

IN NAAM DER KONINGIN  
**Vonnis**

**RECHTBANK 's-GRAVENHAGE**

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 356145 / HA ZA 10-57

**Vonnis van 20 oktober 2010**

in de zaak van

de vennootschap naar vreemd recht  
**BAYER HEALTHCARE LLC**,  
gevestigd te Tarrytown, NY, Verenigde Staten,  
eiseres in conventie,  
verweerster in reconventie,  
advocaat mr. P.J.M. von Schmidt auf Altenstadt te Den Haag,

tegen

de besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid  
**ABBOTT B.V.**,  
gevestigd te Hoofddorp,  
gedaagde in conventie,  
eiseres in reconventie,  
advocaat mr. L.Ph.J. baron van Utenhove te Den Haag.

Partijen zullen hierna Bayer en Abbott genoemd worden.

De zaak is aan de zijde van Bayer behandeld door mrs. B.J. Berghuis van Woortman en A.F. Kupecz van Simmons & Simmons, advocaten te Amsterdam, aan de zijde van Abbott door mr. W.A. Hoyng van Howrey, advocaten te Amsterdam, bijgestaan door de octrooigemachtigde dr. J.H.J. den Hartog.

**1. De procedure**

- 1.1. De rechtbank heeft kennisgenomen van de volgende stukken:
- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 26 november 2009;
  - het exploit van dagvaarding van 30 november 2009;
  - de akte houdende overlegging producties 1 tot en met 17, tevens aanvulling op de dagvaarding;
  - de akte houdende overlegging productie 18 van Bayer;
  - de conclusie van antwoord in conventie tevens conclusie van eis in reconventie, met producties 1 tot en met 23;
  - de conclusie van antwoord in reconventie, met producties 19 tot en met 43;

- de akte houdende overlegging aanvullende producties 24 tot en met 31 van Abbott;
- de akte houdende overlegging aanvullende producties 44 tot en met 55 van Bayer.

1.2. Ter zitting heeft Bayer haar zaak aan de hand van pleitnotities doen bepleiten door mrs. Berghuis van Woortman en Kupecz. Abbott heeft haar zaak doen bepleiten aan de hand van een pleitnotitie door mr Hoyng, bijgestaan door de octrooigemachtigde dr. Den Hartog. De pleitnotities zijn overgelegd en bevinden zich bij de stukken. Partijen hebben desgevraagd laten weten dat zij over en weer afspraken hebben gemaakt met betrekking tot de proceskosten.

1.3. De zitting is bijgewoond door professor H. Schellekens als deskundige aan de zijde van Bayer, en professor dr. W.J. van Venrooij, professor dr. T. Huizinga en professor dr. ir. J.S.P.J. Steyaert als deskundigen aan de zijde van Abbott.

1.4. Het vonnis is bepaald op heden.

## 2. De feiten

2.1. Bayer is houdster van Europees octrooi 0 614 984 B1, hierna: EP 984 of het Octrooi, verleend op 16 augustus 2001, met prioriteitsdatum 5 maart 1993, met de titel Anti-TNF alpha human monoclonal antibodies (Humane monoklonale Anti-TNF $\alpha$ -antilichamen). Het Octrooi is van kracht onder meer in Nederland.

2.2. Het Octrooi zoals verleend telde 11 conclusies luidende als volgt:

1. *A composition comprising human monoclonal antibodies that bind to human tumor necrosis factor alpha.*
2. *The composition of claim 1 characterized in that it is a pharmaceutical composition.*
3. *The composition of claims 1 or 2 wherein the antibodies comprise antibodies of the IgM type or of the IgG type.*
4. *The composition of claim 1 or 2 in a pharmaceutically acceptable carrier.*
5. *The composition of claim 1 or 2 wherein the antibodies are suitable for intravenous administration.*
6. *The composition of claim 1 or 2 wherein the antibodies bind to tumor necrosis factor alpha on human cell surfaces.*
7. *The composition of claim 1 or 2 wherein the antibodies inhibit secretion of tumor necrosis factor alpha.*
8. *The composition of claim 1 wherein the antibody is expressed from the cell line deposited with the ATCC under designation CRL 11306.*
9. *Use of the antibodies of claim 1 for the preparation of a pharmaceutical.*
10. *Use of the antibodies of claim 1 for the preparation of a pharmaceutical for intravenous administration.*
11. *Use of the antibodies of claim 1 for the preparation of a pharmaceutical which inhibits LPS induced TNF alpha secretion by human monocytelike cells.*

2.3. Het Octrooi is het onderwerp geweest van een langdurige oppositie- en beroeppro-

cedure bij het Europees Octrooi Bureau. In de beslissing van 16 februari 2005 heeft de oppositiedivisie het Octrooi herroepen in de vorm zoals toen verleend. Die beslissing is omgekeerd door de Technische Kamer van Beroep (TKB), die in twee beslissingen (van 18 oktober 2007 en 24 april 2008, T 611/05) heeft geoordeeld dat het Octrooi nieuw en inventief is.

2.4. In de tussentijd is de procedure (op verzoek van opposant Centocor, welk verzoek werd ondersteund door mede-opposant Abbott) bij de Enlarged Board of Appeal geweest, die het ingediende herzieningsverzoek weigerde in de beslissing van 5 februari 2009. Ten tijde van de dagvaarding in deze zaak diende de TKB nog beslissingen te nemen over naarwerkbaarheid en industriële toepasbaarheid. Daartoe was op 1 en 2 december 2009 (i.e. na dagvaarding in de onderhavige zaak) een mondelinge behandeling bepaald.

2.5. Bij die mondelinge behandeling heeft de TKB EP 984 in gewijzigde vorm in stand gehouden. De eerste conclusie is op basis van een vierde hulpverzoek beperkt, er zijn drie afhankelijke volgcconclusies. De conclusies volgens dit vierde hulpverzoek luiden thans als volgt:

1. *A pharmaceutical composition containing a human monoclonal antibody that binds to human necrosis factor alpha and is capable of inhibiting LPS-induced human tumor necrosis factor alpha secretion by human monocyte cells.*
2. *The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the antibody is an antibody of the IgM or IgG type.*
3. *The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the antibody is suitable for intravenous administration.*
4. *The pharmaceutical composition of claim 1, wherein the antibody is expressed from the cell line deposited with the ATCC under designation CRL 11306.*

2.6. Bij diezelfde mondelinge behandeling is ook een wijziging aangebracht op bladzijde 3 van de beschrijving. De Rechtbank is niet geïnformeerd omtrent de aard van die wijziging.

2.7. Bayer biedt geen geneesmiddel aan met een antilichaam zoals beschreven in het Octrooi.

2.8. Abbott is onderdeel van 'Abbott Laboratories'. Abbott Laboratories houdt zich onder meer bezig met het ontwikkelen, vervaardigen en distribueren van geneesmiddelen onder meer op het gebied van behandeling van autoimmuunziekten.

2.9. Abbott Biotechnology Ltd is houdster van het Europees octrooi EP 0 929 578 B1, met de titel *Human Antibodies That Bind Human TNFalpha*. Dit octrooi heeft de oudste prioriteitsdatum 2 november 1996 en is verleend op 2 mei 2003.

2.10. Abbott biedt thans te koop aan en/of brengt anderszins op de markt een farmaceutische samenstelling welke zij omschrijft als een recombinant humaan monoklonaal antilichaam dat bindt aan Tumor Necrosis Factor Alpha en is gebaseerd op voornoemd octrooi van Abbott Biotechnology. Het product van Abbott wordt verkocht onder de handelsnaam Humira en heeft de generieke naam adalimumab.

2.11. De website [www.humira.nl](http://www.humira.nl) wordt door Abbott gebruikt om Humira onder de aandacht van Nederlandse patiënten en gezondheidszorg professionals te brengen. Langs die weg doet zij onder meer de volgend mededelingen:

*Humira is een TNF blokker. Het gebruik hiervan kan de ontstekingen zoals die voorkomen bij verschillende auto-immuunziekten verminderen. Humira wordt op dit moment voorgeschreven bij patiënten met reumatoïde artritis, artritis psoriatica, de ziekte van Bechterew (spondylitis ankylopoëtica), de ziekte van Crohn en psoriasis. Humira is een humaan antilichaam tegen TNF-alfa. Humaan houdt in dat Humira erg lijkt op eiwitten die van nature in het lichaam voorkomen. Het afweersysteem is daardoor minder geneigd om het te herkennen als lichaamsvreemd en zal daardoor minder snel antistoffen tegen Humira ontwikkelen. TNF-alfa is een ontstekingsstimulerende stof, die van nature in het lichaam aanwezig is. Het is een eiwit en het hoort tot de groep cytokinen. Deze cytokinen zijn de boodschappers van het afweersysteem. Cytokinen hechten zich op specifieke ontvangereiwitten op het oppervlak van de ontstekingscellen van het afweersysteem om de boodschap, dat een ontstekingscel aan het werk moet, door te geven. TNF-blokkers zorgen ervoor dat het ontstekingsstimulerende cytokine TNF-alfa de boodschap 'ontsteken!' niet door kan geven. Hierdoor komen de ontstekingen tot rust.*

### 3. Het geschil

#### *In conventie*

- 3.1. Bayer vordert, voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad:
- voor recht te verklaren dat Abbott inbreuk maakt op het Nederlandse deel van het Octrooi door het aanbieden van en/of enige andere commerciële activiteit ondernemen met betrekking tot het product Humira (adalimumab);
  - Abbott te bevelen om aan de raadsman van Bayer binnen 30 kalenderdagen na betekening van dit vonnis een door een registeraccountant op basis van een controle van de boeken en facturen van Abbott goedgekeurde en als zodanig gecertificeerde verklaring te doen toekomen waaruit de volgende informatie, voor zover betrekking hebbend op Nederland, blijkt:
    - het aantal verkochte inbreukmakende producten, de daarmee behaalde omzet, alsmede de winst die door die verkopen is gerealiseerd;
    - de wijze waarop de winst is berekend;
    - een lijst van afnemers van de producten, met inbegrip van naam, adres, aantal afgenomen producten, leverdatum en betaalde prijs;
  - Abbott te bevelen om de schade te vergoeden of winst af te dragen, zulks ter vrije keuze van Bayer, waarbij de schade wordt begroot op tenminste het bedrag gespecificeerd in Productie 14, waarbij Bayer zich het recht voorbehoudt om resterende schade te eisen in een afzonderlijke schadestaatprocedure;
  - Te bepalen dat voor elke overtreding van dit vonnis een dwangsom zal worden verbeurd van € 500.000 per dag of € 100.000 per overtreding, zulks ter keuze van Bayer.
  - Abbott te veroordelen tot vergoeding van de volledige kosten van de onderhavige procedure conform artikel 1019h Rv.

3.2. Abbott voert gemotiveerd verweer waarop hierna voor zover nodig zal worden ingegaan.

*In reconventie*

3.3. Abbott vordert, voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad:

- het Octrooi te vernietigen;
- Bayer te veroordelen in de volledige kosten van het geding.

3.4. Bayer voert gemotiveerd verweer waarop hierna voor zover nodig zal worden ingegaan.

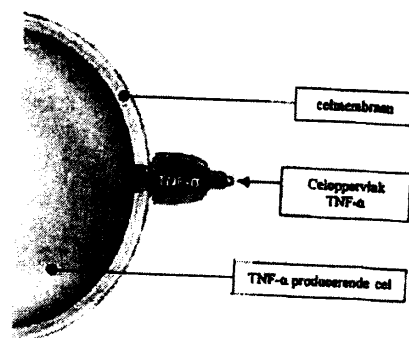
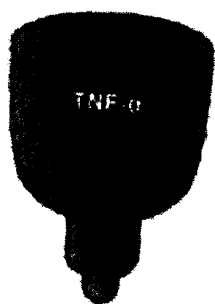
**4. Technische achtergrond van het Octrooi.**

4.1. Het hierna volgende is hoofdzakelijk ontleend aan het technisch exposé dat Abbott bij antwoord in geding heeft gebracht en dat voor het onderstaande deel, met uitzondering van de paragrafen 4.40 – 4.46, niet in geschil is.

