



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
4. Juni 2024

...

3 Ni 22/22 (EP)
verbunden mit
3 Ni 25/22 (EP)
und
3 Ni 29/22 (EP)

(Aktenzeichen)

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend
das europäische Patent 1 644 019 (DE 60 2004 036 525)
und
das Ergänzende Schutzzertifikat Nummer DE 12 2013 000 079

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts aufgrund der mündlichen Verhandlung vom 4. Juni 2024 durch den Richter Schwarz als Vorsitzenden, die Richterin Dipl.-Chem. Dr. Münzberg, die Richter Dipl.-Chem. Dr. Jäger und Dr. von Hartz sowie die Richterin Dr.-Ing. Philipps

für Recht erkannt:

- I. Das ergänzende Schutzzertifikat DE 12 2013 000 079 wird für nichtig erklärt.

- II. Die Klägerinnen tragen 1/6 und die Beklagte 5/6 der Kosten des Rechtsstreits.

- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte war eingetragene Inhaberin des aufgrund der als WO 2005/000334 A1 am 6. Januar 2005 veröffentlichten internationalen Anmeldung vom 1. Juni 2004 unter Inanspruchnahme der zwei US-amerikanischen Prioritäten US 473929 P vom 29. Mai 2003 und US 567801 P vom 5. Mai 2004 auch mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in englischer Verfahrenssprache erteilten und infolge Ablaufs der Patentdauer am 1. Juni 2024 erloschenen europäischen Patents 1 644 019 B2 (Streitpatent) mit der Bezeichnung „ABUSE RESISTANT AMPHETAMINE COMPOUNDS“ (in Deutsch laut Streitpatentschrift: „GEGEN MISSBRAUCH GESCHÜTZTE AMPHETAMIN-VERBINDUNGEN“). Das beim Deutschen Patent- und Markenamt unter dem Aktenzeichen 60 2004 036 525.4 geführte Streitpatent betraf die Missbrauch verhindernde Amphetamin-Verbindung L-Lysin-D-Amphetamin (= Lisdexamfetamin), deren pharmazeutische Zusammensetzung und pharmakologische Verwendungen, wobei in der streitpatentgemäßen Verbindung D-Amphetamin (= Dexamfetamin) an L-Lysin kovalent gebunden ist, wodurch die pharmakologische Aktivität von D-Amphetamin bis zur Freisetzung unterdrückt und damit die streitpatentgemäße Verbindung gegen die missbräuchliche Freisetzung von D-Amphetamin durch illegale chemische Verfahren stabil ist. Das Streitpatent umfasste insgesamt 17 Patentansprüche, wobei die Erzeugnisansprüche 1 bis 4 und 16 bis 17 sowie die Verwendungsansprüche 11 und 13 bis 15 nebengeordnet waren. Wegen des Wortlauts der Patentansprüche wird auf die Anlagen D1 (EP 1 644 019 B2 -

Grundpatent) und D2 (AT E 545427 T2 – deutsche Übersetzung des Grundpatents) in der Akte Bezug genommen.

Des Weiteren ist die Beklagte Inhaberin des auf ihre Anmeldung vom 16. September 2013 vom Deutschen Patent- und Markenamt auf der Grundlage des Streitpatents (im Folgenden: Grundpatent) sowie der arzneimittelrechtlichen Genehmigungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte 86155.00.00, 86156.00.00 und 86157.00.00 vom 18. März 2013 sowie der britischen Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency PL 08081/0050-2 vom 1. Februar 2013 erteilten Ergänzenden Schutzzertifikats (im Folgenden: ESZ) mit dem Aktenzeichen DE 12 2013 000 079.1, das eine Laufzeit vom 2. Juni 2024 bis 1. Februar 2028 hat.

Mit ihren Nichtigkeitsklagen begehren die Klägerinnen ursprünglich die Nichtigklärung des Streitpatents wegen fehlender Patentfähigkeit. Nachdem der Senat mit seinem Hinweis vom 6. April 2023 nach § 83 Abs. 1 PatG darauf hingewiesen hatte, dass Patentanspruch 1 des Streitpatents gegenüber dem geltend gemachten Stand der Technik nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen könnte, hat die Beklagte ihr Patent hilfsweise auch jeweils als geschlossene Anspruchssätze in den Fassungen der Hilfsanträge 1 bis 5 laut Schriftsatz vom 19. Juni 2023 verteidigt. Nach Ablauf der Patentdauer haben die Parteien den Rechtsstreit übereinstimmend für erledigt erklärt, soweit sich die Klagen auch gegen das Streitpatent richteten.

Die Klägerinnen begehren nach den übereinstimmenden Teilerledigungserklärungen jetzt nur noch die Nichtigklärung des Ergänzenden Schutzzertifikats nach Art. 15 Abs. 1 lit. a) i.V.m. Art. 3 lit. d) der Verordnung (EG) Nr. 469/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über das ergänzende Schutzzertifikat für Arzneimittel (ABl. L 152 vom 16.6.2009, S. 1; im Folgenden: AMVO), weil die arzneimittelrechtliche Genehmigung des geschützten Wirkstoffs nicht dessen erste Genehmigung sei, sowie wegen

Nichtigkeit des Streitpatents nach Art. 15 lit. c), weil Gründe vorlägen, welche die Nichtigkeitsklärung des Grundpatents vor seinem Erlöschen gerechtfertigt hätten.

