

Rep:

Vonnis nr. 101

Aangeboden op

Niet te registreren

De e.a. Inspecteur

verz. :

UITGIFTE

Mr.

eisende partij/verwerende partij

Nr.

R.U.

Blz.

€

dd.

VONNIS gewezen en uitgesproken in het gerechtsgebouw te Antwerpen op twintig december tweeduizenddertien in de openbare terechtzitting van de zevende kamer van de rechtbank van koophandel van het arrondissement Antwerpen, waar zitting hadden :

S. Granata

Rechter, Voorzitter van de kamer

G. De Block

Rechter in Handelszaken

P. Vrints

Rechter in Handelszaken

M. Eyckmans

Griffier

in de zaak

A/12/05264

NV SANDOZ, met zetel te 2870 Puurs, Lichterveld 7, KBO 0457.517.227.

BV ACCORD HEALTHCARE, vennootschap naar Nederlands recht, woonstkeuze doende bij gerechtsdeurwaarder Jan De Meuter, Amerikalei 122 te 2000 Antwerpen.

eisende partijen: vertegenwoordigd door Mr. K. Roox en Mr. J. Figys, beiden advocaat, kantoor houdende te 1000 Brussel, Joseph Stevensstraat 7.

TEGEN :

ASTRAZENECA AB, vennootschap naar Zweeds recht, met zetel te 151 85 Södertälje, Västra Mälarehamnen 9, Zweden.

verwerende partij : vertegenwoordigd door Mr. P. L'Ecluze en Mr. T. D'Hulst, beiden advocaat, kantoor houdende te 1050 Brussel, Louizalaan 165.

I. PROCEDUREVOORAFGAANDEN

De rechtbank past de artikelen 2, 34, 36, 37 en 41 van de Wet van 15 juni 1935 op het gebruik der talen in gerechtszaken, gewijzigd bij wet van 10 oktober 1967 houdende het gerechtelijk wetboek, toe.

Op 12 juni 2012 brengen de NV SANDOZ en de vennootschap naar vreemd (Nederlands) recht ACCORD HEALTHCARE BV hun inleidende dagvaarding uit.

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

Op de inleidingzitting van 5 september 2012 wordt tussen partijen een conclusiekalender overeengekomen. Op de voorziene pleitdag wordt de zaak uitgesteld naar de zitting van 26 november 2013. De zaak wordt op deze datum gepleit waarna ze in beraad wordt genomen.

II. DE FEITEN

II.A. Partijen

- De NV SANDOZ (hierna aangeduid als "SANDOZ") maakt deel uit van de NOVARTIS-groep, een groep die actief is op het vlak van zowel innovatieve als generieke geneesmiddelen.

De vennootschap naar vreemd (Nederlands) recht ACCORD BV (hierna aangeduid als "ACCORD") betreft een leverancier van generieke geneesmiddelen. ACCORD maakt deel van de bedrijvengroep ACCORD HEALTHCARE Ltd. die op zich deel uitmaakt van de groep INTAS PHARMACEUTICALS.

De vennootschap naar vreemd recht ASTRAZENECA AB (hierna aangeduid als "AZ") behoort tot de ASTRAZENECA-groep en is een innovatie-gedreven biofarmaceutisch bedrijf.

II.B. Voorwerp van het geschil: EP 0 907 364

- Het geschil tussen partijen heeft betrekking op octrooi EP 0 907 364 (hierna aangeduid als "EP'364") voor een bepaald antipsychoticum (11- [4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperaziny]dibenzo-[b,f][1,4]-thiazepine, als *quetiapine*) vertraagde afgifte en het gebruik hiervan bij behandeling van psychotische aandoeningen. Meer specifiek heeft de procedure betrekking op de al dan niet geldigheid van EP'364, en nog meer specifiek op het al dan niet voldoen aan de octrooirechtelijke voorwaarde van uitvinderwerkzaamheid.

EP'364 wordt verleend op 14 augustus 2002 op basis van de internationale aanvraag PCT/GB97/01432 gepubliceerd als WO 97/45124 (hierna aangeduid als "WO'124") en ingediend op

27 mei 1997. WO'124 roept de prioriteit in van de Engelse octrooiaanvraag GB 96 11328 (hierna aangeduid als "GB'328") dd. 31 mei 1996. AZ duidt België aan als één van de landen waar het octrooi van kracht zou moeten zijn. Op 30 oktober 2002 wordt een Franse vertaling van het octrooi ingediend bij de Belgische Dienst voor Intellectuele Eigendom bij het Ministerie van Economische Zaken. De conclusies luiden als volgt (waarbij een –niet-betwiste- vertaling wordt aangewend als ingediend voor het Nederlandse luik van EP'364):

1. *Formulering voor gereguleerde afgifte omvattende een geleermiddel en 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyldibenzo-[b,f][1,4]-thiazepine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, samen met één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten.*

2. *Formulering voor gereguleerde afgifte volgens conclusie 1 zodanig dat en 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyldibenzo-[b,f][1,4]-thiazepine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan uit de formulering wordt afgegeven op een geregelde wijze gedurende een periode tussen 8 en 24 uur zodanig dat ten minste 60% van 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyldibenzo-[b,f][1,4]-thiazepine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan aan het einde van deze periode is afgegeven.*

3. *Formulering voor gereguleerde afgifte volgens conclusie 1 of conclusie 2, waarbij het geleermiddel hydroxypropylmethylcellulose is.*

4. *Formulering voor gereguleerde afgifte volgens conclusie 3, omvattende ongeveer 5 tot 50% gew.% van een hydroxypropylmethylcellulose gekozen uit de groep bestaande uit (a) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 40 tot 60 cps, een methoxygehalte van ongeveer 28 tot 30% gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot kleiner dan 9 gew.%, (b) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 3500 tot 5600 cps, een methoxygehalte van ongeveer 28 tot 30 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot 12 gew.%, (c) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 80 tot 120 cps, een methoxygehalte van ongeveer 19 tot 24 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot kleiner dan 9 gew.% en (d) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 3500 tot 5600 cps, een methoxygehalte van ongeveer 19 tot 24 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot 12 gew.% of mengsels daarvan.*

5. *Formulering voor gereguleerde afgifte volgens conclusie 3, omvattende ongeveer 5 tot 50 gew.% van een hydroxypropylmethylcellulose gekozen uit de groep bestaande uit (a) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 40 tot 60 cps, een methoxygehalte van ongeveer 28 tot 30 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot kleiner dan 9 gew.%, (b) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 3500 tot 5600 cps, een methoxygehalte van ongeveer 28 tot 30 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot 12 gew.%, (c) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 80 tot 120 cps, een methoxygehalte van ongeveer 19 tot 24 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot kleiner dan 9 gew.% en (d) een hydroxypropylmethylcellulose met een viscositeit van ongeveer 3500 tot 5600 cps, een methoxygehalte van ongeveer 19 tot 24 gew.% en een hydroxypropoxygehalte van ongeveer 7 tot 12 gew.%, of mengsels daarvan met dien verstande dat als de formulering een hydroxypropylmethylcellulose beschreven onder (d) hierboven bevat de totale hoeveelheid hydroxypropylmethylcellulose aanwezig in de formulering groter dan 25,8 gew.% moet zijn.*

6. *Formulering voor gereguleerde afgifte volgens conclusie 4 of conclusie 5, omvattende ongeveer 5 tot 40 gew.% van een hydroxypropylmethylcellulose gekozen uit de groep bestaande uit (a) - (d) of mengsels daarvan.*

7. Formulering voor geregleerde afgifte volgens conclusie 6, omvattende ongeveer 8 tot 35 gew.% van een hydroxypropylmethylcellulose gekozen uit de groep bestaande uit (a) - (d) of mengfels daarvan.

8. Formulering voor geregleerde afgifte volgens conclusie 7, omvattende ongeveer 10 tot 30 gew.% van een hydroxypropylmethylcellulose gekozen uit de groep bestaande uit (a) - (d) of mengfels daarvan.

9. Formulering voor geregleerde afgifte volgens conclusie 8, omvattende ongeveer 15 tot 30 gew.% van een hydroxypropylmethylcellulose gekozen uit de groep bestaande uit (a) - (d) of mengfels daarvan.

10. Formulering volgens één der conclusies 1-9, waarbij 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperaziny]dibenzo[b,f][1,4]-thiazepine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan aanwezig is in ongeveer 35 tot 65 gew.%.

11. Formulering volgens conclusie 10, waarbij de hoeveelheid hydroxypropylmethylcellulose ongeveer 5 tot 40% is.

12. Formulering volgens één der conclusies 1-11, waarbij één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten worden gekozen uit de groep bestaande uit microkristallijne cellulose, lactose, magnesiumstearaat, natriumcitraat en Providone.

13. Formulering volgens conclusie 12, waarbij één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten worden gekozen uit de groep bestaande uit (a) ongeveer 4 tot 20 gew.% microkristallijne cellulose, (b) ongeveer 5 tot 20 gew.% lactose, (c) ongeveer 1 tot 3 gew.% magnesiumstearaat, (d) ongeveer 10 tot 30 gew.% natriumcitraat en (e) ongeveer 1 tot 15 gew.% Providone.

14. Formulering volgens één der conclusies 1-13, waarbij één of meer farmaceutisch aanvaardbare excipiënten een pH-modificator is.

15. Formulering volgens conclusie 14, waarbij de pH-modificator natriumcitraat is.

16. Formulering volgens één der conclusies 1-15, waarbij 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperaziny]dibenzo[b,f][1,4]-thiazepine in de vorm van een hemifumaraatzout is.

17. Formulering volgens één der conclusies 1-16, waarbij de formulering bekleed is.

18. Toepassing van een formulering volgens één der conclusies 1-17 bij de productie van een geneesmiddel voor het behandelen van psychotische toestanden of hyperactiviteit bij een warmbloedig dier.

19. Werkwijze voor het bereiden van een formulering volgens één der conclusies 1-17, welke omvat het mengen van 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperaziny] - dibenzo[b,f][1,4]-thiazepine, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, een geleermiddel en andere excipiënten.

20. Werkwijze voor het bereiden van een formulering volgens één der conclusies 1-17, welke omvat:

1. het mengen van 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperaziny]-dibenzo[b,f][1,4]-thiazepine, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, een geleermiddel, en andere ex-

cipiënten;

2. *het nat granuleren van de gemengde bestanddelen;*
3. *het drogen van het mengsel;*
4. *het malen van het gedroogde mengsel;*
5. *het mengen van het mengsel met een smeermiddel; en*
6. *het comprimeren van het gemengde mengsel om tabletten te vormen, en eventueel het bekleden van genoemde tabletten.*

AZ was tevens houdster van EP 240 228 (hierna aangeduid als "EP'228), hetgeen het basisoctrooi betreft voor het actief bestanddeel *quetiapine* (onmiddellijke afgifte formulering). EP'228 behoort sinds 24 maart 2007 tot het publiek domein. Het ABC verliep op 23 maart 2012 (ABC nr. 980022). In EP'228 wordt de therapeutische werkzaamheid van *quetiapine* beschreven als zijnde nuttig voor zijn antidopamine kwaliteiten (als antipsychoticum en neuralepticum)(cfr. p. 2 lijn 4/5 EP'228).