**TNF $\alpha$**

4.2. TNF $\alpha$  is een zogenoemde cytokine. Cytokines zijn eiwitten die worden gemaakt door cellen die tot het immuunsysteem behoren. Hun doel is het overbrengen van boodschappen tussen cellen.

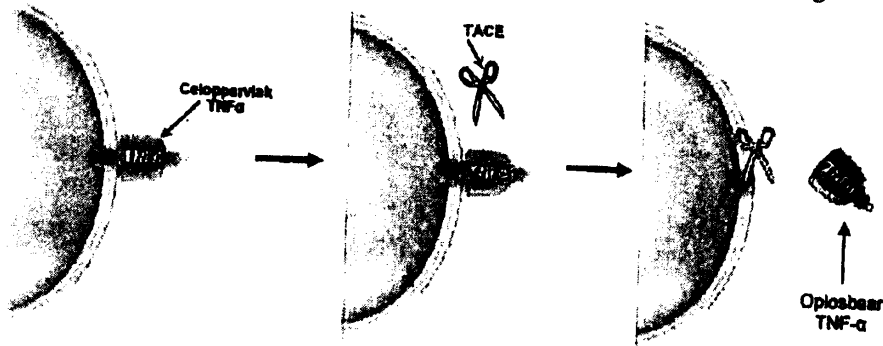
4.3. TNF $\alpha$  is een ontstekingsstimulerende cytokine die een belangrijke rol speelt in de immuunafweer. Indien het lichaam geïnfecteerd raakt met een mogelijke ziekteverwekker, gaan bepaalde immuuncellen - waaronder zogenoemde macrofagen en monocyten - in reactie op die infectie TNF $\alpha$  produceren. TNF $\alpha$  zal hierna veelal worden weergegeven op de wijze als afgebeeld hieronder links:



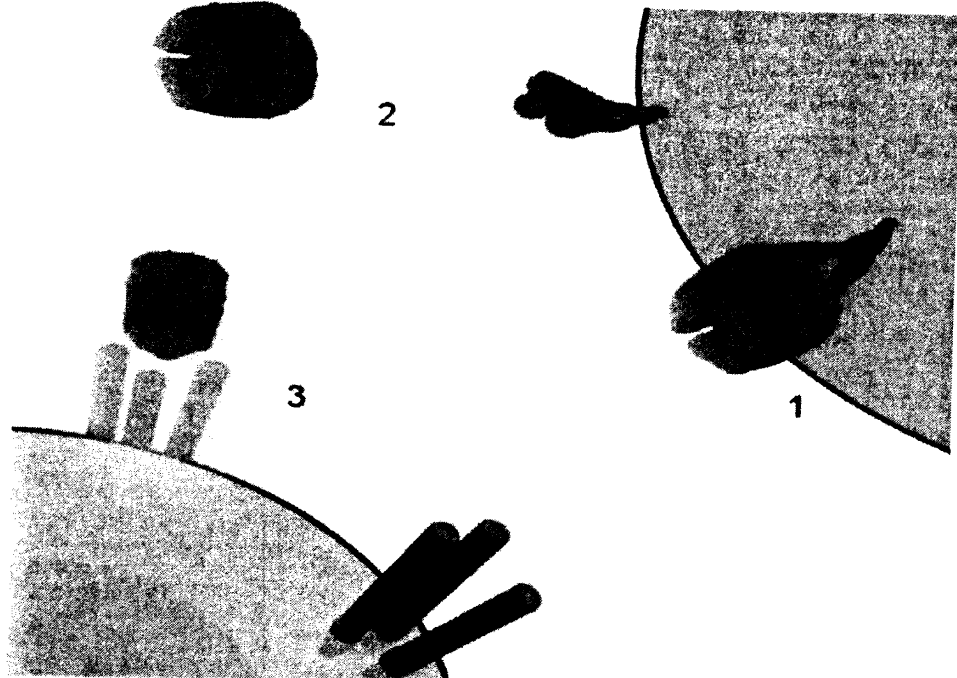
4.4. Het geproduceerde TNF $\alpha$  wordt in eerste instantie gevormd op het celmembraan van een TNF $\alpha$  producerende cel. Hierna zal deze (26 kDa wegende) vorm van TNF $\alpha$  worden aangeduid als *cs TNF $\alpha$*  (*cs* staat voor *cell surface*). Hierboven rechts is schematisch weergegeven hoe *cs TNF $\alpha$*  is gebonden aan, gedeeltelijk in, het celmembraan.

4.5. Door een proces dat *proteolytisch knippen* wordt genoemd kan het *cs TNF $\alpha$*  worden losgemaakt van de cel waaraan het is gebonden. Er ontstaat daardoor een tweede vorm

van TNF $\alpha$ , welke vrijelijk in het lichaam kan circuleren. Omdat een deel van het eiwit na het knippen achterblijft in het celmembraan, heeft deze vrije vorm een lichter molecuulgewicht, circa 17 kDa. Hierna wordt deze vorm aangeduid als *s TNF $\alpha$*  (*s* staat voor *soluble*). Het losknippen van *s TNF $\alpha$*  vindt plaats onder invloed van het een specifiek enzym (*TACE*, *TNF $\alpha$  Converting Enzyme*). Het proces van losknippen is hieronder afgebeeld.



4.6. Ook Bayer heeft schematische afbeeldingen van TNF $\alpha$  en het losknippen van *s TNF $\alpha$*  overgelegd. Een van die afbeeldingen is hieronder weergegeven. Bij 1 is afgebeeld het in en aan het celmembraan gebonden 'complete *cs TNF $\alpha$* '. Met de verwijzing 2 is weergegeven het *s TNF $\alpha$*  en het circa 9 kDa wegende restant dat na het losknippen van *s TNF $\alpha$*  op de celwand achterblijft. Onder 3 is, door Bayer de hierna te bespreken biologische activiteit van *s TNF $\alpha$*  in beeld gebracht.



4.7. Zowel het *cs TNF $\alpha$*  als het *s TNF $\alpha$*  zijn biologisch actief en kunnen derhalve hun functie vervullen. De functie van TNF $\alpha$  is het activeren van het immuunsysteem, zodat een infectie kan worden bestreden. Hiertoe bindt het *cs TNF $\alpha$*  of het *s TNF $\alpha$*  aan specifieke re-

---

ceptoren van bepaalde cellen, waardoor - afhankelijk van het soort cel waaraan het TNF $\alpha$  bindt - verschillende ontstekingsreacties tot stand komen.

4.8. De ontstekingsreacties bestaan bijvoorbeeld uit het activeren van cellen die de in het lichaam binnengedrongen ziekteverwekkers gaan bestrijden, het stimuleren van antilichaamproducerende cellen om antilichamen te gaan produceren tegen de ziekteverwekkers, en het stimuleren van andere TNF $\alpha$  producerende cellen (macrofagen en monocyten) om (meer) TNF $\alpha$  te gaan produceren. De gestimuleerde cel kan ook de al TNF $\alpha$  producerende cel zelf zijn, die door binding van het door haarzelf geproduceerde TNF $\alpha$  aan haar eigen TNF $\alpha$  receptoren tot grotere productie wordt gestimuleerd. TNF $\alpha$  vervult aldus de functie van boodschapper van het immuunsysteem.

4.9. Normaliter wordt TNF $\alpha$  in relatief kleine hoeveelheden geproduceerd als reactie op een infectie met een lichaamsvreemde stof. TNF $\alpha$  vervult dan een nuttige rol in het helingsproces. Het zorgt ervoor dat een ontstekingsreactie tot stand komt, waardoor de infectie wordt bestreden. Nadat de infectie genezen is, stopt deze productie van TNF $\alpha$  en kan het immuunsysteem weer tot rust komen.

4.10. Een continu verhoogde productie van TNF $\alpha$  kan echter leiden tot chronische ontstekingen en tot zogenaamde auto-immuunziekten. Bij een auto-immuunziekte ziet het immuunsysteem van een patiënt een lichaamseigen stof als lichaamsvreemd. De lichaamseigen stof zorgt in dat geval continu voor een (auto)-immuunrespons. Hierdoor zal het lichaam continu haar immuunsysteem blijven aansporen om de lichaamseigen stof aan te vallen.

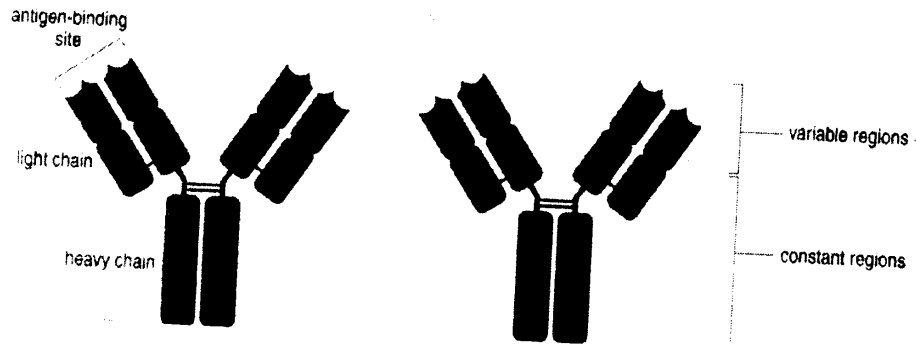
4.11. Behalve bij voornoemde auto-immuunziekten, speelt TNF $\alpha$  ook bij andere ziekten een rol. Bijvoorbeeld in geval van bloedvergiftiging (sepsis) is er sprake van een acute productie en afgifte van een zeer grote hoeveelheid TNF $\alpha$ , die kan leiden tot septische shock - een zeer ernstige aandoening, die ondanks behandeling in de helft van de gevallen leidt tot het overlijden van de patiënt.

4.12. Vanwege deze negatieve rol van TNF $\alpha$  is men antilichamen tegen TNF $\alpha$  gaan ontwikkelen. In het navolgende zal worden toegelicht wat antilichamen zijn en hoe deze kunnen worden verkregen.

### **Antilichamen**

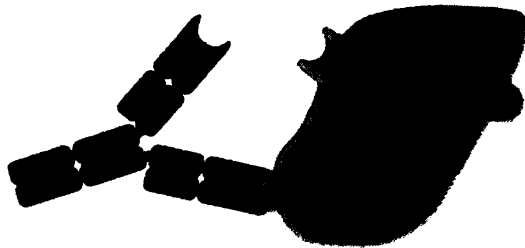
4.13. Antilichamen worden ook wel *antistoffen* of *immunoglobulinen* (afgekort: *Ig*) genoemd. Het zijn eiwitten die worden geproduceerd door de *B-lymfocyten* (hierna ook: *B-cellen*). B-lymfocyten zijn cellen die tot het immuunsysteem behoren. Net als bij TNF $\alpha$ , gebeurt het produceren van antilichamen in reactie op het binnendringen in het lichaam van lichaamsvreemde stoffen (i.e. antigenen). De geproduceerde antilichamen binden aan genoemde antigenen, en geven daarmee onder andere het signaal af aan het immuunsysteem dat deze antigenen moeten worden geëlimineerd.

4.14. Antilichamen bevatten één of meerdere Y-vormige basiseenheden. Een dergelijke Y-vormige basiseenheid is opgebouwd uit verschillende ketenen, i.e. de zware en de lichte keten. De lichte en zware ketens hebben voorts zowel variabele als constante fragmenten. Een en ander is weergegeven in onderstaande figuur.

