



# BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

## URTEIL

Verkündet am  
17. Juli 2018

...

3 Ni 23/16 (EP)  
hinzuverbunden  
3 Ni 19/17 (EP)

---

**(AktENZEICHEN)**

**In der Patentnichtigkeitsache**

...

...

**betreffend das europäische Patent 1 313 508**  
**(DE 601 27 970)**

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 17. Juli 2018 durch den Vorsitzenden Richter Schramm sowie den Richter Kätker, die Richterin Dipl.-Chem. Dr. Münzberg, den Richter Dipl.-Chem. Dr. Jäger und die Richterin Dipl.-Chem. Dr. Wagner

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 1 313 508 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 am 15. Juni 2001 unter Inanspruchnahme der US-amerikanischen Prioritäten US 215310 P vom 30. Juni 2000,

US 235859 P vom 27. September 2000 und US 284448 P vom 18. April 2001 als internationale Patentanmeldung PCT/US2001/014860 angemeldet und vom europäischen Patentamt erteilten europäischen Patents EP 1 313 508 (Streitpatent), dessen Erteilung mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland beim Europäischen Patentamt am 18. April 2007 bekannt gemacht wurde. Das Streitpatent wird vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 601 27 970 geführt. Das Streitpatent, das in vollem Umfang und hilfsweise beschränkt mit neun Hilfsanträgen verteidigt wird, trägt die Bezeichnung „Combination Containing An Antifolate And Methylmalonic Acid Lowering Agent“ („Zusammensetzung, welche ein Antifolate und ein Methylmalonsäuresenkendes Mittel enthält“) und umfasst 14 Patentansprüche, dessen nebengeordnete Patentansprüche 1 und 12 wie folgt lauten:

1. Use of pemetrexed disodium in the manufacture of a medicament for use in combination therapy for inhibiting tumor growth in mammals wherein said medicament is to be administered in combination with vitamin B12 or a pharmaceutical derivative thereof, said pharmaceutical derivative of vitamin B12 being hydroxocobalamin, cyano-10-chlorocobalamin, aquocobalamin perchlorate, aquo-10-chlorocobalamin perchlorate, azidocobalamin, chlorocobalamin or cobalamin.
  
12. A product containing pemetrexed disodium, vitamin B 12 or a pharmaceutical derivative thereof said pharmaceutical derivative of vitamin B12 being hydroxocobalamin, cyano-10-chlorocobalamin, aquocobalamin perchlorate, aquo-10-chlorocobalamin perchlorate, azidocobalamin, chlorocobalamin or cobalamin, and, optionally, a folic binding protein binding agent selected from the group consisting of folic acid, (6R)-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid and (6R)-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid, or a physiologically available salt or ester thereof, as a combined preparation for the simultaneous, separate or sequential use in inhibiting tumor growth.

Wegen des Wortlauts der unmittelbar oder mittelbar auf Patentanspruch 1 und 12 rückbezogenen Patentansprüche wird auf die Patentschrift EP 1 313 508 verwiesen.

Die Klägerinnen, die beide das Streitpatent in vollem Umfang angreifen, machen jeweils den Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit geltend. Sie stützen ihr Vorbringen unter anderem auf folgende Dokumente:

- NIK1** EP 1 313 508 B1 (Streitpatent)
- NIK2** Calvert, H., Seminars in Oncology 1999, 26, No. 2, Suppl. 6, S. 3 bis 10
- NIK3** Worzalla, J. F. et al., Anticancer Research 1998, 18, S. 3235 bis 3240
- NIK8** Niyikiza, C. et al., Abstract 609P, Annals of Oncology 1998, 9, Suppl. 4, S. 126 bis 127
- NIK9** Brattström, L., The Journal of Nutrition 1996, 126, S. 1276S bis 1280S
- NIK14** "Interactions™: IBIS Guide to Drug-Herb and Drug-Nutrient Interactions™, Generic Name: Methotrexate", Copyright©1998-1999 Integrative Medical Arts Group, Inc., <http://www.IBISmedical.com>, 13 Seiten
- NIK15** Jackman, A. L. (Ed.), "Antifolate Drugs in Cancer Therapy", Humana Press Inc. Totowa, New Jersey, 1999, S. 183 bis 201 und 261 bis 280
- NIK16** Niyikiza, C. et al., Proceedings of ASCO 1998, 17, Abstract \*2139
- NIK18** Entscheidungsgründe der Europäischen Einspruchsabteilung zum Einspruch gegen EP 1 313 508 (Anmelde-Nr.: 01 948 214.0) vom 27. Dezember 2010, 17 Seiten
- NIK19** Niyikiza, C. et al., Molecular Cancer Therapeutics 2002, 1, S. 545 bis 552
- NIK20** Brattström, L. et al., Metabolism 1988, 37, S. 175 bis 178
- NIK22** Scott, J. M., Proceedings of the Nutrition Society 1999, 58, S. 441 bis 448
- NIK23** Cripps, C. et al., Annals of Oncology 1999, 10, S. 1175 bis 1179
- NIK40** Adjei, A. A., J. Clin. Pharmacol., 1999, 48, S. 265 bis 277
- NIK41** Roberts, J. D. et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 2000, 45, S. 103 bis 110

**NIK42** Morgan, S. L. et al., Arthritis and Rheumatism 1990, 33, S. 9 bis 18

Nach Auffassung der Klägerinnen ist der Gegenstand des Streitpatents nicht patentfähig.

Die Gegenstände der Patentansprüche 1 bis 8 und 12 bis 14 seien durch die Druckschrift NIK3 neuheitsschädlich vorweggenommen. NIK3 betreffe eine Studie zum Effekt der zusätzlichen Gabe von Folsäure auf die Toxizität und Wirksamkeit von Pemetrexednatrium bei der intraperitonealen Behandlung von Mäusen mit implantierten Tumor, wobei die Folsäure über die Standardnahrung verabreicht worden sei. Die in der Druckschrift konkret offenbarte Standardnahrung habe zudem Vitamin B12 als Nahrungszusatz enthalten, so dass den Mäusen neben Folsäure auch Vitamin B12 appliziert worden sei. Die Studie habe gezeigt, dass die toxischen Wirkungen von Pemetrexed bei denjenigen Versuchstieren deutlich weniger ausgeprägt gewesen seien, welche über die Standardnahrung die Vitamine Folsäure und B12 verabreicht bekamen. Damit sei der toxizitätsmindernde Effekt einer ergänzenden Verabreichung von Folsäure und Vitamin B12 offenbart.

Zudem beruhe der Gegenstand des Streitpatents nicht auf erfinderischer Tätigkeit.

Unter Verweis auf die NIK22 führen die Klägerinnen aus, dass sich der Fachmann bei seinen Bemühungen um Herabsetzung der Pemetrexed-bedingten Nebenwirkungen unter Erhalt der Wirksamkeit des Wirkstoffs mit den Zusammenhängen des Folatstoffwechsels auseinandersetzen werde. Über ihn stünden der Methylierungskreislauf und der DNA-Zyklus miteinander in Verbindung. Mit einem Antifolat werde der Folathaushalt an bestimmten Stellen unterbrochen, so dass der DNA-Zyklus zusammenbreche und die sich schnell teilende Krebszelle mit ihrem erhöhten Folatbedarf absterbe. Die Unterbrechung des Folathaushalts habe aber auch schädliche Auswirkungen auf die gesunde Zelle. Der Folatstoffwechsel müsse also soweit aufrechterhalten werden, dass sich die gesunde Zelle weiter replizieren könne. Die sich hierbei zunächst anbietende Dosisreduktion habe sich

indessen als nicht erfolgreich erwiesen. Erfolgversprechender sei hingegen die Zugabe von Folsäure. Die Klägerinnen verweisen insbesondere auf die Druckschrift NIK15, wonach die Zugabe von Folsäure erheblich höhere Dosierungen des Antifolats erlaube. Dies werde durch die weiteren Druckschriften HLNK3 und HLNK4 bestätigt. Wenn der Fachmann mit der Folsäurezugabe die Nebenwirkungen reduzieren könne, so habe er aber auch Anlass, Vitamin B12 zuzugeben, da dieses für die Umwandlung von Homocystein in Methionin sowie von 5-Methyltetrahydrofolat in Tetrahydrofolat und damit für die Aufrechterhaltung des Methylierungskreislaufs und des DNA-Zyklus benötigt werde. Dies gelte umso mehr, als bei Krebspatienten mit oftmals gestörten Folatstoffwechsel häufig ein Vitamin B12-Mangel auftrete. Die Vitamin B12-Supplementierung sei damit das Mittel der Wahl, so dass die streitpatentgemäße Kombination nahe gelegt sei.

