



O2018_003

Urteil vom 15. Oktober 2019

Besetzung

Instruktionsrichter Dr. iur. Daniel M. Alder,
Richter Dr. rer. nat., Dipl. Chem. Roland Dux (Referent),
Richter Dipl. Chem.-Ing. ETH Marco Zardi,
Erste Gerichtsschreiberin lic. iur. Susanne Anderhalden

Verfahrensbeteiligte

Sandoz Pharmaceuticals AG, Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz,
vertreten durch Rechtsanwalt Dr. iur. Markus Wang,
Bär & Karrer AG, Brandschenkestrasse 90, 8027 Zürich,
patentanwaltlich beraten durch Christoph Fraefel, Schaad
Balass Menzl & Partner AG, Dufourstrasse 101, 8034 Zürich,

Klägerin

gegen

Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center, Indianapolis, US-46285 Indiana,
vertreten durch die Rechtsanwälte Dr. iur. Christian Hilti und
Dr. iur. Demian Stauber, Rentsch Partner AG, Bellerivestras-
se 203, Postfach, 8034 Zürich, patentanwaltlich beraten
durch Andrea Carreira, Rentsch Partner AG, Bellerivestras-
se 203, Postfach, 8034 Zürich,

Beklagte

Gegenstand

Patentnichtigkeit; Pemetrexed

Das Bundespatentgericht zieht in Erwägung:

Prozessgeschichte

1.

Am 1. Februar 2018 reichte die Klägerin die vorliegende Patentnichtigkeitsklage ein und stellte folgende Rechtsbegehren:

- «1. Es sei die Nichtigkeit des schweizerischen Teils von EP 1 313 508 festzustellen.
2. Alles unter Kosten- und Entschädigungsfolgen zu Lasten der Beklagten, unter Mitberücksichtigung des patentanwaltlichen Aufwands.»

2.

Am 3. Mai 2018 erfolgte die Klageantwort, womit die Beklagte Klageabweisung unter Kosten- und Entschädigungsfolgen zulasten der Klägerin beantragte.

3.

Anlässlich der Instruktionsverhandlung vom 9. Juli 2018 konnte keine Einigung erzielt werden.

4.

Die Replik erfolgte am 24. September 2018 mit unveränderten Rechtsbegehren.

5.

Am 30. Oktober 2018 erfolgte eine Noveneingabe der Klägerin.

6.

Die Duplik erfolgte am 14. November 2018, womit die Beklagten folgende Eventualanträge stellte:

«1) Eventualantrag 1

1. Verwendung von Pemetrexednatrium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern, worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon und nach der Verabreichung des Vitamin B12 oder eines pharmazeutischen Derivats hiervon verabreicht werden soll, wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist.

2) Subeventualantrag 2

1. Verwendung von Pemetrexednatrium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern, worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden soll und mit einem Folsäurebindeproteinbindemittel, und worin das Arzneimittel nach der Verabreichung des Vitamin B12 oder eines pharmazeutischen Derivats hiervon verabreicht werden soll, wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist, und wobei das Folsäurebindeproteinbindemittel ausgewählt ist aus Folsäure, (6R)-5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure und (6R)-5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder einem physiologisch annehmbaren Salz oder Ester hiervon.

3) Subeventualantrag 3

1. Verwendung von Pemetrexednatrium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern, worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden soll und mit einem Folsäurebindeproteinbindemittel, und worin das Arzneimittel nach der Verabreichung des Vitamin B12 oder eines pharmazeutischen Derivats hiervon verabreicht werden soll und das Arzneimittel nach dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist, und wobei das Folsäurebindeproteinbindemittel ausgewählt ist aus Folsäure, (6R)-5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure und (6R)-5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder einem physiologisch annehmbaren Salz oder Ester hiervon.

