



BUNDESPATENTGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

Verkündet am
19. November 2019

3 Ni 32/17 (EP)

(AktENZEICHEN)

...

In der Patentnichtigkeitsache

...

betreffend das europäische Patent 1 272 195
(DE 601 13 975)

hat der 3. Senat (Nichtigkeitssenat) des Bundespatentgerichts auf Grund der mündlichen Verhandlung vom 19. November 2019 durch den Vorsitzenden Richter Schramm, die Richterin Dipl.-Chem. Dr. Münzberg, die Richter Hermann und Dipl.-Chem. Dr. Jäger und der Richterin Dipl.-Chem. Dr. Wagner

für Recht erkannt:

- I. Das europäische Patent 1 272 195 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 Inhaberin des am 2. April 2001 unter Inanspruchnahme der britischen Priorität GB 0008172 vom 5. April 2000 als internationale Patentanmeldung PCT/GB2001/001500 angemeldeten und vor dem europäischen Patentamt in englischer Verfahrenssprache erteilten europäischen Patents EP 1 272 195 (Streitpatent), dessen Erteilung mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland beim europäischen Patentamt am 12. Oktober 2005 bekannt gemacht wurde und das vom Deutschen Patent- und Markenamt unter dem Aktenzeichen 601 13975.5 geführt wird. Das Streitpatent hat die Bezeichnung "Use of Fulvestrant in the Treatment of

Resistant Breast Cancer" ("Verwendung von Fulvestrant in der Behandlung von resistentem Brustkrebs") und umfasst 6 Patentansprüche, die in englischer und deutscher Fassung folgendermaßen lauten:

1. Use of fulvestrant in the preparation of a medicament for the treatment of a patient with breast cancer who previously has been treated with an aromatase inhibitor and tamoxifen and has failed with such previous treatment.
 2. A use as claimed in claim 1 provided that the patient has not been prior treated for breast cancer with more than 2 different hormonal agents.
 3. A use as claimed in claim 1 or 2 wherein the treatment with tamoxifen preceded the treatment with the aromatase inhibitor.
 4. A use as claimed in any claim from 1 to 3 wherein the aromatase inhibitor is selected from anastrozole, letrozole and aminogluethimide.
 5. A use as claimed in any claim from 1 to 4 wherein the aromatase inhibitor is anastrozole.
 6. A use as claimed in any claim from 1 to 5 wherein fulvestrant is to be administered by intramuscular injection.
-
1. Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Brustkrebspatientin, bei der die vorangegangene Behandlung mit einem Aromataseinhibitor und Tamoxifen fehlschlug.
 2. Verwendung nach Anspruch 1, mit der Maßgabe, dass die Patientin zuvor nicht mit mehr als 2 unterschiedlichen Hormonmitteln gegen Brustkrebs behandelt wurde.
 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Behandlung mit Tamoxifen vor der Behandlung mit dem Aromataseinhibitor durchgeführt wurde.
 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Aromataseinhibitor unter Anastrozol, Letrozol und Aminoglutethimid ausgewählt ist.
 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei es sich bei dem Aromataseinhibitor um Anastrozol handelt.
 6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei Fulvestrant als intramuskuläre Injektion zu verabreichen ist.

Die Klägerin bestreitet Ausführbarkeit, Neuheit und erfinderische Tätigkeit des Gegenstands des Streitpatents. Sie stützt sich unter anderem auf folgende Druckschriften:

- D1** EP 1 272 195 B1 (Streitpatent)
- D2** DE 601 13 975 T2 (Streitpatent in der deutschen Übersetzung)
- D7** Meuret, G. (Ed.), "Mammakarzinom – Grundlagen, Diagnostik, Therapie und Nachsorge", Georg Thieme Verlag Stuttgart u.a., 2. Aufl., 1995, S. 56 bis 76

- D10** Garcia-Giralt, E. et al., Breast Cancer Research and Treatment, 1992, 24, S. 139 bis 145
- D12** Geisler, J. et al., Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1995, 120, S. 263 bis 267
- D14** Vogel, C. L., Seminars in Oncology, 1996, 23, Suppl. 9, S. 2 bis 9
- D16** Howell, A. et al., British Journal of Cancer, 1996, 74, S. 300 bis 308
- D17** Howell, A. et al., European Journal of Cancer, 1998, 34, Suppl 5, S.19, Summary 74
- D18** Wakeling, A. E., in Howell, A. (Ed.), "Endocrine Therapy of Breast Cancer VI", Springer Verlag, Berlin u.a., 1994, S. 55 bis 60
- D19** Kaufmann, M. und von Minckwitz, G. (Eds.), "Aktuelle Onkologie", Band 108, "Aktuelle Aspekte der Mammakarzinom-Therapie", W. Zuckschwerdt Verlag München u.a., 2000, S. 25 bis 31
- D22** Iveson, T. J. et al., European Journal of Cancer, 1993, 29A, S. 572 bis 574
- D23** Lu, Q. et al., Breast Cancer Research and Treatment, 1999, 57, S. 183 bis 192
- D24** Howell, A. et al., The Lancet, 1995, 345, S. 29 bis 30
- D25** B. Thürlimann, Oncology, 1998, 55, S. 501 bis 507
- D26** Robertson, J. F. R. et al., The Breast, 1997, 4, S. 186 bis 189
- D27** Puglisi, F. und Sobrero, A., Ann. Ital. Chir., 1999, LXX, S. 377 bis 389
- D28** englische Übersetzung der D27, 15 Seiten
- D29** Osborne, C. K. et al., Journal of the National Cancer Institute, 1995, 87, S. 746 bis 750
- D30** Wakeling, A. E. et al., Cancer Research, 1991, 51, S. 3867 bis 3873
- D31** Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts, Entscheidung T 0108/09 bzgl. EP 1 272 195 B1 vom 14. Februar 2013, 20 Seiten
- D41** Becker, K. L. (Ed.), "Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism", J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, 2. Aufl., 1995, S. 1868 bis 1875
- D42** Tumorzentrum München an den Medizinischen Fakultäten der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität,

