

# arrest

20

## GERECHTSHOF 's-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

Zaaknummer (na verwijzing) : 200.005.959/01  
Rolnummers Hoge Raad : C02/228HR en C-02/280HR  
Zaaknummer hof (voor cassatie) : 105.006.129/01 (rolnummer oud: 98/598)  
Rolnummer rechtbank : 97/1869

**arrest d.d. 21 augustus 2012**

1. **DR. FREDERICK JAMES PRIMUS**,  
wonende te Claremont, Verenigde Staten van Amerika,
2. **DR. MILTON DAVID GOLDENBERG**,  
wonende te Mendham, New Jersey, Verenigde Staten van Amerika,  
appellanten,  
hierna ook te noemen: Primus c.s.,  
→ procesadvocaat: mr L.Ph.J. baron van Utenhove te 's-Gravenhage,  
behandelend advocaat: mr W.A. Hoyng te Amsterdam,

t e g e n:

1. **ROCHE NEDERLAND B.V.**,  
gevestigd te Mijdrecht,
2. **ROCHE DIAGNOSTIC CORPORATION** (voorheen **ROCHE DIAGNOSTICS INC.**),  
gevestigd te Somerville, New Jersey, Verenigde Staten van Amerika,  
geïntimeerden,  
hierna ook te noemen: Roche Nederland en Roche Diagnostics, en tezamen: Roche c.s.,  
procesadvocaat: mr D. Knottenbelt te 's-Gravenhage,  
behandelend advocaten: mrs P.A.M. Hendrick en J.D. Drok, beiden te Amsterdam.

### Het geding

Het hof verwijst naar zijn in deze zaak tussen partijen gewezen arrest van 22 februari 2011. Primus c.s. hebben daarna (op 26 april 2011) een memorie na tussenarrest (met producties 1, 2A t/m D en 3) genomen. Ook Roche c.s. hebben (op 5 juli 2011) een memorie na tussenarrest (met producties 6 t/m 16) genomen. Vervolgens hebben partijen op 13 januari 2012 hun standpunten andermaal doen bepleiten door hun voornoemde (behandelend) advocaten aan de hand van pleitnotities. Daarbij hebben Primus c.s. bij akte een productie (productie 4 met 5 bijlagen) in het geding gebracht en een akte inzake proceskosten overgelegd. Roche c.s. hebben bij akte een productie (productie 17) in het geding gebracht. Zij hebben geen bezwaar gemaakt tegen de niet tijdige indiening van het proceskostenoverzicht. Ten slotte hebben partijen andermaal arrest gevraagd.

### Verdere beoordeling van het hoger beroep

1. Overgenomen wordt hetgeen in voormeld arrest is overwogen.

2.1 In de procedure na verwijzing hebben Roche c.s. zich kunnen uitlaten omtrent het rapport van K. Tompkins. Ter aanvulling van hetgeen in rechtsoverweging 12 van het tussenarrest is vermeld - voor zover in deze procedure daarvoor nog plaats is - wordt omtrent het (nieuwe) verweer van Roche c.s. inhoudende dat zij de stand van de techniek (gevormd door het Wistar octrooi (US 4.349.528)) toepassen en dat naar hun mening nieuwe (vergelijkende) proefnemingen nodig zijn om de bindingseigenschappen van het monoklonale antilichaam volgens het octrooi, het monoklonale antilichaam T84.66 en het Wistar monoklonale antilichaam 1116NS -3d te testen, het volgende overwogen.

2.2 Niet bestreden is dat uit de publicatie van Mitchell volgt dat het Wistar antilichaam alleen reageert met CEA met een molecuulgewicht van 180.000 dalton en specifiek is voor colorectale carcinoomcellen (zie Mitchell, prod. 9 bij conclusie van antwoord, blz. 1, rechterkolom laatste alinea: "Results previously reported [12] showed that IgM-producing clone 1116NS-3d (the subject of this report) was specific for colorectal carcinoma cells and bound to no other type of cell tested, including other carcinomas, melanomas, astrocytomas, lymphomas and sarcomas.")

2.3 Roche c.s. hebben in eerste aanleg testrapporten overgelegd, waaronder proefnemingen met 1116NS-3d en T84.66; daaruit blijkt het volgende.  
Uit het electrogram voor de reactiviteit van 1116NS-3d blijkt dat 1116NS-3d weliswaar reageert met CEA (in de kleurreactie met CEA in de hoeveelheid van 1 microgram en in enzymatische reactie met CEA in de hoeveelheid van 1 microgram tot 0,125 microgram), maar uit een vergelijking met T84.66 met dezelfde hoeveelheid CEA blijkt dat T84.66 een zeer uitgesproken kleuringsreactie en enzymatische reactie geeft, terwijl 1116NS-3d nauwelijks een kleurreactie en een zeer lichte enzymatische reactie vertoont (zie pleitnotitie dr. ir. H.W. Prins, onder VIII.3).

2.4 Voorts is in de bijsluiter (van 1995) van de Cobas® Core CEA EIA testkit van Roche onder meer vermeld (vgl. prod 2 antwoordakte Primus 19-4-2001):

*Intended use*

*Cobas Core CEA EIA is an in vitro test kit intended for the quantitative measurement of carcinoembryonic antigen in human serum or plasma to be used as an aid in the prognosis and management of cancer patients in whom concentrations of CEA are observed.*

*Summary and explanation of the test*

(...)

*Early studies showed that elevations in circulating CEA concentrations were associated primarily with colon carcinoma, more extensive studies have shown that other types of malignancies, as well as certain non-malignant inflammatory diseases, can lead to CEA elevations.'*

In de in de bijsluiter opgenomen tabel 'Table 1 Expected percentage distribution of Cobas Core CEA EIA values' worden de waarden vermeld, passend niet alleen bij colorectaal carcinoom maar bij tal van andere carcinomen.

Een overeenkomstige tekst is opgenomen in de bijsluiter van 1985 (zie prod. E bij akte 22-3-

2001 van Roche c.s).

Hieruit volgt dat de testkit van Roche met daarin het monoklonale antilichaam T84.66 een bredere werking heeft dan het Wistar antilichaam dat alleen reageert met CEA met een molecuulgewicht van 180.000 dalton specifiek voor colorectaal carcinoom.

2.5 Roche c.s. hebben in de memorie van antwoord (onder 49) bovendien zelf te kennen gegeven dat het Wistar monoklonale antilichaam, zoals de Wistar publicaties zelf aangeven, een IgM-type antilichaam is, maar dat voor gebruik in testkits IgG-type antilichamen de voorkeur hebben; verder dat in het algemeen het gebruik van eigen monoklonale antilichamen wordt geprefereerd en dat de affiniteit van het Wistar monoklonale antilichaam voor CEA te wensen overlaat. Bij pleidooi van 2 maart 2000 hebben Roche c.s. nog aangevoerd (pleitaantekeningen, onder 142) dat het feit dat de binding van T84.66 aan CEA kan worden geblokkeerd door geiten anti-CEA antiserum oninteressant is.

2.6 Op grond van het bovenstaande gaat het hof ervan uit dat het antilichaam T84.66 niet dezelfde bindingseigenschappen heeft als het Wistar antilichaam en het "gilette verweer" van Roche c.s. niet opgaat.

Bij deze stand van zaken is er ook geen aanleiding voor vergelijkingstesten als door Roche c.s. voorgesteld. De door Roche c.s. overgelegde tweede Affidavit van Prof. Berger leidt ook niet tot een ander oordeel; daarin is onder 4 opgemerkt: "(...) I am convinced, as indeed is the main conclusion of my first affidavit, that the Wistar antibody of Mitchell, the antibody NP-4 of the patent in suit and the antibody T84.66 of Roche have the same characteristics, and in particular the same binding properties". Voor zover daarmee wordt bedoeld dat zowel het antilichaam volgens het octrooi als het antilichaam T84.66 dezelfde bindingseigenschappen hebben als het Wistar antilichaam 1116NS-3d, kan dat in deze procedure gelet op het voorgaande niet als juist worden aanvaard.

3.1 In het tussenarrest van 22 februari 2011 (rov. 20) is voorts overwogen dat, gelet op het voorgaande en op de omstandigheid dat J. Primus destijds, naar onvoldoende is weersproken, als supervisor van Tompkins was betrokken bij diens proefnemingen en in de verklaringen van J. Primus wordt verwezen naar publikaties in gezaghebbende tijdschriften, het hof voorshands uitgaat van de juistheid van de verklaring van J. Primus. Daarbij zijn Primus c.s. nog in de gelegenheid gesteld een beëdigde verklaring van J. Primus of K. Tompkins over te leggen omtrent de opzet van het onderzoek en daarbij te verwijzen naar passages in het octrooi waarop de toegepaste opzet steunt en, voor zover afwijkend van het octrooi, de redenen daarvan op te geven, welke verklaring moet zijn afgelegd ten overstaan van een rechter of Notary Public in de Verenigde Staten van Amerika, al dan niet in aanwezigheid van een advocaat van elk van de partijen. Voorts is opgemerkt, dat het niet de bedoeling is dat partijen wederom rapporten betreffende aanvullende proefnemingen in het geding brengen en dat Roche c.s. bij antwoordakte zullen kunnen reageren.

