

Rechtbank van Koophandel Antwerpen, 11/12/2009, R.D.C.-T.B.H., 2011/5

Rechtbank van Koophandel Antwerpen 11 december 2009

Teva Pharmaceutical Industries LTD, NV Teva Pharma Belgium en NV Teva Generics Belgium / Sepracor Inc.

Zet.: S. Granata (rechter, voorzitter van de kamer), G. De Block en R. Noerens (rechters in handelszaken)

Pl.: Mrs. K. Van Lint, B. Dauwe en S. Debaene, G. Glas

I. Procedurevoorgaanden

De rechtbank past artikels 2, 34, 36, 37 en 41 Ger.W. toe.

Op 11 juli 2008 brengen de vennootschap naar vreemd recht Teva Pharmaceutical Industries, de NV Teva Pharma Belgium en de NV Teva Generics Belgium dagvaarding uit lastens de vennootschap naar vreemd recht Sepracor.

De stukken van rechtspleging worden opgenomen in het dossier van rechtspleging.

De rechtsdag wordt bepaald conform artikel 747, § 1 Ger.W. Voorafgaandelijk de pleitdatum leggen de partijen hun respectievelijke stukkenbundel neer.

De zaak wordt gepleit op 27 november 2009 waarna deze in beraad wordt genomen.

II. De feiten

II.A. De partijen

- De vennootschap naar vreemd recht Sepracor Inc. [hierna aangeduid als 'Sepracor'] is een farmaceutische onderneming. Haar activiteiten spitsen zich toe op de ontwikkeling en het vermarkten van geneesmiddelen voor de behandeling van aandoeningen van luchtwegen en het centrale zenuwstelsel. Zo verhandelt zij ondermeer een geneesmiddel onder de naam Xyzal. Het betreft een geneesmiddel met de werkzame stof levocetirizine [(-) cetirizine], een [vermeend] derde generatie antihistaminicum bedoeld voor de behandeling van allergische rhinitis.

- De vennootschap naar vreemd recht Teva Pharmaceuticals Industries Ltd. [als hoofd van een aantal met haar verbonden ondernemingen], de NV Teva Pharma Belgium en de NV Teva Generics Belgium [hierna gezamenlijk aangeduid als 'Teva'] ontwikkelen, produceren en verdelen zowel generieke als innovatieve geneesmiddelen. Teva wenst een generiek geneesmiddel op basis van levocetirizine [(-) cetirizine] in België op de markt te brengen. De eigenlijke commercialisatie zal uitgevoerd worden door de NV Teva Pharma Belgium en de NV Teva Generics Belgium.

II.B. Technische achtergrond

- Een koolstofatoom kan bindingen aangaan met vier andere atomen of atoomgroepen. Wanneer een koolstofatoom een binding aangaat met vier andere atomen, zijn deze driedimensionaal geordend in de vorm van een tetraëder. Ten gevolge van deze structuur zijn er twee ruimtelijke configuraties van de verbinding mogelijk die elkaars spiegelbeeld vormen. Dergelijk verschijnsel wordt aangeduid met het begrip '*stereochemie*'. De twee stereo-isomeren worden eveneens aangeduid als enantiomeren, waarbij [in voorliggende verbinding], het ene enantiomeer wordt aangeduid als levocetirizine [(-) cetirizine] en het andere als dextrocetirizine [(+) cetirizine].

Cetirizine [de generieke naam voor de verbinding 2-[2-[4-[4-chlorofenyl]fenylmethyl]-1-piperaziny]ethoxy-azijnzuur] is een racemaat [racemisch mengsel]. Dergelijk racemisch mengsel bestaat uit een even grote hoeveelheid levocetirizine [(-) cetirizine] en dextrocetirizine [(+) cetirizine].

- Levocetirizine [(-) cetirizine] en dextrocetirizine [(+) cetirizine] hebben vrijwel identieke en chemische eigenschappen [smeltpunt, kookpunt, oplosbaarheid en reactiviteit]. De enige fysische eigenschap waarin de enantiomeren van elkaar verschillen is de wijze waarop gepolariseerd licht wordt geroteerd [i.e. de optische werking]. Verder kunnen de biologische [of biochemische eigenschappen] van de enantiomeren verschillen.