"Mammakarzinome - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge", 6. Aufl., 1996, S. 114 bis 121

D44 BGH, Urteil vom 16. April 2019 – X ZR 59/17

D45 BPatG, Urteil vom 12. Januar 2017 – 3 Ni 17/15 (EP) verb. m. 3 Ni 18/15 (EP)

Die Klägerin sieht den Gegenstand des Streitpatents durch die Druckschriften D14, D16, D17, D18 und D22 neuheitsschädlich vorbeschrieben. So weise die D14 auf die Eignung von reinen Anti-Östrogenen im Rahmen der Zweit- bis Viertlinientherapie von Brustkrebs hin und benenne explizit Fulvestrant als Beispiel für ein reines Anti-Östrogen. Zudem stelle diese Druckschrift fest, dass sich das Behandlungsschema der endokrinen Therapie mit Tamoxifen als Erstlinientherapeutikum und einem Aromataseinhibitor als Zweitlinientherapeutikum gerade als Standardschema etabliere. Auch die D22 beschreibe Tamoxifen als Erstlinientherapeutikum und den Aromataseinhibitor Aminoglutethimid als Zweitlinienwirkstoff und gebe reine Anti-östrogene mit einem Literaturhinweis auf Fulvestrant als Beispiel für diese Wirkstoffe als mögliches Dritt- oder Viertlinientherapeutikum an. Die klinischen Studien D16, D17 und D18 offenbarten jeweils die erfolgversprechende Behandlungsmöglichkeit von Brustkrebspatienten mit Fulvestrant. Das streitpatentgemäße Merkmal "bei der die vorangegangene Behandlung mit einem Aromataseinhibitor und Tamoxifen fehlschlug" definiere keine neue Patientengruppe, sondern beziehe sich allein auf das messbare Größenwachstum des Karzinoms.

Eine erfinderische Tätigkeit bestreitet die Klägerin insbesondere ausgehend von D14, D22, D10, D25 und D27/D28. Die Aufgabe bestehe in der Bereitstellung einer Behandlungsoption für Patienten mit Brustkrebs, bei denen sowohl die Erstlinientherapie mit Tamoxifen als auch die Zweitlinientherapie mit einem Aromataseinhibitor fehlgeschlagen sei. Zur Lösung dieser Aufgabe ziehe der Fachmann, ein Team aus einem klinischen Onkologen mit langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der medikamentösen Behandlung von Brustkrebserkrankungen und einem Pharmakologen bzw. medizinischen Chemiker, der ebenfalls auf dem Gebiet der Anwendung der Hormontherapie in der klinischen Praxis Erfahrung besitze, die D14 heran.

Diese Druckschrift schlage Progesterin für die Drittlinientherapie nach einer Behandlung von Brustkrebspatienten mit Tamoxifen und einem Aromataseinhibitor vor. Zudem offenbare diese Druckschrift die Verwendung von reinen Anti-Östrogenen, für die es beispielhaft Fulvestrant aufzeige, als erfolgversprechende Konkurrenz zu Progesterin. Daher habe der Gegenstand des Streitpatents ausgehend von der Lehre der D14 nahegelegen. Dasselbe gelte für die D22, die ebenfalls nach einer Zweitlinientherapie mit einem Aromataseinhibitor eine Drittlinientherapie mit verschiedenen Wirkstoffen vorschläge und dabei reine Anti-Östrogene wie insbesondere Fulvestrant ausdrücklich erwähne. Zudem sei das Potenzial von Fulvestrant dem Fachmann aus dem Stand der Technik wie D30 bekannt. Schließlich offenbarten auch die Druckschriften D10, D25 und D27/D28 eine sequenzielle Hormontherapie zur Brustkrebsbehandlung mit Tamoxifen als Erstlinientherapeutikum, einem Aromataseinhibitor als Zweitlinientherapeutikum und Progesterinen, insbesondere Megestrolacetat, für die Drittlinientherapie. Weiterhin sei dem Fachmann aus D25 und D16 bekannt gewesen, dass Fulvestrant bei Tamoxifen-Resistenz wirksam sei. Zudem gehöre es zum allgemeinen Fachwissen, dass Fulvestrant einen anderen Wirkungsmechanismus aufweise als Aromataseinhibitoren. Schließlich beschreibe die D26, dass Fulvestrant eine bessere Wirksamkeit und gleichzeitig weniger Nebenwirkungen als Megestrolacetat, ein bekanntes Drittlinientherapeutikum, zeige. Da darüber hinaus D14 und D22 Fulvestrant explizit als Drittlinientherapeutikum vorschlagen würden, habe die streitgegenständliche Verwendung auch ausgehend von D10, D22 und D27/D28 in Verbindung mit dem Fachwissen über Fulvestrant nahe gelegen.