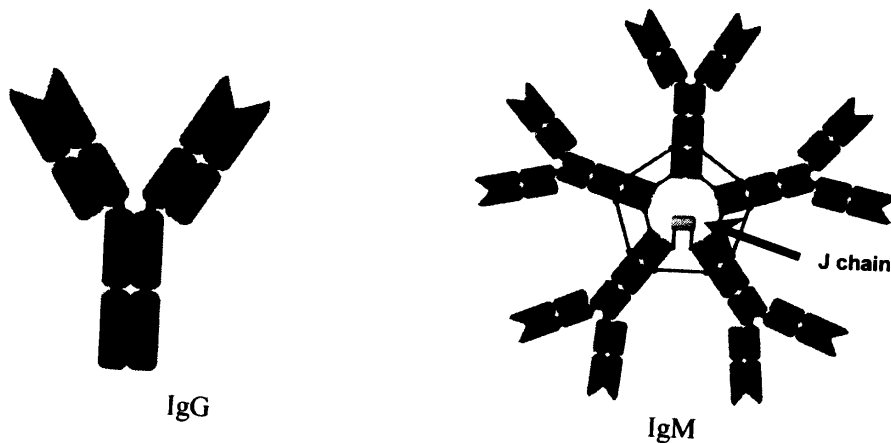


4.15. De uiteinden van de variabele fragmenten van de lichte en zware ketenen bevatten ten slotte de antigeen-bindings plaatsen (*antigen-binding site* in de figuur hierboven). Deze antigeen-bindings plaatsen worden ook wel *paratopen* of *CDR's* (*Complimentary Determining Region*) genoemd.

4.16. Met zijn paratop bindt het antilichaam aan een zogenoemde *epitop* van een antigeen. Vergelijk de navolgende figuur, waarin het antilichaam bindt aan een epitop van het getoonde antigeen.



4.17. Er zijn vijf verschillende klassen antilichamen. Voor de onderhavige zaak zijn slechts twee klassen relevant, te weten de klassen *IgG* en *IgM*. Een *IgG* antilichaam bevat slechts één basiseenheid en wordt daarom aangeduid als een monomeer. Een *IgM* antilichaam kan vijf basiseenheden bevatten en wordt dan aangeduid als een pentameer. Een pentamere *IgM* bevat bovendien een eiwit component in zijn hart die wordt aangeduid als de zogenaamde *J-Chain*. Vergelijk onderstaande figuur.



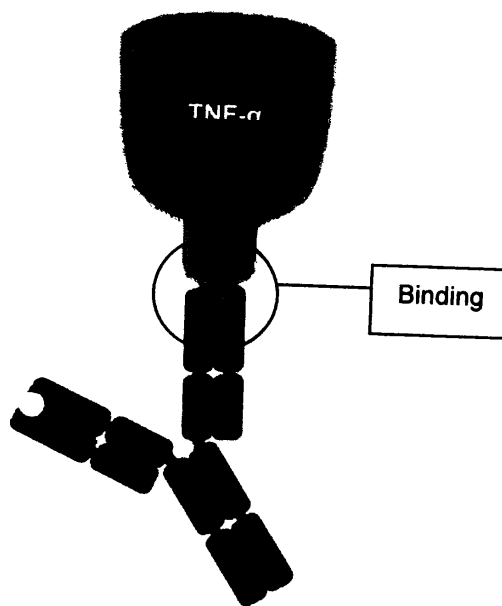


4.18. In het algemeen worden antilichamen geproduceerd tegen lichaamsvreemde stoffen. Soms produceert het lichaam, althans de B-cellen, antilichamen die binden aan lichaamseigen stoffen. Deze worden aangeduid als auto-antilichamen. Een zodanige lichaamseigen stof kan bijvoorbeeld TNF $\alpha$  zijn.

4.19. Een antilichaam tegen TNF $\alpha$  kan worden gekarakteriseerd aan de hand van de navolgende kenmerken: (I) de specificiteit van het antilichaam voor TNF $\alpha$ ; (II) de potentie om TNF $\alpha$  te neutraliseren; en (III) de affiniteit van het antilichaam voor TNF $\alpha$ . Deze kenmerken zullen in het navolgende nader worden beschreven.

I. *Specificiteit voor TNF $\alpha$*

4.20. Binding van een antilichaam aan TNF $\alpha$  vindt slechts plaats indien de vorm van de antigeen-bindings plaats (paratoop) van het antilichaam complementair is aan de vorm van een epitoot van TNF $\alpha$ . Vergelijk de navolgende figuur, waarin een antilichaam is getoond dat kan binden aan TNF $\alpha$ , omdat de vorm van zijn paratoop complementair is aan de vorm van een epitoot op het getoonde TNF $\alpha$ .



4.21. Indien een antilichaam uitsluitend bindt aan één antigeen, bijvoorbeeld TNF $\alpha$ , spreekt men van een *monospecifiek* antilichaam. Indien een antilichaam daarentegen bindt aan meer dan één antigeen, spreekt men van een *polyreactief* antilichaam.

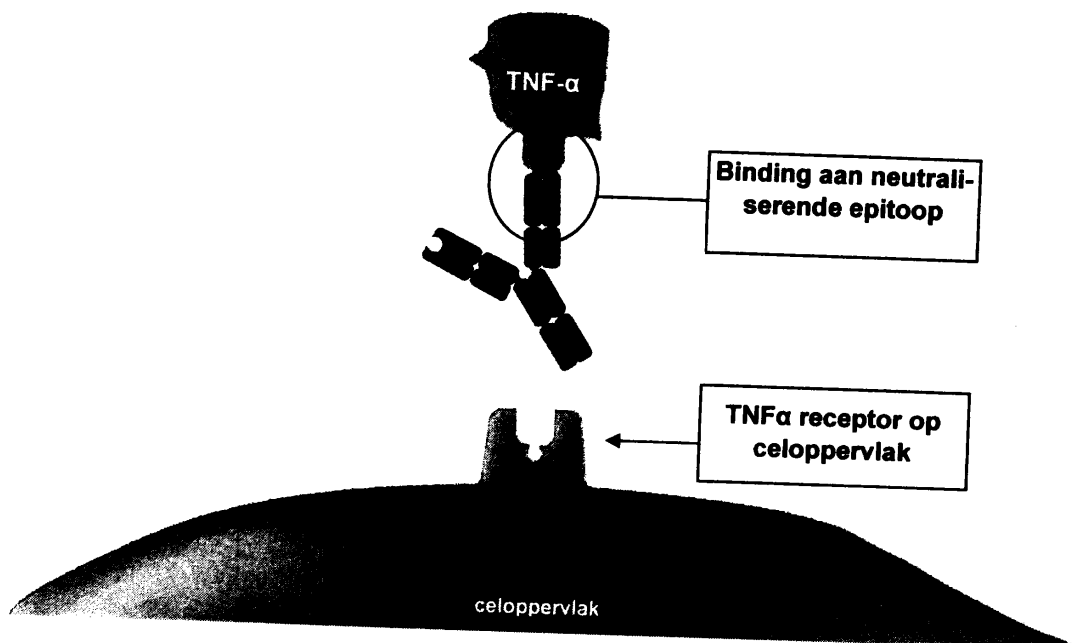
4.22. Monospecificiteit voor TNF $\alpha$  is een essentiële eigenschap van een antilichaam tegen TNF $\alpha$  dat wordt gebruikt voor de behandeling van TNF $\alpha$  gerelateerde aandoeningen. Antilichamen binden aan cellen die het door hen herkende antigeen produceren. Indien een antilichaam niet specifiek bindt aan TNF $\alpha$  – in de zin dat het ook bindt aan cellen die geen TNF $\alpha$  maken (hierna: *non-target cellen*) – kan dat serieuze risico's meebrengen voor de gezondheid van de patiënt.

4.23. Dit geldt met name indien niet duidelijk is aan welke antigenen/non-target cellen het antilichaam allemaal zal binden. Door te binden aan non-target cellen geeft het antilichaam namelijk een signaal af aan het immuunsysteem dat de betreffende cellen moeten worden geëlimineerd. Het immuunsysteem zal vervolgens via zogenaamde *effector mechanismen* zorgen voor de verwijdering van de gebonden non-target cellen uit het lichaam. Een van die effector mechanismen is het zogenaamde complement systeem, dat - indien het in werking wordt gezet - via een cascade van gebeurtenissen zorgt voor de dood van de gebonden cellen.

4.24. Bij toediening van polyreactieve antilichamen bestaat dus het risico dat cellen worden gedood die bijvoorbeeld essentieel zijn voor het immuunsysteem van de patiënt, of cellen die orgaanweefsel vormen. Dit kan serieuze gevolgen hebben voor de gezondheid van de patiënt.

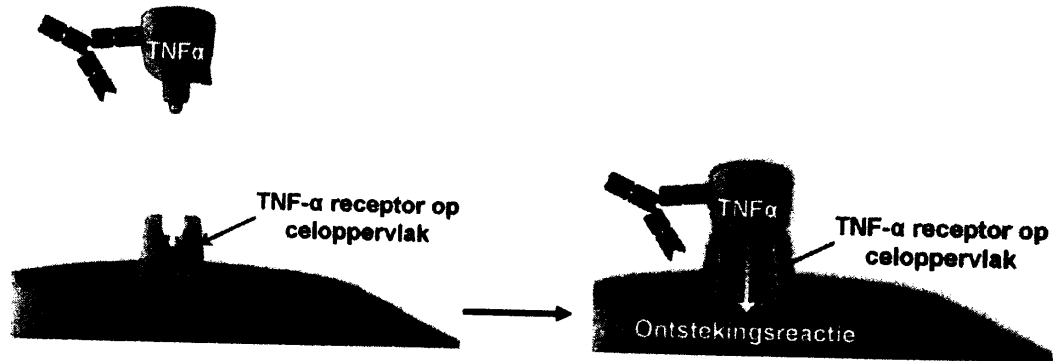
## II. Neutralisatie van TNF $\alpha$

4.25. Neutralisatie is het vermogen van een antilichaam om te voorkomen dat het TNF $\alpha$  bindt aan zijn receptor op een cel. Een neutraliserend antilichaam bindt derhalve aan een epitoom van TNF $\alpha$  op een wijze die voorkomt dat het TNF $\alpha$  nog kan binden aan zijn receptor op een cel. Door de binding wordt het TNF $\alpha$  door het antilichaam geneutraliseerd, in de zin dat het TNF $\alpha$  zijn biologische werking niet meer kan vervullen. In dit verband wordt ook wel gesproken van binding aan een 'neutraliserende epitoom' van TNF $\alpha$ . Vergelijk de navolgende figuur, waarin de binding van een antilichaam aan een neutraliserende epitoom van TNF $\alpha$  is getoond, waardoor het TNF $\alpha$  niet langer kan binden aan de receptor op de getoonde cel.



4.26. Door de neutralisatie van TNF $\alpha$  wordt dus voorkomen dat het TNF $\alpha$  de immunocellen nog kan activeren. Door de neutralisatie van het TNF $\alpha$  krijgt het immuunsysteem de kans om weer tot rust te komen, en kunnen de schadelijke gevolgen die kunnen optreden als gevolg van een verhoogde productie en afgifte van TNF $\alpha$  worden ondervangen. Een antilichaam kan ook binden aan TNF $\alpha$  op een wijze die niet voorkomt dat het TNF $\alpha$  kan binden

aan zijn receptor op een immuuncel - en een ontstekingsreactie dus niet wordt voorkomen -. Een dergelijk antilichaam wordt een 'niet-neutraliserend' antilichaam genoemd. Vergelijk de navolgende figuur.



### III. Affiniteit

4.27. De affiniteit van een antilichaam voor TNF $\alpha$  geeft de sterkte van binding aan tussen antilichaam en TNF $\alpha$ . Indien een antilichaam een hoge affiniteit heeft voor TNF $\alpha$ , zal het antilichaam gemakkelijk aan dat TNF $\alpha$  binden en wordt deze binding niet snel verbroken. Indien een antilichaam een lage affiniteit heeft voor TNF $\alpha$ , zou het antilichaam weliswaar aan TNF $\alpha$  kunnen binden, maar kan deze binding ook gemakkelijk weer worden verbroken.