Die Parteien haben zur Stützung ihres jeweiligen Vortrags zahlreiche Druckschriften eingereicht, wegen deren bibliografischen Angaben auf die Konkordanzliste laut der Anlage zum Schriftsatz der Beklagten vom 26. September 2023 sowie der ergänzenden Konkordanzliste der Klägerin zu 1) laut Anlage zum Schriftsatz vom 13. Mai 2024 sowie auf die danach noch eingereichten weiteren Dokumente verwiesen wird.

Die Klägerinnen haben geltend gemacht, das ergänzende Schutzzertifikat sei wegen Nichtigkeit des Streitpatents und wegen Verstoßes gegen Art. 3 lit. d) AMVO für nichtig zu erklären, weil das geschützte Erzeugnis L-Lysin-D-Amphetamin mit D-Amphetamin im Sinne von Art. 1 lit. b) AMVO identisch sei. Denn der allein therapeutisch wirksame Bestandteil von Lisdexamfetamin sei der Wirkstoff Dexamfetamin, der bereits Gegenstand früherer Zulassungen gewesen sei, wofür sie sich auf die Zulassungen des Medikaments *Attentin*[®] (D45 = Fachinformation zu *Attentin* 5 mg, Tablette, Stand November 2021) sowie für Dexamfetamine Sulfate (D47 = "Summary of Product Characteristics" für "Dexamfetamine Sulfate 5 mg Tablets", 06.06.2008 zuletzt revidiert 07.02.2022) berufen; diese früheren Zulassungen stünden daher der erneuten Erteilung für denselben Wirkstoff im angegriffenen ESZ nach Art. 3 lit. d) AMVO entgegen. Aber auch die Zulassungen des Wirkstoffs Dexamfetamin, die vor Inkrafttreten der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67; im Folgenden: RL 2001/83/EG) oder ihrer Vorgänger Richtlinie 65/65/EWG ergangen seien, stünden der Erteilung des angegriffenen ESZ wegen des beschränkten Anwendungsbereichs der AMVO nach Art. 2 AMVO entgegen.

Darüber hinaus bestehe auch der Nichtigkeitsgrund nach Art. 15 Abs. 1 lit. c) AMVO, weil in keiner der verteidigten Fassungen die Verbindung laut dem Grundpatent, das seine Priorität US 473929 P vom 29. Mai 2003 zu Unrecht in Anspruch nehme, gegenüber der AU 54,168/65 vom 20. Januar 1965 (D7) neu gewesen sei, und sie gegenüber dem Stand der Technik, insbesondere nach der D7, der internationalen Anmeldung WO 2003/072046 A2 (D10), der Fachinformation Adderall XR (D17) und dem US-Patent 3, 843, 796 (D24), auch in keiner der verteidigten Fassungen des Streitpatents auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht habe.

Die Klägerinnen beantragen,

das ergänzende Schutzzertifikat DE 12 2013 000 079 für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klagen abzuweisen,

Die Beklagte hat den Klagen in allen Punkten widersprochen. Das Ergänzende Schutzzertifikat sei rechtsbeständig. Lisdexamfetamin und Dexamfetamin seien unterschiedliche Wirkstoffe und damit auch ein anderes Erzeugnis im Sinne der AMVO. Dies habe zum einen die Zulassungsbehörde MHRA wegen des signifikant unterschiedlichen metabolischen und pharmakologischen Profils festgestellt und sei zum anderen im Grundpatent durch Daten belegt. Das Grundpatent verweise zudem auf ein zusätzlich reduziertes Missbrauchspotential. Schließlich ergebe sich auch aus den Erwägungsgründen 14 und 17 der Verordnung (EG) Nr. 1610/96 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. Juli 1996 über die Schaffung eines ergänzenden Schutzzertifikats für Pflanzenschutzmittel (im Folgenden: PSMVO), dass ein Schutzzertifikat auch für ein Derivat eines bereits zugelassenen Wirkstoffs erteilt werden könne. Die streitige Zulassung von Elvanse® sei auch die erste Genehmigung im Sinne von

Art. 3 lit. d) AMVO, da die früheren Genehmigungen für Dexamfetamin einen anderen Wirkstoff betreffen. Auch Art. 2 AMVO stehe nicht entgegen, denn Lisdexamfetamin sei auch Gegenstand der gemäß Art. 2 AMVO geforderten Genehmigungsverfahren gemäß der RL 2001/83/EG gewesen. Auch der Nichtigkeitsgrund nach Art. 15 Abs. 1 lit. c) AMVO bestehe nicht, denn der patentgemäße Wirkstoff sei gegenüber dem genannten Stand der Technik neu und beruhe ihm gegenüber auf einer erfinderischen Tätigkeit, so dass das Grundpatent zumindest in einer der verteidigten Fassungen gemäß den Hilfsanträgen rechtsbeständig gewesen sei.