Der angeführte Stand der Technik gebe somit zahlreiche Anstöße, Fulvestrant zur Lösung der dem Streitpatent zu Grunde liegenden Aufgabe in Betracht zu ziehen, zumal klinische Studien am Menschen die erfolgreiche Verwendung von Fulvestrant bei Tamoxifen-Resistenz beschrieben. Auch die Argumentation, dass Fulvestrant noch wenig erforscht gewesen sei und insbesondere noch nicht zur Vermarktung zugelassen gewesen sei, spreche nicht gegen eine Berücksichtigung von Fulvestrant. Denn nicht nur die Ergebnisse der bereits bekannten klinischen Studien zu Fulvestrant, sondern auch die Tatsache, dass der Fachmann bei der Auswahl

des Wirkstoffs für die endokrine Therapie von Brustkrebs vorrangig auf die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit und weniger auf die Struktur des Wirkstoffs achte und Fulvestrant in allen bekannten Studien als nebenwirkungsarm beschrieben werde, spreche für eine angemessene Erfolgserwartung bei der Berücksichtigung von Fulvestrant zur Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe.

Die weiteren Patentansprüche 2 bis 6 des Streitpatents beruhen ebenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit. Die darin beanspruchten Merkmale seien aus dem Stand der Technik gemäß D7, D16, D22 und D23 bekannt.

Schließlich vertritt die Klägerin die Auffassung, dass die beanspruchte Erfindung nicht so vollständig offenbart sei, dass der Fachmann sie ausführen könne, da das Streitpatent auf purer Spekulation beruhe, wenn es Studien zur Verwendung von Fulvestrant in der Folgetherapie lediglich in der Theorie vorschläge, ohne jedoch positive Ergebnisse anzugeben.

Auch die Gegenstände der Hilfsanträge seien nicht erfinderisch.

Die Klägerin beantragt,

das europäische Patent 1 272 195 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 oder 2 gemäß Schriftsatz vom 29. Juli 2019 erhält.

Der einzige Anspruch des Hilfsantrages 1 entspricht dem erteilten Anspruch 1 mit den Unterschieden, dass der Aromataseinhibitor aus Anastrozol oder Letrozol auszuwählen ist, die Behandlung mit Tamoxifen der Behandlung mit Aromataseinhibitor voranzugehen hat und Fulvestrant als intramuskuläre Injektion zu verabreichen ist.

Der einzige Anspruch des Hilfsantrages 2 ergänzt denjenigen des Hilfsantrages 1 dadurch, dass die Formulierung eine Fulvestrant Konzentration von mindestens 45 mgml⁻¹ bei einer Gesamtmenge an Fulvestrant von 250 mg oder mehr in der Formulierung und einem Gesamtvolumen der Formulierung von 6 ml oder weniger aufweist und die Formulierung bezogen auf ihr Volumen 10 Gew.-% Ethanol, 10 Gew.-% Benzylalkohol, 15 Gew.-% Benzylbenzoat und als Ricinoleat-Trägersubstanz Rizinusöl enthält.

Die Beklagte verteidigt ihr Patent in vollem Umfang und tritt den Vorhalten der Klägerin in allen Punkten entgegen. Zur Stütze Ihres Vortrags legt sie unter anderem folgende Dokumente vor:

- D33** McLeskey, S. W. et al., Clinical Cancer Research, 1998, 4, S. 697 bis 711
- D35** Santen, R. J. und Harvey, H. A., Endocrine-Related Cancer, 1999, 6, S. 75 bis 92
- D36** DeFriend, D. J. et al., Cancer Research, 1994, 54, S. 408 bis 414

Der Streitgegenstand sei ausführbar, da es nicht auf die Identifizierung eines resistenten Karzinoms ankomme, sondern lediglich auf die Entscheidung, ob die Behandlung mit Tamoxifen und einem Aromataseinhibitor fehlgeschlagen habe, was zur gängigen Praxis des behandelnden Onkologen gehöre.

Die im Streitpatent beanspruchte Verwendung von Fulvestrant sei neu. Die D14 und die D22 gäben keine unmittelbare und eindeutige Offenbarung dahingehend, Fulvestrant als Drittlinientherapeutikum einzusetzen, da die therapeutische Anwendbarkeit von Fulvestrant noch nicht etabliert gewesen sei und die D14 zudem keine

Daten zur sequentiellen Behandlung mit Aromataseinhibitoren gebe. Auch die Dokumente D16, D17 und D18 seien nicht neuheitsschädlich. Die mit der streitpatentgemäßen Lehre behandelten Patienten wiesen einen neuen, eigenständigen pathologischen Zustand auf, weshalb sie sich von der Patientengruppe gemäß D16, D17 und D18 unterscheiden würden.

Das Streitpatent beruhe auch auf einer erfinderischen Tätigkeit. Die Aufgabe sieht die Beklagte in der Bereitstellung eines Verfahrens, das es ermögliche, Brustkrebspatientinnen zu behandeln, die bisher mit einem Aromataseinhibitor und mit Tamoxifen behandelt worden und bei denen diese vorangegangenen Behandlungen fehlgeschlagen seien. Der hier zuständige Fachmann sei ein Onkologe mit Erfahrung bei der Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs. Der Unterstützung durch einen Pharmakologen oder einen medizinischen Chemiker bedürfe er nicht, da das Fehlschlagen der Behandlung mit Tamoxifen und Aromataseinhibitor durch den Arzt und nicht durch den Wissenschaftler festgestellt werde und die Ansprüche des Streitpatents auf die Behandlung einer Patientin mit Brustkrebs gerichtet sei.

Sämtlicher von den Klägerinnen herangezogener Stand der Technik lege eine Therapieabfolge zur Behandlung von Brustkrebs nahe, bei der eine erste Behandlung mit Tamoxifen, eine zweite Behandlung mit einem Aromataseinhibitor und eine dritte Behandlung mit einem Progestin wie z.B. Megestrolacetat oder einem weiteren Aromataseinhibitor wie z.B. Formestan oder Exemestan erfolge. Ausgehend davon habe weder ein Anlass noch eine hinreichende Erfolgserwartung bestanden, Fulvestrant als Drittlinientherapeutikum in Betracht zu ziehen.