4) Subeventualantrag 4

1. Verwendung von Pemetrexednatrium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern, worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden soll und mit einem Folsäurebindeproteinbindemittel, und worin das Arzneimittel nach einer Vorbehandlung mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon gefolgt von dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, und worin das Arzneimittel nach dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin,

Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist, und wobei das Folsäurebindeproteinbindemittel ausgewählt ist aus Folsäure, (6R)-5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure und (6R)-5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder einem physiologisch annehmbaren Salz oder Ester hiervon.

5) Subeventualantrag 5

1. Verwendung von Pemetrexednatrium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern, worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden soll und mit einem Folsäurebindeproteinbindemittel, und worin das Arzneimittel nach einer Vorbehandlung mit dem Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon gefolgt von dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, und worin das Arzneimittel nach dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azido-cobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist, und wobei das Folsäurebindeproteinbindemittel ausgewählt ist aus Folsäure, (6R)-5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure und (6R)-5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder einem physiologisch annehmbaren Salz oder Ester hiervon, und wobei das Vitamin B12 oder das pharmazeutische Derivat hiervon in einer Menge von 500 µg bis 1500 µg verabreicht werden soll.

6) Subeventualantrag 6

1. Verwendung von Pemetrexednatrium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern, worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden soll und mit einem Folsäurebindeproteinbindemittel, und worin das Arzneimittel nach einer Vorbehandlung mit dem Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon gefolgt von dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, und worin das Arzneimittel nach dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azido-cobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist, und wobei das Folsäurebindeproteinbindemittel ausgewählt ist aus Folsäure, (6R)-5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure und (6R)-5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder einem physiologisch annehmbaren Salz oder Ester hiervon, und wobei das Vitamin B12 oder das pharmazeutische

Derivat hiervon als eine intramuskuläre Injektion mit 500 µg bis 1 500 µg verabreicht werden soll.

7) Subeventualantrag 7

1. Verwendung von Pemetrexednatrium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern, worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden soll und mit einem Folsäurebindeproteinbindemittel, und worin das Arzneimittel nach einer Vorbehandlung mit dem Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon gefolgt von dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, und worin das Arzneimittel nach dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, und wobei die Verabreichung des Vitamin B12 oder eines pharmazeutischen Derivats hiervon alle 6 bis 12 Wochen wiederholt werden soll, und wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalamin-perchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist, und das Folsäurebindeproteinbindemittel ausgewählt ist aus Folsäure, (6R)-5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure und (6R)-5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder einem physiologisch annehmbaren Salz oder Ester hiervon, und wobei das Vitamin B12 oder das pharmazeutische Derivat hiervon als eine intramuskuläre Injektion mit 500 µg bis 1500 µg verabreicht werden soll.

8) Subeventualantrag 8

1. Verwendung von Pemetrexednatrium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern, worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden soll und mit einem Folsäurebindeproteinbindemittel, und worin das Arzneimittel nach einer Vorbehandlung mit dem Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon gefolgt von dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, und worin das Arzneimittel nach dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalamin-perchlorat, Azido-cobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist, und wobei das Folsäurebindeproteinbindemittel ausgewählt ist aus Folsäure, (6R)-5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure und (6R)-5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder einem physiologisch annehmbaren Salz oder Ester hiervon, und wobei das Vitamin B12 oder das pharmazeutische Derivat hiervon als eine intramuskuläre Injektion mit etwa 1000 µg verabreicht werden soll.

9) Subeventualantrag 9

1. Verwendung von Pemetrexeddinatrium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern, worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden soll und mit einem Folsäurebindeproteinbindemittel, und worin das Arzneimittel nach einer Vorbehandlung mit dem Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon gefolgt von dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, und worin das Arzneimittel nach dem Folsäurebindeproteinbindemittel verabreicht werden soll, und wobei die Verabreichung des Vitamin B12 oder eines pharmazeutischen Derivats hiervon alle 6 bis 12 Wochen wiederholt werden soll, und wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalamin-perchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist, und das Folsäurebindeproteinbindemittel ausgewählt ist aus Folsäure, (6R)-5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure und (6R)-5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder einem physiologisch annehmbaren Salz oder Ester hiervon, und wobei das Vitamin B12 oder das pharmazeutische Derivat hiervon als eine intramuskuläre Injektion mit etwa 1000µg verabreicht werden soll.»