#### Relatie tussen specificiteit, neutralisatie en affiniteit

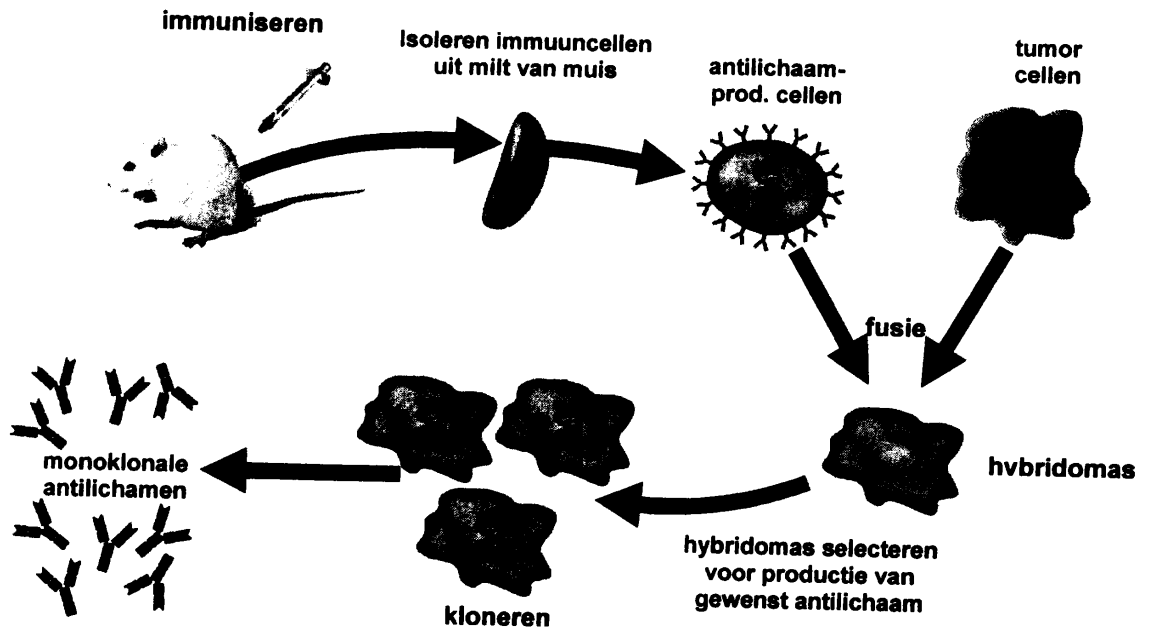
4.28. Hoewel specificiteit, neutralisatie en affiniteit in beginsel verschillende eigenschappen zijn, is er sprake van een verband. Indien een antilichaam kan binden aan een neutraliserende epitoom heeft het daarmee enkel de *potentie* om het TNF $\alpha$  te neutraliseren. Om daadwerkelijk de schadelijke werking aan het TNF $\alpha$  te kunnen ontnemen, is daarnaast ook nodig dat het antilichaam met voldoende affiniteit bindt aan (de neutraliserende epitoom van) TNF $\alpha$ .

4.29. De affiniteit van een antilichaam voor TNF $\alpha$  staat op haar beurt weer in direct verband tot de specificiteit van een antilichaam voor TNF $\alpha$ . Een hoge specificiteit voor TNF $\alpha$  brengt doorgaans ook een hoge affiniteit voor TNF $\alpha$  met zich mee. Als twee delen goed op elkaar passen is de verbinding daartussen immers doorgaans sterker. Een hoge affiniteit voor TNF $\alpha$  brengt ten slotte doorgaans ook een hoge specificiteit voor TNF $\alpha$  met zich mee. Omgekeerd is het dus ook zo dat een lage specificiteit doorgaans een lage affiniteit meebrengt, en dat een lage affiniteit ook doorgaans een lage specificiteit meebrengt.

### Productie van monoklonale antilichamen tegen TNF $\alpha$

#### I. Murine hybridomatechniek

4.30. Monoklonale antilichamen tegen TNF $\alpha$  kunnen ten eerste worden verkregen met de zogenoemde *murine hybridomatechniek*, die in 1975 is ontwikkeld door Kohler en Milstein. De verschillende stappen in deze techniek zijn in de navolgende figuur voorgesteld.



4.31. De eerste stap is het injecteren van humaan TNF $\alpha$  in bijvoorbeeld een muis. Omdat het immuunsysteem van de muis het humane TNF $\alpha$  zal herkennen als lichaamsvreemd, zullen de B-cellen van het immuunsysteem van de muis antilichamen tegen het humane TNF $\alpha$  gaan produceren. Antilichamen die afkomstig zijn van muisachtigen duidt men aan als murine antilichamen.

4.32. De volgende stap is het isoleren van de antilichaamproducerende B-cellen uit de milt van de muis (de milt bevat doorgaans een hoge concentratie B-cellen). Vervolgens worden de antilichaamproducerende B-cellen onsterfelijk gemaakt, door ze te fuseren met een bepaald type tumorcellen. Hierdoor ontstaan hybride cellen, ook wel *hybridoma's* genoemd. Hybridoma's delen de eigenschappen van de cellen waaruit ze zijn samengesteld; zij kunnen zich oneindig delen zoals een kankercel waardoor de onsterfelijkheid ontstaat, en zij kunnen antilichamen produceren zoals een B-cel.

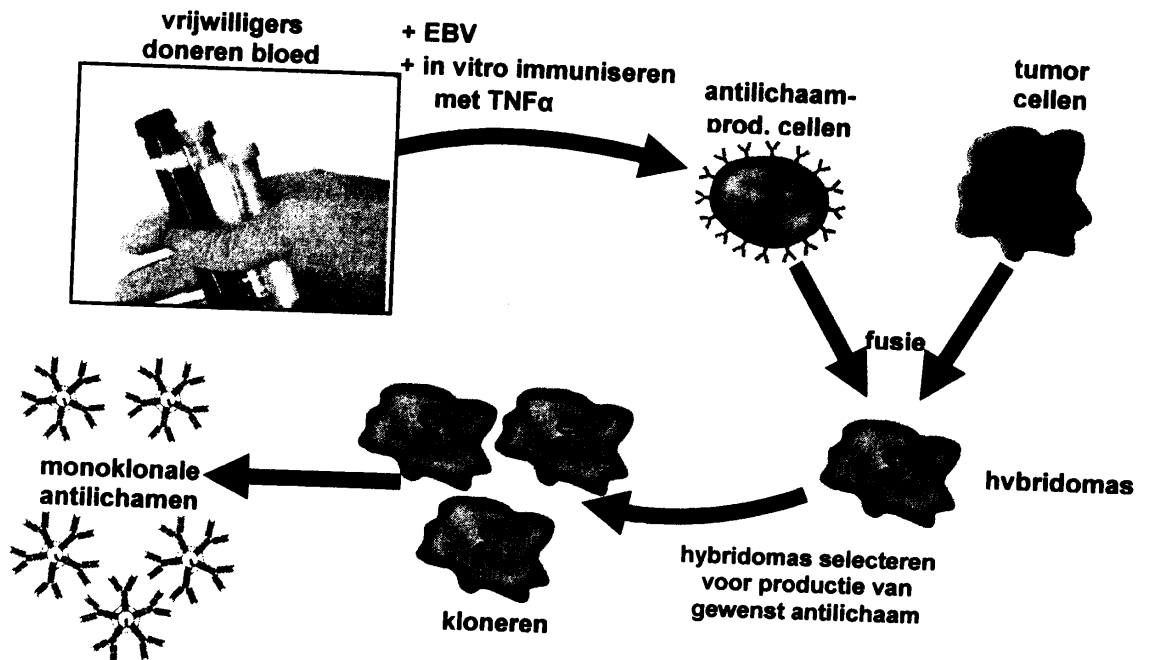
4.33. Nadat de onsterfelijke hybridoma's zijn verkregen, vindt een screening-proces plaats waarin wordt bepaald welke individuele cel ('kloon') de meest geschikte antilichamen produceert. Van deze cel wordt vervolgens een (monoklonale) cellijn gemaakt (gekloneerd), die wordt gebruikt voor de productie van (monoklonale) antilichamen.

4.34. De antilichamen die via de murine hybridomatechniek kunnen worden verkregen zijn evenwel *murine* antilichamen, afkomstig van een gefuseerde B-cel van de muis. Het probleem van toepassing van murine antilichamen is dat ze immunogeen zijn in mensen. Dit wil zeggen dat ze door het menselijk lichaam zullen worden gezien als lichaamsvreemd materiaal en een immuunrespons zullen oproepen. Dit houdt in dat het menselijk immuunsysteem antilichamen tegen de murine antilichamen zal gaan produceren, in reactie op de toediening ervan. Dit wordt aangeduid als de *HAMA-respons* (*HAMA* staat voor *Human Anti-Mouse Antibodies*). De respons kan sterk variëren in ernst en kan in sommige gevallen leiden tot de dood. Murine antilichamen zijn dan ook vanwege deze *HAMA-respons* ongeschikt om te worden toegepast voor de behandeling van TNF $\alpha$  gerelateerde auto-

immuunziekten. Zeker in geval van de behandeling van auto-immuunziekten waarbij toediening van murine antilichamen noodzakelijkerwijs over een langere periode moet plaatsvinden, betekent de HAMA respons dat murine antilichamen tegen TNF $\alpha$  ongeschikt zijn. Antilichamen die niet immunogeen zijn in mensen kunnen worden verkregen met de *humane hybridomatechniek*. Dit zal in het navolgende worden toegelicht.

## II. Humane hybridomatechniek

4.35. Humane antilichamen die niet (of in ieder geval veel minder) immunogeen zijn in mensen kunnen worden verkregen via de *humane hybridomatechniek*. De verschillende stappen in deze techniek zijn in de navolgende figuur voorgesteld.



4.36. De humane hybridomatechniek verschilt in een aantal stappen van de murine hybridomatechniek. Omdat het om voor de hand liggende redenen niet mogelijk is om een mens te injecteren met TNF $\alpha$  en vervolgens antilichaamproducerende B-cellen te isoleren uit zijn milt, wordt in de humane hybridomatechniek gewerkt met B-cellen die worden geïsoleerd uit gedoneerd humaan bloed. De uit het gedoneerde bloed geïsoleerde B-cellen worden vervolgens getransformeerd met Epstein Barr-virus (EBV) en *in vitro* geïmmuniseerd met TNF $\alpha$ . Hierdoor worden de B-cellen gestimuleerd om antilichamen tegen TNF $\alpha$  te maken.

4.37. De vervolgstappen zijn hetzelfde als in de murine hybridomatechniek, dat wil zeggen het onsterfelijk maken van de antilichaamproducerende B-cellen (die na de immunisering zijn verkregen) door fusie met humane of murine tumorcellen, het screenen op de meest geschikte hybridoma en het op grond daarvan maken van een monoklonale cellijn voor de productie van monoklonale antilichamen. Het screenen kan ook, zoals in het Oc-trooi is beschreven, plaatsvinden direct na de EBV transformatie en voor de fusie.

4.38. Op de prioriteitsdatum van het Octrooi (5 maart 1993) werd de humane hybridomatechniek algemeen toegepast – zij het met wisselend succes – voor de productie van humane monoklonale antilichamen. De humane hybridomatechniek heeft echter inherente beperkingen.

*Beperkingen humane hybridomatechniek*

4.39. Volgens Abbott heeft ook de humane hybridomatechniek beperkingen, zij stelt dat met deze techniek geen neutraliserende monoklonale antilichamen met hoge affiniteit voor TNF $\alpha$  kunnen worden gemaakt. Door Bayer wordt dit betwist. De hierna volgende uiteenzetting onder de nummers 4.40 – 4.46 is dan ook de visie van Abbott niet van Bayer op de stand van de techniek.

4.40. Een doeltreffende behandeling van TNF $\alpha$  gerelateerde aandoeningen vereist een antilichaam dat met hoge affiniteit bindt aan een neutraliserende epitoop van TNF $\alpha$ . Het is echter onmogelijk om met de humane hybridomatechniek neutraliserende monoklonale antilichamen te maken met hoge affiniteit voor TNF $\alpha$ . De voornaamste reden daarvoor is gelegen in de inherente beperkingen van het menselijke immuunsysteem.