AZ brengt twee producten op de markt:

- **SEROQUEL IR:** product met actief bestanddeel *quetiapine* (onmiddellijke afgifte formulering) (cfr. EP'228)
- **SEROQUEL XR:** product met actief bestanddeel *quetiapine* (vertraagde afgifte formulering) (cfr. EP'364)

II.C. Procedurele achtergrond

II.C.1. Buitenland

De nationale luiken van EP'364 maken het voorwerp uit van diverse nietigheidsprocedures in Europa:

- **Nederland:** De nietigheidsvordering wordt afgewezen door de Rechtbank 's-Gravenhage bij vonnis dd. 7 maart 2012. Er wordt tegen deze uitspraak hoger beroep aangetekend.
- **Verenigd Koninkrijk:** De *Patents High Court of Justice* heeft het Engelse luik nietig verklaard op basis van gebrek aan uitvinderwerkzaamheid en dit bij uitspraak dd. 22 maart 2012. Deze beslissing wordt bevestigd door de *Court of Appeal*.
- **Duitsland:** Het *Bundespatentgericht* verklaart het Duitse luik nietig op basis van gebrek aan uitvinderwerkzaamheid (13 november 2012)
- **Hongarije:** Het Hongaarse luik wordt grotendeels vernietigd (met inbegrip van conclusie 1) door het Hongaars octroobureau.
- **Tsjechische republiek:** Het Tsjechische luik wordt nietig verklaard.
- **Spanje:** De nietigheidsvordering m.b.t. het Spaanse luik wordt afgewezen door de 2e Rechtbank van koophandel te Barcelona.
- **Italië:** Het Hof van Beroep van Rome oordeelt in haar uitspraak dd. 13 september 2013 dat het Italiaanse luik niet voldoet aan de voorwaarde van uitvinderwerkzaamheid.

Verder wordt melding gemaakt van tegenstrijdige uitspraken in Canada (nietigverklaring) en de Verenigde Staten (bevestiging).

- Alhoewel elke nationale beslissing eenzelfde juridische waarde heeft en er mag worden van uitgegaan dat in al deze landen werd overgegaan tot een kundige beoordeling van de voorgelegde juridische problematiek, is het opmerkelijk dat, zelfs in de landen met een voortrekkersrol op het octrooigebied, tot een verschillend eindresultaat wordt gekomen (cfr. beslissingen Nederland, Engeland en Duitsland) én dat in deze landen waar eenzelfde einduitspraak wordt geveld dit haar grond vindt in onderscheiden motiveringsgronden.

Het is, om de woorden van rechter Arnold (High Court of Justice) te parafraseren, een spijtige zaak dat verschillende rechters m.b.t. de geldigheid van hetzelfde octrooi tot een verschillend (zelfs tegengestelde) besluit komen. Samen met deze rechter kunnen volgende elementen worden aangekaart die het niet aangewezen maken om al te veel steun te zoeken in buitenlandse uitspraken en/of de eerdere uitspraken inhoudelijk te beoordelen t.o.v. onderhavige uitspraak:

- Het is op basis van een beoordeling onmogelijk om na gaan of dezelfde argumenten worden gebruikt voor de respectievelijke rechtbanken/hoven. Zoals hierna zal blijken bouwt AZ haar verweer op vanuit een zeer onderscheiden invalshoek t.o.v. het verweer gebruikt in Engeland (cfr. verschillende invulling voor de Belgische rechter van het *objectief technisch probleem* in de toepassing van de probleem-oplossing test t.o.v. Engeland; het focussen op de *"high first pass metabolism"* voor de Engelse rechter, ...). Misschien is de definitieve uitspraak in Engeland de aanleiding om de strategie aan te passen en/of alternatieve verweren aan te voeren. De Belgische rechter beschikt niet over alle conclusies en stukken gebruikt voor de vreemde rechter en zou dit het geval geweest zijn (wat in onderhavige procedure een onoverzichtelijke bundel met zich zo meebrengen) komt het niet aan hem toe om standpunt in te nemen omtrent de beoordeling van een buitenlandse rechter.
- Naast concrete argumentatie is het niet altijd duidelijk welke artikelen en boeken werden aangehaald in de respectievelijke procedures en niet werden meegenomen in de beoordeling van de respectievelijke rechter.
- Verder kan evenmin een beeld gevormd worden omtrent de wijze van pleidooien (en tussenkomst van getuigen). Hiervan abstractie maken, zou als gevolg hebben dat alle procedures in dergelijke zaken schriftelijk kunnen worden behandeld.

Volledigheidshalve dient tenslotte aangegeven te worden dat waar de Engelse uitspraak een tweede (Europese) uitspraak betrof, heden reeds 7 Europese nationale rechtsprekende instanties zich hebben uitgesproken (waarvan in sommige procedures hoger beroep werd aangetekend).

II.C.2. België

- Bij beschikking van de voorzitter van de rechtbank van koophandel te Brussel dd. 13 juli 2012 worden provisionele verbodsmaatregelen toegekend aan AZ. Vermeld provisioneel inbreukverbod wordt bevestigd bij arrest dd. 5 maart 2013.

AZ heeft, na inleiding van onderhavige procedure, een bodemprocedure ingesteld voor de rechtbank van koophandel te Brussel die als voorwerp de inbreukvordering heeft. Deze vordering wordt naar

de rol verwezen.

Door deze situatie ontstaat een feitelijke opdeling tussen de inbreuk- en nietigheidsvordering (zogenaamde "bifurcation") zoals deze gewoonlijk plaatsvindt in o.a. Duitsland. De Antwerpse rechtbank van koophandel wordt gevat ter beoordeling van het nietigheidsvraagstuk, de Brusselse ter beoordeling van het inbreukvraagstuk.

- AZ wenst op grond van strategische overwegingen niet in te gaan op de verwijzing van de zaak hangende voor de Brusselse rechtbank naar de Antwerpse. Bij het verwacht aantekenen van hoger beroepsprocedures in Antwerpen én Brussel zal dit tot rechtsonzekerheid leiden, die enkel de octrooihouder voordelen zal opleveren aangezien deze geniet van provisionele maatregelen.

III. DE EISEN

- ACCORD verzoekt de rechtbank akte te nemen van de afstand van geding.
- De eisen van SANDOZ strekken in hoofdzaak tot:
 - De nietig verklaring (in zijn geheel) van het Belgische luik van EP'364 overeenkomstig artikel 49 BOW en artikel 22(4) Brussel-I Vo.
 - Overeenkomstig artikel 74 BOW een kopie van het tussen gekomen vonnis mee te delen aan de Belgische Dienst voor Intellectueel Eigendom bij het Ministerie van Economische Zaken met het oog op de publicatie ervan in het Register van de uitvindingsoctrooiën.
 - De inschrijving van de nietigverklaring van het Belgische luik van EP'364 in het Register van de uitvindingsoctrooiën door de Belgische Dienst voor Intellectueel Eigendom bij het Ministerie van Economische Zaken.
 - Te horen zeggen voor recht dat EP'364 geen schijnbare twijfelloze rechtsgrond uitmaakt op grond waarvan de commercialisering op de Belgische markt van de generieke quetiapine vertraagde afgifte kan worden verboden en bijgevolg, dat SANDOZ alle daden als vermeld in artikel 27 BOW kan stellen vanaf de betekening van het tussen te komen vonnis, ongeacht een eventueel hoger beroep.
 - De betaling van de kosten van het geding door AZ, met inbegrip van de RPV begroot op € 11.000.
- AZ argumenteert in hoofdde de ongegrondheid van de instelde vorderingen. Ondergeschiedt worden volgende eisen ingesteld:
 - Conclusie 4 van EP'364 geldig te verklaren (onafhankelijk van conclusie 1)
 - Conclusie 14 en 15 van EP'364 geldig te verklaren (onafhankelijk van conclusie 1)
 - Conclusie 18 van EP'364 geldig te verklaren (onafhankelijk van conclusie 1)

(of minstens)

 - De aanstelling van één of meerdere technische deskundigen die een deskundigverslag opstellen met betrekking tot de vragen als weergegeven in het beschikkend gedeelte.
- De betaling van kosten van het geding met inbegrip van de rechtsplegingsvergoeding begroot op € 11.000.

IV. AFSTAND VAN GEDING: ACCORD

- ACCORD stelt op 31 mei 2013 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten ("FAGG") op de hoogte van haar wil om de Belgische marktvergunningen betreffende Quetiapine Accord Healthcare 50 mg (nummer in afwachting), 200 mg (BE403681), 300 mg (BE403697) en 400 mg (BE403706) tabletten met verlengde afgifte in te trekken.

ACCORD wenst niet langer haar nietigheidsvordering met betrekking tot EP'364 te handhaven en doet afstand van geding in de zin van artikel 820 Ger.W. hetgeen aanvaard wordt door AZ.

De rechtbank neemt hiervan akte.

V. BEOORDELING

V.A. Theoretische omkadering van de *Probleem-Oplossing-Test*

- Artikel 56 EOV stelt dat een geotrooieerde uitvinding beschouwd wordt als het resultaat van uitvinderwerkzaamheid "*indien zij voor een deskundige niet op een voor de hand liggende wijze voortvloeit uit de stand van de techniek*". Ter vermijding van een (al te) subjectieve invulling van het begrip "*uitvinderwerkzaamheid*", wordt door de Beroepskamers van het EOB, gevolgd door praktisch alle nationale rechtbanken en hoven van de lidstaten bij het EOV (behalve o.a. Duitsland), de zogenaamde '*Probleem-Oplossing-Test*' (in het buitenland vaak aangeduid onder haar Engelse benaming "*Problem-Solution-Approach*") (hierna dan ook aangeduid als "*PSA*") toegepast.

Bij het toepassen van de PSA wordt een (mentale) stap teruggezet nl. tot de stand van de techniek voorafgaandelijk de datum van octrooiaanvraag. Vanuit deze positie wordt de overige stand van de techniek bekeken om na te gaan of er element bestond (voor de relevante aanvraagdatum van het octrooi) dat wees in de richting van de uitvinding.

In recente beoordelingen m.b.t. de PSA door de *Boards of Appeal* van het EOB (en weergegeven in de *Guidelines*, C-IV, 11.5, 2010) alsmede door onderscheiden nationale rechtbanken in lidstaten van het EOV (*on-line* consulteerbaar en aangeduid in de weergave van de buitenlandse procedures), worden volgende stappen onderscheiden:

Preliminaire stappen

1. Identificatie van de deskundige/vakman
2. Identificatie van de relevante algemene kennis die deze deskundige/vakman bezit.

Probleem-Oplossing-Test (Problem-Solution-Approach)

1. Identificatie van de meest nabije stand van de techniek.

2. Identificatie van het objectief technisch probleem waarbij volgende elementen/richtlijnen in overweging worden genomen:
 - Het technisch probleem dient teruggeleid te kunnen worden tot het verschil in technisch resultaat tussen de uitvinding en de meest nabije stand van de techniek. In die zin dient als voorafgaandelijke stap aan de tweede stap het technisch verschil te worden bepaald tussen de opgeëiste uitvinding en de meest nabije stand van de techniek.
 - Het technisch probleem dient benaderd te worden vanuit het beschermingsomvang van het octrooi of anders gezegd vanuit de beoordeling of en door wat de technische vooruitgang werd bereikt.
 - De bepaling van het objectief technisch probleem onderliggend aan het octrooi maakt deel uit van de constructie van de conclusie.
 - Details in de beschrijving die de technische vooruitgang van de uitvinding aanduiden, kunnen een indicatie zijn van de wijze waarop conclusie dient geïnterpreteerd te worden opdat de technische oplossing van het objectief technisch probleem kan gevonden worden in de conclusies.
3. Beoordeling of de aangereikte oplossing voor het objectief technisch probleem op de datum van opeising ervan al dan niet voor de hand zou liggen indien wordt uitgegaan van bedoelde meest nabije stand van de techniek. Of anders: bestaat er een leer in de stand van de techniek in zijn geheel die de vakman ertoe zou aanzetten om de meest nabije stand van de techniek aan te passen/wijzigen en zodoende tot de uitvinding te komen. (Dit onderdeel wordt in de literatuur aangeduid als "Could-Would-Test")

Waar de identificatie van de meest nabije stand van de techniek als eerste stap wordt voorgesteld is het echter aangewezen om eerst het "objectief technisch probleem" te definiëren, zeker indien hieromtrent betwisting bestaat. Het objectief technisch probleem bepaalt immers *wat* dient beschouwd te worden als stand van de techniek en *wie* deze stand van de techniek zal gebruiken om het probleem op te lossen.