Zudem sei der Gegenstand des Streitpatents jeweils durch eine der Druckschriften NIK8 oder NIK16 i. V. m. dem Fachwissen nahe gelegt. NIK8 und NIK16 berichteten von zwei klinischen Phase II-Studien, in denen eine Korrelation zwischen anfänglich erhöhten Homocysteinwerten und den durch Pemetrexed hervorgerufenen Nebenwirkungen festgestellt worden sei. Dazu seien als potentielle Indikatoren die Vitamin-Metaboliten Homocystein, Cystathionin und Methylmalonsäure vor Beginn der Behandlung bestimmt worden. Als Ergebnis sei eine starke Korrelation der Nebenwirkungen mit erhöhten Homocysteinwerten vor Beginn der Behandlung festgestellt worden.

Auch wenn sich in den Druckschriften keine Angabe über eine Korrelation des ebenfalls gemessenen Vitamin-B12-Metaboliten Methylmalonsäure (MMA) mit den Pemetrexed-bedingten Nebenwirkungen finde, und in der NIK16 festgestellt werde, dass keine Korrelation zwischen der Toxizität und den weiteren verbliebenen vordefinierten Prädikatoren gesehen worden sei, so könne daraus nicht geschlossen werden, dass eine solche Korrelation hinsichtlich des Vitamin B12-Metaboliten MMA nicht bestehe. Vielmehr hätte der Fachmann den Druckschriften entnommen, dass die Autoren einen Einfluss des Vitamins B12 auf die Nebenwirkungen von Pemetrexed vermuteten, eine entsprechende Analyse aber noch nicht

abschließend durchgeführt hätten und daher die Ergebnisse in den Kurzveröffentlichungen NIK8 und NIK16 noch nicht dargelegt hätten, sondern erst in der nachveröffentlichten Druckschrift NIK19. Dies gebe dem Fachmann aber bereits Anlass, die entsprechenden Werte der MMA selbst zu bestimmen und hinsichtlich einer möglichen Korrelation auszuwerten, was dann ohne erfinderisches Zutun zum Gegenstand des Streitpatents führe, zumal es allgemeinem Fachwissen entspreche, dass erhöhte Homocysteinwerte infolge von Folsäure- und/oder Vitamin B12-Mangel aufträten und diese Mangelercheinung durch entsprechende Nahrungsergänzung ausgeglichen werden könne.

Auch die Gegenstände der Unteransprüche, soweit sie nicht bereits durch die Entgegenhaltung NIK3 vorweggenommen seien, beruhten nicht auf erfinderischer Tätigkeit.

Dies gelte auch für die Gegenstände der Hilfsanträge, soweit diese nicht ohnehin unzulässig seien.

Die Klägerinnen beantragen,

das europäische Patent 1 313 508 mit Wirkung für das Hoheitsgebiet der Bundesrepublik Deutschland für nichtig zu erklären.

Die Beklagte beantragt,

die Klagen abzuweisen,

hilfsweise die Klagen mit der Maßgabe abzuweisen, dass das Streitpatent die Fassung eines der Hilfsanträge 1 bis 9 (jeweils in der Verfahrenssprache) gemäß Schriftsatz vom 26. April 2018 erhält.

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 1 entspricht dem erteilten Patentanspruch 1 mit dem Unterschied, dass nach dem Wort „... thereof, ...“ folgendes Merkmal eingefügt wird:

„... and after the administration of the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof, ...”

In Patentanspruch 2 wird der Begriff „(6R)-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid“ orthografisch zu "(6R)-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid“ korrigiert.

Die erteilten Patentansprüche 6, 7 und 12 bis 14 werden gestrichen. Die Nummerierung und die Rückbezüge der verbleibenden Patentansprüche werden angepasst.

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 2 entspricht dem erteilten Patentanspruch 1 mit dem Unterschied, dass nach dem Wort „... thereof, ...“ folgende Merkmale eingefügt werden:

„... and a folic binding protein binding agent, and wherein said medicament is to be administered after the administration of the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof, ...”

und dass folgendes weitere Merkmal angefügt wird:

„... and said folic binding protein binding agent is selected from folic acid, (6R)-5-methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid and (6R)-5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolic acid or a physiologically available salt or ester thereof.”

Die erteilten Patentansprüche 2, 6 und 7 sowie 12 bis 14 werden gestrichen. Die Nummerierung und die Rückbezüge der verbleibenden Patentansprüche werden angepasst.



Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 3 entspricht Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 2 mit dem Unterschied, dass nach dem zweiten Wort „thereof“ folgendes zusätzliche Merkmal eingefügt wird:

„... and said medicament is to be administered after the folic binding protein binding agent”

Gegenüber Hilfsantrag 2 wird zusätzlich der erteilte Patentanspruch 8 gestrichen.

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 4 entspricht dem Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 3 mit dem Unterschied, dass es in Patentanspruch 1 nach dem Halbsatz „... wherein said medicament is to be administered after ...“ heißt:

„... pretreatment with the vitamin B12 or pharmaceutical derivative thereof followed by the folic binding protein binding agent, ...”.

Gegenüber Hilfsantrag 3 wird zusätzlich der erteilte Patentanspruch 9 gestrichen.

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 5 entspricht Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 4 mit dem Unterschied, dass zusätzlich folgendes Merkmal angefügt wird:

„... and wherein the vitamin B12 or pharmaceutical derivate thereof is to be administered in an amount of 500 µg to 1500 µg.“

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 6 entspricht Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 5 mit dem Unterschied, dass es im zusätzlich angefügten Merkmal statt „... in an amount of 500 µg to 1500 µg“ heißt:

„... as an intramuscular injection of 500 µg to 150 µg.”

Zudem wird der erteilte Patentanspruch 10 gestrichen.

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 7 entspricht Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 6 mit dem Unterschied, dass es nach den Wörtern „... said medicament is to be administered after the folic binding protein binding agent“ heißt:

„... and wherein the administration of the vitamin B12 or pharmaceutical derivate thereof is to be repeated every 6 to 12 weeks, ...”.

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 8 entspricht Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 6 mit dem Unterschied, dass es statt „... as an intramuscular injection of 500 µg to 1500 µg.“ heißt:

„... as an intramuscular injection of about 1000 µg.”

Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 9 entspricht Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 8 mit dem Unterschied, dass es nach den Wörtern „... said medicament is to be administered after the folic binding protein binding agent“ heißt:

„... and wherein the administration of the vitamin B12 or pharmaceutical derivate thereof is to be repeated every 6 to 12 weeks, ...”.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerinnen in allen Punkten entgegen. Sie verweist insgesamt auf 39 Dokumente, darunter insbesondere auf folgende Dokumente:

- HLNK1** Rinaldi, D. A. et al., Abstract \*1559, Proceedings of ASCO 1996, 15, S. 489
- HLNK2** Calvert, H., "MTA: Summary and Conclusions", Seminars in Oncology, 1999, 26, Suppl. 6, Titelseite und S. 105 bis 108
- HLNK3** Hammond, L. et al., Abstract 866, ASCO Annual Meeting 1998, 1 Seite
- HLNK4** Hammond, L. et al., Abstract 620P, Annals of Oncology, 1998, 9, Suppl. 4, S. 129

- HLNK5** Laohavinij, S. et al., Invest. New Drugs, 1996, 14, S. 325 bis 335
- HLNK8** „Vidal® 1999 – The Dictionary“, Auszug zu Vitamin B12 Aguetant® und Vitamin B12 Allergan®, 75. Aufl., 1999 und englischsprachige Übersetzung dazu, 9 Seiten
- HLNK9** WO 96/08515 A1
- HLNK12** O'Dwyer, P. J. et al., Seminars in Oncology, 1999, 26, Suppl. 6, S. 99 bis 104
- HLNK17** Federal Register, 1996, 61, 44, S. 8797 bis 8807
- HLNK18** LG München I, Urteil vom 20. Mai 2016 – 21 O 22243/15, 24 Seiten
- HLNK31** Zervos, P. H. et. al., Abstract \*907, Proceedings of ASCO 1997, 16, S. 256a
- HLNK33** McLean, G. R. et al., Blood, 1997, 89, S. 235 bis 242
- HLNK36** OLG München, Urteil vom 18. Mai 2017 – 6 U 3039/16, 60 Seiten

Nach Auffassung der Beklagten ist der Gegenstand des Streitpatents patentfähig. Insbesondere sei er nicht durch die Druckschrift NIK3 neuheitsschädlich vorweggenommen, denn diese offenbare keine Kombinationstherapie mit Vitamin B12. Die bloße Nennung der Nahrung der Versuchstiere stelle keine eindeutige und unmittelbare Offenbarung einer gezielten Verabreichung von Vitamin B12 zu therapeutischen Zwecken dar. Außerdem bestreitet die Beklagte, dass die den Versuchstieren zugeführte Nahrung überhaupt Vitamin B12 enthalten habe.

Der Gegenstand des Streitpatents beruhe auch auf erfinderischer Tätigkeit. Die aus zwei Kapiteln eines Fachbuchs zusammengesetzte Druckschrift NIK15 könne ihn nicht nahelegen. Sie offenbare an keiner Stelle eine Kombination irgendeines Antifolats mit Vitamin B12 und könne daher keine Anregung zur streitpatentgemäßen Kombinationstherapie geben. Aus dem Kapitel 8 zu Pemetrexed gehe lediglich hervor, dass dessen Toxizität mit Dosisreduktionen handhabbar sei, während Kapitel 12 von den Antifolaten Lometrexol und LY309887 handle. Darin werde nur spekulativ die Gabe von Vitamin B12 erwogen. Allein in NIK8/NIK16 sowie HLNK31 sei der Ernährungszustand tatsächlich untersucht worden, wobei aber keine Korrelation mit dem Marker für Vitamin B12 festgestellt worden sei. Die me-

tabolischen Wirkungen der in Kapitel 12 von NIK15 besprochenen Antifolate unterschieden sich zudem deutlich von denen des Wirkstoffs Pemetrexed, so dass der Fachmann aus diesem Kapitel keine Schlussfolgerungen für Pemetrexed ziehe. Er habe somit keine Veranlassung gehabt, von einer kombinierten Gabe von Pemetrexed und Folsäure bei seinen Überlegungen auszugehen und Vitamin B12 in Betracht zu ziehen.

Im Übrigen habe auch ausgehend von einer kombinierten Gabe von Pemetrexed und Folsäure die streitpatentgemäße Verwendung von Pemetrexednatrium in Kombination mit Vitamin B12 nicht nahe gelegen. Entgegen der Auffassung der Klägerinnen sei die Verabreichung von Vitamin B12 zusätzlich zu Folsäure nämlich weder zwingend noch im einschlägigen Fachgebiet üblich. Denn das Problem der Maskierung eines Vitamin B12-Defizits durch einen erhöhten Folsäurespiegel spiele zwar in der Ernährung nicht aber in der Chemotherapie eine Rolle. Auch hätte der Fachmann einen infolge der sog. „Methylfalle“ entstehenden Vitamin B12-Mangel nicht befürchten müssen. Wie sich aus der schematischen Darstellung des Folatehaushalts gemäß NIK22 ergebe, sei der Kreislauf zwischen Tetrahydrofolat, 5,10-Methylen tetrahydrofolat und Dihydrofolat, in welchem Folsäure einfließe und in den Antifolate wie Pemetrexed an Folate-benötigenden Schlüsselenzymen angreife, unabhängig von Vitamin B12. Bei einer Folsäuresupplementierung sei der Nachschub an Folsäure demzufolge gewährleistet, so dass es zu einer sich auf den Methylierungszyklus auswirkenden Störung, bei der Vitamin B12 eine Rolle spielen könne, gar nicht erst komme.

Ebenso sei der Gegenstand des Streitpatents auch nicht durch die Druckschriften NIK8 oder NIK16, jeweils in Verbindung mit dem Fachwissen, nahegelegt. Diese Druckschriften gäben keine Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Vitamin B12-Status und den Nebenwirkungen von Pemetrexed und damit auch keine Anregung zur ergänzenden Verabreichung von Vitamin B12 bei der Behandlung mit Pemetrexed. Sie offenbarten lediglich statistische Auswertungen, nach denen der Homocysteinspiegel nicht aber der nur für Vitamin B12 spe-

zifische Methylmalonsäurespiegel für das Auftreten von Pemetrexedtoxizitäten relevant sei.

Vor allem habe der Fachmann wegen des ihm bekannten Wirkmechanismus von Folaten bzw. Folsäure und Antifolaten im Folathaushalt befürchten müssen, dass eine zusätzliche Gabe von Folsäure die Wirksamkeit der Pemetrexedbehandlung beeinträchtigen werde. Deswegen gebe der Stand der Technik Hinweise, dass die durch Pemetrexed verursachten Toxizitäten mit anderen Maßnahmen handhabbar und tolerierbar seien. Als Beispiele dafür benennt die Beklagte Dosisvariationen, Kombinationen mit anderen Krebsmedikamenten oder die Gabe von Toxizitätssenkenden Mitteln.

Eine Verabreichung von Vitamin B12, selbst wenn der Fachmann sie in Betracht gezogen hätte, wäre zudem mit dem Risiko des Wirksamkeitsverlusts des Antifolats verbunden gewesen, während umgekehrt eine Vitamin B12-Verarmung bekanntermaßen die Wirkung des Antifolats verstärke.

Auch die Druckschrift NIK14, deren Veröffentlichung die Beklagte bestreitet, lege eine Kombinationstherapie mit Vitamin B12 nicht nahe. Diese Druckschrift betreffe zum einen die Verwendung von Methotrexat, also eines anderen Antifolats, und zum anderen die Behandlung der rheumatoiden Arthritis, die sich von der Krebsbehandlung mit Methotrexat durch die verabreichte Wirkstoffmenge und die Behandlungsdauer erheblich unterscheide. Daher seien Aussagen zu Vitamin B12 in der NIK14 für die Krebsbehandlung mit Methotrexat nicht relevant und damit auch nicht für die Krebsbehandlung mit Pemetrexednatrium.

Die Beklagte verweist ergänzend auf die Entscheidungen des Europäischen Patentamts, der Verletzungsgerichte und ausländischer Gerichte, in denen das Streitpatent bzw. parallele Patente als bestandskräftig angesehen worden seien.

Für das Wissen und Verständnis des Fachmanns bietet die Beklagte mehrfach Sachverständigenbeweis an.

## Entscheidungsgründe

Die auf die Nichtigkeitsgründe der mangelnden Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 IntPatÜG i. V. m. Art. 138 Abs. 1 a) EPÜ) gestützte Klage ist zulässig und erweist sich auch als begründet.

### I.

1. Das Streitpatent betrifft die Verwendung von Pemetrexednatrium in Kombination mit Vitamin B12 zur Hemmung des Wachstums von Tumoren bei Säugern und ein Produkt enthaltend diese Komponenten (vgl. NIK1 Patentansprüche 1 und 12).

