



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

3 Ni 23/20 (EP)
verb. mit
3 Ni 2/22 (EP)

Verkündet am
4. März 2024

...

(Aktenzeichen)

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent 2 377 536
(DE 60 2005 038 519)

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

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 2 377 536 wird mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig erklärt.
- II. Die Beklagte trägt die Kosten des Rechtsstreits.
- III. Das Urteil ist gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 120 % des zu vollstreckenden Betrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

Die Beklagte ist eingetragene Inhaberin des auch mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland in englischer Verfahrenssprache erteilten europäischen Patents 2 377 536 (Streitpatent) mit der Bezeichnung „Methods of Using Sustained Release Aminopyridine Compositions“ (in Deutsch laut Streitpatentschrift nach Korrektur eines Schreibfehlers: „Verfahren zur Verwendung von Aminopyridinzusammensetzungen mit verzögerter Freisetzung“). Gegenstand des Streitpatents sind nachhaltig freisetzende, oral zu verabreichende Zusammensetzungen des Aminopyridins Fampridin zur Behandlung von an Multipler Sklerose erkrankten Patienten.

Das Streitpatent ist als Teilanmeldung aus der europäischen Patentanmeldung 05732613.4 (im Folgenden: Stammanmeldung) hervorgegangen, auf die das europäische Patent EP 1 732 548 erteilt worden ist. Die Stammanmeldung wurde am 11. April 2005 unter Inanspruchnahme der Prioritäten aus den US-amerikanischen Patentanmeldungen US 560894 vom 9. April 2004 und US 102559 vom 8. April 2005 international angemeldet und am 27. Oktober 2005 als WO 2005/099701 A2 veröffentlicht. In der vom Europäischen Patentamt nach einem Einspruchsverfahren mit Beschluss der Beschwerdekammer vom 4. September 2019 (vgl. Anlage NiB1 - Dokumentenkennzeichnung siehe unten) beschränkt aufrechterhaltenen Fassung umfasst das Streitpatent die nebengeordneten Patentansprüche 1 und 5 sowie die auf Patentanspruch 1 zurückbezogenen Patentansprüche 2 bis 4 und die auf Patentanspruch 5 zurückbezogenen Patentansprüche 6 und 7. Die nebengeordneten Patentansprüche 1 und 5 lauten in der Verfahrenssprache:

1. A sustained release 4-aminopyridine composition for use in a method of increasing walking speed in a patient with multiple sclerosis, wherein said composition is administered twice daily in a dose of 10 milligrams of 4-aminopyridine.

5. Use of 4-aminopyridine in the manufacture of a sustained release composition for increasing walking speed in a patient with multiple sclerosis, wherein said composition is administered twice daily in a dose of 10 milligrams of 4-aminopyridine.

In deutscher Übersetzung lauten sie gemäß der B2-Schrift:

1. 4-Aminopyridin-Zusammensetzung mit verlängerter Freisetzung zur Verwendung in einem Verfahren zur Verbesserung der Gehgeschwindigkeit eines Multiple Sklerose Patienten, wobei die Zusammensetzung zweimal täglich in einer Dosis von 10 Milligramm 4-Aminopyridin verabreicht wird.

5. Verwendung einer 4-Aminopyridin-Zusammensetzung mit verlängerter Freisetzung zur Verbesserung der Gehgeschwindigkeit eines Multiple Sklerose Patienten, wobei die Zusammensetzung zweimal täglich in einer Dosis von 10 Milligramm 4-Aminopyridin verabreicht wird.

Mit ihrer Nichtigkeitsklage begehren die Klägerinnen die vollständige Nichtigklärung des Streitpatents wegen fehlender Patentfähigkeit. Die Beklagte verteidigt ihr Patent in der geltenden Fassung sowie jeweils als geschlossene Anspruchssätze in den Fassungen nach den Hilfsanträgen 1 bis 6 laut Schriftsatz vom 8. Februar 2023 unter Bezugnahme auf den Schriftsatz vom 17. Dezember 2021. In den Hilfsanträgen hat Patentanspruch 1, an welchen Patentanspruch 5 - der bei den Hilfsanträgen 3 bis 6 als Patentanspruch 4 fortgeführt wird - sowie die Unteransprüche jeweils entsprechend angepasst sind, jeweils folgenden Wortlaut (Änderungen gegenüber der geltenden Fassung gekennzeichnet).

Hilfsantrag 1:

1. 4-Aminopyridin-Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung zur Verwendung in einem Verfahren zur Erhöhung der Gehgeschwindigkeit bei einem Patienten mit Multipler Sklerose, wobei die Zusammensetzung zweimal täglich in einer Dosis von 10 Milligramm 4-Aminopyridin verabreicht wird und wobei der Patient ein Responder ist.

Hilfsantrag 2:

1. 4-Aminopyridin-Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung zur Verwendung in einem Verfahren zur Erhöhung der Gehgeschwindigkeit bei einem Patienten mit Multipler Sklerose, wobei die Zusammensetzung zweimal täglich in einer Dosis von 10 Milligramm 4-Aminopyridin verabreicht wird und wobei der Patient insoweit ein Responder ist, als dass der Patient eine Erhöhung der Gehgeschwindigkeit im 25 Fuß-Gehtest aufweist.

Hilfsantrag 3:

1. 4-Aminopyridin-Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung zur Verwendung in einem Verfahren zur Erhöhung der Gehgeschwindigkeit bei einem Patienten mit Multipler Sklerose, wobei die Zusammensetzung zweimal täglich in einer Dosis von 10 Milligramm 4-Aminopyridin verabreicht wird.

~~2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, und wobei die Zusammensetzung eine Matrix mit verzögerter Freisetzung umfasst und die einen C_{avss}-Wert von 15 ng/ml bis 35 ng/ml liefert.~~

Hilfsantrag 4:

1. 4-Aminopyridin-Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung zur Verwendung in einem Verfahren zur Erhöhung der Gehgeschwindigkeit bei einem Patienten mit Multipler Sklerose, was durch wiederholte Messung der Gehgeschwindigkeit über den Verlauf von Wochen festgestellt wird, wobei die Zusammensetzung zweimal täglich in einer Dosis von 10 Milligramm 4-Aminopyridin verabreicht wird.

~~2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, und wobei die Zusammensetzung eine Matrix mit verzögerter Freisetzung umfasst und einen C_{avss} -Wert von 15 ng/ml bis 35 ng/ml liefert.~~

Hilfsantrag 5:

1. 4-Aminopyridin-Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung, wobei das 4-Aminopyridin homogen in einer geschwindigkeitsregulierenden Polymermatrix umfassend Hydroxypropylmethylcellulose dispergiert ist, zur Verwendung in einem Verfahren zur Erhöhung der Gehgeschwindigkeit bei einem Patienten mit Multipler Sklerose, was durch wiederholte Messung der Gehgeschwindigkeit über den Verlauf von Wochen festgestellt wird, wobei die Zusammensetzung zweimal täglich in einer Dosis von 10 Milligramm 4-Aminopyridin verabreicht wird.

~~2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, und wobei die Zusammensetzung eine Matrix mit verzögerter Freisetzung umfasst und einen C_{avss} -Wert von 15 ng/ml bis 35 ng/ml liefert.~~

Hilfsantrag 6:

1. 4-Aminopyridin-Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung zur Verwendung in einem Verfahren zur Erhöhung der Gehgeschwindigkeit

bei einem Patienten mit Multipler Sklerose, was durch wiederholte Messung der Gehgeschwindigkeit über den Verlauf von Wochen festgestellt wird, wobei die Zusammensetzung zweimal täglich in einer Dosis von 10 Milligramm 4-Aminopyridin verabreicht wird und wobei der Patient insoweit ein Responder ist, als dass der Patient eine Erhöhung der Gehgeschwindigkeit im 25 Fuß-Gehtest aufweist.

