

RECHTBANK DEN HAAG

Team handel

Zaaknummer / rolnummer: C/09/643000 / HA ZA 23-169

Vonnis van 6 december 2023 (bij vervroeging)

in de zaak van

de rechtspersoon naar buitenlands recht
MODERNATX, INC.,
te Cambridge, Massachusetts, Verenigde Staten van Amerika,
eiseres in conventie,
gedaagde in reconventie,
advocaat: mr. R.M. Kleemans te Amsterdam,

tegen

1. **PFIZER B.V.**,
2. **PFIZER EXPORT B.V.**,
3. **C.P. PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL C.V.**,
alle te Capelle aan den IJssel,
4. de rechtspersoon naar buitenlands recht
PFIZER INC.,
te New York, Verenigde Staten van Amerika,
advocaat (gedaagden 1 t/m 4): mr. C. Garnitsch-de Boer te Eindhoven,
5. de rechtspersoon naar buitenlands recht
BIONTECH SE,
6. de rechtspersoon naar buitenlands recht
BIONTECH MANUFACTURING GMBH,
beide te Mainz (Duitsland),
advocaat (gedaagden 5 en 6): mr. T.M. Blomme te Amsterdam,
gedaagden in conventie,
eiseressen in reconventie.

Eiseres in conventie, gedaagde in reconventie, zal hierna Moderna genoemd worden. Gedaagden in conventie, eiseressen in reconventie, zullen hierna gezamenlijk gedaagden genoemd worden. Gedaagden 1 t/m 4 zullen gezamenlijk Pfizer genoemd worden en afzonderlijk ook Pfizer Nederland, Pfizer Export, CPPI en Pfizer Inc. Gedaagden 5 en 6 zullen gezamenlijk BioNTech genoemd worden en afzonderlijk ook BioNTech SE en BioNTech Manufacturing.

De zaak is voor Moderna inhoudelijk behandeld door mr. Kleemans voornoemd, mr. ir. R.C. Laddé, mr. A.F. Tadema, A.H. van Duijn en mr. S.P. Kloosterboer, advocaten te Amsterdam, en mr. drs. J. Beeksmas en dr. H.A. van Kalker, octrooigemachtigden. De zaak is voor Pfizer inhoudelijk behandeld door mr. Garnitsch-de Boer voornoemd en

mr. P.D. Cappuyns, advocaat te Amsterdam, en R. Raggens en Y. Coetzee, octrooigemachtigden, en voor BioNTech door mr. Blomme voornoemd en mr. A.S. Friedmann en mr. N.C. Rodriguez Arigon, advocaten te Amsterdam.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de beschikking van de voorzieningenrechter van deze rechtbank van 30 september 2022, waarin werd toegestaan om volgens het versneld regime in octrooizaken te procederen;
- de dagvaarding van 4 oktober 2022;
- de akte houdende overlegging producties, tevens houdende akte nadere toelichting van de eis van Moderna van 22 februari 2022, met producties EP01 t/m EP27;
- de conclusie van antwoord en eis in reconventie van gedaagden van 3 mei 2023, met producties GP01 t/m GP92;
- de akte overlegging productie GP93 van gedaagden van 10 mei 2023;
- de akte houdende vermindering van eis van Moderna van 23 mei 2023 (roldatum 24 mei 2023);
- de conclusie van antwoord in reconventie van Moderna van 28 juni 2023, met producties EP28 t/m EP30;
- de akte houdende reactie op hulpverzoeken Moderna van gedaagden van 26 juli 2023, met producties GP94 en GP95;
- de akte houdende overlegging producties van Moderna van 16 augustus 2023, met producties EP31 t/m EP37;
- de akte aanvullende producties van gedaagden van 16 augustus 2023, met producties GP96 t/m GP105;
- de akte houdende overlegging reactieve nadere producties van Moderna van 15 september 2023, met producties EP38 t/m EP49;
- de akte reactieve nadere producties van gedaagden van 15 september 2023, met producties GP106 t/m GP109;
- de e-mail van Moderna van 26 september 2023, mede namens gedaagden, met de partijafsprake dat de proceskosten € 250.000,- bedragen;
- de pleitnotities van Moderna;
- de pleitnotities van gedaagden;
- de pleitnotities van gedaagden inclusief reactie op pleitnotities van Moderna;
- de akte houdende overlegging producties van Moderna van 5 oktober 2023, met productie EP50.

1.2. Op 6 oktober 2023 heeft de mondelinge behandeling plaatsgevonden tijdens een hybride zitting waarbij een deel van de aanwezigen in de zittingszaal aanwezig was en een deel via een videoverbinding (MCU) heeft deelgenomen. Aan de zitting hebben partijen, de advocaten en de octrooigemachtigden deelgenomen. Partijen hebben de gelegenheid gekregen kort te pleiten (zogenoemde *closing arguments*) aan de hand van door hen overgelegde spreekantekeningen en vervolgens zijn door de rechtbank vragen gesteld. Moderna heeft afgezien van repliek.

1.3. Vonnis is bepaald op heden.

2. De feiten

Partijen

2.1. Moderna is een Amerikaans biotechnologiebedrijf dat zich bezig houdt met onderzoek naar en ontwikkeling van geneesmiddelen op basis van mRNA-technologie¹.

2.2. De Pfizer-groep en de BioNTech-groep zijn wereldwijd actieve ondernemingen in de biotechnologische sector. Pfizer en BioNTech SE hebben in 2018 een samenwerkingsovereenkomst gesloten voor onderzoek naar en de ontwikkeling van op mRNA gebaseerde influenza-vaccins. Pfizer Inc. is de moedermaatschappij van de Pfizer-groep. Gedaagden 1 t/m 3 zijn in Nederland gevestigde entiteiten van de Pfizer-groep. BioNTech SE is de moedermaatschappij van de BioNTech-groep en bestuurt onder andere dochteronderneming BioNTech Manufacturing. BioNTech Manufacturing is de houdster van de centrale marktvergunning voor het vaccin Comirnaty (zie hierna).

COVID-19 en vaccins

2.3. Eind 2019 zijn de eerste gevallen van het *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV-2) ontdekt. De ziekte die dit virus veroorzaakt heet *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19). Op 30 januari 2020 verklaarde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) de uitbraak van COVID-19 tot een *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC)². Zowel Moderna als gedaagden hebben een vaccin ontwikkeld om bescherming te bieden tegen SARS-CoV-2.

2.4. Gedaagden produceren en distribueren een vaccin onder de merknaam Comirnaty. Dat maakt gebruik van m1Psi-gemodificeerd mRNA. Dat wil zeggen: mRNA waarbij de standaard U-nucleotide chemisch is gemodificeerd met m1Psi³. Op 21 december 2020 is door de Europese Commissie een voorwaardelijke handelsvergunning voor Comirnaty verleend. Moderna brengt een vaccin op de markt onder de merknaam Spikevax, dat ook gebruik maakt van m1Psi-gemodificeerd mRNA. Voor Spikevax is op 6 januari 2021 een voorwaardelijke handelsvergunning verleend door de Europese Commissie. Voor beide vaccins geldt dat inmiddels een reguliere handelsvergunning is verleend.

2.5. Op 5 mei 2023 heeft de WHO verklaard dat COVID-19 niet langer een PHEIC is.

Het octrooi

2.6. Moderna is houdster van Europees octrooi 3 590 949 B1 (hierna: EP 949 of het octrooi) voor "*Ribonucleic acids containing N1-methyl-pseudouracils and uses thereof*". EP 949 is verleend op 18 mei 2022 voor onder meer Nederland op een op 28 mei 2019 ingediende (afgesplitste) aanvraag, onder inroeping van prioriteit van US 40441310 P van

¹ mRNA staat voor *messenger ribonucleic acid* (boodschapper-ribonucleïnezuur).

² Een PHEIC wordt in artikel 1 van de *International Health Regulations* (2005), derde editie, van de WHO gedefinieerd als: "*an extraordinary event which is determined, as provided in these Regulations: (i) to constitute a public health risk to other States through the international spread of disease and (ii) to potentially require a coordinated international response*;" Dit document is te raadplegen op: <https://www.who.int/health-topics/international-health-regulations>.

³ m1Psi (m1Ψ) staat voor N1-methyl-pseudo-uridine. In dit vonnis zal de term m1Psi aangehouden worden.

1 oktober 2010. EP 949 is een afgesplitste aanvraag van PCT-aanvraag WO 2012/045075 A1 (hierna: WO 075) die op 3 oktober 2011 is ingediend.

2.7. EP 949 kent 7 conclusies: conclusie 1 is een onafhankelijke werkwijzeconclusie waarvan conclusie 2 afhankelijk is; conclusie 3 is een onafhankelijke stof/productconclusie waarvan conclusies 4 t/m 7 afhankelijk zijn. De conclusies luiden in de oorspronkelijke Engelse taal als volgt:

1. A method of synthesizing an mRNA, comprising the steps of:
 - a) providing a complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) that encodes a protein of interest;
 - b) selecting a nucleotide that is known to disrupt binding of a major groove binding partner with a nucleic acid, wherein the nucleotide has decreased binding affinity to the major groove binding partner;
 - c) contacting the provided cDNA and the selected nucleotide with an RNA polymerase under conditions such that the mRNA is synthesized, wherein the nucleotide comprises N1-methyl-pseudouridine, and wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the RNA are replaced with nucleotides comprising N1-methyl-pseudouridine.
2. A method according to claim 1, wherein the major groove binding partner is selected from the group consisting of toll-like receptor (TLR) 3, TLR7, TLR8, retinoic acid-inducible gene I (RIG-I), melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) and laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2).
3. An mRNA wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the mRNA are replaced with nucleotides comprising N1-methyl-pseudouridine.
4. An mRNA according to claim 3, wherein the mRNA is at least 300 nucleotides in length.
5. An mRNA according to any of claims 3 or 4 comprising a polyA tail.
6. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is RIG-I, MDA5 or LGP2.
7. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is TLR3, TLR7 or TLR8.

2.8. De onbestreden Nederlandse vertaling van deze conclusies luidt als volgt:

1. Werkwijze voor het synthetiseren van een mRNA, omvattende de volgende stappen:
 - a) het verschaffen van een complementair deoxyribonucleïnezuur (cDNA) dat een eiwit van belang codeert;
 - b) het selecteren van een nucleotide waarvan bekend is dat het de binding van een hoofdgroefbindingspartner met een nucleïnezuur verstoort, waarbij het nucleotide een verminderde bindingsaffiniteit voor de hoofdgroefbindingspartner heeft;
 - c) het in contact brengen van het geleverde cDNA en het geselecteerde nucleotide met een RNA-polymerase onder zodanige omstandigheden dat het mRNA wordt gesynthetiseerd, waarbij het nucleotide N1-methyl-pseudouridine omvat, en waarbij 100% van de nucleotiden die uracil in het RNA omvatten, worden vervangen door nucleotiden die N1-methyl-pseudouridine omvatten.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, waarbij de hoofdgroefbindingspartner wordt geselecteerd uit de groep bestaande uit Toll-like receptor (TLR) 3, TLR7, TLR8, door retinoïnezuur opwekbaar gen 1 (RIG-1), melanoomdifferentiatie-geassocieerd gen 5 (MDA5) en laboratorium voor genetica en fysiologie 2 (LGP2).
3. mRNA waarbij 100% van de nucleotiden die uracil in het mRNA omvatten, worden vervangen door nucleotiden die N1-methyl-pseudouridine omvatten.

4. mRNA volgens conclusie 3, waarbij het mRNA een lengte heeft van ten minste 300 nucleotiden.
5. mRNA volgens een der conclusies 3 of 4, dat een polyA-staart omvat.
6. mRNA volgens een der conclusies 3-5, waarbij de hoofdgroefbindingspartner RIG-1, MDA5 of LGP2 is.
7. mRNA volgens een der conclusies 3-5, waarbij de hoofdgroefbindingspartner TLR3, TLR7 of TLR8 is.

2.9. In de beschrijving van EP 949 is – voor zover van belang – het hierna volgende opgenomen (waarin m lpsi wordt aangeduid met "Chem 7" en Psi⁴ met "Chem 14"):

[0235] Table 3 indicates the chemical identity of each chemically-distinct modified nucleotide incorporated into a modified mRNA with the given chemistry designation number.

