogelijk ook zou voordoen bij de combinatie van clopidogrel en ASA. De gemiddelde vakman die zoekt naar een effectieve aggregatieremmer laat zich in dit veld ook of juist leiden door veelbelovende resultaten en laat zich niet zonder meer daarvan afhouden door de (on)verklaarbaarheid van de oorzaken ervan. Terzijde zij opgemerkt dat door prof. Büller, partij-deskundige aan de zijde van Sanofi-Aventis, ter zitting desgevraagd is verklaard dat de oorzaak van het hierbedoelde synergetische effect tot op de dag van vandaag "een groot raadsel" blijft.

4.11. Sanofi-Aventis heeft er verder op gewezen dat de gemiddelde vakman op de prioriteitsdatum wist dat de combinatie ticlopidine en aspirine een synergetisch verhoogde bloedingstijd vertoonde in die mate dat deze combinatie expliciet gecontra-indiceerd was, zoals onder meer blijkt uit Gachet (zie 2.19), de Rote Liste (zie 2.24) en De Caterina (zie 2.20).

De gemiddelde vakman zou daarom – gelet op het overeenkomsten tussen ticlopidine en clopidogrel – van de combinatie clopidogrel en ASA hetzelfde (per saldo nadelige) effect verwachten en daarom van nader onderzoek naar de effecten van die combinatie afzien, zo stelt Sanofi-Aventis. Ook dat standpunt wordt verworpen.

4.12. In dit verband is van belang de publicatie van De Caterina (zie 2.20) uit 1991. Deze publicatie leert de gemiddelde vakman enerzijds dat gecombineerde toediening van ticlopidine en ASA resulteert in een meer dan evenredige verlenging van de bloedingstijd, op grond waarvan gecombineerd gebruik van deze middelen algemeen werd afgeraden. Anderzijds leert de gemiddelde vakman uit De Caterina dat een toename van de bloedingstijd ook kan worden gezien als een indicatie van de mate van bloedplaatjesaggregatieremming, mede gelet op het feit dat alle bekende bloedplaatjesaggregatieremmers leiden tot een verlengde bloedingstijd – zij het niet altijd in dezelfde mate, zoals bijvoorbeeld ook duidelijk is uit Pogliani (zie 2.21). De Caterina geeft aan dat in hoge risicosituaties, zoals na chirurgische ingrepen, de voordelen van gecombineerde toediening van ticlopidine en ASA (een effectieve remming van bloedplaatjesaggregatie) waarschijnlijk zwaarder wegen (*probably outweighs*) dan de daaraan verbonden nadelen (het bleedingsrisico) en stelt nadrukkelijk voor daar onderzoek naar te doen (*Our study simply establishes the possible rationale for such a trial*). De gemiddelde vakman zou daarom door het enkele optreden van een meer dan evenredige verlenging van de bloedingstijd bij gezamenlijke toediening van ticlopidine en ASA niet worden weerhouden van het onderzoeken van de effecten van de combinatie van clopidogrel en ASA. Integendeel: hij wordt door De Caterina juist aangemoedigd te onderzoeken in welke gevallen die combinatie juist goed toepasbaar zou kunnen zijn op basis van een risico/voordeel analyse.

4.13. De gemiddelde vakman zou ook door de latere Makkar-poster (zie 2.23), in het bijzonder de derde conclusie *‘Lower doses of clopidogrel were effective in presence of aspirin suggesting clopidogrel and aspirin may have synergistic effects in prevention of acute stent thrombosis’*, worden aangemoedigd onderzoek te doen naar de effecten van gecombineerde toediening van clopidogrel en ASA. Sanofi-Aventis heeft daartegen aangevoerd dat de gemiddelde vakman bij voorbaat sceptisch tegenover die conclusie zou staan omdat – naar de vakman weet – clopidogrel en ASA op verschillende routes in het aggregatieproces ingrijpen en daarom een synergetisch effect niet te verwachten viel. De rechtbank acht dat onjuist. Zoals reeds in r.o. 4.10 overwogen, was er ten tijde van de prioriteitsdatum (en zelfs nu nog) veel onduidelijkheid over het exacte werkingsmechanisme van trombusvorming en remming daarvan, in het bijzonder de wisselwerking van de verschillende bij dat proces betrokken stoffen en routes op elkaar. De gemiddelde vakman zou daarom ook belang hechten aan onderzoeksresultaten die hij niet direct kon

verklaren op basis van hetgeen hem toen bekend was, zeker indien die veelbelovend zijn.