Na identificatie van de vakman en zijn algemene kennis, dienen volgende hoofdvragen beantwoord te worden

1. Wat is de meest nabije stand van de techniek?
2. Wat is het verschil, als gedefinieerd door technische kenmerken, tussen de uitvinding *enerzijds* en de meest nabije stand van de techniek *anderzijds*?
3. Wat is het technisch effect dat wordt veroorzaakt door dit verschil?
4. Wat is het objectief technisch probleem onderliggend aan de opgeëiste uitvinding? (zie eerdere beoordeling bij betwisting)
5. Zou een vakman dit probleem oplossen op de wijze aangegeven, op grond van het geheel van de stand van de techniek, zonder op enig ogenblik gebruik te maken van uitvinderwerkzaamheid?

Het spreekt voor zich dat beantwoording van deze laatste vraag de sleutel betreft in de beoordeling omtrent uitvinderwerkzaam. De volgende subvragen kunnen hierbij als leidraad gebruikt worden:

Vraag 5.1. Geeft de stand van de techniek (met inbegrip van de meest nabije stand van de techniek) een wijze aan om het objectief technisch probleem op te lossen? (Indien bevestiging – vraag 5.2.)

Vraag 5.2. Lossen voorwerpen uit de stand van de techniek (onderscheiden van de meest nabije stand van de techniek) het objectief technisch probleem op dezelfde wijze op? (indien bevestiging – vraag 5.3.)

Vraag 5.3. Bestaan er aanwijzingen in de stand van de techniek die een vakman ertoe zou brengen (geconfronteerd met het objectief technisch probleem en de stand van de techniek) om de stand van de techniek te combineren (samen te brengen) met de meest nabije stand van de techniek? (Indien bevestiging: geen uitvinderwerkzaamheid)

V.B. Het Objectief Technisch probleem van EP'364

- Het objectief technisch probleem speelt een centrale rol in het octrooirechtelijk systeem. Immers het is op basis van wat aan de gemeenschap wordt gegeven (opgelost) dat bescherming wordt toegekend aan de octrooiaanvrager. Het belang van de identificatie van het objectief technisch probleem kan niet onderschat worden gezien de evenwichtsoefening tussen gerechtvaardigde bescherming (monopolie-recht) en de bijdrage aan de gemeenschap als weergegeven in het octrooi (cfr. HUYDECOPER, H., "Fair Protection" bijdrage in "Fair Protection", in "*Liber Amicorum Willem Hoyng – Litigator*", Amsterdam, *deLex*, 2013, p. 47).
- Het objectief technisch probleem, onderliggend aan het octrooi, dient bepaald te worden enkel aan de hand van wat werkelijk werd uitgevonden. Het objectief technisch probleem betreft algemeen het overwinnen van de in stand van de techniek weergegeven moeilijkheden of een alternatief voor te stellen dat minstens even goed is als de bestaande oplossing. Het technisch probleem dient benaderd te worden vanuit het beschermingsomvang van het octrooi of anders gezegd vanuit de beoordeling of en door wat de technische vooruitgang wordt bereikt. De bepaling van het objectief technisch probleem onderliggend aan het octrooi maakt dan ook deel uit van de constructie van de conclusie.
- Het objectief technisch probleem dient te bestaan alvorens de octrooiaanvraag wordt ingediend en dient weergegeven te worden in, of minstens afgeleid te kunnen worden uit (ingeval van herformulering) de octrooiaanvraag. Een mogelijke herformulering mag niet leiden tot een uitbreiding van het octrooi. Met andere woorden het herformuleren van het *objectief technisch probleem* is mogelijk zolang het kan worden gerelateerd met, impliciet aangeduid is dan wel afgeleid, uit de beschrijving (T 1/80, T13/84 OJ EPO 1986, 253; T 184/82 OJ EPO 1984, 261 m.b.t. het herformuleren van het technisch probleem lopende de procedure bij het EOB). Het zogenaamde "*embryonaal aanwezig*" zijn van het objectief technisch probleem (zoals gepleit door AZ) is niet altijd voldoende. Om in deze beeldspraak te blijven, kan gesteld worden dat de embryonale aanwezigheid afgelijnd genoeg dient te blijken uit de echografie. Het komt de octrooiaanvrager niet toe om ongemotiveerde algemene en/of vage beschrijvingen naar voren te schuiven in het octrooi

als "onbewezen efficiëntie" of "voordelen" die zowat alle later ontdekte effecten kunnen omvatten bij wijze van 'hindsight', zodat elk verrassend effect ontdekt in een later stadium eraan kan worden verbonden. Dergelijke houding zou een te belangrijk onevenwicht veroorzaken tussen de rechten van de octrooiaanvrager en de gemeenschap (die een monopolie toekent aan een idee waarvan de technische oplossing niet kon onderzocht worden door haar (belichaamd door de onderzoekers van het EOB) in het licht van het technisch probleem).

- Het moment van het aanreiken of identificeren van het "objectief technisch probleem" wordt onderscheiden met het moment waarop het bewijs dient geleverd te worden dat de uitvinding "werkt". Dit laatste 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 verlengingsprocedure. Dit bewijs dient echter wel in verband te kunnen worden gebracht met het technisch probleem zoals aangegeven (identificeerbaar) in het octrooischrift (op de prioriteitsdatum). De klinische resultaten kunnen dienen als bewijs van het objectief technisch probleem als geïdentificeerd in het octrooischrift doch niet als bewijs van een objectief technisch probleem dat niet is terug te vinden in het octrooischrift. Nog anders gezegd de klinische resultaten kunnen enkel dan een invloed hebben op de bepaling van het objectief technisch probleem indien dit probleem werd aangereikt.

Algemeen wordt aanvaard dat een "uitvinding" als "uitvinding" dient gekwalificeerd te worden indien het een technische oplossing betreft m.b.t. een technisch probleem, dankzij technische middelen die herhaald kunnen worden (cfr. REMICHE, B. en CASSIERS, V. 'Droits des brevets d'invention en dus savoir-faire', Brussel, Larcier, 2010, p. 83). De vraag of de voorgestelde technische oplossing, die als uitvinding wordt aangeduid door de aanvrager/octrooihouder, voldoet aan de overige octrooieerbaarheidsvoorwaarden (nieuwheid, uitvinderwerkzaamheid en industriële toepassing) staat hiervan volledig los. Wel is het dus van belang dat voor de onderzoeker (en elke derde) bij aanvraag van het octrooi de aard van het technisch probleem wordt geïdentificeerd waartoe het octrooi (de uitvinding) een oplossing aanreikt.

- Uit het octrooischrift blijkt het volgende objectief technisch probleem.

Ter beschikking stelling/ontwikkeling van een formulering van quetiapine dat resulteert in een uniform en stabiel plasmaconcentratie-niveau (i.e. een uniforme en constante afgifte-ratio) gedurende een langere tijdsperiode zonder de noodzaak tot verhoging van de toedieningsfrequentie.

- Het door AZ vooropgestelde technisch probleem "ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel dat als doel heeft om het werkzaam bestanddeel quetiapine in een bijzonder manier af te geven voor de behandeling van psychotische aandoeningen" wordt niet aanvaard.

Dergelijke (al te algemene –“*bijzondere*”) omschrijving van een objectief technisch probleem vindt geen steun in het octrooischrift. Het octrooischrift focust enkel op vertraagde afgifte formuleringen en de problemen die worden vastgesteld indien oplosbare bestanddelen gebruikt worden in een vertraagde afgifte formulering (zie (§0002) en (§30003) EP'364). De verbeterde verdraagzaamheid van SEROQUEL XR (zoals bewezen in klinische onderzoeken in 2011), kan niet worden aangewend ter bepaling van het objectief technisch probleem op de prioriteitsdatum van 31 mei 1996 dat niet voldoende concreet wordt geïdentificeerd in het octrooi.

- Volledigheidshalve wenst de rechtbank op te merken dat de klinische eigenschappen die werden ontdekt niet exclusief van toepassing zijn op EP'364, doch eveneens op EP'228. Men kan zich dan ook de vraag stellen, indien de argumentatie van AZ wordt gevolgd, in welke mate deze klinische resultaten niet reeds onderdeel uitmaken van het EP'228. Met andere woorden indien AZ er zou van uitgaan dat het *objectief technisch probleem* vermag geformuleerd te worden nadat het octrooi werd aangevraagd én zonder dat hier een voldoende concrete verwijzing naar bestaat in het octrooischrift, dan hebben deze klinische resultaten eveneens een weerslag op de beschermingsomvang van het vervallen EP'228 en de plaats die deze innemen in de stand van de techniek.
- Ook de rechtspraak waarnaar verwezen wordt door AZ (cfr. G-VII, 5.2., T/386/89 en T 184/82), vindt geen toepassing aangezien het nieuwe technische effect dat wordt bereikt (in de aangehaalde procedures) op een dergelijke wijze gerelateerd is met de oorspronkelijk opgeëiste uitvinding (technisch probleem) dat de herformulering wordt beschouwd te liggen in het verlengde hiervan (concreet: de relatie tussen *farmaceutische werking* en *toxiciteit*). Dergelijke relatie kan niet worden aanvaard tussen de klinische resultaten en het (oorspronkelijk) aangeduide objectief technisch probleem. (Omtrent de argumentatie omtrent “*nieuw technisch effect*” en de invloed op de toekenningsvoorwaarde inhoudende uitvinderwerkzaamheid - zie infra)

V.C. Preliminare stappen: de vakman en de technische achtergrond van de uitvinding

V.C.1. Identificatie van de vakman en technische achtergrond van de uitvinding

- De vakman betreft een persoon of team die al de gepubliceerde stand van de techniek kent en voor wie het mogelijk is om de meest nabije stand van de techniek te kennen. (cfr. EOB Guidelines C-IV, 11.3 van april 2010). Hij heeft geen specifieke praktische vaardigheden om deze stand van de techniek te herinterpreteren of verder te ontwikkelen. Hij beschikt over voldoende vaardigheden en heeft voldoende intelligentie om te kunnen overgaan tot bepaalde aanpassingen die een oplossing bieden

voor de typische problemen waarmee men in dat vakgebied wordt geconfronteerd (Rb. Luik, 10 februari 1999, ICIP, *Ing.-Cons.*, 1999, p. 434).

In onderhavige probleemstelling betreft de vakman *een team* bestaande uit *enerzijds* een clinicus op het gebied van psychische stoornissen (en meer specifiek schizofrenie) en *anderzijds* een formuleringsdeskundige.