4.41. Bij toepassing van de humane hybridomatechniek is het startpunt een humane B-cel en is men gebonden aan de beperkingen die een dergelijke humane B-cel van meet af aan heeft. De hier cruciale beperking is dat een B-cel die in staat zou zijn om neutraliserende antilichamen met hoge affiniteit te produceren tegen TNF $\alpha$ , zich nooit zou kunnen ontwikkelen tot een volwassen, *immunocompetente* B-cel. *Immunocompetent* wil hier zeggen dat de B-cel in staat is om antilichamen te produceren. B-cellen worden nog voordat zij zich hebben ontwikkeld tot volwassen B-cellen, blootgesteld aan lichaamseigen antigenen (zogenoemde *auto-antigenen*, bijvoorbeeld TNF $\alpha$ ). B-cellen met antilichamen die met significante affiniteit binden aan TNF $\alpha$  worden verwijderd voordat zij het volwassen stadium bereiken.

4.42. De B-cellen die voor het toepassen van de humane hybridomatechniek beschikbaar zijn, zijn volwassen (immunocompetente) B-cellen die zich bevinden in het bloed van de donoren. Dit zijn dus per definitie B-cellen die antilichamen produceren met een lage affiniteit voor TNF $\alpha$ .

4.43. Specifiek met betrekking tot TNF $\alpha$  geldt bovendien dat deze stof een essentiële rol speelt bij de productie van antilichamen. Een B-cel moet eerst worden gestimuleerd om antilichamen te produceren, alvorens deze daartoe overgaat. TNF $\alpha$  is als boodschapper van het immuunsysteem de stof die daarvoor zorgt; door binding van TNF $\alpha$  aan de TNF $\alpha$  receptor op een B-cel wordt deze B-cel gestimuleerd om antilichamen te gaan produceren.

4.44. Indien een B-cel *neutraliserende* anti-TNF $\alpha$  antilichamen zou produceren, zou er dus een negatieve terugkoppeling ontstaan. Hierdoor zou de productie van antilichamen stil komen te vallen (het TNF $\alpha$  is immers door de neutralisatie niet meer in staat om te binden aan de receptoren op de B-cellen, die daardoor ook niet meer kunnen worden gestimuleerd om antilichamen te produceren).

4.45. B-cellen die neutraliserende antilichamen met hoge affiniteit tegen TNF $\alpha$  produceren, worden dus niet in het lichaam gevonden en kunnen dus ook nooit uit het bloed van donoren worden gewonnen. Ook monoklonale antilichamen die worden geproduceerd door -

met humane B-cellen gevormde - hybridoma's, zijn dus noodzakelijkerwijs aan deze beperking onderhevig. Vanwege de inherente beperkingen van het menselijke immuunsysteem is het dan ook niet mogelijk om via de humane hybridomatechniek neutraliserende monoklonale antilichamen met hoge affiniteit voor TNF $\alpha$  te maken.

4.46. De beperkingen van het menselijke immuunsysteem kunnen echter worden omzeild door gebruik te maken van geavanceerde *gentechnieken* bij het maken van monoklonale antilichamen tegen TNF $\alpha$ . In het navolgende zullen enkele van deze technieken nader worden toegelicht.

*Gentechnieken voor het produceren van chimere / gehumaniseerde / recombinant humane monoklonale antilichamen tegen TNF $\alpha$ .*

4.47. Gentechnieken kunnen worden onderscheiden in (I) technieken voor het maken van zogenaamde *chimere* antilichamen, (II) technieken voor het *humaniseren* van antilichamen, en (III) technieken voor het verkrijgen van *recombinant humane* antilichamen. De verschillende gentechnieken hebben als gemene deler dat gebruik wordt gemaakt van genetische manipulatie van DNA dat codeert voor een antilichaam. De verschillende technieken zullen hieronder kort worden uitgelegd.

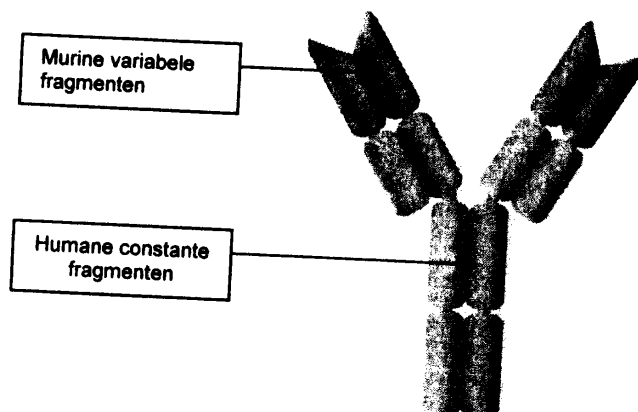
*(I) Chimere antilichamen*

4.48. Met de *murine* hybridomatechniek kunnen neutraliserende, monoklonale *murine* antilichamen met hoge affiniteit voor TNF $\alpha$  worden verkregen. Dergelijke antilichamen zijn echter zoals gezien ongeschikt voor de behandeling van TNF $\alpha$  gerelateerde auto-immuunziekten, omdat ze een HAMA respons oproepen.

4.49. Om het risico op een HAMA respons te verminderen, is men eind jaren '80 monoklonale antilichamen gaan bouwen die deels murine, deels humaan zijn. Dergelijke monoklonale antilichamen worden *chimere* monoklonale antilichamen genoemd.

4.50. Om de voordelige eigenschappen van een murine monoklonaal antilichaam te behouden (i.e. hun potentie tot neutralisatie en hoge affiniteit voor TNF $\alpha$ ), worden bij het bouwen van een chimeer monoklonaal antilichaam de *variabele* fragmenten van het antilichaam (die de antigeen-bindingsplaatsen bevatten) murine gehouden. Om het risico op een HAMA respons te verminderen, worden echter humane *constante* fragmenten gebruikt.

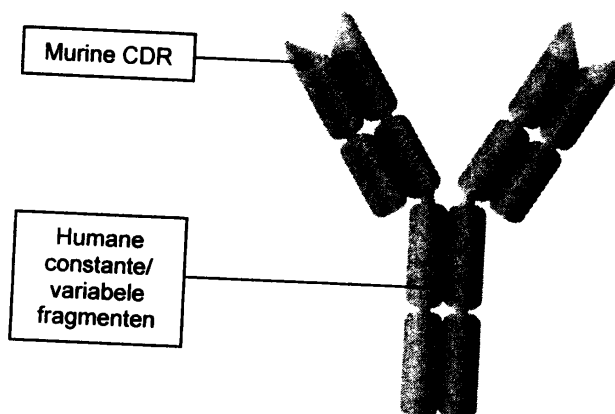
4.51. Het chimere monoklonale antilichaam kan worden gebouwd, door het DNA dat codeert voor de murine variabele fragmenten te isoleren, en dat (murine) DNA vervolgens samen te voegen met (humaan) DNA dat codeert voor de constante fragmenten van een antilichaam. Vergelijk de navolgende figuur:



4.52. Door de humane constante fragmenten is een chimeer monoklonaal antilichaam (veel) minder immunogeen in mensen. Echter, doordat de variabele fragmenten nog steeds murine zijn, zal het lichaam het antilichaam toch nog (soms) als lichaamsvreemd herkennen. Dit risico neemt zoals gezegd sterk toe naarmate de antilichamen langer worden gebruikt. Ook chimere monoklonale antilichamen zijn derhalve niet ideaal voor de behandeling van TNF $\alpha$  gerelateerde auto-immuunziekten, waarbij toediening noodzakelijkerwijs over een langere periode moet plaatsvinden.

*(II) Gehumaniseerde monoklonale antilichamen.*

4.53. De volgende stap was de ontwikkeling van gehumaniseerde antilichamen. De vervaardiging van gehumaniseerde antilichamen lijkt sterk op die van chimere antilichamen, met dit verschil dat nu enkel de CDR's (de paratopen of antigeen-binding plaatsen) van het antilichaam murine zijn gehouden. Het risico op een HAMA respons wordt hierdoor verder verkleind, omdat de hoeveelheid murine materiaal in het antilichaam verder is teruggebracht. Vergelijk de navolgende figuur:



*Beschikbaarheid van de verschillende technieken op de prioriteitsdatum.*

4.54. De murine hybridomatechniek en de humane hybridomatechniek waren op de prioriteitsdatum van het Octrooi reeds voldoende ontwikkeld om monoklonale antilichamen tegen TNF $\alpha$  mee te verkrijgen.



---

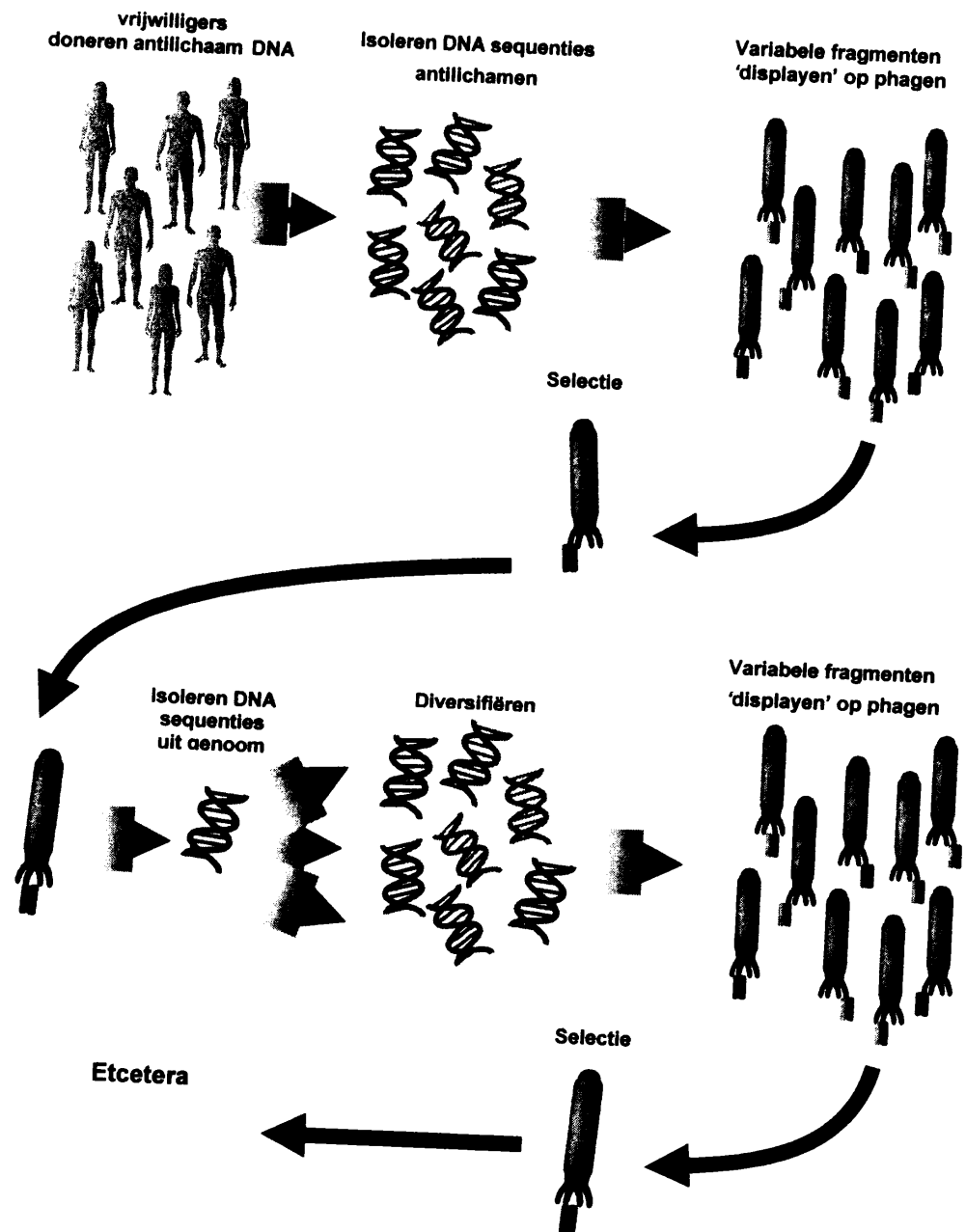
4.55. Ook chimere- en humaniseringstechnieken waren op de prioriteitsdatum van het Octrooi al met succes toegepast voor het maken van monoklonale antilichamen tegen TNF $\alpha$ . Een voorbeeld daarvan is *Remicade*, een neutraliserend chimeer antilichaam met hoge affiniteit voor TNF $\alpha$ .<sup>1</sup> Deze antilichamen waren een verbetering in vergelijking met murine antilichamen.