4.14. Sanofi-Aventis heeft er daarnaast op gewezen dat het in Makkar gebruikte ex-vivo diermodel experimenteel, ongebruikelijk en niet algemeen wetenschappelijk aanvaard zou zijn, met weinig voorspellende waarde voor de daadwerkelijke activiteit van medicatie in een therapeutische toepassing bij de mens. Daarom zouden de resultaten door de gemiddelde vakman met de nodige voorzichtigheid worden beoordeeld. Die stelling wordt gepasseerd. Hoewel het model – zoals ieder model – beperkingen heeft, kan uit diverse publicaties worden afgeleid dat dit ex-vivo model gangbaar was en werd gezien als een belangrijk instrument om de effectiviteit van aggregatieremmers te beoordelen. Dat volgt uit Badimon, zie 2.25, Hanson, zie 2.26 en Makkar 1998, zie 2.27. Daarenboven heeft Sanofi-Aventis in een presentatie uit 2002 ter onderbouwing van de synergetische werking van clopidogrel en ASA bij acute stent trombose, nota bene zelf verwezen naar zo’n ex-vivo onderzoek als beschreven in de Makkar-poster (en nadien tevens in Makkar 1998). Zij heeft in die presentatie, onder verwijzing naar de resultaten van het ex-vivo onderzoek beschreven in Makkar 1998, – onder meer – vermeld: *‘The effects of clopidogrel and ASA alone and in combination were evaluated in a pig model of stent thrombosis, under high shear conditions. (...)*

*When administered together, there was synergy between ASA and clopidogrel, and the combination resulted in 95-98% inhibition of stent thrombosis’.*

4.15. Verder heeft Sanofi-Aventis aangevoerd dat de gemiddelde vakman ook sceptisch zou staan tegenover de conclusie van Makkar dat sprake zou kunnen zijn van synergie, vanwege de vermelding (onder de tabel en direct voorafgaand aan de conclusies) dat *Clopidogrel had no significant effect on collagen-induced platelet aggregation*. De gemiddelde vakman zou dat vreemd vinden, omdat op grond van het bekende werkingsmechanisme van clopidogrel als ADP-remmer wel effect verwacht zou worden bij een collageen geïnduceerde aggregatie en een synergetisch effect met ASA juist uit de collageentest zou moeten blijken, aldus nog steeds Sanofi-Aventis. Hij zou daarom de betrouwbaarheid van de gerapporteerde testresultaten in twijfel trekken. De rechtbank kan Sanofi-Aventis daarin niet volgen.

Uit de Makkar-poster blijkt niet dat ook een combinatie van clopidogrel en ASA is onderworpen aan een collageentest, zodat uit genoemde zinsnede geen conclusie kan worden getrokken over het optreden van synergie bij gecombineerde toediening daarvan. De gemiddelde vakman zou daarin dus geen tegenstrijdigheid zien met de derde conclusie van Makkar.

Daarnaast zijn (de resultaten van) de door Makkar afzonderlijk uitgevoerde in-vitro collageen geïnduceerde aggregatietest enerzijds en het ex-vivo onderzoek bij varkens waarbij het trombusgewicht op een stent is gemeten anderzijds, niet op enigerlei wijze afhankelijk van elkaar. Een onverwachte uitkomst in het in-vitro onderzoek weerhoudt de gemiddelde vakman er niet

van de resultaten van het ex-vivo onderzoek – het meest uitvoerig beschreven en de basis voor de derde conclusie – op eigen merites te beoordelen. De gemiddelde vakman was als gezegd primair geïnteresseerd in de resultaten, niet in het werkingsmechanisme, temeer omdat daarover nog veel onduidelijkheid bestond. De resultaten tonen onmiskenbaar dat de afname van het trombusgewicht substantieel groter is bij gecombineerde toepassing dan de optelsom van de trombusafname bij afzonderlijke toediening van clopidogrel en ASA.