In der Streitpatentschrift wird einleitend erläutert, dass Antifolate zu den am besten untersuchten Klassen von antineoplastischen Mitteln gehörten. Sie führten zu einer Hemmung eines oder mehrerer Schlüsselenzyme für die Biosynthese von Thymidin und Purin, indem sie mit reduziertem Folat um die Bindung dieser Enzyme konkurrierten. Als Beispiele für solche Antifolate werden 5-Fluoruracil, Tomudex®, Methotrexat, Lometrexol und Pemetrexednatrium (= Alimta®) genannt (vgl. NIK1 Abs. [0002]).

Begrenzender Faktor für die Entwicklung solcher Arzneimittel stelle die erhebliche Toxizität dar, die mitunter sogar ein hohes Mortalitätsrisiko zur Folge habe (vgl. NIK1 Abs. [0003]). Um den Toxizitäten zu begegnen und eine sichere maximale Dosierung zu erlauben, wird nach den Angaben in der Streitpatentschrift in einigen Fällen routinemäßig eine unterstützende Intervention verwendet. So würden beispielweise Steroide wie Dexamethason verwendet werden, um die Bildung von Hautausschlägen zu vermeiden, die durch das Antifolat verursacht seien (vgl. NIK1 Abs. [0001]). Als weitere Mittel zur Verringerung der Toxizität seien Folsäure und Retinoidverbindungen wie Vitamin A eingesetzt worden. Schließlich hätten sich Effekte von Vitamin B12, Folat und Vitamin B6 Supplementen bei älteren Personen mit normalen Serumvitaminkonzentrationen und Homocysteinspiegel als

Vorhersage von cytotoxischen Ereignissen herausgestellt, die mit der Verwendung von bestimmten Antifolaten in Zusammenhang stünden. Dennoch gebe die zytotoxische Aktivität von Antifolaten weiterhin Anlass zu ernsthafter Besorgnis bei der Entwicklung solcher Arzneimittel (vgl. NIK1 Abs. [0004])

2. Vor diesem Hintergrund stellt sich das Streitpatent die Aufgabe, den therapeutischen Einsatz von Pemetrexednatrium zur Tumorbehandlung unter Verringerung der toxischen Effekte des verwendeten Pemetrexednatriums unter Beibehaltung der angestrebten Wirkungen zu verbessern (vgl. BGH, GRUR 2016, 921, Rn. 10 ff. – Pemetrexed).

3. Gelöst wird diese Aufgabe gemäß den nebengeordneten Patentansprüchen mit folgenden Merkmalen:

#### Patentanspruch 1

- A Verwendung von Pemetrexednatrium
- B zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung von Tumorwachstum bei Säugern,
- C worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden soll,
- D wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist.

## Patentanspruch 12

- A Produkt, das Pemetrexednatrium, Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat hiervon enthält
- B wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist
- C und das optional ein Folsäurebindeproteinbindemittel enthält, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Folsäure, (6R)-5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder (6R)-5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder einem physiologisch verfügbaren Salz oder Ester hiervon,
- D als ein Kombinationspräparat zur simultanen, separaten oder sequenziellen Verwendung bei der Hemmung eines Tumorstums.

4. Bei dem vorliegend zuständigen Fachmann handelt es sich um ein Team aus einem *Pharmakologen* mit Spezialisierung auf dem Gebiet der Wirkmechanismen von Antifolaten und langjähriger Berufserfahrung in der Erforschung von Antifolaten bei der Behandlung von Krebs sowie einem *Mediziner mit Spezialisierung auf dem Gebiet der Onkologie* und langjähriger Erfahrung in der chemotherapeutischen Behandlung von Krebspatienten mit Antikrebswirkstoffen wie Antifolaten (vgl. BGH, GRUR 2016, 921, Rn. 22 – Pemetrexed).

## II.

Die Gegenstände des Streitpatents in der Fassung des Hauptantrags erweisen sich mangels Patentfähigkeit als nicht bestandsfähig.



1. Im Ergebnis kann es dahingestellt bleiben, inwiefern die von den Klägerinnen geltend gemachte mangelnde Neuheit gegeben ist, da jedenfalls die Verwendung gemäß Patentanspruch 1 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

a) Bei der Frage, ob die erfinderische Tätigkeit zu verneinen ist, kommt es maßgeblich darauf an, ob der Stand der Technik am Prioritätstag dem Fachmann den Gegenstand der Erfindung nahegelegt hat. Dies erfordert zum einen, dass der Fachmann mit seinen durch die Ausbildung und berufliche Erfahrung erworbenen Kenntnissen und Fähigkeiten in der Lage gewesen ist, die erfindungsgemäße Lösung des technischen Problems aus dem Vorhandenen zu entwickeln. Hinzu kommen muss zum anderen, dass der Fachmann Grund hatte, den Weg der Erfindung zu beschreiten. Dazu bedarf es in der Regel über die Erkennbarkeit des technischen Problems hinausreichender Anstöße, Anregungen, Hinweise oder sonstiger Anlässe (BGH GRUR 2009, 746 LS – Betrieb einer Sicherheitseinrichtung, BGH GRUR 2010, 407 LS – einteilige Öse, BGH GRUR 2012, 378, LS, Rn. 17 – Installiereinrichtung II). Bei der Prüfung, ob der Stand der Technik ausgehend von einer Entgegenhaltung dem Fachmann die erfinderische Lösung nahe gelegt hat, ist nicht nur zu berücksichtigen, was sich für den Fachmann unmittelbar und eindeutig aus dieser Entgegenhaltung ergibt, sondern gleichermaßen, was der Fachmann kraft seines Fachwissen aus ihr ableiten kann (BGH GRUR 2013, 363 LS 2 – Polymerzusammensetzung).

b) Unter Berücksichtigung dieser Grundsätze erweist sich die Bereitstellung der mit Patentanspruch 1 beanspruchten Verwendung im Hinblick auf die NIK15 iVm NIK8 bzw. NIK16 und dem beispielsweise durch NIK22 repräsentierten Fachwissen als naheliegend.

Im Blickfeld des Fachmanns, der mit der Suche nach einer Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe betraut ist, liegt – wie schon das Streitpatent einleitend aufzeigt (vgl. NIK1 Abs. [0004]) – die Gabe von Folsäure, da den Angaben des Streitpatents zur Folge damit Toxizitäten behandelt werden können, die durch Pemetrexed als Inhibitor der Folat-benötigenden Schlüsselenzyme der Thymidin-

und Purinbiosynthesewege hervorgerufen werden. Um weitere Informationen zur Folatbehandlung in Verbindung mit Pemetrexed zu erhalten, wird er die Druckschrift NIK15 zu Rate ziehen. Dieser Fachbuchauszug beschäftigt sich im Kapitel 8 mit den Erkenntnissen, die im Jahr 1999 aus präklinischen und ersten klinischen Studien zu Pemetrexed, dort als MTA oder LY231514 bezeichnet, bekannt waren (vgl. NIK15, S. 184, Fig. 1, untere Formel). In dieser Druckschrift wird als Ergebnis von *in vivo*-Versuchen an Mäusen aufgezeigt, dass durch eine tägliche Gabe von Folsäure eine ausgezeichnete Antitumor-Dosis-Ansprechrates bei ausbleibender Letalität beobachtet wird. Die experimentellen Daten weisen sogar darauf hin, dass zumindest im Tierversuch durch die Folsäuresupplementierung nicht nur die Toxizität von Pemetrexed moduliert, sondern sogar die Antitumoransprechrates leicht erhöht wird (vgl. NIK15 S. 190/191 seitenübergr. Abs., insbesondere dritte. und le. Satz). Der Fachmann entnimmt dieser Druckschrift somit den positiven Einfluss einer Folsäuresupplementierung bei einer Antitumorbehandlung mit dem Antifolat Pemetrexed.