~~2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, und wobei die Zusammensetzung eine Matrix mit verzögerter Freisetzung umfasst und einen C_{avss} -Wert von 15 ng/ml bis 35 ng/ml liefert.~~

Die Parteien haben zur Stützung ihres jeweiligen Vortrags u.a. folgende Druckschriften eingereicht (Nummerierung gemäß Klageverfahren der Klägerin 1):

NiK1	EP 2 377 536 B1 (Streitpatent in der erteilten Fassung)
NiK1a	Fassung des Streitpatents nach Ende des Einspruchsverfahrens beim EPA
NiK3	Bever, C.T. et al., Neurology, 1994, 44, S. 1054 bis 1059
NiK5	Elan et al., "Fampridine Neurelan®", Drugs Fut., 1998, 23, S. 218 bis 219
NiK6	EP 0 484 186 B1
NiK7a	Goodman, A.D. et al., "Placebo-Controlled Double-blinded Dose Ranging Study of Fampridine-SR in Multiple Sclerosis", Abstract S21.001, Neurology Suppl. 1, 2003, 60, A167, 1 Seite
NiK7b	Poster zu NiK7a, 4 Seiten
NiK7c	Diavortrag zu NiK7a, 9 Seiten
NiK7d	"ACTRI ECTRI 02 – 7 th Annual Meeting of the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Final Program, Abstract Listing and Meeting Information", 2002 (Kongressprogramm zu NiK7a), 64 Seiten
NiK8	Acorda Therapeutics Inc., Securities and Exchange Commission Form S-1, 2003, 83 Seiten

NiK9	Davies, F.A. et al., Ann. Neurol., 1990, 27, S. 186 bis 192
NiK14	W ... , Technisches Gutachten vom 29.03.2023, 6 Seiten (mit Anlagen)
NiK14-Anl3	Hayes, K.C., Clin. Neuropharmacol. 2003, 26, 185-192
NiK14-Anl6	Pharmazeut.Technologie 1991, 192-194, 376-377
NiK14-Anl7	Handbook of Pharmaceut.Excipients 1994, 229-232
NiK15	W ... , Technisches Gutachten vom 06.07.2023, 4 Seiten
NiB1	EPA-BK, T 0799/16
NiB2	Lublin, F.D. et al., „Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey”, in: NEUROLOGY 46 (April 1996), S. 907 -911

Nach Ansicht der Klägerinnen ist der Gegenstand des Patentanspruchs 1 gegenüber der in NiK7a bis NiK7d aufgezeigten Studie von Goodman und anderen nicht neu. Sowohl das Abstract NiK7a als auch das Poster NiK7b und der Diavortrag NiK7c offenbarten die Verabreichung einer nachhaltig Fampridin freisetzenden Zusammensetzung mit einer Dosierung von 10 mg bid an Patienten mit multipler Sklerose. Die Goodman-Studie berichte von einer signifikanten Verbesserung bei der funktionalen Messung der Mobilität und der Stärke der unteren Extremitäten im Bereich einer Tagesdosis von 20 bis 40 mg Fampridin sowie von einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen bei Dosierungen oberhalb von 50 mg/Tag. Damit seien sämtliche Merkmale des Patentanspruchs 1 in der Goodman-Studie vorbeschrieben. Dabei verweise die Studie nicht für den gesamten Dosierungsbereich von 20 bis 50 mg/Tag auf eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit, sondern spreche explizit von einem "increased benefit", der auch schon in der geringsten Dosis von 20 mg/Tag beobachtet worden sei. Auch komme es für den Offenbarungsgehalt einer patentrechtlich verwendeten klinischen

Studie nicht darauf an, dass deren Konzeption nicht ausreichend wäre, um eine Marktzulassung zu rechtfertigen. Zudem sei die Goodman-Studie nicht auf eine Zieldosierung von 40 mg bid Fampridin-SR (= nachhaltig freisetzende orale Tablettenformulierung von Fampridin), sondern darauf gerichtet, die Wirksamkeit von verschiedenen Dosierungen des Fampridin-SR zu testen.

Auch die Druckschrift NiK8 begründe die mangelnde Neuheit des Gegenstands des Patentanspruchs 1. NiK8 zeige Fampridin-SR als Acordas führenden Arzneimittelkandidaten auf und berichte im Zusammenhang mit MS von klinischen Phase II-Studien. Dabei offenbare die NiK8 dieselbe Studie und dieselben Ergebnisse wie die NiK7, weshalb auch diese Druckschrift bereits aus diesem Grund neuheitsschädlich sei. Darüber hinaus beschreibe die NiK8 eine noch anhängige Phase II-Studie, in der die Dosierungen 10 mg bid, 15 mg bid und 20 mg bid parallel zueinander im Hinblick auf ihre Wirksamkeit bei der Verbesserung der Gehgeschwindigkeit bei MS-Patienten getestet wurde, so dass die NiK8 unmittelbar und eindeutig die streitpatentgemäße Dosierung von 10 mg bid Fampridin offenbare.

Der beanspruchte Gegenstand beruhe bei Kenntnis von NiK7a-d und NiK8 auch nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Aus NiK7a-d sei eine klinische Studie mit Fampridin-SR bekannt, bei der MS-Patienten Placebo-kontrolliert 10 mg Fampridin-SR bid zur Verbesserung der Gehgeschwindigkeit verabreicht wurde, gefolgt von höheren Dosierungen des Fampridins. Die Studie berichte, dass im Bereich von 10 mg bis 25 mg bid eine Wirksamkeit mit akzeptablem Sicherheitsprofil beobachtet worden sei. Aufgrund dieser Ergebnisse seien dann gemäß NiK8 drei Dosierungen, darunter 10 mg Fampridin-SR bid, für eine weitere Studie zur Ermittlung der besten Dosierung für eine Marktzulassung ausgewählt worden. Durch die ausdrückliche Auswahl der Dosierung 10 mg Fampridin-SR bid seien die Autoren der Studie davon ausgegangen, dass auch mit dieser niedrigen Dosierung die Gehgeschwindigkeit von MS-Patienten verbessert werden könne. Damit habe aber der Gegenstand des

Patentanspruchs 1 nahe gelegen, zumal der Fachmann lediglich dem ausdrücklichen Vorschlag der Druckschriften NiK7a-d und NiK8 folgen musste.

Daneben offenbare auch die NiK9 eine Verbesserung der motorischen Funktionen bei MS-Patienten, die 10 bis 25 mg Fampridin erhielten. Dabei zeige die NiK9 die günstigen Auswirkungen von niedrigen Dosierungen von Fampridin auf das Gehvermögen. Dies werde durch die Goodman-Studie gemäß NiK7a-d bestätigt, so dass auch aus diesem Grund der Gegenstand des Patentanspruchs 1 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe.

Bei der Prüfung der erfinderischen Tätigkeit sei es irrelevant, ob eine bestimmte Auswertung von Daten eine bestimmte statistische Signifikanz zeige. Der Stand der Technik schlage die Behandlung von MS-Patienten mit Fampridin-SR in einer Dosis von 10 mg bid direkt vor, weshalb die streitpatentgemäße Lösung unabhängig von der statistischen Auswertemethode nahe gelegen habe.