3.2 Ter toelichting wordt het volgende opgemerkt. Primus c.s. waren niet verschenen ten pleidooi op 18 november 2010, zodat het hof toen niet in de gelegenheid was aan J. Primus enige vragen te stellen over de proefnemingen van K. Tompkins. Het hof achtte deze inlichtingen van belang. Nu aannemelijk was dat J. Primus wegens een zwakke gezondheid niet naar Nederland zou kunnen komen, heeft het hof bij tussenarrest van 22 februari 2011 een andere weg gekozen om alsnog van J. Primus de wenselijk geachte informatie omtrent de opzet van de proefnemingen, waaronder de temperatuur en duur, te verkrijgen. Daarbij is ervoor gekozen J. Primus (als partij en niet als getuige) in de Verenigde Staten bedoelde

informatie te laten geven door middel van een (beëdigde) verklaring ten overstaan van een rechter of een Notary Public. Dat een *beëdigde* verklaring is gesuggereerd hangt samen met de wijze van het afnemen van verklaringen in de Verenigde Staten. Het gaat hierbij dus niet om een rogatoire commissie buiten Nederland als bedoeld in artikel 176 Rv. Naar analogie van artikel 173, lid 1 Rv heeft het hof juist willen voorkomen dat desondanks dwangmiddelen tegen J. Primus zouden worden toegepast.

Het is niet de bedoeling van het hof geweest dat J. Primus in de Verenigde Staten van Amerika aan een cross-examination zou worden onderworpen, zoals ten onrechte door Roche c.s. wordt betoogd. De overweging in het tussenarrest dat de advocaten bij het afleggen van de verklaring aanwezig konden zijn impliceert niet dat de advocaten van Roche c.s. J. Primus aan een cross examination mochten onderwerpen of rechtstreeks vragen mochten stellen. De verklaring is afgelegd in aanwezigheid van een (US) advocaat van Roche c.s. (zie memorie na tussenarrest, onder 8 van Roche c.s.). Primus c.s. hebben, naar niet is weersproken, de advocaat/advocaten van Roche c.s. nog in de gelegenheid gesteld schriftelijke vragen in te dienen die door de rechter (of Notary Public) zouden kunnen worden gesteld, dan wel een concept-verklaring/-verklaringen te ontvangen ten einde daaromtrent opmerkingen te kunnen maken. Nu Roche c.s. daarop niet zijn ingegaan en zij niet duidelijk hebben gemaakt dat zij daarvoor een gerechtvaardigde reden hadden, wordt hun betoog dat zij worden benadeeld doordat zij niet hebben kunnen deelnemen aan een cross-examination, althans niet rechtstreeks vragen hebben kunnen stellen aan J. Primus verworpen.

3.3 Uit rechtsoverweging 20 van het tussenarrest volgt verder dat daarin *niet* is vermeld dat het onderzoek van Tompkins dient te zijn verricht *overeenkomstig het onderzoek van Mitchell*.

Aan Primus c.s. is verzocht een verklaring van J. Primus of K. Tompkins over te leggen omtrent de opzet van het onderzoek onder verwijzing naar passages *in het octrooi*, waarop die opzet steunt, en voor zover deze afwijkend is van het octrooi met opgave van de redenen daarvoor. Deze kunnen bijvoorbeeld zijn gelegen in algemene vakkennis.

Het is dus, mede gezien hetgeen in rechtsoverweging 2 van het tussenarrest en hetgeen hierboven onder 2.1-2.6 is overwogen, ook niet aan de orde dat ‘alle drie de testen (Mitchell, het Octrooi, Tompkins) hetzelfde moeten zijn uitgevoerd’, zoals Roche c.s. bij pleidooi betogen (pleitnotities van 13 januari 2012, onder 11).

Met inachtneming van het voorgaande zullen hierna de wren van Roche c.s. aangaande de opzet van het onderzoek van Tompkins/Primus worden behandeld.

4. Voor zover Roche c.s. wederom aanvoeren dat het rapport van Tompkins (ook) tekort schiet omdat daarin niet duidelijk wordt gemaakt dat het door hem gebruikte CEA gezuiverd is en/of dat de gebruikte polyklonale geiten anti-CEA antisera (“Goat anti-CEA Roche G-23” en “Goat anti-CEA #1030”) zijn opgewekt met het door hem gebruikte CEA en dat de gebruikte antisera niet zijn opgewekt tegen CEA dat volgens de methode van Krupey en Newman is geproduceerd, wordt verwezen naar het tussenarrest onder 18.

5. In zijn tussenarrest van 22 februari 2011 (rechtsoverweging 7) heeft het hof onder meer rechtsoverweging 13 van het nietigheidsarrest (HR 25 januari 2001) aangehaald, inhoudende:

*“Tussen partijen is echter onomstreden dat het in het Wistar-octrooi (US 4.349.528, hof) beschreven antilichaam in zoverre verschilt van het in het onderhavige octrooi beschreven antilichaam doordat de binding van dit laatste aan CEA volledig wordt verhinderd door polykonaal geiten anti-CEA antiserum. Het hof acht een conclusie overeenkomstig conclusie*

*I van het octrooi, waarin deze begrenzing is opgenomen, zoals subsidiair bij memorie van antwoord voorgesteld door Primus c.s., wel nieuw ten opzichte van het bekende uit het Wistar-octrooi."*

Vanzelfsprekend ligt hieraan ten grondslag dat zowel in het Wistar-octrooi /Mitchell-publikatie als in het onderhavige octrooi sprake is van **hetzelfde** polyklonale geiten anti-CEA antiserum. Gezien hetgeen hierboven onder 2 (van het tussenarrest) is overwogen, staat dit thans ook niet meer ter discussie.

In zijn tussenarrest van 22 februari 2011 (rechtsoverweging 8) is het hof ervan uitgegaan dat ook *feitelijk* sprake is van hetzelfde (specifieke) polyklonaal geiten anti-CEA antiserum in het Wistar-octrooi/de Mitchell-publikatie en in het onderhavige octrooi en is dat in die rechtsoverweging toegelicht.

Voorts heeft het hof overwogen dat in het octrooischrift is vermeld dat gebruik is gemaakt van "CEA from the Roche-kit" en het "Goat anti-CEA antibody in the Roche-kit" en dat Roche c.s. zelf nog hebben bevestigd (zie memorie na verwijzing onder 15) dat "het CEA dat indertijd verkrijgbaar was bij Roche volgens de methode Krupey & Newman was geïsoleerd".

6. Roche c.s. betogen bij memorie na tussenarrest dat het hof moet terugkomen op zijn beslissing in het tussenarrest onder 18 betreffende de door Tompkins gebruikte antisera. Volgens hen berust deze beslissing onmiskenbaar op een onjuiste feitelijke grondslag. Roche c.s. hebben bij memorie na verwijzing nader gesteld dat Tompkins bij zijn experimenten dus geen gebruik heeft gemaakt van (...) antiserum dat is opgewekt tegen het CEA dat indertijd verkrijgbaar was bij Roche en dat volgens de methode Krupey & Newman is geïsoleerd.

Deze stelling van Roche is door het hof uitgelegd als een stelling die betrekking heeft op het geiten anti-CEA anti serum #1030, dat als laatste is genoemd in de daaraan voorafgaande volzin.

Bij memorie na tussenarrest hebben Roche c.s. (nader) gesteld dat uit wetenschappelijke publicaties volgt dat het antiserum G-23 niet is geproduceerd volgens de methode van Krupey zoals aangepast door Newman, maar dat het is ontwikkeld door dr H.J. Hansen in 1971.

Daarop zal hierna worden ingegaan. Reeds nu wijst het hof erop dat daar waar wordt verwezen naar de publicatie van Michell dit uitsluitend geschiedt in verband met de in de stand van de techniek toen gebruikelijke parameters en testmethode(n).

#### **Door K. Tompkins gebruikte polyklonale geiten anti-CEA antisera en het CEA waartegen deze zijn opgewekt**

7.1 In zijn verklaring, de 'Affidavit' van 18 april 2011, heeft J. Primus uiteengezet welk CEA en welke geiten anti-CEA antisera Tompkins in zijn experimenten heeft gebruikt (zie onder 6 - 9 en zie ook onder 4 en 5):

- *'The CEA used by Tompkins in his experiment was, as already stated in my previous affidavit, isolated in the same way as described on page 20 of the patent (method according to Krupey & Newman).'* ('Example' 1 van het octrooi, hof).
- *'This (het door Tompkins gebruikte CEA volgens 'Example' 1, hof) is in fact the same CEA as the CEA from the Roche CEA assay kit that was also used in the experiments of the patent. The patent used the Roche CEA because the results with Roche CEA were similar to that of the CEA isolated according to Example 1 on page 20 of the patent. This is indicated in the*

*patent on page 21 line 54: "Radiolabeled CEA from the Roche CEA assay kit (Nutley, NJ) was used routinely when it was found to give results similar to those obtained with the CEA used for immunization" ' , en*  
*'In Example 1 of the patent (page 20 line 53) it is also indicated that the CEA isolated according to this Example 1 (method Krupey&Newman) "gave a band of identity with Roche reference CEA in double immunodiffusion" ' '*

Dit betekent volgens J. Primus dat er geen wezenlijk onderscheid bestaat tussen het CEA volgens 'Example' 1 van het octrooi en het CEA uit de Roche assay kit.