II.C. Onderliggend intellectueel eigendomsrecht

- Sepracor is houdster van EP 0 663 828 [hierna aangeduid als EP'828] aangevraagd op 22 september 1993 met inroeping van prioriteit vanaf 29 september 1992 [US 951179]. Op 4 juni 2002 wordt aan Sepracor op basis van het

vermeld octrooi het Aanvullend Beschermingscertificaat nr. 2009C/005 voor 'Levocetirizin Dihydrochlorid' verleend.

EP'828 heeft betrekking op de behandeling van allergische rhinitis en astma door toepassing van (-) cetirizine. De conclusies van het EP'828 bepalen het volgende:

1. Toepassing van (-) cetirizine, of farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan, waarbij de hoeveelheid (-) cetirizine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan groter is dan 90 gew.% van het totale 5 gewicht van cetirizine voor de bereiding van een geneesmiddel voor de behandeling van de symptomen van:

(a) seizoen- en ononderbroken allergische rhinitis in een mens

of

(b) allergische astma in een mens.

2. Toepassing volgens conclusie 1 waarbij (-) cetirizine, of farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan, toegediend wordt door intraveneuze infusie, of oraal als een tablet of een capsule.

3. Toepassing volgens conclusie 1 of conclusie 2 waarbij (-) cetirizine, of farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan, toegediend wordt in een hoeveelheid van 1 mg tot 25 mg per dag.

4. Toepassing volgens conclusie 3 waarbij de toe te dienen hoeveelheid 5 mg tot 10 mg per dag bedraagt.

5. Toepassing volgens conclusie 1-4 waarbij (-) cetirizine toegediend wordt als een hydrochloridezout.

6. Toepassing volgens conclusie 1-5, waarbij het geneesmiddel, naast een therapeutisch effectieve hoeveelheid van (-) cetirizine, of farmaceutisch aanvaardbaar zout ervan, een farmaceutische aanvaardbare drager bevat.

- EP'828 werd verleend op grond van een op 22 september 1993 ingediende aanvraag WO 94/06429 [hierna aangeduid als 'WO'429']. Sepracor diende op dezelfde dag als de WO'429 aanvraag WO 94/06430 [hierna aangeduid als 'WO'430'] in. Het betreft twee identieke aanvragen met als enige verschil dat in WO'429 de werkzame stof levocetirizine [(-) cetirizine] is en in WO'430 dextrocetirizine [(+) cetirizine].

- EP'828 heeft betrekking op levocetirizine [(-) cetirizine]. Sepracor stelt dat, ofschoon racemisch cetirizine een zogenaamd tweede generatie antihistaminicum betreft met aanzienlijk minder bijwerkingen t.o.v. de eerste generatie, het racemisch mengsel nog steeds negatieve bijwerkingen veroorzaakt.

III.	Vorderingen
------	-------------

- De vordering van eisende partijen strekt in hoofdzaak tot:

De nietigverklaring van het Belgische deel van EP'829 wegens gebrek aan inventiviteit, evenals wegens onvoldoende openbaring van de uitvinding in het octrooi.

De nietigverklaring van het Aanvullend Beschermingscertificaat nr. 2002C/005 [conform artikel 15, 1, c Vo. nr. 1768/92].

[ondergeschikt] De nietigverklaring van het Aanvullend Beschermingscertificaat nr. 2002C/005 [conform artikels 3, c en 15, 1, a Vo. nr. 1768/92]. In pleidooien neemt Teva afstand van onderhavige vordering.

De betaling door Sepracor van de kosten van het geding [waarbij de rechtsplegingvergoeding wordt begroot op 1.200 EUR].

De uitvoerbaarheid bij voorraad van het tussen te komen vonnis, niettegenstaande elk rechtsmiddel en zonder borgstelling noch kantonement.