Da der nebengeordnete Patentanspruch 5 keine weiteren technischen und lediglich aus NiK7a-d und NiK8 zumindest inhärent offenbarte Merkmale enthalte, gelte für diesen dieselbe Argumentation. Auch die Unteransprüche seien nicht bestandsfähig, da deren Merkmale entweder eine unmittelbare Folge des bekannten und naheliegenden Gegenstands des Patentanspruchs 1 bzw. 5 darstellten oder ebenfalls bereits aus NiK7a-d oder NiK8 bekannt seien.

Auch in den Fassungen der Hilfsanträge sei das Patent weder neu noch beruhe es auf einer erfinderischen Tätigkeit.

Die Klägerinnen beantragen,

das europäische Patent 2 377 536 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klage abzuweisen, hilfsweise die Klage mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung eines der Hilfsanträge 1 bis 6 gemäß Schriftsatz vom 8. Februar 2023 erhält.

Die Beklagte hält das Streitpatent zumindest in einer der verteidigten Fassungen gemäß den Hilfsanträgen für schutzfähig. Denn das Streitpatent zeige erstmals eine klinische Studie über eine Wirkung auf den primären Endpunkt der Steigerung der Gehgeschwindigkeit bei MS-Patienten, welche durch die neue, hoch selektive "Post-hoc-Responder-Analyse" nachgewiesen worden sei. Eine solche Offenbarung ließe sich den klägerseits eingereichten Unterlagen dagegen nicht unmittelbar und eindeutig entnehmen.

Bei der Beurteilung der Patentfähigkeit sei zu beachten, dass die Symptome bei MS ein ungewöhnliches Ausmaß an Variabilität aufwiesen. So sei bei der am häufigsten auftretenden schubförmig remittierenden Form der MS (= RRMS) wegen der stark fluktuierenden Symptome völlig unvorhersehbar, wie sich die Zustände in den folgenden Tagen und Wochen entwickeln würden, weshalb es sehr schwierig sei, die Wirkung eines Medikaments zu bewerten. Desweiteren sei zu beachten, dass die zu verwendende Zusammensetzung eine therapeutische Wirkung erzeuge, was nach der geltenden Rechtsprechung ein echtes technisches Merkmal bei einem medizinischen Verwendungsanspruch darstelle. Dazu offenbare das Streitpatent erstmals eine klinische Studie, die eine Wirkung auf den primären Endpunkt der Steigerung der Gehgeschwindigkeit bei MS-Patienten zeige, welche durch die neue, hoch selektive "Post-hoc-Responder-Analyse" nachgewiesen worden sei.

Die Goodman-Studie gemäß NiK7a bis NiK7c sei nicht neuheitsschädlich, weil die therapeutische Wirkung als technisches Merkmal zu berücksichtigen sei und die Studie keinen Schluss auf ein tatsächliches Vorhandensein einer therapeutischen Wirkung zulasse. Für eine neuheitsschädliche Offenbarung sei keine inhärente

Vorwegnahme zulässig, vielmehr müsse eine erfolgreiche klinische Studie aufgezeigt sein. NiK7a beschreibe lediglich eine klinische Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von eskalierenden Dosen einer Retardformulierung von Fampridin bei MS-Patienten. Dabei würden die unerwünschten Wirkungen zusammengefasst und die Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert bei funktionellen Messungen der Mobilität und der Kraft der unteren Extremitäten gezeigt. Die streitpatentgemäße Verwendung von Fampridin zur Erhöhung der Gehgeschwindigkeit werde damit nicht offenbart. Zudem fehlten Angaben zur therapeutischen Wirkung einzelner Dosierungen und ein Vergleich der Wirkung zu einer Placebogruppe, so dass der Studie angesichts der hohen Variabilität der Krankheitssymptome keine statistisch signifikanten Ergebnisse zu entnehmen seien. Bei NiK7b und NiK7c bestreitet die Beklagte die Offenbarung, da kein Nachweis vorgelegt worden sei, welche technischen Informationen bei dem Vortrag und der Posterpräsentation tatsächlich zur Verfügung gestellt worden seien. Ansonsten gelte dieselbe Argumentation wie bei NiK7a, so dass auch diese Dokumente keine Fampridin-Zusammensetzung zur streitpatentgemäßen Verwendung offenbarten und dabei insbesondere keinen Rückschluss auf die beanspruchte therapeutische Wirkung zuließen.

Auch die NiK8 sei nicht neuheitsschädlich. Diese Entgegenhaltung berichte von einer laufenden klinischen Phase II-Studie, die noch keine Ergebnisse aufzeigte und sogar betone, dass es möglich sei, dass kein statistisch signifikantes Ergebnis für den primären Endpunkt geliefert werde. Damit sei die NiK8 weder eine Grundlage für eine begründete Erwartung eines erfolgreichen Ausgangs der darin beschriebenen klinischen Studien noch offenbare dieses Dokument eine therapeutische Wirkung der getesteten Behandlung.

Nach Ansicht der Beklagten beruht der Gegenstand des Patentanspruchs 1 auch auf einer erfinderischen Tätigkeit. Die angeführten Dokumente belegten, dass es über 15 Jahre vor dem Prioritätsdatum des Streitpatents im Wesentlichen keinen wissenschaftlichen Fortschritt bei der Entwicklung einer pharmazeutischen

Zusammensetzung mit Fampridin als Wirkstoff zur Verwendung für die MS-Behandlung gegeben habe. Angesichts des erheblichen Bedarfs an einer Verbesserung der Behandlung von MS-Patienten deute dies bereits auf das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit hin. Das Streitpatent erfülle somit ein lange bestehendes und bisher ungelöstes Bedürfnis. Zudem spreche auch der kommerzielle Erfolg für eine erfinderische Tätigkeit.

Zur Lösung der Aufgabe, ein vorteilhaftes Behandlungsprotokoll für die Behandlung von Patienten mit MS bereitzustellen, bei dem Fampridin zur Erhöhung der Gehgeschwindigkeit verwendet werde, stelle die NiK8 den nächstliegenden Stand der Technik dar. Die darin beschriebene Studie sei allerdings noch nicht abgeschlossen und es sei daher nicht bekannt gewesen, ob die Behandlung irgendeinen klinischen Endpunkt erreichen würde. Demgegenüber offenbare das Streitpatent erstmals Ergebnisse einer klinischen Studie, die die Wirksamkeit des beanspruchten Dosisregimes zeigten. Dies sei vor allem durch die erstmals im Streitpatent angewendete "Post-hoc-Responder-Analyse" möglich gewesen, während die geläufigen Analysen "Erreichen des primären Endpunkts" und "First-Responder-Analyse" lediglich zu negativen Ergebnissen geführt hätten. Eine Vorveröffentlichung der "Post-hoc-Responder-Analyse" im Stand der Technik sei nicht vorgetragen worden. Zudem habe wegen der hohen Variabilität der MS-Krankheitssymptome keine begründete Erfolgserwartung bestanden. Außerdem seien in den meisten Dokumenten des Standes der Technik Fampridin-Formulierungen mit sofortiger Freisetzung verwendet worden, die keinen Rückschluss auf die Wirkung von Retard-Formulierungen zuließen.