7.

Am 12. Dezember 2018 erfolgte eine Stellungnahme der Beklagten zur Noveneingabe der Klägerin.

8.

Am 14. Dezember 2018 erfolgte die Stellungnahme der Klägerin zur Duplik mit dem ergänzten Rechtsbegehren, es seien auch die Eventualanträge der Beklagten abzuweisen.

9.

Am 24. Januar 2019 erfolgte eine Noveneingabe der Beklagten. Die Stellungnahme der Klägerin dazu erfolgte am 8. Februar 2019.

10.

Am 12. März 2019 erstattete Richter Roland Dux ein Fachrichtervotum.

11.

In der Folge wurden die Parteien auf den 17. Juni 2019 zur Hauptverhandlung vorgeladen.

12.

Die Stellungnahmen der Parteien zum Fachrichtervotum erfolgten mit Eingaben vom 12. April 2019 (Klägerin) bzw. vom 7. Mai 2019 (Beklagte).

13.

Die Hauptverhandlung fand am 17. Juni 2019 statt.

Prozessuales**14.**

Bei der Klägerin handelt es sich um eine schweizerische Aktiengesellschaft mit Sitz in der Schweiz. Die Beklagte ist ein amerikanisches Unternehmen mit Sitz in den USA. Es liegt somit ein internationaler Sachverhalt vor. Gestützt auf Art. 1 Abs. 2 IPRG i.V.m. Art. 22 Abs. 4 LugÜ sowie Art. 26 Abs. 1 lit. a PatGG ist die Zuständigkeit des Bundespatengerichts gegeben.

Gemäss Art. 110 Abs. 1 IPRG ist schweizerisches Recht anwendbar.

Materielles**15. Streitpatent**

Zur Diskussion steht der Schweizer Teil des europäischen Patents EP 1 313 508 B1, dessen Inhaberin die Beklagte ist. Das Streitpatent wurde am 15. Juni 2001 angemeldet unter Beanspruchung dreier US-Prioritäten vom 30. Juni 2000, vom 27. September 2000 und vom 18. April 2001. Die Patenterteilung erfolgte am 18. April 2007.

Das Streitpatent hat eine Zusammensetzung, die ein Antifolat und ein Methylmalonsäure senkendes Mittel enthält, zum Gegenstand.

16.

Das erteilte Streitpatent weist die unabhängigen Ansprüche 1 und 12 sowie die von Anspruch 1 abhängigen Ansprüche 2-11 und die von Anspruch 12 abhängigen Ansprüche 13 und 14 auf.

1. *Verwendung von Pemetrexednatrium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorstwachstums bei Säugern, worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden soll, wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin,*

Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist.

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

17. Ausländische Verfahren

Deutschland:

Das Bundespatentgericht hat in seinem Urteil vom 17. Juli 2018 in der Nichtigkeitsklage von Hexal AG, Strada AG und ratiopharm den deutschen Teil des europäischen Patentes EP 1 313 508 B1 aufgrund mangelnder erfinderischer Tätigkeit des Anspruchs 1 als auch der Hilfsanträge 1 bis 9 widerrufen. Das Gericht liess offen, ob Neuheit gegeben sei.

Niederlande:

Der Den Haager Gerichtshof hat in seinem Urteil vom 16. Januar 2019 die Nichtigkeitsklage von Sandoz abgewiesen und die Ansprüche des europäischen Patentes EP 1 313 508 B1 als neu und erfinderisch beurteilt.

USA:

Der US Court of Appeals for the Federal Circuit hat in seinem Urteil vom 12. Januar 2017 das entsprechende US 7,772,209 als neu und erfinderisch erachtet und hat die Nichtigkeitsklage von Teva abgewiesen.