Entscheidungsgründe

A.

Nachdem die Klagen im Hinblick auf das zunächst ebenfalls angegriffene Streitpatent übereinstimmend für erledigt erklärt worden sind, bedarf es lediglich noch einer Entscheidung über die klägerseits begehrte Nichtigkeitsklärung des ESZ. Insoweit sind die Klagen begründet, denn das für den Wirkstoff „Lisdexamfetamine oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz dessen, wie L-Lysin-d-Amphetamin-Mesylat“ erteilte Schutzzertifikat (vgl. Registerauszug des DPMA zum Az. 12 2013 000 079.1; D43) ist nach Art. 15 Abs. 1 lit. a) i.V.m. Art. 3 lit d) AMVO für nichtig zu erklären, weil die arzneimittelrechtlichen Genehmigungen, die nach Art. 3 lit. b) AMVO Grundlage des angegriffenen ESZ sind, nicht die ersten Genehmigungen für das geschützte Erzeugnis waren. Ob darüber hinaus auch der weiter geltend gemachte Nichtigkeitsgrund nach Art. 15 Abs. 1 lit. c) AMVO gegeben ist, bedarf bei dieser Sachlage keiner Entscheidung.

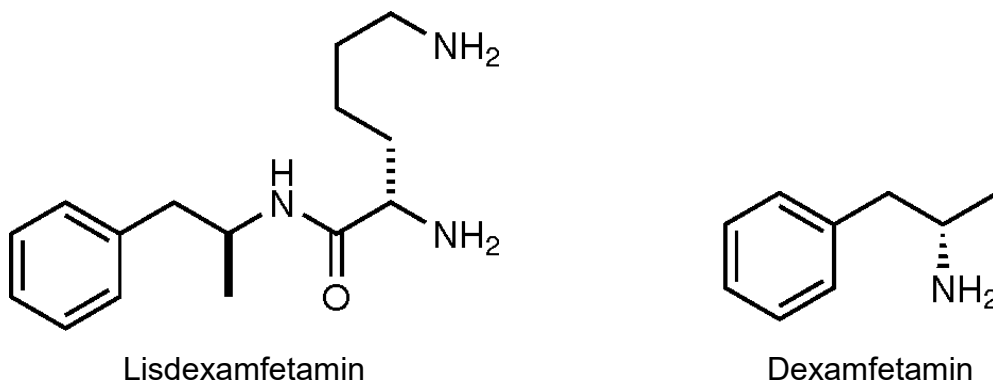
1. Ein ESZ ist für nichtig zu erklären, wenn die arzneimittelrechtliche Genehmigung, die neben dem Grundpatent nach Art. 3 lit. b) AMVO Grundlage seiner Erteilung ist, nicht die erste Genehmigung des geschützten Erzeugnisses ist.

Der Begriff des Erzeugnisses erfasst dabei nach Art. 1 lit. b) AMVO den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination eines Arzneimittels. Bei dem durch das angegriffene ESZ geschützten Wirkstoff Lisdexamfetamin handelt es sich zertifikatsrechtlich um denselben Wirkstoff wie etwa der gemäß der Fachinformation D45 mit dem Medikament **Attentin®** geschützte Wirkstoff Dexamfetamin.

1.a) Bei dem in Art. 1 lit. b) AMVO definierten Begriff des Erzeugnisses handelt es sich um einen eigenständigen Begriff, der weder mit der patentrechtlichen Erfindung noch mit dem Gegenstand der arzneirechtlichen Genehmigung für das Inverkehrbringen gleichzusetzen ist, sondern dessen Inhalt und Grenzen durch Auslegung der AMVO zu bestimmen sind (vgl. Schell GRUR Int. 2013, 509). Nach den insoweit die nationalen Behörden und Gerichte bindenden Entscheidungen des Europäischen Gerichtshofs vom 15. Januar 2015 – C 631/13 (GRUR 2015, 245 – Forsgren), vom 21. März 2019 – C 443/17 (GRUR 2019, 603 – Abraxis) und vom 9. Juli 2020 – C-673/18 (GRUR 2020, 1071 – Santen) kommt es für die Beantwortung der Frage, ob sich zwei Wirkstoffe voneinander unterscheiden, darauf an, ob sie aufgrund unterschiedlicher pharmakologischer, immunologischer oder metabolischer Wirkungen (EuGH, a.a.O. Rn. 25 – Forsgren; a.a.O. Rn. 42 – Santen) eine unterschiedliche therapeutische oder (was der EuGH synonym verwendet) arzneiliche Wirksamkeit bzw. Wirkung entfalten (EuGH, a.a.O. Rn. 26 iVm Rn. 43 – Forsgren; a.a.O. Rn. 27 – Abraxis; a.a.O. Rn. 42 – Santen; vgl. hierzu auch Schell, a.a.O. 510, li. Sp., Abs. 2 und 513, li. Sp., Z. 21 bis 12 von unten). Das ist zu verneinen, wenn am allein therapeutisch wirksamen Wirkstoff unbedeutende Änderungen vorgenommen wurden wie bei Verwendung eines anderen Salzes oder Esters oder einer anderen pharmazeutischen Form (EuGH, a.a.O. Rn. 26 – Abraxis), bei einer anderen Dosierung (EuGH, a.a.O. Rn. 26 – Abraxis) oder bei einer anderen Darreichungsform (EuGH a.a.O. Rn. 26 – Forsgren). Die Hinzufügung eines weiteren Stoffes, der keine eigene Wirkung auf den menschlichen oder tierischen Organismus hat, schließt mithin die Erteilung eines neuen ESZ aus (EuGH, a.a.O. Rn. 25 – Abraxis; a.a.O. Rn. 42 – Santen).

