



# BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am  
16. Januar 2018

3 Ni 25/16 (EP)

---

(Aktenzeichen)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

**betreffend das europäische Patent 1 485 127**

**(DE 603 37 325)**

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 16. Januar 2018 durch den Vorsitzenden Richter Schramm, 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 1 485 127 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 25. Februar 2003 in englischer Sprache als PCT-Anmeldung WO 2003/072040 angemeldeten und vom Europäischen Patentamt in englischer Verfahrenssprache mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten Patents 1 485 127, das die Prioritäten der US-Anmeldungen 360134 P vom 25. Februar 2002 und 374501 P vom 23. April 2002 in Anspruch nimmt und vom Deutschen Patent- und Markenamt unter der Nummer 603 37 325 geführt wird. Das Streitpatent, das in vollem Umfang und hilfsweise beschränkt mit 18 Hilfsanträgen verteidigt wird, trägt die Bezeichnung „ADMINISTRATION OF AGENTS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATION“ („Verabreichung von Mitteln zur Behandlung von Entzündungen“) und umfasst

4 Patentansprüche, deren einziger nebengeordneter Patentanspruch 1 wie folgt lautet:

*“Use of an agent selected from an antibody or an immunologically active fragment thereof which bind to alpha-4 integrin or a dimer comprising alpha-4 integrin for preparing a chronically administrable pharmaceutical composition for reducing chronic pathological inflammation caused by multiple sclerosis wherein the agent is natalizumab to be administered every two weeks or monthly for a period of at least 6 months to the patient in an amount of 2 to 8 mg/kg patient.”*

Die deutsche Fassung des Patentanspruchs 1 hat folgenden Wortlaut:

*„Verwendung eines Wirkstoffs, der aus einem Antikörper oder einem immunologisch aktiven Fragment davon ausgewählt ist, welche an alpha-4-Integrin oder ein alpha-4-Integrin umfassendes Dimer binden, zur Herstellung einer chronisch verabreichbaren pharmazeutischen Zusammensetzung zur Reduzierung einer chronischen pathologischen Entzündung, die durch Multiple Sklerose hervorgerufen ist, wobei das Mittel Natalizumab ist, das alle zwei Wochen oder monatlich über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten an den Patienten in einer Menge von 2 bis 8 mg/kg Patient zu verabreichen ist.“*

Wegen des Wortlauts der auf Patentanspruch 1 rückbezogenen Patentansprüche wird auf die Patentschrift EP 1 485 127 B1 verwiesen.

Die Klägerin, die das Streitpatent in vollem Umfang angreift, macht den Nichtigkeitsgrund der mangelnden Patentfähigkeit geltend. Sie stützt ihr Vorbringen im Wesentlichen auf folgende Dokumente:

- K1 EP 1 485 127 B1 (Streitpatent)
- K10 Tubridy et al., 1999, Neurology 53: 466 bis 472
- K12 Multiple Sclerosis, Clinical and Laboratory Research, Abstract Supplement, Editor Dr. Hutchinson, 17th Congress of ECTRIMS vom 12. bis 15. September 2001 in Dublin, Ireland, S. 16, Konferenz-Abstract Nr. O-32 von Miller et al.
- K14 Pressemitteilung von Elan Corporation, 18. Dezember 2001, mit dem Titel „Elan and Biogen begin phase III clinical trials of Antegren® (Natalizumab) in Multiple Sclerosis and Crohn's Disease“, S. 1 bis 3
- K22 Stedman`s Medical Dictionary, 27. Auflage, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, S. 1546, Stichwort „regression“
- JPZ-2 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), „Committee for proprietary medicinal products (CPMP)“, Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis, CPMP/EWP/561/98, London, 26. Juli 2001, S. 1 bis 10

Die Klägerin vertritt die Auffassung, dass die Wirkungsangabe *„zur Reduktion einer chronisch pathologischen Entzündung, die durch Multiple Sklerose hervorgerufen ist“* keine Angaben zur Art der Entzündung enthalte, so dass damit keine Bekämpfung bestimmter, geschweige denn gezielt älterer Gewebeschädigungen verbunden sei. Auch die Patentbeschreibung biete hierfür keine Stütze. In ihr werde nur in allgemeiner Weise auf die Behandlung von Multipler Sklerose abgestellt, bei der die Reduzierung persistenter und damit älterer Läsionen zudem lediglich als sekundärer Parameter erwähnt werde, der im Vergleich zu dem als primären Parameter genannten *„neuen aktiven Läsionen“* somit keine besondere Bedeutung habe. Außerdem führe das allgemein bekannte Wirkprinzip von Natalizumab nachweislich zu einer Reduzierung neuer entzündlicher Läsionen und zwar unabhängig davon, ob es sich dabei um wieder entzündete ältere oder neu gebildete entzündliche Läsionen handle. Die strittige Wirkungsangabe könne daher aus fachlicher Sicht nur als grundsätzliche Behandlung von MS interpretiert werden.

Demzufolge werde mit dem Patent keine vom Stand der Technik abgegrenzte Verwendung beansprucht. Vielmehr reklamiere die Beklagte nur bestimmte Wirkungen von Natalizumab als neu und versuche sie zu schützen. Für diese, einschließlich einer „heilenden“ Wirkung auf ältere Läsionen fänden sich im Streitpatent jedoch keine Belege. Somit könnten auch die zahlreichen von der Beklagten vorgelegten, nachveröffentlichten Schriften die fehlende Offenbarung nicht ersetzen. Durch die Druckschrift K12, die über eine klinische Studie mit dem Antikörper Natalizumab zur Behandlung von schubförmig verlaufender Multipler Sklerose berichte, würden daher alle Merkmale der Patentansprüche 1, 3 und 4 neuheits-schädlich getroffen.

Zudem beruhen die Gegenstände des Streitpatents ausgehend von der Entgegenhaltung K12 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Dies gelte selbst dann, wenn im Sinne der Beklagten von einer angeblich neuen Wirkung des Antikörpers Natalizumab auf ältere Läsionen ausgegangen würde, da die K12 die Durchführung monatlicher T1- und T2-Scans offenbare, mit denen nicht nur Veränderungen betreffend neue aktive sondern auch ältere wieder aktive Läsionen nachgewiesen worden seien. Außerdem zeige der Bericht über die Vorstudie K10 bereits bei einer Kurzzeitbehandlung mit Natalizumab eine signifikante Reduzierung von „neuen aktiven Läsionen“, so dass die Gegenstände der Ansprüche 1, 3 und 4 durch die Druckschrift K12 oder K12 im Lichte von K10 in jedem Fall nahegelegt seien.

Selbst ausgehend von der K10 sei die patentgemäße Lehre, die sich von dieser nur durch eine längere Behandlungsdauer unterscheide, im Lichte von K12 oder K14 nahegelegt. Denn in der K10 würden bereits weitere Studien zur Untersuchung der Langzeiteffekte von Natalizumab als erforderlich erachtet, die daraufhin in der K12 begonnen und entsprechend der K14 fortgesetzt worden seien. Aus den eigenen Vorveröffentlichungen der Beklagten gehe zudem hervor, dass in der Fachwelt keine Skepsis gegenüber einer Langzeitverabreichung von Natalizumab bestanden habe. Angesichts der vielversprechenden Ergebnisse in der K10 habe der Fachmann somit gute Ergebnisse selbst bei Langzeittherapien mit

Natalizumab erwarten können, so dass die Gegenstände der Patentansprüche 1 und 2, ausgehend von K12 oder K10 in Verbindung mit dem allgemeinen Fachwissen, nahegelegt seien.

Auch die Gegenstände der Hilfsanträge seien nicht patentfähig, da sie lediglich sprachliche Abwandlungen einer an sich bekannten Wirkung bei unveränderter technischer Lehre enthielten und eine heilende Wirkung im Streitpatent nicht offenbart sei. Die patentgemäße technische Lehre würde sich ab dem Hilfsantrag 9 überdies der Lehre der K12 noch weiter annähern.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 1 485 127 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 8 gemäß Schriftsatz vom 25. September 2017, weiter hilfsweise die Fassung eines der Hilfsanträge 9 bis 18 gemäß Schriftsatz vom 11. Januar 2018, erhält.

Hilfsantrag 1 entspricht der erteilten Anspruchsfassung mit dem Unterschied, dass in Patentanspruch 1 nach den Wörtern „caused by multiple sclerosis“ folgende Wörter eingefügt werden:

„and causing regression of the disease“.

Hilfsantrag 2 entspricht der erteilten Anspruchsfassung mit dem Unterschied, dass in Patentanspruch 1 nach den Wörtern „for reducing“ folgende Wörter eingefügt werden:

„tissue damage resulting from“.

Hilfsantrag 3 entspricht der erteilten Anspruchsfassung mit den Unterschieden, dass in Patentanspruch 1 die Angabe „chronic pathological inflammation“ ersetzt wird durch die Wörter

„the number of persistent Gd-enhancing lesions“

und dass die Angabe „every two weeks or“ gestrichen und die Dosierungsangabe „2 to 8 mg/kg“ ersetzt wird durch die Angabe

„3 to 6 mg/kg“.

Hilfsantrag 4 entspricht Hilfsantrag 3 mit dem Unterschied, dass die Angabe „the number of persistent Gd-enhancing lesions“ um folgende Angabe ergänzt wird:

„and new or enlarging non-enhancing T2 lesions“.

Die Hilfsanträge 5 bis 8 entsprechen - in dieser Reihenfolge - den Hilfsanträgen 1 bis 4, jeweils mit dem Unterschied, dass Patentanspruch 1 um folgendes Merkmal ergänzt wird:

„and wherein the chronic administration is for a period of at least 12 months“,

und dass jeweils Patentanspruch 2 gestrichen sowie die Nummerierung und die Rückbezüge der weiteren Patentansprüche angepasst werden.

Die Hilfsanträge 9 bis 14 entsprechen - in dieser Reihenfolge - den Hilfsanträgen 1, 5, 3, 7, 4 und 8, jeweils mit dem Unterschied, dass im Patentanspruch 1 der Bezeichnung „multiple sclerosis“ die Angabe „relapsing“ vorangestellt wird.

Die Hilfsanträge 15 bis 18 entsprechen - in dieser Reihenfolge - den Hilfsanträgen 11, 12, 13 und 14, jeweils mit dem Unterschied, dass nach den Wörtern „to be administered monthly“ folgende Angabe eingefügt wird:

„as an intravenous infusion“.