Ebenso wurde im Inter Partes Review Verfahren vor dem Patent Trial and Appeal Board (PTAB) des USPTO das entsprechende US 7,772,209 als patentfähig erachtet.

Japan:

Sawai Pharmaceutical Co. leitete 2015 ein Nichtigkeitsverfahren gegen das Japanische Äquivalent des Streitpatentes ein, dem drei weitere Unternehmen beigetreten sind. Das JPO hielt das Patent aufrecht. Dieser Entscheid wurde vom Japan Intellectual Property High Court aufrechterhalten. Die Klägerin war nicht Verfahrensbeteiligte.

Einspruchsverfahren vor dem Europäischen Patentamt:

Das Streitpatent war Gegenstand eines Einspruchsverfahrens vor dem Europäischen Patentamt. In seiner Entscheidung am 18. November 2010 kam die Einspruchsabteilung zum Schluss, dass die erteilten Ansprüche neu und erfinderisch sind.

18. Technisches Gebiet

Das Streitpatent betrifft das Gebiet der Behandlung von Krebs. Antifolate wurden bereits früher zur Krebstherapie eingesetzt. Antifolate sind Analoga der Folsäure, welche über die Hemmung der entsprechenden Enzyme in die DNA-Synthese eingreifen, und dadurch die Zellteilung und somit das Zellwachstum der Krebszellen verhindern. Allerdings weisen Antifolate durch diese cytotoxischen Effekte bedingt schwerwiegende Nachteile auf.

Gemäss Streitpatent wurde *"überraschenderweise gefunden, dass bestimmte toxische Effekte, wie Mortalität und nicht-hämatologische Ereignisse, wie Hautausschläge und Müdigkeit, die durch Antifolate als Klasse verursacht werden, signifikant in Gegenwart eines Methylmalonsäure verringernenden Mittels reduziert werden können, wie Vitamin B12, ohne die therapeutische Wirksamkeit nachteilig zu beeinflussen"* [0005].

Die biochemischen Prozesse (siehe auch E. 21), in welche Folsäure beziehungsweise Vitamin B12 involviert sind, wurden von beiden Parteien breit diskutiert. Es ist unbestritten, dass diese verschiedenen Prozesse ineinander eingreifen und sich demzufolge gegenseitig beeinflussen.

Durch ihre Beteiligungen an diesen biochemischen Prozessen sind deshalb neben den reduzierten Folaten insbesondere die Substanzen Homocystein und Methylmalonsäure (MMA), welche als Marker fungieren, von Relevanz.

19. Fachmann

Die Klägerin betrachtet den Fachmann als Team aus Fachleuten, beinhaltend insbesondere einen medizinischen Chemiker oder einen Pharmakologen mit Spezialisierung auf dem Gebiet der Wirkmechanismen von Antifolaten mit langjähriger Berufserfahrung in der Erforschung von Antifolaten in der Behandlung von Krebs, sowie gegebenenfalls einen Mediziner mit Spezialisierung auf dem Gebiet der Onkologie mit langjähriger Erfahrung in der chemotherapeutischen Behandlung von Krebspatienten mit Antikrebswirkstoffen wie Antifolaten.

Die Beklagte argumentiert, dass der Fachmann nur ein medizinischer Onkologe sein könne, der Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten mit chemotherapeutischen Mitteln, einschliesslich Antifolaten, und im Umgang mit den Toxizitäten habe, die mit einer solchen Chemotherapie verbunden sind, und der über pharmakologische Kenntnisse verfüge. Alternativ dazu könne der Fachmann ein Forscher mit Erfahrung in der Verwendung von Antifolaten zur Behandlung von Krebs und einem Verständnis für die klinische Verwendung von Antifolaten bei Krebs sein.

Allein schon aus dem Umstand, dass es sich beim Streitpatent um eine spezifische chemische Verbindung handelt, welche zur Behandlung von Krebs eingesetzt wird, und dass die Behandlung von Toxizitäten ein relevanter Aspekt der Erfindung darstellt, muss der Fachmann ein Team sein, und zwar ein Team bestehend aus einem Chemiker, einem Pharmazeuten und einem Onkologen, welche Erfahrungen auf dem Gebiet der Behandlung von Krebs und mit den Wirkmechanismen von Antifolaten aufweisen.