Hierfür ist es beispielsweise unbeachtlich, ob Hinzufügung des Zusatzstoffes für die arzneiliche Wirksamkeit zwingend erforderlich ist (EuGH, a.a.O. Rn. 27 – Abraxis), ob er ein Trägerstoff ist (EuGH, a.a.O. Rn. 30 – Abraxis), mit dem Zusatzstoff eine geänderte Zweckbestimmung des Arzneimittels verbunden ist (EuGH, a.a.O. Rn. 44 – Santen) oder ob der Zusatzstoff an den allein therapeutischen Wirkstoff kovalent gebunden ist (EuGH, a.a.O. Rn. 25 – Forsgren). Selbst die Verbindung des fraglichen Wirkstoffs mit weiteren eigenständig therapeutisch wirksamen Wirkstoffen schließt die erneute Erteilung eines ESZ aus, sofern für die verbundenen Wirkstoffe bereits zuvor eigene ESZ erteilt worden waren und sich die Wirkstoffkombination in der bloßen Addition der (Einzel-)Wirkungen der bereits durch eigene ESZ geschützte verbundenen Wirkstoffe erschöpft, also keine durch die Wirkstoffkombination entfaltete eigene therapeutische Wirksamkeit aufweist (vgl. EuGH, Urteil vom 12. Dezember 2013 - Az. C-443/12, GRUR 2014, 157 Rn. 41 f. – Actavis/Sanofi; EuGH, Urteil vom 12. Dezember 2013 - Az. C-484/12, GRUR 2014, 160 Rn. 38 ff. - Georgetown; Urteil vom 12. März 2015 - Az. C-577/13, GRUR 2015, 658 Rn. 36 f. – Actavis/Boehringer).

b) Dass es sich im vorliegenden Fall bei dem durch das angegriffene ESZ geschützten Wirkstoff Lisdexamfetamin und dem mit dem Medikament Attentin[®] gemäß D45 und D47 zugelassenen Wirkstoff Dexamfetamin i.S.d. Art. 1 lit. b AMVO um denselben Wirkstoff handelt, lässt sich zum einen daran erkennen, dass sich die beiden Substanzen strukturell lediglich durch den über die Aminfunktion von Dexamfetamin gebundenen Lysinrest unterscheiden:



Lysin besitzt dabei selbst unstreitig keine pharmazeutische Funktion, stellt aber auch keinen Träger- oder Formulierungshilfsstoff dar, da Lysin in den Zulassungen bei den "sonstigen Bestandteilen" nicht angegeben ist (vgl. D44 Zulassungsbescheide vom 18.03.2013 für die Zulassungsnummern 86155.00.00, 86156.00.00 und 86157.00.00 jeweils S. 1 und 2 [entspricht S. 2, 3, 62, 63, 122 und 123 des vorgelegten Konvoluts D44]; im Folgenden wird nur auf die Zulassung mit der Zulassungsnummer 86155.00.00 als "1. Zulassung" im Konvolut D44 verwiesen, wortgleiche Passagen finden sich jeweils auch in den anderen beiden Zulassungen).

Damit handelt es sich bei Lisdexamfetamin um einen Einzelwirkstoff nach Art. 1 lit. b AMVO sowie um ein typisches Beispiel für ein Prodrug, d.h. definitionsgemäß um einen biologisch nicht aktiven Arzneistoff, der erst im Körper zum eigentlichen Wirkstoff metabolisiert wird, in vorliegendem Fall von den Erythrozyten zu dem zugelassenen Wirkstoff Dexamfetamin (vgl. D44 1. Zulassung S. 1 sowie S. 16 und S. 50 dort jeweils "Wirkmechanismus" Abs. 1).