IV.	Overzicht argumentatie Teva
-----	-----------------------------

- In hoofdorde betwist Teva het bestaan van inventiviteit op grond van het ontbreken van enige aanduiding in de octrooiaanvraag dat hetgeen als uitvinding wordt opgeëist, het technisch probleem effectief zou oplossen. Dit wordt door Teva in twee subordes geargumenteed: *enerzijds* wordt gesteld dat er geen technisch probleem bestaat [minstens wordt bewezen], *anderzijds* wordt gesteld dat, indien er dan al een technisch probleem zou bestaan, niet wordt aangetoond dat de uitvinding het probleem oplost.

- In ondergeschikte orde [in pleidooien wordt gewag gemaakt van een eerder *zijdelingse orde*] betwist Teva het bestaan van inventiviteit op grond van het feit dat de oplossing op een voor de hand liggende wijze voortvloeide uit de stand van de techniek op de prioriteitsdatum [24 september 1992].

- In nog meer ondergeschikte orde argumenteert Teva de onvoldoende openbaarmaking van de uitvinding. Meer

specifiek wordt gesteld dat pas in de loop van de verleningsprocedure voor het EOB de indicaties voor het gebruik van (-) cetirizine werden beperkt tot deze die in EP'828 werden vermeld. Teva stelt dat de internationale octrooiaanvragen [WO'429 en WO'430] in werkelijkheid geen gegevens werden weergegeven omtrent de concrete activiteit van (-) cetirizine en (+) cetirizine. De in de voorbeelden beschreven experimenten waren volgens Teva louter speculatief en zodoende werd niet voldaan aan de vereiste van openbaarmaking van de uitvinding.

V.	Toelaatbaarheid
----	-----------------

- Bij het bepalen van de uitvinderwerkzaamheid wordt de probleem-oplossing test toegepast, die de toepassing van 3 onderscheiden stappen vergt:

[1] Het bepalen van de meest nabije stand van de techniek

[2] Het vaststellen van het technisch verschil tussen de opgeëiste uitvinding en de meest nabije stand van de techniek. Hierbij dient het '*objectief technisch probleem*' te worden bepaald.

[3] Het beantwoorden van de vraag of de aangebrachte oplossing voor het objectief technisch probleem op de datum van de uitvinding al dan niet voor de hand lag in het licht van de stand van de techniek. Of anders: bestaat er een leer in de stand van de techniek in zijn geheel die de vakman ertoe aanzet om de meest nabije stand van de techniek aan te passen/wijzigen en zodoende tot de uitvinding te komen.

In haar dagvaarding werd het gebrek aan inventiviteit aangebracht als rechtsgrond omtrent de vordering tot nietigverklaring door Teva. Waar in de dagvaarding het niet-voldoen aan de derde stap van probleem-oplossing test naar voor werd geschoven, wordt in conclusies in hoofdorde het niet-voldoen aan de tweede stap aangebracht [en het niet-voldoen aan de derde stap behouden (doch ondergeschikte dan wel zijdelingse orde)].

De rechtbank oordeelt dergelijke [aanvullende] argumentatie als toelaatbaar aangezien zowel het feitelijk kader waarop de argumentatie gebaseerd wordt alsmede de uiteindelijke eis identiek zijn aan deze voorgehouden/gesteld in de geding inleidende akte. Het was dan ook mogelijk voor Sepracor om binnen de door Teva getrokken grenzen het debat aan te gaan en haar verweer te voeren. De rechtbank oordeelt dat Teva de onderliggende feiten aan haar vordering voldoende heeft omschreven waarbij volgens Teva de nietigheid van het octrooi zich opdringt.

De ingestelde eisen alsmede de gevoerde argumentatie hieromtrent worden als toelaatbaar beschouwd.

VI.	Beoordeling
VI.A. Voorgeschiedenis van EP'828	

- Histamine is een neurotransmitter die opgeslagen is in verschillende delen van het menselijk lichaam en die bij een contact met een allergeen vrijkomt en vervolgens zijn werking uitoefent door te binden aan histaminereceptoren, waardoor een allergische reactie wordt uitgeoefend.