Die Beklagte tritt dem Vorbringen der Klägerin in allen Punkten entgegen. Sie verweist auf folgende Dokumente:

- B1 Cicarelli and Miller, 2002, Practical Neurology 2: 103-112
- B2 Dalton et al., 2004, J Neurol. 251: 407-413
- B3 He et al., 2001, Am J Neuroradiol. 22: 664-669
- B4 Erklärung von Prof. Dr. Ralf Gold vom 22. Juli 2016, S. 1-6
- B4a Wingerchuk et al., 2001, Laboratory Investigation 81: 263-281
- B5 Polman et al., 2006, N. Engl. J. Med. 354: 899-910;
- B6 Rudick et al., 2006, N. Engl. J. Med. 354: 911-923;
- B7 Miller et al., 2007, Neurology 68: 1390-1401
- B8 Rudick and Panzara, 2008, Biologics: Targets & Therapy 2: 189-199.
- B9 Erklärung von Prof. Dr. Ralf Gold vom 13. Januar 2017 mit Exhibits:
  - RG1 Miravalle et al., 2011, Arch. Neurol. 68: 186-191
  - RG2 O'Connor et al, 2004, Neurology 62: 2038-2043
- B10 Rovira et al., 2013, Ther Adv Neurol Disord 6: 298-310
- B11 Yaldizli and Putzki, 2009, Ther Adv Neurol Disord 2: 115-128
- B12 Reth, 2013, Nature Immunol 14: 765-767
- B13 Sellebjerg et al., 2016, Ther Adv Neurol Disord 9: 31-43
- B14 Rudick und Sandrock, 2004, Expert Rev. Neurotherapeutics 4: 571-580
- B15 Bates, 2009, European Neurological Review 4: 58-63
- B16 US 9,493,567 B2

- B17 US-Fachinformation zum Arzneimittel Tysabri (US-Label, 2012), 32 Seiten
- B18 Citigroup Global Markets, AAN Annual Meeting vom 25. April bis 2. Mai 2009, Stand 6. April 2009, Posterliste, 22 Seiten
- B19 Pressemitteilung der Elan Corporation PLC vom 29. April 2009, mit dem Titel „MRI Data Showing TYSABRI® Promoted Remyelination Presented at the 61<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology“, S. 1 bis 3
- B20 Zivadinov et al., 2012, Multiple Sclerosis Journal. 18: 1125-1134
- B21 Pressemitteilung von Biogen vom 19. September 2008 mit dem Titel „TYSABRI® Demonstrates Sustained Improvement in Functional Outcomes in Multiple Sclerosis Patients According to New Post-Hoc Analysis“, S. 1 bis 5
- B22 Phillips et al., 2011, Multiple Sclerosis Journal 17:970-979
- B23 Foley et al., 2017, Patient Preference and Adherence 11:1035-1048
- B24 Anhänge I bis III der EMA-Zulassungsunterlagen für Tysabri® 300mg (undatiert), S. 1 bis 40
- B25 Stedman's Medical Dictionary, 27. Auflage, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, S. 1548, Stichwort „relieve“
- B26 Franklin and French-Constant, 2008, Nature Reviews Neuroscience, 9: 839-855
- B27 Chari, 2007, International Review of Neurobiology 79: 589-620
- B28 Hanafy and Sloane, 2011, FEBS Letters 585: 3821-3828
- B29 Giovannoni et al., Präsentation anlässlich des 7th JointECTRIMS-ACTRIMS Meetings in Paris am 26. Oktober 2017, 3 Seiten
- B30 Pressemitteilung von Medscape Medical News vom 21. November 2017, mit dem Titel „Natalizumab Beneficial in Secondary Progressive MS?“, 6 Seiten

Nach Auffassung der Beklagten sind die Gegenstände des Streitpatents patentfähig. Das Merkmal betreffend eine „*chronisch pathologische Entzündung*“ habe die Bedeutung einer bereits seit längerer Zeit bestehenden Entzündung. Es handle

sich im Gegensatz zu neuen aktiven Entzündungen daher um Entzündungen in „älteren“, weniger aktiven MS-Läsionen. Deshalb unterscheide das Streitpatent auch zwischen akuten und chronischen Entzündungen. Das Streitpatent beanspruche zudem nicht die allgemeine Behandlung von Multipler Sklerose sondern deren spezifische Behandlung in Form einer kurativen Verringerung der über längere Zeit bestehenden, pathologischen Entzündung und damit im Gegensatz zur Prävention oder Inhibition des Fortschreitens der Krankheit, die heilende Wirkung von Natalizumab auf bereits existierende Schädigungen.

Der Gegenstand des Streitpatents sei aufgrund dessen neu, denn weder die Druckschrift K12 noch die Druckschrift K13 offenbare, dass Natalizumab durch MS verursachte, chronisch pathologische Entzündungen reduziere. Sie berichteten lediglich von einer Reduzierung neuer entzündlicher Läsionen. Eine Reduzierung älterer Läsionen sei diesen Dokumenten auch deshalb nicht zu entnehmen, da diese eine spezielle Auswertung der T1- und T2-Scans betreffend persistierende Läsionen nicht offenbarten. Demzufolge werde Natalizumab darin nicht zweckgerichtet zur Behandlung einer mit chronischen Läsionen assoziierten pathologischen Entzündung eingesetzt.

Die Gegenstände des Streitpatents beruhten außerdem auf einer erfinderischen Tätigkeit. Die Druckschriften K12 und K14 lieferten keinen Hinweis darauf, dass Natalizumab die Entzündungen in „älteren“ Läsionen reduziere. Dieses technische Problem werde jedoch durch die patentgemäße Verwendung gelöst. So weise das Streitpatent im Beispiel 1 nicht nur eine Wirkung auf „neue aktive“ Läsionen nach, sondern auch auf „ältere aktive“ Läsionen, was in Tabelle 2 durch eine deutlich verringerte Anzahl sowohl an persistierenden aktiven als auch neuen aktiven Läsionen belegt werde. Diese Befunde seien durch später veröffentlichte Daten bestätigt worden. Nachdem der K10 zu entnehmen sei, dass sich die Natalizumab-Therapie auf bereits etablierte entzündliche Läsionen nicht auswirke, habe der Fachmann ausgehend von K12, insbesondere in Kombination mit K10, zudem nicht erwartet, dass Natalizumab die Entzündungen in reiferen MS-Läsionen verringere. Außerdem sei die Antikörpertherapie zum Zeitpunkt der K10 aufgrund der

vermuteten Bildung von anti-idiotypischen Antikörpern sowie damit verbundener Wirksamkeitsverluste in der Fachwelt mit Skepsis betrachtet worden. Dementsprechend sei der Gegenstand des Streitpatents auch ausgehend von K10 nicht nahegelegt.

Überdies seien die Gegenstände der Hilfsanträge patentfähig. Diese seien zulässig und auf einen besonderen Effekt bei der Behandlung mit Natalizumab gerichtet, der über die im Stand der Technik vorgesehene Verhütung oder Hemmung des Krankheitsfortschritts hinausgehe und die Behandlung besonders schwerwiegender chronischer Läsionen betreffe.

### **Entscheidungsgründe**

Die auf den Nichtigkeitsgrund 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 des für alpha-4-Integrin spezifischen Antikörpers Natalizumab, zur Behandlung chronisch pathologischer Entzündungen, die durch Multiple Sklerose (kurz MS) hervorgerufen werden (vgl. K1, Patentansprüche 1 bis 4 i. V. m. Abs. [0034]).

Einleitend berichtet das Streitpatent davon, dass die pathologischen Prozesse der MS mit der Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke beginnen, die normalerweise den Eintritt von Immunzellen verhindert. Das Streitpatent führt aus, dass es weißen Blutkörperchen wie Lymphozyten dadurch ermöglicht wird, die Blut-Hirn-Schranke auf unerwünschte Weise zu durchdringen, wobei die aktivierten Lymphozyten auf ihrer Oberfläche das als „very late antigen-4“ oder kurz als VLA-4 bezeichnete Glykoprotein tragen, bei dem es sich um ein Integrin-Dimer aus einer  $\alpha$ 4- und

einer  $\beta$ 1-Einheit handelt. Den Angaben im Streitpatent zur Folge ist es des Weiteren bekannt, dass dieses Antigen an den Rezeptor VCAM-1 bindet, der auf der Oberfläche von Endothelzellen - die die Innenwände von Blutgefäßen auskleiden - exprimiert wird. Wie dem Streitpatent zu entnehmen ist, gelangen die weißen Blutkörperchen über die Wechselwirkung zwischen VLA-4 und VCAM-1 in das Gewebe des Gehirns und greifen dort die schützende Myelinscheide an, die die Zellausläufer von Nervenzellen umgeben. Entsprechend dem im Streitpatent einleitend wiedergegebenen allgemeinen Fachwissen wird dadurch die Myelinscheide an kleinen Stellen entzündlich, wodurch die Signalleitung durch die Nervenzelle geschädigt und letztendlich das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose ausgelöst wird.

Aufgrund dieser Zusammenhänge wurden - wie im Streitpatent einleitend beschrieben - im Stand der Technik bereits Wirkstoffe, die gegen alpha-4-Integrin gerichtet sind, auf ihre entzündungshemmenden Eigenschaften sowohl im Reagenzglas (in vitro) als auch im Tiermodell (in vivo) untersucht. Bereits die in vitro Experimente zeigten, dass gegen alpha-4-Integrin gerichtete Antikörper die Anlagerung von Lymphozyten an Endothelzellen im Gehirn verhindern. In Experimenten mit Tieren, bei denen MS künstlich erzeugt wurde, konnte zudem nachgewiesen werden, dass mit anti-alpha-4-Integrin Antikörpern Entzündungen im Gehirn und damit eine Lähmung der Tiere verhindert werden kann. Das Streitpatent setzt es daher als bekannt voraus, dass es sich bei anti-alpha-4-Integrin Antikörpern um ein therapeutisch wirksames Mittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose handelt (vgl. K1, Abs. [0002 bis 0006]).

**2.** Vor diesem Hintergrund stellt sich das Streitpatent die Aufgabe, eine gut verträgliche Langzeittherapie zur Behandlung von MS mit Antikörpern zur Verfügung zu stellen (vgl. K1, Abs. [0008 bis 0016]).

**3.** Diese Aufgabe wird gemäß Patentanspruch 1 nach Hauptantrag durch eine zweite medizinische Indikation gelöst, die folgende Merkmale aufweist:

1. Verwendung eines Wirkstoffs zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wobei
  - 1.1 es sich bei dem Wirkstoff um einen Antikörper oder ein immunologisch aktives Fragment davon handelt, welche an alpha-4-Integrin oder ein alpha-4-Integrin umfassendes Dimer binden und das Mittel Natalizumab ist,
2. die pharmazeutische Zusammensetzung der Reduzierung einer chronisch pathologischen Entzündung, die durch Multiple Sklerose hervorgerufen ist, dient und
3. die Zusammensetzung chronisch
  - 3.1 alle zwei Wochen oder monatlich,
  - 3.2 über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten
  - 3.3 an den Patienten in einer Menge von 2 bis 8 mg/kg Patient verabreicht wird.