4.56. Een verdere ontwikkeling is die van de zogenoemde *phage display* techniek. De rechtbank wijst er op dat deze techniek op de prioriteitsdatum van het Octrooi volgens Abbott nog in de kinderschoenen stond. Of deze techniek tot de stand van de techniek is te rekenen staat dan ook niet vast. De *phage display* techniek zal hieronder kort worden toegelicht.

(III) *Recombinant humane monoklonale antilichamen; phage display*

4.57. De *phage display* techniek is sterk vereenvoudigd weergegeven in de navolgende figuur.

<sup>1</sup> Remicade is het product dat Centocor op de markt brengt. Centocor is de medeopposant van Abbott



4.58. De eerste stap is het isoleren van DNA dat codeert voor de variabele fragmenten van antilichamen die zijn verkregen uit humaan bloed dat is gedoneerd door een aantal vrijwilligers. De verkregen stukjes DNA worden vervolgens ingebouwd in het genoom van een bepaald soort virussen, zogenoemde *bacteriofagen*. Door het inbrengen van het DNA dat codeert voor de variabele fragmenten van een antilichaam in dat deel van het genoom van de bacteriofagen dat codeert voor het manteleiwit, wordt bewerkstelligd dat de bacteriofagen fysieke variabele fragmenten van een antilichaam op hun eiwitmantel gaan dragen ('displayen'). Op een dergelijke wijze kan een grote verzameling bacteriofagen worden aangelegd (i.e. een zogenoemde *phage display bibliotheek*) die een grote verzameling (tot  $10^9$ )

verschillende variabele fragmenten van een antilichaam produceren en op hun eiwitmantel dragen.

4.59. Vervolgens vindt een eerste selectieproces plaats, waarin de variabele fragmenten die het beste binden aan TNF $\alpha$  uit de bibliotheek worden gevist. Deze eerste selectieronde levert echter geen variabele fragmenten op met hoge affiniteit voor TNF $\alpha$ . De affiniteit van de fragmenten kan echter worden verhoogd door een proces dat artificiële *affiniteitsmaturing* wordt genoemd. Hiertoe wordt eerst het DNA dat codeert voor de eerder geselecteerde variabele fragmenten geïsoleerd uit het genoom van de bacteriofagen die de fragmenten produceren. Dat DNA wordt vervolgens *gediversifieerd*, door bijvoorbeeld *mutagenese* en/of *chain shuffling*.

4.60. De door het diversificatieproces verkregen stukjes DNA worden vervolgens weer ingebouwd in het genoom van bacteriofagen. Hierdoor ontstaat een nieuwe bibliotheek, met bacteriofagen die onderling sterk gelijkende variabele fragmenten produceren. Daarna vindt weer een selectieproces plaats, waarbij in de bibliotheek wordt gevist naar variabele fragmenten die een hoge affiniteit hebben voor TNF $\alpha$ . Dit hele proces kan worden herhaald, tot de gewenste affiniteit is bereikt.

4.61. Ten slotte kan een volledig recombinant humaan antilichaam worden gebouwd, door het recombinant humaan DNA dat codeert voor de geselecteerde variabele fragmenten te combineren met recombinant humaan DNA dat codeert voor de constante fragmenten van een antilichaam.

## LPS

4.62. Het antilichaam volgens de gewijzigde conclusie van het Octrooi dient te voldoen aan het kenmerk dat het *is capable of inhibiting LPS-induced human tumor necrosis factor alpha secretion*. Hoewel dit aannemelijk maakt dat het begrip LPS voor een goed begrip van het technische gebied van het Octrooi niet onbelangrijk is, heeft geen van partijen in de overgelegde technische exposés het begrip LPS nader toegelicht. Ter zitting heeft de rechtbank partijen uitgenodigd die toelichting alsnog te verschaffen maar partijen zijn daar niet meer dan summierlijk aan toe gekomen.

4.63. De rechtbank heeft wel kennis genomen van een bijdrage van M. Kriegler e.a. in Cell, Vol 53, 45-53, April 8, 1988, met de titel A Novel Form of TNF/Cachectin Is a Cell Surface Cytotoxic Transmembrane Protein: Ramifications for the Complex Physiology of TNF. De inleiding bij dat artikel verheldert aan de hand van de historische ontwikkeling hoe werd gevonden dat de introductie van LPS in het serum van een muis, aanleiding was voor de ontwikkeling van een factor die cytotoxisch was voor murine kanker cellen. Kriegler bericht hierover het volgende<sup>2</sup>:

### *Introduction*

<sup>2</sup> De publicatie van Kriegler is door Abbott in geding gebracht als haar productie 11. Eerst bij gelegenheid van het pleidooi heeft Abbott een leesbare kopie verstrekt. Productie 11 zoals aanvankelijke overgelegd was zeer slecht leesbaar en kon om die reden bij de voorbereiding niet de noodzakelijke aandacht van de rechtbank krijgen.

*Tumor necrosis factor is the name given to a factor that appears in the serum of affected animals during the acute phase of an inflammatory response. This factor is cytotoxic for some tumor cell lines in vitro and causes the necrosis of certain tumors in vivo. The phenomenon was first described late in the last century when physicians noted rare spontaneous regressions of tumors in cancer patients. In several instances the regression occurred in coincidence with the onset of an infectious disease.*

*In an attempt to recreate this situation, physicians infected terminally ill cancer patients with a variety of infectious agents. Unfortunately, they were unable to control the severity of the infections and, as a result, did more harm than good. To overcome this problem, patients were injected with lysed filtrates of selected bacteria. This approach proved more successful than the former In fact, one particular lysate preparation, Coley's Toxin, was, until the advent of chemotherapy and radiation therapy in 1934, the only method approved for the systemic treatment of cancer.*

*After 1934, clinical research on bacterial toxins as antitumor agents subsided. However, research on the effects of bacterial toxins on murine tumors continued. Further research indicated that the bacterial component essential for cell killing was the lipopolysaccharide (LPS) component of the bacterial cell wall. It appeared that, in the correct setting, the administration of LPS to mice could induce an activity in mouse serum that was cytotoxic to some tumor cell lines in vitro. This in vitro activity was called tumor necrosis factor. The availability of such in vitro assays for TNF led to the isolation, purification, and subsequent molecular cloning of the gene encoding human tumor necrosis factor.*

4.64. Bij het pleidooi is voorts ter sprake gekomen dat LPS een bestanddeel is van het celmembraan van zogenoemde gram-negatieve bacteriën. Besmetting met deze bacteriën kan de aanleiding zijn voor sepsis (bloedvergiftiging) met mogelijk fatale gevolgen. Bij sepsis speelt de wisselwerking tussen LPS en TNF $\alpha$  een rol, in die zin dat vrijkomend LPS, afkomstig van de gram-negatieve bacteriën een overmaat s TNF $\alpha$  vrijmaakt van het oppervlak van de macrofagen, zoals beschreven in het hierboven geciteerde gedeelte van de publicatie van Kriegler.

## 5. Het Octrooi en de verleningsgeschiedenis.

5.1. Het Octrooi telt 31 pagina's, de beschrijving loopt van p.3 tot en met p. 18. Onder de kop Summary of Invention op p. 3 wordt vermeldt:

*[0009] We have made monoclonal human antibodies which bind to both human and mouse TNF $\alpha$ . The antibodies bind to recombinant human TNF $\alpha$  (rhTNF $\alpha$ ) with a titer comparable to three high affinity neutralizing mouse mAbs, when tested by ELISA. The antibodies most fully characterized are of the IgM isotype although we also prepared antibodies of the IgG isotype. By competition binding experiments, the antibody appears to bind to epitopes on rhTNF $\alpha$  distinct from those bound by the neutralizing mouse mAbs so far described. Specificity analyses indicate that the human IgM autoantibody binds to both human and mouse recombinant TNF $\alpha$ , but not to other antigens commonly recognized by polyreactive natural IgM autoantibodies. The high level of amino acid identity between the hu-*

*man and mouse TNF $\alpha$  molecules suggest that the antibody is monospecific for a given epitope shared by these two forms of TNF $\alpha$ .*

5.2. Een van de gemaakte en beschreven antilichamen wordt aangeduid als het B5 antilichaam. Hierover wordt in de summary vermeldt:

*[0010] The B5 antibody also binds to cell surface TNF $\alpha$  (cs TNF $\alpha$ ) on human T cells, B cells, monocytes, a variety of lymphoid and monocyte lineage cell lines of human origin, as well as astrocytomas, a breast carcinoma, and a melanoma. The antibody also binds to chimpanzee lymphocyte and mouse T lymphoma cell line csTNF $\alpha$ . Binding of the antibody to csTNF $\alpha$  is specific since it can be inhibited by TNF $\alpha$  but not by TNF $\beta$ , a neutralizing mouse anti-TNF $\alpha$  mAb, nor by a recombinant form of the extracellular domain of the p55 TNF receptor (TNFR). The B5 autoantibody can inhibit LPS induced TNF $\alpha$  secretion by cells of the human monocyte-like cell line THP-1.*

*[0012] The specificity, the autoantibody nature, the binding to cell surface TNF $\alpha$  and the ability to inhibit TNF $\alpha$  secretion make B5 a novel mAb.*

5.3. De beschrijving is summier wat betreft de wijze waarop het monoclonale TNF antilichaam kan worden geproduceerd:

*[0036] Hybridoma Production: The human IgM mAbs were produced by fusion with the mouse P3X63Ag8.653 nonsecreting myeloma. Peripheral blood mononuclear cells from a CMV positive donor were separated by centrifugation on Ficoll, treated with L-leucylleucine methyl ester, incubated in vitro with antigen and subsequently transformed with EBV. Transformants were distributed at limiting concentrations and cells producing antibody binding to TNF were fused and subsequently subcloned. The B5 hybridoma was subcloned a minimum of 5 times and was deposited with ATCC 12301 Parklawn Drive, Rockville, MD 20852 USA on March 24, 1993 as deposit CRL 11306. Hybridoma F448-1 D1-A8 and F80-1 B9-F12 have been deposited on May 11, 1993 as HB 11343 and HB. 11344. The H5 and 7T1 mAbs were produced by fusion of human tonsillar cells immunized in vitro. Monoclonal human IgM antibodies were affinity purified by standard techniques for use in subsequent experiments.*

Volgens het Octrooi wordt derhalve de hierboven onder 4.35 – 4.37 beschreven humane hybridomatechniek toegepast voor de productie van het B5 antilichaam, waarbij geen menselijke tumorcel is gebruikt in het fusieproces, maar een tumorcel van murine oorsprong.

5.4. Aansluitend hierop worden een viertal *assay's* gepresenteerd (p. 6, r. 4 – p. 6, r. 22), waarna op de pagina's 6 tot en met 18 de *Results* volgen. Alle tests zijn uitgevoerd op monoklonale antilichamen die door Hybridoma B5 geproduceerd zijn. Van de andere in paragraaf 36 genoemde hybridoma's zijn geen resultaten weergegeven.