- De discussie tussen partijen m.b.t. dit onderdeel heeft betrekking op de leidende rol van de clinicus dan wel de formuleringsdeskundige. Deze discussie lijkt eerder abstract van aard gezien in het team (bestaande uit verschillende personen met verschillende vaardigheden) een daadwerkelijke samenwerking zal bestaan die zijn weerslag vindt in een volledige informatiedoorstroming. Een *leider* die het voortouw zou nemen, kan niet worden geïdentificeerd. De vakman betreft een fictief persoon (al dan niet – zoals in onderhavige procedure – bestaande uit even fictieve sub-vakmannen) doch wel met een reële kennis (die bestaat uit verschillende sub-kennisterreinen waarbij het ene niet doorweegt op het andere).

V.C.2. Technische achtergrond

- Inleidende: De hierna weergegeven afkortingen/verwijzingen naar wetenschappers, wetenschappelijke studies en/of andere documenten worden in hun geheel weergegeven onder V.C.2.5.

1) Klinische achtergrond

- In het Internationaal Classificatiesysteem van Aandoeningen (International Classification of Diseases – *ICD*) van de Wereldgezondheidsorganisatie zoals dat van toepassing was op de prioriteitsdatum, 31 mei 1996, omvatte de categorie van mentale aandoeningen twee subgroepen van aandoeningen: (i) *psychotische* aandoeningen en (ii) *neurotische* aandoeningen. Binnen de subgroep van *psychotische* aandoeningen wordt een tweede opdeling gemaakt tussen schizofrene psychoses en stemmingsstoornissen (affectieve stoornissen). Deze laatste categorie omvat manisch depressieve psychoses, manische vorm, depressieve vorm of gemengde vorm. Schizofreniepatiënten lijden over het algemeen aan zogenoemde 'positieve' en 'negatieve' symptomen. Positieve symptomen ('positief' in de betekenis van 'opvallend aanwezig') zijn onder andere waanvoorstellingen en hallucinaties. Met negatieve symptomen ('negatief' in de betekenis van 'ontbrekend') wordt bedoeld afwijkingen in normale emotionele respons, een gebrek aan energie en vlakke emoties. Over het algemeen zijn de meeste antipsychotica doeltreffend voor behandeling

van de positieve symptomen en reageren patiënten minder goed op medicatie voor de behandeling van de negatieve symptomen.

Bipolaire stoornis is een stemmingsstoornis waarbij de patiënt schommelt tussen een manische fase en een depressieve fase. De aandoening wordt ook gekenmerkt door depressieve episodes. De ziekte is chronisch, maar tussen episodes in zijn de patiënten over het algemeen goed functionerende personen. Als patiënten ziek zijn, is het lijden dikwijls zo acuut als bij schizofrenen, omdat patiënten doorgaans depressief zijn en er een risico voor zelfdoding bestaat. *Unipolaire* depressie (*MDD*) wordt gekenmerkt door depressieve episodes van minstens twee weken voor diegenen die nooit manische of hypomanische episodes hebben gekend. Dit komt voor bij één op vijf werkende volwassenen en is één van de meest voorkomende oorzaken van onbekwaamheid. *MDD* wordt doorgaans behandeld met geneesmiddelen zoals *SSRI's* ("*selective serotonin reuptake inhibitors*" - selectieve serotonineheropnameremmers).

- Antipsychotica worden ruwweg ingedeeld in twee onderscheiden soorten, namelijk 'typisch' en 'atypisch'. Deze twee soorten werden na elkaar ontwikkeld met een lange tussenperiode.

Begin jaren vijftig ontdekt men de antipsychotische werking van *chloorpromazine*. *Chloorpromazine* is een 'typisch' antipsychoticum dat klinisch een groot succes was. Halverwege de jaren vijftig werden *extrapiramidale symptomen (EPS)* zoals parkinsonisme (tremor, posturale instabiliteit), dystonie (onwillekeurige spiertrekkingen vooral van het hoofd en gezicht) en acathisie (onaangenaam gevoel van rusteloosheid) onderkend als bijwerkingen bij het gebruik van de antipsychotica

Daaropvolgende antipsychotica werden ontwikkeld die minder EPS opwekten. Zij stonden bekend als 'atypische' antipsychotische geneesmiddelen. Voorbeelden hiervan waren *clozapine*, *risperidone* en *olanzapine*.

Quetiapine betreft een ander voorbeeld van een *atypisch antipsychoticum*.

- Antipsychotica blokkeren bepaalde dopaminereceptoren in de hersenen. Dopamine is een neurotransmitter die in verschillende delen van de hersenen wordt aangemaakt en die daar 5 bekende dopaminereceptoren activeert (D_1 , D_5). Schizofreniepatiënten hebben een hoger niveau aan D_2 receptoren en subcorticale dopamineactiviteit. Alle klinische werkzame antipsychotica hebben in meer of mindere mate een blokkerende werking op D_2 -receptoren.

2) Geneesmiddelopname

- Geneesmiddelen die oraal worden toegediend, worden vrijgemaakt van de toedieningsvorm en via de darmen opgenomen in de bloedbaan. Dit leidt dan tot niveaus van het geneesmiddel in het bloedplasma (plasmaconcentratie).

Dit proces verloopt in verschillende fasen. De eerste fase is het vrijmaken van het geneesmiddel van de toedieningsvorm (de formulering) in het darmsap. Vervolgens vindt de opname van het geneesmiddel plaats door de darmwand in de poortader die het geneesmiddel naar de lever brengt, waaruit het wordt doorgegeven aan de systemische bloedsomloop. Hierbij wordt het actief bestanddeel in de lever reeds in bepaalde mate in een eerste metaboliseringsronde afgebroken, ook wel het *'first-pass metabolisme'* genoemd. Het gedeelte van het geneesmiddel dat op deze manier wordt gemetaboliseerd bereikt de systemische bloedsomloop nooit in zijn originele vorm.

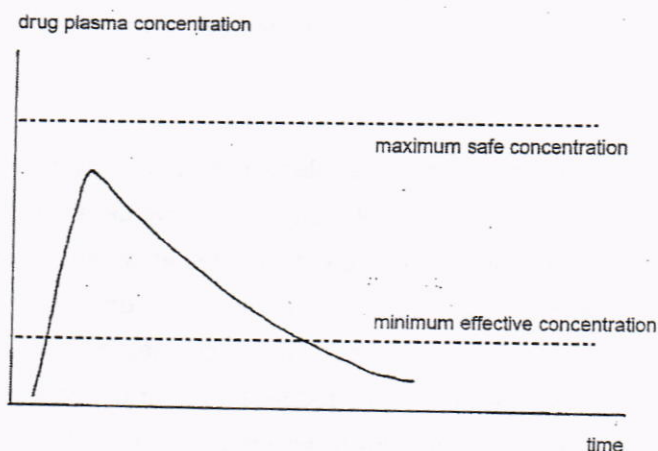
Eens in de bloedsomloop, moeten geneesmiddelen in principe aanwezig zijn in een voldoende hoge concentratie teneinde een therapeutische werking te hebben. Deze concentratie mag echter niet te hoog zijn, aangezien er zich dan ongewenste bijwerkingen kunnen voordoen. Deze twee kritieke niveaus van geneesmiddelconcentratie in de bloedsomloop zijn ook gekend als Minimale Effectieve Concentratie (**MEC**) – d.i. voldoende hoog voor een therapeutische werking – en de Maximale Veilige Concentratie (**MSC**) – d.i. boven dewelke zich ongewenste bijwerkingen (kunnen voordoen). Er is bijgevolg een gewenste band van concentraties (empirisch vastgesteld voor elk geneesmiddel) waarin het geneesmiddel idealiter aanwezig is. Deze band wordt het *'therapeutisch venster'* genoemd (zie infra grafische voorstelling).

Ook in de bloedsomloop is een geneesmiddel vatbaar voor metabolisatie, zodat het geneesmiddel aanwezig in het bloed gradueel zal verminderen omdat steeds meer ervan zal worden afgebroken in metaboliëten.

Bij een stof die in de hersenen bepaalde receptoren moet blokkeren moet deze stof na opname in de bloedsomloop ook nog de bloed-hersenbarrière passeren en de receptoren in de hersenen bezetten.

- Een onmiddellijke afgifte formulering (of 'IR') wordt ontworpen om de volledige lading van het geneesmiddel nagenoeg onmiddellijk vrij te geven uit de formulering. Bijgevolg zullen de bloedplasmaconcentraties vroeg stijgen omdat het geneesmiddel snel wordt vrijgemaakt van de toedieningsvorm en wordt opgenomen door de darmwand; het geneesmiddel vervolgens wordt getransporteerd naar de lever en daar wordt vrijgegeven in de bloedbaan. Naarmate het gehalte van geneesmiddel in de formulering vermindert, zal de (snelheid van) vrijgave vertragen en uiteindelijk stilvallen. De absorp-

tiesnelheid en het *first-pass* metabolisme zijn bepalend voor de plasmaconcentratie en het verloop daarvan (de plasmacurve). De bloedplasmaconcentraties bij onmiddellijke afgifte zien er als volgt uit:

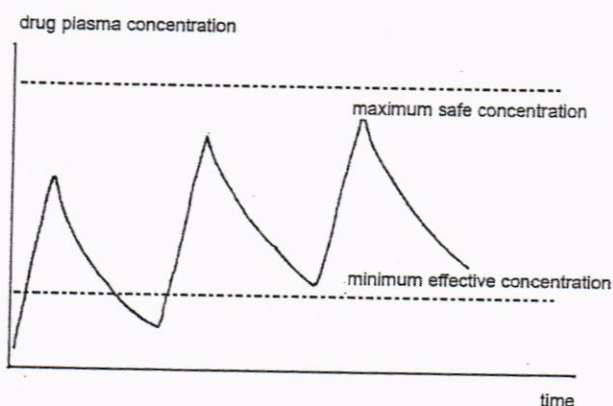


(vrij vertaald:

- 'drug plasma concentration': geneesmiddelplasmaconcentratie
- 'maximum safe concentration': maximale veilige concentratie (**MSC**)
- 'minimum effective concentration': minimale effectieve concentratie (**MEC**)
- Time : tijd

De breedte van deze piek is afhankelijk van de snelheid waarmee het geneesmiddel wordt gemetaboliseerd.