4. Mit der Lösung einer solchen Aufgabe ist in der Praxis regelmäßig ein Team befasst, das aus Fachärzten aus dem Bereich der Neurologie besteht, die MS-Patienten aus medizinischer Sicht behandeln, sowie aus auf dem Fachgebiet der Neuroimmunologie tätigen Naturwissenschaftlern, die die biochemischen Abläufe der Multiplen Sklerose aus wissenschaftlicher Sicht untersuchen (vgl. gutachtlich K12, S. 2, Mitglieder der Redaktion).

## II.

1. Die patentgemäße Lehre, wie sie im Patentanspruch 1 des Hauptantrags bzw. im jeweiligen Patentanspruch 1 der Hilfsanträge 1 bis 18 formuliert ist, ist vor der Prüfung der Patentfähigkeit auszulegen (vgl. BGH GRUR 2001, 232, Ls. - Brieflocher).

1.1 Einer Auslegung bedarf im vorliegenden Fall das u. a. im Patentanspruch 1 des Hauptantrags verwendete Merkmal 2, welches die Reduzierung einer „*chronisch pathologischen Entzündung*“ („*chronic pathological inflammation*“)

betrifft, da strittig ist, ob unter den genannten Entzündungen alle Arten von MS-Läsionen oder gezielt ältere MS-Läsionen zu verstehen sind.

Aus den nachfolgenden Feststellungen ergibt sich, dass es sich bei den patentgemäßen „*chronisch pathologischen Entzündungen*“ um alle Arten entzündlicher Läsionen handelt, die auf das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose zurückzuführen sind.

Bei der Auslegung ist aus der Sicht des zuvor unter Punkt I.4. definierten Fachmanns der technische Wortsinn dieses Merkmals nach dem Gesamtinhalt der Patentschrift unter Berücksichtigung der in ihr objektiv offenbarten Lösung zu ermitteln.

Vorliegend entnimmt der Fachmann dem Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag hinsichtlich der darin genannten „*chronisch pathologischen Entzündung*“ lediglich die ergänzende Information, dass es sich dabei um eine Entzündung handelt, die durch Multiple Sklerose hervorgerufen wird. Die übrigen Patentansprüche dienen nicht der Charakterisierung der Entzündung und enthalten daher zum Ausmaß und/oder dem Alter der Entzündung keine Angaben. Der Inhalt der Patentansprüche reicht für eine funktionsorientierte Auslegung des patentgemäßen Merkmals 2 vorliegend demnach nicht aus.

Zur Auslegung ist entsprechend § 14 PatG daher auch die Beschreibung des Streitpatents heranzuziehen. Aus dem in der Beschreibung des Streitpatents unter der Überschrift „*Detaillierte Beschreibung der Erfindung*“ („*Detailed Description of the invention*“) enthaltenen Abschnitt „*Definitionen*“ („*Definitions*“) erfährt der Fachmann, dass das Streitpatent unter einer „*pathologischen Entzündung*“ („*pathological inflammation*“) eine überschießende chronische Entzündung versteht, die u. a. mit Erkrankungen wie Multipler Sklerose einhergeht und im Laufe der Zeit Gewebeschädigungen hervorruft (vgl. K1, Abs. [0031]). Angaben dazu, wie lange eine solche Entzündung aktiv sein muss bis Gewebeschädigungen auftreten, enthält die genannte Definition allerdings nicht. Auch das in

dieser Definition verwendete Adjektiv „*chronisch*“ wird nicht näher erläutert und ist daher in seiner üblichen medizinischen Bedeutung als „*dauerhaft an einer Krankheit leidend*“ zu verstehen. Dies lässt aber lediglich den Schluss zu, dass die Entzündung über einen längeren Zeitraum besteht, wobei offen bleibt, was unter einem längeren Zeitraum zu verstehen ist. Der Fachmann subsumiert unter dem Begriff „*chronisch*“ demzufolge auch solche Entzündungen, die jeweils nur kurz aber dafür immer wieder auftreten. Auf eine spezielle Art von Entzündungen stellt die in der Beschreibung der Streitpatentschrift enthaltene Definition der „*pathologischen Entzündung*“ damit jedenfalls nicht ab.

Um Aufschluss darüber zu erhalten, was das Streitpatent unter der im patentgemäßen Merkmal 2 genannten „*chronisch pathologischen Entzündung*“ versteht, berücksichtigt der Fachmann ferner die im gleichen Abschnitt der Streitpatentschrift genannte Definition des Begriffs „*Wirksamkeit*“ („*efficacy*“), da dieser Begriff ebenfalls eng mit der Behandlung MS-bedingter Läsionen verbunden ist. Diese Definition sieht vor, die patentgemäße „*Wirksamkeit*“ einer MS-Behandlung anhand der Häufigkeit von Schüben bei schubförmig verlaufender MS sowie anhand der An- oder Abwesenheit neuer Läsionen im zentralen Nervensystem mittels Magnetresonanztomographie (kurz MRT) zu bestimmen (vgl. K1, Abs. [0023]). Darin ist auf den ersten Blick keine Information zu erkennen, die für eine Auslegung des Begriffs „*chronisch pathologische Entzündung*“ von Bedeutung ist. Dem mit Multipler Sklerose befassten Fachmann fällt in dieser Definition jedoch der darin genannte Begriff „*MRT*“ ins Auge, da er diesen aus seiner täglichen Praxis kennt und mit der bildgebenden Analyse entzündlicher MS-Läsionen in Verbindung bringt. Dieser Begriff gibt somit einen weiteren Hinweis zur Bedeutung des strittigen Begriffs „*chronisch pathologische Entzündung*“. Dabei ist zu berücksichtigen, dass selbst geläufige Fachbegriffe wie „*MRT*“ aus der Patentschrift selbst ausgelegt werden müssen, da eine Patentschrift regelmäßig ihr eigenes Lexikon darstellt (vgl. BGH GRUR 2015, 868, Rdn 26 - Polymer-schaum II). Um die Bedeutung dieses Begriffs im Kontext der patentgemäßen Lehre ermitteln zu können, sucht der Fachmann infolgedessen nach Stellen im Streitpatent, an denen dieser Begriff wiederholt angesprochen wird und gelangt so

zu dem einzigen, im Streitpatent enthaltenen Ausführungsbeispiel (vgl. K1, Abs. [0105 bis 0143]).

Ausführungsbeispiele erläutern den Erfindungsgedanken zwar regelmäßig nur exemplarisch und daher nicht abschließend. In Einzelfällen stellen aber Beschreibungsinhalte, die ausschließlich in einem Ausführungsbeispiel verortet sind, kein Spezifikum der bevorzugten Ausführungsform dar, sondern gehören zwingend zur erfindungsgemäßen Lehre (vgl. Schulte, PatG, 10. Auflage, § 14 Rdn 41). Dies ist vorliegend der Fall. Denn einzig im Beispiel des Streitpatents finden sich Angaben dazu, wie sich die im patentgemäßen Merkmal 2 angesprochene Reduzierung der „*chronisch pathologischen Entzündung*“ nachweisen lässt, so dass das Ausführungsbeispiel für das Verständnis des Erfindungsgedankens essentielle Informationen bereithält. Aufgrund dessen sind diese Informationen trotz ihrer vorgenannten Verortung in einem Ausführungsbeispiel kein Spezifikum dieses Ausführungsbeispiels sondern immanenter Teil der patentgemäßen Lehre. Die Einbeziehung des einzigen patentgemäßen Ausführungsbeispiels ist vorliegend daher nicht nur zulässig sondern sogar geboten.

Das Ausführungsbeispiel, das zu der in sogenannten Scans durchgeführten MRT keinerlei Besonderheiten erwähnt, vergegenwärtigt dem Fachmann demzufolge, dass es sich dabei um in der Fachwelt übliche Scans handelt, mit denen im Falle der (Gd)-verstärkten T1-gewichteten-Scans (kurz T1-Scans) neue entzündliche MS-Läsionen sowie erneut entzündlich gewordene bereits bestehende Läsionen nachgewiesen werden. Über die T2-gewichteten-Scans (kurz T2-Scans) weiß der Fachmann aufgrund seines allgemeinen Fachwissens, dass in ihnen die Gesamtheit aller MS-Läsionen und damit alle aktiven und inaktiven Läsionen dargestellt werden. Damit geht das Streitpatent von dem in der Praxis üblichen Standard bei der MS-Diagnostik aus (vgl. K1, Abs. [0023], letzter Satz und Abs. [0108]) (vgl. gutachtlich B1, S. 104 und 105). Die Anwendung dieser Form der bildgebenden Diagnostik verdeutlicht, dass für die Lehre des Streitpatents alle Arten von MS-Läsionen, also neue und alte Läsionen von Bedeutung sind, um ein vollständiges Bild von der Pathologie dieser Krankheit zu erhalten.

Ein solches Verständnis vermitteln auch die im Ausführungsbeispiel beschriebenen „*Studienbedingten Abläufe und Endpunkte*“ („*Study Procedures and Endpoints*“) (vgl. K1, Abs. [0108 bis 0113]). In diesem Abschnitt wird für das primäre Studienziel die Messung der Anzahl neuer (Gd)-verstärkter MS-Läsionen als relevant erachtet, wobei noch weitere, für die bildgebende Diagnostik relevante Parameter erfasst werden sollen: Dazu gehört die Bestimmung der Anzahl länger anhaltender (Gd)-verstärkter und damit entzündeter älterer MS-Läsionen („*persistent Gd-enhancing lesions*“) ebenso wie die Anzahl der neuen aktiven Läsionen („*new active lesions*“), die sich beispielsweise aus neuen Gd-verstärkten Läsionen und neuen oder vergrößerten nicht verstärkten T2-Läsionen zusammensetzen kann (vgl. K1, Abs. [0109]). Damit werden ersichtlich alle in einem bildgebenden Verfahren, wie der Magnetresonanztomographie, darstellbaren MS-bedingten Läsionen erfasst, was im Einklang damit steht, dass die Veränderungen von alten und neuen MS-Läsionen auch für das sekundäre Studienziel des patentgemäßen Ausführungsbeispiels von Interesse sind (vgl. K1, Abs. [0119]). Die Fokussierung auf eine bestimmte Art von Läsionen ist demzufolge auch aus dem Begriff „*MRT*“ nicht ableitbar.