Zudem ist sowohl in der britischen arzneimittelrechtlichen Zulassung zum Inverkehrbringen von Lisdexamfetamin PL 08081/0050-2, deren Public Assessment Report als D59 vorliegt, als auch in der deutschen Zulassung D44 wiederholt explizit angegeben, dass Lisdexamfetamin pharmakologisch inaktiv ist und die biologischen Wirkungen auf das systemisch freigesetzte D-Amphetamin (= Dexamfetamin) zurückzuführen sind (vgl. D59 u.a. S. 29 "Pharmacology" Abs. 1 bis 3 und S. 48 "Safety" Abs. 2; vgl. D44 aaO jeweils Satz 2). Auch in dem Final Assessment Report D61 der britischen Zulassungsbehörde für Lisdexamfetamin-Dimesylat vom 16.12.2012 wird dies mehrfach bestätigt (vgl. D61 S. 6/44 1. Spiegelpkt. Satz 1, 2. Spiegelpkt. Satz 2, 3. Spiegelpkt. 1. Halbsatz). Damit haben auch die Zulassungsbehörden eindeutig festgestellt, dass es sich bei Lisdexamfetamin um ein Prodrug von Dexamfetamin handelt, welches selbst keine pharmakologische Aktivität aufweist. Folglich handelt es sich beim eigentlichen Wirkstoff von

Lisdexamfetamin um den bereits zugelassenen Wirkstoff Dexamfetamin und mit Lysin ist lediglich ein weiterer Stoff zu Dexamfetamin hinzugefügt worden, der keine eigene Wirkung auf den menschlichen oder tierischen Organismus hat und für den mithin die Erteilung eines neuen ESZ ausgeschlossen ist (EuGH, a.a.O. Rn. 25 – Abraxis; a.a.O. Rn. 42 – Santen), wobei es unbeachtlich ist, ob der Zusatzstoff Lysin an den allein therapeutischen Wirkstoff Dexamfetamin kovalent gebunden ist (EuGH, a.a.O. Rn. 25 – Forsgren).

Daran ändern auch die veränderten T_{\max} und reduzierten C_{\max} -Werte von Lisdexamfetamin nichts. Diese mögen zwar die klinischen Vorteile einer verbesserten Toleranz und eines minimierten euphorischen Effekts zur Folge haben. Da aber gemäß der EuGH-Entscheidung *Santen* sogar für eine neue therapeutische Verwendung eines Wirkstoffs nicht die Eigenschaft eines anderen Erzeugnisses verliehen wird (vgl. aaO Rn. 47) und gemäß der BGH-Rechtsprechung *Doxorubicin-Sulfat* selbst eine verbesserte Wirksamkeit nicht die arzneitliche Wirkung als solche betrifft, die im vorliegenden Fall unverändert durch den Bestandteil Dexamfetamin erreicht wird (vgl. BGH, Beschl. vom 14.10.2008, X – ZB 4/08, GRUR 2009, 41, Rn. 12 – Doxorubicin-Sulfat), können Auswirkungen auf die arzneitliche Wirksamkeit, wie sie die veränderten T_{\max} und reduzierten C_{\max} -Werte darstellen, Lisdexamfetamin nicht als von Dexamfetamin unterschiedlichen Wirkstoff im Sinne von Art. 1 lit. b) AMVO definieren.

2.a) Soweit die Beklagte geltend gemacht hat, die arzneimittelrechtliche Prüfung für die Zulassung eines Wirkstoffs entspreche der zertifikatsrechtlichen Prüfung für die Erteilung eines ESZ, trifft dies nicht zu. Eine „Neuheitsprüfung“, also eine Prüfung, ob ein Wirkstoff, für den eine Zulassung beantragt wird, sich im zulassungsrechtlichen Hinblick von früheren Wirkstoffen unterscheidet, findet bei der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht statt. Vielmehr ist Ziel der Arzneimittelzulassung allein der Schutz der Öffentlichkeit (vgl. Erwägungsgrund 2 RL 2001/83/EG). Dabei sind stets Belege für die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des zuzulassenden Wirkstoffs einzureichen (Art. 8 Abs. 3 lit. i) RL 2001/83/EG; für

Zulassungen nach deutschem Recht vgl. § 22 Abs. 1 Nr. 5, Abs. 2 Satz 1 Nr. 1 bis 3 AMG). Hiervon wird der Antragsteller entbunden, wenn er die Zulassung eines – von ihm nachzuweisenden - Generikums beantragt (Art. 10 Abs. 1 Unterabs. 1 RL 2011/83/EG; § 24b Abs. 1 AMG). Eine Prüfung der Zulassungsbehörde, ob sich der Wirkstoff, für den eine Zulassung beantragt wird, von früheren Wirkstoffen unterscheidet, findet mithin nur statt, sofern ein Generikum beantragt wird; ist dies nicht der Fall, findet demgegenüber eine solche Prüfung nicht statt, die aber für den Fall der Erteilung eines ESZ nach Art. 3 lit. b) und d) AMVO erforderlich ist; insoweit unterscheidet sich mithin die zulassungs- von der zertifikatsrechtlichen Prüfung. Dies schließt es aus, aus zulassungsrechtlichen Ausführungen auf eine zertifikatsrechtliche Erteilbarkeit schließen zu können.

b) Dementsprechend kann die Argumentation, dass die Zulassungsbehörden metabolische und pharmakologische Unterschiede zwischen Lisdexamfetamin und Dexamfetamin anerkannt hätten, die zu einer einmal täglichen (= od) Dosisempfehlung für Lisdexamfetamin gegenüber der zweimal täglichen (= bd) Dosisempfehlung für Dexamfetamin geführt hätten und aufgrund derer die im dezentralisierten Verfahren für die Zulassung im Referenzstaat verantwortliche britische Zulassungsbehörde Lisdexamfetamin als "new active substance" (= NAS) eingestuft habe, weshalb Lisdexamfetamin als anderer Wirkstoff als Dexamfetamin anzusehen sei, ebenfalls nicht durchgreifen.