Verder verklaart J. Primus:

*'In his experiment Tompkins used goat anti-CEA antiserum that was generated by using CEA that was prepared and characterized in EP 0131627 B1 and published in Cancer Research (Primus et al, Cancer Res., 43:679-685, 1983). This was the goat anti-CEA #1030 mentioned in Tompkins affidavit. '(Example 3' van het octrooi, hof)*

Met zulk een geiten anti-CEA antiserum is het blokkeringsexperiment in het octrooi uitgevoerd, waarbij is komen vast te staan (zie het octrooi, blz.16, regels 12-17) dat *"As expected on the basis of the additive experiment the goat anti-CEA antiserum completely inhibited the binding of NP-4 to the labeled antigen."*

Op grond daarvan gaat het hof ervan uit dat Tompkins bij zijn (blokkerings)experiment betreffende T84.66 heeft gewerkt met een correct, volgens het octrooi verkregen geiten anti-CEA antiserum (antiserum#1030). Hieronder zal nog worden ingegaan op bezwaren van Roche tegen het gebruik van de antisera G-23.

Tompkins heeft zijn blokkeringsexperiment nog tweemaal herhaald (vgl. de verklaring van J. Primus, onder 9): *'Tompkins did the same test also with commercially available goat anti-CEA antiserum from Roche. He did this test twice (Roche G-23).'*

7.2 Roche c.s. ontkennen dat het antiserum G-23 is opgewekt tegen CEA dat is geïsoleerd volgens de in voorbeeld 1 van het octrooi beschreven procedure volgens Krupey, zoals gewijzigd door Newman: *'het geiten antiserum G-23 is in 1971 door Dr. H.J. Hansen ontwikkeld.'* (memorie na tussenaarrest, Roche c.s., 4.26 en 4.33).

7.3 Primus c.s. hebben het standpunt van Roche c.s. bestreden op grond van het volgende.

- De verklaring van J. Primus (onder 10 en 11) dat
- *'(...) this method (methode Krupey & Newman uit 1974, hof) was the usual method of isolation of CEA at that time '.*
- *'Moreover, there is no relevant difference between the goat anti-CEA antiserum #1030, and the goat anti-CEA antiserum from Roche, because (...) the CEA used to raise Roche's goat anti-CEA antibodies was in fact CEA isolated according to the method of Krupey & Newman.'* (vgl. hierboven onder 7.1).
- Prof. Melief heeft dit nog nader toegelicht (verklaring van 9 december 2011, 30-32, productie 4 Primus c.s.):  
*'(...) the first batches of G-23 were produced by Dr. H.J. Hansen before the method of Krupey was published in 1972, and also before Newman made his adaptation of the Krupey method in 1974. (...) The 1969 PNAS article (having Krupey as a co-author, submitted by Roche in July 2011 as Annex 16), describes the method for isolating CEA that was used by*

*Dr. H.J. Hansen to prepare the CEA to immunize goats for the preparation of G-23 antiserum in 1971. This PNAS article describes a PCA extraction of tumor tissue, that is purified by chromatography over Sepharose 4B and Sephadex G-200, followed by preparative gel electrophoresis over Sephadex G-25. This purification method is identical to the method as published by Krupey in 1972 (Annex III), that uses the same chromatography (Sepharose 4B and Sephadex G-200) and preparative gel electrophoresis (Sephadex G-25). So Dr. H.J. Hansen in fact used CEA isolated in accordance with the Krupey method of the 1972 article to immunize the goats for the production of G-23 in 1971.'*

*'Tompkins used a G-23 lot obtained in 6/4/1976, which is after the Newman adaptation of the Krupey method for isolating CEA, that was first published in 1974 (Annex IV)<sup>5</sup>. (noot 5: Newman's method was presented in 1973, see footnote 1 in the Newman article, hof). Since it is not in accordance with good practice to produce reagents with a method that is not according to the state of the art, it is very hard to believe that Roche, that had knowledge of the Newman 1973/1974 improvements of the Krupey isolation for CEA<sup>6</sup> (noot 6: Newman was at the time employed by Roche, hof), continued using CEA for immunization in 1976 that was isolated with a less sophisticated method. It is therefore not very likely, to say the least, that the G-23 antiserum used by Tompkins would have been produced with CEA not isolated according to the Krupey/ Newman method.'<sup>7</sup>*

*Bovendien, zo vervolgt Prof Melief in noot 7: 'And even if the Newman adaptation was not used to isolate the CEA used for immunization of the goat in the production of G-23 in 1976, the result would be a slightly less pure CEA product, that however would also contain the more pure CEA that is obtained by the Krupey/Newman method. I therefore doubt that there would be significant qualitative and quantitative differences if a comparison was made between antiserum produced by immunization with CEA isolated according to Krupey on the one hand, and according to Krupey/Newman on the other hand.'*

7.4 Hierop antwoordt prof. Berger in zijn tweede verklaring (onder 31) (productie 17 Roche c.s.):

*'Prof Melief holds that it is not very likely, that the G-23 antiserum used by Tompkins was not generated using a CEA not purified according to the Krupey/Newman method. This being the case or not, (...) different batches of CEA obtained from Roche have different proportions of populations of high and low molecular weight CEA protein. Antisera obtained from immunization with immunogens of such varying composition inevitably will result in an antiserum with somewhat varying properties.'*

In dit kader hebben Roche c.s. nog op het volgende gewezen (memorie na tussenarrest, onder 4.32 - 4.33): 'In het bijzonder omvat de methode van Hansen niet de stap met DEAE en CM cellulose die Krupey en Newman aan zijn methode hebben toegevoegd (zie het Octrooi, Example 1, p. 20, r.41-42). (...) De methode van Hansen is derhalve minder ver ontwikkeld dan de methode van Krupey. Laatstgenoemde methode is bovendien enkele jaren later nog eens verbeterd door Newman.'

7.5 Dienaangaande oordeelt het hof als volgt.

Uit de hierboven weergegeven discussie tussen prof. Melief en prof. Berger volgt, zo begrijpt het hof, dat beide partijdeskundigen van oordeel zijn dat de beide door Tompkins in zijn testen gebruikte antisera G-23 enigszins andere eigenschappen hebben (of kunnen hebben) dan het antiserum #1030, indien deze zijn opgewekt tegen een ander (wat minder gezuiverd) CEA dan het CEA waartegen #1030 is opgewekt.

Het gaat er in het onderhavige geval dus om of de beide door Tompkins gebruikte G-23 antisera nu wezenlijk verschillen van het gebruikte antiserum #1030 of, met andere woorden,

of het onderscheid tussen de beide antisera G-23 enerzijds en het antiserum #1030 anderzijds dermate klein is dat G-23 wat betreft eigenschappen aan #1030 gelijkwaardig is.

In dit verband heeft prof. Melief opgemerkt (hetgeen door prof. Berger niet is bestreden):

*'32. Further, the results of Tompkins' test irrefutably show that not only the goat antiserum #1030, that was produced with CEA isolated according to Krupey/Newman, but also the Roche G-23 antiserum was able to completely inhibit the binding of T84.66 to CEA. This can only be the result if the goat antiserum G-23 had a sufficiently high titer of antibodies against the immunodominant epitopes of the CEA that was actually used in the test (i.e. CEA that was isolated according to Krupey/Newman).'*

Dit komt het hof juist voor. Verder blijkt uit het rapport van Tompkins het volgende:

Op blz. 004 van het rapport is een grafiek getoond, waarboven als opschrift 'Blocking of Biotinylated T84.66 Mab by Goat anti-CEA Antisera', met op de x-as uitgezet de 'Dilution of Goat Antiserum' en op de y-as het 'Percent Binding of Biotinylated T84.66'. In deze grafiek zijn drie curves weergegeven, een voor 'Goat anti-CEA Roche G-23 (lot R-G-23-1 vial#10)', een tweede voor 'Goat anti-CEA Roche G-23 (lot R-G-23-1 vial#11)' en de derde voor 'Goat anti-CEA #1030 (lot R-2SX-1)'.

In deze grafiek is te zien dat de curve voor antiserum G-23 (vial #10) over het gehele verloop nagenoeg samenvalt met die voor antiserum G-23 (vial#11), waarbij beide curves op de x-as eindigen in hetzelfde punt (ongeveer 5); bij een verdunning van ongeveer 1/5 van deze antisera is er een volledige blokkering (bindingspercentage 0) van het T84.66 bereikt (deze antisera zijn wat betreft hun blokkeringseigenschappen dus (nagenoeg) aan elkaar gelijk. De curve voor het antiserum #1030 valt niet samen met die van de beide G-23 antisera. In de grafiek is weliswaar te zien dat de curve voor het geitantiserum #1030 wat 'sneller naar nul gaat' dan de beide G-23 antisera (en dus enigszins andere eigenschappen heeft), doch eveneens in hetzelfde punt (ongeveer 5) op de x-as eindigt als waar de beide curves voor de G-23 antisera eindigen; ook met het antiserum #1030 wordt bij een verdunning van 1/5 een volledige blokkering van T84.66 bereikt (vgl. pleitnotities Primus c.s. van 18 november 2010, onder 28).