Selbst die in Verbindung mit dem primären Studienziel aufgezeigten Studienergebnisse lassen keinen anderen Schluss zu. Darin wird auf den ersten Blick eher die Reduzierung der Anzahl neuer Läsionen in das Blickfeld des Fachmanns gerückt (vgl. K1, Abs. [0118], Z. 3 bis 7). Aber der gleichzeitige Verweis auf die Tabelle 2, in der die Veränderung der Anzahl sämtlicher Arten von Läsionen unter der Gabe des Wirkstoffes bzw. ohne Wirkstoffgabe aufgelistet ist, zeigt, dass es für die Lehre des Streitpatents in der Tat darauf ankommt, alle Arten von MS-Läsionen zu erfassen. Dies erscheint aus fachlicher Sicht auch sinnvoll, da es die Aufgabe des Streitpatents ist, eine Langzeittherapie zur Behandlung der Multiplen Sklerose bereitzustellen (siehe Punkt I.2.). Von einer Behandlung spezifischer MS-Läsionen ist dabei nicht die Rede. Folglich beinhaltet weder die Aufgabenstellung noch die in der Streitpatentschrift beschriebene patentgemäße Lösung eine Fokussierung auf die Behandlung einer speziellen Art von MS-Läsionen (vgl. K1, Abs. [0118], Tabelle 2). Unter der Prämisse, dass der Patentanspruch 1 gemäß

Hauptantrag und die ihn erläuternde Beschreibung eine zusammengehörige Einheit bilden, die der Durchschnittsfachmann als sinnvolles Ganzes so zu interpretieren sucht, dass sich Widersprüche nicht ergeben, kann das patentgemäße Merkmal 2 betreffend eine „*chronisch pathologische Entzündung*“ daher nur als eine MS-bedingte Entzündung ohne weitere Spezifikation verstanden werden (vgl. BGH GRUR 2015, 868, Rdn 26 - Polymerschaum II).

**1.2** Für ein technisch korrektes Verständnis der patentgemäßen Lehre ist es ferner von Bedeutung festzustellen, welchen Zweck das Streitpatent mit der darin angegebenen Verwendung verfolgt oder anders ausgedrückt, was die patentgemäße Erfindung tatsächlich leistet (vgl. BGH GRUR 2010, 602, 1. Ls. i. V. m. Rdn. 27 - Gelenkanordnung).

Im Absatz [0030] definiert das Streitpatent, was unter dem patentgemäßen Begriff „*Behandlung*“ („*treatment*“) zu verstehen ist. Dieser wird zuerst allgemein als das Erreichen eines pharmakologischen und physiologischen Effekts definiert, der prophylaktisch oder therapeutisch bis hin zu kurativ sein kann. Anschließend unterscheidet das Streitpatent jedoch nur mehr drei Kategorien von Behandlungen. Die Kategorie a) betrifft das Vorbeugen („*preventing*“) einer Krankheit, die Kategorie b) das Hemmen („*inhibiting*“) einer Krankheit im Sinne des Aufhaltens der Entwicklung bzw. des Fortschreitens der Krankheit und als Kategorie c) nennt das Streitpatent das Lindern („*relieving*“) einer Krankheit (vgl. K1, S. 5, Z. 47 bis 54). Nachdem das Streitpatent die Kategorie c) beispielhaft als „*causing regression of the disease and/or its symptoms or conditions*“ und damit als Rückbildung der Krankheit und/oder ihrer Symptome oder der von ihr verursachten Leiden umschreibt, können die in einem gemeinsamen Kontext genannten Begriffe „*relieving*“ und „*regression*“ somit nur im fachüblichen Sinn als Linderung bzw. Rückbildung interpretiert werden (vgl. K22, S. 1546, li. Sp, Stichwort „*regression*“). Eine „*Heilung*“ im Sinne einer „*restitutio ad integrum*“, also einer Wiederherstellung der Gesundheit unter Erreichen des Ausgangszustandes des Körpers, versteht das Streitpatent unter dem Begriff „*Behandlung*“ demzufolge nicht.

Dass das Streitpatent mit der patentgemäßen Natalizumab-Therapie einen kurativen Ansatz weder beabsichtigt noch erreicht, verdeutlichen auch die Daten der Tabelle 2, die der Stützung der patentgemäßen Lehre dienen (vgl. K1, Abs. [0104]). Sie lassen erkennen, dass die Patienten in den beiden Wirkstoffgruppen mit 3 mg/kg bzw. 6 mg/kg Natalizumab bereits 3 bzw. 6 Monate nach der letzten Wirkstoffgabe, d. h. 9 bzw. 12 Monate nach Studienbeginn, nahezu die gleiche Anzahl an neuen verstärkten Läsionen sowie neuen aktiven Läsionen aufweisen wie die Patienten in der Placebogruppe, die keinerlei Wirkstoff erhalten haben (vgl. K1, S. 16, Tabelle 2, dritte Zeile von unten mit dem Titel „New active lesions M9 und M12“ und fünfte Zeile von unten mit dem Titel „New enhancing lesions M9 und M12“). Ein entsprechendes Ergebnis weist die Tabelle 2 auch in Bezug auf die Anzahl an älteren entzündlichen Läsionen auf (vgl. K1, S. 16, vierte Zeile von unten mit dem Titel „Persistent enhancing lesions M9 and M12“). Daraus ergibt sich für den Fachmann, dass sich der Effekt von Natalizumab mit dem Absetzen des Wirkstoffes langsam „auswäscht“ und die Krankheit wieder aufflammt, was wiederum nur dann möglich ist, wenn die Krankheit mit der vorangegangenen Wirkstoffgabe nicht geheilt werden konnte.

Gegen die Auslegung, dass die Lehre des Streitpatents neben einer prophylaktischen und einer therapeutischen Behandlung auch eine kurative Behandlung mit umfasst, sprechen zugleich die einleitenden biochemischen Erläuterungen des Streitpatents. Das Streitpatent berichtet darin allgemein über die biochemischen Wechselwirkungen zwischen dem als VLA-4-Antigen bekannten  $\alpha 4\beta 1$ -Integrindimer und dem Oberflächenmolekül VCAM-1 auf den Zellen des vaskulären Endothels sowie der Wirkungsweise von Antikörpern die gegen alpha-4-Integrin gerichtet sind und auf diese Weise die Anlagerung von Lymphozyten an Endothelzellen des Gehirns verhindern (vgl. K1, Abs. [0004 bis 0006]). Diese Mechanismen liefern zum einen eine Erklärung dafür, wie die mit dem Krankheitsbild der Multiplen Sklerose assoziierte Demyelinisierung entsteht und zum anderen eröffnen sie eine Möglichkeit, wie die Demyelinisierung gestoppt oder bestenfalls verhindert, aber keinesfalls, wie diese rückgängig gemacht werden kann (vgl. B4a, S. 268 und 269, Figuren 5 und 6). Ergänzend dazu erwähnt das

Streitpatent zwar, dass das  $\alpha 4\beta 1$ -Integrin-Dimer zur Zellaktivierung und dem Überleben der Zellen im Parenchym beiträgt, wobei die in diesem Zusammenhang im Streitpatent zitierte Literaturstelle von Leussink et al. auf das Parenchym des Gehirns hindeutet (vgl. K1, Abs. [0003]). Aber weder in der zitierten Literaturstelle noch im Streitpatent finden sich darüber hinausgehende Angaben, die erklären oder gar belegen würden, dass mit Antikörpern, die gegen alpha-4-Integrin gerichtet sind, eine Remyelinisierung erreicht und somit Multiple Sklerose geheilt werden kann. Eine solche „trans“-Wirkung, also eine der Demyelinisierung entgegengesetzte Wirkung, ist auch aus den Angaben in den Absätzen [0069] und [0143] der Streitpatentschrift nicht ableitbar, da sich die darin enthaltenen biochemischen Erläuterungen ebenfalls in den bekannten Details zur Demyelinisierung erschöpfen.

Von einer „Heilung“ spricht das Streitpatent selbst im Abschnitt „Allgemeine Aspekte der Erfindung“ („General aspects of the invention“) nicht. An dieser Stelle berichtet das Streitpatent lediglich davon, dass unter einer Therapie mit Natalizumab die MS-bedingten, pathologischen Entzündungen unterdrückt und so die Symptome bei MS-Patienten verbessert werden können (vgl. K1, Abs. [0034 und 0036]). Dies bedeutet allerdings nichts anderes, als dass bei einer längerfristigen Gabe von Natalizumab eine sog. „Remission“ beobachtet werden kann, worunter in der Medizin das vorübergehende oder dauerhafte Nachlassen von Krankheitssymptomen körperlicher bzw. psychischer Natur verstanden wird, ohne jedoch eine Genesung des Patienten zu erreichen. Hinzu kommt, dass das Streitpatent für seine Prognosen betreffend die Wirkung der Natalizumab-Therapie einen Zeitraum von 6 Monaten zugrunde legt, der für die konkrete Beurteilung der „Heilung“ eines MS-Patienten aus fachlicher Sicht nicht ausreicht.

Unter Berücksichtigung all dessen ist nicht zu erkennen, dass das Streitpatent mit der darin offenbarten Lehre außer einer prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung auch einen kurativen Ansatz verfolgt.

**1.3** Die Berücksichtigung der von der Beklagten vorgebrachten Argumente führt zu keinem von der vorangegangenen Auslegung abweichenden Verständnis der patentgemäßen Lehre.

Die Beklagte trägt vor, dass das Streitpatent bereits aufgrund der Tatsache, dass sich dessen Lehre mit der Behandlung einer chronischen Erkrankung wie MS befasse, chronischen Entzündungen und damit älteren Entzündungen eine Vorrangstellung einräume und die im patentgemäßen Merkmal 2 genannte „*chronisch pathologische Entzündung*“ daher nur als ältere, weniger aktive Entzündung verstanden werden könne. Dem kann nicht gefolgt werden. Es ist zwar zutreffend, dass das Streitpatent in der als Ausführungsbeispiel beschriebenen klinischen Studie die Anzahl der „*persistent enhancing lesions*“ und damit der älteren entzündlichen Läsionen untersucht (vgl. K1, S. 16, Tabelle 2, zweite Zeile von oben und vierte Zeile von unten). Der Beklagten ist auch dahingehend zuzustimmen, dass die Reduzierung älterer Entzündungen in dieser Studie ein sekundäres Studienziel ist und aufgrund dessen für die patentgemäße Lehre einen validen Parameter darstellt (vgl. K1, Abs. [0119]). Das primäre Studienziel der patentgemäßen klinischen Studie ist gleichwohl die Reduzierung neuer aktiver Läsionen (vgl. K1, Abs. [0118]), während die Reduzierung von älteren Läsionen im sekundären Studienziel nur einen Teilaspekt darstellt und damit eindeutig zwar als Hilfs- aber keinesfalls als Hauptkriterium zur Beurteilung des Studienerfolgs herangezogen wird. In Kenntnis dessen liefert die Behandlung einer chronischen Erkrankung wie MS vorliegend keinen Anhaltspunkt dafür, dass das patentgemäße Merkmal 2 als eine Reduzierung speziell älterer Läsionen auszulegen ist.