Das Urteil des Senats vom 25. Februar 2022, mit dem die Klage wegen eines Verfahrenshindernisses gemäß § 81 Abs. 2 Satz 1 PatG als unzulässig mit der Begründung zurückgewiesen worden war, dass das Einspruchsverfahren bei Urteilserlass noch nicht nach Regel 82 Abs. 4 AOEPÜ abgeschlossen gewesen sei, hat der Bundesgerichtshof mit Urteil vom 6. Dezember 2022 (Az. X ZR 47/22) aufgehoben und die Sache zur neuen Verhandlung und Entscheidung, auch über

die Kosten des Berufungsverfahrens, an den Senat zurückverwiesen, nachdem das Europäische Patentamt die abschließende Entscheidung nach Regel 82 Abs. 4 AOEPÜ während des Berufungsverfahrens am 21. Juli 2022 erlassen und am 17. August 2022 veröffentlicht hat.

Entscheidungsgründe

A.

Die nach Wegfall des Klagehindernisses nach § 81 Abs. 2 Satz1 PatG zulässige Klage hat in der Sache Erfolg. Das Streitpatent ist gemäß Artikel II § 6 Absatz 1 Nr. 1 IntPatÜG, Art. 138 Abs. 1 Buchst. a) EPÜ i. V. m. Art. 52, 56 EPÜ für nichtig zu erklären, da sein Gegenstand sowohl in der vom Europäischen Patentamt beschränkt aufrechterhaltenen Fassung als auch in den Fassungen der Hilfsanträge, mit denen die Beklagte ihr Patent verteidigt, nicht patentfähig ist.

I.

1. Wie das Streitpatent einleitend erläutert, sei Multiple Sklerose (= MS) eine degenerative und entzündliche neurologische Erkrankung, die das zentrale Nervensystem beeinträchtigt. Bei MS komme es zu einer Demyelinisierung von Nervenfasern, was zu einem "Kurzschluss" von Nervenimpulsen und damit zu einer Verlangsamung oder Blockierung der Übertragung entlang der Nervenfasern führe. Kaliumkanalblocker, darunter die Aminopyridine und insbesondere 4-Aminopyridin, bekannt als Fampridin, seien eine Klasse von Substanzen, die die Leitung von Nervenimpulsen verbesserten und daher in den Fokus der symptomatischen Behandlung von u.a. MS gerückt. Frühe Studien mit Fampridin seien unter Verwendung einer intravenösen Zusammensetzung durchgeführt worden. Anschließend sei eine unmittelbar freisetzende (= IR) orale Zusammensetzung entwickelt worden. Die schnelle Freisetzung und die kurze Halbwertszeit von

Fampridin-IR machten es allerdings schwierig, wirksame Plasmaspiegel aufrechtzuerhalten, ohne dass nach jeder Dosis hohe Spitzenwerte aufträten, die unerwünschte Nebenwirkungen wie Krampfanfälle und Zittern verursachen könnten. Neben der Verwendung von Fampridin bei MS-Patienten wird dessen Verwendung auch zur Behandlung von Rückenmarksverletzungen (= SCI) untersucht. Eine aktuelle Studie untersuche dazu die Wirkung von Fampridin-SR, also Fampridin mit verzögerter Freisetzung, in Patienten mit chronischer SCI (NiK1a Abs. [0002] bis [0008]).

2. Davon ausgehend liegt die vom Streitpatent selbst nicht formulierte streitpatentgemäße Aufgabe darin, ein geeignetes Dosisregime für 4-Aminopyridin bei der Therapie von MS-Patienten bereitzustellen.

Soweit die Beklagte demgegenüber vorschlägt, die vom Senat vorgeschlagene Aufgabe dahingehend zu ergänzen, dass die Therapie von MS-Patienten durch die Formulierung „zur Erhöhung der Gehgeschwindigkeit“ weiter zu spezifizieren sei, kann dem schon aus rechtlichen Gründen nicht gefolgt werden. Denn nach der Rechtsprechung des BGH haben Vorteile, die sich erst durch die Erfindung als erreichbar herausgestellt haben, bei der Bestimmung des der Erfindung zugrundeliegenden Problems ebenso außer Acht zu bleiben wie Elemente, die zur technischen Lösung gehören (vgl. BGH, Urt. v. 21.01.2020 – X ZR 65/18, GRUR 2020, 603 Rn. 12 – Tadalafil; BGH, Urt. v. 11.11.2014 – X ZR 128/09, GRUR 2015, 356 Rn. 9 – Repaglinid). Da mit der Erhöhung der Gehgeschwindigkeit Vorteile der patentgemäßen Lösung berücksichtigt werden, hat die vorgeschlagene weitere Spezifizierung der Aufgabe bei deren Definition außer Betracht zu bleiben.

3. Die Aufgabe wird durch die Zusammensetzung nach Patentanspruch 1 und die Verwendung gemäß Patentanspruch 5 gelöst. Der unabhängige Patentanspruch 1 kann dabei wie folgt gegliedert werden:

Patentanspruch 1:

- 1 4-Aminopyridin-Zusammensetzung mit verlängerter Freisetzung
- 2 zur Verwendung in einem Verfahren zur Verbesserung der Gehgeschwindigkeit eines Multiple Sklerose Patienten,
- 3 wobei die Zusammensetzung zweimal täglich
- 4 in einer Dosis von 10 mg 4-Aminopyridin verabreicht wird.

Der nebengeordnete Patentanspruch 5 ist auf die Verwendung von 4-Aminopyridin gerichtet, beinhaltet aber dieselben technischen Merkmale wie der Patentanspruch 1, da er lediglich einen Patentanspruch im sog. Schweizer Anspruchsformat darstellt.

4. Bei dem vorliegend zuständigen Fachmann handelt es sich um ein Team aus einem Neurologen mit langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Behandlung von MS-Patienten, einem Fachmann in klinischer Pharmakokinetik und einem pharmazeutischen Technologen.

5. Aus Sicht eines solchen Fachmanns ist lediglich das Merkmal "Responder" in Patentanspruch 1 nach den Hilfsanträgen 1, 2 und 6 erläuterungsbedürftig. Er wird dies unter Rückgriff auf die Ausführungen in den Abs. [0080] bis [0082] des Streitpatents dahingehend verstehen, dass der Responder Mitglied einer Patientengruppe ist, die durch eine im Behandlungszeitraum mindestens 25 %-ige Steigerung der Gehgeschwindigkeit charakterisiert ist, die im TW25-Test (= Gehgeschwindigkeit für eine Strecke von 25 Fuß) bestimmt wird, wobei er bei mindestens drei der vier Visiten während des Doppelblind-Behandlungszeitraums eine schnellere Gehgeschwindigkeit im Vergleich zur Höchstwertgeschwindigkeit für alle fünf Nichtbehandlungsvisiten (= vier Visiten vor Beginn der Doppelblindstudie und eine Nachsorgevisite) aufweist.

II.

In der vom Europäischen Patentamt aufrechterhaltenen Fassung beruht der Gegenstand gemäß Patentanspruch 1 gegenüber der Druckschrift NiK8 mit dem Hintergrund der Lehre der NiK7a jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Auf die ebenfalls aufgeworfene Frage der mangelnden Neuheit kommt es daher nicht an.