4.16. Makkar heeft ook de bloedingstijd gemeten. De resultaten daarvan laten een significant toegenomen bloedingstijd zien bij de combinatie van clopidogrel en ASA. Volgens Sanofi-Aventis duidt dit, indien geëxtrapoleerd naar mensen, op onaanvaardbare bloedingsrisico's.

De gemiddelde vakman zou daardoor worden ontmoedigd om verder onderzoek te doen naar de combinatie van clopidogrel en ASA, aldus Sanofi-Aventis. Ook hier gaat de rechtbank niet in mee om dezelfde redenen als hiervoor in r.o. 4.12 uiteengezet. De rechtbank voegt daar aan toe dat het de gemiddelde vakman uit De Caterina bekend was dat verlenging van bloedingstijd nu eenmaal inherent is aan aggregatieremming. De ernst van de aandoening – en de daaraan verbonden noodzaak van effectieve remming – moet worden afgewogen tegen de aan die remming inherente risico's. Het onderzoek van Makkar was gericht op de hoogrisico situatie van een acute stent trombose, waarvoor gecombineerde toediening van clopidogrel en ASA ook is geïndiceerd. De gemiddelde vakman zou dan ook uit Makkar afleiden dat het aan de verlengde bloedingstijd verbonden bloedingsrisico (welk verband niet lineair hoeft te zijn, zoals volgt uit Gachet en is opgemerkt door De Caterina) kennelijk niet prohibitief werd geacht voor toepassing van de combinatie van clopidogrel en aspirine in zo'n hoog-risico situatie.

4.17. Sanofi-Aventis heeft ook aangevoerd dat de onderzoeksresultaten in Makkar zijn weergegeven in SEM (*standard error of the mean*) hetgeen ongebruikelijk zou zijn in wetenschappelijke publicaties, omdat daarmee grote deviaties (de uitschieters) worden gemaskeerd.

De gemiddelde vakman zou de SEM-waarden daarom omrekenen naar SD-waarden (*standard deviation*), hetgeen volgens Sanofi-Aventis leidt tot de volgende waarden:

mg/kg	Con	A 10	C 2.5	C 5	C 10	C+A 2.5+10	C+A 5+10
n	9	5	4	12	10	4	7
TW(SEM)	24±2	17±3	21±3	12±2	4±2	2±1	1±1
TW (SD)	24±6	17±6.7	21±6	12±6.9	4±6.3	2±2	1±2.6
Spread of observations (SD x 2)	12-36	4-30	9-33				
BT (SEM)	100±18	135±75	165±15	175±12	292±58	270±56	360±90
BT (SD)	100±54	135±167.7	165±30	175±41	292±183.4	270±112	360±238
Spread of observations (SD x 2)	0-208	0-470	105-225	93-257	0-659	46-495	0-598

De SD-waarden laten een grote overlap van waarden zien, zodat geen effect van 10mg/kg ASA en 2,5 mg/kg clopidogrel op het trombusgewicht kan worden vastgesteld, aldus Sanofi-Aventis.

4.18. De rechtbank acht het niet aannemelijk dat de gemiddelde vakman de meetresultaten uit de Makkar

poster zonder meer zou wantrouwen vanwege het enkele feit dat deze in SEM zijn weergegeven. SEM wordt bijvoorbeeld ook gebruikt in de publicaties van Herbert (2.18) en De Caterina (2.20), waarvan de wetenschappelijke waarde door Sanofi-Aventis ook niet in twijfel wordt getrokken. De gemiddelde vakman zou aan een onderzoek beginnen indien hij een *reasonable expectation of success* zou hebben. De meetresultaten ten aanzien van de gecombineerde toepassing van clopidogrel en ASA en de conclusie van de onderzoekers zelf geven hem voldoende verwachting van een positief resultaat om aan onderzoek daarnaar te beginnen. Sluitend wetenschappelijk bewijs weergegeven in SD is daarvoor niet nodig.