Der Pharmakologe im zuständigen fachmännischen Team schaut sich in Kenntnis dieses positiven Einflusses die biochemischen Reaktionen, an denen die Folsäure beteiligt ist, genauer an. Über den Folathaushalt ist ihm bekannt, dass aus Folsäure Tetrahydrofolat gebildet wird, das wiederum eine zentrale Stellung im C1-Stoffwechsel sowie bei der Synthese von Purinbasen und damit bei der Zellreplikation inne hat (vgl. NIK22 S. 442 Fig. 1). Bei näherer Betrachtung des in der Fig. 1 der NIK22 gezeigten Folathaushalts erkennt der Fachmann, dass über das Tetrahydrofolat und dessen Vorstufe 5-Methyltetrahydrofolat der untere, in dieser Druckschrift als „DNA-Zyklus“ bezeichnete Kreislauf, mit dem oberen als „Methylierungszyklus“ benannten Kreislauf verbunden ist, wobei die Überführung von 5-Methyltetrahydrofolat in Tetrahydrofolat durch das Vitamin B12 abhängige Enzym Methioninsynthase reguliert wird (vgl. NIK22 S. 444 li. Sp. Abs. 3 Z. 6 bis 9).

Aufgrund dieses Zusammenhangs der beiden Zyklen ist dem Fachmann somit aus dem Folathaushalt bekannt, dass bei einer Pemetrexedgabe durch die Blockie-

rung der drei Schlüsselenzyme Thymidylatsynthase (= TS), Dihydrofolatreduktase (= DHFR) und Glycinamidribonukleotidformyltransferase (= GARFT) im "DNA-Zyklus" nicht nur dieser Zyklus sondern auch der "Methylierungszyklus" blockiert wird (vgl. NIK1 Abs. [0002] le. Satz, NIK15 S. 184 Abs. 1 vorle. Satz). Diesen biochemischen Zusammenhang findet er durch die in NIK8 bzw. NIK16 beschriebene Korrelation zwischen dem Homocysteinspiegel vor Behandlungsbeginn und den beobachteten Toxizitäten bei der Pemetrexedbehandlung bestätigt (vgl. NIK8 und NIK16 jeweils gesamtes Abstract). Denn Homocystein ist ein Substrat im „Methylierungszyklus“, der indirekt durch den Angriff des Antifolats auf den „DNA-Zyklus“ ebenfalls beeinflusst wird und damit auch der Homocysteinspiegel.

Desweiteren ist ihm somit aus dem Folathaushalt bekannt, dass das Enzym Methioninsynthase und damit auch der Homocysteinspiegel sowohl durch Folsäure als auch durch Vitamin B12 reguliert wird. Mit anderen Worten durch Gabe eines dieser beiden Vitamine oder beider Vitamine wird die Aktivität von Methioninsynthase erhöht, was zur Senkung des Homocysteinspiegels führt. In Kenntnis der Ergebnisse der NIK8 bzw. NIK16, nach denen eine starke Korrelation zwischen dem Homocysteinspiegel und den Nebenwirkungen bei der Pemetrexedbehandlung besteht, und im Bewusstsein der physiologischen Zusammenhänge des Folathaushalts wird der Fachmann daher motiviert, sich neben der schon positiv getesteten Folsäure auch dem Vitamin B12 als wichtigen Regulator des Folathaushalts zuzuwenden, um den toxischen Nebenwirkungen bei der Pemetrexedbehandlung entgegen wirken zu können. Somit ergibt sich die im Patentanspruch 1 beanspruchte Verwendung mit allen Merkmalen aus der Lehre der NIK15 und der NIK8 bzw. NIK16 in Verbindung mit dem Fachwissen gemäß NIK22 ohne erfinderisches Zutun.

**c)** Die Argumentation der Beklagten, dass durch eine Folsäuregabe nur der „DNA-Zyklus“ ohne Beteiligung der Methioninsynthase aktiviert werde, kann nicht durchgreifen.

Wie schon das Streitpatent als bekanntes Fachwissen angibt, hemmt Pemetrexed die drei Schlüsselenzyme der Thymidin- und Purinbiosynthesewege TS, DHFR und GARFT. Dadurch wird nicht nur in Tumorzellen sondern auch in gesunden Zellen der Nachschub an dem für die DNA-Synthese erforderlichen Tetrahydrofolat gänzlich unterbunden. Daraus resultieren die beobachteten schwerwiegenden Nebenwirkungen. Durch die Folsäuresupplementierung kann die Tetrahydrofolatproduktion in der Zelle jedoch wieder insoweit aktiviert werden, dass sich die Nebenwirkungen durch eine gezielte Förderung der DNA-Biosynthese abmildern lassen. Dabei wird der von der Beklagten als „Nachschubweg“ bezeichnete Zyklus aus Tetrahydrofolat, 5,10-Methylenetetrahydrofolat und Dihydrofolat angestoßen, wodurch die für die Nebenwirkungen bei der Pemetrexedbehandlung verantwortliche Blockierung des „DNA-Zyklus“ aufgehoben wird. Durch diese Aktivierung des „Nachschubwegs“ wird aber auch vermehrt 5,10-Methylenetetrahydrofolat gebildet. Dieses reagiert im Folathaushalt aber nicht nur zu Dihydrofolat weiter, sondern wird in einem zweiten, alternativen Weg mittels 5,10-Methylenetetrahydrofolatreduktase zu 5-Methyltetrahydrofolat umgesetzt, das dann – wie bereits diskutiert – mittels Vitamin B12 regulierter Methioninsynthese zu Tetrahydrofolat umgewandelt wird (vgl. NIK22 Fig. 1). Dieser zweite Reaktionsweg wird durch die Pemetrexedgabe weder gehemmt noch abgeschaltet, da Pemetrexed die beiden regulierenden Enzyme 5,10-Methylenetetrahydrofolatreduktase und Methioninsynthese nicht inhibiert. Zudem kann 5-Methyltetrahydrofolat aus dem Plasma nachgeliefert werden (vgl. NIK22 Fig. 1). Für den Fachmann besteht daher keine Veranlassung anzunehmen, dass der zweite Reaktionsweg über 5-Methyltetrahydrofolat nach einer Folsäuregabe keine Rolle mehr spielt. Vielmehr wird er diesen Weg sogar bewusst ins Auge fassen, da er von der hemmenden Wirkung des Pemetrexeds auf die Schlüsselenzyme des "DNA-Zyklus" unabhängig ist.

Gegen die These, dass der "DNA-Zyklus" bei einer Folsäuregabe unabhängig vom „Methylierungszyklus“ durchläuft, spricht auch die Beobachtung, dass die Toxizität bei der Pemetrexedbehandlung mit dem Homocysteinspiegel im Blutserum korreliert (vgl. NIK8, NIK16, HLNK31 jeweils gesamtes Abstract, HLNK2 S. 106 re. Sp. Z. 17 bis 12 von unten). Dies erklärt sich damit, dass Homocystein Bestandteil des

„Methylierungszyklus“ ist, der wiederum über die Methioninsynthase mit dem "DNA-Zyklus" verbunden ist (vgl. NIK22 S. 442 Fig. 1). Aufgrund der Korrelation des Homocysteinspiegels mit den schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Pemetrexedbehandlung erkennt der Fachmann aber, dass der Folathaushalt in seiner Gesamtheit gemäß Fig. 1 der NIK22 bei der Pemetrexedbehandlung beeinflusst wird und er daher die beiden Kreisläufe nicht unabhängig voneinander steuern kann.