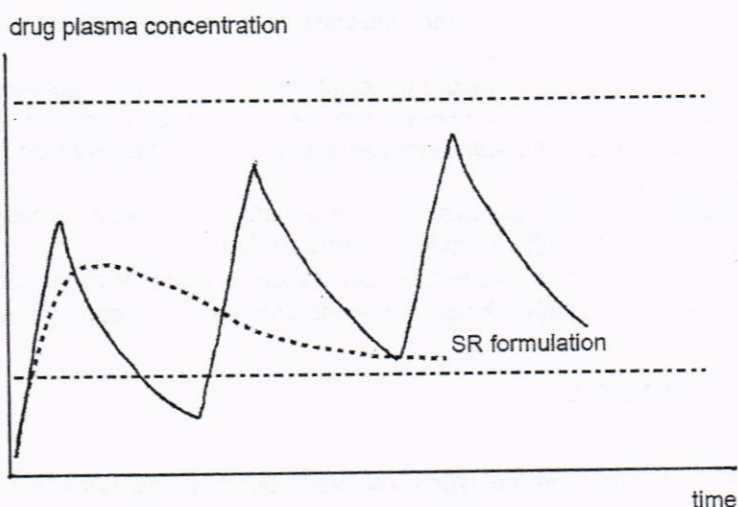
Wanneer een patiënt opeenvolgende onmiddellijke afgifte formuleringen inneemt dan ziet de plasmaconcentratie er als volgt uit (waarbij elke stijging naar een piek beantwoordt aan een nieuwe inname):



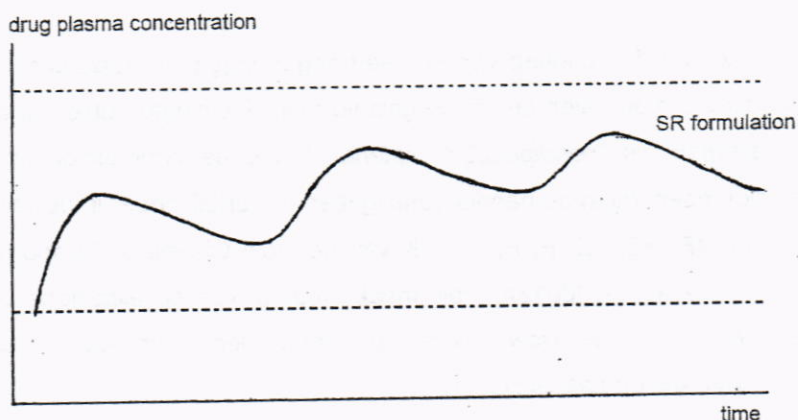
- Vertraagde afgifte ('SR' of 'XR'). De doelstelling van deze toedieningsvorm van het geneesmiddel bestaat uit de vermindering van het aantal keren dat de patiënt het geneesmiddel moet innemen en om de curve uit te vlakken zodat de plasmaconcentratie consistent is en langer boven de Minimale

Effectieve Concentratie (MEC) blijft.

Bij een vertraagde afgifte is de afgiftesnelheid uit de formulering (mede) bepalend voor de plasmaconcentratiecurve. Vertraagde afgifte resulteert normaliter in een minder snelle toename van de plasmaconcentratie (een minder hoge piek) en de plasmaconcentratie houdt langer aan in de tijd (de curve wordt langgereker). Hieronder wordt een grafiek weergegeven waarbij een veelvuldige onmiddellijke afgifte (aangegeven met volle lijn) wordt vergeleken met een vertraagde afgifte (aangegeven met stippenlijn).



De grafische voorstelling van een veelvuldige vertraagde afgifte formuleringen over een langere tijdspanne worden ingenomen is de volgende:



- Vertraagde afgifteformuleringen heeft volgende voordelen in vergelijking met onmiddellijke afgifte formuleringen:

- de verlenging van bloedplasmaconcentraties volgend op de toediening in vergelijking met onmiddellijke afgifte formuleringen.
- de vermindering van schommelingen in de maximum en minimum geneesmiddelplasmaconcentraties.
- de vermindering van frequentie van toediening.
- de vermindering van bijwerkingen in het verteringssysteem in vergelijking met onmiddellijke afgifte formuleringen.

- Volgende beperkingen bestaan voor vertraagde afgifte formuleringen:

- Geneesmiddelen die slechts door beperkt gedeelte van het spijsverteringsstelsel worden opgenomen vormen een probleem bij de ontwikkeling van vertraagde afgifte formuleringen.
- Vertraagde afgifte formulering is minder geschikt voor geneesmiddelen met een halfwaardetijd van minder dan 1u of meer dan 12u.
- Vertraagde afgifte formulering is minder geschikt voor erg oplosbare geneesmiddelen.
- Vertraagde afgifte formulering zijn minder geschikt voor geneesmiddelen die samen dienen ingenomen te worden om een bepaald therapeutische effect te bereiken en waar precieze toedieningsdosis noodzakelijk is.
- Vertraagde afgifte formulering geneesmiddelen bevatten meer actieve bestanddelen in vergelijking met de onmiddellijke afgifte formulering geneesmiddelen.
- Gezien meer actief bestanddeel vereist zal zijn, zal de grootte van de tabletten toenemen.
- Er bestaat een gevaar voor bijwerkingen en verhoogde geneesmiddel/geneesmiddel interactie

3) Vertraagde afgifte formuleringen

- Sinds 1996 bestaan er verschillende types van vertraagde afgifte formuleringen tablet. Het was geweten dat de afgifte van een geneesmiddel kan worden vertraagd door middel van diffusie, oplossing, ionenuitwisseling of osmotische druk. Met betrekking tot diffusie was het gekend dat deze vorm van vertraagde afgifte kon worden bereikt door middel van zowel reservoir- als matrixformulering.

Een welbekende wijze van formulering van een vertraagde vrijgave (oraal) dosis betrof het gebruik van hydrofiele matrix die materialen bevat die gels vormen (Remington duidt dit aan als "hydrofiele polymeren" en Lachman als "nondigestible materials"). Op de prioriteitsdatum waren hydrofiele matrixmaterialen algemeen vrij in de handel verkrijgbaar, in het bijzonder in de vorm van HPMC (bv. onder de merknaam METHOCEL E, F, J en K van de Dow Chemical Company in de Verenigde Staten) (cfr. EP '364, paragraaf [0013]). Dow maakt deel uit van de algemene vakkennis van een formuleringsdeskundige. In de Dow worden de verschillende voordelen van desbetreffende hydrofiele matrixen weergegeven (zie Dow p. 1):

Ten tweede zijn matrixformuleringen reeds meer dan twee decennia bewezen. Matrixtabletten en -capsules zijn zeer resistent aan afgifte-inconsistenties en geneesmiddel-"dumping", aangezien het om relatief eenvoudige formuleringen gaat die beter variaties tolereren qua ingrediënten, productiemethodes en eindgebruikersomstandigheden. [...]

Matrices zijn ook relatief eenvoudig te formuleren. De performantie van vele producten is reeds goed gedocumenteerd. Er is dus reeds een hele databank aan gegevens waarnaar men kan verwijzen en waarop men kan steunen. Dit helpt om de ontwikkeling van de formulering, en misschien ook wel de toestemming om de markt te betreden, sneller te laten verlopen.

Minstens even belangrijk is dat matrixformuleringen eenvoudig te vervaardigen zijn. Tabletten en capsules worden immers geproduceerd met behulp van bestaande en conventionele werktuigen en verwerkingsmethodes. [...]

Tenslotte zijn maar weinig manieren tot vertraagde afgifte zo kostenbesparend als matrixformuleringen. Naast de mogelijkheid tot lagere ontwikkelingskosten en het gebruik van conventionele productiemethodes zijn de ingrediënten ook doorgaans goedkoop. [...]

Kort gezegd bieden hydrofiële matrixformuleringen dus, in vergelijking met andere vertraagde afgifte formuleringen, het voordeel van eenvoud, betrouwbaarheid en kostenbesparing. [...]"

4) Toedieningsfrequentie

- Volgens de algemene vakkennis op de prioriteitsdatum was een vertraagde afgifte formulering bij de behandeling van psychologische stoornissen wenselijk, in het bijzonder in de gevallen waarin zulke formulering kon leiden tot een eenvoudiger doseringsregime, bv. een eenmaal daagse toediening. Dit wordt ook met zoveel woorden gesteld in de beschrijving zelf van EP '364:

"[0002] Het is gewenst bij de behandeling van een aantal ziekten, zowel therapeutisch als profylactisch, om het actieve farmaceutische ingrediënt in een gereguleerde afgiftevorm te verschaffen. Gewenst verschaft de gereguleerde afgifte een in het algemeen gelijkmatige en constante mate van afgifte gedurende een langdurige tijdsperiode hetgeen een stabiel en gewenst bloed(plasma)niveau van het actieve ingrediënt bereikt zonder de noodzaak voor frequente toediening van het geneesmiddel." (overgenomen uit Nederlandse luik EP '364, zoals ingediend bij Octrooicentrum.NL)

In dit licht kan tevens worden verwezen naar Blackwell (p. 522), Gelder (p. 537), Greenberg (p. 592-599), Razali and Yahya (p. 331-335), Rubinstein (p. 315), Lieberman (p. 200)

5) Documenten die deel uitmaken van de stand van de techniek

- Volgende elementen/documenten worden o.a. beschouwd als behorend tot de stand van de techniek:
 - Europees Octrooi No. EP 240228 A1 (EP'228)
 - GB 95 11328 (GB'328)
 - US 4,873,288 (US'288)
 - US 4 389 393 (US'393)
 - Publicatie van The Dow Chemical Company: "Formulating for Controlled Release with METHOCEL Premium cellulose ethers", 1995 (hierna aangeduid als "Dow")

- Persbericht Eurand America Inc. dd. 2 oktober 1995 (hierna aangeduid als "**Eurand**")
- American Psychiatric Association (1994), Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Schizophrenia, *Am J Psychiatry*, 154:4, 1-63
- Ansel, Howard C ; Popovich, Nicholas G; Allen, Loyd V, *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, sixth edition, Williams & Wilkins, 1995, 213-220 (hierna aangeduid als "**Ansel**")
- D.A. Aldermann, A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms, *Int. J. Pharm. Tech. Prod. Manufact.* (1984), p. 1-9 (hierna aangeduid als "**Alderman**")
- Aulton, M.E., "Pharmaceutics: The science of Dosage Form Design 1988, Hfst. 18 ("Tablets") p. 304-321 (hierna aangeduid als "**Aulton**")
- Baron e.a., "Striatal dopamine receptor occupancy during and following withdrawal from neuroleptic treatment", *Psychopharmacology*, 1989, p. (hierna aangeduid als "**Baron**")
- Casey, D.E. (1997), The Relationship of Pharmacology to Side Effect, *J.Clin Psychiatry*, 58, suppl. 10, 55-62 (hierna aangeduid als "**Casey 1**")
- Casey, D.E. (1996), 'Seroquel' (quetiapine): preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8), 939-957 (hierna aangeduid als "**Casey 2**")
- Chang en Robinson, *Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating*, in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (2nd edition, volume 3), published by Liebermann, Lachman and Schwartz, p. 200, r. kolom (hierna aangeduid als "**Chang**")
- Fabre, L.F., Arvanitis, L., Pultz, J., Jones, V.M., Malick, J.B. and Slotnick, V.B. (1995), ICI 204, 636, a novel, atypical antipsychotic: early indication of safety and efficacy in patients with chronic and sub-chronic schizophrenia, *Clinical Therapeutics*, 17:3, 366-378 (hierna aangeduid als "**Fabre**")
- Farde L., Nordström A-L., Wiesel F-A., Pauli S., Halldin C. and Sevall G. (1992), Positron Emission Tomographic Analysis of Central D1 and D2 Dopamine Receptor Occupancy in Patients Treated With Classical Neuroleptics and Clozapine, *Arch Gen Psychiatry*, Vol. 49, 538-544 (hierna aangeduid als "**Farde**");
- Farde, L.; Wiesel, F.; Halldin, C.; Sedvall, G., Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs, *Archives of General Psychiatry*, Vol 45(1), Jan 1988, 71-76 (hierna aangeduid als "**Farde 2**")
- Farde, et. Al., *Arch. Gen. Psych*, 1992, 49 (7), pp. 538-544 (hierna aangeduid als "**Farde 3**")
- Fleischhacker W.W., Linkz C.G.G. and Hurst B.C., ICI 204636 ('SEROQUEL')- a putative new atypical antipsychotic: results from phase III trials (hierna aangeduid als "**Fleischhacker**")
- Gefvert O., Lindstrom L.H., Langstrom B., Bergstrom M., Lundberg T., Yates R.A., Larsson S.D., and Tuersley M.D. (1995), Time Course for Dopamine and Serotonin Receptor Occupancy in the Brain of Schizophrenic Patients Following Dosing with 150 mg 'Seroquel' TID. , Abstract P 4-65, presented at the 8th European College of Neuropsychopharmacology Congress, Venice (hierna aangeduid als "**Gefvert** ")
- Gefvert, O. et al, *European Neuropsychopharmacology*, 1995, p. 347, p. -4-65 (hierna aangeduid als "**Gefvert 2**")
- Greenberg, R.N. (1984), Overview of Patient Compliance with Medication Dosing: A Literature Overview, *Clinical Therapeutics*, 6(5), 592-599 (hierna aangeduid als "**Greenberg**")
- Hirsch, S.R., Link, C.G.G., Goldstein J.M. and Arvanitis, L.A. (1996), ICI 204, 636: A New Atypical Antipsychotic Drug, *British Journal of Psychiatry*, 168 (suppl 29), 45-56 (hierna aangeduid als "**Hirsch**")
- Kapur, S., Remington, G., Jones C., Wilson A., DaSilva J., Houle S. and Zipursky R. (1996), High Levels of Dopamine D2 Receptor Occupancy with Low-Dose Haloperidol Treatment: A PET Study, *Am J Psychiatry*, 153:7, 948-950 (hierna aangeduid als "**Kapur 1**")
- Keller et al., Saturable First-Pass Kinetics of Propranolol, *J Clin Pharmacol* 1989; 29, pp. 240-245 (hierna aangeduid als "**Keller**")