Die patentgemäße Studie zeigt mit ihren Ergebnissen vielmehr, dass es Ziel der patentgemäßen Lehre ist, die Entstehung neuer Läsionen zu verhindern und bereits bestehende Läsionen zu verkleinern, was eindeutig für eine breite Zielsetzung ohne eine Spezifikation auf bestimmte MS-Läsionen spricht (vgl. K1, Abs. [0118], [0119], [0143] und [0144]). Dazu steht auch nicht im Widerspruch, dass das Streitpatent in einem allgemeinen Abschnitt, der mit möglichen Kombinationstherapien bei der Behandlung von MS befasst ist, zwischen akuten

und chronischen Entzündungen unterscheidet (vgl. K1, Abs. [0080], erster Satz). Dies macht vielmehr erneut deutlich, dass bei der Behandlung der MS neben älteren, weniger aktiven Entzündungen auch neu entstandene aktive Entzündungen eine Rolle spielen, so dass auch die im Streitpatent vorgesehene Unterscheidung zwischen akut und chronisch keine Fokussierung auf bestimmte Arten von MS-Läsionen, geschweige denn auf ältere Entzündungen, rechtfertigen kann.

Die Beklagte vertritt ferner die Auffassung, dass die patentgemäße Studie mit den darin genannten „*persistent enhancing lesions*“ einen Parameter vorgebe, der selbst für die auf die Auswertung von MRT-Scans spezialisierten Fachleute problematisch sei, da solche Läsionen schwer erkennbar seien. Die Nennung eines solchen Parameters bei der Analyse von MRT-Scans richte aus Sicht der Beklagten daher den Schwerpunkt der patentgemäßen Lehre gezielt auf ältere Läsionen. Eine solche Schwerpunktsetzung ist in der Offenbarung der Streitpatentschrift allerdings nicht erkennbar, denn das Streitpatent macht zur Auswertung der darin angesprochenen MRT-Scans keine weiteren Vorgaben (vgl. K1, Abs. [0023] und [0108]). Daraus ergibt sich, dass der Fachmann die MRT-Scans auf die für ihn übliche Art und Weise auswertet. Dies bedeutet, dass er aus den Scans Daten darüber zu ermitteln sucht, wie viele neue Läsionen unter der Behandlung entstehen und wie sich die Gesamtlast an Läsionen während der Behandlung verändert, um so letztendlich den klinischen Verlauf von MS-Läsionen während einer Behandlung kontrollieren zu können (vgl. JPZ-2, S. 7, Punkt 4.3). Aus einem einfachen Vergleich dieser Daten ergibt sich darüber hinaus die Zahl der länger anhaltenden Läsionen, d. h. der „*persistent enhancing lesions*“. Informationen zu einem solchen, für die Diagnostik wichtigen physiologischen Marker lässt der Fachmann, auch wenn er - wie von der Beklagten vorgetragen wurde - optisch schwer zu erkennen ist, bei der Analyse von MRT-Scans nicht außer Acht. Die alleinige Nennung von „*persistent enhancing lesions*“ in einer größeren Gruppe von zu untersuchenden Läsionen, ist vorliegend daher selbst mit Blick auf die zuvor genannten Kriterien bei der Auswertung der MRT-Scans nicht

als Fokussierung auf ältere Läsionen zu verstehen, da der Fachmann solche Läsionen stets im Auge hat.

Anders als von der Beklagten angenommen, ist auch die im Absatz [0109] des Streitpatents definierte dritte Kategorie von MS-Läsionen, die darin als „*neue aktive Läsionen*“ („*new active lesions*“) bezeichnet werden und sich aus neuen akuten sowie älteren, weniger akuten Läsionen zusammensetzt, kein Beleg für ein vorrangiges Interesse an der Behandlung älterer Läsionen. Denn wie in den anderen zuvor genannten Zitatstellen des Streitpatents sind auch in dieser Zitatstelle ältere Entzündungen kein „Alleinstellungsmerkmal“ sondern eine von mehreren Arten MS-bedingter Läsionen, die es gilt mit der patentgemäßen Natalizumab-Therapie zu behandeln.

Entgegen der Auffassung der Beklagten kann die im Streitpatent offenbarte Lehre auch nicht als ein kuratives Behandlungsschema interpretiert werden. Die Beklagte führt diesbezüglich aus, dass das Streitpatent in der Zusammenfassung der Studienergebnisse nicht nur die positive Wirkung von Natalizumab auf neue MS-Läsionen anspreche, sondern auch das verbesserte Wohlbefinden der Patienten („*improvement in patient well-being*“). Damit werde nach Ansicht der Beklagten ein positiver Effekt auf den Grad der MS-bedingten Behinderung beschrieben und somit die heilende Wirkung von Natalizumab. Dieses Argument der Beklagten kann schon deshalb nicht durchgreifen, da selbst im Absatz [0144] - in dem die Ergebnisse der patentgemäßen Lehre zusammengefasst werden - eine heilende Wirkung der patentgemäßen Natalizumab-Therapie nicht erwähnt wird und das Streitpatent zudem keinerlei biochemische Mechanismen beschreibt, die auf eine heilende Wirkung von Natalizumab und damit auf eine Remyelinisierung in älteren MS-Läsionen schließen lassen würden. Anders als von der Beklagten angenommen, kann die fehlende Offenbarung einer solchen biochemischen bzw. pharmakologischen Wirkungsweise von Natalizumab im Streitpatent daher auch nicht durch die in nachveröffentlichten Dokumenten wie B11, B13 oder B16 geäußerten Vermutungen darüber, dass Natalizumab selbst die Blut-Hirn-Schranke überwinden und daher in älteren Läsionen entzündliche Prozesse stoppen kann, ersetzt

werden (vgl. B11, S. 116, li. Sp., erster Abs. B13, S. 34, spaltenübergreifender Abs. und B16, Sp. 9, Z. 35 bis 49). Für die Auslegung der patentgemäßen Lehre ist es demnach unerheblich, dass in einer Pressemitteilung der Firma E... Corporation vom 29. April 2009 davon berichtet wird, dass der Antikörper Natalizumab bei schubförmig remittierender MS die Remyelinisierung fördert (vgl. B19, S. 1, letzter Abs. bis S. 2, erster Abs.). Denn das Streitpatent zieht aus der patentgemäßen Natalizumab-Therapie zwar den Schluss, dass die Wirkung des Antikörpers Natalizumab auf den Verlauf einer schubförmig remittierenden MS in Bezug auf die Zahl der neu entzündeten Läsionen, das Auftreten von Rückfällen und das Wohlbefinden der Patienten im Allgemein als positiv zu bewerten ist, was letztendlich aber nichts anderes bedeutet, als dass mit Natalizumab die Progression der Invalidität verlangsamt und die Zahl der Rückfälle verringert wird. Auf eine remyelinisierende und damit heilende Wirkung deutet dieses Fazit jedenfalls nicht hin.

**2.** Bei der Beurteilung der Neuheit der im Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag beschriebenen Verwendung ist diese unter Berücksichtigung der zuvor in den Punkten II.1.1 und II.1.2 angegebenen Auslegung mithin als Verwendung des Antikörpers Natalizumab zu verstehen, mit der sowohl neue als auch ältere erneut entzündete MS-Läsionen soweit reduziert werden, dass dadurch das Wohlbefinden von MS-Patienten spürbar verbessert wird, die Krankheit aber nicht geheilt werden kann.

**2.1** Eine solche Verwendung ist gegenüber dem vorliegend als Dokument K12 bezeichneten Abstract von Miller et al. nicht neu.

Die Forschergruppe um Miller et al. berichtet in diesem Abstract von einer klinischen Phase II-Studie in der Patienten, die an schubförmiger MS leiden, mit dem für alpha-4-Integrin spezifischen monoklonalen Antikörper Natalizumab behandelt werden (vgl. K12, Titel i. V. m. Abschnitt „Background“). Die Patienten erhalten den Wirkstoff in dieser Studie über einen Zeitraum von 6 Monaten alle 4 Wochen in Dosen von 3 oder 6 mg/kg, wobei die vierwöchige Wirkstoffgabe

nach allgemeiner Lebenserfahrung einer monatlichen Verabreichung des Wirkstoffes entspricht (vgl. K12, Abschnitt „Aim“ und Abschnitt „Patients and methods“, erster Satz). Demzufolge sind die patentgemäßen Merkmale 1, 1.1, 3.1 und 3.2 aus der K12 bekannt.

Auch die Merkmale 3 und 3.3 sind für eine Abgrenzung der patentgemäßen Lehre von der Offenbarung der K12 nicht geeignet. So fügt das Merkmal 3 dem bereits durch die Merkmale 3.1 und 3.2 definierten zeitlichen Verlauf der Wirkstoffgabe kein zusätzliches Charakteristikum hinzu. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei einer technisch sinnvollen Auslegung des im Merkmal 3 verwendeten Adjektivs „*chronisch*“ dieses nicht im Widerspruch zu den Merkmalen 3.1 und 3.2 stehen kann und daher den zeitlichen Abstand zwischen den Einzeldosen sowie den Zeitraum für deren Einnahme, wie in den Merkmalen 3.1 und 3.2 definiert, bestätigen muss. Folglich kann im Merkmal 3 nur eine Überbestimmung der Merkmale 3.1 und 3.2 gesehen werden. Aufgrund dessen ist das patentgemäße Merkmal 3 nicht geeignet die Neuheit gegenüber der Druckschrift K12 herzustellen. Hierzu ist auch die im patentgemäßen Merkmal 3.3 genannte Menge von 2 bis 8 mg/kg Wirkstoff pro Einzeldosis nicht in der Lage, da in der Studie der K12 pro Einzeldosis 3 bzw. 6 mg/kg Natalizumab verabreicht werden und damit Dosierungen entsprechend dem patentgemäßen Merkmal 3.3.