Auch seine Kenntnisse bezüglich der sogenannten „Methylfalle (methyl trap)“ bestärken ihn darin, den zweiten Reaktionsweg über 5-Methyltetrahydrofolat nicht außer Acht zu lassen. Unter der Methylfalle versteht er eine Störung der DNA-Biosynthese bei der die Folat-Cofaktoren in Form von 5-Methyltetrahydrofolat „gefangen“, d. h. nicht weiter metabolisiert werden. In Folge dessen leidet die Zelle unter einem sogenannten Pseudofolatmangel, obwohl ihr genug Folat bzw. Folsäure zur Verfügung steht (vgl. NIK22 S. 445 re. Sp. Abs. 2 Z. 14 bis 32). Als Weg aus der Methylfalle ist ihm die intramuskuläre Gabe von Vitamin B12 bekannt (vgl. NIK22 S. 445 re. Sp. Abs. 2 Z. 35 bis 39), so dass auch dieses Fachwissen den Fachmann zur Berücksichtigung von Vitamin B12 bei der Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe motiviert. Davon hält ihn auch der zweite bekannte Weg aus der Methylfalle nicht ab, gemäß dem hohe Dosen an Folsäure gegeben werden, wodurch ebenfalls die Tetrahydrofolatproduktion angetrieben wird (vgl. NIK22 S. 445 re. Sp. Abs. 2 Z. 39 bis 45 i. V. m. S. 442 Fig. 1). Denn kommen für den Fachmann mehrere Alternativen zur Lösung eines Problems in Betracht – hier entweder eine Folsäure- oder eine Vitamin B12-Gabe –, kann das Beschreiten unterschiedlicher Wege naheliegend sein (vgl. BGH, GRUR 2015, 356, Rn. 31 – Repaglinid).

Eine weitere Bestätigung ihrer Annahme, dass die Folsäure-Gabe zur Verringerung der Nebenwirkungserscheinungen bei der Pemetrexedbehandlung keine Veranlassung zu einer Vitamin B12-Gabe gebe, sieht die Beklagte darin, dass trotz des Maskierungsproblems, d. h. die Verdeckung eines Vitamin B12-Mangels bei einer Folsäuregabe, die US-amerikanische FDA keine Empfehlung einer

zusätzlichen Vitamin B12-Supplementierung bei mit Folsäure ergänzten Nahrungsmitteln selbst für Patienten mit perniziöser Anämie gegeben habe (vgl. HLNK17 S. 8801 re. Sp. Abs. 2). Dieser Argumentation kann ebenfalls nicht gefolgt werden. Denn wenn sich der Fachmann mit den biochemischen Wirkmechanismen von Pemetrexed und Folsäure beschäftigt, wird er zwangsläufig auf den Folathaushalt gemäß Fig. 1 der NIK22 treffen und aufgrund der darin aufgezeigten biochemischen Zusammenhänge – wie in II.1.b dargestellt – Vitamin B12 in seine Betrachtungen mit einbeziehen.

**d)** Anders als von der Beklagten angenommen, zeigt der Stand der Technik auch die Tendenz, dass eine kombinierte Gabe von Pemetrexed und Folsäure aussichtsreich für die Wirksamkeit am Menschen ist, weshalb der Fachmann bei seinen Überlegungen von der kombinierten Gabe von Pemetrexed mit Folsäure ausgegangen ist und daher auch Veranlassung gehabt hat, Vitamin B12 zur Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe in Betracht zu ziehen. Die diesbezüglich herangezogenen Druckschriften HLNK3 und HLNK4, die beide von derselben Phase I-Studie zur gemeinsamen Gabe von Pemetrexed und Folsäure berichten, zeigen auf, dass durch die Folsäuregabe eine Dosissteigerung auf mindestens  $800 \text{ mg/m}^2$  Pemetrexed möglich ist. Dabei zeigten nur 2 von 33 Patienten der Studie gemäß HLNK4 schwerwiegende Nebenwirkungen. Die Autoren beschließen die Berichte daher mit der ermutigenden Feststellung, dass die Folsäuresupplementierung wegen ihres positiven Einflusses auf die Nebenwirkungen eine Dosissteigerung von Pemetrexed zuzulassen scheint (vgl. HLNK3 und HLNK4 jeweils gesamtes Abstract). Damit entnimmt der Fachmann diesen Druckschriften keine Hinweise, die gegen eine gemeinsame Gabe von Folsäure und Pemetrexed bei der Tumorbehandlung sprechen würden. Vielmehr motiviert ihn das Fazit in beiden Berichten, sich weiter mit der Folsäure zur Verminderung der Nebenwirkungen bei der Pemetrexedbehandlung zu beschäftigen, was die Fachwelt in der Folgezeit auch so gesehen hat (vgl. NIK40 S. 270 li. Sp. le. vollst. Satz mit Ref. [53], die der HLNK3 entspricht).

Dagegen spricht auch nicht, dass es zum Prioritätszeitraum noch keine veröffentlichten Phase II-Studien zur Folsäuresupplementierung während der Pemetrexedbehandlung gab. Die diesbezüglich angeführte Druckschrift HLNK12 gibt für das Jahr 1999 lediglich einen Überblick über Phase II-Studien, in denen die Wirksamkeit von Pemetrexed auf unterschiedliche Tumorarten untersucht wird. Damit ist aber nicht belegt, dass in weiteren Phase II-Studien die Folsäuresupplementierung während einer Pemetrexedbehandlung nicht bereits untersucht worden ist. Dafür dass der Fachmann die Folsäuregabe zum Prioritätszeitpunkt jedenfalls bereits im Auge gehabt hatte, sprechen die Ergebnisse der Phase II-Studien gemäß NIK8 und NIK16 sowie HLNK31. Dort wird von einem unmittelbaren Zusammenhang zwischen den schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Pemetrexedbehandlung und der Höhe des Homocysteinlevels bei Behandlungsbeginn berichtet (vgl. NIK8, NIK16 und HLNK31 jeweils gesamtes Abstract). Von diesem ist dem Fachmann – wie bereits dargelegt – bekannt, dass er durch einen Mangel an Folsäure- und gegebenenfalls an Vitamin B12 erhöht wird (vgl. z. B. NIK2 S. 8/9 seitenübergr. Satz und S. 9 erster vollst. Satz). Mit den Ergebnissen der Studien gemäß dieser Druckschriften und dem beispielsweise in NIK2 dokumentierten Fachwissen erhält der Fachmann daher nicht nur einen Anlass, von der gemeinsamen Gabe von Pemetrexed und Folsäure trotz fehlender Phase II-Studien bei seinen Überlegungen auszugehen, sondern darüber hinaus sogar die Anregung, neben Folsäure auch Vitamin B12 in Betracht zu ziehen.

Hiergegen spricht die Auffassung der Beklagten, dass für eine angemessene Erfolgserwartung die Ergebnisse von klinischen Phase II-Studien erforderlich seien. Klinische Forschung basiert stets auf *in vitro*-Versuchen, was der zitierte Stand der Technik belegt. So gibt es auf dem für das Streitpatent einschlägigen Therapiegebiet der Antitumormittel zum Prioritätstag bereits eine Vielzahl von *in vitro*-Tests sowie geeignete Tiermodelle, wie sie auch im angeführten Stand der Technik für Pemetrexed verwendet werden (vgl. z. B. NIK3 S. 3235 und 3236 „Materials and Methods“, vgl. z. B. NIK15 S. 185 ff. Kap.“2. Preclinical Pharmacology Studies of MTA“). Durch die positiven Ergebnisse der *in vitro*-Studien und der Untersuchungen an den Tiermodellen erhält der Fachmann, wie bei klassischen Arzneimitteln

üblich, eine angemessene Erfolgserwartung, die kombinierte Verwendung von Pemetrexed und Vitamin B12 ausgehend von der kombinierten Gabe von Pemetrexed und Folsäure in seine Überlegungen mit einzubeziehen.

Die Erfahrungen mit anderen Antifolaten sprechen ebenfalls dafür, zur Lösung des streitpatentgemäßen Problems von der gemeinsamen Gabe von Pemetrexed und Folsäure auszugehen. So ist für das am längsten bekannte Antifolat Methotrexat bereits im Jahr 1990 eine gemeinsame Gabe mit Folsäure zur Abschwächung der Nebeneffekte beschrieben worden (vgl. NIK42 Abstract Satz 2). Dabei spielt es keine Rolle, dass in NIK42 der therapeutische Einsatz von Methotrexat als Wirkstoff gegen rheumatoide Arthritis und nicht als Antitumormittel untersucht worden ist. Denn auch bei dieser Behandlung mit niedrigen Wirkstoffdosen über einen langen Verabreichungszeitraum wirkt das Methotrexat als Antifolat mit der Folge, dass es den DNA-Biosynthesekreislauf unterbricht und sich daraus die bekannten Nebenwirkungen entwickeln.