1. Geeigneter Ausgangspunkt der Betrachtung stellt dabei die NiK8 dar, da diese Druckschrift wie das Streitpatent die Verwendung von Fampridin mit verzögerter Freisetzung zur Behandlung von MS-Patienten betrifft (vgl. NiK8 S. 3 "Overview" Abs. 1 und "Our Product Candidates" Abs. 1 und 2 – die Seitenzahlen entsprechen denen, die im Dokument jeweils unterhalb des zitierten Absatzes in der Seitenmitte über einem durchgezogenen Strich abgedruckt sind). In einer klinischen Phase II-Studie wird gemäß NiK8 die zwölfwöchige Fampridin-Gabe in den drei Dosierungen 10, 15 und 20 mg jeweils bid hinsichtlich der Wirksamkeit bei der Verbesserung der Gehgeschwindigkeit als primärer Endpunkt unter Anwendung des "Timed 25 Foot Walk"-Tests (= TW25-Test) untersucht. Fampridin wird dabei als Fampridin-SR eingesetzt. Dies ist gemäß NiK8 eine oral verabreichbare Fampridinformulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und damit eine nachhaltig freisetzende 4-Aminopyridinzusammensetzung (vgl. NiK8 S. 45 Abs. 3 iVm S. 41 vorle. Abs.). Die NiK8 lehrt somit die Merkmale 1, 3 und 4 des Patentanspruchs 1.

Die Offenbarung der NiK8 enthält keine Zwischen- oder Endergebnisse der Studie, sondern lediglich den Hinweis auf den TW25-Test als primären Endpunkt der Studie. Damit wird das Merkmal 2 zwar nicht unmittelbar und eindeutig gelehrt. Der Fachmann wird durch diesen Hinweis auf den TW25-Test aber motiviert, die Erhöhung der Gehgeschwindigkeit als therapeutischen Erfolg bei der Behandlung von MS-Patienten mit Fampridin-SR gemäß der Lehre der NiK8 zu untersuchen. Es bestand daher nicht nur die Veranlassung, die NiK8 als Ausgangspunkt

heranzuziehen – wie die Beklagte in der mündlichen Verhandlung auch mehrmals zugestanden hat –, sondern auch der Anlass, das Vorgehen der darin beschriebenen Studie zur Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe zu berücksichtigen. Da sich bei dieser somit veranlassten Untersuchung die therapeutische Wirkung für die Gabe von 10 mg Fampridin-SR zwangsläufig ergibt, hat die beanspruchte 4-Aminopyridinzusammensetzung des Patentanspruchs 1 nahegelegen.

2. Für den Fachmann bestand auch eine angemessene Erfolgserwartung.

a) Dies liegt darin begründet, dass eine klinische Phase II-Studie schon aus ethischen Gründen grundsätzlich erst dann durchgeführt werden darf, wenn die pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen in der präklinischen und der vorhergehenden klinischen Phase I mehr als nur eine plausible Erfolgsaussicht belegen. Zum anderen war aus der vorhergehenden Studie gemäß NiK7a bekannt, dass im Bereich von 20 mg bis 50 mg/Tag eine statistisch signifikante Wirksamkeit mit akzeptablen Sicherheitsprofil beobachtet wurde und bei höheren Dosierungen der Nutzen von Fampridin-SR gegenüber den zunehmenden Nebenwirkungen abnimmt (vgl. NiK7a „Results“ Sätze 3 bis 5 und „Conclusions“). Insbesondere aufgrund des ausgezeichneten P-Werts von 0,04, was bedeutet, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von nur 4 % davon auszugehen ist, dass es sich bei den beobachteten Wirkungen um Zufallsbefunde handelt, bei denen keine therapeutische Wirkung vorliegt, hat der Fachmann in Kenntnis der Ergebnisse der NiK7a mit den in NiK8 untersuchten Fampridin-SR-Dosierungen von 10, 15 und 25 mg bid eine hinreichende Erfolgserwartung verbunden.

b) Dem Einwand der Beklagten unter Hinweis auf die Entscheidung der Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts NiB1, dass NiK7a eine Dosissteigerungsstudie offenbare, weshalb diese Studie keine Aussagen über die Wirksamkeit einer Gabe der singulären Dosis 10 mg bid Fampridin-SR aufzeige, weil die Aussage über die statistische signifikante Wirksamkeit nur für die

Ergebnisse am Ende der Dosissteigerung, also nachdem die Patienten sämtliche Dosen erhalten hätten, gültig seien, kann nicht gefolgt werden. Denn diese Interpretation steht im Widerspruch zu der Schlussfolgerung der NiK7a, dass es im 20 bis 50 mg/Tag-Bereich Belege für eine Dosiswirkung gibt: Die Formulierung "increasing benefit in both measures in the 20 to 50 mg/day ranges" im vorletzten Satz des Absatzes "Results" versteht der Fachmann derart, dass eine Verbesserung (= benefit), das heißt eine Verbesserung in der Gehgeschwindigkeit und der Stärke der unteren Extremitäten, auch schon in der geringsten Dosis beobachtet wurde und dass diese Verbesserung mit steigender Dosis größer wurde (= increasing). Nachdem offenbart wurde, dass im Bereich von 20 bis 50 mg eine ansteigende Verbesserung auftrat, wird in NiK7a dann weiter ausgeführt, dass keine weiteren Maßnahmen signifikante Behandlungsvorteile zeigten. Dies kann für den Fachmann nur bedeuten, dass innerhalb des gesamten 20 bis 50 mg Bereichs ein Behandlungsvorteil im Hinblick auf die Gehgeschwindigkeit und die Stärke der unteren Extremitäten auftrat.

c) Im Übrigen stellt die hohe Variabilität der Symptome bei MS allgemeines Fachwissen dar, was beispielsweise der Übersichtsartikel NiB2 belegt (vgl. NiB2 S. 907 Titel und li. Sp. Abs. 1 sowie Fig. 1 bis 4 auf den S. 908 bis 910). Diese variablen Verläufe der MS-Erkrankung mit entweder episodisch akuten Perioden der Verschlechterung oder fortschreitender Verschlechterung oder einer Kombination aus beidem waren aber auch den Autoren der NiK7a bekannt. Trotzdem sprechen sie ausdrücklich von einer statistisch signifikanten Wirksamkeit und geben als Beleg den sehr guten p-Wert von 0,04 an.

3.a) Soweit die Beklagte geltend gemacht hat, Teil der Lösung des Streitpatents sei auch die "Post-hoc-Responder-Analyse", mit welcher die Erfinder erstmals eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit nachgewiesen hätten, so dass schon aus diesem Grund das Streitpatent auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe, da ein solcher Nachweis vorher weder in den Entgegenhaltungen noch mit einer anderen Auswertungsmethode erbracht worden sei, kann dem nicht gefolgt werden. Dabei