**2.2** Ausschlaggebendes Merkmal für die Beurteilung der Neuheit der im Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag als zweite medizinische Indikation formulierten Verwendung ist infolgedessen die Wirkungsangabe des patentgemäßen Merkmals 2, betreffend die „*Reduzierung einer chronisch pathologischen Entzündung*“.

Für die Beurteilung, ob das patentgemäße Merkmal 2 durch die Vorveröffentlichung K12 neuheitsschädlich getroffen ist, ist es erforderlich, den Sinngehalt der in K12 angegebenen „*Reduzierung neuer Entzündungen*“ zu ermitteln (vgl. K12, Abschnitt „Background“, letzter Satz und Abschnitt „Conclusion“, erster Satz), da sich diese Wirkungsangabe jedenfalls ihrem Wortlaut nach von den patent-

gemäßen Entzündungen zu unterscheiden scheint. Dabei ist die technische Information, die der Fachmann der K12 entnimmt, in ihrer Gesamtheit zu erfassen, ohne jedoch der Offenbarung der K12 etwas hinzuzufügen, was sich dem Fachmann beim Lesen der Druckschrift nicht zwangsläufig erschließt (vgl. BGH GRUR 2014, 758, Ls 2a i. V. m. Rdn. 38 und 39 - Proteintrennung).

Die in der K12 allgemein genannten (Gd)-verstärkten T1-Scans sowie nicht verstärkten T2-Scans assoziiert der einschlägig tätige Fachmann mit MRT-Aufnahmen, die - wie bereits zuvor angesprochen - im Falle von (Gd)-verstärkten T1-Scans sowohl neue, erstmals entzündete als auch alte, erneut entzündete MS-Läsionen darstellen und die im Falle der T2-Scans alle aktiven und inaktiven MS-Läsionen sichtbar machen (vgl. gutachtlich B1, S. 104, li. Sp., 6. Satz und S. 105, spaltenübergreifender Abs.). Die in K12 beschriebene Aufnahme solcher T1- und T2-Scans erfolgt erstmals vor dem Behandlungsbeginn und während der 6-monatigen Behandlungsphase in einem vierwöchigen Abstand (vgl. K12, Abschnitt „Patients and methods“, dritter Satz). Diese Vorgehensweise entspricht allgemeiner Fachkenntnis zur Folge einer üblichen Verlaufskontrolle während der Behandlung einer MS-Erkrankung (vgl. gutachtlich JPZ-2, S. 7, Punkt 4.3). Bei aufmerksamer Lektüre der Druckschrift K12 erschließt sich für den Fachmann somit ohne weiteres, dass die Gesamtlast an MS-Läsionen während der Studie mittels bildgebender Diagnostik erfasst und kontrolliert werden soll.

Bei der Ermittlung des Sinngehalts der in K12 genannten „*Reduzierung neuer Entzündungen*“ ist ferner zu berücksichtigen, dass Miller et al. als Parameter für die Beurteilung der Wirksamkeit des in der Studie K12 verwendeten Antikörpers Natalizumab die Reduzierung der in K12 als „*neue Gd-Läsionen*“ („*new Gd-lesions*“) bezeichneten MS-Läsionen verwenden (vgl. K12, Abschnitt „Results“, zweiter Satz und Abschnitt „Conclusion“, erster Satz). Eine spezielle Anleitung, wie die Anzahl dieser Läsionen zu ermitteln ist und/oder aus welcher Art von Läsionen sich diese zusammensetzen, offenbart die K12 nicht. In Anbetracht dessen geht der Fachmann davon aus, dass auch hierfür das in der K12 angesprochene und in Fachkreisen bekannte Diagnosehilfsmittel der T1- und T2-

Scans geeignet ist. Dies lässt allein die Schlussfolgerung zu, dass es sich bei den „neuen Gd-Läsionen“ der K12 ebenfalls um alle Arten neu entzündeter Läsionen handelt, die in den (Gd)-verstärkten T1-Scans zu erkennen sind und durch Abgleich mit den T2-Scans von nicht entzündeten sowie bereits bekannten entzündeten Läsionen unterschieden werden können. Das Erfordernis einer weitergehenden Differenzierung der entzündlichen Läsionen entnimmt der Fachmann der K12 nicht, da hierfür entsprechende Angaben fehlen. Daraus ergibt sich, dass es sich bei den in der K12 unter der Behandlung mit Natalizumab reduzierten „neuen Entzündungen“ um alle Arten neu entzündeter MS-Läsionen handelt und damit sowohl um erstmals entzündete Gewebestellen, als auch um ältere Gewebestellen, die sich erneut entzündet haben. Demzufolge wendet die in K12 offenbarte Studie nicht nur einen Wirkstoff entsprechend den patentgemäßen Merkmalen 1 und 1.1, in einer Dosierung entsprechend den patentgemäßen Merkmalen 3 bis 3.3 an, sondern behandelt damit auch die im patentgemäßen Merkmal 2 vorgesehenen MS-Läsionen.

Nachdem Miller et al. in K12 ferner davon berichten, dass unter der Behandlung mit Natalizumab die Anzahl der neu entzündeten Läsionen im Gehirn um mehr als 88% reduziert werden kann, sich die Zahl der Rückfälle deutlich reduziert und sich die mit Natalizumab behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten der Placebogruppe deutlich besser fühlen, beschreibt die K12 überdies eine Linderung bzw. Rückbildung der Krankheit, im Sinne des patentgemäßen Merkmals 2, so dass die Offenbarung der Druckschrift K12 der im Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag beschriebenen Verwendung neuheitsschädlich entgegensteht (vgl. K12, Abschnitt „Results“, letzter Satz i. V. m. Abschnitt „Conclusion“).

**1.3** Die hiergegen von der Beklagten erhobenen Einwände führen zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage.

Die Beklagte wendet dagegen ein, dass die Verwendung nach Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag durch die darin genannte „Reduzierung einer chronisch pathologischen Entzündung“ eine neue technische Wirkung in Form einer Redu-

zierung speziell älterer MS-bedingter Entzündungen beschreibe und mit diesem neuen Therapieziel ein Delta gegenüber der K12 aufweise. Dieses Argument vermag nicht zu greifen. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass bei der patentgemäßen Verwendung der gleiche Wirkstoff, in der gleichen Dosierung, bei der gleichen Patientengruppe wie in K12 angewendet wird (siehe Punkt II.2.1 und II.2.2). Zum anderen werden die zu behandelnden MS-bedingten Läsionen patentgemäß zwar abweichend von K12 als „*chronisch pathologische Entzündungen*“ und nicht als „*neue Entzündungen*“ bezeichnet, aber aus den zuvor genannten Gründen umschreiben beide Formulierung aus technischer Sicht die gleichen Arten MS-bedingter Läsionen (siehe Punkt II.1.1 und II.2.2). Demzufolge ergreift die Lehre des Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag keine von K12 abweichenden technischen Maßnahmen, die zu einem Delta gegenüber der Offenbarung der K12 führen.

Die Abgrenzung der patentgemäßen Lehre von der Offenbarung der Druckschrift K12 sieht die Beklagte auch deshalb als gegeben an, weil die K12 keine speziellen Anweisungen dafür enthalte, bei der Auswertung der T1- und T2-Scans gezielt auf die Reduzierung älterer Läsionen unter der Natalizumab-Therapie zu achten, so dass die K12 deren Analyse nicht offenbare. Dieses Argument überzeugt ebenfalls nicht. Denn der mit der Auswertung von MRT-Scans vertraute Fachmann weiß um die Existenz von neu entzündeten, aber auch alten wieder entzündeten sowie alten nicht entzündeten Läsionen bei dem Krankheitsbild der MS und deren Einfluss auf den Verlauf der Krankheit, weshalb er routinemäßig auf alle Arten von Läsionen, die in MRT-Aufnahmen bildlich darstellbar sind, achtet, um so ein möglichst vollständiges Bild vom Verlauf der Erkrankung zu erhalten (vgl. JPZ-2, S. 7, Punkt 4.3). In der K12 bedarf es für die Beachtung einer Reduzierung älterer wieder entzündeter Läsionen bei der Auswertung der MRT-Scans daher keines gesonderten Hinweises, da der Fachmann diese bei der Analyse der in K12 genannten (Gd)-verstärkten T1 und nicht verstärkten T2-Scans automatisch mit berücksichtigt (vgl. BGH GRUR 2009, 382, 2. Ls. i. V. m. Rdn. 26 - Olanzapin).

Nicht zutreffend ist ferner die Annahme der Beklagten, dass die Beachtung älterer MS-bedingter Entzündungen eine Verlaufskontrolle voraussetze, die in K12 jedoch nicht offenbart sei. Ausweislich der Angaben in K12 wird die Reduzierung neuer Entzündungen in der Studie von Miller et al. nämlich - wie bereits mehrfach angesprochen - anhand von MRT-Scans festgestellt, die vor dem Behandlungsbeginn und während der 6-monatigen Behandlung alle vier Wochen aufgenommen werden (vgl. K12, „Patients and methods“, dritter Satz). Damit beschreibt die K12 jedoch nichts anderes als eine Verlaufskontrolle, die zudem derjenigen des Streitpatents entspricht (vgl. K1, Abs. [0108]).

**2.4** Eine Stellungnahme zu den Unteransprüchen 2 bis 4 des Hauptantrags erübrigt sich, da die Beklagte in der mündlichen Verhandlung erklärt hat, dass ihre Antragstellung nach Haupt- und Hilfsanträgen als in sich geschlossen anzusehen ist (vgl. BGH GRUR 2007, 862, Ls. - Informationsübermittlungsverfahren II).

### III.

Auch die mit dem jeweiligen Patentanspruch 1 der Hilfsanträge 1 bis 18 verteidigten Verwendungen erfüllen aus den nachstehend genannten Gründen das Kriterium der Patentfähigkeit nicht.

**1.** Im jeweiligen Patentanspruch 1 der nachfolgend erörterten Hilfsanträge 1 bis 4 wird im Vergleich zum Patentanspruch 1 des Hauptantrags die darin angegebene Wirkungsweise jeweils verändert. Des Weiteren ist bei der patentgemäßen Verwendung in den Hilfsanträgen 3 und 4 gegenüber dem Hauptantrag die Einzeldosis von 2 bis 8 mg/kg auf 3 bis 6 mg/kg abgeändert worden, was allerdings nicht von nennenswerter Bedeutung ist, da beide Bereiche die im Stand der Technik üblichen Einzeldosen umfassen - wie bereits zuvor mehrfach ausgeführt.