- Kruse W, Rampmaier J, Ullrich G, Weber E, Patterns of drug compliance with medications to be taken once and twice daily assessed by continuous electronic monitoring in primary care, *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1994, 32(9), 452-457 (hierna aangeduid als "**Kruse**")
- Lieberman, H.A., Lachman L., and Schwartz J.B. (1990), *Pharmaceutical Dosage Forms Tablets*, second edition, Vol. 3, 206-207 (hierna aangeduid als "**Lieberman**")
- Lieberman J.A. (1996), Atypical Antipsychotic Drugs as a First-Line Treatment of Schizophrenia: A Rationale and Hypothesis, *J Clin Psychiatry*, 57 (suppl 11), 68-71 (hierna aangeduid als "**Lieberman 2**")
- Migler e.a., "Seroquel: behavioral effects in conventional and novel tests for atypical antipsychotic drug", *Psychopharmacology*, 1993, p. 299-307 (hierna aangeduid als "**Migler**")
- Prescott, L.F. and Nimmo, W.S. (1989), *Novel Drug Delivery and its Therapeutic Application*, John Wiley & Sons, Inc., 178-179 (hierna aangeduid als "**Prescot**")
- Ranga Rao & Co, *Journal of controlled release*, 12, (1990) p. 133-141 (hierna aangeduid als "**Ranga**")
- Remington, J.P., "The Science and Practice of Pharmacy (editie 1995), hoofdstuk 94 ("Sustained Release Drug Delivery Systems, p. 1660-1675 (hierna aangeduid als "**Remington**")
- Robinson, J.R. (1978), *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, 1978, Marcel Dekker, Inc., 78-79, 92-94, 104-106, 150, 167 (hierna aangeduid als "**Robinson**")
- Scheld W.M. (1989), Drug Delivery to the Central Nervous System: General Principles and Relevance to Therapy for Infections of the Central Nervous System, *Reviews of Infectious Diseases*, Vol. 11, Suppl. 7, S1669-1690 (hierna aangeduid als "**Scheld**")
- Shen W.W. (1998), The need for depot atypical antipsychotics in the US, *Psychiatr Serv* 49:727 (hierna aangeduid als "**Shen**")
- Seeman, P. (1995), Therapeutic receptor-blocking concentrations of neuroleptics, *International Clinical Psychopharmacology*, 10 Suppl. 3, 5-1 (hierna aangeduid als "**Seeman**")
- Smith e.a., "Serial [18F]N-Methylspiroperidol PET studies to measure changes in antipsychotic drug D-2 receptor occupancy in schizophrenic patients", *Biol Psychiatry*, 1988, p. 653-663 (hierna aangeduid als "**Smith**")
- Swerdlow e.a., "Seroquel (ICI 204,636) restores prepulse inhibition of acoustic startle in apomorphine-treated rats: similarities to clozapine", *Psychopharmacology*, 1994, p. 675-678 (hierna aangeduid als "**Swerdlow**")
- D. Tench et al., "Steady-state pharmacokinetics of controlled release and immediate release formulations of remoxipride in patients with chronic schizophrenia", *Psychopharmacology* 1990, p. 132-136 (hierna aangeduid als "**Tench**")
- Wagner et al., *Michaelis-Menten Elimination Kinetics: Areas Under Curves, Steady-State Concentrations, and Clearances for Compartment Models with Different Types of Input*, *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 1985, Vol. 6, 177-200 (hierna aangeduid als "**Wagner**")
- Wetzel H., Szegedi A., Hain Ch., Wiesner J., Schlegel S. and Benkert O. (1995), Seroquel (ICI 204 636), a putative 'atypical' antipsychotic, in schizophrenia with positive symptomatology: results of an open clinical trial and changes of neuroendocrinological and EEG parameters, *Psychopharmacology*, 119: 231-238 (hierna aangeduid als "**Wetzel**")
- Wong et al., multiple dose pharmacokinetics and dose proportionality study of seroquel in male schizophrenic patients, p. 275 (hierna aangeduid als "**Wong**")
- Woodcock et al., Drug Input Rate from the GI-Tract. Michaelis-Menten Kinetics and the Bioavailability of Slow Release Verapamil and Nifedipine, *Drug Design and Delivery*, 1988, Vol. 2, pp. 299-310 (hierna aangeduid als "**Woodcock**")

V.D. Concrete toepassing van de PSA

V.D.1. Beantwoording van de hoofdvragen

1. Wat is de meest nabije stand van de techniek?
2. Wat is het verschil, als gedefinieerd door technische kenmerken, tussen de uitvinding *enerzijds* en de meest nabije stand van de techniek *anderzijds*?
3. Wat is het technisch effect dat wordt veroorzaakt door dit verschil?
4. Wat is het objectief technisch probleem onderliggend aan de opgeëiste uitvinding?
5. Zou een vakman dit probleem oplossen op de wijze aangegeven, op grond van het geheel van de stand van de techniek, zonder op enig ogenblik gebruik te maken van uitvinderwerkzaamheid?

1) Wat is de meest nabije stand van de techniek?

Partijen oordelen dat EP'228 (het basisoctrooi) dient beschouwd te worden als meest nabije stand van de techniek.

2) Wat is het verschil, als gedefinieerd door technische kenmerken, tussen de uitvinding *enerzijds* en de meest nabije stand van de techniek *anderzijds*?

Het verschil tussen EP'228 en EP'364 betreft dat EP'228 geen vertraagde afgifte formulering van quetiapine vooropstelt.

3) Wat is het technisch effect dat wordt veroorzaakt door dit verschil?

Het technisch effect van deze verschillende eigenschap is dat het actieve bestanddeel (*quetiapine*) trager wordt vrijgegeven wat resulteert in een meer stabiele plasmaconcentratie van quetiapine zonder dat de toedieningsfrequentie verhoogd dient te worden.

4) Wat is het objectief technisch probleem onderliggend aan de opgeëiste uitvinding?

Ter beschikking stelling/ontwikkeling van een formulering van *quetiapine* dat resulteert in een uniform en stabiel plasmaconcentratie-niveau (i.e. een uniforme en constante afgifte-ratio) gedurende een langere tijdsperiode zonder de noodzaak tot verhoging van de toedieningsfrequentie.

5) Zou een vakman dit probleem oplossen op de wijze aangegeven, op grond van het geheel van de stand van de techniek, zonder op enig ogenblik gebruik te maken van uitvinderwerkzaamheid?

Vraag 5.1. Geeft de stand van de techniek (met inbegrip van de meest nabije stand van de techniek) een wijze aan om het objectief technisch probleem op te lossen? (Indien bevestiging – vraag 5.2.)

Gefvert beschrijft een klinische studie i.v.m. quetiapine (SEROQUEL IR) met als doel te bepalen of de mate van bezetting van de betrokken dopaminereceptoren een tweemaal daagse dosering ("BID") van quetiapine toelaat. In de inleidende alinea verwijst Gefvert naar een fase II/III programma waarbij een driemaal daagse ("TID") en een viermaal daagse ("QID") dosering werden gebruikt op basis van voorlopige farmacokinetische gegevens waaruit blijkt dat quetiapine een halfwaardetijd heeft van ongeveer 3 uur (de "SAFARI-studie"). Gefvert geeft vervolgens aan dat gezien het belang van therapietrouw bij schizofreniepatiënten een eenvoudiger doseringsregime gunstig zou zijn.

De studie zelf die wordt besproken in Gefvert (met 11 patiënten) stelt dat de

receptorbezettingsgraad genoeg zou kunnen zijn voor eenmaal of tweemaal daagse dosering, en dat de gemiddelde eliminatie-halfwaardetijd "ongeveer 5,3 uur (met een minimum van 2,7 en een maximum van 9,3 uur)" is, t.t.z. dichtbij het gemiddelde dat het bestanddeel geschikt maakt voor een vertraagde afgifte-formulering. Gefvert meldt nog dat: "Een grootschalige doeltreffendheidsstudie met 622 patiënten (SAFARI), waarbij BID en TID doseringsregimes worden vergeleken, is momenteel lopende".

Gefvert leert de vakman (aan de hand van de verkregen waarden afhankelijk van de frequentie van toediening) dat de frequentie van toediening kan verlaagd worden doch dat een eenmalige toediening van het geneesmiddel (onmiddellijke afgifte) niet toereikend zal zijn om als effectief te worden beschouwd.

Vraag 5.2. Lossen voorwerpen uit de stand van de techniek (onderscheiden van de meest nabije stand van de techniek) het objectief technisch probleem op dezelfde wijze op? (indien bevestiging – vraag 5.3.)

De vakman zal gemotiveerd zijn een formulering te ontwikkelen ter realisatie van een geneesmiddel dat slechts 1 maal per dag dient toegediend te worden. Hieraan gekoppeld dient dan ook het document EURAND te worden beschouwd dat de plannen aangeeft ter ontwikkeling van vertraagde afgifte formulering van quetiapine "once daily dosage form" (vrij vertaald als "ééndagelijkse doseringsvorm"). De vakman zal op basis van Aulton begrijpen dat een dergelijke formulering verwijst naar vertraagde afgifte formuleringen.

Het getuigt dan ook niet van uitvinderwerkzaamheid om de motivatie als weergegeven in EURAND toe te passen door een formulering van quetiapine uit te werken met vertraagde afgifte opdat een eendaagse doseringsvorm wordt bereikt.

Dit geldt des te meer gezien de vakman (op basis van zijn algemene vakkennis – supra) mocht aannemen dat met dergelijke formuleringen de inname-frequentie kon worden beperkt en dat hierdoor de therapie-trouwheid en het constant plasma-niveau van het actief bestanddeel (cfr. Remington, p. 1662 en Aulton p. 209).

Het gebruik van een "geleermiddel" kan evenmin als inventief beschouwd worden aangezien het tot de stand van de techniek behoorde dat matrix-systemen (op basis van geleermiddelen) geschikt waren ter verkrijging van vertraagde afgifte (cfr. US'393 en EURAND).