Dit houdt naar het oordeel van het hof in, dat de drie door Tompkins gebruikte antisera niet wezenlijk van elkaar verschillen; de beide geiten anti-CEA antisera G-23 zijn te beschouwen als antisera in de zin van het octrooi, of anders gezegd, Tompkins heeft (wat betreft de geitantisera) drie juiste proeven gedaan binnen de opzet van de 'Examples' 1 en 3 van het octrooi.

7.6 In de aanvullende verklaring van Prof. Berger is enige malen sprake van '(...) *the deviant outcome that Tompkins got the second time he performed his experiment (...)*'. (productie 17 Roche c.s., onder 10 en 11), op grond waarvan men zou kunnen menen dat Tompkins twee experimenten heeft uitgevoerd met tegenstrijdige resultaten (vgl. memorie na tussenarrest Roche c.s., onder 1.11).

Ten aanzien hiervan merkt het hof ten overvloede op dat uit het labjournaal (Laboratory Research Notebook) van Tompkins blijkt dat bij het bepalen van de boven genoemde drie blokkeringscurves Tompkins bij een verdunning van 1/20 nog geen volledige blokkering kon vast stellen: '*did not completely block at a dilution of 1/20*'. Echter, ook uit de reeds wel bepaalde gedeelten van de drie curves blijkt dat de blokkering toeneemt naarmate men minder verdund antiserum #1030 en G-23 gebruikt. Tompkins vermeldt vervolgens '*will*



*repeat at a dilution of 1/5 to see if they will completely block (...)* en constateert, zodra hij verder is gegaan met nog minder verdund antiserum, *'1/5 dilution completely blocked T84.66-Biotin.'*

Het hof deelt dan ook de opvatting van Primus c.s. (pleitnotities 13 januari 2012, onder 35) dat de 'tweede' proef de 'eerste' proef incorporeert; er is geen sprake van afzonderlijke experimenten met haaks op elkaar staande resultaten.

### **Opzet van de experimenten van K. Tompkins**

8. Roche c.s. stellen dat de testen alle op dezelfde wijze moeten worden uitgevoerd om de resultaten te kunnen vergelijken. Zij hebben de experimenten van Tompkins op verscheidene punten bekritiseerd (zie de pleitnotities van Roche c.s. van 18 november 2010, onder 4.6 het schema op de bladzijden 15-17 en de memorie na tussenarrest van 5 juli 2011 onder 2.7, 2.9 t/m/2.22): 'Bij pleidooi zijn door Roche vijf verschillen genoemd en toegelicht tussen de testmethode die Tompkins heeft gehanteerd en de testmethode waarvan sprake is in het octrooi/Wistar/Mitchell (...). Deze verschillen kunnen worden gegroepeerd in twee categorieën: (1) het aanbrengen van CEA op een vaste plaat en (2) de gehanteerde incubatietijden en -temperaturen.' Deze zullen worden - na een algemeen oordeel over de proefnemingen van Tompkins - behandeld onder 9.4 en 9.5 respectievelijk 10.1-10.6.

### **Algemeen**

9.1. Roche c.s. zijn van mening dat de experimenten van Tompkins wetenschappelijk gezien in orde zijn. Zo verklaart Prof. Berger (verklaring van 29/12/2011, 9): *'Do I think that the experiments of Tompkins are not up to scientific standards? No.'* Het resultaat van de experimenten van Tompkins, zijnde een volledige blokkering van T.84.66 door polykonaal geiten anti-CEA antiserum, wordt door Roche c.s. evenmin bestreden. Bovendien bestrijden Roche c.s. niet dat het experiment van Mitchell en dat van het octrooi juist zijn uitgevoerd en evenmin de resultaten daarvan.

Roche c.s. betogen echter dat Tompkins zijn experimenten had moeten uitvoeren zoals Mitchell zijn experiment heeft uitgevoerd.

Hierboven onder 3.3 heeft het hof reeds uiteengezet dat deze stelling onjuist is. Voor het overige wordt verwezen naar hetgeen hierboven onder 6, laatste alinea, laatste volzin is overwogen.

9.2 In zijn verklaring van 18 april 2011, heeft J. Primus de opzet van de experimenten volgens het octrooi en Mitchell toegelicht:

*'14. The patent describes the inhibition experiment as follows (page 16, lines 12-15): "The second experiment evaluated the ability of goat antibody to block the reaction of NP-4 with the labeled antigen by sequential inhibition of the antigen with goat antibody, followed by NP-4, then separating bound from free antigen with solid-phase goat anti-mouse antibody."*

Vervolgens schetst J. Primus de basiskennis waarmee elke vakman op het onderhavige vakgebied, dus ook Tompkins en Mitchell, te werk zullen gaan bij het opzetten van blokkeringsexperimenten:

*'15. The patent does not give further details, but the average skilled man knows how to carry out such an experiment. He knows that it is important to choose quantities and conditions that first allow binding of the goat anti-CEA antibodies to the CEA. Thereafter he should use quantities and conditions that allow binding of the test antibody to any free epitope on the*

*CEA. Finally he has to detect any binding of the test antibody to the CEA.  
16. Tompkins and Mitchell both describe such a method in detail. Both of said methods are routine methods that give reliable results.'*

9.3 Daarna bespreekt J. Primus de routine-experimenten van Mitchell en het octrooi, vergeleken met de Tompkins experimenten:

*'17. Mitchell and the patent use a radioactivity based test, using solid phase anti-mouse Ig immunoabsorbent for the detection of CEA-antibody binding, whereas Tompkins uses immobilized CEA and a color reaction. However, both methods of detection are standard detection methods and are equally suitable.*

*18. In the early 1980's, there was a movement away from the use of radioactivity based immunoassays (Radioimmunoassay or RIA, as used by Mitchell and the patent) towards a test that did not involve radioactivity. The principal assay in my laboratory at the time of the Tompkins experiments was the enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA). However, the main design of the RIA test that Mitchell and the patent used, and of the ELISA test that Tompkins used, to examine blocking by goat antibodies was identical for both assays (preincubation with goat antibodies, followed by test antibody binding).'*

Ook de deskundigen van Roche c.s., Dr. K. Hirzel en Dr. B. Eckert, hebben bij hun 'competition' experimenten geen gebruik gemaakt van de RIA test maar van de 'Elecsys fPSA II' test, welke test, die volgens Prof. Melief ECLIA ('ElectroChemiLuminescence ImmunoAssay') wordt genoemd, gelijkwaardig is aan de bekende ELISA test, maar met een electrochemiluminescent ruthenium label, hetgeen niet door Roche c.s. is bestreden. Beide deskundigen hebben geen woord gewijd aan het feit dat zij een andere test hebben gebruikt dan de door Mitchell en het octrooi toegepaste RIA test.

Ook Roche c.s. zijn van mening, dat de keuze die Tompkins heeft gemaakt voor een ELISA-test (in plaats van een RIA-test, zoals Mitchell en het octrooi) aanvaardbaar is, althans dit leidt het hof af uit hetgeen Roche c.s. in de pleitnotities van 13 januari 2012, onder 17, naar voren hebben gebracht: 'De (arbitraire) keuzes die Tompkins heeft gemaakt, zullen anno 2000 best acceptabel zijn (bijvoorbeeld het gebruik van een ELISA-assay in plaats van een test met radioactiviteit).'

Gezien het bovenstaande acht het hof de opvatting van J. Primus (zie onder 17) '*However, both methods of detection are standard detection methods and are equally suitable*' dan ook juist.

De wijze van uitvoering van de experimenten van Tompkins acht het hof dan ook in zijn algemeenheid juist.

### **Verschillen in de (wijze van) uitvoering**

9.4 Hierna zal het hof ingaan op de verschillen tussen de (wijze van) uitvoering van de experimenten van Tompkins en die volgens het octrooi. Voor zover daarbij wordt verwezen naar Mitchell geschiedt dit uitsluitend in verband met de in die tijd gebruikelijke parameters en testmethode(n).