Table 3

Modified Nucleotide	Chemistry #	Modified Nucleotide Combination	Chemistry #
6-aza-cytidine	Chem 1	α -thio-cytidine/5-iodo-uridine	Chem 29
2-thio-cytidine	Chem 2	α -thio-cytidine/N1-methyl-pseudo-uridine	Chem 30
α -thio-cytidine	Chem 3	α -thio-cytidine/ α -thio-uridine	Chem 31
Pseudo-iso-cytidine	Chem 4	α -thio-cytidine/5-methyl-uridine	Chem 32
5-aminoallyl-uridine	Chem 5	α -thio-cytidine/pseudo-uridine	Chem 33
5-iodo-uridine	Chem 6	Pseudo-iso-cytidine/5-iodo-uridine	Chem 34

(continued)

Modified Nucleotide	Chemistry #	Modified Nucleotide Combination	Chemistry #
N1-methyl-pseudouridine	Chem 7	Pseudo-iso-cytidine/N1-methyl-pseudo-uridine	Chem 35
5,6-dihydrouridine	Chem 8	Pseudo-iso-cytidine/ α -thio-uridine	Chem 36
α -thio-uridine	Chem 9	Pseudo-iso-cytidine/5-methyl-uridine	Chem 37
4-thio-uridine	Chem 10	Pseudo-iso-cytidine/Pseudo-uridine	Chem 38
6-aza-uridine	Chem 11	Pyrrolo-cytidine	Chem 39
5-hydroxy-uridine	Chem 12	Pyrrolo-cytidine/5-iodo-uridine	Chem 40
Deoxy-thymidine	Chem 13	Pyrrolo-cytidine/N1-methyl-pseudo-uridine	Chem 41
Pseudo-uridine	Chem 14	Pyrrolo-cytidine/ α -thio-uridine	Chem 42
Inosine	Chem 15	Pyrrolo-cytidine/5-methyl-uridine	Chem 43
α -thio-guanosine	Chem 16	Pyrrolo-cytidine/Pseudo-uridine	Chem 44
8-oxo-guanosine	Chem 17	5-methyl-cytidine/5-iodo-uridine	Chem 45
O6-methyl-guanosine	Chem 18	5-methyl-cytidine/N1-methyl-pseudo-uridine	Chem 46
7-deaza-guanosine	Chem 19	5-methyl-cytidine/ α -thio-uridine	Chem 47
No modification	Chem 20	5-methyl-cytidine/5-methyl-uridine	Chem 48
N1-methyl-adenosine	Chem 21	5-methyl-cytidine/Pseudo-uridine	Chem 49
2-amino-6-Chloro-purine	Chem 22	5-methyl-cytidine	Chem 50
N6-methyl-2-aminopurine	Chem 23	25% Pseudo-iso-cytidine	Chem 51
6-Chloro-purine	Chem 24	25% N1-methyl-pseudo-uridine	Chem 52
N6-methyl-adenosine	Chem 25	25% N1-Methyl-pseudo-uridine/75%-pseudo-uridine	Chem 53
α -thio-adenosine	Chem 26	5-methyl-uridine	Chem 54
8-azido-adenosine	Chem 27	5-iodo-cytidine	Chem 55
7-deaza-adenosine	Chem 28		

⁴ Psi (Ψ) staat voor Pseudouridine. In dit vonnis zal de term Psi aangehouden worden.

2.10. EP 949 bevat onder meer de volgende figuren, waarbij:

- hu-G-CSF (pg/ml) staat voor de mate van productie van een bepaald type eiwit (humaan G-CSF);
- TNF- α (pg/ml) en IFN- β (pg/ml) staan voor de mate van activatie van het aangeboren immuunsysteem (zie 4.6).

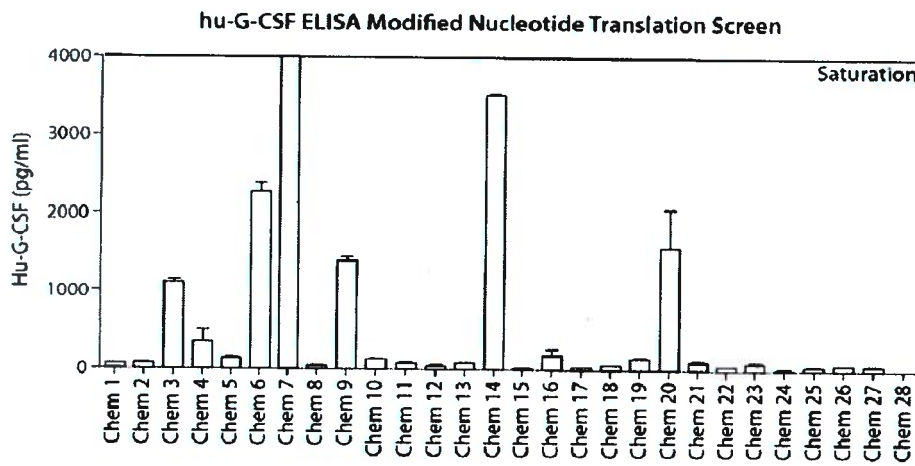


Fig. 2A

Chem 7

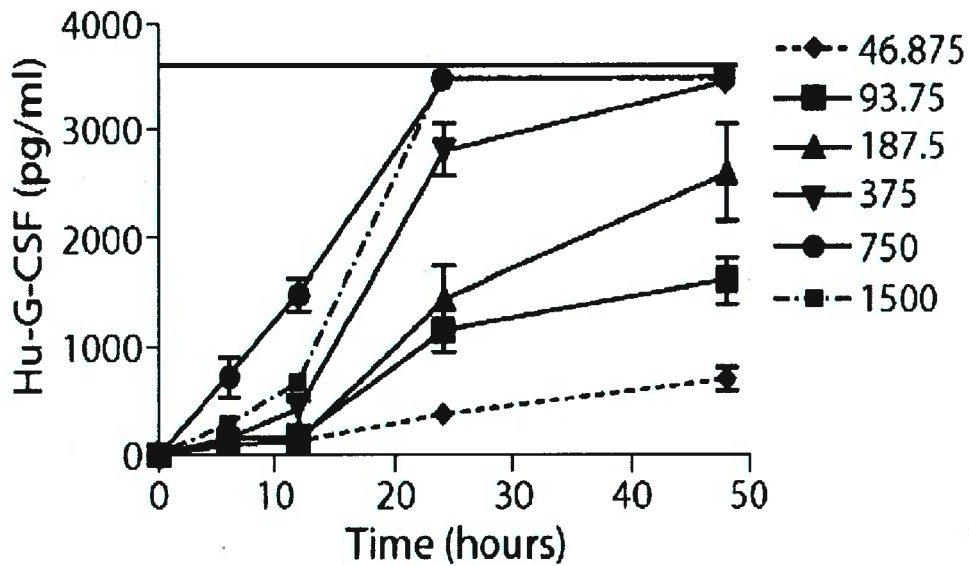


Fig. 3D

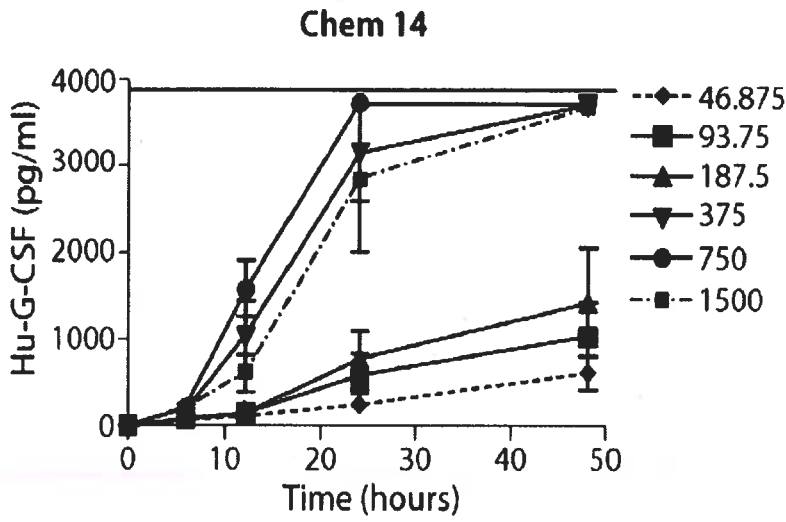


Fig. 3F

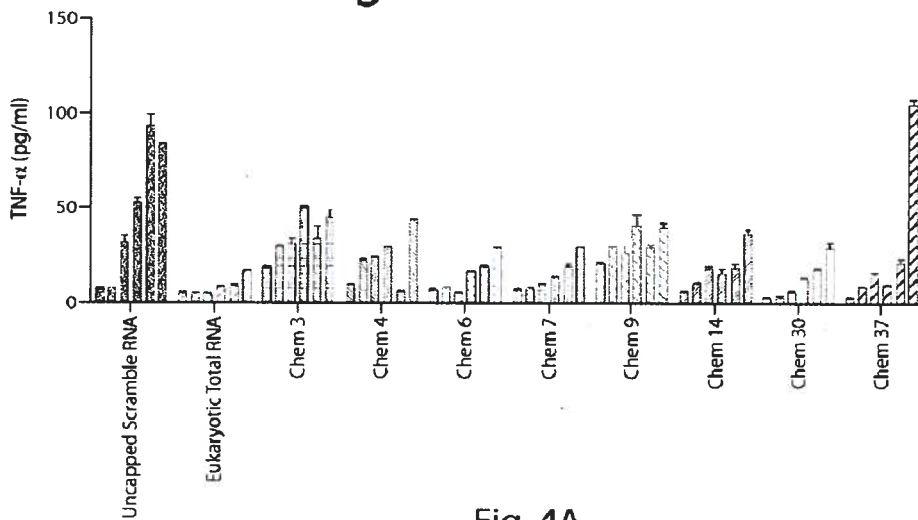


Fig. 4A

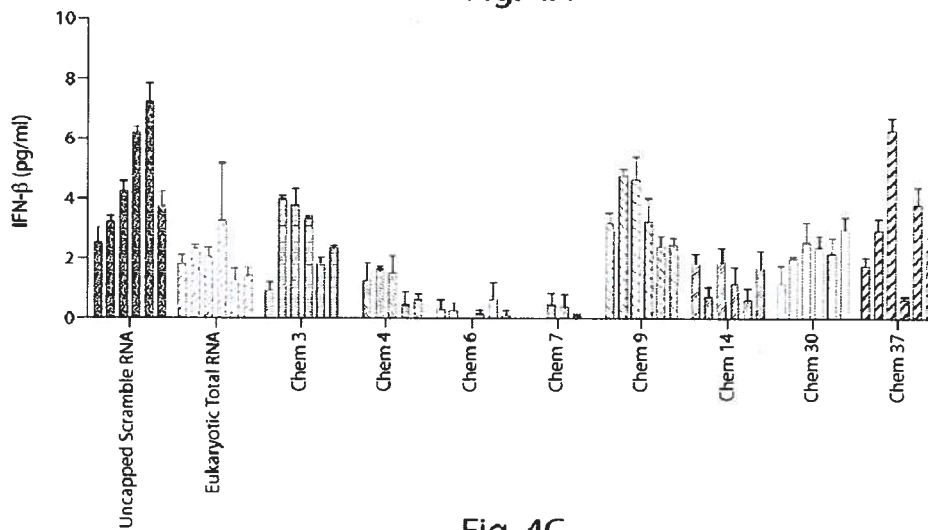


Fig. 4C

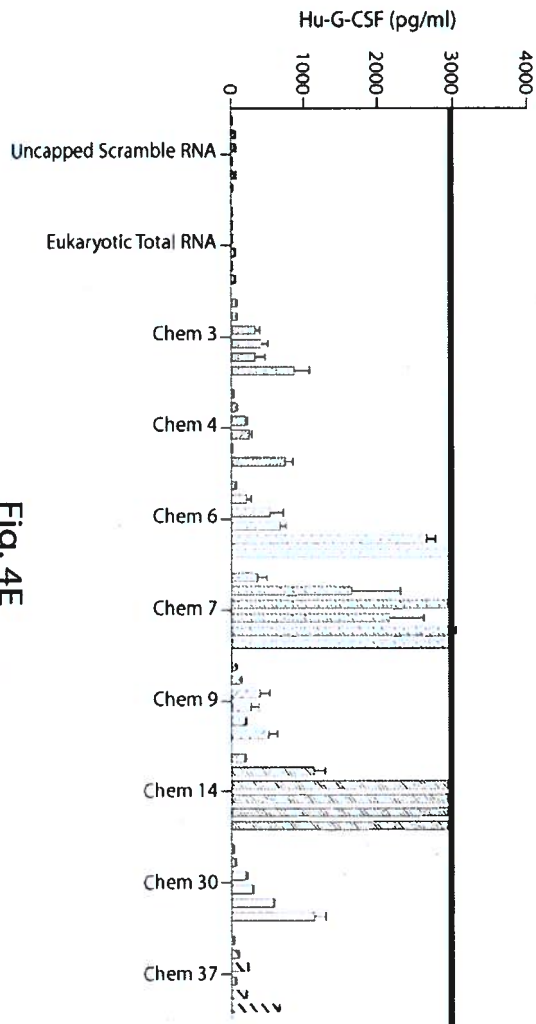


Fig. 4E

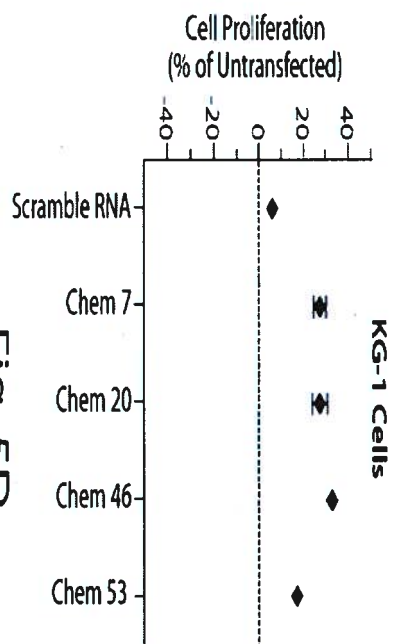


Fig. 5D

Hulpverzoeken

2.11. Moderna beroept zich in deze procedure subsidiair op hulpverzoeken 1 t/m 7. De hulpverzoeken luiden in de Engelse taal als volgt, waarbij in de tekst is aangegeven welke delen zijn toegevoegd (vetgedrukt en onderstreept) en weggehaald (vetgedrukt en doorgestreept) ten opzichte van de conclusies zoals verleend:

2.11.1. Hulpverzoek 1:

- ~~1. A method of synthesizing an mRNA, comprising the steps of:
 - a) ~~providing a complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) that encodes a protein of interest;~~
 - b) ~~selecting a nucleotide that is known to disrupt binding of a major groove binding partner with a nucleic acid, wherein the nucleotide has decreased binding affinity to the major groove binding partner;~~
 - c) ~~contacting the provided cDNA and the selected nucleotide with an RNA polymerase under conditions such that the mRNA is synthesized, wherein the nucleotide comprises N1-methyl-pseudouridine, and wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the RNA are replaced with nucleotides comprising N1-methyl-pseudouridine.~~~~
- ~~2. A method according to claim 1, wherein the major groove binding partner is selected from the group consisting of toll-like receptor (TLR) 3, TLR7, TLR8, retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-I), melanoma differentiation associated gene 5 (MDA5) and laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2).~~
- ~~3. 1. An mRNA wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the mRNA are replaced with nucleotides comprising N1-methyl-pseudouridine, for use as a medicament.~~
- ~~4. 2. An mRNA for use according to claim ~~3~~1, wherein the mRNA is at least 300 nucleotides in length.~~
- ~~5. 3. An mRNA for use according to any of claims ~~3~~1 or ~~4~~2 comprising a polyA tail.~~
- ~~6. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is RIG-I, MDA5 or LGP2.~~
- ~~7. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is TLR3, TLR7 or TLR8.~~

2.11.2. Hulpverzoek 2:

1. A method of synthesizing an mRNA, comprising the steps of:
 - d) providing a complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) that encodes a protein of interest;
 - e) selecting a nucleotide that is known to disrupt binding of a major groove binding partner with a nucleic acid, wherein the nucleotide has decreased binding affinity to the major groove binding partner;
 - f) contacting the provided cDNA and the selected nucleotide with an RNA polymerase under conditions such that the mRNA is synthesized, wherein the nucleotide comprises N1-methyl-pseudouridine, and wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the RNA are replaced with nucleotides comprising N1-methyl-pseudouridine,
and
wherein the mRNA contains only said one nucleoside modification N1-methyl-pseudouridine, and not more, different nucleoside modifications.
2. A method according to claim 1, wherein the major groove binding partner is selected from the group consisting of toll-like receptor (TLR) 3, TLR7, TLR8, retinoic acid-inducible gene

- I (RIG-I), melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) and laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2).
3. An mRNA wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the mRNA are replaced with nucleotides comprising N1-methyl-pseudouridine **and wherein the mRNA contains only said one nucleoside modification N1-methyl-pseudouridine, and not more, different nucleoside modifications.**
 4. An mRNA according to claim 3, wherein the mRNA is at least 300 nucleotides in length.
 5. An mRNA according to any of claims 3 or 4 comprising a polyA tail.
 6. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is RIG-I, MDA5 or LGP2.
 7. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is TLR3, TLR7 or TLR8.

2.11.3. Hulpverzoek 3:

1. A method of synthesizing an mRNA, comprising the steps of:
 - a) providing a complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) that encodes a protein of interest;
 - b) selecting a nucleotide that is known to disrupt binding of a major groove binding partner with a nucleic acid, wherein the nucleotide has decreased binding affinity to the major groove binding partner;
 - c) contacting the provided cDNA and the selected nucleotide with an RNA polymerase under conditions such that the mRNA is synthesized, wherein the nucleotide ~~comprises consisting of~~ N1-methyl-pseudouridine **phosphate**, and wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the RNA are replaced with nucleotides **comprising consisting of** N1-methyl-pseudouridine **phosphate**.
2. A method according to claim 1, wherein the major groove binding partner is selected from the group consisting of toll-like receptor (TLR) 3, TLR7, TLR8, retinoic acid-inducible gene I (RIG-I), melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) and laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2).
3. An mRNA wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the mRNA are replaced with nucleotides **comprising consisting of** N1-methyl-pseudouridine **phosphate**.
4. An mRNA according to claim 3, wherein the mRNA is at least 300 nucleotides in length.
5. An mRNA according to any of claims 3 or 4 comprising a polyA tail.
6. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is RIG-I, MDA5 or LGP2.
7. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is TLR3, TLR7 or TLR8.

2.11.4. Hulpverzoek 4:

- ~~1. A method of synthesizing an mRNA, comprising the steps of:
 - a) providing a complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) that encodes a protein of interest;
 - b) selecting a nucleotide that is known to disrupt binding of a major groove binding partner with a nucleic acid, wherein the nucleotide has decreased binding affinity to the major groove binding partner;
 - e) contacting the provided cDNA and the selected nucleotide with an RNA polymerase under conditions such that the mRNA is synthesized, wherein the nucleotide comprises N1-methyl-pseudouridine, and wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the RNA are replaced with nucleotides comprising N1-methyl-pseudouridine.~~
- ~~2. A method according to claim 1, wherein the major groove binding partner is selected from the group consisting of toll-like receptor (TLR) 3, TLR7, TLR8, retinoic acid-~~

~~inducible gene 1 (RIG-1), melanoma differentiation associated gene 5 (MDA5) and laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2).~~

- ~~3-1. An mRNA wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the mRNA are replaced with nucleotides comprising N1-methyl-pseudouridine, and wherein the mRNA contains only said one nucleoside modification N1-methyl-pseudouridine, and not more, different nucleoside modifications, for use as a medicament.~~
- ~~4-2. An mRNA for use according to claim 31, wherein the mRNA is at least 300 nucleotides in length.~~
- ~~5-3. An mRNA according to any of claims 31 or 42 comprising a polyA tail.~~
- ~~6. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is RIG-1, MDA5 or LGP2.~~
- ~~7. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is TLR3, TLR7 or TLR8.~~

2.11.5. Hulpverzoek 5:

1. A method of synthesizing an mRNA, comprising the steps of:
 - a) providing a complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) that encodes a protein of interest;
 - b) selecting a nucleotide that is known to disrupt binding of a major groove binding partner with a nucleic acid, wherein the nucleotide has decreased binding affinity to the major groove binding partner;
 - c) contacting the provided cDNA and the selected nucleotide with an RNA polymerase under conditions such that the mRNA is synthesized, wherein the nucleotide comprises N1-methyl-pseudouridine, and wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the RNA are replaced with nucleotides comprising N1-methyl-pseudouridine.
2. A method according to claim 1, wherein the major groove binding partner is selected from the group consisting of toll-like receptor (TLR) 3, TLR7, TLR8, retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-1), melanoma differentiation associated gene 5 (MDA5) and laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2).
- 3-1. An mRNA wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the mRNA are replaced with nucleotides ~~comprising~~consisting of N1-methyl-pseudouridine phosphate, for use as a medicament.
- 4-2. An mRNA for use according to claim 31, wherein the mRNA is at least 300 nucleotides in length.
- 5-3. An mRNA for use according to any of claims 31 or 42 comprising a polyA tail.
6. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is RIG-1, MDA5 or LGP2.
7. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is TLR3, TLR7 or TLR8.

2.11.6. Hulpverzoek 6:

1. A method of synthesizing an mRNA, comprising the steps of:
 - a) providing a complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) that encodes a protein of interest;
 - b) selecting a nucleotide that is known to disrupt binding of a major groove binding partner with a nucleic acid, wherein the nucleotide has decreased binding affinity to the major groove binding partner;
 - c) contacting the provided cDNA and the selected nucleotide with an RNA polymerase under conditions such that the mRNA is synthesized, wherein the nucleotide ~~comprises~~consists of N1-methyl-pseudouridine phospahte, and

wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the RNA are replaced with nucleotides comprising consisting of N1-methyl-pseudouridine phosphate, and wherein the mRNA contains only said one nucleoside modification N1-methyl-pseudouridine, and not more, different nucleoside modifications.

2. A method according to claim 1, wherein the major groove binding partner is selected from the group consisting of toll-like receptor (TLR) 3, TLR7, TLR8, retinoic acid-inducible gene I (RIG-I), melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) and laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2).
3. An mRNA wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the mRNA are replaced with nucleotides comprising consisting of N1-methyl-pseudouridine phosphate, and wherein mRNA contains only said one nucleoside modification N1-methyl-pseudouridine, and not more, different nucleoside modifications.
4. An mRNA according to claim 3, wherein the mRNA is at least 300 nucleotides in length.
5. An mRNA according to any of claims 3 or 4 comprising a polyA tail.
6. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is RIG-I, MDA5 or LGP2.
7. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is TLR3, TLR7 or TLR8.

2.11.7. Hulpverzoek 7:

- ~~1. A method of synthesizing an mRNA, comprising the steps of:
 - a) providing a complementary deoxyribonucleic acid (cDNA) that encodes a protein of interest;
 - b) selecting a nucleotide that is known to disrupt binding of a major groove binding partner with a nucleic acid, wherein the nucleotide has decreased binding affinity to the major groove binding partner;
 - c) contacting the provided cDNA and the selected nucleotide with an RNA polymerase under conditions such that the mRNA is synthesized, wherein the nucleotide comprises N1-methyl-pseudouridine, and wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the RNA are replaced with nucleotides comprising N1-methyl-pseudouridine.~~
- ~~2. A method according to claim 1, wherein the major groove binding partner is selected from the group consisting of toll-like receptor (TLR) 3, TLR7, TLR8, retinoic acid-inducible gene I (RIG-I), melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) and laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2).~~
- ~~3. 1. An mRNA for use as a medicament, wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the mRNA are replaced with nucleotides comprising consisting of N1-methyl-pseudouridine phosphate, and wherein mRNA contains only said one nucleoside modification N1-methyl-pseudouridine, and not more, different nucleoside modifications.~~
- ~~4. 2. An mRNA for use according to claim ~~3~~1, wherein the mRNA is at least 300 nucleotides in length.~~
- ~~5. 3. An mRNA for use according to any of claims ~~3~~1 or ~~4~~2 comprising a polyA tail.~~
- ~~8. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is RIG-I, MDA5 or LGP2.~~
- ~~9. An mRNA according to any of claims 3-5, wherein the major groove binding partner is TLR3, TLR7 or TLR8.~~

Stand van de techniek

2.12. Tot de stand van de techniek voor EP 949 behoort onder meer de octrooiaanvraag WO 2007/024708 A2 (hierna: WO 708), voor “*RNA containing modified nucleosides and methods of use thereof*”, verleend op 1 maart 2007 op een aanvraag van 21 augustus 2006,

onder inroeping van prioriteit van US 60/710,164 van 23 augustus 2005. De aanvraag is ingediend door *The University of Pennsylvania* en als uitvinders zijn vermeld: mevr. K. Karikó en dhr. D. Weissman⁵.

2.12.1. WO 708 bevat – voor zover hier relevant – de volgende beschrijving (sic):

[003] This invention provides RNA, oligoribonucleotide, and polyribonucleotide molecules comprising pseudouridine or a modified nucleoside (...)

(...)

[0056] "Pseudouridine" refers, in another embodiment, to m¹acp³Ψ (1-methyl-3-(3-amino-3-carboxypropyl) / pMtffmMhe. In another embodiment, the term refers to m¹Ψ (1-methylpseudouridine). In another embodiment, the term refers to Ψm (2'-O-methylpseudouridine). In another embodiment, the term refers to m⁵D (5-methyldihydrouridine). In another embodiment, the term refers to m³Ψ (3-methylpseudouridine). In another embodiment, the term refers to a pseudouridine moiety that is not further modified. In another embodiment, the term refers to a monophosphate, diphosphate, or triphosphate of any of the above pseudouridines. In another embodiment, the term refers to any other pseudouridine known in the art. Each possibility represents a separate embodiment of the present invention.

(...)

[0069] In another embodiment, the modified nucleoside of methods and compositions of the present invention is m⁵C (5-methylcytidine). In another embodiment, the modified nucleoside is ni⁵U (5-methyluridine). In another embodiment, the modified nucleoside is m⁶A (N⁶-methyladenosine). In another embodiment, the modified nucleoside is S²U (2-thiouridine). In another embodiment, the modified nucleoside is Ψ (pseudouridine). In another embodiment, the modified nucleoside is Um (2'-O-methyluridine).

(...)

[0072] In another embodiment, between 0.1% and 100% of the residues in the RNA, oligoribonucleotide, or polyribonucleotide molecule of methods and compositions of the present invention are modified (e.g. either by the presence of pseudouridine or a modified nucleoside base). (...)