Die Druckschriften D10, D25, D27/D28 und D35 führten von der streitpatentgemäßen Lösung weg, da darin lediglich Progestine bzw. Progesterone als Drittlinientherapeutika vorgeschlagen würden und kein Ersatz dieser Wirkstoffklasse durch Fulvestrant angeregt werde. D26 offenbare Fulvestrant lediglich als Zweitlinientherapeutikum und vergleiche es dabei mit dem Progestin Megestrolacetat.

Zudem sei der vorgetragene Stand der Technik spekulativ und könne somit dem Fachmann keine angemessene Erfolgserwartung vermitteln, so enthielten D22 und D14 nur allgemeine Hinweise auf Fulvestrant, welches zum Veröffentlichungszeitpunkt des Standes der Technik wenig erforscht und noch nicht als Medikament zugelassen gewesen sei. Gegen eine angemessene Erfolgserwartung spreche auch das in D26 und D29 angesprochene Problem der Kreuzresistenz bei Wirkstoffen mit demselben Wirkmechanismus.

Entscheidungsgründe

Die auf die Nichtigkeitsgründe der mangelnden Ausführbarkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 2 IntPatÜG i.V.m. Art. 138 Abs. 1 b) EPÜ) und 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, da die Gegenstände des Streitpatents in den verteidigten Fassungen jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen.

I.

1.1. Das Streitpatent betrifft die Verwendung von 7α -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluorpen-tylsulfinyl)nonyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (INN-Name: Fulvestrant, in der Fachliteratur auch oft als ICI 182 780 bezeichnet) zur Behandlung von Brustkrebs, bei Patientinnen, die zuvor mit Tamoxifen und einem Aromataseinhibitor behandelt wurden (vgl. D1 Patentanspruch 1 und Abs. [0001]).

Gemäß der Streitpatentschrift ist Brustkrebs die häufigste bösartige Erkrankung bei Frauen, wobei viele Mammakarzinome hormonabhängig sind. Ein Eingriff in den Hormonhaushalt kann demzufolge das Fortschreiten der Erkrankung beeinflussen. So wirken Östrogene bei mindestens einem Drittel der Brustkrebserkrankungen wachstumsfördernd. Die Unterbindung der Östrogenzufuhr stellt daher einen aner-

kannten Behandlungsansatz dar, was bei prämenopausalen Frauen mittels operativer, strahlentherapeutischer oder medikamentöser Entfernung oder Ausschaltung der Eierstöcke und bei postmenopausalen Frauen durch den Einsatz von Aromataseinhibitoren erfolgt. Alternativ zum Östrogenentzug können Antiöstrogene – vornehmlich Tamoxifen – eingesetzt werden. Diese lagern sich kompetitiv an die Östrogenrezeptoren der hormonabhängigen Tumoren an und verhindern auf diese Weise die Östrogenbindung an den Tumor. Allerdings zeigt Tamoxifen eine teilweise agonistische Wirkung, die zu einer unvollständigen Blockade der östrogenvermittelten Wirksamkeit auf die Tumorzellen führt (vgl. D1 Abs. [0002] bis [0006]).

Die Streitpatentschrift führt weiter aus, dass ein spezifisches Antiöstrogen mit hoher Affinität zu Östrogenrezeptoren und keinen agonistischen Wirkungen gegenüber herkömmlichen nichtsteroidalen Antiöstrogenen bei der Behandlung östrogenabhängiger Erkrankungen vorteilhaft sein kann. Als Vertreter dieser auch als "reine Antiöstrogene" bezeichneten Wirkstoffe fiel die Wahl insbesondere auf Fulvestrant, das sich in Studien an Frauen, deren Brustkrebs nach Tamoxifenbehandlung progressierte bzw. die Tamoxifen-resistente Tumoren insbesondere nach einer Langzeitbehandlung aufwies, als wirksam erwies (vgl. D1 Abs. [0008] bis [0012]).

Schließlich weist die Streitpatentschrift in ihrer Einleitung darauf hin, dass eine in Abfolge durchgeführte Hormonbehandlung einen etablierten Behandlungsansatz bei hormonsensitivem fortgeschrittenen Brustkrebs darstellt. Bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs, bei denen nach der Tamoxifenbehandlung die Krankheit fortschritt, werden insbesondere Aromataseinhibitoren der dritten Generation eingesetzt. Allerdings besteht weiterhin die Problematik der Behandlung nach Versagen der nichtsteroidalen Aromataseinhibitoren der dritten Generation (vgl. D1 Abs. [0007]).

1.2. Dem Streitpatent liegt die Aufgabe zugrunde, einen Therapieansatz für die Behandlung von Brustkrebs bei Patientinnen bereitzustellen, bei denen die vorangegangene Behandlung mit einem Aromataseinhibitor und Tamoxifen fehlgeschlagen ist (vgl. D1 Abs. [0007] le. Satz i.V.m Abs. [0013]).

Soweit die Beklagte der Auffassung ist, dass bei der Aufgabe die sogenannte Resistenztheorie zu berücksichtigen sei, hält dies der Senat für nicht erforderlich. Denn unter der Resistenztheorie versteht die Beklagte, dass sich im Laufe einer Tamoxifen-Behandlung durch Mutation einzelner Tumorzellen resistente Brustkrebszellen ausbilden und aufgrund dieser Resistenz selektiert werden. Sie vermehren sich also - im Unterschied zu den (noch) Tamoxifen-responsiven Zellen - weiter, was zu erneutem Tumorwachstum und/oder zu Metastasen führen kann. Damit gibt die Resistenztheorie lediglich die wissenschaftliche Erklärung für das Fehlschlagen der Tamoxifenbehandlung von Brustkrebs wieder. Dieses Fehlschlagen ist aber bereits Bestandteil der Aufgabendefinition, so dass es keiner weiteren Ergänzung der Aufgabe bedarf.