Begin jaren negentig bestonden twee soorten antihistaminica.

een eerste generatie antihistaminicum [waarbij aanzienlijke bijwerkingen optreden, met name sedatie en slaperigheid];

een tweede generatie antihistaminicum [waartoe het racemaat cetirizine behoort]. Partijen betwisten niet dat deze generatie een aanzienlijke vooruitgang inhield t.o.v. de eerste generatie omdat aanzienlijk minder bijwerkingen optraden.

- De uitvinding als weergegeven in EP'828 betreft, volgens Sepracor, een derde generatie antihistaminicum. Het zou volgens Sepracor voordelen opleveren t.o.v. de tweede generatie aangezien er minder bijwerkingen optreden terwijl het even effectief is in de behandeling van allergische rhinitis en astma. Als bijkomend voordeel wordt gesteld dat de werking minstens even effectief is dan deze van het racemaat cetirizine met de helft aan gewicht.

VI.B. uitvinderwerkzaamheid
1] Deskundige

Overeenkomstig de Richtlijnen van het Europees Octrooibureau dient in onderhavige probleemstelling de vakman omschreven te worden als een *team van personen* bestaande uit:

een medicus [die cetirizine kent voor de behandeling van allergische rhinitis en astma en op de hoogte is van de bijwerkingen];

een chemicus [die op de hoogte is van racemisch cetirizine en zijn samenstelling]; en

een farmacoloog [die op de hoogte is van de verschillende activiteiten en toxiciteiten van enantiomeren].

2] Stand van de techniek

- De nabije stand van de techniek is de volgende:

Europees octrooi EP 0 058 146 [uit 1984] [hierna aangeduid als 'EP'146']

Britse octrooiaanvraag 2 225 321 [publicatie 1990] [hierna aangeduid als 'UK'321']

B. Testa *et al.*, "Racemates versus Enantiomers" in *Drug Development: Dogmatism of Pragmatism*, 1990. [hierna aangeduid als 'Testa']

P. Schoeffler *et al.*, "Competitive and stereoselective histamine H 1 antagonistic effect of' cicletadine in guinea-pig isolated ileum" 1997, [hierna aangeduid als 'Schoeffler']

U. Fricke en W. Klaus, "Neue Aaneimittel 1990/091", 1991 [hierna aangeduid als 'Fricke']

A. Snowman en S. Snyder, "Cetirizine: actions on neurotransmitter receptors", 1990 [hierna aangeduid als 'Snowman'] [vermeld in beschrijving van EP'828]. "Guidelines for submitting supporting documentation in drug applications for the manufacture of drug substances" uitgaande van het FDA [februari 1987] [hierna aangeduid als 'FDA1']

"FDA's Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs" [d.d. 5 januari 1992] [hierna aangeduid als 'FDA2'].

W.H. De Camp, "The FDA Perspective of the Development of Stereoisomers" 1989 [hierna aangeduid als 'De Camp'].

[3] Probleem-Oplissing Test

- De beoordeling omtrent uitvinderwerkzaamheid gebeurt doorgaans aan de hand van de zogenaamde '*probleem-oplossing*'-test. Deze test houdt drie stappen in:

[a] Meest nabije stand van de techniek

- Partijen erkennen als meest nabije stand van de techniek: UK'321, EP'146, Fricke en Snowman.

[b] Technisch verschil tussen de opgeëiste uitvinding en de meest nabije stand van de techniek [Objectief technisch probleem en oplossing]

- Het objectief technisch probleem dient te bestaan alvorens de octrooiaanvraag wordt ingediend.

De rechtbank oordeelt dat het technisch probleem dient weergegeven te worden in de octrooiaanvraag. Niet alleen dient het technisch probleem te zijn geponeerd doch dient het een objectief technisch probleem te betreffen. Het is van belang dat het technisch probleem objectief geïdentificeerd wordt bij aanvraag aangezien het anders onmogelijk wordt om een vertrekpunt [datum] te bepalen van de stand van de techniek. Als er geen objectief technisch probleem kan geïdentificeerd worden op het moment dat de deskundige beschikt over de meest nabije stand van de techniek, kan er geen oplossing bestaan [aangezien geen oplossing nodig is].