[0074] In another embodiment, 0.1% of the residues of a given nucleotide (uridine, cytidine, guanosine, or adenine) are modified. In another embodiment, the fraction of the nucleotide is 0.2%. In another embodiment, the fraction is 0.3%. In another embodiment, the fraction is 0.4%. In another embodiment, the fraction is 0.5%. In another embodiment, the fraction is 0.6%. In another embodiment, the fraction is 0.8%. In another embodiment, the fraction is 1%. In another embodiment, the fraction is 1.5%. In another embodiment, the fraction is 2%. In another embodiment, the fraction is 2.5%. In another embodiment, the fraction is 3%. In another embodiment, the fraction is 4%. In another embodiment, the fraction is 5%. In another embodiment, the fraction is 6%. In another embodiment, the fraction is 8%. In another embodiment, the fraction is 10%. In another embodiment, the fraction is 12%. In another embodiment, the fraction is 14%. In another embodiment, the fraction is 16%. In another embodiment, the fraction is 18%. In another embodiment, the fraction is 20%. In another embodiment, the fraction is 25%. In another embodiment, the fraction is 30%. In another embodiment, the fraction is 35%. In another embodiment, the fraction is 40%. In another embodiment, the fraction is 45%. In another embodiment, the fraction is 50%. In another embodiment, the fraction is 60%. In another embodiment, the fraction is 70%. In another embodiment, the fraction is 80%. In another embodiment, the fraction is 90%. In another embodiment, the fraction is 100%.

(...)

⁵ Vlak voor de mondelinge behandeling werd op 2 oktober 2023 bekend dat aan Karikó en Weissman de Nobelprijs "*Physiology or Medicine*" wordt toegekend "*for their discoveries concerning nucleoside base modifications that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19*". Zie het persbericht op <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2023/press-release/>.

[00100] A variety of disorders may be treated by employing methods of the present invention including, *inter alia*, monogenic disorders, infectious diseases, acquired disorders, cancer, and the like. Exemplary monogenic disorders include ADA deficiency, cystic fibrosis, familial-hypercholesterolemia, hemophilia, chronic ganulomatous disease, Duchenne muscular dystrophy, Fanconi anemia, sickle-cell anemia, Gaucher's disease, Hunter syndrome, X-linked SCID, and the like. In another embodiment, the disorder treated involves one of the proteins listed below. Each possibility represents a separate embodiment of the present invention.

(...)

EXAMPLE 2: IN VITRO SYNTHESIS OF RNA MOLECULES WITH MODIFIED NUCLEOSIDES

MATERIALS AND EXPERIMENTAL METHODS

In vitro-transcribed RNA

(...)

[00193] To obtain modified RNA, the transcription reaction was assembled with the replacement of one (or two) of the basic NTPs with the corresponding triphosphate-derivative(s) of the modified nucleotide 5-methylcytidine, 5-methyluridine, 2-thiouridine, N⁶-methyladenosine or pseudouridine (TriLink, San Diego, CA). In each transcription reaction, all 4 nucleotides or their derivatives were present at 7.5 millimolar (mM) concentration. In selected experiments, as indicated, 6 mM m7GpppG cap analog (New England BioLabs, Beverly, MA) was also included to obtain capped RNA. ORN5 and ORN6 were generated using DNA oligodeoxynucleotide templates and T7 RNAP (Silencer® siRNA construction kit, Ambion).

RESULTS

[00194] To further test the effect of nucleoside modifications on immunogenicity, an *in vitro* system was developed for producing RNA molecules with pseudouridine or modified nucleosides. *In vitro* transcription reactions were performed in which 1 or 2 of the 4 nucleotide triphosphates (NTP) were substituted with a corresponding nucleoside-modified NTP. Several sets of RNA with different primary sequences ranging in length between 0.7-1 .9 kb, and containing either none, 1 or 2 types of modified nucleosides were transcribed. Modified RNAs were indistinguishable from their non-modified counterparts in their mobility in denaturing gel electrophoresis, showing that they were intact and otherwise unmodified (Figure 2A). This procedure worked efficiently with any of T7, SP6, and T3 phage polymerases, and therefore is generalizable to a wide variety of RNA polymerases.

[00195] These findings provide a novel *in vitro* system for production of RNA molecules with modified nucleosides.

EXAMPLE 3: IN VITRO-TRANSCRIBED RNA STIMULATES HUMAN TLR3. AND NUCLEOSIDE MODIFICATIONS REDUCE THE IMMUNOGENICITY OF RNA

MATERIALS AND EXPERIMENTAL METHODS

[00196] Parental 293, 293-hTLR7 and 293-hTLR8 cells, all expressing TLR3-specific siRNA, and 293- hTLR9, TLR3-293 were seeded into 96-well plates (5×10^4 cells/well) and cultured without antibiotics. On the subsequent day, the cells were exposed to R-848 or RNA complexed to Lipofectin® (Invitrogen) as described (Kariko et al, 1998, *ibid*). RNA was removed after one hour (h), and cells were further incubated in complete medium for 7 h. Supernatants were collected for IL-8 measurement.

RESULTS

[00197] To determine whether modification of nucleosides influences the RNA-mediated activation of TLRs, human embryonic kidney 293 cells were stably transformed to express human TLR3. The

cell lines were treated with Lipofectin®-complexed RNA, and TLR activation was monitored as indicated by interleukin (IL)-8 release. Several different RNA molecules were tested. Unmodified, *in vitro*-transcribed RNA elicited a high level of IL-8 secretion. RNA containing m6A or s2U nucleoside modifications, but contrast, did not induce detectable IL-8 secretion (Figure 2B). The other nucleoside modifications tested (i.e. m5C, m5U, Ψ, and m5C/Ψ) had a smaller suppressive effect on TLR3 stimulation (Figure 2B). "Ψ" refers to pseudouridine.

[00198] Thus, nucleoside modifications such as m⁶A s²U, m⁵C, m⁵U, Ψ, reduce the immunogenicity of RNA as mediated by TLR3 signaling.

EXAMPLE 4: IN VITRO-TRANSCRIBED RNA STIMULATES HUMAN TLR7 AND TLR8, AND NUCLEOSIDE MODIFICATIONS REDUCE THE IMMUNOGENICITY OF RNA

[00199] To test the possibility that 293 express endogenous TLR3 that interfere with assessing effects of RNA on specific TLR receptors, expression of endogenous TLR3 was eliminated from the 293-TLR8 cell line by stably transfecting the cells with a plasmid expressing TLR3-specific short hairpin (sh)RNA (also known as siRNA). This cell line was used for further study, since it did not respond to poly(I):(C), LPS, and CpG-containing oligodeoxynucleotides (ODNs), indicating the absence of TLR3, TLR4 and TLR9, but did respond to R-848, the cognate ligand of human TLR8 (Figure 2B). When the 293-hTLR8 cells expressing TLR3-targeted shRNA (293-hTLR8 shRNA-TLR3 cells) were transfected with *in vitro*-transcribed RNA, they secreted large amounts of IL-8. By contrast, RNA containing most of the nucleoside modifications (m⁵C, m⁵U, Ψ, and m⁵C/Ψ, s²U) eliminated stimulation (no more IL-8 production than the negative control, i.e. empty vector). m6A modification had a variable effect, in some cases eliminating and in other cases reducing IL-8 release (Figure 2B).

[00200] The results of this Example and the previous Example show that (a) RNA with natural phosphodiester inter-nucleotide linkages (e.g. *in vitro*-transcribed RNA) stimulates human TLR3, TLR7 and TLR8; and (b) nucleoside modifications such as m6A, m5C, m5U, s2U and Ψ, alone and in combination, reduce the immunogenicity of RNA as mediated by TLR3, TLR7 and TLR8 signaling. In addition, these results provide a novel system for studying signaling by specific TLR receptors.

EXAMPLE 5:NUCLEOSIDE MODIFICATIONS REDUCE THE IMMUNOGENICITY OF RNA AS MEDIATED BY TLR7 AND TLR8 SIGNALING

[00201] The next set of experiments tested the ability of RNA isolated from natural sources to stimulate TLR3, TLR7 and TLR8. RNA from different mammalian species were transfected into the TLR3, TLR7 and TLR8-expressing 293 cell lines described in the previous Example. None of the mammalian RNA samples induced IL-8 secretion above the level of the negative control. By contrast, bacterial total RNA obtained from two different *E. coli* sources induced robust IL-8 secretion in cells transfected with TLR3, TLR7 and TLR8, but not TLR9 (Figure 2C). Neither LPS nor unmethylated DNA (CpG ODN) (the potential contaminants in bacterial RNA isolates) activated the tested TLR3, TLR7 or TLR8. Mitochondrial RNA isolated from human platelets stimulated human TLR8, but not TLR3 or TLR7.

[00202] These results demonstrate that unmodified *in vitro*-transcribed and bacterial RNA are activators of TLR3, TLR7 and TLR8, and mitochondrial RNA stimulates TLR8. In addition, these results confirm the finding that nucleoside modification of RNA decreases its ability to stimulate TLR3, TLR7 and TLR8.
(...)

EXAMPLE 7: SUPPRESSION OF RNA-MEDIATED IMMUNE STIMULATION IS PROPORTIONAL TO THE NUMBER OF MODIFIED NUCLEOSIDES PRESENT IN RNA

MATERIALS AND EXPERIMENTAL METHODS

(...)

RESULTS

[00212] Most of the nucleoside-modified RNA utilized thus far contained one type of modification occurring in approximately 25% of the total nucleotides in the RNA (e.g. all the uridine bases). To define the minimal frequency of particular modified nucleosides that is sufficient to reduce immunogenicity under the conditions utilized herein, RNA molecules with limited numbers of modified nucleosides were generated. In the first set of experiments, RNA was transcribed *in vitro* in the presence of varying ratios of m6A, Ψ or m5C to their corresponding unmodified NTPs. The amount of incorporation of modified nucleoside phosphates into RNA was expected to be proportional to the ratio contained in the transcription reaction, since RNA yields obtained with T7 RNAP showed the enzyme utilizes NTPs of m6A, Ψ or m5C almost as efficiently as the basic NTPs. To confirm this expectation, RNA transcribed in the presence of UTP: Ψ in a 50:50 ratio was digested and found to contain UMP and Ψ in a nearly 50:50 ratio (Figure 5A).

[00213] RNA molecules with increasing modified nucleoside content were transfected into MDCC, and TNF- α secretion was assessed. Each modification (m6A, Ψ and m5C) inhibited TNF- α secretion proportionally to the fraction of modified bases. Even the smallest amounts of modified bases tested (0.2-0.4%, corresponding to 3-6 modified nucleosides per 1571 nt molecule), was sufficient to measurably inhibit cytokine secretion (Figure 5B). RNA with of 1.7-3.2% modified nucleoside levels (14-29 modifications per molecule) exhibited a 50% reduction in induction of TNF- α expression. In TLR-expressing 293 cells, a higher percentage (2.5%) of modified nucleoside content was required to inhibit RNA-mediated signaling events.

[00214] Thus, pseudouridine and modified nucleosides reduce the immunogenicity of RNA molecules, even when present as a small fraction of the residues.

[00215] In additional experiments, 21-mer oligoribonucleotides (ORN) with phosphodiester internucleotide linkages were synthesized wherein modified nucleosides (m5C, Ψ or 2'-O-methyl-U [Um]) were substituted in a particular position (Figure 6A). While the unmodified ORN induced TNF- α secretion, this effect was abolished by the presence of a single nucleoside modification (Figure 6B). Similar results were obtained with TLR-7 and TLR-8-transformed 293 cells expressing TLR3-targeted siRNA.

[00216] The above results were confirmed by measuring TNF- α mRNA levels in MDCC by Northern blot assay, using both the above 21-mer ORN (ORN1) and 31-mer *in vitro*-synthesized transcripts (ORN5 and ORN6). To amplify the signal, cycloheximide, which blocks degradation of selected mRNAs, was added to some samples, as indicated in the Figure. The unmodified ODN increased TNF- α mRNA levels, while ORNs containing a single modified nucleoside were significantly less stimulatory; ORN2-Um exhibited the greatest decrease TNF- α production (Figure 6C).

[00217] Similar results were observed in mouse macrophage-like RAW cells and in human DC.

[00218] In summary, each of the modifications tested (m6A, m5C, m5U, s2U, Ψ and 2'-O-methyl) suppressed RNA-mediated immune stimulation, even when present as a small fraction of the residues. Further suppression was observed when the proportion of modified nucleosides was increased.

(...)

EXAMPLE 31: TESTING THE EFFECT OF ADDITIONAL NUCLEOSIDE MODIFICATIONS ON RNA IMMUNOGENICITY AND EFFICIENCY OF TRANSLATION

[00290] Additional nucleoside modifications are introduced into *in vitro*-transcribed RNA, using the methods described above in Examples 2 and 7, and their effects on immunogenicity translation efficiency are tested as described in Examples 1-8 and 9-15, respectively. Certain additional

modifications are found to decrease immunogenicity and enhance translation. These modifications are additional embodiments of methods and compositions of the present invention.