**1.1** Der Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 1 gibt außer der im Zusammenhang mit dem Patentanspruch 1 gemäß Hauptantrag bereits erörterten „*Reduzierung chronisch pathologischer Entzündungen*“ als weitere Wirkung der patentgemäßen

Behandlung die „*Rückbildung*“ („*regression*“) der Erkrankung an. Aus den zuvor unter Punkt II.1.2 genannten Gründen, steht der in der Streitpatentschrift verwendete Begriff „*Rückbildung*“ allerdings - entgegen der Annahme der Beklagten - nicht für eine 100%-ige Rückbildung der krankheitsbedingten Veränderungen und damit die Heilung eines an MS erkrankten Patienten, sondern „lediglich“ für eine Linderung oder Hemmung der Krankheit. Denn nur einen solchen Effekt beschreibt das Streitpatent, indem es eine 93-ige bzw. 88%-ige aber keine 100%-ige Reduzierung der Zahl neu entzündeter MS-Läsionen anhand klinischer Daten belegt sowie über die von Patienten subjektiv bestätigte Verbesserung ihres Allgemeinbefindens, nicht aber von deren Genesung berichtet (vgl. K1, Abs. [0118] und [0121] i. V. m. [0110]).

Eine derartige „*Rückbildung*“ („*regression*“) ist für eine Abgrenzung von der Offenbarung der K12 allerdings nicht geeignet, da auch Miller et al. darin eine Reduzierung neuer entzündeter MS-Läsionen um mehr als 88% angeben und darauf hinweisen, dass sich die mit Natalizumab behandelten Patienten deutlich besser fühlen als die Patienten der Placebogruppe (vgl. K12, „Results“, zweiter Satz und letzter Satz). Der Vergleich mit der Placebogruppe macht dabei deutlich, dass Miller et al. das gesteigerte Wohlbefinden der Patienten auf die Wirkung des verabreichten Antikörpers zurückführen und nicht etwa auf das Ausbleiben von Nebenwirkungen, welches einen Satz zuvor und damit semantisch getrennt von der Feststellung des Wohlbefindens der Patienten erwähnt wird (vgl. K12, „Results“, die letzten beiden Sätze). Das von Miller et al. in K12 gezogene Fazit aus der 6-monatigen Natalizumab-Studie bedeutet somit nichts anderes als eine Linderung bzw. Hemmung der Krankheit, auch wenn der Begriff „*Rückbildung*“ („*regression*“) in K12 nicht *expressis verbis* genannt wird. Eine „*Rückbildung*“ im patentgemäßen Sinn ist daher trotz allem Bestandteil der in K12 durchgeführten Natalizumab-Therapie. Die im Patentanspruch 1 gemäß Hilfsantrag 1 zusätzlich genannte „*Rückbildung*“ ist für eine Abgrenzung von der Lehre der K12 daher nicht geeignet.

Selbst unter der hypothetischen Annahme, dass die patentgemäße Verwendung eine bislang nicht erkannte Remyelinisierung und damit heilende Wirkung von Natalizumab als neue technische Wirkung mit umfasst, schließt dies nicht aus, dass sich die patentgemäße Verwendung auf entzündete MS-Läsionen weiterhin nur lindernd oder hemmend auswirkt. Von einer solchen Wirkung berichtet das Streitpatent jedenfalls ausdrücklich und belegt diese auch anhand der in Tabelle 2 des Ausführungsbeispiels gezeigten Daten, indem es darin die Reduzierung neuer aktiver („*new enhancing*“) sowie älterer aktiver Läsionen („*persistent enhancing lesions*“) in Verbindung mit einem verbesserten Allgemeinbefinden von MS-Patienten nach einer Behandlung mit Natalizumab beschreibt (vgl. K1, Abs. [0030] i. V. m. Abs. [0118], [0119] und [0121] i. V. m. [0110]). Die lindernde bzw. hemmende Wirkung kann neben einer heilenden Wirkung auch deshalb nicht ausgeschlossen werden, weil es als bekannt vorauszusetzen ist, dass die Krankheitsverläufe bei MS unterschiedlich sind und der Wirkstoff daher auch nicht bei allen MS-Formen in gleicher Weise wirkt (vgl. JPZ-2, S. 4, erster vollst. Abs. und S. 5, Punkt 2.3.3). Nachdem somit ein Teil der mit der patentgemäßen Verwendung erreichten Wirkung, selbst unter der Berücksichtigung einer remyelinisierenden und damit heilenden Wirkung auf ältere MS-Läsionen, nach wie vor Überschneidungen mit der Offenbarung der K12 aufweist, fehlt es der Verwendung des Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag an der erforderlichen Neuheit. In Folge dessen kann es dahinstehen, ob es unter der patentgemäßen Natalizumab-Therapie zu einer dauerhaften remyelinisierenden Wirkung kommt oder ob diese Wirkung nur für die Dauer der Wirkstoffgabe anhält - ein Aspekt, der von der Beklagten ebenfalls angesprochen worden ist, der aus den genannten Gründen aber nicht abschließend geklärt werden muss.

Soweit sich die Beklage zur Stützung ihrer Argumentation betreffend der von ihr erstmals beschriebenen remyelinisierenden Wirkung von Natalizumab auf die Rechtsprechung der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts beruft und hierzu verschiedene Entscheidungen zitiert, ist diese Rechtsprechung zwar in Erwägung zu ziehen. Aber dennoch sind die nationalen Gerichte an die Spruchpraxis des Europäischen Patentamts nicht gebunden, ebenso umgekehrt (vgl.

Schulte, PatG, 10. Auflage, § 81, Rdn. 82 und § 84, Rdn. 12). Es kann daher letztendlich dahinstehen, ob eine von der Beklagten angesprochene Inhärenz der zitierten Rechtsprechung der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts im Hinblick auf die jüngere Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs zur bloßen Offenbarung von Wirkungszusammenhängen vorliegt.

Überdies ist es fraglich, ob auch nach der europäischen Rechtsprechung die Neuheit der Verwendung eines bekannten Wirkstoffs zu bejahen ist, wenn damit eine bekannte Krankheit in einer bekannten Art und Weise behandelt wird und hierbei nur ein spezieller Aspekt der Erkrankung als neue therapeutische Anwendung die Neuheit begründen kann. Denn die Neuheit kann auch nach der Rechtsprechung des Europäischen Patentamts fehlen, wenn lediglich ein spezieller Aspekt (z. B. Verhütung von Hautatrophie) beansprucht wird, der ersichtlich Teil der bekannten Verwendung (z. B. Behandlung von Dermatosen) ist (vgl. Schulte, PatG, 10. Auflage, § 3, Rdn. 158 unter c) i), Fßn. 427 m. w. N. aus der Rechtsprechung des EPA, vgl. a. Rdn. 178).

Jedenfalls hat der Bundesgerichtshof in zwei jüngeren Leitsatzentscheidungen zu Wirkstoffverwendungen und damit in nunmehr gefestigter Rechtsprechung festgestellt, dass die Entdeckung einer Arzneimittelwirkung bzw. das nachträgliche Auffinden der biologischen Zusammenhänge, die der Wirkung eines Arzneimittels zugrunde liegen, keine neue Lehre zum technischen Handeln begründen kann, wenn es im Stand der Technik bekannt war, diese Krankheit mit dem Wirkstoff zu behandeln, sofern der verabreichte Wirkstoff, die Indikation, die Dosierung und die sonstige Art und Weise der Wirkstoffgabe mit einer bereits beschriebenen Verwendung des Wirkstoffs übereinstimmen (vgl. BGH GRUR 2011, 999 - Memantin und GRUR 2014, 54 - Fettsäuren; dem folgend: Schulte, a. a. O., Fßn. 428: Benkard, PatG, 11. Auflage, § 3, Rdn. 384; Busse, PatG, 8. Auflage, § 3 Rdn. 172). Dieser Fall ist vorliegend gegeben. Denn die von der Beklagten mit der patentgemäßen Verwendung aus ihrer Sicht verbundene heilende Wirkung in Form einer Remyelinisierung umschreibt lediglich biochemische Abläufe, die zur Wiederherstellung der Myelinscheide von Nervenfasern nach Schädigungen durch

so genannte Entmarkungskrankheiten wie Multiple Sklerose führen. Damit wird jedoch kein neuer objektiver Parameter aufgezeigt, der auf die Wirkung des für alpha-4-Integrin spezifischen Antikörpers Natalizumab Einfluss hat, sondern lediglich ein Mechanismus aufgeklärt, den der Antikörper im menschlichen Körper selbst dann auslöst, wenn ihn der Anwender nicht kennt (vgl. BGH GRUR 2014, 461, 2. Ls. i. V. m. Rdn. 27 - Kollagenase I; GRUR 2014, 464, Rdn. 31 - Kollagenase II). Hinzu kommt, dass die für eine Remyelinisierung verantwortlichen Abläufe im Streitpatent nicht offenbart sind, sondern erst später in dem von der Beklagten vorgelegten, nachveröffentlichten druckschriftlichen Stand der Technik ansatzweise diskutiert werden (vgl. B11, S. 116, li. Sp., erster Abs., erster vollständiger Satz; B13, S. 34, Abschnitt „Other effects of natalizumab in RRMS“; B16, Sp. 9, Z. 35 bis 49).

Der Beklagten kann daher selbst unter Beachtung der bei der Beurteilung der Neuheit gemäß § 3 (4) PatG für eine zweite medizinische Indikation zu berücksichtigenden Sonderstellung nicht zugestimmt werden, dass die Lehre des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 1 über das im Stand der Technik Bekannte hinausgeht.

**1.2** Im Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 2 wird die patentgemäße Wirkung in der Reduzierung MS-bedingter Gewebeschädigungen gesehen. Nachdem die Studie der K12 jedoch eine Reduzierung entzündeter Stellen im Gehirn von MS-Patienten beschreibt, offenbart die Druckschrift K12 damit zwangsläufig auch eine Reduzierung von Gewebeschädigungen, da es sich hierbei um eine in Fachkreisen bekannte sowie unausweichliche Folge MS-bedingter Läsionen handelt (vgl. K1, Abs. [0002 bis 0006]). Demzufolge erweist sich auch die Verwendung des Hilfsantrags 2 gegenüber der Druckschrift K12 als nicht neu.

**1.3** Die im Vergleich zum Hauptantrag veränderte Wirkungsangabe im Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 3 zielt auf die Reduzierung älterer entzündeter MS-Läsionen („*reducing the number of persistent Gd-enhancing lesions*“) ab und die Wirkungsangabe des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 4 sowohl auf die

Reduzierung älterer entzündeter MS-Läsionen als auch auf die Reduzierung neuer oder vergrößerter nicht verstärkter T2-Läsionen („*and new or enlarging non-enhancing T2 lesions*“), was einer Reduzierung sämtlicher MS-Läsionen entspricht.