ba) Zum einen ist den vorliegenden deutschen Zulassungsbescheiden bei der Angabe des Wirkstoffs durchgehend die Formulierung "Lisdexamfetamindimesilat ... entsprechend Dexamfetamin ..." zu entnehmen, was unmittelbar verdeutlicht, dass es sich bei Lisdexamfetamindimesilat und Dexamfetamin um identische Wirkstoffe handelt (vgl. D44 1. Zulassung S. 2 und 4). Auch bei den Wirkungen und Nebenwirkungen wird stets auf Dexamfetamin verwiesen (vgl. D44 1. Zulassung beispielsweise S. 7 Abs. 3, S. 11 Abs. 1 le. Z., Abs. 2, S. 12 Rn 4.6 Abs. 1, S. 15 le. Abs.). Außerdem wird wiederholt darauf hingewiesen, dass Dexamfetamin der aktive Metabolit von Lisdexamfetamin ist (vgl. D44 1. Zulassung S. 12 Rn 4.6 Abs.

1, S. 16 Rn. 5.1 Abs. 2, S. 46 Rn. 4.6 Abs. 1, S. 50 vorle. Abs.). Die Erklärung dafür findet sich ebenfalls in den Zulassungsbescheiden wie auch in der Fachinformation zu den drei zugelassenen Lisdexamfetamin-Präparaten. Danach wird Lisdexamfetamindimesilat nach oraler Gabe im Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert und primär von den Erythrozyten, also von den roten Blutkörperchen im Blut, zu Dexamfetamin hydrolysiert, wobei die eine hohe hydrolytische Kapazität besitzenden Erythrozyten gemäß den Angaben in D44 eine hohe Kapazität zur Metabolisierung von Lisdexamfetamin aufweisen (vgl. D44 1. Zulassung S. 16 Rn. 5.1 Abs. 2, S. 20 le. Abs., S. 50 vorle. Abs., S. 54 le. Abs.; Fachinformation S.13 Kap. 5.1 Abs. 2 und S. 17 vorle. Abs. [entspricht S. 194 und 198 des Konvoluts D44]). Aus diesen Angaben in den Zulassungsbescheiden und der dazugehörigen Fachinformation ergibt sich somit unmittelbar und eindeutig, dass Lisdexamfetamin keine eigene pharmakologische Wirkung im Sinne der *Forsgren*-Entscheidung des EuGH besitzt. Hinsichtlich der in der *Forsgren*-Entscheidung ebenfalls als qualifizierendes Kriterium genannten eigenen metabolischen Wirkung ist festzustellen, dass der EuGH dieses Kriterium nur im Hinblick auf eine eigene arzneiliche bzw. therapeutische Wirkung des Stoffs aufgestellt hat, was er in der Entscheidung *Santen* nochmals bekräftigt hat (vgl. EuGH, a.a.O. Rn. 25 und 26 – *Forsgren*; vgl. EuGH, a.a.O. Rn. 42 – *Santen*). Die bei einem Prodrug übliche Abspaltung des (selbst nicht reaktiven) Molekülteils zur *in vivo*-Freisetzung des aktiven Wirkstoffs, stellt zwar formal einen eigenständigen metabolischen Schritt dar, der bei Darreichung des aktiven Wirkstoffs selbst zwangsläufig nicht auftritt. Damit ist aber gemäß der EuGH-Rechtsprechung keine eigene therapeutische Wirkung verbunden. Dies gilt auch für das Prodrug Lisdexamfetamin, das wie oben aufgezeigt, im Körper schnell zum eigentlichen Wirkstoff Dexamfetamin verstoffwechselt wird und erst in Form des Dexamfetamins seine therapeutische Wirkung entfaltet.

bb) An dieser Beurteilung ändert auch die Paliperidonpalmitat-Entscheidung des 14. Senats des Bundespatentgerichts (Urt. v. 5. September 2017 – 14 W (pat) 25/16, GRUR Int 2017, 961) nichts, auf welche sich die Beklagte berufen hat. In dieser Entscheidung wurde ein ESZ für das Prodrug Paliperidonpalmitat erteilt, obwohl es bereits ein ESZ und eine frühere Zulassung für den Wirkstoff Paliperidon gab. Begründet wurde dies damit, dass eine eigene pharmakologische und metabolische Wirkung aufgrund einer deutlich verminderten Dosierungshäufigkeit, einer außergewöhnlich langsamen und kontinuierlichen Freisetzung sowie einer deutlich verlängerten, therapeutisch angestrebten mittleren Wirkungsdauer, verbunden mit einer erleichterten Einhaltung der ärztlichen Behandlungsrichtlinien und einer sehr viel höheren Bioverfügbarkeit beim Wirkstoffderivat gegenüber dem nicht derivatisierten Wirkstoff vorlag. Solche deutlichen und umfangreichen neuen pharmakologischen und metabolischen Eigenschaften weist Lisdexamfetamin aber nicht auf.