Weiterhin wird für das Antifolat Lometrexol eine tägliche Gabe von Folsäure bei einer wöchentlichen Behandlung mit dem Wirkstoff als geeignet beschrieben, so dass mit diesem Dosisregime eine Phase II-Studie als durchführbar erachtet wird (vgl. NIK41 S. 103 Titel und Abstract). Ebenso wird in dem Lometrexol betreffenden Kapitel 12 des Fachbuchs NIK15 explizit die Folsäuresupplementierung zur Reduzierung der toxischen Nebenwirkungen aufgezeigt (vgl. NIK15 S. 270 Abschn. 9 Abs. 1 le. Satz). In diesem Kapitel wird im Übrigen wiederum auf die biochemischen Kreisläufe des Folathaushalts hingewiesen und dass in diesem Zusammenhang auch eine ausreichende Versorgung mit Vitamin B12 notwendig ist (vgl. NIK15 S. 270 Abschn. 9 Abs. 2 Sätze 1 und 2). Dies stellt eine weitere motivierende Feststellung dar, bei der Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe ausgehend von der kombinierten Verwendung von Pemetrexed mit Folsäure gemäß Kapitel 8 der NIK15 Vitamin B12 zu berücksichtigen.

**e)** Der Fachmann wird auch durch eine vermeintlich tumorfördernde Wirkung von Vitamin B12 nicht davon abgehalten, Vitamin B12 zur Lösung der streitpatent-



gemäßen Aufgabe heranzuziehen. Die zur Stützung dieser Argumentation herangezogene HLNK8 offenbart lediglich eine generelle Aussage bezüglich der Kontraindikation einer Gabe von Vitamin B12-Präparaten bei bösartigen Tumoren, die allerdings nicht im Zusammenhang mit einer Tumorbehandlung mit Antifolaten und insbesondere mit Pemetrexed steht (vgl. HLNK8 li. Sp. „Vitamin B<sub>12</sub> Aguetant®“ Abs. „Contraindications“; re. Sp. „Vitamin B<sub>12</sub> Allergan®“ Abs. „Contraindications“). Die zusätzlich angeführten Druckschriften HLNK9 und HLNK33 beschäftigen sich mit der Blockade der DNA-Synthese durch Vitamin B12-Entzug und damit mit einer anderen Aufgabenstellung (vgl. HLNK9 S. 2 Z. 13 bis 23 und S. 4 Z. 13 bis 15; vgl. HLNK33 S. 241 re. Sp. Abs.2 mit Cbl = Cobalamin). Sie sind somit nicht geeignet, ein Vorurteil gegen eine Berücksichtigung von Vitamin B12 zur Behandlung der schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Pemetrexedbehandlung zu schaffen.

**f)** Schließlich führt der Einwand der Beklagten, dass es eine Vielzahl von anderen Möglichkeiten gegeben habe, den schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Pemetrexedbehandlung entgegen zu wirken, zu keiner anderen Sichtweise. Denn zum einen können sich für den Fachmann je nach den Umständen des betroffenen Gebiets der Technik verschiedene Möglichkeiten zum weiteren Vorgehen anbieten und dementsprechend ist in der Rechtsprechung des BGH anerkannt, dass das Beschreiten unterschiedlicher Wege naheliegend sein kann (vgl. BGH, GRUR 2015, 356, Rn. 31 – Repaglinid). Übertragen auf den vorliegenden Fall mag der Fachmann auch die von der Beklagten angeführten alternativen Maßnahmen, wie z. B. eine Dosisvariation, die kombinierte Gabe mit anderen Antitumormitteln oder die Gabe von Nebenwirkungen reduzierenden Arzneimittel, in Betracht gezogen haben. Dies schließt aber nicht das Beschreiten des ebenfalls naheliegenden Weges einer kombinierten Gabe von Pemetrexed mit den auf den Folsäurehaushalt wirkenden Einflussfaktoren Folsäure und Vitamin B12 aus. Zum anderen zeigt der Stand der Technik zu Pemetrexed die positive Wirkung einer kombinierten Verwendung von Pemetrexed und Folsäure auf (vgl. NIK15 S. 190/191 seitenübergr. Abs.; NIK23 S. 1179 li. Sp. Abs. 2; NIK40 S. 270 li. Sp. le. vollst. Satz; HLNK3 und

HLNK4 jeweils le. Satz). Dadurch erhält der Fachmann eine explizite Anregung, sich gerade mit diesem Lösungsansatz weiter zu beschäftigen.

**g)** Die vorstehenden Ausführungen zur erfinderischen Tätigkeit stehen auch nicht im Widerspruch zu den Entscheidungen des LG München I HLNK18 und des OLG München HLNK36 hinsichtlich eines das Streitpatent betreffenden einstweiligen Verfügungsverfahrens. Denn die Verletzungsgerichte stützen den von ihnen postulierten Rechtsbestand des Streitpatents insbesondere auf die Vertretbarkeit der Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts NIK18 (vgl. HLNK18 S. 18/19 seitenübergr. Abs.; HLNK36 S. 55 Abs. b)). In der Entscheidung NIK18 ist aber nicht die erfinderische Tätigkeit ausgehend von NIK15 in Kombination mit der NIK8 bzw. NIK16 in Verbindung mit dem in NIK22 dokumentierten Fachwissen diskutiert worden. Die Berücksichtigung der Entscheidungen HLNK18 und HLNK36 in Verbindung mit NIK18 führt daher nicht zu einer anderen Beurteilung der Sachlage.

**2.** Nachdem die Beklagte in der mündlichen Verhandlung erklärt hat, dass ihre Antragsstellung gemäß Hauptantrag als in sich geschlossen anzusehen ist, erübrigt es sich festzustellen, ob in den neben- und nachgeordneten Patentansprüchen 2 bis 14 ein bestandsfähiger Rest zu erkennen ist (vgl. BGH GRUR 2007, 862 – Informationsübermittlungsverfahren II; BGH GRUR 1997, 120 – Elektrisches Speicherheizgerät; BPatG GRUR 2009, 46 – Ionenaustauschverfahren).

### III.

Die von der Beklagten hilfsweise verteidigte, in sich geschlossene Fassung gemäß den Hilfsanträgen 1 bis 9 erweist sich aufgrund mangelnder erfinderischer Tätigkeit gleichfalls als nicht bestandsfähig.

**1.** Der Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 1 unterscheidet sich vom Patentanspruch 1 nach Hauptantrag dadurch, dass nunmehr die Verabreichung von

Pemetrexednatrium nach der Verabreichung von Vitamin B12 bzw. des Vitamin B12-Derivats erfolgt.

Dieses zusätzliche Merkmal kann das Beruhen der streitgegenständlichen Verwendung auf einer erfinderischen Tätigkeit jedoch nicht begründen. Denn dem Fachmann war es aus den Studien gemäß NIK8, NIK16 und HLNK31 bekannt, dass es eine starke Korrelation zwischen dem Homocysteinlevel und den schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Pemetrexedbehandlung gibt (vgl. a. a. O. jeweils gesamtes Abstract; vgl. auch HLNK2 S. 106 re. Sp. Z. 17 bis 12 von unten). Mit dieser Kenntnis bedurfte es keines erfinderischen Zutuns, den Homocystein Spiegel schon vor Behandlungsbeginn durch die Gabe von Vitaminen wie Vitamin B12 abzusenken (vgl. NIK9 u. a. S. 1276S Abstract le. Satz). Diese Maßnahme wird der Fachmann vielmehr im Rahmen der üblichen Optimierung bei der Arzneimittelentwicklung in Betracht ziehen. Sie ist damit seiner Routinetätigkeit zuzuordnen.