- Het bewijs van de oplossing van het objectief technisch probleem, d.i. het bewijs dat de uitvinding 'werkt', dient niet bewezen te worden [zijn] op het moment van octrooiaanvraag. De octrooiaanvrager heeft de mogelijkheid om het bewijs te leveren omtrent de effectiviteit van de uitvinding in de loop van de verleningsprocedure. Dat dit bewijs afkomstig is van een derde en/of pas werd verkregen na de aanvraagdatum [zelfs prioriteitsdatum] doet hieraan niets af.

De voorwaarden van octrooieerbaarheid dienen voldaan te zijn bij toekenning van het octrooi en niet bij aanvraag ervan.

Het technisch probleem waaraan een oplossing dient geboden te worden, wordt weergegeven op p. 5, regel 10-22 van EP'828 [Nederlandse vertaling]:

Vele van de tweede generatie histamine H1 receptorantagonisten bieden voordelen ten aanzien van de eerste generatie van histamine antagonisten doordat er een verminderde verdoving en anticholinerge activiteit is. Niettemin blijven sommige nadelige effecten, waaronder maar niet beperkt tot soms optreden van verdoving en slaperigheid, cardiovasculaire effecten waaronder arrhytmieën; hoofdpijn; gastrointestinale verstoringen; duizeligheid en misselijkheid. Het racemisch mengsel van cetirizine bleek vele van deze schadelijke effecten te veroorzaken waaronder verdoving en slaperigheid.

Zodoende zou het bijzonder wenselijk zijn een verbinding te vinden met de voordelen van het racemisch mengsel van cetirizine, welke verbinding de bovengenoemde nadelen niet zou bezitten.

- Het objectief technisch probleem op de aanvraagdatum is het volgende:

Het vinden van een stof die kan worden toegepast voor de behandeling van allergische rhinitis en astma die tenminste even effectief is als cetirizine en dezelfde voordelen heeft, met tegelijkertijd geen bijwerkingen of minder bijwerkingen

dan racemisch cetirizine.

Sepracor toont voldoende naar recht aan dat het technisch probleem op moment van de octrooiaanvraag [prioriteitsdatum] bestond en dit door te verwijzen naar de verklaring van de heer professor Frew d.d. 23 april 2009 en de door hem aangedragen stukken [met verwijzing naar 1992 zoals studie van Ramaeckers en artikel van Falliers]. Verder verwijst Sepracor naar het artikel van M. Campoli-Richards ["Cetirizine: A Review of its Pharmaceutical Properties and Clinical Potential In Allergie Rhinitis, Pollen-Induced Asthma, and Chronic Urticaria" in *Drugs* 1990, p. 762-7811 [waar onder de titel *Bijwerkingen* wordt gesteld dat ofschoon de bijwerkingen van cetirizine minder zijn dan deze die gepaard gaan met andere H1-receptor antagonist, er nog steeds bijwerkingen bestaan].

Bijwerkingen worden, hoe beperkt ook, beschouwd als een objectief technisch probleem.

- De oplossing geboden aan het objectief technisch probleem wordt als volgt aangeduid in EP'828 [p. 5 regel 27-32 Nederlandse vertaling]:

Het optisch zuivere (-)-isomer van cetirizine verschaft deze effectieve behandeling waarbij nadelige effecten worden vermeden met inbegrip van, maar niet beperkt tot, verdoving en slaperigheid, hoofdpijn, gastro-intestinale verstoring, duizeligheid, misselijkheid, cardiale arrhythmieën en andere cardiovasculaire effecten.

De rechtbank wordt geconfronteerd met uiteenlopende resultaten omtrent de oplossing van het technisch probleem [therapeutisch voordeel van de uitvinding voorwerp van EP'828].