[00291] Modifications tested include, e.g.:

m¹A; m²A; Am; m s²m⁶A; i⁶A; m s²i⁶A; io⁶A; m s²io⁶A; g⁶A; t⁶A; m s²t⁶A; m⁶t⁶A; hn⁶A; m s²hn⁶A;
 Ar(p); l; H¹l; H¹lm; m³C; Cm; S²C; ac⁴C; f⁵C; m⁵Cm; ac⁴Cm; k²C; ln¹G; m²G; m⁷G; Gm; m²₂G;
 m²Gm; m²₂Gm; Gr(p); yW; o₂yW; OHyW; OHyW-¹; imG; mimG; Q; oQ; galQ; manQ; preQ₀; preQj;
 G⁺; D; m⁵Um; m¹Ψ; Ψm; S¹U; mVU; S¹Um; acp³U; ho⁵U; m o⁵U; emo⁵U; memo⁵U; chm⁵U; mchm⁵U;
 mem⁵U; Hicm⁵Um; mcmVU; nmVU; mnm⁵U; mnm⁵s²U; mnm⁵se²U; ncm⁵U; ncm⁵Um; emnm⁵U;
 emnm⁵Um; emnm⁵s²U; m⁶₂A; lm; m⁴C; m⁴Cm; hm⁵C; m³U; m¹acp³Ψ; cm⁵U; m⁶Am; m⁶₂Am; m²⁷G;
 m²²⁷G; m³Um; m⁵D; m³Ψ; f⁵Cm; H¹Gm; Da¹Am; Tm⁵U; W⁵s²U; imG-14; imG2; and ac⁶A.

2.13. Bij de publicatie horen onder meer de volgende figuren:

Figuur 2B:

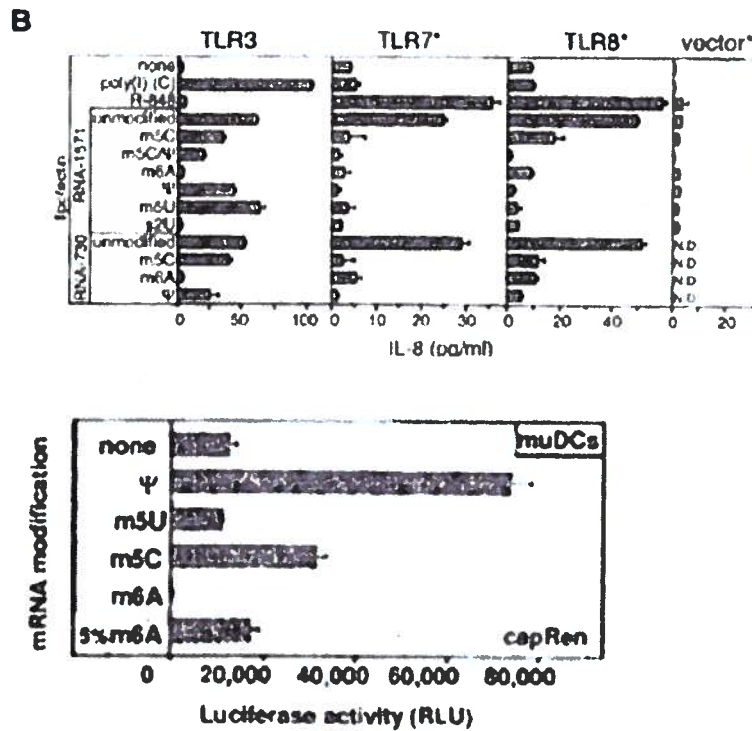


Figure 10B

Patent pledge

2.14. Op 8 oktober 2020 heeft Moderna op haar website⁶ de volgende tekst geplaatst (hierna: de *Patent Pledge*):

“Statement by Moderna on Intellectual Property Matters during the COVID-19-pandemic

October 8, 2020

Moderna is a pioneer in the development of messenger RNA (mRNA) vaccines and therapeutics. From its inception in 2010, Moderna saw the potential of this new class of medicines to make a significant difference in patients’ lives. With the support of our investors we have invested billions of dollars into research and development to make mRNA medicines a reality. One of the exciting discoveries advanced by Moderna was the combination of mRNA and lipid nanoparticles (LNPs) to make vaccines, and the demonstration of this potential in human clinical trials for eleven different infectious disease vaccines since 2015. Those discoveries and the expertise we developed have uniquely positioned Moderna to respond to the COVID-19 pandemic quickly. Information on our work toward a COVID-19 vaccine can be found [here](#).

As a company committed to innovation, Moderna recognizes that intellectual property rights play an important role in encouraging investment in research. Our portfolio of intellectual property is an important asset that will protect and enhance our ability to continue to invest in innovative medicines. A summary of our intellectual property can be found [here](#). A selection of representative issued US patents relevant to our mRNA-1273 vaccine against COVID-19 is available [here](#).

Beyond Moderna’s vaccine, there are other COVID-19 vaccines in development that may use Moderna-patented technologies. We feel a special obligation under the current circumstances to use our resources to bring this pandemic to an end as quickly as possible. Accordingly, while the pandemic continues, Moderna will not enforce our COVID-19 related patents against those making vaccines intended to combat the pandemic. Further, to eliminate any perceived IP barriers to vaccine development during the pandemic period, upon request we are also willing to license our intellectual property for COVID-19 vaccines to others for the post pandemic period.

Moderna is proud that its mRNA technology is poised to be used to help end the current pandemic.

(...)”

2.15. Op 7 maart 2022 heeft Moderna op haar website⁷ de volgende tekst geplaatst (hierna: de *Updated Patent Pledge*):

“Moderna’s Updated Patent Pledge

March 7, 2022

⁶ <https://investors.modernatx.com/Statements--Perspectives/Statements--Perspectives-Details/2020/Statement-by-Moderna-on-Intellectual-Property-Matters-during-the-COVID-19-Pandemic/default.aspx>

⁷ <https://investors.modernatx.com/Statements--Perspectives/Statements--Perspectives-Details/2022/Modernas-Updated-Patent-Pledge/default.aspx>

Moderna is pioneering the development of messenger RNA (mRNA) vaccines and therapeutics. From Moderna's inception in 2010, we saw the potential of this new class of medicines to make a significant difference in patients' lives. Since its founding, Moderna has invested billions of dollars into research and development to make mRNA medicines a reality. When the COVID-19 pandemic struck, Moderna was an R&D-focused company with many medicines in various stages of preclinical and clinical development. Based on our experience, we believed our mRNA technology could make a difference in combatting the pandemic. Since 2020, we have mobilized our existing mRNA platform to develop, test and manufacture more than 825 million doses of an authorized, safe and effective COVID-19 vaccine, approximately 25% of which have been delivered to low- and middle-income countries.

As the pandemic surged in October 2020, we voluntarily committed that, "while the pandemic continues, Moderna will not enforce our COVID-19 related patents against those making vaccines intended to combat the pandemic." At that time, as a biotech company still working to develop its first commercial products, we understood that our portfolio of intellectual property was – and still is – an important asset¹ that allowed us to attract investment. Such private investment made our mRNA technology possible. Further, that very intellectual property and associated rights protect and enhance our ability to continue to develop innovative medicines. Nevertheless, we felt and continue to believe that we have a special obligation to remove any perceived impediments created by our intellectual property rights so that the world could be vaccinated during the pandemic. That is why we have also licensed our patents to several manufacturing partners and raised more than \$1.9 billion in private capital to scale up our manufacturing capacity so that we can now make billions of doses of our vaccine each year.

To underscore our commitment to low-and middle-income countries, Moderna is now updating our patent pledge to never enforce our patents for COVID-19 vaccines against companies manufacturing in or for the 92 low- and middle-income countries in the Gavi COVAX Advance Market Commitment (AMC), provided that the manufactured vaccines are solely for use in the AMC 92 countries.

This commitment builds on Moderna's efforts to ensure equitable access across the world, including through our agreement with COVAX to provide up to 650 million doses of our vaccine through 2022 to low- and middle-income countries at our lowest-tiered price, with tens of millions of additional doses committed directly to the African Union. Moderna has also announced plans to establish a state-of-the-art mRNA manufacturing facility in Kenya, investing up to \$500 million to produce up to 500 million doses each year for the African continent.

In non-AMC 92 countries, vaccine supply is no longer a barrier to access. In these countries, the Company expects those using Moderna-patented technologies will respect the Company's intellectual property. Moderna remains willing to license its technology for COVID-19 vaccines to manufacturers in these countries on commercially reasonable terms. Doing so enables Moderna to continue to invest in research to develop new vaccines, prepare for the next pandemic, and meet other pressing areas of unmet medical need.

Moderna is proud of what our team of more than 3,000 employees has accomplished since the pandemic began, and every single one of us is dedicated to increasing supply of our vaccine and combatting COVID-19 globally.

¹ A summary of our intellectual property can be found here. A selection of representative issued U.S. patents relevant to our mRNA-1273 vaccine against COVID-19 is available here.
(...)"

3. Het geschil

in conventie

3.1. Moderna vordert, samengevat en na vermindering van eis, zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad:

1. een verklaring voor recht dat gedaagden onrechtmatig handelen, in het bijzonder door in Nederland inbreuk te maken op het Nederlandse deel van EP 949 (al dan niet volgens de hulpverzoeken), door het vervaardigen, in het verkeer brengen, doorverkopen, leveren of anderszins verhandelen van inbreukmakende producten, waaronder Comirnaty, dan wel door Comirnaty voor derden aan te bieden, in te voeren of in voorraad te hebben, dan wel door te profiteren van dergelijke onrechtmatige handelingen;
2. opgave van de winst die gedaagden hebben behaald als gevolg van de onrechtmatige en inbreukmakende handelingen als bedoeld in sub 1;
3. een dwangsom van € 50.000,- voor ieder(e) dag(deel) dat gedaagden het onder 2 gevorderde overtreden;
4. vergoeding aan Moderna van de door de Moderna-groep (Moderna, Moderna Switzerland GmbH en Moderna Biotech Spain, S.L) geleden en nog te lijden schade als gevolg van de inbreuk en/of onrechtmatige handelingen als bedoeld in sub 1 en afdracht van de winst die gedaagden hebben gemaakt en nog zullen maken door de inbreuk en/of onrechtmatige handelingen als bedoeld in sub 1, in alle gevallen nader op te maken bij staat;
5. hoofdelijke veroordeling van gedaagden in de volledige proceskosten op grond van artikel 1019h Rv⁸, vermeerderd met de wettelijke rente.

3.2. Ter onderbouwing van haar vorderingen stelt Moderna dat gedaagden direct en indirect inbreuk maken op het Nederlandse deel van EP 949 (al dan niet volgens de hulpverzoeken) door Comirnaty te produceren en in Nederland in het verkeer te brengen, aan te bieden, in voorraad te hebben, (verder) te verkopen en te leveren, terwijl Comirnaty onder de beschermingsomvang van (ten minste de productconclusies 3, 4, 5 en de werkwijzeconclusies 1 en 2 van) EP 949 (al dan niet volgens de hulpverzoeken) valt. Bovendien handelen gedaagden onrechtmatig jegens Moderna door de inbreuk op EP 949 te faciliteren en/of daarvan te profiteren. De Moderna-groep lijdt hierdoor schade, die gedaagden dienen te vergoeden.

3.3. Gedaagden voeren verweer strekkende tot afwijzing van de vorderingen, met veroordeling van Moderna in de volledige proceskosten op de voet van artikel 1019h Rv, vermeerderd met de nakosten en de wettelijke rente, voor zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad.

3.4. Gedaagden stellen zich op het standpunt dat EP 949 (ook volgens de hulpverzoeken) nietig is, omdat het niet nieuw en niet inventief is, ongeoorloofde toegevoegde materie bevat en/of niet nawerkbaar is. Bovendien is geen sprake van inbreuk op het octrooi of van onrechtmatig handelen vanwege de *Patent Pledge* van Moderna waarin zij – kort gezegd – heeft toegezegd haar COVID-19-gerelateerde octrooien niet te zullen handhaven jegens

⁸ Wetboek van Burgerlijke Rechtsvordering

partijen die vaccins ter bestrijding van de COVID-19 pandemie maken. De *Updated Pledge* doet hieraan volgens gedaagden niet af.

3.5. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

in reconventie

3.6. Gedaagden vorderen vernietiging van het Nederlandse deel van EP 949 en veroordeling van Moderna in de volledige proceskosten op de voet van artikel 1019h Rv, vermeerderd met de nakosten en de wettelijke rente, zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad.

3.7. Ter onderbouwing van hun vordering stellen gedaagden, in lijn met hun verweer tegen de conventionele vorderingen, dat EP 949 (ook volgens de hulpverzoeken) nietig is, omdat het niet nieuw en niet inventief is, ongeoorloofde toegevoegde materie bevat en/of niet nawerkbaar is.

3.8. Moderna voert verweer strekkende tot afwijzing van de vorderingen omdat het octrooi (al dan niet volgens de hulpverzoeken) wel degelijk geldig is, met hoofdelijke veroordeling van gedaagden in de volledige proceskosten op de voet van artikel 1019h Rv, zover mogelijk uitvoerbaar bij voorraad.

3.9. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

4. De beoordeling

in conventie en in reconventie

Bevoegdheid

4.1. Deze rechtbank is internationaal bevoegd van de vorderingen in conventie jegens Pfizer Nederland, Pfizer Export en CPPI kennis te nemen op grond van artikel 4 Brussel I bis-Vo⁹, aangezien zij in Nederland zijn gevestigd. De relatieve bevoegdheid berust op artikel 80 lid 2 sub a ROW¹⁰.