spricht gegen eine Berücksichtigung dieser Analyse, die mangels ausdrücklicher Aufnahme in den Patentanspruch nur im Rahmen der Auslegung des patentgemäßen Merkmals 2 zum Tragen kommen könnte, dass sie im Streitpatent allein im Zusammenhang mit Beispiel 5 (vgl. Abs. [0103] und [0104]) erwähnt ist, nachdem die vorstehenden Beispiele die statistische Interpretation der Ergebnisse nach herkömmlichen Berechnungs- bzw. Auswertungsmethoden beschrieben haben. Da die Beispiele in der Streitpatentschrift aber ausdrücklich nicht einschränkend zu verstehen sind (vgl. NiK1a Abs. [0111], der wortgleich in der nach Einreichung der Klagen veröffentlichten und nicht mehr ins Verfahren eingeführten B2-Schrift übernommen wurde: "... the appended claims should not be limited to the description and the preferred versions contained within this specification."), scheidet eine Interpretation, der zufolge das vorstehende Merkmal der Erhöhung der Gehgeschwindigkeit auf eine entsprechende Nachweismethode beschränkt sein sollte, schon aus diesem Grund von vornherein aus. Aber selbst wenn eine solche einschränkende Interpretation unterstellt würde, könnte die "Post-hoc-Responder-Analyse" die streitpatentgemäße Zusammensetzung nicht gegenüber dem Stand der Technik abgrenzen, weil diese kein Merkmal der patentgemäßen Erfindung zur Lösung eines technischen Problems mit technischen Mitteln ist (vgl. allgemein zur Nichtbeachtung nichttechnischer Merkmale bei der Prüfung der erfinderischen Tätigkeit BGH, Urt. v. 18.12.2012 – X ZR 3/12, GRUR 2013, 275 Rn. 41 – Routenplanung). Denn bei der "Post-hoc-Responder-Analyse" handelt es sich um ein mathematisch-statistisches Verfahren, mit dem lediglich in gegenüber den herkömmlichen Methoden verbesserter Form der Nachweis der mit der beanspruchten Verabreichung von Fampridin erzielten Erhöhung der Gehgeschwindigkeit erbracht werden soll. Es handelt sich also um kein Merkmal, welches zur Erzielung der beabsichtigten Wirkung der beanspruchten medikamentösen Verabreichung beiträgt, sondern vielmehr diese voraussetzt und sich hieran anschließend darauf beschränkt, den Eintritt dieser Wirkung lediglich in einer mathematisch-statistisch optimierten Weise nachzuweisen. Solche mathematisch-statistischen Nachweismethoden sind aber, wenn sie selbst nicht der Verwirklichung der beanspruchten technischen Lösung eines technischen Problems

dienen, nicht schutzfähig (vgl. BGH, Beschl. v. 30.6.2015 – X ZB 1/15, GRUR 2015, 983 1. Ls. – Flugzeugzustand) und könnten somit, selbst wenn sie Teil des Patentanspruchs wären, bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit keine Berücksichtigung finden (vgl. BGH, a.a.O. – Routenplanung).

Aufgrund dieser der Rechtsprechung des BGH folgenden Einordnung der "Post-hoc-Responder-Analyse" als eine die Patentfähigkeit der beanspruchten Fampridin-Zusammensetzung nicht begründende mathematisch-statistische Methode kann im Übrigen der Entscheidung der Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts NiB1 auch in diesem Punkt nicht gefolgt werden (vgl. aaO v.a. Ziff. 6.8 mit Unterziffern).

b) Auch der hiergegen eingewandte Hinweis der Beklagten auf die BGH-Entscheidungen *Escitalopram* (Urt. v. 10.9.2009 – Xa ZR 130/07, GRUR 2010, 123, hier insbesondere Rn. 35) und *Memantin* (Urt. v. 09.06.2011 – X ZR 68/08, GRUR 2011, 999, hier insbesondere Rn. 32 ff.) führt zu keiner anderen Beurteilung. Denn in der Entscheidung *Escitalopram* ging es allein um die bei Stoffansprüchen typische Konstellation, dass ein vom Streitpatent beanspruchter Stoff im Stand der Technik nur bekannt ist, wenn der Fachmann ihn in die Hand bekommt, wofür aber eine allgemeine Ausführung im Schrifttum für sich genommen noch nicht ausreicht. Und die Ausführungen bei *Memantin* betreffen die Frage, ob eine vorveröffentlichte Studie die patentgemäß beanspruchte Verwendung eines bekannten Wirkstoffs (im konkreten Fall war dies Memantin) für eine therapeutische Behandlung (im konkreten Fall Alzheimer) auch dann vorwegnimmt, wenn sie einen Wirkzusammenhang zwischen Wirkstoff und Behandlungserfolg nicht nachweisen konnte. Beide Entscheidungen betreffen mithin die Frage, inwieweit sich eine Neuheits-schädlichkeit der streitpatentgemäßen Lösung aus dem Stand der Technik ergibt; in beiden Fällen verneint der BGH die Neuheitsschädlichkeit, wenn die beanspruchte technische Lösung – das ist bei den dort abgehandelten Streitpatenten zum einen ein chemischer Stoff und zum anderen die therapeutische Wirkung eines bekannten Wirkstoffs – im Stand der Technik nicht vorbeschrieben ist, weil sich aus diesem

kein Nachweis für den Erhalt des konkret beanspruchten Stoffes und für die konkrete medizinische Indikation ergab. In beiden Fällen ging es also nicht um die Nachweismethode eines im Stand der Technik bereits vorhandenen Erzeugnisses bzw. einer bereits bekannten medizinischen Indikation, sondern darum, dass – unabhängig von einzelnen Nachweismethoden – mangels jeglichen Nachweises weder der beanspruchte Stoff noch die beanspruchte medizinische Indikation unmittelbar und eindeutig vorbekannt waren. Daraus lässt sich aber nicht, wie die Beklagte offenbar meint, im Umkehrschluss folgern, auch die Nachweismethode sei bereits als Abgrenzung einer streitpatentgemäßen Lösung vom Stand der Technik geeignet und ausreichend. Im vorliegenden Fall kommt hinzu, dass der Stand der Technik bereits unter Anwendung herkömmlicher Nachweismethoden einen Nachweis für einen Wirkzusammenhang zwischen der Einnahme von Fampridin in der streitpatentgemäßen Dosis und der Verbesserung der Gehgeschwindigkeit erbracht hatte, wie sich aus der Druckschrift NiK7a bereits ergibt.

c) Ebenso kann der Hinweis auf die BGH-Entscheidung *Repaglinid* nicht davon überzeugen, dass nur mit der "Post-hoc-Responder-Analyse" die Wirkung von Fampridin nachweisbar sei und die streitpatentgemäße Zusammensetzung daher auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe. Nach der *Repaglinid*-Entscheidung ist die Veranlassung zu Versuchen nur so lange gegeben, wie sich in der Folge der Versuche keine Hindernisse oder sonstige Umstände einstellen, die aus fachlicher Sicht ein Fortschreiten auf dem eingeschlagenen Weg nicht länger angeraten erscheinen lassen (vgl. BGH, Urt. v. 11.11.2014 – X ZR 128/09, GRUR 2015, 356 Rn. 38 – Repaglinid). Solche Hindernisse und Umstände sind trotz der Ausführungen im Streitpatent zu bekannten Auswertungsmethoden in den Abs. [0091], [0092] und [0096] nicht ersichtlich (Zitate jeweils gemäß NiK1a entsprechend geltender B2-Schrift). Denn die NiK7a offenbart unmittelbar und eindeutig eine statistisch signifikante Wirksamkeit von Fampridin bei MS-Patienten, ohne dass in dieser Studie die "Post-hoc-Responder-Analyse" Anwendung gefunden hat. Dies vermittelt dem Fachmann sowohl Motivation als auch eine

angemessene Erfolgserwartung, die Dosisregimes der Studie NiK8 zur Lösung der ihm gestellten Aufgabe zu berücksichtigen (vgl. **A.I.2.**).

d) Auch der Verweis der Beklagten auf die BGH-Entscheidung *Sorafenib-Tosylat* führt zu keinem anderen Ergebnis (vgl. BGH, Urt. v. 28.11.2023 – X ZR 83/21, GRUR 2024, 374 – Sorafenib-Tosylat). Anders als im vorliegenden Fall gab es in dem dieser Entscheidung zugrundeliegenden Sachverhalt im Stand der Technik keinen Hinweis darauf, dass die positiven Ergebnisse in den vorveröffentlichten Studien mit einem Salz und insbesondere mit dem Tosylatsalz des Sorafenibs erzielt worden waren. Im vorliegenden Fall wird die beanspruchte Dosierung demgegenüber sowohl in NiK7a als auch in NiK8 explizit offenbart. Die Wirksamkeit der Dosierung wird in NiK7a aufgezeigt und die dortige Studie war offensichtlich für den Start der umfangreicheren klinischen Studie NiK8 ausreichend.