1.3. Die Aufgabe wird nach dem Streitpatent durch die Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Brustkrebspatientin gemäß Patentanspruch 1 gelöst. Patentanspruch 1 weist folgende Merkmale auf:

1. Verwendung von Fulvestrant bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Brustkrebs bei einer Patientin
2. nach Fehlschlagen der vorangegangenen Behandlung
 - 2.1. mit einem Aromataseinhibitor
 - 2.2. und mit Tamoxifen

1.4. Bei dem vorliegend zuständigen Fachmann handelt es sich um ein Team aus einem klinischen Mediziner der Fachrichtung Gynäkologie und/oder Onkologie mit langjähriger Erfahrung auf dem Gebiet der Brustkrebsbehandlung und einem Pharmakologen bzw. medizinischen Chemiker, der für die wissenschaftlichen Grundlagen der Wirkstoffe und das Bereitstellen alternativer Wirkstoffe zuständig ist.

Der Auffassung der Beklagten, dass der Fachmann keiner Unterstützung durch einen Pharmakologen oder einen medizinischen Chemiker bedürfe, kann nicht gefolgt

werden. Denn es kann nicht davon ausgegangen werden, dass Medikamente zur Behandlung von Brustkrebs typischerweise von niedergelassenen oder klinischen Ärzten allein entwickelt werden, die diese Medikamente später in ihrer Praxis anwenden. Onkologische Therapeutika werden vielmehr – wie gemeinhin auch sonst Arzneimittel – von Spezialistenteams in pharmazeutischen Unternehmen, Universitätskliniken oder anderen medizinischen Forschungseinrichtungen entwickelt (vgl. BGH GRUR 2007, 404, Rn. [26] – Carvedilol II). Mitglied eines solchen Teams war hier jedenfalls auch ein Pharmakologe oder medizinischer Chemiker, der über einschlägige Erfahrungen bei der Entwicklung und Bereitstellung von Brustkrebstherapeutika verfügte. Der maßgebliche Fachmann wird daher entgegen der Auffassung der Beklagten, bei seiner Entwicklungsarbeit auch den Stand der Technik berücksichtigen, der sich mit der Erforschung von Brustkrebs und dessen physiologischen Grundlagen sowie den daraus folgenden Konsequenzen für geeignete Therapeutika beschäftigt.

II.

Das Streitpatent ist wegen fehlender Patentfähigkeit (Art. II § 6 Abs. 1 Nr. 1 Int-PatÜG i.V.m Art. 138 Abs. 1 lit a EPÜ) nichtig.

1. Im Ergebnis kann es dahingestellt bleiben, inwiefern die von der Klägerin geltend gemachte mangelnde Ausführbarkeit gegeben ist. Auch die aufgeworfene Frage zur Neuheit bedarf keiner abschließenden Klärung, da die Bereitstellung der streitpatentgemäßen Gegenstände jedenfalls nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht.

Zur Lösung der dem Streitpatent zugrundeliegenden Aufgabe konnte der Fachmann von der D14 ausgehen. Der Übersichtsartikel D14 betrifft wie das Streitpatent die hormonelle Behandlung von Brustkrebs. Dazu führt D14 aus, dass Tamoxifen als Erstlinientherapeutikum favorisiert ist, Aromataseinhibitoren als Zweitlinientherapeutika zum Einsatz kommen und für die Drittlinientherapie Progestine verwendet werden (vgl. D14 S. 2 Titel, S. 3 li. Sp. Abs. 2 Satz 1, S. 3/4 seitenübergr. Abs., S.

4 li. Sp. Abs. 2, 3 und Spiegelpunkte 1 bis 3). Darüber hinaus zeigt diese Druckschrift auf, dass reine Antiöstrogene als erfolgsversprechende Konkurrenz für die Therapeutika der Zweit- bis Viertlinientherapie in Frage kommen (vgl. S. 4 Spiegelpunkt 5). Unter reinen Antiöstrogenen versteht die D14 dabei Substanzen, die – im Gegensatz zu Tamoxifen – keine Östrogen-wirksame Aktivität aufzeigen und Tamoxifen-stimuliertes Brustkrebswachstum inhibieren, und verweist für weitere Einzelheiten auf die Literaturstelle 25. Im Referenzteil offenbart die D14 dann im Literaturzitat 25 *expressis verbis* Fulvestrant (dort als ICI 182780 bezeichnet – vgl. I.1.1. Abs. 1) als Vertreter der reinen Antiöstrogene (vgl. D14 S. 3 re. Sp. vorle. Abs. i.V.m. S. 9 li. Sp. Literaturzitat 25, das als D36 in das Nichtigkeitsverfahren eingeführt worden ist). Damit lehrt die D14 eine Drittlinientherapie zur Behandlung von Brustkrebs nach Fehlschlagen der Erst- und Zweitlinientherapie mit Tamoxifen und einem Aromataseinhibitor, wobei sie zum einen die Verwendung von Progestinen als Therapeutika für die Drittlinientherapie vorsieht, zum anderen aber auch die Verwendung von reinen Antiöstrogenen wie Fulvestrant bei der Drittlinientherapie in Betracht zieht. Die D14 lenkt also bereits die Aufmerksamkeit des Fachmanns auf die reinen Antiöstrogene und insbesondere auf Fulvestrant als mögliches Drittlinientherapeutikum.