Vraag 5.3. Bestaan er aanwijzingen in de stand van de techniek die een vakman ertoe zou brengen (geconfronteerd met het objectief technisch probleem en de stand van de techniek) om de stand van de techniek te combineren (samen te brengen) met de meest nabije stand van de techniek? (Indien bevestiging: geen uitvinderwerkzaamheid)

De rechtbank oordeelt dat de vakman geconfronteerd met het objectief technisch probleem ervoor zou gekozen hebben een vertraagde afgifte formulering te ontwikkelen gebruik makende van een geleermiddel. Met het oog hierop zou hij een matrixformulering gekozen hebben (temeer daar deze formulering één van de minst complexe manieren was om een vertraagde afgifte doseringsvorm te ontwikkelen). Van zodra hij dergelijke formulering heeft vooropgesteld, heeft hij er voordeel bij om een hydrofiel matrix/geleermiddel te gebruiken (HPMC)(zie Dow). Dow geeft aan dat de zogenaamde formuleringsproblemen als weergegeven in EP'364 kunnen worden overwonnen door het gebruik van HPMC. Dow beschrijft zowel wateroplosbare als niet-wateroplosbare actieve bestanddelen.

V.D.3. Verweer AZ

1) Algemeen

- Het ligt niet voor de hand de tegenargumentatie van AZ diepgaand te weerleggen in het licht van bovenstaande beoordeling aangezien AZ als basisstap uitgaat van een niet-aangenomen objectief technisch probleem (meer bepaald "ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel dat als doel heeft om het werkzaam bestanddeel quetiapine in een bijzonder manier af te geven voor de behandeling van psychotische aandoeningen"). Het is vanuit dit technisch probleem dat zij de stand van de techniek benadert alsmede de PSA toepast.

Desalniettemin wordt hieronder betracht een overzicht te verstrekken van de tegenargumentatie en de reden aan te geven waarom deze de beoordeling omtrent het gemis aan uitvinderwerkzaamheid niet doorkruisen:

2) Gebrek aan motivatie

- Stelling AZ: EP'228 geeft aan dat quetiapine kan worden toegediend eenmaal per dag in conventionele doseringen en nog steeds een therapeutisch effect ressorteren. Er is dus een gebrek aan motivatie om vertraagde afgifte formuleringen van quetiapine te ontwikkelen.

- Dit verweer wordt niet aanvaard op grond van volgende overwegingen:

In Gefvert wordt aangegeven dat een dosis van 450mg (in onmiddellijk vrijgave formulering – d.i. EP'228) niet efficiënt zou zijn gezien het verhoogd risico op bijwerkingen. EP'228 geeft op zich evenmin onvoldoende informatie omtrent de wijze waarop dit resultaat zou kunnen worden bekomen (doseringsfrequentie).

Gefvert geeft dan ook aan dat de vakman de verhoogde dosis van quetiapine in onmiddellijke vrijgave formulering niet als efficiënt zou beschouwen.

Indien een verhoogde dosering dan al als efficiënt zou worden beschouwd (en abstractie makend van de bijwerkingen) dan heeft deze enkel een invloed op de behandeling van acute problemen doch niet op chronische patiënten waar een uniform en constante plasmaconcentratie van het actief bestanddeel dient nagestreefd te worden.

3) Therapietrouw.

- Stelling AZ: Therapietrouw is geen stimulans om een samenstelling van quetiapine met vertraagde afgifte te ontwikkelen

- Dit verweer wordt niet aanvaard op grond volgende overwegingen:

Uit Gefvert kan worden afgeleid door de vakman dat een eenmaal daagse dosering wenselijk is. Het feit dat slechts een beperkt voordeel wordt bekomen, neemt niet weg dat het verlagen van de doseringsfrequentie een stimulans voor verbetering uitmaakt.

Tench (p. 132-136) geeft aan dat voor de behandeling van schizofrenie de vertraagde afgifte van remoxipride (een atypisch neurolepticum) er duidelijk voordelen zijn t.o.v. onmiddellijke afgifte (verbeterde therapietrouw en verminderen van bijwerkingen door stabielere plasma-niveau). In dezelfde reeks kan worden verwezen naar Aulton (p. 315).

4) D2-Receptorbezettingsgraad

- Stelling AZ: Op de prioriteitsdatum wordt verondersteld dat, om de werkzaamheid van een antipsychotisch geneesmiddel te verzekeren, een minimum D₂ receptorbezettingsgraad vereist is (minstens 60%). Uit studies zou blijken dat de D₂ receptorbezettingsgraad van quetiapine echter veel lager was. Bovendien dacht men dat er een relatie bestond tussen de D₂ receptorbezetting en de piekwaarde van de plasmaconcentratie. Deze piekwaarde verlagen, wat gebeurt bij een vertraagde afgifte, zou niet wenselijk zijn voor de vakman, daar dit zou leiden tot een lagere D₂ receptorbezettingsgraad en dus een verminderde werkzaamheid. Als gevolg hiervan zou de vakman op geen enkele wijze verwachten dat een formulering van quetiapine met vertraagde afgifte klinisch werkzaam zou zijn.

- Dit verweer wordt niet aanvaard op grond volgende overwegingen:

Op de prioriteitsdatum was bekend dat de 60% drempel van D₂ receptorbezettingsgraad van toepassing was op de *typische* antipsychotische geneesmiddelen (de eerste generatie), maar het was ook al geweten dat deze drempel niet van toepassing was op al de *atypische* antipsychotische geneesmiddelen, waarvan quetiapine ook toen reeds een bekend voorbeeld was.

Een hoge D₂ receptorbezettingsgraad (boven de 60%) was bijvoorbeeld niet noodzakelijk voor *clozapine*, een atypisch antipsychotisch geneesmiddel. Voor *clozapine* werd de D₂ receptorbezettingsgraad niet geacht de enige oorzaak, of zelfs niet de belangrijkste oorzaak, te zijn van de werkzaamheid. Dat Clozapine een uitzondering was wat betreft de D₂ bezettingsgraad binnen de categorie van atypische antipsychotica kan worden aangenomen, maar Migler, Swerdlow en Wetzell toonden vóór de prioriteitsdatum aan dat Clozapine gelijkaardig was aan quetiapine. De vakman, die wist dat quetiapine een gelijkaardig profiel had als clozapine (de uitzondering op de uitzondering), zou dus niet tegengehouden worden door de lage D₂ receptorbezettingsgraad.

5. "First-pass metabolisme" (of "first-pass effect"):

- Stelling AZ: De vakman wist op de prioriteitsdatum dat in geval van een sterke enzymatische afbraak van het actieve bestanddeel in de lever slechts een beperkte hoeveelheid van de stof de bestemming bereikt (de hersenen). Gezien hij over deze kennis beschikt, wist hij ook dat de efficiëntie van de bestanddelen met een hoog *first-pass* metabolisme vaak wordt verklaard door het feit dat de enzymatische processen die het geneesmiddel afbreken verzadigd kunnen zijn. De efficiëntie wordt dan afgeleid aan de hand van de hoeveelheid van het bestanddeel dat het verzadigingsniveau overschrijdt en bijgevolg ontsnapt aan de enzymatische afbraak en ongewijzigd de hersenen kan bereiken. In geval van een vertraagde afgifteformulering wordt het actief bestanddeel vrijgegeven over een langere periode in een lagere concentratie met als resultaat dat het verzadigingsniveau van het enzymatisch afbraakproces niet of in mindere mate wordt overschreden waardoor minder of geen geneesmiddel beschikbaar wordt in de hersenen, hetgeen leidt tot een verwachte lagere of zich niet voordoende therapeutische efficiëntie. Deze kennis vormt volgens AZ een contra-indicatie voor de ontwikkeling van een vertraagde afgifteformulering.

- Dit verweer wordt niet aanvaard op grond volgende overwegingen:

Casey en Witsel geven aan dat *quetiapine* sterk wordt gemetaboliseerd alvorens in de bloedcirculatie terecht te komen. SANDOZ toont voldoende naar recht aan dat of een het *first-pass* metabolisme gesatureerd is, afhangt van de plasmaconcentratie van het actief bestanddeel en niet van de snelheid van het metabolisme zelf. Bij lagere dosissen is het *first-pass* metabolisme niet verzadigd en werkt volgens de eerste orde kinetiek om bij hogere dosissen over te gaan op een nulde orde kinetiek wegens verzadiging. Hieruit kan niet worden afgeleid dat een hoog *first-pass* metabolisme wijst op verzadiging.

Een hoog *first-pass* metabolisme kan enkel een probleem vormen *indien* geweten is dat de enzymatische processen binnen het therapeutisch bereik verzadigd zijn. Ten gevolge van de saturatie zijn de concentraties die worden opgenomen in de systemische circulatie niet meer proportioneel ten aanzien van de toegediende dosissen.

Wat *quetiapine* betreft was het geweten (met de onmiddellijke afgifte formulering) dat de farmacokinetica "*lineair waren in verhouding tot het klinische doseringsbereik*" (Casey p. 942). Casey verwijst in dat verband naar de publicatie van Wong. Dit feit bewijst dat *quetiapine* werkzaam is onder het saturatiepunt. Wong/Casey tonen aan dat farmacokinetica lineair zijn doorheen het hele dosisbereik waarin *quetiapine* klinisch efficiënt is, i.e. de enzymatische processen zijn *niet* verzadigd. Dit zal de vakman de zekerheid geven dat een vertraagde afgifte formulering de afgiftesnelheid van de tablet niet onder het verzadigingspunt zal brengen (aangezien het verzadigingspunt *boven* alle dosissen werd getest).

Wanneer kinetica lineair zijn in het geteste doseringsbereik, doet het er niet toe *hoeveel* actief bestanddeel wordt vrijgegeven door een tablet (zolang het binnen het doseringsbereik blijft) of *hoe snel* dit wordt vrijgegeven. Wanneer kinetica lineair zijn, dan wijst dit erop dat het verzadigingspunt van het hepatische enzymatische afbraakproces nog niet is bereikt aangezien enkel *boven* dat verzadigingspunt kinetica non-lineair worden. In het lineaire bereik zal een hoog *first-pass* metabolisme de biobeschikbaarheid van een vertraagde afgifte formulering verkleinen in dezelfde mate als een onmiddellijke afgifte formulering.

De vakman zou op basis van zijn kennis dus niet verwachten noch besluiten dat *quetiapine* het *first pass* metabolisme zou verzadigen. De vakman zou niet afgeschrokken zijn om een vertraagde afgifteformulering te ontwikkelen. De succesverwachting van de vakman zou ook niet nadelig worden beïnvloed.

Bijgevolg zal het beweerd besproken hoog *first-pass* metabolisme van *quetiapine* geen aanzet tot een contra-indicatie vormen voor een vertraagde afgifte formulering en bijgevolg de vakman zijn verwachting niet verminderen om een klinisch werkzame formulering te bekomen.

6. Eiwitbindingspercentage

- Stelling AZ: De vakman heeft een verminderde succesverwachting om een klinisch efficiënte vertraagde afgifte formulering van *quetiapine* te ontwikkelen ingevolge het hoge eiwitbindingspercentage ervan.
- Het verweer van AZ wordt niet aanvaard op grond van volgende overwegingen:

Remington (p. 1664) geeft aan plasma eiwitbinding een evenwicht is. Dat *quetiapine* 83% eiwitbinding heeft, dan betekent dit dat, in evenwicht, 17 % *quetiapine* in vrije vorm aanwezig is in het plasma en 83% gebonden is (het "17/83 evenwicht"). *Quetiapine* moet door de *bloed hersenen barrière* om biologisch actief te zijn en enkel vrije (ongebonden) *quetiapine* kan de *bloed hersenen barrière* doorkomen. In-

dien een bepaalde hoeveelheid vrije quetiapine door de *bloed hersenen barrière* raakt, is het niet langer in het plasma, wat inhoudt dat het 17/83 evenwicht verstoord is. Vrijgave van eiwitgebonden quetiapine zal zich dan voordoen tot het 17/83 evenwicht hersteld is en dit zal voortduren zo lang als quetiapine in de bloedstroom vloeit. Een vertraagde afgifte formulering (tablet) geeft dus dezelfde absolute hoeveelheid quetiapine vrij als deze die overeenstemt met onmiddellijke afgifte tabletten en dus, omwille van het evenwicht, zal dezelfde absolute hoeveelheid beschikbaar zijn om door de *bloed hersenen barrière* te raken en een biologisch effect uit te oefenen.