5.5. Een van de tests is gericht op de bepaling van de affiniteit van B5, hierover wordt onder meer gerapporteerd:

*[0053] B5 mAb binds to soluble rhTNF $\alpha$  with detectable but low affinity. Next, we assessed the mAb's ability to bind to soluble rhTNF $\alpha$ . ELISA plates were coated with anti-human IgM and B5 was then added. The ability of the bound B5 mAb to capture biotinylated rhTNF $\alpha$  was then determined.*

*[0054] Figure 6 compares the abilities of A10G10 (rb: i.e. een murine IgG) and B5 to bind soluble TNF $\alpha$  under these conditions. Although both mAbs bind soluble*

*rhTNF $\alpha$ , about 300-fold higher concentration of B5 mAb is required for binding equivalent to that of A10G10. Furthermore, binding of soluble TNF $\alpha$  to immobilized B5 did not saturate with the concentrations of B5 tested. These results are consistent with a low affinity binding of rhTNF $\alpha$  by B5 mAb. Indeed, attempts to measure the binding constant of B5 mAb revealed an affinity too low to calculate by conventional methods (data not shown).*

5.6. In de paragrafen 88 en 89 wordt beschreven dat het B5 antilichaam de remming bewerkstelligt van het TNF $\alpha$  dat door LPS wordt vrijgemaakt van een specifieke THP-1 monocytocellijn, (vergelijk over dit effect van LPS hierboven 4.63 en 4.64). De resultaten worden gepresenteerd in tabel 10. Een remming tot 93 % (bovenwaarde uit 2 experimenten) wordt vastgesteld. Geconcludeerd wordt:

*[0089] Stimulated THP-1 cells did secrete active TNF $\alpha$  and all of this cytotoxic activity was inhibited by including A10G10 in the cytotoxicity assay (data not shown). Previous experiments including B5 mAb in the cytotoxicity assay have shown that B5 does not neutralize TNF $\alpha$  (Fig. 9). Table 10 shows that coculture of the THP-1 cells with B5 mAb inhibits LPS induced TNF $\alpha$  secretion. These data suggest that B5 mAb interaction with csTNF $\alpha$  can inhibit LPS induced TNF secretion.*

5.7. In de Discussion (p. 16 – p. 18) wordt ten slotte opgemerkt dat de techniek volgens het Octrooi geen antilichaam oplevert met een hoge affiniteit:

*[0091] (...) The biological effects of TNF, especially its ability to promote Ig secretion, may preclude the generation of a high affinity neutralizing human anti-TNF $\alpha$  autoantibody by the techniques used. (...).*

5.8. Bij beslissing van 2 december 2009 heeft de TKB het Octrooi in gewijzigde vorm in stand gelaten. De TKB heeft eerst de oorspronkelijke conclusie beoordeeld en geconcludeerd dat deze te breed was geformuleerd omdat deze mede zag op neutraliserende antilichamen met een hoge affiniteit. Naar oordeel van de TKB is de Hybridomatechniek niet geschikt om dergelijke antilichamen te verkrijgen, wat met zich brengt dat dergelijke antilichamen niet nawerkbaar zijn. De TKB onderbouwt haar oordeel onder meer met verwijzing naar het octrooischrift waaronder de paragrafen [0053] en [0091], welke hierboven zijn geciteerd en voorts haar eigen vaststelling onder 30:

*30. The explanation why the Köhler-and-Milstein hybridoma technology would not be suited to preparing high-affinity antibodies to TNF is convincing to the board. In normal healthy individuals the only high-affinity antibodies are antibodies against foreign (non-self) antigens. High-affinity, neutralizing antibodies against self-antigens would cause an autoimmune disease (see also point 43 of document ID73). Accordingly, human peripheral blood cells from a normal healthy individual cannot provide a route to high-affinity, neutralising antibodies to TNF (see also points 41 to 45 of document ID73).*

Dit voert de TKB tot navolgende tussenconclusie:

*31. Thus, in the light of the evidence summarized above, the board is convinced that the method disclosed in the patent, even if combined with common genexal knowledge relating to this method, does not enable the skilled person to produce antibodies binding with high affinity to soluble TNF.*

5.9. Wat betreft de oorspronkelijke eerste conclusie komt de TKB tot het eindoordeel dat deze niet over de hele breedte voldoet aan de eisen van nawerkbaarheid.

44. *The board concludes that the disclosure in the disputed patent does not enable the skilled person to carry out the claimed invention over the whole scope of claim 1. Consequently, the main request does not fulfil the requirements of Article 83 EPC.*

5.10. Om dit oordeel te ondervangen heeft Bayer een (vierde) hulpverzoek ingediend dat zag op de conclusie zoals thans verleend. Door de opposanten werd gesteld dat ook in deze formulering de conclusie neutraliserende antilichamen met hoge affiniteit (hierna ook: *hoog affiene antilichamen*) omvat. Zij handhaafden dan ook de nawerkbaarheidsbezwaren. De TKB legde de bewijslast ter zake bij de opposanten en komt daardoor tot de conclusie dat hoog affiene antilichamen niet binnen het bereik van conclusie 1 (volgens het vierde hulpverzoek) vallen:

87. *In the light of the evidence on file and the arguments made by the respondents as summarized in points 81 to 85 above, the board is not convinced that antibodies binding with high affinity to soluble TNF are capable of inhibiting LPS-induced TNF secretion by human monocyte cells. The board cannot therefore come to the conclusion that pharmaceutical compositions containing such antibodies are encompassed by claim 1. Thus, the respondents' argument fails.*

5.11. De in tabel 10 [0088] gepresenteerd uitkomsten waren voor de TKB aanleiding te overwegen dat voldaan werd aan het criterium van industriële toepasbaarheid:

93. *The patent discloses in paragraphs [0088] and [0089] and in the related Table 10 that the antibody B5 can inhibit secretion of membrane-bound TNF, thereby reducing the biologically active soluble form of TNF. For the board this evidence points to a potential use of the claimed composition as a pharmaceutical (see also decision Bayer 11, points 5.3 to 5.9 and 7).*

5.12. Tegen de achtergrond van zijn vaststelling dat de conclusies volgens het vierde hulpverzoek laag affiene antilichamen betreffen kon de TKB dan ook oordelen dat er sprake was van inventiviteit:

114. *No arguments were presented anymore by the respondents against an inventive step of the subject-matter of the claims of auxiliary request 4. The board observes that the subject-matter of claims 1 to 4 as far as it relates to low-affinity antibodies involves an inventive step for the reasons given in points 2 to 7, 10.9, first and second sentences, and 10.10 of decision Bayer II. In summary, at the priority date of the patent under dispute the pharmaceutical use of antibodies binding with low affinity to soluble TNF for the reason stated in the patent, i.e. because they are "capable of inhibiting LPS-induced human tumour necrosis factor alpha secretion by human monocyte cells", was not obvious.*

## 6. De beoordeling

6.1. Naast andere verweren voert Abbott aan dat het Octrooi ongeldig is omdat het niet nawerkbaar is. Volgens Abbott ziet het Octrooi in de uitleg die Bayer daaraan geeft, mede op een groep antilichamen die met de in het Octrooi geopenbaarde werkwijze niet gemaakt konden worden. Bayer roept het Octrooi thans in tegen neutraliserende hoogaffiene mono-

klonale humane antilichamen welke kunnen binden aan TNF $\alpha$ . De op de prioriteitsdatum beschikbare en in het Octrooi beschreven humane hybridomatechniek kan volgens Abbott geen antilichamen opleveren met deze eigenschappen.

6.2. Bayer ontkent niet dat de vakman op de prioriteitsdatum geen andere manieren had om de geclaimde antilichamen te maken dan de humane hybridomatechniek, maar betwist dat de humane hybridomatechniek geen hoog affiene antilichamen kan opleveren, althans zij stelt dat Abbott hiervan geen afdoende bewijs heeft geleverd.

6.3. Naar oordeel van de rechtbank heeft Abbott evenwel overtuigend uiteengezet dat de humane hybridomatechniek geen hoog affiene antilichamen *kan* opleveren vanwege de inherente beperkingen van het menselijke immuunsysteem. De bedoelde uiteenzetting van Abbott is hierboven opgenomen onder 4.40 – 4.46.

6.4. Daarnaast heeft Abbott er terecht op gewezen dat in de beschrijving van het Octrooi Bayer zelf al tot de vaststelling is gekomen dat het niet mogelijk is om via de humane hybridomatechniek neutraliserende monoklonale antilichamen met hoge affiniteit voor TNF $\alpha$  te maken. Zij verwijst naar de paragrafen [0054], geciteerd onder 5.5; [0089], geciteerd onder 5.6 en [0091], geciteerd onder 5.7.

6.5. De rechtbank acht ook relevant de verklaring welk is afgelegd door dr. Lembach, de *research director* van het onderzoeksproject en een van de uitvinders van het Octrooi. Deze verklaring is afgelegd in de procedure tussen Bayer en Abbott in de Verenigde Staten op 5 maart 2010.

Op pagina 82:

*Q. But the goal at the time was to get a higher quality, high affinity and neutralizing human monoclonal antibody to TNF alpha, correct?*  
(...)

*THE DEPONENT: Again, quality -- I'm not -- don't know what that means. In the context of the TNF murine monoclonal body project the focus there was on neutralizing high-affinity antibodies and so that would have -- in the context of that project that would have been the goal for the human monoclonal antibody.*

Op bladzijde 156:

*Q. Just to close the loop on the area we have been discussing before the last break, were you ever able to develop a high affinity neutralizing human monoclonal antibody to TNF alpha?*

*A. No.*

*Q. And are you aware of anyone ever being able to do so using the hybridoma technique?*

*A. I'm not aware of it, but it is not a field I followed after we stopped the project.*

6.6. Ten slotte is van belang de gemotiveerde vaststelling van de TKB in zijn beslissing van 2 december 2009 dat neutraliserende hoog affiene TNF $\alpha$  antilichamen niet konden worden verkregen met de hybridoma technologie (5.8 hierboven). De rechtbank merkt op dat deze redenering strookt met de uiteenzetting van Abbott, hierboven sub 4.40 – 4.46.

6.7. Hetgeen Bayer bij pleidooi naar voren heeft gebracht, kan niet leiden tot een ander oordeel. Voor zover uit de verklaringen van Roitt en Casali waarnaar Bayer verwijst (producties 23 en 51 van Bayer), volgt dat het niet onmogelijk is om hoog affiene TNF $\alpha$  antili-



chamen te maken met de hydridoma techniek, moet in het licht van het voorgaande worden aangenomen dat dit op de prioriteitsdatum op zijn minst een onevenredige inspanning van de vakman vergde. Hetzelfde geldt voor de door Bayer aangehaalde publicaties van Sioud e.a. en Barbuto over de productie van neutraliserende antilichamen (producties 29 en 49 van Bayer).

6.8. Al de genoemde publicaties gaan er van uit dat het niet onmogelijk is dat een B-cel een antilichaam produceert dat hoogaffien is voor TNF $\alpha$ . Bijvoorbeeld Roitt zegt hierover (paragraaf 24): *The human immune system is capable of generating a huge variety of B-cells, and therefore antibodies with an equally virtually unlimited variety in antigen-binding characteristics, resulting in an enormous variety of antibody specificities and affinities.* Hierin ligt besloten zo begrijpt de rechtbank, dat er ook een kans is dat zich een hoogaffien antilichaam ontwikkelt. Waar Roitt echter niet op in gaat is het mechanisme, hierboven beschreven onder 4.41 - 4.44, of door de TKB in zijn beslissing van 2 december 2009 onder paragraaf 30 (geciteerd onder 5.8), waarbij het hoogaffiene antilichaam zich richt tegen TNF $\alpha$  dat wil zeggen tegen lichaamseigen materiaal. Naar de kern stelt Roitt dan ook niet meer dan dat niet is uit te sluiten dat zich in de hooiberg een speld ontwikkelt – in welk geval het zoeken naar die speld een *undue burden* zou zijn – en sluit Roitt vervolgens de ogen voor het gegeven dat die speld als gevolg van negatieve terugkoppeling geen lang leven beschoren zal zijn, hetgeen leidt tot een onmogelijkheid de speld te vinden.

6.9. Dit brengt de rechtbank tot het oordeel dat het Octrooi niet nawerkbaar is omdat er sprake is van een te brede conclusie. Bayer claimt meer, te weten kort gezegd ook hoogaffiene antilichamen, dan zij zelf technisch gezien mogelijk heeft gemaakt.

6.10. De rechtbank merkt op dat haar oordeel afwijkt van het oordeel van de TKB neergelegd in haar beslissing van 2 december 2009. Het afwijkende oordeel volgt echter niet uit een verschil van inzicht met betrekking tot de niet-nawerkbaarheid van hoge affiene TNF $\alpha$  anti-lichamen, maar uit een verschil inzicht over de uitleg van conclusie 1 in de huidige vorm. De TKB heeft de nawerkbaarheid in zijn beoordeling betrokken en heeft ten aanzien van de oorspronkelijke conclusie geoordeeld dat er sprake is van niet-nawerkbaarheid (hierboven 5.9). De TKB beoordeelt vervolgens het vierde hulpverzoek met de huidige tekst van conclusie 1. Opposanten stellen dat deze nog steeds te ruim is omdat deze ook hoogaffiene antilichamen omvat.