Vervolgens is J. Primus in zijn verklaring nader ingegaan op de verschillen tussen de experimenten van Tompkins en die van het octrooi en Mitchell:

*'19. Tompkins immobilizes unlabeled CEA on a plate. He then allows goat anti-CEA antibodies to bind to the CEA, followed by binding of biotin labeled T84.66. The unbound reagents are washed off the plate. After that, the color producing reagents (that bind with the biotin and give a color signal) are added. This signal is then read. A positive signal indicates*

*binding of T84.66 to the immobilized CEA).*

*20. Mitchell and the patent use in a first step radioactive labeled CEA (<sup>125</sup>I-CEA). This CEA is preincubated with goat anti-CEA antibodies, and subsequently with the test antibody (1116NS-3d for Mitchell, and NP4 for the patent; both are mouse antibodies). Any formed CEA test antibody-complexes are precipitated by adding an insoluble anti-mouse antibody that reacts with the (mouse) test antibody (1116NS-3d or NP4). The unreacted materials are discarded. The number of counts is then measured, and the percentage binding of test antibody relative to 100% is calculated.*

*21. Mitchell and Tompkins both use reaction conditions as described under no. 15 above. Mitchell (see Mitchell's 1980 article, page 2, right column, "Blocking of 1116NS-3d Binding by Goat Anti-CEA antiserum") uses a reaction time of 96 hours at a temperature of 4 °C in order to have goat antiserum reacting with CEA. Tompkins uses a reaction time of 1 hour at 37 °C for the same preincubation reaction. Mitchell then uses 30 minutes and 37 °C for the incubation with the test antibody, and Tompkins again uses 1 hour and 37 °C. It is generally known that a higher temperature speeds up the possible reaction.'*

J. Primus heeft zich niet uitgelaten over de tijden en temperaturen bij de stappen van het binden van het geiten anti-CEA antiserum aan het radioactief gelabelde CEA en van het incuberen van het monoklonale test antilichaam NP-4 in het experiment volgens het octrooi, welke stappen in opzet overeenkomen met de overeenkomstige stappen in het experiment volgens Mitchell. J. Primus is kennelijk van mening dat het bepalen van deze reactieparameters bij de routine-experimenten waarvan hier sprake is voor de vakman triviaal is, gezien de stand der techniek, waaronder Mitchell.

Deze opvatting volgt ook uit de rapporten van de hierboven genoemde deskundigen van Roche c.s. Immers, in het 'Report' van Dr. K. Hirzel, 'Blocking of CEA-Binding to biotinylated monoclonal Antibody T84.66 and 1116NS3d by Goat anti-CEA Antisera' is nergens een incubatietijd of -temperatuur te vinden. Voor aanvulling van dit rapport dient dan ook een beroep te worden gedaan op de algemene vakkennis. In de 'Memo' van Dr. B. Eckert worden weliswaar enige incubatietijden (9 minuten en 1 uur), alsmede een incubatietemperatuur (kamertemperatuur) genoemd, maar deze (van Mitchell afwijkende) reactieparameters zullen met toepassing van de algemene vakkennis op de door Dr. Eckert uitgevoerde 'direct competition assays' zijn toegesneden.

Aangaande het verschil in incubatietijden en -temperaturen verklaart J. Primus voorts: *'22. In my expert opinion these differences in time and temperature are not of consequence. A researcher performing inhibition experiments will choose such time and temperature conditions that he can be assured that there has been ample opportunity for the antigen and antibodies to bind. Since the reaction proceeds at a higher rate if the temperature is higher, suitable conditions combine a low temperature with a shorter incubation time. An example of the first is 96 h at 4 °C, and examples of the second are 30 min, or 1 h, at 37 °C. This choice may simply be the result of the planning of a day's work. In the case of Tompkins, the coating of the plate with CEA was done overnight, and it was simply a matter of efficient use of research time to finish the test on the following day.'*

9.5 Deze stelling van J. Primus vindt naar het oordeel van het hof steun in de stand der techniek op het onderhavige vakgebied die tijdens deze procedure ter tafel is gekomen.

Roche c.s. hebben een artikel aangehaald (zie productie 4 bij de memorie na verwijzing) getiteld *'Monoclonal antibodies for carcinoembryonic antigen and related antigens as a model system: a systematic approach for the determination of epitope specificities of*

*monoclonal antibodies*' van C. Wagener et al. in 'The Journal of Immunology' Vol. 130, No. 5, May 1983, 2308-2315. Eén van de in dit artikel onderzochte monoklonale antilichamen is het antilichaam T84.66 van Roche c.s. (in de publicatie aangeduid als 'T84.66-A31-H11'). In het hoofdstuk 'Materials and Methods' is onder het kopje 'Antibody detection assays', het volgende vermeld:

*'Culture supernatants were screened for anti-CEA antibody by a solid-phase enzyme immunoassay. Polyvinylchloride microtiter plates with 96 wells were coated with CEA at a concentration of 2 µg/ml in 0.2 M carbonate buffer, pH 9.4, by using 100 µl per well. The dishes were coated overnight at room temperature or for 4 hours at 37 °C. The CEA solution was reused twice for coating before discarding.'*

In dit artikel is geen enkele aanwijzing te vinden dat de auteurs een verschil in resultaat van hun proefnemingen verwachten afhankelijk van de wijze van aanbrengen van de CEA 'coating', de ene uitgevoerd gedurende de nacht bij kamertemperatuur en de andere uitgevoerd gedurende 4 uur bij 37 °C. In beide gevallen is er voor de beoogde proeven voldoende CEA op de vaste plaat geïmmobiliseerd.

Bovendien vervolgt het artikel met de volgende passage:

*'The following incubation steps were performed at 37 °C. After blocking unspecific binding sites of the wells with 200 µl phosphate-buffered saline, pH 7.2 (PBS) containing 1% BSA (PBS-BSA) for 2hr, 50 µl of the undiluted supernatants were added to the respective wells (1,5 hr), followed by 100 µl of a 1/500 dilution of goat anti-mouse IgG antibody, conjugated to alkaline phosphatase (...), in PBS containing 5mg/ml BSA and 2% fetal calf serum (1,5 hr). After washing the wells with 0.05M ethanolamine- buffered saline, pH 9.5, the wells were incubated with 100 µl of a solution containing 0.4 mg p-nitrophenyl phosphate (...) per milliliter of ethanolamine-buffered saline. After 1 hr, the reaction was terminated by the addition of 3M NaOH (20µl/well). The positive wells were identified either visually or by measuring the OD at 405 nm.'*

Uit de vermelding dat de genoemde incubatiestappen alle zijn uitgevoerd bij 37 °C, waarbij als reactietijden 1,5 en 1 uur met name zijn vermeld, is het de vakman duidelijk dat Tompkins met zijn keuze van 37 °C en 1 uur niet 'volkomen arbitrair' te werk is gegaan, zoals Roche c.s menen (pleitnotities van 13 januari 2012, onder 14), maar juist zeer gebruikelijke reactieparameters heeft toegepast, waarmee hij binnen de leer van het octrooi en Mitchell is gebleven; met andere woorden de door Tompkins gebruikte reactieparameters leiden er niet toe, zo zal de vakman begrijpen, dat het resultaat van zijn experimenten niet meer kan worden vergeleken met het resultaat van het octrooi (volledige blokkering) en van Mitchell (geen volledige blokkering).

9.6 Hierboven in 9.4-9.5 is het hof reeds ingegaan op punt (2) (zie rov. 8), de door Tompkins gehanteerde incubatietijden en - temperaturen. Thans zal punt (1), het aanbrengen van CEA op een vaste plaat, aan de orde komen.

10.1 In het rapport Tompkins is op blz. 004 de gebruikte 'Assay' beschreven:

*'Microtiter plates were coated with 250 ng/well of purified CEA overnight in carbonate buffer, pH9.6. The plates were blocked with 1% BSA-Carbonate buffer for 1 hr at 37 °C, and then washed. The wells were incubated with 50 µl of test antiserum for 1 hr at 37 °C and then 50 µl of biotinylated T84.66 containing 5.0 ng of antibody. The plates were incubated for 1 hr at 37 °C and then washed. Alkaline phosphatase-conjugated streptavidin (3 ng/well) was added and then incubated for 1 hr at 37 °C. The plates were washed, substrate added, and read in a microplate reader at O.D. 405.'*

10.2 Roche c.s. hebben naar voren gebracht (memorie na tussenarrest, onder 2.16) dat de opzet van Tompkins (anders dan bij Mitchell) 'kan leiden tot een stabielere verbinding tussen het (in hoge 'concentratie' op de vaste plaat geïmmobiliseerde, hof) CEA en het polyklonale anti-CEA antiserum, zodat de daaropvolgende binding tussen het CEA en de monoklonale antilichamen veel makkelijker wordt verhinderd'. Roche c.s. vervolgen: '*Aangezien Mitchell (...) geen vaste fase van CEA had gecreëerd aan het begin van het experiment (het CEA is in oplossing, hof), was het voor hem noodzakelijk om die vaste fase alsnog te creëren voorafgaand aan de toevoeging van het te onderzoeken monoklonale antilichaam (1116NS-3d). Dit deed hij door toevoeging van een reactant. Bij Tompkins bleef deze handeling vanzelfsprekend achterwege. Ook de toevoeging van deze reactant had tot gevolg dat stabielere bindingen ontstonden. Alleen ditmaal niet tussen het CEA en het polyklonale geiten anti-CEA antiserum, zoals bij Tompkins, maar juist tussen het CEA en de te onderzoeken monoklonale antilichamen.*' (vgl. ook de aanvullende verklaring van Prof. Berger, onder 35 en 37).