De biobeschikbaarheid (inzake het doorbreken van de *bloed hersenen barrière*) van quetiapine wordt niet beïnvloed door het soort formulering (vertraagde afgifte of onmiddellijke afgifte) aangezien het de absolute hoeveelheid is die van belang is en de absolute hoeveelheid actief bestanddeel hetzelfde zijn voor een onmiddellijke afgifte en vertraagde afgifte formulering.

Gezien onmiddellijke afgifte formulering van quetiapine als efficiënt werd beschouwd (cfr. Casey), was er geen enkele reden voor de vakman om te denken dat een overeenstemmende vertraagde afgifte formulering dit niet zou zijn gelet op de eiwitbindingseigenschappen van quetiapine.

7. Oplosbaarheid van quetiapine tussen pH 1 en pH 7

- Stelling AZ: Er bestaat een achtvoudig verschil qua oplosbaarheid van quetiapine tussen pH 1 en pH 7. Dergelijke grote verschillen op het vlak van oplosbaarsnelheid maken het ontwerp van een vertraagde afgifte formulering moeilijk nu er een verhoogd risico bestaat van 'dose dumping' in de maag.

- Vermeld verweer wordt niet aanvaard op grond van volgende overwegingen:

Dow (p. 17) geeft aan dat een buffer de extremen in milieu pH effent, en dus ook pH oplosbaarheidsvariaties. Deze werking minimaliseert hun invloed op de vrijgavesnelheid. Dow leert de vakman dat normalerwijze de HPMC gel zelf een constante afgiftesnelheid zal vrijwaren zo lang de oplosbaarheid van het geneesmiddel niet in grote mate verschilt met de pH. (cfr. ook expert rapport van Dr. Reu als neergelegd in de Engelse procedure en meer specifiek nr. 19-22 en de verwijzing naar Dow).

8. Grootte van de tablet

- Stelling AZ: De vertraagde afgiftetablet zou zoveel geneesmiddel bevatten dat het onmogelijk groot zou worden

- Vermeld verweer wordt niet aanvaard op grond van volgende overwegingen:

Er worden geen elementen uit de stand van de techniek aangereikt dat de dosis zo hoog zou zijn dat de omvang van de tablet te groot zou worden.

En zelfs indien dit juist zou zijn, dan kan de patiënt nog steeds twee vertraagde afgiftetabletten worden toegediend.

9. Onverwachte voordelen en effecten

Onafhankelijk of het onverwacht voordeel of effect wordt bereikt, zijn deze voordelen irrelevant voor de beoordeling van uitvinderwerkzaamheid. De effecten zijn immers ofwel even verwacht (meer

gelijke plasmaconcentratie, minder bijwerkingen, etc.) of ze zijn irrelevant omdat zij pas naderhand door de octrooihouder werden aangereikt en geen deel uitmaken van het op te lossen objectief technisch probleem. Zij kunnen bijgevolg niet het voorwerp uitmaken van inventiviteit. Hieromtrent verwijst de rechtbank naar haar beoordeling omtrent het formuleren van het "objectief technisch probleem" en de relatie met het octrooischrift (zie supra).

V.D.4. Besluit

- Op basis van het boventaaide oordeelt de rechtbank dat de onafhankelijke conclusies en de daarvan afhankelijke conclusies dienen nietig verklaard te worden op grond van gebrek aan uitvinderwerkzaamheid.

V.E. Ondergeschikt verweer

Ondergeschikt worden volgende eisen ingesteld:

- Conclusie 4 van EP'364 geldig te verklaren (onafhankelijk van conclusie 1)
- Conclusie 14 en 15 van EP'364 geldig te verklaren (onafhankelijk van conclusie 1)
- Conclusie 18 van EP'364 geldig te verklaren (onafhankelijk van conclusie 1)

V.E.1. Inventiviteit van conclusie 4

- Conclusie 4 eist een formulering op bestaande uit 5-50 gew.% HPMC, dat kan worden geselecteerd uit vier groepen (a-d), welke op hun beurt elk zijn gedefinieerd door bepaalde viscositeitswaarden, methoxy- en hydroxypropoxygehalten:
 - Groep a) omvat HPMC overeenkomend met het Dow-product Methocel E50LVP, oftewel HPMC 2910 USP (zie bv. Voorbeeld 1 van EP 364 op p. 7, lijnen. 40-50);
 - Groep b) omvat HPMC overeenkomend met het Dow-product Methocel E4MP, oftewel HPMC 2910 USP (zie bv. Voorbeeld 2 van EP 364 op p. 9, lijnen 17-35);
 - Groep c) omvat HPMC overeenkomend met het Dow-product K100LVP, oftewel HPMC 2208 USP (zie bv. Voorbeeld 3 van EP 364 op p. 10, lijnen 8-20);
 - Groep d) omvat HPMC overeenkomend met het Dow-product Methocel K4MP, oftewel HPMC 2208 USP (zie bv. Voorbeeld 3 van EP 364 op p. 10, lijnen 24-31).

Deze beperkingen dragen niet bij tot uitvinderwerkzaamheid. De rechtbank komt tot deze beoordeling aangezien de methoxy- en hydroxypropoxygehalten (a tot d) allen vrij commercieel verkrijgbaar zijn en door de vakman goed gekend op de relevante prioriteitsdatum (Dow, p. 4, Tabel 1). De vakman zou deze verschillende groepen dan ook in overweging nemen.

Het geclaimde bereik van 5-50 gew.% HPMC is zeer breed. Het octrooi beschrijft geen enkel technisch effect van dit specifieke bereik. HPMC-formuleringen die in dit bereik vallen waren bovendien bekend uit de stand van de techniek (zie Dow, p. 2, Figuur 1 en p. 8, Figuur 5).

V.E.2. Inventiviteit van conclusies 14 en 15

- Conclusie 14 betreft een formulering waarbij één of meerdere van de farmaceutisch aanvaardbare hulpstoffen een "pH modifier" is. Conclusie 15 specificeert natriumcitraat als de pH modifier.

Natriumcitraat was een algemeen bekende pH modifier op de relevante prioriteitsdatum (zie Dow, p. 17, r. kolom, onder "Effect of pH": *"Er werd ook beschreven dat het toevoegen van organische zuren of een buffer aan de matrix de pH-omgeving van het tablet kan regelen via het maagdarkanaal"*, vrij vertaald uit het Engels) en het gebruik van een pH modifier zoals natriumcitraat in vertraagde afgifte formuleringen was reeds een vaststaande praktijk geworden in 1996.

V.E.3. Inventiviteit van conclusie 18

- Conclusie 18 is een zogenaamde *"tweede medische indicatie conclusie"*. Het heeft betrekking op het gebruik van formuleringen volgens elk van de conclusies 1-17 voor de behandeling van psychotische stoornissen of hyperactiviteit. De therapeutische werkzaamheid van quetiapine voor deze aandoeningen werd reeds beschreven in het basisoctrooi EP '228 (p. 2, lijnen 38-43).

Bovenstaande beoordeling ligt in lijn met de reeds vermelde verkeerde voorstelling van het objectief technisch probleem door AZ waarbij zij beweert dat *"de uitvinding betrekking heeft op een nog niet bestaand geneesmiddel tegen schizofrenie, bipolaire stoornis en MDD die bestaat uit een bepaalde verlengde afgifte samenstelling van quetiapine"*.

Door referentie in paragraaf [0042] wordt het basisoctrooi van quetiapine geïncorporeerd in octrooi EP '364. De vermelde medische indicaties zijn zodoende identiek aan deze vermeld in het basisoctrooi, waarbij er geen melding wordt gemaakt van een nieuwe medische indicatie.

V.F. Vordering inhoudende te horen zeggen voor recht dat EP'364 geen schijnbare twijfellose rechtsgrond uitmaakt op grond waarvan de commercialisering op de Belgische markt van de generieke quetiapine vertraagde afgifte kan worden verboden en bijgevolg, dat SANDOZ alle daden als vermeld in artikel 27 BOW kan stellen vanaf de betekening van het tussen te komen vonnis, ongeacht een eventueel hoger beroep.

- Deze vordering wordt door SANDOZ niet geargumenteed. Deze lijkt ingegeven in het licht van de bevestigde stakingsbevel in het arrest van Hof van Beroep van Brussel dd. 5 maart 2013. Door het instellen van dergelijke vordering betracht SANDOZ het (provisieel) stakingsbevel ongedaan te maken.

Dergelijke situatie is ingegeven door de *"bifurcation"* de facto die werd bewerkstelligd door *enerzijds* de nietigheidsvordering in te stellen in Antwerpen (door SANDOZ) en *anderzijds* een inbreukvordering in te stellen in Brussel (door AZ). Het komt niet toe aan de Antwerpse rechtbank van koophandel te Antwerpen om zich uit te spreken omtrent de uitwerking van de provisonale maatregel die werd bevestigd door het Hof van Beroep te Brussel aangezien zij niet werd gevat omtrent het inbreukvraagstuk.

maatregel die werd bevestigd door het Hof van Beroep te Brussel aangezien zij niet werd gevat omtrent het inbreukvraagstuk.

VI. UITSPRAAK

De rechtbank op tegenspraak.

Neemt akte van het afstand van geding door de vennootschap naar Nederlands recht ACCORD HEALTHCARE BV.

Verklaart de ingestelde eisen toelaatbaar en gegrond in volgende mate:

Verklaart het Belgische luik van EP 0 907 364 nietig in overeenstemming met artikel 49 BOW.

Verwerpt het andere en meergevorderde als ongegrond.

Neemt kennis van de eisen inhoudende de hulpverzoeken ingeleid door de vennootschap naar Zweeds recht ASTRAZENECA.

Verklaart deze toelaatbaar doch ongegrond.

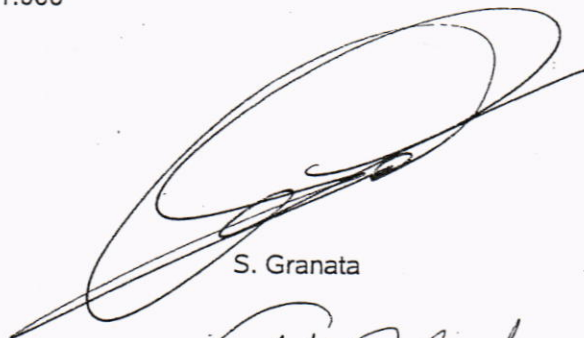
Veroordeelt de vennootschap naar Zweeds recht ASTRAZENECA tot betaling aan de NV SANDOZ van de kosten van het geding als volgt samengesteld:

- Kosten dagvaarding: € 631,43
- Rechtsplegingsvergoeding: € 11.000

getekend :



M. Eyckmans



S. Granata



G. De Block



P. Vrints