4.2. De rechtbank is internationaal bevoegd van de vorderingen in conventie jegens Pfizer Inc. kennis te nemen op grond van artikel 1 jo. artikel 6 aanhef en sub e Rv en jegens BioNTech op grond van artikel 7 aanhef en sub 2 Brussel I bis-Vo, omdat het vermeend schadebrengende feit zich in Nederland heeft voorgedaan of zich kan voordoen. Gedaagden hebben de bevoegdheid op deze gronden betwist omdat Pfizer Inc. en BioNTech zich niet bezig zouden houden met de productie, distributie of verkoop van Comirnaty in Nederland. De rechtbank is echter van oordeel dat voor zover Pfizer Inc. en BioNTech onrechtmatig handelen wordt verweten door de vermeende octrooi-inbreuk te faciliteren en daarvan te profiteren, het schadebrengende feit in elk geval ook in Nederland is te plaatsen, zodat de

⁹ Verordening (EU) 1215/2012 van het Europees Parlement en de Raad van 12 december 2012 betreffende de rechterlijke bevoegdheid, de erkenning en de tenuitvoerlegging van beslissingen in burgerlijke en handelszaken.

¹⁰ Rijksoctrooiwet

rechtbank bevoegd is op grond van voornoemde artikelen. Deze bevoegdheid strekt zich uit tot inbreuk in Nederland. De relatieve bevoegdheid berust op artikel 80 lid 2 sub a ROW.

4.3. De rechtbank is internationaal bevoegd van de vorderingen in reconventie jegens Moderna kennis te nemen op grond van artikel 24 aanhef en sub 4 Brussel I bis-Vo. De relatieve bevoegdheid berust op artikel 80 lid 1 sub a ROW.

Het octrooi en de technische achtergrond daarvan

4.4. De volgende inleiding op de techniek is ontleend aan onbetwiste gedeelten van de processtukken, op de door partijen overgelegde producties en hetgeen ter zitting is besproken.

4.5. Centraal in EP 949 staat de mRNA-technologie en het modificeren van mRNA om tot mRNA met verbeterde eigenschappen te komen. mRNA staat voor *messenger ribonucleic acid* (boodschapper-ribonucleïnezuur). Een belangrijke functie van nucleïnezuren (*nucleic acids*) is de opslag en expressie van genetische informatie, met inbegrip van de informatie en instructies die nodig zijn voor de synthese van eiwitten. Er zijn twee soorten nucleïnezuren: DNA (deoxyribonucleïnezuur), dat voornamelijk te vinden is in de celkern, en RNA, dat wordt gevormd in de celkern en onder meer wordt getransporteerd naar het cytoplasma tijdens de eiwitsynthese. De bouwstenen van DNA en RNA zijn nucleotiden (dit is een nucleoside – bestaande uit een nucleobase en een suikergroep – met een fosfaatgroep). RNA bestaat uit de volgende basisnucleotiden:

- ATP (A) (adenosinetriphosfaat),
- CTP (C) (cytidinetriphosfaat),
- GTP (G) (guanosinetriphosfaat) en
- UTP (U) (uridine trifosfaat).

Er zijn veel verschillende vormen van RNA, die verschillende functies in de cel vervullen. mRNA werkt als een template voor eiwitsynthese middels het proces van translatie. Eiwitsynthese omvat de stappen van transcriptie (waarin de basevolgorde van DNA wordt afgelezen en wordt gereproduceerd in mRNA) en translatie (waar het mRNA wordt vertaald in een eiwit). Tijdens transcriptie dient een ketting DNA-nucleotiden als *template* voor de synthese van mRNA. Tijdens translatie dient de mRNA als een blauwdruk voor het ribosoom om aminozuren toe te voegen aan de groeiende polypeptideketen die uiteindelijk het eiwit vormt. Het proces van transcriptie zoals dat in het menselijk lichaam (*in vivo*) plaatsvindt, kan *in vitro* (buiten een organisme, veelal in laboratoriumglaswerk) worden nagebootst door *in vitro* transcriptie (IVT), waarbij complementair DNA wordt gebruikt als template voor het maken van synthetisch mRNA. Voorafgaand aan translatie in een cel ondergaat mRNA doorgaans modificaties en verwerking. Deze modificaties omvatten de toevoeging/wijziging van stabiliserende elementen. Dit kan *in vitro* zodanig worden nagebootst dat het mRNA dat het resultaat is van IVT dezelfde structuur heeft. Het opnemen van dergelijke modificaties in IVT gegenereerd mRNA stelt het lichaam in staat het synthetisch mRNA het best te gebruiken (zoals het lichaam ook natuurlijk voorkomend mRNA zou gebruiken) tijdens de omzetting in eiwit(ten).

4.6. mRNA-technologie wordt onder meer gebruikt in vaccins. mRNA-vaccins bevatten mRNA verkregen door middel van IVT dat codeert voor een bepaald antigeen om de adaptieve immuunrespons op gang te brengen. Een antigeen is een molecuul dat zich bevindt aan het oppervlak van een pathogeen (bijvoorbeeld een virus of bacterie). mRNA-vaccins zorgen ervoor dat het lichaam het betreffende antigeen zelf produceert. De interactie

van het antigeen met PRR's (*pattern recognition receptors*) zorgt voor de productie van antilichamen. Bij een volgende infectie zorgt het immunologische geheugen voor een snelle reactie op het antigeen. Specifiek identificeren PRR's structuren die inherent zijn aan pathogenen en de bijbehorende vreemde nucleïnezuren. Deze structuren worden onder meer aangeduid als *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP's). De herkenning van PAMP's door de PRR's leidt vervolgens tot de expressie van cytokinen zoals interferon alpha (IFN- α), interferon beta (IFN- β) en tumornecrosefactor alpha (TNF- α). Het op mRNA gebaseerde vaccin tegen SARS-CoV-2 codeert voor het Spike-eiwit (S eiwit) dat ervoor zorgt dat het SARS-Cov-2-virus zich bindt aan en toegang krijgt tot lichaamscellen.

4.7. Niet-gemodificeerd mRNA genereert een sterke aangeboren immuunrespons waarbij het immuunsysteem synthetisch en lichaamsvreemd mRNA als een vreemde stof herkent en afweert. In 2005 hebben wetenschappers Kariko en Weissman ontdekt dat deze immuunreactie niet of minder voorkomt bij gemodificeerd mRNA. Hierbij wordt een standaard (U, G, C of A) nucleotide chemisch gemodificeerd en vervangen door een variant van die (U, G, C, of A) nucleotide. Meer specifiek hebben Kariko en Weissman ontdekt dat mRNA waarbij de uridine-nucleotiden (U) zijn vervangen door een uridine-variant (Psi) een verlaagde immuunrespons opwekt en tot een verhoogde eiwittranslatie leidt. Voor deze uitvinding is octrooi aangevraagd en verleend (WO 708). In WO 708 worden vijf mRNA-modificaties getest (Psi, m5U, s2U, m6A en m5C), waarvan de Psi-modificatie het best presteerde.

4.8. Het octrooi dat Moderna in deze procedure tegen gedaagden inroept, EP 949, ziet op (het vervaardigen van) mRNA met een specifieke modificatie, N1-methyl-pseudo-uridine (m1Psi). Het octrooi richt zich volgens de beschrijving (par. [0008]) in het bijzonder op (de verbetering van) gemodificeerde nucleotiden, die een verminderde aangeboden immuunrespons en een verbeterde eiwitproductie vertonen. Het openbaart testresultaten van verschillende mRNA-modificaties en hun eigenschappen op het gebied van eiwitproductie en het opwekken van de immuunrespons. Geclaimd worden vervolgens twee werkwijzen om mRNA te vervaardigen waarbij 100% van de uridine-nucleotiden worden vervangen door de uridine-variant m1Psi en (in de volconclusies) een aantal producten die zijn verkregen met deze werkwijze, met bepaalde eigenschappen.

Nieuwheid van EP 949 ten opzichte van WO 708

4.9. Een van de verweren van gedaagden tegen de inbreukvordering is dat zij geen inbreuk maakt op het octrooi, omdat dit nietig is wegens gebrek aan nieuwheid. De rechtbank ziet aanleiding om dit verweer, tezamen met de in reconventie gevorderde vernietiging van het octrooi, eerst te behandelen.

4.10. Naar het oordeel van de rechtbank hebben gedaagden terecht aangevoerd dat EP 949 niet nieuw is in het licht van de hiervoor genoemde octrooiaanvraag WO 708. Tussen partijen is niet in geschil dat WO 708 behoort tot de voor de beoordeling van de nieuwheid van EP 949 relevante stand van de techniek in de zin van artikel 54 lid 2 EOV¹¹.

4.11. Een uitvinding is niet nieuw indien alle kenmerken daarvan expliciet of impliciet op een directe en ondubbelzinnige wijze aan een gemiddelde vakpersoon, gebruikmakend van

¹¹ Verdrag inzake de verlening van Europese octrooien van 5 oktober 1973 (Europees Octrooiverdrag), *Trb.* 1975, 108 (nadien herhaaldelijk gewijzigd).

de algemene vakkennis, worden geopenbaard in één enkele vindplaats behorend tot de stand van de techniek.

4.12. Partijen zijn het erover eens dat de gemiddelde vakpersoon in deze zaak een onderzoeksteam is dat bestaat uit (i) een biochemicus met ervaring op het gebied van nucleïnezuren en RNA-gemedieerde mechanismen in het bijzonder, in samenwerking met (ii) een immunoloog met relevante expertise en/of werkervaring op het gebied van RNA immunologie (dat wil zeggen de manier waarop de natuurlijke immuunrespons reageert op lichaamsvreemd RNA in een cel), die beiden beschikken over een hoge graad en verschillende jaren relevante werkervaring.

Conclusie 1 en 3 (en volgconclusies)

4.13. Conclusie 1 van EP 949 kan worden opgedeeld in de volgende deelkenmerken (onderstrepingen toegevoegd):

1. Werkwijze voor het synthetiseren van een mRNA, omvattende de volgende stappen:
 - 1.1 a. het verschaffen van een complementair deoxyribonucleïnezuur (cDNA) dat een eiwit van belang codeert;
 - b. het selecteren van een nucleotide waarvan bekend is dat het de binding van een hoofdgroefbindingspartner met een nucleïnezuur verstoort, waarbij het nucleotide een verminderde bindingsaffiniteit voor de hoofdgroefbindingspartner heeft;
 - c. het in contact brengen van het geleverde cDNA en het geselecteerde nucleotide met een RNA-polymerase onder zodanige omstandigheden dat het mRNA wordt gesynthetiseerd,
- 1.2 waarbij het nucleotide N1-methyl-pseudouridine omvat, en
- 1.3 waarbij 100% van de nucleotiden die uracil in het RNA omvatten, worden vervangen door nucleotiden die N1-methyl-pseudouridine omvatten.

4.14. Conclusie 3 van EP 949 luidt (onderstreping toegevoegd):

3. mRNA waarbij 100% van de nucleotiden die uracil in het mRNA omvatten, worden vervangen door nucleotiden die N1-methyl-pseudouridine omvatten.

4.15. In het octrooi wordt een grote hoeveelheid experimenteel werk beschreven, waarbij verschillende nucleotide modificaties met behulp van IVT zijn ingebouwd in mRNA. Deze gemodificeerde mRNA-moleculen zijn vervolgens getest op eiwitproductie (translatie), activatie van de aangeboren immuunrespons en de functionaliteit en biologische activiteit van de geproduceerde eiwitten. Uit het octrooi volgt dat het merendeel van de nucleotide modificaties ongeschikt was en minder goed presteerde dan ongemodificeerd mRNA (in het octrooi aangeduid met Chem 20). Moderna stelt dat EP 949 (voor het eerst) de werkwijze openbaart voor het vervaardigen van mRNA, waarbij 100% van de uridine-nucleotiden zijn vervangen door m1Psi (in het octrooi aangeduid met Chem 7). Het octrooi laat volgens Moderna zien dat mRNA waarin via IVT m1Psi is ingebouwd in het ribosoom kan worden afgelezen en tot grote hoeveelheden eiwit leidt (Fig. 2A, 3D en 4E), dat mRNA met m1Psi de aangeboden immuunrespons niet tot nauwelijks activeert (Fig. 4A en 4C) en dat eiwitten die in het ribosoom geproduceerd zijn op basis van mRNA met m1Psi inderdaad functioneel en biologisch actief zijn (Fig. 5D).

4.16. WO 708 ziet, net als EP 949, op een werkwijze om mRNA te vervaardigen waarbij nucleotiden zijn gemodificeerd. Beide octrooien noemen als doel van de daarin geopenbaarde uitvinding om mRNA te vervaardigen dat – dankzij modificatie van bepaalde nucleotiden – verbeterde eigenschappen heeft voor wat betreft eiwitproductie (translatiecapaciteit) en het onderdrukken van de aangeboren immuunrespons (immunogeniciteit) (vgl. [0038] van WO 708 en [0008] van EP 949). Zowel in WO 708 als in EP 949 wordt dit in wezen opgelost door (uracil-)nucleotiden te vervangen door nucleotiden met een (uracil-)variant (voor zover hier relevant: Psi en/of m1Psi). Moderna identificeert een tweetal kenmerken in conclusie 1 die in WO 708 zouden ontbreken: (1) m1Psi en (2) 100% vervanging van de uracil nucleotides. De rechtbank overweegt als volgt.

4.17. In [0056] van WO 708 worden verschillende uitvoeringsvormen beschreven waarbij uracil-nucleotiden zijn vervangen door Psi. Beschreven wordt dat de term ‘pseudouridine’ (Psi) ook de vier destijds bekende Psi-derivaten omvat¹², waaronder m1Psi. Daaraan wordt toegevoegd dat “*each possibility represents a separate embodiment of the present invention*”.