Sepracor legt een [niet-dubbelblind] studie voor van de De Vos *et al.* ["Non-Interventional Study Comparing Treatment Satisfaction in Patients treated with Antihistamines", *Clin. Drug Invest.*, 2008, 28(4), p. 221-230] [hierna aangeduid als 'De Vos'] waaruit zou blijken dat de uitvinding wel degelijk het gewenste farmacologisch voordeel behaalt zonder de of met minder bijwerkingen t.a.v. het racemisch mengsel van cetirizine.

Teva legt een [beperkt] dubbelblind studie voor [waarin ook een placebo werd gebruikt] als weergegeven in het verslag van het Britse Medicines and Healthcare products Regulatory Agency met betrekking tot levocetirizine [uitgevoerd n.a.v. de aanvraag tot marktvergunning in Groot-Brittannië voor het product Xyzal (levocetirizine)]. Het verslag zou aangeven dat het bekomen resultaat omgekeerd is aan het resultaat van De Vos. Ter ondersteuning van haar stelling en de studie legt Teva eveneens 6 publicaties voor waarin bijwerking van levocetirizine wordt gelijkgeschakeld met deze van levocetirizine.

De rechtbank is technisch onvoldoende onderlegd om zélf tot een beoordeling te komen omtrent het therapeutisch voordeel dat vermeend bereikt wordt op grond van de divergente resultaten van bovenvermelde studies. Deze beoordeling kan de rechtbank enkel maken na advies vanwege een technisch expert of studiecentrum.

Om proceseconomische redenen wordt uitgegaan van de fictie dat de voorgedragen resultaten werden bereikt opdat het derde luik van de probleem-oplossing test kan worden uitgevoerd. Immers indien Sepracor niet zou slagen in de vooropgestelde test is een dergelijk advies van een expert niet noodzakelijk.

[c] Lag de oplossing voor het probleem op 29 september 1992 al dan niet voor de hand gezien de vakkennis die de vakman bezat op grond van de stand van de techniek in zijn geheel

- De rechtbank oordeelt dat voor de vakman de in EP'828 aangeboden oplossing voor de hand liggend was op de prioriteitsdatum en dit op grond van volgende overwegingen:

Fricke [p. 14] geeft aan dat cetirizine een histamine H1-receptor antagonist is en tot de groep behoort van de niet-sedatieve H1-antihistaminicum. Deze eigenschap steunt op een geringe of ontbrekende doordringing van de bloedhersenbarrière. Dit wordt bevestigd in Snowman [p. 1025]

UK'321 vermeldt eveneens dat cetirizine werd geïntroduceerd als een nieuw geneesmiddel voor de behandeling van allergische ziektebeelden. Verder reikt UK'321 een werkwijze aan voor de bereiding van beide enantiomeren van cetirizine. UK'321 geeft m.a.w. aan dat [vóór de prioriteitsdatum van EP'828] de enantiomeren van cetirizine individueel gekend en toegankelijk waren.

Testa [p. 129] geeft aan dat veel geneesmiddelen chiraal zijn en een opmerkelijke enantioselectieve therapeutische activiteit bezitten. Teva bewijst in dit kader voldoende naar recht dat *ofwel* één van de twee enantiomeren verantwoordelijk is voor de activiteit en het andere inactief [of schadelijk] is *ofwel* dat beide enantiomeren op dezelfde wijze ageren. De vakman wist dat de farmacologische werkzaamheid van een racemisch mengsel aan een van de enantiomeren kan worden toegeschreven [terwijl het andere inactief dan wel schadelijk kan zijn]. Testa geeft aan dat de beslissing of een geneesmiddel op basis van het racemaat dan wel een van de enantiomeren wordt ontwikkeld, pas kan worden genomen naargelang de respectievelijke biologische werking [hetzij biologisch werkzaam hetzij toxisch]. Een belangrijke afweging is of beide enantiomeren verschillende fysico-chemische eigenschappen bezitten, evenals welke de verschillende farmacokinetische of farmacodynamische eigenschappen van de enantiomeren zijn. De vakman die op zoek gaat naar verminderde bijwerkingen van het racemaat, doch met behoud van de farmacologische eigenschappen

zal, rekening houdend met de bijdragen geleverd door Testa, de enantiomeren afzonderlijk onderzoeken en daarbij nagaan welke van deze twee tot het vooropgestelde doel zal leiden.