4.19. Bovendien, ook de gemiddelde vakman die de meetresultaten zou omrekenen naar SD waarden, zou niet van een nader onderzoek worden afgehouden. Deze vakman zou zien dat bij gecombineerde toepassing van 10 mg/kg ASA en 2,5mg/kg clopidogrel een aanzienlijk groter effect is waar te nemen op het trombusgewicht (2±2 tegenover 24±6 bij de controle-groep), dan het totaal van de effecten bij afzonderlijke toediening ervan (respectievelijk 17±6,7 en 21±6). Naar het oordeel van de rechtbank is ook dan het resultaat voor de gemiddelde vakman voldoende veelbelovend om de combinatie van clopidogrel en ASA nader te onderzoeken. Dat wegens de grote overlap van waarden geen afzonderlijk effect van ASA en clopidogrel kan worden vastgesteld zal de vakman wijten aan de grote marges die worden veroorzaakt door het terugrekenen van SEM-waarden naar SD-waarden. Van tegenstrijdige of onbegrijpelijke informatie is geen sprake.

4.20. Sanofi-Aventis heeft ten slotte gesteld dat – gegeven de synergetisch toegenomen bloedingstijd bij gecombineerde toepassing van ticlopidine en ASA en de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman dat gebruik van ASA leidt tot een sterk verlengde bloedingstijd – de gemiddelde vakman veeleer in overweging zou nemen ASA te vervangen door een andere COX-remmer, bijvoorbeeld indobufen, waarvan uit Pogliani (zie 2.21) bekend is dat het leidt tot minder sterke verlenging van bloedingstijd dan ASA. De rechtbank passeert dit verweer. Aan Sanofi-Aventis kan worden toegegeven dat dit een mogelijkheid is waarnaar wellicht nader onderzoek gedaan zou kunnen worden, maar niet voldoende gemotiveerd gesteld is dat de keus daarvoor meer voor de hand liggend zou zijn dan onderzoek naar gecombineerde toepassing van clopidogrel en ASA. Voor de verwachting van het optreden van een voordelig synergetisch effect bij gecombineerde toepassing van indobufen en ticlopidine heeft Sanofi-Aventis geen argument aangedragen, terwijl de gemiddelde vakman van de combinatie clopidogrel en ASA in het licht van US 447 en Makkar in elk geval een synergetisch effect zou verwachten. Onderzoek naar die combinatie lag daarom meer voor de hand.

4.21. De slotsom van het vorenoverwogene is dat naar het oordeel van de rechtbank het op de prioriteitsdatum voor de gemiddelde vakman, op grond van US 447 en

zijn algemene vakkennis ten aanzien van de eigenschappen van clopidogrel in vergelijking tot ticlopidine (kenbaar uit Herbert en Feuerstein) voor de hand lag om clopidogrel en ASA te combineren.

In zijn zoektocht naar een alternatieve aggregatieremmer zou hij die combinatie onderzoeken.

Hij werd daarin niet weerhouden, maar eerder gestimuleerd door de Makkar-poster en De Caterina.

4.22. Sanofi-Aventis heeft de geldigheid van EP 901 uitsluitend op grond van de herziene conclusies van het hoofdverzoek (zie 2.4) en subsidiair het hulpverzoek (zie 2.5) verdedigd.

Al deze conclusies bevatten een doseringsregime. Ratiopharm c.s. hebben aangevoerd dat het doseringsbereik van de conclusies volgens het hoofdverzoek en hulpverzoek niet nieuw en niet inventief is te achten ten opzichte van de stand van de techniek. Conclusie 1 van US 447 ziet op een formulering voor dagelijkse toediening van 50-200 mg ticlopidine en 100-400 mg aspirine met een gewichtsratio van aspirine tot ticlopidine tussen 1 en 4.