4.18. Verder worden in [0074] van WO 708 verschillende uitvoeringsvormen beschreven waarbij de nucleotiden (uridine, cytidine, guanosine of adenine) in het RNA deels – in verschillende fracties oplopend van 0,1% tot 90% – of geheel (100%) zijn gemodificeerd.

4.19. Ook openbaart WO 708 verschillende experimenten waarbij verschillende RNA-modificaties zijn getest, waaronder Example 2, Example 7 en Example 31. In Example 31 (par. [00290] en [00291]) worden verschillende modificaties beschreven, waaronder een modificatie waarbij m1Psi in een mRNA molecuul is opgenomen door middel van in vitro transcriptie, volgens de werkwijze beschreven in Example 2 (par. [00193]) en Example 7 (par. [00212]). Voor zover de beschrijving van Example 2 daarover al misverstand laat bestaan (“*To obtain modified RNA, the transcription reaction was assembled with the replacement of one (or two) of the basic NTPs with the corresponding triphosphate-derivative(s) of the modified nucleotide*”, zie par. [00193]), beschrijft Example 7 in par. [00212] dat alle (100%) van de uracil-nucleotiden worden vervangen:

[00212] Most of the nucleoside-modified RNA utilized thus far contained one type of modification occurring in approximately 25% of the total nucleotides in the RNA (e.g. all the uridine bases)(...)

Uit deze zinssnede maakt de gemiddelde vakpersoon op dat hier alle (100%) uracil-nucleotiden worden vervangen, omdat mRNA bestaat uit vier nucleotiden (uridine, cytidine, guanosine of adenine) die ieder in ongeveer 25% van het mRNA voorkomen.

4.20. Het betoog van Moderna dat sprake is van een keuze uit drie lijsten (van 4 nucleotiden, van de verschillende mRNA modificaties en van verschillende fracties 0-100%) gaat niet op. Anders dan in het klassieke geval van de lijsten-jurisprudentie is geen sprake van twee of meer onafhankelijke lijsten van verschillende componenten/verbindingen (zie Case Law 2022, I.C.6.2.1.b, p. 145-146). Gedaagden voeren terecht aan dat de door Moderna geïdentificeerde lijsten onderling van elkaar afhangen en zodoende de jurisprudentie van meer lijsten geen opgeld doet.¹³ Indien is gekozen voor m1Psi is immers

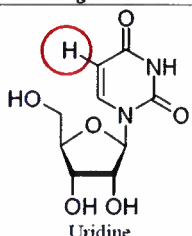
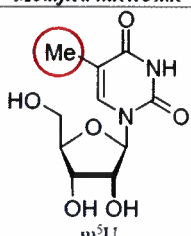
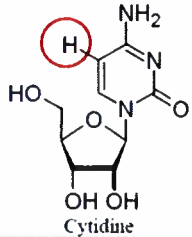
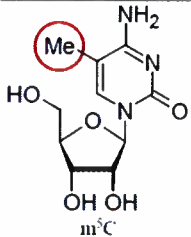
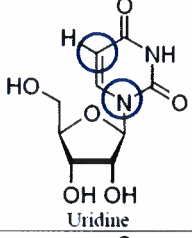
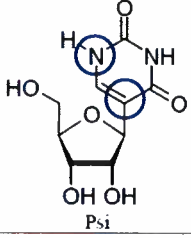
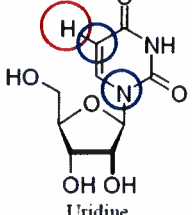
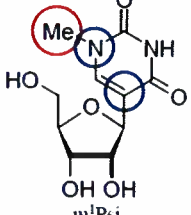
¹² Het ook vermelde m⁵D is geen pseudouridine-derivaat.

¹³ Zie ook Boards of Appeal 14 november 2013, T 2134/10, ECLI:EP:BA:2013:T213410.20131114 (S. pneumoniae antigen/Human Genome Sciences); Boards of Appeal 15 september 2016, T 1581/12.

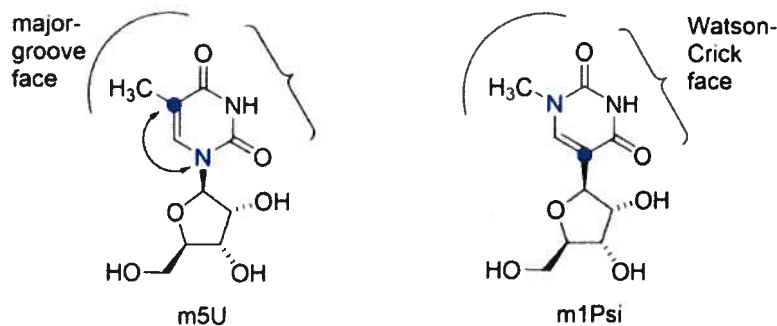
inherent dat dit een vervanging op de plaats van uracil met zich brengt. Anders zou voor een ander aminozuur worden gecodeerd (een enkele uitzondering daargelaten waarbij verschillende codons voor hetzelfde aminozuur coderen) en aldus voor een ander eiwit, zo zal de gemiddelde vakpersoon onderkennen. Verder staat ook de lijst van fracties niet op zichzelf maar ziet deze op de fracties van het gekozen nucleotide (m1Psi). Er wordt zodoende geen nieuwe informatie geopenbaard. Voor zover al de keuze voor 100% modificatie een technisch voordeel zou opleveren, is ook die informatie in WO 708 terug te vinden. In par. [00218] van WO 708 wordt immers geopenbaard dat hoe meer van de nucleotide wordt vervangen (hoe hoger het percentage is), hoe beter de effecten waren (voor wat betreft onderdrukking van de immuunrespons):

[00218] In summary, each of the modifications tested (m6A, m5C, m5U, s2U, Ψ and 2'-O-methyl) suppressed RNA-mediated immune stimulation, even when present as a small fraction of the residues. Further suppression was observed when the proportion of modified nucleosides was increased.

4.21. Moderna slaat naar het oordeel van de rechtbank de plank mis waar zij betoogt dat deze opmerking nog niet betekent dat 100% vervanging van het betreffende nucleotide in zijn algemeenheid de voorkeur heeft. De betreffende tekst kan niet anders worden begrepen dan 'hoe hoger het percentage hoe beter'. Bovendien ziet de opmerking specifiek (ook) op Psi en de gemiddelde vakpersoon heeft geen enkele reden om aan te nemen dat die opmerking niet evenzeer opgaat voor derivaten van Psi, zoals m1Psi. Hierbij komt dat gedaagden bij monde van hun deskundige Höbartner (eerste verklaring, GP 105), door Moderna onvoldoende (gemotiveerd) betwist, hebben toegelicht dat er een grote structurele gelijkenis bestaat tussen m5U (eveneens specifiek in het rijtje van par. [00218] genoemd), Psi en m1Psi waardoor m1Psi waarschijnlijk op dezelfde wijze zal worden getranscribeerd als m5U en Psi.

Starting nucleoside	Modification	Modified nucleoside
 <p>Uridine</p>	Methylation of carbon atom	 <p>m⁵U</p>
 <p>Cytidine</p>	Methylation of carbon atom	 <p>m⁵C</p>
 <p>Uridine</p>	Switching 1-nitrogen and 5-carbon and position of C=C double bond	 <p>Psi</p>
 <p>Uridine</p>	Switching 1-nitrogen and 5-carbon, position of C=C double bond, and then methylation of nitrogen atom	 <p>m¹Psi</p>

In het bovenstaande schema (afkomstig van p. 7 van de eerste verklaring van deskundige Helm van Moderna, EP28) is te zien dat de methylgroep die m1Psi en m5U ten opzichte van Psi respectievelijk uridine extra hebben, op dezelfde plaats in het molecuul is gesitueerd. Dat rechtvaardigt de vergelijking die Höbartner maakt. De vergelijking wordt nader toegelicht in de tweede verklaring van Höbartner (EP106), waarin de volgende figuur is opgenomen:



m⁵U wordt naast Psi in par. [00218] genoemd zodat de opmerking (hoe hoger de fractie modificatie, hoe beter) ook op m⁵U betrekking heeft. Het is daarom voor de gemiddelde vakpersoon bepaald geloofwaardig dat dit een en ander ook voor m¹Psi opgaat.

4.22. Moderna stelt voorts dat Example 31 niet alle kenmerken van conclusie 1 van EP 949 direct en ondubbelzinnig openbaart, omdat daarin een standaardlijst is opgenomen van mogelijke modificaties, waarin m¹Psi als één van de vele opties wordt genoemd en deze lijst niet nawerkbaar is:

[00291] Modifications tested include, e.g.:

m¹i¹A ; m²A ; Am ; m^{s2}m⁶A ; i⁶A ; m^{s2}i⁶A ; i^o⁶A ; m^{s2}i^o⁶A ; g⁶A ; t⁶A ; m^{s2}t⁶A ; m⁶t⁶A ; hn⁶A ; m^{s2}hn⁶A ;
Ar(p): I ; H¹I ; H¹Im ; m³C ; Cm ; S²C ; ac⁴C ; f⁵C ; m⁵Cm ; ac⁴Cm ; k²C ; In¹G ; m²G ; m⁷G ; Gm ; m²₂G ;
m²Gm ; m²₂Gm ; Gr(p): yW ; o₂yW ; OHyW ; OHyW⁻¹ ; imG ; mimG ; Q ; oQ ; galQ ; manQ ; preQ₀ ; preQ_j ;
G⁺ ; D ; m⁵Um ; m¹Ψ ; Ψm ; S⁴U ; mVU ; S²Um ; acp³U ; ho⁵U ; mo⁵U ; emo⁵U ; memo⁵U ; chm⁵U ; mchm⁵U ;
mcm⁵U ; Hicm⁵Um ; mcmVU ; nmVU ; mnm⁵U ; mnm⁵_{s2}U ; mnm⁵_{se2}U ; ncm⁵U ; ncm⁵Um ; emnm⁵U ;
emnm⁵Um ; emnm⁵_{s2}U ; m⁶₂A ; Im ; m⁴C ; m⁴Cm ; hm⁵C ; m³U ; m¹acp³Ψ ; cm⁵U ; m⁶Am ; m⁶₂Am ; m²₂G ;
m²₂G ; m⁴Um ; m⁵D ; m³Ψ ; f⁵Cm ; H¹Gm ; Da¹Am ; Tm⁵U ; W^{s2}U ; imG-14 ; imG2 ; and ac⁶A .

4.23. Moderna moet worden nagegeven dat in WO 708 niet expliciet het experiment wordt beschreven waarin mRNA wordt vervaardigd met een m¹Psi-modificatie, waarbij 100% van de uracil-nucleotiden worden vervangen door m¹Psi. De rechtbank is echter met gedaagden van oordeel dat de gemiddelde vakpersoon, gebruikmakend van de algemene vakkennis, al deze kenmerken van conclusie 1 en 3 van EP 949 wel impliciet op een directe en ondubbelzinnige wijze opmaakt uit WO 708, meer specifiek uit par. [0056], Example 31, waarin wordt verwezen naar Examples 2 en 7, en par. [0074]. De lijst in Example 31 is weliswaar een standaardlijst waarin vele modificaties zijn opgenomen, maar dit neemt niet weg dat de m¹Psi-modificatie hierin wel geïndividualiseerd wordt geopenbaard. Het is voor de gemiddelde vakpersoon geen *undue burden* om te begrijpen dat een uit de lijst gekozen modificatie zoals m¹Psi in het mRNA moet worden ingebouwd op de wijze zoals beschreven in Example 2 en 7, dus vervanging van 100% van de nucleotiden. Inherent aan de keuze voor m¹Psi (een pseudo-uridine) is dat (alle) uracil-nucleotiden hiermee worden vervangen. Voldoende duidelijk is voorts dat de gemiddelde vakpersoon eveneens zonder *undue burden* aldus gemodificeerd mRNA kan maken.

4.24. De stelling van Moderna dat in de standaardlijst die in par. [00291] wordt geopenbaard ook modificaties staan die niet nawerkbaar (blijken te) zijn, doet niets af aan het feit dat de m¹Psi-modificatie met 100% vervanging daarin wordt geïndividualiseerd. Moderna heeft geen argumenten aangevoerd waarom de gemiddelde vakpersoon op de prioritetsdatum van EP 949 reden had om aan te nemen dat de in par. [00291] van WO 708 weergegeven lijst geheel speculatief was. Zij heeft enkel aangedragen dat later is gebleken dat sommige van de daarin genoemde modificaties niet werken. Bovendien beschrijft WO 708 in par. [0056] een voorkeur voor vier Psi-derivaten, waaronder m¹Psi. De gemiddelde vakpersoon heeft – zeker indachtig de structurele gelijkenis met wel werkende modificaties zoals hiervoor in r.o. 4.21 benoemd – geen reden om aan te nemen dat m¹Psi niet zal werken en hoeft vervolgens alleen deze modificatie te testen; niet nodig is dat die persoon de gehele lijst met modificaties test. De rechtbank verwierpt voorts het betoog van Moderna dat voor nieuwheid nodig is dat de vakpersoon bij het zien van de lijst (in Example 31

respectievelijk par. [0056]) zou moeten weten welke modificaties wel en niet zouden werken. Anders dan zij bepleit, is er immers in WO 708 wel degelijk een instructie hoe de vakpersoon dit zonder *undue burden* kan uitvinden, namelijk door de daarin uitgevoerde proeven (van Example 2 en 7) uit te voeren.¹⁴

4.25. Een en ander leidt tot de slotsom dat de gemiddelde vakpersoon op de prioriteitsdatum naar het oordeel van de rechtbank in WO 708 een werkwijze vindt om een mRNA-molecuul te maken waarin 100% van de uridines zijn vervangen door m1Psi. Een lezing met een '*mind willing to understand*' en met gebruikmaking van de algemene vakkennis, laat geen andere conclusie toe. Dit heeft tot gevolg dat conclusies 1 en 3 van EP 949 volledig worden geopenbaard in WO 708, zodat EP 949 volgens die conclusies niet nieuw is.