6.11. De TKB ziet aanleiding de opposanten met het bewijs van hun stelling te belasten. Naar oordeel van de TKB slagen zij daarin niet. Volgens de TKB hebben zij niet bewezen dat een hoogaffien antilichaam tevens een door LPS teweeggebrachte TNF $\alpha$  afscheiding door humane monocyt cellen remt. De TKB trekt daaruit de conclusie dat de conclusies volgens het vierde hulpverzoek niet zien op hoogaffiene antilichamen (overweging 87, geciteerd onder 5.10). Met die beperking is er geen sprake van niet nawerkbaarheid en kan de TKB aansluitend daarop oordelen dat er sprake is van inventiviteit.

6.12. In deze zaak betwist een van de opposanten, Abbott, andermaal de nawerkbaarheid van het Octrooi. Deze rechtbank is bevoegd dat argument in volle omvang te beoordelen. Deze rechtbank dient daartoe ook een eigen oordeel te vormen omtrent de breedte van de claim.

- 6.13. De te beoordelen conclusie 1 betreft *a priori* alle soorten van humane monoklonale antilichamen, ongeacht hun structurele kenmerken, die zich binden aan humaan TNF $\alpha$ , met enerzijds de beperking dat ze deel uitmaken van een farmaceutische samenstelling en anderzijds de beperking zij een remmende werking hebben op een door LPS teweeggebrachte TNF $\alpha$  afscheiding door humane monocyt cellen. Zonder meer is niet in te zien waarom hoogaffiene antilichamen daaronder niet meer zijn begrepen.
- 6.14. Daar komt bij dat Bayer conclusie 1 inroept tegen het Humira product van Abbott, wat volgens Bayer is een farmaceutische samenstelling omvattende een hoogaffien humaan monoklonaal antilichaam dat door LPS teweeggebrachte TNF $\alpha$  afscheiding door humane monocyt cellen remt. Hierin ligt besloten dat ook Bayer, anders dan de TKB bij de beoordeling de van conclusie 1, tot uitgangspunt neemt dat conclusie 1 ziet op (ook) hoog affiene antilichamen. In het kader van de geldigheid wordt dat door Abbott niet weersproken.<sup>3</sup>
- 6.15. De rechtbank is mitsdien van oordeel dat de te beoordelen eerste conclusie, niet anders dan de oorspronkelijke eerste conclusie, mede ziet op hoogaffiene antilichamen.
- 6.16. Beide partijen hebben in deze procedure in verband met de nawerkbaarheid een beroep gedaan op Case Law van de EPO en op beslissingen van deze rechtbank (onder meer Rb Den Haag, 19 mei 2010, Novozymes – DSM). Anders dan partijen stellen ziet geen van de genoemde beslissingen een op een op de nawerkbaarheidsproblematiek welke in deze zaak aan de orde is. Van al de genoemde beslissingen bespreekt de rechtbank als instructief de TKB beslissing T 1063/06 van 3 februari 2009, gegeven op 3 maart 2010. Aanvrager/Appellant in deze zaak is weliswaar een Bayer entiteit maar zaak T 1063/06 ziet op een geheel ander octrooi dan EP 948. Hoewel in deze beslissing ook de nawerkbaarheid aan de orde komt is deze beslissing naar oordeel van de rechtbank met name instructief omdat de TKB aangeeft dat onder de omstandigheden van die zaak de aanvrager er niet mee kan volstaan zijn uitvinding te omschrijven met enkel de functionele eigenschappen daarvan.
- 6.17. De onderzoeksafdeling was van oordeel dat de eerste conclusie niet nawerkbaar was. Deze conclusie luidt:
1. *Use of compounds, which are also capable of stimulating the soluble guanylate cyclase independently of the heme group in the enzyme, to manufacture medicaments for the treatment of cardiovascular disorders such as angina pectoris, ischemia and cardiac insufficiency.*
- Het gaat hier om wat de TKB omschrijft als een “reach-through” claim, i.e. a claim which is also directed to future inventions based on the one now being disclosed. Een dergelijke claim wordt ook wel aangeduid als een *free beer claim* of een wensconclusie.
- 6.18. De appellant stelt *that a formulation of a claim in which the compounds to be used are defined in purely functional terms was allowable*. De TKB overweegt:

<sup>3</sup> In het kader van de inbreuk doet Abbott dat wel. Onder verwijzing naar de beslissing van de TKB van 12 december 2009 betreft zij subsidiair de stelling dat uit de verleningsgeschiedenis blijkt dat het Octrooi niet ziet op hoogaffiene antilichamen. Zij koppelt hieraan het verwijt jegens Bayer dat zij zich opstelt als de in het octrooirecht welbekende angorakat die zich klein maakt in de verleningsfase en zich weer tot de volle breedte van de conclusie opblaast in een inbreukactie.

3.2 Since however patent protection is limited to applicant's actual contribution to the art, i.e. their actual invention, it is both reasonable and indeed imperative to limit the claims' subject-matter to the invention actually disclosed in the application, which at least does not include the use of chemical compounds not yet structurally defined on its priority date and to be found only in the future using the new kind of research tool set out in the description. This follows from the principle that inventions for which patents are granted under the European Patent Convention must make a contribution to the state of the art, i.e. provide a technical solution to a problem arising from the state of the art. Patent protection under the EPC is not designed for the purpose of reserving an unexplored field of research for a particular applicant, but to protect factual results of successful research as a reward for making concrete technical results available to the public.

3.3 (...)

But the claims as filed are directed neither to the screening method for detecting the chemical compounds nor to any other research tool per se for detecting that they possess the desired capability, but merely to the use of chemical substances. The appellant's objection therefore fails to address the actual subject-matter of the claims on file.

And the "circumvention by third parties" referred to relates rather to future inventions which are by definition not yet disclosed in the application in suit and therefore not part of its actual contribution to the state of the art. The inventor is entitled only to the protection of its actual contribution. Therefore, the appellant's argument must fail.

4. The board therefore concludes that in the present case it is indeed reasonable to require the appellant-applicant to replace the chemical compounds' functional definition with the invention actually disclosed in its application, i.e. to limit itself to its actual contribution to the state of the art.

6.19. In T1036/06 ging het om een stofconclusie waarbij de stof was gedefinieerd aan de hand van zijn vermogen te binden aan oplosbaar guanulate cyclase onafhankelijk van de heme groep in dat enzym. Naar oordeel van de TKB zag de conclusie met deze functionele omschrijving op alle chemische stoffen met vorenbedoeld vermogen:

5.1. (...) it thus covers a priori every conceivable chemical compound of whatever structure, including every conceivable organochemical family in organic chemistry. (...)

6.20. Wat betreft de nawerkbaarheid overweegt de TKB onder meer:

5.3 Moreover, the fact that claim 1 is formulated as a "reach-through claim" would cast doubt on the sufficiency of the invention's disclosure throughout the entire area claimed, since this open-ended formulation, as stated above in point 2, is also directed to future inventions based on the present one, i.e. inventions not yet made by the priority date of the application in suit.

en concludeert:

6. For these reasons, the board concludes that, since the chemical compounds to be used are characterised in functional terms only, the skilled person cannot carry out the claimed invention within the entire scope claimed without undue burden, so the requirements of Article 83 EPC are not met.

- 6.21. Deze beslissing leert dat een uitvinding onder omstandigheden wel in functionele termen mag worden omschreven, maar dit moet worden nagelaten indien dit niet noodzakelijk is en niet in overeenstemming is met de vernieuwing welke de uitvinding inhoudt. Het belang van derden is hierbij een gezichtspunt. In alle gevallen brengt het vereiste van nawerkbaarheid met zich dat de uitvinding over de hele breedte van de conclusie zonder *undue burden* moet kunnen worden nagewerkt. De rechtbank merkt op dat dit laatste zeker niet het geval is indien de techniek om de uitvinding over de hele breedte na te werken op de prioriteitsdatum nog niet beschikbaar is.
- 6.22. Tegen de achtergrond van deze beslissing T 1063/06 ziet de rechtbank dan ook geen aanleiding haar oordeel onder 6.9 te heroverwegen. Daar zou eerst aanleiding toe zijn indien Bayer de conclusies verder zou beperken, des dat hoog affiene antilichamen er niet meer onder vallen.
- 6.23. Anders dan Bayer stelt is de uitvinding in de huidige claims onvoldoende afgebakend omdat deze naar oordeel van de rechtbank nog steeds, *a priori*, alle soorten van antilichamen (thans met de twee toegevoegde functionele beperkingen) omvatten. Er is dus sprake van een te brede claim op gronden welke vergelijkbaar zijn met de gronden aangevoerd in T 1063/06. Van een totaal ander geval, zoals Bayer stelt bij pleidooi, randnummer 106, is geen sprake.
- 6.24. In deze procedure heeft Bayer een set “(subsidiar) gewijzigde conclusies”, althans een wijziging van conclusie 1 in geding gebracht. De voorgestelde wijziging is de volgende (toevoegingen onderstreept):
- 1. A pharmaceutical composition containing a human monoclonal antibody that binds to soluble human tumor necrosis factor alpha, binds to human tumor necrosis factor alpha on human cell surfaces, and is capable of inhibiting LPS-induced human tumor necrosis factor alpha secretion by human monocyte cells.*
- 6.25. Bayer heeft dit hulpverzoek ingediend in het kader van haar verweer tegen de nieuwheidsaanval van Abbott. De rechtbank komt daar niet aan toe en daarmee ook niet aan een subsidiair hulpverzoek. Overigens kan het hulpverzoek in het kader van de nawerkbaarheid Bayer ook niet baten, omdat zonder meer niet is in te zien dat door de nader beperkingen de hoogaffiene antilichamen van de beschermingsomvang zijn uitgesloten.
- 6.26. Zoals onder 6.9 is verwoord, slaagt het door Abbott gevoerde niet-nawerkbaarheidsargument. De overige in conventie en in reconventie gevoerde verweren kan de rechtbank dan onbesproken laten. De vorderingen in conventie dienen te worden afgewezen, de vordering in reconventie zal worden toegewezen met dien verstande dat de vernietiging zich beperkt tot Nederland.
- 6.27. Wat betreft de proceskosten zijn partijen overeengekomen dat deze dienen te worden gesteld op het bedrag van € 600.000 door de in het ongelijk gesteld partij te betalen aan de wederpartij. In deze procedure is Bayer aan te merken als de in het ongelijk gestelde partij en zal zij tot betaling van voornoemd bedrag worden veroordeeld. Aangezien in conventie en reconventie afzonderlijk dient te worden beslist met betrekking tot de proceskosten zal de rechtbank de helft van € 600.000 toerekenen aan de conventie en de andere helft aan de reconventie, nu partijen geen andere verdeelsleutel hebben voorgesteld.

7. **De beslissing**

De rechtbank:

*in conventie*

wijst de vorderingen af;

veroordeelt Bayer in de kosten van de procedure, tot op heden aan de zijde van Abbott be-  
groot op € 300.000;

verklaart dit vonnis wat de proceskostenveroordeling betreft uitvoerbaar bij voorraad;

*in reconventie*

vernietigt het Europees Octrooi EP 0 614 984 voor zover verleend voor Nederland;

veroordeelt Bayer in de kosten van de procedure, tot op heden aan de zijde van Abbott be-  
groot op € 300.000;

verklaart dit vonnis wat de proceskostenveroordeling betreft uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mr. Chr.A.J.F.M. Hensen, mr. drs. P.H. Blok en mr. ir. J.H.F. de  
Vries en in het openbaar uitgesproken op 20 oktober 2010, in het bijzijn van de griffier.



Voor grosse/~~afschrift~~

20 OKT. 2010

De Griffier