Conclusie 4 van US 447 ziet op een formulering met per doseringseenheid 50-700 mg ticlopidine en 100-900 gram aspirine met een zelfde gewichtsratio. In kolom 6, r. 33-70 van US 447 worden voorbeelden van farmaceutische formuleringen met ASA en ticlopidine gegeven, in hoeveelheden van 50-200 mg ticlopidine en 200-500 mg aspirine per dag. Gachet beschrijft de behandeling met clopidogrel in doses van 75 mg/dag en in Herbert en Feuerstein worden diverse doseringen van clopidogrel voor de behandeling van mensen besproken, waaronder ook specifiek de hoeveelheid van 75 mg per dag. Tot de algemene vakkennis van de gemiddelde vakman behoort dat ASA gebruikelijk wordt toegediend in doseringen van 100-500 mg per dag, aldus Ratiopharm c.s.

4.23. Sanofi-Aventis heeft daar tegenover niet gemotiveerd gesteld waarin de inventiviteit van de doseringsranges in de door haar voorgestelde conclusies zou zijn gelegen, doch slechts in zijn algemeenheid gesteld dat uit G2/08 volgt dat een doseringsrange voor een reeds bekend(e combinatie van) product(en) voor een reeds bekende indicatie nieuwheid en/of inventiviteit aan een conclusie kan verlenen. Aldus zijn de evenbedoelde stellingen van Ratiopharm c.s. onvoldoende gemotiveerd weersproken en kan niet worden aangenomen dat de door Sanofi-Aventis voorgestelde conclusies inventiviteit ontleen aan de daarin opgenomen doseringen. In het licht voorts van de gemotiveerde betwisting door Ratiopharm c.s. dat in de overige kenmerken van de door Sanofi-Aventis voorgestelde conclusies enige inventieve maatregelen zijn te onderkennen, heeft Sanofi-Aventis onvoldoende aangevoerd op grond waarvan kan worden aangenomen dat die conclusies als inventief kunnen worden aangemerkt. Dat leidt tot de slotsom dat geen van de door Sanofi-Aventis primair of subsidiair verdedigde conclusies van EP 901 in stand kunnen blijven.

4.24. Daarmee ligt de primaire vordering van Ratiopharm c.s. voor toewijzing gereed.

Nu de hoofdzaak geen vertraging oploopt gaat de voorwaarde waaronder de provisionele vordering is ingesteld niet in vervulling en wordt daaraan niet toegekomen.

#### **in reconventie**

4.25. De overwegingen in conventie moeten hier als herhaald en ingelast worden beschouwd.

Die overwegingen leiden ertoe dat EP 901 dient te worden vernietigd. Daaruit vloeit voort dat de reconventionele vorderingen van Sanofi-Aventis moeten worden afgewezen.

#### **in conventie en in reconventie – proceskosten**

4.26. Sanofi-Aventis zal als de in het ongelijk gestelde partij in conventie en in reconventie in de proceskosten van Ratiopharm c.s. worden veroordeeld. De proceskosten als bedoeld in art. 1019h Rv. aan de zijde van Ratiopharm c.s. worden – conform hetgeen partijen daaromtrent zijn overeengekomen – begroot op € 140.000,-. Nu partijen omtrent de verdeling van die kosten over de conventie en de reconventie niets hebben gesteld, zullen deze in gelijke delen aan de conventie en de reconventie worden toegerekend.

#### **5. De beslissing**

De rechtbank

#### **in conventie en in reconventie**

5.1. stelt vast dat de voorwaarde waaronder de provisionele vordering is ingesteld niet in vervulling is gegaan;

5.2. vernietigt het Nederlandse deel van Europees octrooi EP 0881901;

5.3. veroordeelt Sanofi-Aventis in de proceskosten in conventie, aan de zijde van Ratiopharm c.s. tot op heden begroot op €70.000,-;

5.4. veroordeelt Sanofi-Aventis in de proceskosten in reconventie, aan de zijde van Ratiopharm c.s. tot op heden begroot op €70.000,-;

5.5. verklaart dit vonnis wat betreft de kostenveroordelingen uitvoerbaar bij voorraad;

5.6. wijst het meer of anders gevorderde af.

Dit vonnis is gewezen door mr. R. Kalden, mr. G.R.B. van Peurseem en mr. J.L. Driessen en in het openbaar uitgesproken op 28 april 2010.