Zwar verweist die Klägerin mit ihren Gutachtern auf die Ausführungen der britischen Zulassungsbehörde in D61, nach denen sich die Eigenschaften von Lisdexamfetamin gegenüber Dexamfetamin hinsichtlich der Sicherheit und der Wirksamkeit signifikant unterscheiden würden (vgl. D61 S 6/44 1. Spiegelpkt., 2. und 3. Spiegelpkt jeweils 1e. Satz, 5. Spiegelpkt. seitenüberg. Satz), weshalb eine aus klinischer Sicht vorteilhafte od-Dosierung bei der Gabe von Lisdexamfetamin möglich sei (vgl. D61 S. 7/44 vollst. Spiegelpkt.). Dies hat die britische Zulassungsbehörde allerdings nur im Hinblick auf die von ihr zu prüfenden arzneimittelrechtlichen Aspekte und nicht als Ergebnis einer zertifikatsrechtlichen "Neuheitsprüfung" im Hinblick auf Art. 3 lit. d) AMVO aufgezeigt, so dass die Feststellungen der D61 bei der Prüfung des Erfordernisses des Art. 3 lit. d) unbeachtlich sind.

Dafür sprechen bereits die in D61 angewendeten Kriterien für die NAS-Einstufung. Einschlägig ist demnach Art. 10 Abs. 2 lit. b Satz 2 RL 2011/83/EG, worin das Zulassungsrecht einen signifikanten Unterschied in den Eigenschaften hinsichtlich

der Sicherheit und/oder Wirksamkeit fordert (vgl. auch D61 S. 6/44 Abs. 2 Satz 2). Im 3. Spiegelpunkt auf der Seite 6/44 der D61 gibt die britische Zulassungsbehörde dann an, dass es für sie bei der Prüfung dieses gesetzlichen Erfordernisses im Hinblick auf das Prodrug Lisdexamfetamin nicht relevant ist, dass der im Körper zirkulierende Wirkstoff der Metabolit Dexamfetamin ist, da sie sich allein auf die zu untersuchende aktive Substanz konzentriert und nicht auf diejenige, die deren Metabolit sein könnte. In demselben Spiegelpunkt wird zudem im Zusammenhang mit Prodrugs von einem therapeutischen Nutzen oder Vorteil ("therapeutic benefit"), nicht aber von einer eigenen therapeutischen Wirkung gesprochen. Auch dass im letzten Spiegelpunkt der D61 als signifikanter Unterschied die od-Dosierung angegeben wird, zeigt die arzneimittelrechtliche Betrachtung der Zulassungsbehörde auf. Denn bei dieser Feststellung hat offensichtlich die ebenfalls bestehende und für die zertifikatsrechtliche Prüfung des Art. 3 lit. d) AMVO relevante Möglichkeit einer od-Dosierung von Dexamfetamin keine Rolle gespielt. Gemäß der Fachinformation D45 zu Attentin® 5 mg-Tablette, beträgt die Tagesdosis jedenfalls initial 5 mg, was der Gabe einer 5 mg-Tablette pro Tag entspricht (vgl. D45 S. 2 Ziff. 4.2 Abs. 3). Da diese Dosis nur bei Bedarf gesteigert wird – gemäß D45 in Abhängigkeit von der Verträglichkeit und dem beobachteten Grad der Wirksamkeit –, ist somit die od-Dosierung für Dexamfetamin bekannt, so dass in der Dosierungshäufigkeit zertifikatsrechtlich kein Unterschied zu Lisdexamfetamin besteht.

bc) Im Übrigen stellen die u.a. im Streitpatent angeführten Hinweise auf eine vorteilhafte Verringerung des Missbrauchs und der toxischen Nebenwirkungen von Dexamfetamin bei Verwendung von Lisdexamfetamin keine Kriterien zur Begründung dar, dass es sich bei Lisdexamfetamin und Dexamfetamin um unterschiedliche Wirkstoffe im zertifikatsrechtlichen Sinn handelt. Diese Eigenschaften betreffen nämlich die Verminderung unerwünschter Nebeneffekte und Nebenwirkungen, aber nicht die arzneiliche Wirkung als solche, die unverändert durch den Bestandteil Dexamfetamin erreicht wird (vgl. BGH, a.a.O. Rn. 12 – Doxorubicin-Sulfat). Denn das aus Lisdexamfetamin im Blut freigesetzte

Dexamfetamin muss ebenso wie das mit dem Erzeugnis **Attentin®** zugeführte Dexamfetamin erst die Blut-Hirn-Schranke durchdringen, um im Gehirn seine arzneiliche Wirkung entfalten zu können (vgl. D117 = Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftsverlag Mannheim u.a., 1987, S. 139 re. Sp. "Wirkungen" iVm S. 140 Abb. 16 Formel links oben).