Dergelijke onderzoeken behoren tot de routinehandelingen van de vakman [cf. Afdeling van Beroep van het EOB-HOECHST (T296/87)]. Het scheiden van enantiomeren en het onderzoeken van de gewenste biologische activiteit wordt beschouwd als een voor de hand liggende en voorzienbare eerste stap in het kader van een onderzoek naar verbeteringen van een geneesmiddel met een chiraal centrum. Sepracor bewijst in het verlengde van de vermelde uitspraak onvoldoende naar recht dat één van de vier uitzonderingen waaronder het niet voor de hand ligt om de enantiomeren te scheiden en op hun activiteit te onderzoeken van toepassing zou zijn [i.e. de aanwezigheid van meerdere chirale centra; de onmogelijkheid om met de bestaande technieken het racemaat te scheiden, het beschikken over een enantiomeer van een kwalitatief andere activiteit dan het racemaat; en/of het beschikken over een enantiomeer met een biologische werking terwijl het racemaat inactief is.

FDA1 geeft aan dat ingeval een racemisch mengsel het voorwerp is van een vergunningsprocedure, het de voorkeur verdient [*in het ideale geval*] om de enantiomeren van het racemaat te onderzoeken. Hierdoor ontstaat een sterke prikkel om de farmacologische eigenschappen van de enantiomeren van cetirizine te onderzoeken op de prioriteitsdatum. Terecht stelt Sepracor dat het geen verplichting betreft, doch anderzijds kan naar redelijkheid niet ontkend worden dat dergelijke '*richtlijnen*' een belangrijke en niet te ontkennen aansporing inhouden om de enantiomeren afzonderlijk te onderzoeken. FDA2 geeft aan dat aanvankelijk de scheiding van het racemaat moeilijk was doch dat op de datum van het document [1992] de technologische ontwikkeling in die zin was dat de scheiding van enantiomeren op commerciële schaal gemakkelijk was.

De rechtbank oordeelt dat, na toepassing van de probleem-oplossing toets, de vakman niet alleen had kunnen komen tot de uitvinding met de elementen uit de stand van de techniek die hem werden aangereikt doch eveneens dat hij dit ook daadwerkelijk zou gedaan hebben [could/would-test]. Er bestond wel degelijk een '*redelijke verwachting van slagen*' door de enantiomeren afzonderlijk te testen. Deze redelijkheid tot slagen blijkt reeds uit de parallelle aanvragen van Sepracor waar twee parallelidentieke octrooiaanvragen werden ingediend [een op basis van (-)-cetirizine en een andere op basis (+)-cetirizine] zonder dat Sepracor blijkbaar over experimentele gegevens beschikte op het moment van aanvraag omtrent welke van de twee net een oplossing zouden bieden aan de vooropgestelde probleemstelling.

Het lag voor de vakman, op de prioriteitsdatum voor de hand om, uitgaande van bovenvermelde beschikbare gegevens, te onderzoeken of en in welke mate levocetirizine minstens dezelfde of verbeterde farmacologische eigenschappen bezat als antihistaminicum.

- Het gegeven dat er situaties bestaan waar één van de enantiomeren verantwoordelijk is voor het therapeutisch effect en het andere voor de bijwerking [cf. Thalomid] overtuigt de rechtbank niet van het feit dat de vakman de werking van de twee enantiomeren afzonderlijk zal onderzoeken. Eerder lijkt het de bovenstaande beoordeling te bevestigen dat de stand van de techniek als geheel een aansporing inhoudt om over te gaan tot onderzoek [van de enantiomeren]. In dit kader dient eveneens de verwijzing naar Nicholson/Ganellin [onderzoek van de enantiomeren van chlorphenamine en demethindene (i.e. eerste generatie antihistaminicum)] beoordeeld te worden. De conclusies die in het artikel worden getrokken n.a.v. onderzoek van het eerste generatie antihistaminicum kunnen niet worden getransponeerd naar het onderzoek dat de vakman zou uitvoeren op het tweede generatie antihistaminicum [gezien de stand van de techniek ontwikkeld n.a.v. het gebruik van cetirizine als antihistaminicum en de ontwikkelde kennis m.b.t. dit racemische mengsel].