Soweit die Beklagte meint, eine Erfolgserwartung des Fachmanns aufgrund der Ausführungen des BGH in der Entscheidung *Sorafenib-Tosylat* zur Veranlassung, eine bestimmte Messmethode zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit eines bestimmten Wirkstoffs zu verwenden (vgl. BGH, a.a.O., Rn. 84 ff. - Sorafenib-Tosylat), verneinen zu können, übersieht sie zweierlei. Zum einen betreffen die vorgenannten Ausführungen des BGH nicht die hier relevante Frage, ob die Heranziehung einer bestimmten Messmethode zur Abgrenzung vom Stand der Technik geeignet und hinreichend ist, weil der Fachmann bei Anwendung der bisherigen Messmethoden bei seinem Bemühen zur Steigerung der therapeutischen Wirksamkeit der anspruchsgemäßen Aminopyridin-Zusammensetzung gescheitert wäre; eine vergleichbare Situation bestand vorliegend nicht, weil, wie oben bereits ausgeführt wurde, die herkömmlichen Nachweismethoden eine solche Wirksamkeit erkennen ließen. Zudem ist Gegenstand der Erörterungen im vorgenannten Urteil des BGH vielmehr, ob die Heranziehung alternativer Messmethoden dem Fachmann Anlass gegeben hätte, den bekannten Stand der Technik in Richtung auf die der Beurteilung im BGH-Urteil zugrundeliegenden streitpatentgemäßen Lösung weiterzuentwickeln, was der

erkennende Senat in seinem der vorgenannten BGH-Entscheidung vorangegangenen Urteil für den dort zu beurteilenden erfindungsgemäßen Gegenstand bejaht, der BGH hingegen verneint hatte. Und zum anderen handelt es sich bei der hier zu beurteilenden "Post-hoc-Responder-Analyse" - anders als in der vorerwähnten BGH-Entscheidung - nicht um eine technische Messmethode, deren Ergebnisse Grundlage für ein bestimmtes technisches Handeln sein können, sondern bloß um ein mathematisch-statistisches Verfahren zur Auswertung erzielter nicht-technischer Ergebnisse, nämlich der Erhöhung der Gehgeschwindigkeit der MS-Patienten. Auch mangels Relevanz der "Post-hoc-Responder-Analyse" für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit kommt es schließlich vorliegend auf die Veranlassung, eine derartige Analyse durchzuführen, nicht an.

4. Schließlich überzeugen die von der Beklagten angeführten sekundären Indizien als Beweis für das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit ebenfalls nicht. Davon abgesehen, dass diese für sich genommen eine erfinderische Tätigkeit weder begründen noch ersetzen können (vgl. BGH, Urt. v. 30.07.2009 – Xa ZR 22/06, GRUR 2010, 44, Rn. 29 – Dreinahtschlauchfolienbeutel) und somit aufgrund dieser Indizien keine andere Sachlage vorliegt, mag es zwar ein lang bestehendes Bedürfnis nach einem wirksamen Medikament zur Behandlung von MS gegeben haben. Allerdings ist die Entwicklung von Fampridin zu einem einsetzbaren Wirkstoff mit verzögerter Freisetzung ein stetiger Prozess gewesen, der genau dieses Bedürfnis in fachüblicher Weise deckt. Denn dieser Prozess hat mit der Veröffentlichung der Offenlegungsschrift zu NiK6 im Jahr 1992 begonnen und ist über den Bericht über die klinische Studie NiK3 aus dem Jahr 1994, der Zusammenfassung von mehreren klinischen Studien in NiK5 bis zu deren Veröffentlichungsjahr 1998 zu der klinischen Studie gemäß NiK7a aus 2003, wobei die darin beschriebene Studie MS-F201 bereits im Jahr 2001 abgeschlossen war (vgl. NiK8 S. 45 le. Abs.), und schließlich zu der Studie, die gemäß NiK8 Anfang 2003 begonnen worden ist, weitergeführt worden. Dieser Entwicklungszeitraum über etwas mehr als 10 Jahre ist bei der Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe durchaus üblich und spricht daher auf keinen Fall für das Vorliegen einer

erfinderischen Tätigkeit. Dasselbe gilt für den vorgebrachten kommerziellen Erfolg. Dieser vermag als einziges verbliebendes Indiz eine erfinderische Tätigkeit des Streitgegenstands nicht begründen, zumal er sich auch nur aufgrund einer guten Marketing- und Werbestrategie ergeben haben mag.

5. Die weiteren Patentansprüche des Hauptantrags bedürfen keiner isolierten Prüfung, weil die Beklagte in der mündlichen Verhandlung erklärt hat, dass sie den Hauptantrag und die Hilfsanträge jeweils als geschlossene Anspruchssätze versteht und das Streitpatent in der Reihenfolge Hauptantrag und Hilfsanträge 1 bis 6 verteidigt (vgl. BGH, Beschl. v. 27.06.2007, X ZB 6/05, GRUR 2007, 862 – Informationsübermittlungsverfahren II; BGH, Beschl. v. 26.09.1996, X ZB 18/95, GRUR 1997, 120 – Elektrisches Speicherheizgerät; BPatG, Urt. v. 29.04.2008, 3 Ni 48/06 (EU) GRUR 2009, 46 – Ionenaustauschverfahren).

III.

Die Beklagte kann ihr Patent auch nicht in den Fassungen nach den Hilfsanträgen erfolgreich verteidigen, weil diesen Fassungen ebenfalls der Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit entgegensteht.

1. Die nebengeordneten Patentansprüche der Hilfsanträge 1 bis 6 enthalten – teils in Alleinstellung, teils miteinander kombiniert – die folgenden zusätzlichen Merkmale:

- 5 wobei der Patient ein Responder ist. (Hilfsantrag 1)
- 5' wobei der Patient insoweit ein Responder ist, als dass der Patient eine Erhöhung der Gehgeschwindigkeit im 25-Fuß-Gehtest aufweist.
(Hilfsanträge 2, 6)
- 6 wobei die Zusammensetzung eine Matrix mit verzögerter Freisetzung umfasst und einen C_{avss} -Wert von 15 ng/ml bis 35 ng/ml liefert.
(Hilfsanträge 3 bis 6)

- 2a was durch wiederholte Messung der Gehgeschwindigkeit über den Verlauf von Wochen festgestellt wird (Hilfsanträge 4 bis 6)
- 7 wobei das 4-Aminopyridin homogen in einer geschwindigkeitsregulierenden Polymermatrix umfassend Hydroxypropylmethylcellulose dispergiert ist (Hilfsantrag 5)

2. Es kann – auch wenn dies voraussichtlich zu bejahen wäre - dahinstehen, ob die jeweiligen Fassungen nach den Hilfsanträgen zulässig, insbesondere ursprungsoffenbart sind. Denn jedenfalls erweisen sich die mit den vorgenannten Merkmalen versehenen Merkmalskombinationen der einzelnen Hilfsanträge als nicht patentfähig.