4.26. Ten aanzien van conclusie 4 heeft Moderna nog opgemerkt dat hierin een extra kenmerk ligt besloten, namelijk dat daar nog een keuze moet worden gemaakt voor de lengte van het mRNA (minimaal 300 nucleotiden) en dit conclusie 4 van EP 949 dus nieuw maakt. Nog afgezien van het feit dat het algemene vakkennis is dat de mRNA-sequenties in kwestie vrijwel altijd langer zijn dan 300 nucleotiden (100 aminozuren), wordt deze maatregel ook geopenbaard in WO 708. In Example 2 (par. [00187]) wordt immers beschreven dat de gesynthetiseerde mRNA-moleculen allemaal uit meer dan 300 nucleotiden bestaan. Daar wordt gespecificeerd dat het getal in de naam van de RNA-moleculen de nucleotidelengte aangeeft. In regel 25-26 is te lezen dat het RNA-molecuul in kwestie bestaat uit 497 nucleotiden. Voor de overige conclusies (2 en 5-7) heeft Moderna tegenover de stellingen van gedaagden geen argumenten voor nieuwheid naar voren gebracht. Het octrooi als verleend is derhalve niet nieuw.

4.27. De rechtbank weet zich in dit oordeel gesterkt door de ongehinderde verlening van een tweetal op basis van WO 708 aangevraagde octrooien (EP 3 611 266 en EP 2 578 685), die het gebruik van (Psi of) m1Psi in gemodificeerd RNA claimen. Daaruit kan immers worden afgeleid dat de (Examiner van) het EOB de selectie van m1Psi geen toegevoegde materie achtte ten opzichte van WO 708, waarvoor dezelfde juridische toets geldt (disclosure test of zogenaamde *gold standard*). Eenzelfde oordeel trof de Examiner in de verleningsprocedure van een aanvraag (EP 4 108 671) uit dezelfde octrooifamilie als EP 949, die een conclusie gericht op mRNA bevattende m1Psi voor gebruik in een geneesmiddel niet nieuw achtte in het licht van WO 708.

Hulpverzoeken 1 en 3 (en 5 als combinatie van 1 en 3)

4.28. Moderna beroept zich subsidiair op 7 hulpverzoeken. In hulpverzoeken 1 en 5 is aan conclusie 3 zoals verleend toegevoegd dat het geclaimde product wordt gebruikt als een geneesmiddel. In hulpverzoeken 3 en 5 is in conclusie 1 (kenmerk 1.2 en 1.3) en conclusie 3 zoals verleend '*comprising of*' (m1Psi) veranderd in '*consisting of*' (m1Psi fosfaat):

Hulpverzoek 3:

wherein the nucleotide ~~comprises~~ consisting of N1-methyl-pseudouridine phosphate, and

¹⁴ Vgl. Boards of Appeal, 14 maart 2019, T 464/15, ECLI:EP:BA:2019:T046415.20190314 (*Targeted DNA insertion Bayer Cropscience*), punten 23-25 en Boards of Appeal 1 februari 2023, T 809/16, ECLI:EP:BA:2023:T080916.20230201 (*Opioid dosage forms for reducing adverse effects associated with alcohol-induced dose dumping/ALZA*), punten 3.7-3.8.

wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the RNA are replaced with nucleotides **comprising consisting of** N1-methyl-pseudouridine **phosphate**.

Hulpverzoek 5:

An mRNA wherein 100% of nucleotides comprising uracil in the mRNA are replaced with nucleotides **comprising consisting of** N1-methyl-pseudouridine **phosphate, for use as a medicament**.

4.29. Moderna heeft niet aangevoerd dat deze vervanging van ‘comprising of’ door ‘consisting of’ nieuwheid kunnen brengen. Zij had deze vervanging voorgesteld in het kader van het toegevoegde materie argument van gedaagden. Deze verandering maakt EP 949 niet nieuw ten opzichte van WO 708.

4.30. Ook de toevoeging dat het gaat om ‘gebruik als een geneesmiddel’ maakt EP 949 niet nieuw ten opzichte van WO 708. In [00100] van WO 708 wordt immers geopenbaard dat “*A variety of disorders may be treated by employing methods of the present invention (...)*”. In WO 708 wordt het gebruik van met m1Psi-gemodificeerd mRNA als geneesmiddel dus geopenbaard en bovendien is het algemene vakkennis dat mRNA als geneesmiddel wordt gebruikt. Op zich is juist dat volgens jurisprudentie van (de technische kamers van beroep van) het EOB en van deze rechtbank¹⁵, zoals door beide partijen aangehaald, van een nieuwheidsschadende publicatie eerst sprake is als het medische gebruik in de publicatie plausibel is gemaakt. In dit verband wijst Moderna terecht op G2/21, waarin de Enlarged Board in een *obiter dictum* ingaat op de plausibiliteitsvraag indien het technische effect onderdeel is van de conclusie. Meer specifiek is r.o. 77 van belang, die als volgt luidt:

77 The reasoned findings of the boards of appeal in the decisions referred to above make clear that the scope of reliance on post published evidence is much narrower under sufficiency of disclosure (Article 83 EPC) compared to the situation under inventive step (Article 56 EPC). In order to meet the requirement that the disclosure of the invention be sufficiently clear and complete for it to be carried out by the person skilled in the art, the proof of a claimed therapeutic effect has to be provided in the application as filed, in particular if, in the absence of experimental data in the application as filed, it would not be credible to the skilled person that the therapeutic effect is achieved. A lack in this respect cannot be remedied by post-published evidence.

4.31. Ook het gerechtshof Den Haag heeft naar deze paragraaf verwezen in zijn uitspraak aangaande apixaban (r.o. 6.9)¹⁶. Met partijen zal de rechtbank ervan uitgaan dat deze overweging die ziet op nawerkbaarheid van een aanvraag evenzeer van toepassing is op nawerkbaarheid van stand van de techniek, zoals WO 708. Dat betekent dat het medische gebruik nieuwheid aan het octrooi kan verschaffen indien er geen bewijs is in WO 708, in het bijzonder indien het niet geloofwaardig (‘credible’) is voor de gemiddelde vakpersoon na lezing van WO 708, gebruikmakend van de algemene vakkennis, dat m1Psi gemodificeerd mRNA werkzaam is voor medische toepassingen. Die situatie acht de rechtbank niet aan de orde. Uit WO 708 is immers voldoende duidelijk dat de daarin specifiek onderzochte RNA-modificaties (met m6A, S2U, m5C, m5U of Psi) de immunogeniciteit van het mRNA ten opzichte ongemodificeerd mRNA reduceren (zie

¹⁵ Rechtbank Den Haag, 29 juni 2016, ECLI:NL:RBDHA:2016:7363, BIE 2016/10, (MSD/Ono), r.o. 5.22 met in voetnoot 7 verwijzing naar EOB-jurisprudentie

¹⁶ Hof Den Haag, 15 augustus 2023, ECLI:NL:GHIDHA:2023:1593 (BMS/generieken).

paragrafen [00198], [00200] en figuur 2B). Voorts is ook de eiwitproductie onderzocht van mRNA gemodificeerd met Psi en soms m5C en m5U, waarbij in WO 708 wordt gerapporteerd dat er “*enhanced translation*” is (zie ook figuur 10B waarnaar wordt verwezen in paragraaf [00228] in Example 11). Dit een en ander is *in vivo* getest in diverse typen humane cellen, in muizen en in ratten (paragraaf [0086] waarin wordt verwezen naar Examples 10-11 en 13). Daaruit zal de gemiddelde vakpersoon zonder meer geschiktheid voor medisch gebruik van de geteste modificaties plausibel achten, zoals in paragraaf [00100] ook benoemd. Gelet hierop zal die vakpersoon geen reden hebben om dit medische gebruik niet ook geloofwaardig te achten voor m1Psi, als derivaat van Psi en gelet op de hiervoor reeds overwogen (4.21) structurele gelijkenis tussen m1Psi, Psi en m5U.

4.32. Andermaal weet de rechtbank zich gesteund door de verlening van EP 2 578 685 B1 (zie ook 4.27). Zoals bij de mondelinge behandeling desgevraagd is toegelicht, is conclusie 7 van dit op WO 708 gebaseerde octrooi gericht op medisch gebruik (gentherapie) van met m1Psi gemodificeerd RNA, waartegen de betreffende Examiner van het EOB evenmin kennelijk bezwaar had. Blijkens het EOB register is tegen de verlening van dit octrooi geen oppositie ingesteld.

Slotsom

4.33. Het voorgaande brengt mee dat EP 949 nietig is, ook volgens de hulpverzoeken, zodat gedaagden daarop geen inbreuk kunnen maken. De vorderingen in conventie worden dan ook afgewezen. De overige weren van gedaagden behoeven geen verdere bespreking. De uitkomst in conventie brengt mee dat de vordering van gedaagden in reconventie tot vernietiging van het Nederlandse deel van EP 949 zal worden toegewezen.

Proceskosten

4.34. Moderna zal als de in conventie en reconventie in het ongelijk gestelde partij worden veroordeeld in de proceskosten op grond van art. 1019h Rv, zoals gevorderd. Partijen hebben afgesproken dat de proceskosten (zowel in conventie als in reconventie) worden begroot op € 250.000,-, inclusief verschotten. Pfizer en BioNTech stellen dat zij ieder voor zich aanspraak maken op dit bedrag, omdat verschillende advocaten zich voor hen hebben gesteld en zij ieder voor zich deze proceskosten hebben gemaakt. De rechtbank ziet met Moderna hierin echter geen aanleiding om haar te veroordelen tot betaling van dit bedrag aan zowel Pfizer als BioNTech. Zij hebben immers gezamenlijk en gelijkluidend verweer gevoerd en steeds gezamenlijk processtukken ingediend. Hun stelling dat zij verschillende belangen hebben is niet onderbouwd en heeft zich niet (noemenswaardig) vertaald in verschillende standpunten. Partijen hebben afgesproken dat de door hen gemaakte proceskosten (minimaal) € 250.000,- bedragen en gedaagden hebben ook niet (gespecificeerd) onderbouwd dat voor meer dan € 250.000,- aan kosten is gemaakt. Dit bedrag zal daarom aan gedaagden worden toegewezen, met dien verstande dat Moderna in conventie zal worden veroordeeld tot betaling aan gedaagden van dat bedrag. De proceskosten in reconventie zullen op nihil worden gesteld.

4.35. Voor een (separate) veroordeling in de gevorderde nakosten bestaat geen grond, nu de kostenveroordeling ook voor deze nakosten een executoriale titel oplevert. De nakosten

zullen overeenkomstig het per 1 februari 2023 geldende liquidatietarief¹⁷ worden begroot op € 271,- zonder betekening en op € 361,- in geval van betekening.

5. De beslissing

De rechtbank

in conventie

5.1. wijst de vorderingen van Moderna af;

5.2. veroordeelt Moderna in de kosten van het geding, tot op heden aan de zijde van gedaagden begroot op € 250.000,-, en op € 271,- aan nakosten zonder betekening dan wel op € 361,- aan nakosten in geval van betekening, één en ander te voldoen binnen veertien dagen na de datum van dit vonnis en – voor het geval voldoening van de kosten niet binnen de gestelde termijn plaatsvindt – te vermeerderen met de wettelijke rente als bedoeld in artikel 6:119 BW¹⁸ vanaf de vijftiende dag na de datum van dit vonnis tot de dag van voldoening;

5.3. verklaart dit vonnis voor wat betreft de proceskostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad;

in reconventie

5.4. vernietigt het Nederlandse deel van Europees octrooi 3 590 949 B1;

5.5. wijst het meer of anders gevorderde af;

5.6. veroordeelt Moderna in de kosten van het geding, tot op heden aan de zijde van gedaagden begroot op nihil.

Dit vonnis is gewezen door mr. E.F. Brinkman, mr. M. Knijff en mr. S.H. Verrips, rechters, bijgestaan door mr. J.M.N. van Limpt-Schrover, griffier, en in het openbaar uitgesproken op 6 december 2023.

¹⁷ Dit tarief is te raadplegen op www.rechtspraak.nl (Aanbeveling tarieven kort gedingen kantonzaken en handelszaken) en is van toepassing op kort geding zaken waarin op of na 1 februari 2023 vonnis wordt gewezen.

¹⁸ Burgerlijk Wetboek