10.3 Primus c.s. beroepen zich echter op de aanvullende verklaring van prof. Melief van 9 december 2011, onder 36, voor zover inhoudende: '*What in fact is the case is the opposite. (...) it is Mitchell who ensures that all epitopes on the CEA will be occupied by the goat antibodies, since they are present in such an excess amount. (...) If Tompkins used more CEA, that CEA will be less easily saturated by polyclonal goat antiserum. So the Mitchell experiment is more sensitive to report inhibition, and is more likely than the Tompkins experiment to present full inhibition by polyclonal goat antiserum.*'.

Wat dit punt betreft verklaart J. Primus:

'24. *The suggestion by Roche that Tompkins' set up is chosen to enhance binding of goat anti-CEA antiserum (door, zo begrijpt het hof, het CEA eerst te immobiliseren op de vaste plaat), and the Mitchell set up to enhance binding of the Wistar antibody 1116NS-3d (page 15-17 notes of Roche's oral argument) is incorrect. Roche tries to suggest that there is a way of changing the experimental set-up of the inhibition experiment to enhance or diminish the "chance of binding" of the test antibody to the antigen. First of all, this is incorrect, because the experiment does not rely on a single measurement in which a "chance" could play a role.*

25. *Second of all, it is important to keep in mind that the inhibition experiments as discussed here, measure the ability of a test antibody to bind to an epitope of its antigen after preincubation of said antigen with polyclonal goat antibodies raised against said antigen. In case the goat antibodies occupy the epitope that the test antibody recognizes, the resulting inhibition curve will reach a point where there is substantially no binding (e.g. the first figure in Tompkins report, right hand side). Or, the goat antibodies do not occupy said epitope, in which case no (complete) inhibition is found (as in Mitchell). This does not depend on chance.'* (...)

28. *In summary, the experiment of Tompkins is set-up in correspondence with the known and accepted conditions for inhibition experiments (...).'*

Kort samengevat, meent J. Primus dat experimenten met de opzet van Tompkins (CEA geïmmobiliseerd op een vaste plaat) en experimenten met de opzet van het octrooi/ Mitchell (binding van CEA in oplossing) tot de stand der techniek behorende routine-experimenten zijn die, mits uitgevoerd onder de op het onderhavige vakgebied geaccepteerde condities (aangegeven onder 15 van zijn verklaring, zie hierboven), tot betrouwbare resultaten leiden die onderling vergelijkbaar zijn.

10.4 De tijdens de procedure genoemde documenten leren de gemiddelde vakman (hierna: de vakman), dat op het onderhavige vakgebied zowel experimenten met de opzet van Tompkins als experimenten met de opzet van Mitchell tot de algemene vakkennis behoren. Hierboven (onder 9.5) is reeds het artikel van C. Wagener aan de orde geweest. Uit de aldaar geciteerde passages van dit artikel blijkt dat de opzet van de experimenten van Tompkins reeds ten tijde van de publicatie van dit artikel in 1983 werd toegepast.

In dit artikel wordt in de passage volgend op de hierboven geciteerde vermeld:

*'The CEA binding of the culture supernatants showing positive results in the enzyme immunoassay was tested by radioimmunoassay, with rabbit anti-mouse IgG serum used as a second antibody source. Briefly, 1 ng <sup>125</sup>I-CEA (4.0 x 10<sup>4</sup> cpm) was incubated with 200 µl of culture supernatant and 1 to 3 µg mouse IgG in the presence of <sup>57</sup>Co (10<sup>4</sup> cpm) as a volume marker in PBS overnight. The antigen-antibody complex was precipitated by 25 µl of rabbit anti-mouse IgG serum at 37 °C for 1 hr. The resulting precipitates were cooled and centrifuged, and radioactivity was determined in a Beckman gamma counter.'*

(zie ook het in 1989 gepubliceerde Amerikaanse octrooischrift US-A 4.873.313, kolom 3, regel 37 - kolom 4, regel 8 (productie 28B bij akte aanvullende producties van 28 augustus 1997 van Primus c.s.)).

Uit deze passage blijkt dat ook reeds bekend was de opzet met het gelabelde CEA in oplossing en het toevoegen van een reactant om de vaste fase te creëren, zodat het antigeen-antilichaamcomplex neerslaat.

Weliswaar zijn de beschreven proeven 'Antibody detection assays', maar de vaste plaat in de opzet van Tompkins en de oplossingsvariant van het octrooi zijn ook al routine experimenten bij 'inhibition assays', zoals blijkt uit het document 'Expression of Carcinoembryonic Antigens and Its Predicted Immunoglobulin-like Domains in HeLa Cells for Epitope Analysis' van L.J.F. Hefta et al. in Cancer Research 52, 5647-5655, October 15, 1992 (productie 28C bij genoemde akte). Op p. 5649 rechtsonder en 5650 linksboven is vermeld: *'Inhibition assays were performed by either solid- or solution-phase EIA with antibodies T84.66 and H6C8 (...). In the solid-phase assay, microtiter plates were coated with CEA (...), 1 µg/ml in PBS) for 4 h at 37°C, washed with PBS, blocked with 1% BSA in PBS, and washed. Monoclonal antibody (0.3 µg/ml for T84.66 (...)) was incubated with increasing amounts of inhibitor (CEA...) overnight at 4°C and added to the CEA-coated plates for 2 h at 37°C. The plates were washed, and bound antibody was detected with goat anti-mouse alkaline phosphatase conjugate as described above.'* Results were expressed as percentage of inhibition. (...).

*In the solution-phase inhibition assay, biotinylated CEA (0.3 µg/ml (...)) was incubated with antibody (0.6 µl/ml for T84.66(...)) and increasing amounts of inhibitor (CEA, (...)) and added to goat anti-mouse Ig coated plates. Bound biotinylated CEA was detected with avidin-horseradish peroxidase conjugate (...) as described (...). Results were expressed as percentage of inhibition, compared to maximum binding (no inhibitor).'*

In de ten processe overgelegde publicaties is nergens een discussie te vinden dat aan de ene opzet (theoretische) nadelen zouden kleven ten opzichte van de andere opzet en dat de verkregen resultaten van beide experimenten niet meer betrouwbaar of met elkaar vergelijkbaar zouden zijn.

10.5 Het hof wijst erop dat de door Tompkins gekozen tijd (1 uur) eerder ten gunste is van een minder goede blokkering van T84.66 dan 0,5 uur zoals J. Primus in zijn verklaring opmerkt: *'The fact that Tompkins did not seek to enhance any desired results also follows clearly from the fact that he used even a longer reaction time than Mitchell (60 min. instead*

*of 30 min. at 37 °C) in order to allow T84.66 to react with CEA.'*

Dat Tompkins de opzet van zijn proefnemingen zodanig heeft gekozen dat daardoor - anders dan bij Michell - de binding van goat anti-CEA antiserum juist wordt bevorderd is niet gebleken. Overigens is de volgorde van de stappen bij de experimenten waarvan Roche c.s. uitgaan in de memorie na tussenarrest, een andere dan uit de publicatie van Mitchell blijkt (zie blz. 2, rechts: *'Radio-iodinated CEA was mixed with goat anti-CEA and the reaction allowed to equilibrate at 4 °C for 96 hr, after which 1116NS-3d antibody was added and the mixture was incubated at 37 °C for 30 min. Mouse immunoglobulin was precipitated by addition of the solid-phase anti-mouse IgG immunoabsorbent (above). The mixture was incubated for 10 min at room temperature and the absorbent was then centrifuged and washed; the amount of <sup>125</sup>I bound was subsequently determined by gamma counting as described'*).

11. Op grond van het bovenstaande waaronder overweging 7.5 is het hof van oordeel dat de door Tompkins gebruikte antisera niet wezenlijk van elkaar verschillen en dat hij zijn experimenten heeft uitgevoerd met gebruikmaking van gebruikelijke parameters en een gebruikelijke opzet en dat de proefnemingen van Tompkins in overeenstemming zijn met het octrooi.

12. Uit het voorgaande vloeit voorts dat de weren van Roche c.s. tegen de proefnemingen van Tompkins worden verworpen en dat uit die proefnemingen volgt dat blijkt dat T84.66 voldoet aan maatregel c) van de gewijzigde conclusie 1, zodat er sprake is van inbreuk op het octrooi.

13. Niet bestreden is dat het hof bevoegd is kennis te nemen van de vorderingen tegen de in Nederland gevestigde vennootschap, Roche Nederland.