Die Berücksichtigung von reinen Antiöstrogenen steht dabei nicht im Widerspruch zur üblichen Vorgehensweise bei der Behandlung von Brustkrebs mit drei verschiedenen Wirkstoffen. Zwar gehören sowohl Tamoxifen als auch Vertreter der reinen Antiöstrogene wie Fulvestrant zur Klasse der antiöstrogen wirkenden Substanzen und damit zur selben Wirkstoffklasse (vgl. z.B. D41 S. 1869 Table 217-1). Allerdings existierte in der Fachwelt zum Prioritätszeitpunkt kein Vorurteil, demgemäß in einer mehrstufigen Brustkrebstherapie, die bereits in der ersten Stufe von Antiöstrogenen ausgeht, ein "Zurückgehen" auf Antiöstrogene in der dritten Stufe als nicht erfolgsversprechend manifestiert gewesen wäre. Denn es gab zum maßgeblichen Zeitpunkt im Stand der Technik sowohl Druckschriften, die bei jedem Therapieschritt die Verwendung einer anderen Wirkstoffklasse empfehlen (vgl. z.B. D28 S. 7 Abs. "Conclusions" vorle. und le. Satz; D35 S. 89 li. Sp., vorle. Abs. Z. 13 bis 20; D41 S.

1873 Table 217-4), als auch Druckschriften, die den Einsatz des reinen Antiöstrogens Fulvestrant nach dem Fehlschlagen einer Therapie von Brustkrebs mit dem Antiöstrogen Tamoxifen und damit einen Verzicht auf den Wechsel der Wirkstoffklasse vorschlagen (vgl. D14 S. 3 re. Sp. vorle. Abs. und S. 4 5. Spiegelpunkt i.V.m. 1. Spiegelpunkt; D16 S. 300 "Summary" und S. 300/301 seitenübergr. Abs.; D25 S. 504 re. Sp. Z. 5 bis 7; D26 S. 187 re. Sp. Abs. "Results" Satz 1 i.V.m. S. 186 re. Sp. Abs. "Patients and Methods" Satz 3). So mag es für ein geeignetes Drittlinientherapeutikum nach Fehlschlagen der Erst- und Zweitlinientherapie mit Tamoxifen und einem Aromataseinhibitor unterschiedliche Ansatzmöglichkeiten gegeben haben. Eine einhellig ablehnende Haltung der Fachwelt gegenüber der Verwendung von reinen Antiöstrogenen wie Fulvestrant nach einer erfolglosen Therapie mit Tamoxifen und einem Aromataseinhibitor ist aus dem vorliegenden Stand der Technik aber nicht ableitbar (vgl. Schulte PatG, 10. Aufl., § 4 Rn. 158, 159). Denn die Ablehnung einzelner Fachleute genügt ebenso wenig, das Vorliegen eines Vorurteiles zu begründen, wie Bedenken der Fachwelt, die nicht so schwerwiegend sind, dass sie allgemein von Überlegungen in Richtung auf die Lehre abhalten (vgl. BGH GRUR 1984, 580, 581 re. Sp., vorle. Abs. – Chlortoluron). Aufgrund der positiven Ergebnisse, die der Verwendung von Fulvestrant bei Tamoxifenresistenz während der Brustkrebsbehandlung im zitierten Stand der Technik zugeschrieben werden, sind vorliegend somit keine Bedenken ersichtlich, die ein Vorurteil gegen reine Antiöstrogene wie Fulvestrant als Drittlinientherapeutikum begründen könnten.

Auch für die Auswahl von Fulvestrant als reines Antiöstrogen bestanden für den Fachmann weder Vorurteile noch Bedenken. Denn ausgehend von D14 berücksichtigt er vorzugsweise Fulvestrant als reines Antiöstrogen, da er mit Fulvestrant auch eine angemessene Erfolgserwartung verbindet (vgl. BGH GRUR 2012, 803, Ls – Calcipotriol-Monohydrat). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die D14 auf Fulvestrant als vorteilhaftes Beispiel für ein reines Antiöstrogen hinweist, da sie diesen Wirkstoff explizit im Referenzteil in der Referenz 25 offenbart. Mit Fulvestrant ist der Fachwelt zum Prioritätszeitpunkt darüberhinaus ein reines Antiöstrogen bekannt, das zur Behandlung von Brustkrebs bereits klinische Phase II und III-Studien durchlaufen hat (vgl. D16 S. 301 Abs. "Patients" und "Study design"; D17 S. S19 li. Sp.

Abstract-Nr. 74). Derartige aufwendige Studien am Menschen werden – allein aus ethischen Gründen – nur durchgeführt, wenn der Wirkstoff in den vorhergehenden Phasen (Präklinik und klinische Phase I) erfolgsversprechende Ergebnisse gezeigt hat, so dass der Fachmann Fulvestrant auch aus diesem Grund als einen für die Problemlösung interessanten Wirkstoff in Betracht zieht. Zudem wird Fulvestrant durchgehend im Stand der Technik als besonders positiv bei der Behandlung von Brustkrebs beschrieben, da es trotz hoher Effektivität keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufweist und darüberhinaus weniger Nebenwirkungen als bekannte endokrine Brustkrebstherapeutika zeigt (vgl. D16 S. 301 li. Sp. Abs. 2, S. 302 spaltenübergr. Abs. 3. Satz v.u., S. 303/304 Kap. "Side-effects"; D19, S. 29 Abs. 2; D25 S. 504/505 seitenübergr. Abs.; D36 S. 410 Abs. "Drug Tolerability"). Schließlich lehrt ihn das Dokument D26 sogar, dass Fulvestrant gegenüber dem in der Brustkrebstherapie häufig verwendeten Progestin Megestrolacetat besser wirksam ist (vgl. D26 S. 188 re. Sp. Z. 1 bis 8). In Anbetracht dieses Fachwissens bestand eine angemessene Erfolgserwartung und damit eine Veranlassung, Fulvestrant als Drittlinientherapeutikum bei der Brustkrebstherapie nach Fehlschlagen der Erst- und Zweitlinientherapie mit Tamoxifen und einem Aromataseinhibitor heranzuziehen. Die Verwendung nach Patentanspruch 1 hat somit nahegelegenen. Patentanspruch 1 erweist sich folglich als nicht bestandsfähig.