3. Die Merkmale 5 und 5' in den Hilfsanträgen 1, 2 und 6 beruhen auf der Auffassung der Beklagten, die "Post-hoc-Responder-Analyse" sei ein zur Abgrenzung vom Stand der Technik geeignetes Merkmal. Dies ist jedoch, wie oben bereits ausgeführt wurde, gerade nicht der Fall. Ungeachtet dessen ist auch die Einschränkung auf Responder-Patienten in der Sache nicht dazu geeignet, eine erfinderische Tätigkeit zu begründen. Denn Responder im streitpatentgemäßen Sinn (vgl. **A.I.5.**) stellen lediglich eine im Sinne der BGH-Rechtsprechung *Memantin* nicht zu vernachlässigende Randgruppe unter den MS-Patienten dar, zu deren Behandlung Fampridin-SR in den Studien NiK7a und NiK8 eingesetzt wird (vgl. BGH, Urt. v. 09.06.2011 - X ZR 68/08, GRUR 2011, 999, hier insbesondere Rn. 42 - Memantin). Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass NiK7a von einer statistisch signifikanten Verbesserung im TW25-Test spricht, vermittelt diese Druckschrift dem Fachmann die Lehre, dass mit der streitpatentgemäßen Dosierung die Verbesserung der Gehgeschwindigkeit bei einem MS-Patienten gemäß Merkmal 2 erreicht werden kann. Das in den Absätzen [0081] und [0082] der NiK1 angeführte konkrete Zuordnungskriterium wird dann durch fachübliche und routinemäßige Maßnahmen bestimmt.

Im Übrigen stellt – wie unter **A.II.3.** festgestellt – die "Post-hoc-Responder-Analyse", die vermeintlich durch die Merkmale 5 bzw. 5' implizit in den Anspruch aufgenommen wird, lediglich eine statistische Auswertemethode dar, die möglicherweise für die Zulassung als Arzneimittel von den zuständigen Behörden gefordert wird, die aber die Patentfähigkeit der streitpatentgemäßen 4-Aminopyridinzusammensetzung nicht begründen kann, weil dem Fachmann die prinzipielle Wirksamkeit der in den Merkmalen 3 und 4 angeführten Dosierung aus der Studie NiK7a bekannt ist.

4. Das neue Merkmal 6 ist die zwangsläufige Folge der nahegelegten Dosierung von 10 mg bid Fampridin, zumindest ist der beanspruchte C_{avss} -Wert nahegelegt. Dies ist unmittelbar und eindeutig durch die Anlage 3 zu NiK14 belegt (vgl. aaO S. 191 Tab. 3 Spalte "10 mg BID" Zeile " C_{avss} ng/mL"). Dabei spielt es keine Rolle, ob in dieser Druckschrift der C_{avss} -Wert hinsichtlich der Behandlung von chronischen Rückenmarksverletzungen untersucht worden ist, da dieser Wert als stoffimmanente Eigenschaft des Wirkstoffs nicht von der Indikation abhängig ist. Daran ändert auch die Auffassung der Beklagten nichts, dass der C_{avss} -Wert von der Formulierung und der Matrix des retardierend formulierten Wirkstoffs abhängig sei. Dies mag zwar richtig sein, allerdings erhält der Fachmann aus der Anlage 3 zu NiK14 den Hinweis, dass mit einem Fampridin-SR desselben Herstellers wie in der Studie NiK8 (vgl. aaO S. 187 li. Sp. Abs. 3 und NiK8 u.a. S. 3 "Our Product Candidates" Abs. 2 und S. 24 "Research and development – Related party") ein C_{avss} -Wertbereich erreicht wird, in dem Fampridin wirksam und verträglich ist (vgl. aaO S. 190 re. Sp. vorle. Abs. bis S. 191 Abs. 1). Daraus erkennt er, dass zumindest eine der Fampridin-SR-Zubereitungen desselben Herstellers den beanspruchten C_{avss} -Wert aufweist, so dass er diesen auch für die Zubereitung der NiK8 mit derselben Wirkstoffmenge an Fampridin jedenfalls in einem sehr ähnlichen Wertebereich erwartet.

Ob die Annahmen, die der Gutachter der Klägerinnen in NiK14 und NiK15 macht, allgemeines Fachwissen darstellen oder nur in Kenntnis der streitpatentgemäßen

Lehre zu treffen waren, spielt keine Rolle. Denn allein durch die zweifelsfrei vorveröffentlichte Anlage 3 zu NiK14 erhält der Fachmann die Lehre, dass er mit einer Fampridinzusammensetzung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung C_{avss} -Werte in dem im Merkmal 6 beanspruchten Bereich erhält.

5. Die wiederholte Messung der Gehgeschwindigkeit über den Vorlauf von Wochen gemäß Merkmal 2a zur Feststellung der Verbesserung der Gehgeschwindigkeit stellt eine etablierte Maßnahme guter fachlicher Übung im Rahmen klinischer Studien dar, wie sie in NiK7a und NiK8 beschrieben werden, dies kann daher eine erfinderische Tätigkeit nicht begründen. Andere Anhaltspunkte für die Annahme einer erfinderischen Tätigkeit wurden von der Beklagten im Hinblick auf dieses Merkmal weder geltend gemacht noch aufgezeigt.

6. Schließlich belegen die Standardlehrbücher in den Anlagen 6 und 7 zu NiK14, dass es sich - was die Beklagte nicht in Abede gestellt hat - bei der im Merkmal 7 angeführten Hydroxypropylmethylcellulose um ein fachübliches und zum Prioritätstag bereits seit langem und oft verwendetes Polymermatrixmaterial zur Herstellung von Wirkstoffformulierungen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung handelt (vgl. Anlage 6 S. 377 li. Sp. "Hydrophile Gerüstbildner" und Anlage 7 S. 229 li. Sp. le. Abs. und re. Sp. Abs. 1). Merkmal 7 kann daher die erfinderische Tätigkeit der beanspruchten 4-Aminopyridinzusammensetzung nicht begründen.

7. Anhaltspunkte für eine Bestandsfähigkeit der Gegenstände der nachgeordneten Patentansprüche 2 und 3 sowie der Verwendungsansprüche 4 und 5 gemäß Hilfsantrag 6 sind weder von der Beklagten geltend gemacht noch zu erkennen. Die Verabreichung alle 12 Stunden bei einer zweimal täglich zu verabreichenden Dosis stellt eine fachübliche Maßnahme dar. Die Verwendungsansprüche 4 und 5 stellen lediglich Patentansprüche im sog. Schweizer Anspruchsformat dar, die dieselben technischen Merkmale wie die Patentansprüche 1 bis 3 enthalten. Sie sind daher aus denselben Gründen wie die Patentansprüche 1 bis 3 nicht patentfähig.

B.

Die Kostenentscheidung beruht auf § 84 Abs. 2 PatG i. V. m. §§ 97, 91 Abs. 1 ZPO, die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit 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 nach Maßgabe der Verordnung über den elektronischen Rechtsverkehr beim Bundesgerichtshof und Bundespatentgericht (BGH/BPatGERVV) vom 24. August 2007 (BGBl. I S. 2130) 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 im Fall der elektronischen Einreichung mit einer qualifizierten elektronischen Signatur nach dem Signaturgesetz oder mit einer fortgeschrittenen elektronischen Signatur versehen sein, die von einer internationalen Organisation auf dem Gebiet des gewerblichen Rechtsschutzes herausgegeben wird und sich zur Bearbeitung durch das jeweilige Gericht eignet. 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 Berufenungsfrist

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.

Schramm

Schwarz

Dr. Münzberg

Dr. Jäger

Dr. Philipps