14. De Hoge Raad heeft in zijn eindarrest van 30 november 2007 de rechtbank onbevoegd verklaard kennis te nemen van de vorderingen van Primus c.s. tegen de Roche-vennootschappen, geïntimeerden/gedaagden sub 3 tot en met 9, zodat deze vorderingen niet meer aan de orde zijn. Aangaande de bevoegdheid met betrekking tot de vorderingen tegen Roche Diagnostic (geïntimeerde sub 2) heeft de Hoge Raad in dat arrest overwogen:

*"2.5.2. De door het Hof van Justitie voor de in art. 6 lid 1 EEX-Verdrag en art. 6 lid 1 EVEX geformuleerde eis van samenhang geldt niet voor het in deze zaak nog van toepassing zijnde art. 126 lid 7 (oud) Rv, ongeacht of Roche Diagnostic Systems inbreuk op het Nederlandse deel of op een buitenlands deel van het Europese octrooi wordt verweten.*

*2.5.3. Voor zover het hof Roche Diagnostic Systems heeft verboden inbreuk te maken op een buitenlands deel van het Europese octrooi, dient evenwel rekening te worden gehouden met hetgeen het Hof van Justitie heeft beslist in zijn arrest van 13 juli 2006, zaak C-4/03 (GAT/LuK) (...), waarnaar het Hof in zijn arrest in de onderhavige zaak (van dezelfde datum) ook verwijst (r.o. 40). In dat arrest heeft het Hof beslist dat, indien, zoals hier het geval is, in een octrooi-inbreukprocedure de geldigheid wordt betwist van het ingeroepen octrooi - ongeacht of dat bij wege van verweer of van een (reconventionele) vordering geschiedt - artikel 16.4 van het EEX-Verdrag toepassing dient te vinden, hetgeen betekent dat bij uitsluiting de gerechten van de verdragsluitende staat op het grondgebied waarvan het octrooi is geregistreerd, bevoegd zijn omtrent die geldigheid te beslissen.*

*(...).*  
*Nu een eenmaal verleend Europees octrooi moet worden beschouwd als een bundel*

*ationale octrooien, dient de rechter art. 16.4, zoals uitgelegd in het arrest GAT/LuK, dan ook eveneens in het geding tegen Roche Diagnostic Systems toe te passen. (...)*

*2.5.4. In het arrest GAT/LuK heeft het Hof van Justitie evenwel geen uitsluitel gegeven over de vraag welke de gevolgen zijn voor de inbreukvordering. (...) Het hof heeft zich (...) niet uitgelaten over de verschillende mogelijkheden die de advocaat-generaal Geelhoed het Hof in zijn conclusie van 16 september 2004 onder 36 heeft voorgehouden. Nu het Hof niet heeft beslist dat de bevoegdheidsbepaling van art. 16.4 ook de inbreukvraag als zodanig treft, moet worden aangenomen dat een rechter, tot oordelen geroepen over een octrooi-inbreukvordering die met een nietigheidsverweer of -vordering wordt begroet, door die enkele omstandigheid zijn bevoegdheid ter zake van de inbreukvordering niet verliest – aangenomen dat hij die overigens bezit, bijvoorbeeld (...) – zij het dat hij eerst tot een oordeel omtrent de inbreuk mag komen, indien de ingevolge art. 16.4 bevoegde rechter omtrent de geldigheid van het octrooi heeft beslist. (...)*”.

15. In cassatie is niet bestreden dat het Duitse deel van het Europese octrooi door het Bundespatentgericht in zijn uitspraak van 17 december 1998 (productie A bij memorie van antwoord) in gewijzigde vorm geldig is bevonden en dat daartegen geen beroep is ingesteld. Dit brengt mee dat de Nederlandse rechter bevoegd is tot kennisneming van de vorderingen tegen Roche Diagnostic Systems Inc. voor zover deze betrekking hebben op (vermeende) inbreuken in Duitsland. Onvoldoende weersproken door Roche c.s. is dat het Duitse deel (zie de genoemde uitspraak van het Bundespatentgericht, blz. 2) is beperkt door de toevoeging: “und dessen Bindung an CEA vollständig durch polyklonales Ziegen anti-CEA Antiserum inhibiert wird”) en daarmee materieel niet verschilt van het Nederlandse deel van het octrooi.

16. Het hof moet de zaak na cassatie en verwijzing berechten in de stand waarin deze zich bevond ten tijde van het verwijzingsarrest van de Hoge Raad. Het staat partijen in zodanig geding evenwel vrij hun stellingen aan te passen als het verwijzingsarrest van de Hoge Raad heeft geleid tot een nieuwe ontwikkeling in het geding waarop partijen niet eerder hebben kunnen ingaan, alsmede zich te beroepen op na de vernietigde uitspraak gewijzigde omstandigheden of feiten die zich nadien hebben voorgedaan, mits partijen daardoor de rechtsstrijd na cassatie niet overschrijden (vgl. HR 22 oktober 1999, NJ 1999, 799). Een andere vraag is of partijen in dit geding na cassatie en verwijzing hun eis, zoals geformuleerd bij appeldagvaarding of memorie van grieven, mogen wijzigen of vermeerderen. Uit het arrest HR 20 juni 2008, BC4959, NJ 2009, 21 volgt dat in hoger beroep wijziging of vermeerdering van eis na memorie van grieven of memorie van antwoord in beginsel niet meer mogelijk is. Het vorenstaande (voortzetting van de appelfase) brengt mee dat deze regel ook geldt voor een geding na cassatie en verwijzing (zie voor de door de Hoge Raad genoemde uitzonderingen in de appelfase bijvoorbeeld: HR 19 juni 2009, BI8771, NJ 2010, 154).

Als uitzondering op deze regel kan naar het oordeel van het hof in de procedure na cassatie en verwijzing (ook) gelden een wijziging of vermeerdering van eis die onmiddellijk samenhangt met een nieuwe wending die in het arrest van de Hoge Raad aan het geschil is gegeven waarop oorspronkelijk eisers niet bedacht behoeften te zijn.

17. Primus c.s. hebben in dit verband gesteld dat zij hun eis, zoals geformuleerd in de appeldagvaarding, hebben aangepast bij memorie/akte wijziging van eis van 22 mei 2008 aan de nieuwe situatie, te weten dat het octrooi op 24 januari 2004 (bedoeld is: 20 januari 2004, hof) is geëxpireerd, alsmede aan de nieuwe wending in de arresten van de Hoge Raad van 19 december 2003 en 30 november 2007.



Roche c.s. hebben tegen deze eiswijziging bezwaar gemaakt.

18.1 Het hof overweegt als volgt. Het gaat hier (in de hoofdzaak) om de eiswijziging bij memorie na verwijzing na cassatie en akte wijziging van eis (van 22 mei 2008). Gelet op het arrest van de Hoge Raad van 30 november 2007 zijn nog slechts de vorderingen tegen Roche Nederland en Roche Diagnostic aan de orde. De gevorderde verklaringen voor recht (nieuwe vorderingen sub 1 en 2) zijn kennelijk in de plaats gekomen van de gevorderde inbreukverboden, nu het octrooi is geëxpireerd. In zoverre is de eiswijziging toelaatbaar. Voorts is sprake van eisverminderingen in dier voege dat de vorderingen nog slechts betrekking hebben op Nederland en Duitsland, dat, kort gezegd, recall en vernietiging van inbreukmakende producten (nevenvordering sub 3 en 4) niet langer worden gevorderd en dat de dwangsom (nevenvordering sub 5) ook niet meer wordt gevorderd.

18.2 Met betrekking tot de gevorderde winstafdracht heeft de Hoge Raad in zijn arrest van 19 december 2003 (rov. 5.3.2) overwogen "(...) moet worden aangenomen dat de octrooihouder recht heeft op afdracht van de door de inbreukmaker genoten winst - volgens art. 43 lid 3 ROW (1910) in plaats van, volgens art. 70 lid 3 (thans: lid 5) ROW 1995 naast schadevergoeding - en dat de rechter niettemin slechts tot vergoeding van geleden schade kan veroordelen, indien hij van oordeel is dat billijkheidsgronden, gelegen in de omstandigheden van het geval, voor een veroordeling tot winstafdracht geen aanleiding geven." Daaromtrent hebben partijen niets gesteld.

Primus c.s. hadden een aantal bijkomende vorderingen ingesteld. Zoals hierboven is overwogen, zijn de nevenvorderingen sub 3, 4 en 5 niet meer aan de orde. De nevenvordering sub 2 betreft een opgaveverplichting; de vordering sub 6 strekt tot schadevergoeding dan wel winstafdracht. Hetgeen de Hoge Raad omtrent de winstafdracht heeft overwogen, leidt er niet toe dat de bijkomende vordering sub 2, zoals geformuleerd in de appeldagvaarding, moet worden aangepast, nu deze reeds betrekking had op inbreukmakende producten in alle gedesigneerde landen waaronder Nederland en Duitsland. De eiswijziging zal dan ook, gelet op het vorenstaande, in zoverre niet worden toegelaten. Overigens wordt opgemerkt dat in de eiswijziging (vordering onder 3 sub a, waarnaar in de vorderingen 3 sub b en c wordt verwezen) wordt vermeld: "de hoeveelheid preparaten en/of Roche kits (...) welke (...) naar Nederland resp. Duitsland is geëxporteerd", terwijl het enkele exporteren niet behoort tot de aan de octrooihouder voorbehouden handelingen en het exporteren in dit geval slechts door de in de Verenigde Staten gevestigde vennootschap in de Verenigde Staten zou plaatsvinden.

18.3 Het vorenstaande brengt mee dat het hof recht zal doen op de bij memorie na verwijzing na cassatie tevens akte gewijzigde eis voor zover betreft de aldaar geformuleerde vorderingen sub 1 en 2 en voor het overige op basis van de vordering 2 en 6 zoals geformuleerd in de appeldagvaarding.