Daran kann auch der Einwand nichts ändern, dem Fachmann habe zur Lösung der streitpatentgemäßen Aufgabe eine Vielzahl von Therapiemöglichkeiten zur Verfügung gestanden, weshalb in der Auswahl von Fulvestrant eine erfinderische Tätigkeit zu sehen sei. Zwar offenbart der Stand der Technik wie z.B. die D7, die D25 und die D42 insgesamt eine Fülle von Therapieoptionen zur Behandlung von metastasierten Mammakarzinomen, darunter die Beeinflussung anderer Signalwege der Zellregulation, GnRH-Analoga, Ovariectomie, Kastrationsbestrahlung, Antiöstrogene, Aromatasehemmer, Gestagene sowie verschiedene Arten von Chemotherapien (vgl. D7 S. 60 Tab. 5.3; D25 S. 506 le. Abs., D42 S. 114 Abs. 2 bis S. 117 Mitte). Dies ändert aber nichts an der Offenbarung der D14, die explizit reine Antiöstrogene als mögliche Therapeutika für die Zweit- bis Viertlinientherapie und damit auch für die Drittlinientherapie vorschlägt (vgl. D14 S. 4 5. Spiegelpunkt), so dass

die D14 bereits von sich aus die reinen Antiöstrogene und darunter über die Referenz 25 Fulvestrant in das Blickfeld des Fachmanns rückt. Zudem ist es nach der Rechtsprechung des BGH irrelevant, ob dem Fachmann weitere Optionen neben der in Frage stehenden Lösung zur Verfügung gestanden haben. Denn wenn für den Fachmann zur Lösung eines Problems mehrere Alternativen in Betracht kommen, können mehrere von ihnen naheliegend sein (vgl. z.B. BGH GRUR 2016, 1023, Ls. 2 – Anrufoutingverfahren). Auch wenn die Therapieoptionen der D7, D25 und D42 zum Prioritätszeitpunkt in der Fachwelt bereits diskutiert und teilweise auch schon angewendet worden sind, so ist der Fachmann aufgrund des expliziten Hinweises in der D14 und seines Fachwissens zu Fulvestrant dennoch motiviert gewesen, diesen Wirkstoff zur Lösung der ihm gestellten Aufgabe in Betracht zu ziehen.

Ebensowenig überzeugend ist die Argumentation, dass zum Prioritätszeitpunkt die mechanistischen Kenntnisse insbesondere der Resistenzbildung bei der Brustkrebsbehandlung mit Tamoxifen und Aromataseinhibitoren zu wenig aufgeklärt gewesen seien, um verlässliche Vorhersagen über den Therapieerfolg mit anderen Wirkstoffen treffen zu können, weshalb der Fachmann nicht gezielt auf Fulvestrant als weiteren Wirkstoff zurückgegriffen hätte. Denn bereits im Jahr 1995 hat die Fachwelt bei der sequentiellen endokrinen Therapie auf das Fehlen von Kreuzresistenzen zwischen den unterschiedlichen Therapieformen und sogar zwischen den Vertretern einer Substanzklasse wie zum Beispiel zwischen verschiedenen Antiöstrogenen geachtet (vgl. D12 S. 266 spaltenübergr. Abs. 1e. Satz). In Kenntnis dessen und mit dem Fachwissen, dass Fulvestrant zu Tamoxifen nicht bzw. zumindest nicht völlig kreuzresistent ist (vgl. D16 S. 306 li. Sp. Abs. 2 und re. Sp. 1e. Abs.; D19 S. 28 Abs. 3; D24 S. 30 li. Sp. Abs. 2; D25 S. 504/505 seitenübergr. Abs. seitenübergr. Satz), war der Fachmann motiviert, sich näher mit Fulvestrant zu beschäftigen. Dagegen spricht auch nicht, dass die Druckschriften D29 und D33 von einer Kreuzresistenz zwischen Tamoxifen und Fulvestrant berichten. Beide Druckschriften referieren über Untersuchungen an einem Mausmodell, wobei in D33 der Mechanismus der Tamoxifenresistenz näher erforscht werden soll (vgl. D29 S. 747 "Materials and Methods" und S. 748 re. Sp. Abs. 2 1e. Satz; D33 S. 697 Abstract und S. 698/699

"Materials and Methods"). Am Prioritätstag des Streitpatents war aber bereits bekannt, dass Fulvestrant sehr erfolgreich zur Behandlung von Patientinnen eingesetzt werden kann, deren Brusttumor gegenüber Tamoxifen resistent war. Dies wird durch klinische Studien am Menschen belegt, wie sie beispielsweise in den Druckschriften D16 und D17 beschrieben werden (vgl. D16 S. 300 "Summary" und S. 306 le. Abs.; D17 S. S19 li. Sp. Abstract-Nr. 74). Die Untersuchungen an einem Mausmodell, die im Fall der Druckschrift D29 in einem sehr frühen Entwicklungsstadium des Fulvestrants erfolgten und im Fall von Druckschrift D33 die Aufklärung bestimmter biochemischer Wirkmechanismen betreffen, werden von einem Fachmann nicht als Beleg für eine Kreuzresistenz zwischen Tamoxifen und Fulvestrant verstanden, da die Wirksamkeit des Fulvestrants bei tamoxifenresistenten Tumoren bereits durch klinische Studien nachgewiesen worden ist.