bd) Ein die erneute Erteilung eines ESZ rechtfertigender Unterschied ergibt sich schließlich auch nicht durch eine neue therapeutische Verwendung von Lisdexamfetamin als neuer medizinischer Indikation (vgl. hierzu Schell, GRUR Int 2013, 509, 513). Denn sowohl das Erzeugnis **Elvanse®** als auch das Erzeugnis **Attentin®** sind gemäß den Angaben in den Fachinformationen für die Behandlung von ADHS bei Kindern ab 6 Jahren anzuwenden (vgl. D46 = Fachinformation "Elvanse 20mg ... Hartkapseln", Stand Januar 2021, S. 1 li./mi. Spalte übergr. Abs.; vgl. D45 S. 1 drittle. Abs.). Damit sind sowohl Lisdexamfetamin als auch Dexamfetamin für dieselbe Indikation zugelassen. Auch der Hinweis auf eine Zulassung von Lisdexamfetamin für die ADHS-Behandlung von Erwachsenen kann nicht durchgreifen, da für das Präparat **ADDERALL XR®**, das gemäß der Fachinformation D17 ein Dexamphetamin-haltiges Präparat mit verzögerter Freisetzung zur Behandlung von ADHS ist, auch die ADHS-Behandlung von Erwachsenen zugelassen war (vgl. D17 S. 1 li. Sp. Z. 4 bis 6 und Abschnitt "Indications and usage").

B.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. §§ 91, 91a und 100 Abs. 1 ZPO.

Soweit der ursprüngliche auf Nichtigerklärung des Streitpatents gerichtete Klageteil übereinstimmend für erledigt erklärt wurde, war nach § 84 Abs. 2 PatG i.V.m. § 91a ZPO lediglich noch eine Entscheidung über die Verteilung der auf

diesen Klageanteil entfallenden Rechtsstreitkosten zu treffen, die einen Drittel der gesamten Rechtsstreitkosten ausmachen. Dies führt zur gleichmäßigen Verteilung der auf den erledigten Klageanteil entfallenden Kosten. Denn nach dem Hinweis des Senats nach § 83 Abs. 1 PatG sprach einiges dafür, dass das Streitpatent aufgrund der Sach- und Rechtslage zum Zeitpunkt des durch Patentablauf eingetretenen erledigenden Ereignisses in der erteilten Fassung keinen Bestand haben würde. Ob eine der Fassungen, mit denen die Beklagte in Reaktion auf diesen Hinweis ihr Patent hilfsweise als jeweils geschlossene Anspruchssätze verteidigt hat, zum jedenfalls teilweisen Fortbestand des Streitpatents geführt hätte, kann nach den übereinstimmenden Erledigungserklärungen nicht mehr abschließend beurteilt werden. Da Anhaltspunkte dafür fehlen, welche technischen und wirtschaftlichen Folgen ein solcher Fortbestand des Streitpatents im Verhältnis zum erteilten Patent gehabt hätte, ist es gerechtfertigt, die auf diesen Klageanteil entfallenden Kosten zwischen der Klägerseite und der Beklagten hälftig zu teilen, was zu einer Kostenbelastung der Klageseite und der Beklagten zu jeweils 1/6 führt, wobei die Klägerinnen nach § 100 Abs. 1 ZPO für den auf sie entfallenden Teil nach Kopfteilen haften. Den auf das für nichtig erklärte ESZ entfallenden rechtlichen Kostenanteil von 2/3 hat demgegenüber die Beklagte entsprechend § 91 ZPO in vollem Umfang zu tragen, so dass sich für sie eine Gesamtbelastung mit den Rechtsstreitkosten von insgesamt 5/6 ergibt.

Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit beruht auf § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 ZPO.

C.

Rechtsmittelbelehrung

Gegen dieses Urteil ist das Rechtsmittel der Berufung gegeben.

Die Berufungsschrift, die auch als elektronisches Dokument eingereicht werden kann, muss von einer in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen

Rechtsanwältin oder Patentanwältin oder von einem in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen **Rechtsanwalt oder Patentanwalt** unterzeichnet oder entsprechend den gesetzlichen Anforderungen elektronisch signiert sein. Die Berufungsschrift muss die Bezeichnung des Urteils, gegen das die Berufung gerichtet wird, sowie die Erklärung enthalten, dass gegen dieses Urteil Berufung eingelegt werde. Mit der Berufungsschrift soll eine Ausfertigung oder beglaubigte Abschrift des angefochtenen Urteils vorgelegt werden.

Die Berufungsschrift muss **innerhalb eines Monats** schriftlich beim Bundesgerichtshof, Herrenstraße 45a, 76133 Karlsruhe eingereicht oder als elektronisches Dokument in die elektronische Poststelle des Bundesgerichtshofes (www.bundesgerichtshof.de/erv.html) übertragen werden. Die Berufungsfrist beginnt mit der Zustellung des in vollständiger Form abgefassten Urteils, spätestens aber mit dem Ablauf von fünf Monaten nach der Verkündung. Die Frist ist nur gewahrt, wenn die Berufung vor Fristablauf beim Bundesgerichtshof eingeht.

Schwarz Dr. Münzberg Dr. Jäger Dr. von Hartz Dr. Philipps