#### *Vorderingen jegens Roche Nederland*

19. Dat Roche Nederland, de Cobas Core CEA EIA-kit, althans een inbreukmakende enzyme-immunoassay kit in Nederland hebben verkocht en/of geleverd is onvoldoende door hen weersproken en blijkt bovendien uit de - niet betwiste - brief van L.E. Wolf, Gomez Consultancy, van 22 oktober 1996 (productie 8 bij conclusie van eis) waarin is vermeld dat deze zijn verkocht/geleverd aan een aantal ziekenhuizen. De gevorderde verklaring voor recht zal dan ook ten aanzien van Roche Nederland worden toegewezen.

Het hof acht, gezien de daarbij betrokken belangen van partijen en de omstandigheden van het onderhavige geval, de gevorderde opgave (vordering sub 2 volgens appeldagvaarding) als middel om de omvang van de schade dan wel de winst als gevolg van de inbreuk vast te stellen, passend. Ook deze vordering zal jegens Roche sub 1 worden toegewezen.

20. In de zaak tussen Primus c.s. en Roche Nederland dient Roche Nederland als de in het ongelijk gestelde partij te worden veroordeeld in de kosten van het hoger beroep, als na te melden.

Volgens vaste jurisprudentie dient de verwijzingsrechter de zaak te berechten in de stand waarin zij zich bevond ten tijde van de bestreden uitspraak. Hieruit volgt dat het geding na verwijzing niet is aan te merken als een nieuwe instantie. Dit brengt mede dat voor het antwoord op de vraag, of artikel 1019h Rv in deze zaak van toepassing is de datum van de appeldagvaarding bepalend is. Deze is uitgebracht op 1 oktober 1997, ruimschoots voor de totstandkoming van Richtlijn 2004/48/EG van het Europees Parlement en de Raad van 29 april 2004 betreffende de handhaving van intellectuele eigendomsrechten. (Handhavingsrichtlijn). Derhalve is artikel 1019h Rv, waarbij artikel 14 van de Handhavingsrichtlijn is geïmplementeerd en welke bepaling in werking is getreden op 1 mei 2007, niet van toepassing en zullen de kosten worden bepaald aan de hand van het algemene liquidatietarief.

#### *Vorderingen jegens Roche Diagnostic*

21. Roche c.s. betogen, met een beroep op de verklaring (Affidavit) van A. Maurer (productie 5 bij hun memorie na verwijzing), in de memorie van verwijzing, hun incidentele verzoekschrift tot onmiddellijke afwijzing vorderingen jegens gedaagde sub 2 (van 22 mei 2008) en de pleitaantekeningen van het pleidooi in eerste aanleg van 8 augustus 1997 (blz. 9) dat Roche Diagnostic(s) nooit betrokken is geweest bij de verhandeling van de Cobas Core CEA EIA-kit in Nederland en in Duitsland, dat Roche Diagnostic(s) uitsluitend op de bijsluiter stond genoemd omdat toen nog het voornemen bestond deze kit in de Verenigde Staten op de markt te brengen, maar dat daarvan later is afgezien, alsmede dat Roche Diagnostic(s) in de Verenigde Staten een geheel andere kit (de CEA Roche-EIA-kit, een handmatige immunoassay-kit) op de markt brengt.

In hun genoemde verzoekschrift en de daarop volgende stukken hebben Roche c.s. geïntimeerde/gedaagde/eiseres tot cassatie sub 2 aangeduid als Roche Diagnostics Corporation (voorheen Roche Diagnostic Systems Inc.). Volgens Maurer is/was de Amerikaanse Roche-vennootschap rechtspersoon en genaamd: Roche Diagnostics Systems Inc. en wordt met Roche Diagnostic Systems een samenwerkingsverband tussen Roche-vennootschappen aangeduid, een business unit of divisie zonder rechtspersoonlijkheid. Roche Diagnostics Systems Inc., die in de bijsluiter is vermeld, heeft geen enkele activiteit in de beweerdelijk gedesigneerde landen en is uitsluitend operationeel in de Verenigde Staten.

Wat er van het beweerde verschil in schrijfwijze en rechtsvorm ook zij, gedaagde/geïntimeerde/eiseres tot cassatie sub 2 heeft daarvan als partij nimmer een probleem gemaakt. Het hof (en Roche c.s. blijkens de aanduiding van partijen in de kop van de stukken) is ervan uitgegaan dat het gaat om dezelfde vennootschap of rechtspersoon. Ook Primus c.s. zijn na het verzoekschrift van Roche c.s. de vennootschap in hun stukken gaan aanduiden als Roche Diagnostics Systems Inc maar later weer als Roche Diagnostic Systems Inc.

Voor zover de stellingen van Roche c.s. over deze namen/rechtsvorm van de Amerikaanse vennootschap(pen) als een nieuw verweer is bedoeld, is het te laat gevoerd en blijft het om

die reden buiten beschouwing (HR 9 december 2011, LJN BC 2045). Dit geldt niet voor het verweer dat de Amerikaanse vennootschap nooit in Nederland of Duitsland heeft geleverd, nu dat verweer - voor zover thans nog van belang- reeds in eerste aanleg is gevoerd.

Primus c.s. hebben nog gewezen op de vermelding op blz. 5 van de bijsluiter 1995: "A fully random access immunoassay analyser Cobas Core is available from Roche Diagnostic Systems" en voorts op een Enforcement Report van FDA, waarin onder meer onder "Recalls and Field corrections: devices -klasse III" wordt vermeld "CEA-Roche-EIA carcinoembryonic Antigen (CEA) Enzyme Immunoassay Test Kit" en als manufacturer: "Roche Diagnostic Systems", "maart 1993".

De vermelding van de Amerikaanse Roche vennootschap komt overigens niet meer voor in de bijsluiter bij de Cobas Core CEA EIA II van 1997 (zie annex III bij de verklaring van Maurer).

Naar het oordeel van het hof is in het licht van het voorgaande niet voldoende duidelijk of Roche Diagnostic(s) Systems Inc. in Duitsland (en Nederland) heeft verkocht en geleverd. Primus c.s. hebben nader bewijs aangeboden, onder meer door het doen horen van Maurer voornoemd.

Het hof zal Primus c.s. toelaten te bewijzen dat Roche Diagnostic(s) preparaten en/of Roche kits waarin van het antibody T84.66 gebruik is gemaakt, in het verkeer heeft gebracht in Nederland en/of Duitsland.

### **Beslissing**

Het hof:

*in de zaak tussen Primus c.s. en Roche Nederland*

- verklaart voor recht dat Roche Nederland inbreuk heeft gemaakt in Nederland op het Europese octrooi EP 0 131 627 door het in het verkeer brengen van preparaten en/of Roche kits waarin van het antibody T84.66 gebruik is gemaakt;

- beveelt Roche Nederland om binnen zestig dagen na betekening van dit arrest aan de raadsman van Primus c.s. te verstrekken een door een onafhankelijke registeraccountant gecontroleerde lijst houdende de namen en adressen van afnemers aan wie de preparaten, die inbreuk maken/maakten op het Europees octrooi 10 131 627 zijn geleverd, onder vermelding van de datum van de transactie met deze afnemers en de hoeveelheden van de inbreukmakende producten die het onderwerp vormen van deze transacties, alsmede de daarbij gehanteerde verkoopprijs en de gemaakte netto-winst;

- veroordeelt Roche Nederland tot betaling van de door Primus c.s. geleden schade dan wel, zulks ter keuze van Primus c.s., tot afdracht van de door de inbreuk door Roche Nederland op het Europees octrooi 0 131 267 genoten winst, zulks nader te bepalen bij staat en te vereffenen volgens de wet;

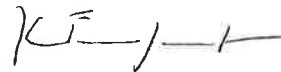
- veroordeelt Roche Nederland in de kosten van het geding in hoger beroep, het incident en het geding na cassatie en verwijzing en begroot deze tezamen op € 3827,-, zijnde de helft van de kosten van de advocaat in hoger beroep, het incident en het geding na cassatie en verwijzing en het exploit van 9 april 2008 waarbij Roche c.s. zijn opgeroepen om na verwijzing verder te procederen;

- verklaart dit arrest uitvoerbaar bij voorraad voor zover het genoemde bevel en de veroordelingen betreft;

*en in de zaak tussen Primus c.s. en Roche Diagnostic(s)*

- laat Primus c.s. toe tot bewijslevering zoals hierboven onder 21 is overwogen;
- bepaalt, dat indien Primus c.s. het bewijs wensen te leveren door getuigen, een getuigenverhoor zal worden gehouden in het Paleis van Justitie, Prins Clauslaan 60 te 's-Gravenhage, ten overstaan van mr J.C. Fasseur-van Santen op een door deze na ontvangst van de verhinderdata van partijen nader te bepalen tijdstip;
- houdt iedere verdere beslissing aan.

Dit arrest is gewezen door mrs J.C. Fasseur-van Santen, A.D. Kiers-Becking en R.A. Grootoink Het is uitgesproken ter openbare zitting van 21 augustus 2012, in tegenwoordigheid van de griffier.



Voor grosse aan:  
Uitgegeven aan mr.  
Advocaat van beroepgeint.  
De griffier van het Gerechtshof  
's-Gravenhage

*L. Ph. J. baron van Utenhove*