2. Die weiteren Patentansprüche des Hauptantrags bedürfen keiner isolierten Prüfung, weil die Beklagte in der mündlichen Verhandlung erklärt hat, dass sie den Hauptantrag und die Hilfsanträge als in sich geschlossene Anspruchssätze versteht (vgl. BGH GRUR 2007, 862 – Informationsvermittlungsverfahren II; BGH GRUR 1997, 120 – Elektrisches Speicherheizgerät; BPatG GRUR 2009, 46 – Ionenaustauschverfahren).

III.

Die von der Beklagten hilfsweise verteidigten Fassungen gemäß den Hilfsanträgen 1 und 2 erweisen sich ebenfalls als nicht patentfähig.

1. Der einzige Patentanspruch gemäß Hilfsantrag 1 unterscheidet sich vom Patentanspruch 1 nach Hauptantrag dadurch, dass nunmehr der verwendete Aromataseinhibitor entweder Anastrozol oder Letrozol ist, die Behandlung mit Tamoxifen vor der Behandlung mit Anastrozol oder Letrozol erfolgt und Fulvestrant als intramuskuläre Injektion verabreicht wird.

Diese Merkmale sind nicht geeignet, das Beruhen der streitpatentgemäßen Verwendung auf einer erfinderischen Tätigkeit zu begründen, da sie alle fachüblich sind. Denn Anastrozol und Letrozol stellen bekannte und dem Fachmann bei der Brustkrebstherapie geläufige Aromataseinhibitoren dar (vgl. D23 S. 183 "Summary"; D25 S. 502 Tab. 1). Die Therapiereihenfolge Tamoxifen vor Aromataseinhibitor stufte der Stand der Technik bereits zum Prioritätstag als übliche Vorgehensweise ein (vgl. D14 S. 3 li. Sp. Abs. 2, S. 4 erster und zweiter Spiegelpunkt; D25 S. 502 re. Sp. Abs. 1 le. Satz und Abs. 2 erster Satz, S. 503 re. Sp. Abs. 2; D35 S. 80 re. Sp. Abs. 2 vorle. Satz, S. 86 re. Sp. Abs. 2; D41 S. 1873 Table 217-4). Schließlich ist auch die intramuskuläre Injektion dem Fachmann als übliche Applikationsform für Fulvestrant bekannt (vgl. D16 S. 300 "Summary" Satz 2, re. Sp. Abs. 2 Satz 1; D18 S. 58 spaltenübergr. Abs., S. 59 li. Sp. Abs. 1). Damit gelten die Überlegungen zur erfinderischen Tätigkeit bei der Prüfung des Gegenstands des Patentanspruchs 1 gemäß Hauptantrag für die Verwendung des Patentanspruchs 1 nach Hilfsantrag 1 gleichermaßen.

2. Im Patentanspruch 1 nach Hilfsantrag 2 ist die streitpatentgemäße Verwendung gegenüber der Verwendung des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 1 dahingehend weiter beschränkt, dass Fulvestrant in der Formulierung in einer Konzentration von mindestens 45 mgml^{-1} enthalten ist, wobei die Gesamtmenge an Fulvestrant in der Formulierung 250 mg oder mehr und das Gesamtvolumen der Formulierung 6 ml oder weniger beträgt und wobei die Formulierung bezogen auf ihr Volumen jeweils 10 Gew.-% Ethanol und Benzylalkohol, 15 Gew.-% Benzylbenzoat und als Ricinoleat-Trägersubstanz Rizinusöl enthält.

Auch mit der nunmehr anspruchsgemäß einzusetzenden galenischen Fulvestrantformulierung hat die streitpatentgemäße Verwendung nahe gelegen. Denn eine Fulvestrantformulierung mit diesen Merkmalen ist dem Fachmann aus D33 bekannt, da diese Druckschrift eine Formulierung mit einer Fulvestrantkonzentration von 50 mgml^{-1} offenbart, wobei die Formulierung einen Träger aufweist, der 10 % Ethanol, 15 % Benzylbenzoat und 10 % Benzylalkohol enthält und mit Rizinusöl auf das Volumen gebracht worden ist (vgl. D33 S. 698 re. Sp. "Drugs"). Somit sind auch die im

Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 2 angegebenen galenischen Merkmale nicht geeignet, die erfinderische Tätigkeit der streitpatentgemäßen Verwendung zu begründen.

Im Übrigen hat der BGH in einem früheren Verfahren bereits entschieden, dass die Verwendung einer Fulvestrantformulierung zur Behandlung von Brustkrebs mit einer Galenik, wie sie gleichlautend im Patentanspruch 1 des Hilfsantrags 2 formuliert ist, für den Fachmann naheliegend ist (vgl. D44). Die Verwendung dieser naheliegenden Fulvestrant-Formulierung zur Behandlung von Brustkrebs in einem ebenfalls naheliegenden Behandlungsschema gemäß Patentanspruch 1 des Haupt- bzw. Hilfsantrags 1 kann daher auch aus diesem Grund keinen Beitrag zur Begründung einer erfinderischen Tätigkeit leisten.

IV.

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.

V.

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

Dr. Münzberg

Herman

Dr. Jäger

Dr. Wagner

Pr