Het verweer inhoudende dat een onvoorzienbaar technisch effect werd verkregen in de zin dat de dosis kon verminderd worden met 50% t.o.v. het racemaat van cetirizine wordt niet weerhouden aangezien ook 50% van de enantiomeren van het racemaat werden behouden.

Het verweer inhoudende dat de vakman niet zou overgaan tot het isoleren van de enantiomeren om te onderzoeken of de bijwerkingen niet zouden verminderen [met behoud van de farmacologische voordelen van het racemaat] uit commerciële belangen die aan de onderzoeksbeslissingen ten grondslag liggen kan niet worden gevolgd. Immers het door de rechtbank weerhouden '*voor de hand liggend onderzoek*' is een minder budgettair doorwegende commerciële beslissing in vergelijking met de door Sepracor aangeduide gangbare onderzoeksbeslissing tot chemische modificatie van de molecule. Uit zuiver economische oogpunt en met kennis van de stand van de techniek oordeelt de rechtbank dat vakman wel degelijk zou overgaan tot het onderzoeken van de individuele enantiomeren (-) cetirizine en (+) cetirizine. De voorkeur voor een dergelijk onderzoek i.p.v. een ontwikkeling van een nieuwe stof, wordt eveneens ingegeven door het gegeven dat het tot de basiskennis van de vakman behoort dat de reactie tussen werkzame stoffen en receptoren in het algemeen stereoselectief verloopt en hij reeds de twee afzonderlijke enantiomeren ter beschikking had [cf. UK'321]. Van enige '*wegsturing*' door de stand van de techniek is geen sprake.

- De rechtbank oordeelt dat het Belgisch luik van EP'828 dient nietig verklaard te worden gezien bovenvermelde beoordeling omtrent de eerste onafhankelijke conclusie en de hiervan afhankelijk overige conclusies.

VI.C. Geldigheid van het aanvullend beschermingscertificaat 2002C/005

- Gezien bovenstaande beoordeling wordt het aanvullend beschermingscertificaat nr. 2002C/005 nietig verklaard.

VI.D. Uitvoerbaarheid bij voorraad

- Zonder enige motivatie wordt - bij wijze van stijlclausule - de uitvoerbaarheid bij voorraad gevorderd van het tussen te komen vonnis, met uitsluiting van het vermogen tot kantonnement. De uitvoerbaarheid bij voorraad vormt een uitzondering op het principe van de schorsende werking van de gewone rechtsmiddelen en kan enkel worden bevolen indien specifieke omstandigheden dit verantwoorden. Bij gebrek aan het risico van het instellen van hoger beroep om zuiver dilatoire redenen, aan een staat van behoefte of aan het risico van organisatie van insolventie, dient de uitvoerbaarheid bij voorraad niet te worden uitgesproken.

Er is geen nadeel verbonden aan Teva die een uitvoerbaarheid bij voorraad en een uitsluitel van kantonnement kunnen rechtvaardigen.

Om die reden oordeelt de rechtbank dat de vordering tot uitvoerbaarheid bij voorraad, met uitsluitel van het vermogen tot kantonnement, ongegrond dient te worden verklaard.

VII.

UITSPRAAK

De rechtbank op tegenspraak.

Verklaart de ingestelde eisen toelaatbaar en gegrond in volgende mate:

Verklaart het Belgische deel van EP 0 663 828 nietig.

Verklaart het Aanvullend Beschermingscertificaat nr. 2002C/005 nietig.

Verwerpt het andere en meergevorderde als ongegrond.

Veroordeelt de vennootschap naar vreemd recht Sepracor Inc. tot betaling aan eisende partijen van de kosten van het geding als volgt samengesteld:

Kosten dagvaarding en rolstelling: 798,78 EUR

rechtsplegingvergoeding: 1.200 EUR