Mit der in K12 beschriebenen Verabreichung von Natalizumab sowie deren Wirkungsnachweis mittels T1- und T2-Scans ist unmittelbar und eindeutig eine Lehre offenbart, deren Befolgung zwangsläufig zu einer Natalizumab-Therapie führt, die die im Hilfsantrag 3 bzw. 4 genannte Wirkung in einer diagnostisch nachweisbaren Form zur Folge hat. Dass eine solche Wirkung für Natalizumab in K12 nicht im Einzelnen dargelegt wird, ist für die patentrechtliche Beurteilung der Neuheit unerheblich. Denn, wie bereits zuvor zum Hilfsantrag 1 ausgeführt, mag das Auffinden einer solchen Wirkung zwar von enormer medizinischer Bedeutung sein. Das Beschreiben einer solchen Wirkung offenbart vorliegend aber keine neue technische Lehre, da der patentgemäß verwendete Wirkstoff, dessen Dosierung sowie dessen Anwendung bei MS-Patienten mit der in K12 beschriebenen Natalizumab-Behandlung von MS-Patienten übereinstimmen. Die patentgemäße Wirkung stellt sich demnach - wenn auch bisher möglicherweise unbeobachtet - zwangsläufig ein und ist daher nicht die Folge eines neuen technischen Handelns (vgl. BGH GRUR 2014, 54 Ls i. V. m. Rdn. 47 - Fettsäuren; GRUR 2011, 999, Rdn. 44 - Memantin; GRUR 2014, 461, 2. Ls i. V. m. Rdn. 27 - Kollagenase I). Folglich steht der Inhalt der Druckschrift K12 auch der im jeweiligen Patentanspruch 1 der Hilfsanträge 3 und 4 beschriebenen Verwendung neuheitsschädlich entgegen.

**1.4** In den Hilfsanträgen 5 bis 8 werden die Wirkungsangaben der Hilfsanträge 1 bis 4 ergänzend jeweils mit einer Wirkstoffgabe über einen Zeitraum von mehr als 12 Monaten kombiniert.

Ein solcher Zeitraum wird in der Studie der K12 nicht eingehalten, weshalb sich die Verwendung der Hilfsanträge 5 bis 8 als neu erweist.

Der mit der Behandlung von MS befasste Fachmann kennt jedoch den gesamten Stand der Technik und stützt sein Handeln daher nicht nur auf die Aussagen in einer einzigen Druckschrift wie K12, zumal das Abstract K12 mit dem Hinweis schließt, dass weitere wegweisende Studien mit dem Antikörper Natalizumab zur Behandlung der Multiplen Sklerose bereits geplant sind. Dem Fachmann ist daher die vorliegend als K14 bezeichnete Pressemitteilung aus dem Dezember 2001 nicht entgangen, in der mitgeteilt wird, dass die Firmen E... und B... mit einer klinischen Phase III Studie begonnen haben. In dieser Studie werden Patienten, die an schubförmig remittierender MS leiden, in einem Zeitraum von 2 Jahren mit dem Antikörper Natalizumab behandelt (vgl. K14, S. 1, Titel i. V. m. Abs. eins und zwei). Die Behandlung von MS-Patienten mit Natalizumab über mindestens 12 Monate liegt für den Fachmann in Kenntnis von K12 und K14 daher auf der Hand.

Das Argument der Beklagten, der Fachmann habe Vorbehalte gegen eine solche Langzeitbehandlung mit einem Antikörper gehabt und eine solche daher nicht in Betracht gezogen, führt zu keiner anderen Beurteilung der Sachlage. Über die erste Studie, in der MS-Patienten mit dem Antikörper Natalizumab behandelt worden sind, berichten Tubridy et al. im Jahr 1999 in der Druckschrift K10 zwar davon, dass Patienten aus der Wirkstoffgruppe häufiger einen akuten Rückfall erlitten haben als Patienten aus der Placebogruppe (vgl. K10, S. 470, re. Sp., erster Abs., letzter Satz), dass die Therapie keinen Effekt auf ältere Läsionen zu haben scheint (vgl. K10, S. 471, li. Sp., vierter Abs., erster Satz), es nach Beendigung der Behandlung zu einem Anstieg an Rückfällen kommen kann (vgl. K10, S. 471, re. Sp., erster Abs., dritter Satz von unten) und es bei wiederholten Gaben eines monoklonalen Antikörpers in höheren Dosen zu einer Bildung von anti-idiotypischen Antikörpern und damit zu einem Verlust der Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers kommen kann (vgl. K10, S. 471, re. Sp., dritter Abs., letzter und vorletzter Satz). Abschließend kommen Tubridy et al. trotz allem aber dennoch zu der Schlussfolgerung, dass weitere Studien erforderlich sind, um das Ausmaß sowie die Dauer des Effektes von Natalizumab auf MS-Läsionen besser bestimmen zu können (vgl. K10, S. 471, re. Sp., letzter Abs.). Damit geben die Autoren

der K10 eindeutig zu erkennen, dass es sich bei Natalizumab aus ihrer Sicht um einen für die Behandlung von MS wertvollen Wirkstoff handelt. Sie unterstützen daher ausdrücklich die Durchführung einer bereits geplanten Studie, bei der MS-Patienten über 6 Monate mit Natalizumab behandelt werden sollen. Über diese Studie berichten Miller et al. im September 2001, dass sich die wiederholten Infusionen mit Natalizumab als sicher erwiesen erhaben, diese von den Patienten gut vertragen worden sind und eine schnelle sowie aussagefähige Reduzierung neuer Läsionen im Gehirn nachgewiesen werden konnte (vgl. K12, „Conclusions“). Kurz darauf starten die Firmen E... und B... eine klinische Phase III-Studie, in der Patienten, die an schubförmiger remittierender MS leiden, über zwei Jahre mit Natalizumab behandelt werden (vgl. K14, S. 1, zweiter Abs.). Die Durchführung dieser klinischen Studien in kurzer zeitlicher Abfolge, in denen Natalizumab über einen immer längeren Zeitraum verabreicht worden ist, machen deutlich, dass in der Fachwelt keine ernsthaften Zweifel an der positiven Wirkung des Antikörpers Natalizumab bestand haben, da derartige Studien mit an Multipler Sklerose erkrankten Patienten aus medizinisch-ethischen Gründen ansonsten nicht durchgeführt worden wären.

Das weitere Argument der Beklagten, dass für die Behandlung einer MS-Erkrankung aus fachlicher Sicht auch Kurzzeittherapien mit anderen Wirkstoffen in Betracht kämen, überzeugt nicht. Bereits die einleitende Beschreibung des Streitpatents verdeutlicht, dass die Fachwelt den Einsatz von Antikörpern zur Behandlung der MS zu dem für das Streitpatent maßgeblichen Zeitpunkt als vielversprechend angesehen hat (vgl. K1, Abs. [0006]). In Kenntnis dessen besteht für den einschlägig tätigen Fachmann keine Veranlassung diesen Ansatz aufzugeben und andere Wirkstoffe zu testen, zumal sich die in den Druckschriften K10, K12 und 14 beschriebenen klinischen Studien mit dem Antikörper Natalizumab für die Behandlung der Multiplen Sklerose bereits als vielversprechend erwiesen haben.

Die Verwendungen im jeweiligen Patentanspruch 1 der Hilfsanträge 5 bis 8 verfügen gegenüber den Druckschriften K12 und K14 demzufolge nicht über die erforderliche erfinderische Tätigkeit.

**1.5** In den Hilfsanträgen 9 bis 14, die - in dieser Reihenfolge - auf den Hilfsanträgen 1, 5, 3, 7, 4 und 8 basieren, werden die darin genannten Wirkungsangaben jeweils mit der Behandlung von Patienten kombiniert, die an schubförmig verlaufender MS leiden.

Die Auswahl dieser Patientengruppe führt mit Blick auf die Natalizumab-Studie der K12, in der bereits 213 Patienten mit schubförmig verlaufender MS im patentgemäßen Sinn behandelt wurden, im Falle der Hilfsanträge 9, 11 und 13 zu keiner Verwendung, die sich gegenüber der K12 als neu erweist und im Falle der Hilfsanträge 10, 12 und 14 zu einer Verwendung, die weiterhin nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht (vgl. K12, „Aim“ und „Patients and methods“, erster Satz).

**1.6** Die Hilfsanträge 15 bis 18 entsprechen den Hilfsanträgen 11 bis 14, allerdings mit dem Unterschied, dass bei der Verwendung des jeweiligen Patentanspruchs 1 der Hilfsanträge 15 bis 18 der Antikörper dem Patienten über eine intravenöse Infusion verabreicht wird. Diese Form der Applizierung von Natalizumab kennt der Fachmann. So findet sich z. B. in K12 der Hinweis, dass Natalizumab monatlich intravenös verabreicht wird und zwar in Form von Infusionen (vgl. K12, „Aim“ i. V. m. „Conclusion“, letzter Satz). Infolgedessen erweisen sich die Verwendungen des jeweiligen Patentanspruchs 1 der Hilfsanträge 15 und 17 gegenüber der Druckschrift K12 als nicht neu und die Verwendungen des jeweiligen Patentanspruchs 1 der Hilfsanträge 16 und 18 gegenüber einer Zusammenschau der Druckschriften K12 und K14 als naheliegend.

#### IV.

Eine Berücksichtigung der weiteren mit Hilfsantrag 18 verteidigten Unteransprüche 2 und 3 ändert an der aufgezeigten Sachlage nichts.

Sie spezifizieren den patentgemäß verwendeten Wirkstoff als einen für ein alpha-4-Integrin-Dimer spezifischen Antikörper (siehe Unteranspruch 2) bzw. als einen Antikörper, der für ein  $\alpha 4\beta 1$ -Integrin-Dimer spezifisch ist (siehe Unteranspruch 3). Diese Spezifizierung des Antikörpers ist im Hinblick auf Patentanspruch 1 jedoch redundant, da im Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 18 der patentgemäß verwendete Antikörper bereits als der im Stand der Technik unter dem Wirkstoffnamen Natalizumab bekannte Antikörper gekennzeichnet wird. Von diesem weiß der Fachmann, dass er an das als VLA-4 bekannte Antigen bindet, bei dem es sich um ein  $\alpha 4\beta 1$ -Integrin-dimer handelt (vgl. K10, S. 466, Abstract, „Objective“ und „Methods“). Demzufolge fügen die Merkmale der Patentansprüche 2 und 3 der technischen Lehre des Patentanspruchs 1 nichts hinzu. Das Streitpatent ist daher vollumfänglich für nichtig zu erklären.

#### 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