**2.** Aus demselben Grund können auch die zusätzlichen Merkmale im jeweiligen Patentanspruch 1 der Hilfsanträge 2 und 3 das Beruhen auf erfinderischer Tätigkeit nicht begründen. Bei der Verwendung nach Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 2 ist gegenüber der Verwendung nach Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 1 die zusätzliche Verabreichung eines Folsäurebindeproteinbindemittels, das u. a. ausgewählt ist aus Folsäure, beansprucht. Im Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 3 ist weiterhin die Verabreichungsreihenfolge derart festgelegt worden, dass Pemetrexednatrium auch nach der Verabreichung des Folsäurebindeproteinbindemittels appliziert wird. Auch diese Merkmale ergeben sich in naheliegender Weise aus den Studien gemäß NIK8, NIK16 und HLNK31 sowie dem Fachwissen des Fachmanns zur Behandlung eines erhöhten Homocysteinspiegels.

**3.** Im Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 4 wird die Verabreichungsreihenfolge derart präzisiert, dass zunächst Vitamin B12, danach das Folsäurebindeproteinbindemittel und anschließend Pemetrexednatrium verabreicht wird. Der Festlegung der Verabreichungsreihenfolge stellt eine dem Aufgabenkreis des

Fachmanns zuzurechnende, übliche Maßnahme dar, zumal die Streitpatentschrift der Verabreichungsreihenfolge keine besondere Bedeutung zumisst (vgl. NIK1 Patentansprüche 6, 12, S. 3 Abs. [0015], S. 4 Abs. [0021], S. 6 Abs. [0037]). Deren Beanspruchung ist daher ebenfalls nicht geeignet, die mangelnde erfinderische Tätigkeit zu beheben.

4. Der Gegenstand des Patentanspruchs 1 des Hilfsantrags 5 ergänzt den Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 4 durch das Merkmal, dass Vitamin B12 bzw. das Vitamin B12-Derivat in einer Menge von 500 µg bis 1500 µg verabreicht werden soll. Im Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 6 wird darüber hinaus die i. m. Applikation des Vitamins B12 bzw. des Vitamin B12-Derivats beansprucht. Beide Merkmale sind für die Verabreichung von Vitamin B12-Verbindungen auch im Zusammenhang mit der Behandlung des Homocysteinspiegels fachbekannt und üblich (vgl. NIK20 S. 175 Zusammenfassung und S. 175/176 seitenübergr. Satz), so dass auch mit diesen Merkmalen die beanspruchte Verwendung mangels erfinderischer Tätigkeit nicht patentfähig ist.

5. Im jeweiligen Patentanspruch 1 der Hilfsanträge 7 und 8 wird die Verwendung gemäß Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 6 durch das Merkmal einer im Abstand von 6 bis 12 Wochen wiederholten Verabreichung des Vitamin B12(-Derivats) (= Hilfsantrag 7) bzw. durch die Beschränkung der Verabreichungsmenge an Vitamin B12 bzw. Vitamin B12-Derivat auf 1000 µg (= Hilfsantrag 8) weiter konkretisiert. Diese Merkmale können ebenfalls nicht das Beruhen der streitgegenständlichen Verwendung auf einer erfinderischen Tätigkeit begründen. Denn die Verabreichungsmenge von 1000 µg des Vitamin B12-Derivats Hydroxycobalamin ist in NIK20 explizit offenbart (vgl. NIK20 S. 176 li. Sp. Z. 2, re. Sp. Abs. 2 Z. 6). Die wiederholte Verabreichung des Vitamins B12 bzw. Vitamin B12-Derivats stellt eine Maßnahme dar, die der Fachmann im Rahmen der üblichen Dosisanpassung berücksichtigt und untersucht. Sie ist damit wiederum seiner Routinetätigkeit zuzuordnen. Die Gegenstände dieser Patentansprüche haben daher aus denselben Gründen wie die der jeweiligen Patentansprüche 1 der vorhergehenden Hilfsanträge nahe gelegen.

6. Im Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 9 sind beide zusätzliche Merkmale aus dem jeweiligen Patentanspruch 1 der Hilfsanträge 7 und 8 in den Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 6 aufgenommen worden. Somit gilt für diesen Patentanspruch keine andere Argumentation wie für den jeweiligen Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 7 und 8, weshalb auch der Gegenstand des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 9 nahe gelegen hat und daher nicht patentfähig ist.

Ein bestandsfähiger Rest ist für den Senat auch nicht in den Gegenständen der nachgeordneten Patentansprüche 2 bis 5 gemäß Hilfsantrag 9 zu erkennen. Die Beklagte hat nicht vorgetragen, dass ihnen ein eigenständiger patentfähiger Gehalt zukäme. Ein solcher ist auch nicht ersichtlich, zumal die beanspruchten Vorzugsmerkmale Folsäure, Vitamin B12, Hydroxocobalamin und orale Verabreichung von Folsäure in Tablettenform fachüblich und aus dem diskutierten Stand der Technik bekannt sind (vgl. NIK15 S. 190/191 seitenübergr. Abs.; HLNK3 und HLNK4 jeweils gesamtes Abstract; NIK22 S. 444 li. Sp. Abs. 2; NIK20 S. 175/176 seitenübergr. Abs.; HLNK5 S. 326 Abs. 2 Satz 1).

#### IV.

Der Senat hatte keine Veranlassung, dem Antrag der Beklagten entsprechend ein Sachverständigengutachten über Fragen zu verschiedenen Aspekten des fachmännischen Wissens und Verständnisses, insbesondere zu den biochemischen Wirkmechanismen des Folathaushalts und zu den Auswirkungen der Verwendung von Antifolaten, Folsäure und Vitamin B12 sowie von Kombinationen dieser Wirkstoffe auf den Folatstoffwechsel einzuholen. Der Sachverständigenbeweis dient dazu, dem Gericht Fachwissen zur Beurteilung von Tatsachen zu vermitteln oder entscheidungserhebliche Tatsachen festzustellen, soweit hierzu besondere Sachkunde erforderlich ist. Im Verfahren vor dem Bundespatentgericht ist ein solcher Beweis in der Regel nicht erforderlich, da die Nichtigkeitssenate und die technischen Beschwerdesenate mit sachverständigen Richtern besetzt sind (vgl. BGH GRUR 2014, 1235 LS 1 u. Rn. 8 – Kommunikationsrouter; Schulte, PatG, 10. Aufl., § 81 Rn. 157; Busse, PatG, 8. Aufl., § 87 Rn. 23, § 88 Rn. 11). Insbe-

sondere bedarf es eines Sachverständigenbeweises nicht, wenn sich das Gericht die erforderlichen Sachkenntnisse etwa durch Studium der Fachliteratur selbst beschaffen kann (vgl. Thomas/Putzo, ZPO, 37. Aufl., Vorbem. § 402 Rn. 3). Nach diesen Grundsätzen war vorliegend kein Beweis durch Sachverständige zu erheben, da der Senat aufgrund seiner Fachkenntnisse in der Lage ist, anhand der Fachliteratur, insbesondere der von den Parteien umfangreich zur Verfügung gestellten Literatur, einschließlich mehrerer Privatgutachten, das darin wiedergegebene Fachwissen zur Tatsachenbeurteilung zur Kenntnis zu nehmen und damit den gegebenen Sachverhalt umfassend zu erkennen und zu würdigen.

#### **V.**

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

Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit folgt aus § 99 Abs. 1 PatG i. V. m. § 709 Satz 1 und Satz 2 ZPO.

#### **VI.**

Gegen dieses Urteil ist das Rechtsmittel der Berufung gegeben.

Die Berufungsschrift muss von einer in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Rechtsanwältin oder Patentanwältin oder von einem in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Rechtsanwalt oder Patentanwalt unterzeichnet und innerhalb eines Monats beim Bundesgerichtshof, Herrenstraße 45a, 76133 Karlsruhe eingereicht 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 Berufungsschrift muss die Bezeichnung des Urteils, gegen das die Berufung gerichtet wird, sowie die Erklärung enthalten, dass gegen dieses Urteil Berufung eingelegt werde.

Schramm

Kätker

Dr. Münzberg

Dr. Jäger

Dr. Wagner

Pr