20. Neuheit gegenüber dem Dokument «*Worzalla*»

Die Klägerin argumentiert, dass die Ansprüche 1-8 sowie 12-14 des Streitpatentes in Hinblick auf *Worzalla* nicht neu seien. In diesem Dokument sei der Einfluss von Folsäure auf die Toxizität und die Wirksamkeit (auf die Antitumoraktivität) des (als Dinatriumsalz verabreichten) Pemetrexed untersucht worden. Hierfür seien die Labormäuse mit einer Standardnahrung bzw. mit einer Folat-defizitären Nahrung gefüttert worden. Mit dieser Standardnahrung «Purina Chow #5001» sei nicht nur Folsäure, sondern auch Vitamin B12 verabreicht worden.

Die Beklagte sieht in *Worzalla* insbesondere keine Offenbarung von Vitamin B12. Zudem könne keines der Dokumente act. 1_13 oder act. 1_14

oder act. 1_15 die Argumente bezüglich der Verabreichung von Vitamin B12 stützen. Selbst wenn *Worzalla* Vitamin B12 offenbare, wäre zudem eine Verfütterung ohne Mengenkontrolle nicht eine «Verabreichung» im Sinne einer Kombinationstherapie.

Beurteilung der Neuheit gegenüber dem Dokument «*Worzalla*»:

Für die Beurteilung der Neuheit gegenüber *Worzalla* ist in erster Linie der Offenbarungsgehalt dieses Dokuments wesentlich. Es ist unbestritten, dass *Worzalla* keine direkte Offenbarung von Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat davon zeigt. Somit ist zu prüfen, ob in *Worzalla* eine implizite Offenbarung von Vitamin B12 vorliegt. Die Anforderungen für das Vorhandensein einer impliziten Offenbarung sind gemäss geltender Rechtsprechung des Europäischen Patentamtes hoch anzusetzen. Insbesondere muss der Fachmann den Gegenstand unmittelbar und eindeutig aus dem entsprechenden Dokument entnehmen können.¹

Worzalla offenbart «Purina Chow #5001». Die Produktinformationen mit dem Titel «Laboratory Rodent Diet 5001» erwähnen neben Folsäure auch Vitamin B12. Es kann der Klägerin jedoch auch unter Berücksichtigung der Information des Dokuments «LabDiet-Advanced Protocol» nicht gefolgt werden, dass in *Worzalla* das genannte «Purina Chow #5001» eindeutig Vitamin B12 (und Folsäure) enthält. Neben der Tatsache, dass weder die Bezeichnung «Purina Chow» und «Laboratory Rodent Diet» noch die Bezeichnungen der Nummern «#5001» und «5001» identisch sind, konnte auch nicht unmittelbar und schlüssig belegt werden, dass «Purina Chow #5001» und «Laboratory Rodent Diet 5001» (PMI oder LabDiet) dieselben Produkte darstellen, beziehungsweise dieselbe Zusammensetzung aufweisen.

Ebenso wenig sind die Verweise auf act. 1_16 und act. 1_17 überzeugend, dass jegliche Standard-Diätahrung für Nager zum Anmeldezeitpunkt unmittelbar und eindeutig Vitamin B12 enthalten hat.

Somit ist durch «Purina Chow #5001» in *Worzalla* keine implizite Offenbarung von Vitamin B12 oder Folsäure vorhanden.

Damit ist zumindest das Merkmal «*in Kombination mit Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat hiervon verabreicht*» des Anspruchs 1 beziehungsweise «*Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat hiervon*

¹ Vgl. T 95/97, T 51/10.

enthält» des Anspruchs 12 nicht in *Worzalla* offenbart, so dass die Ansprüche 1-8 und 12-14 neu gegenüber *Worzalla* sind.

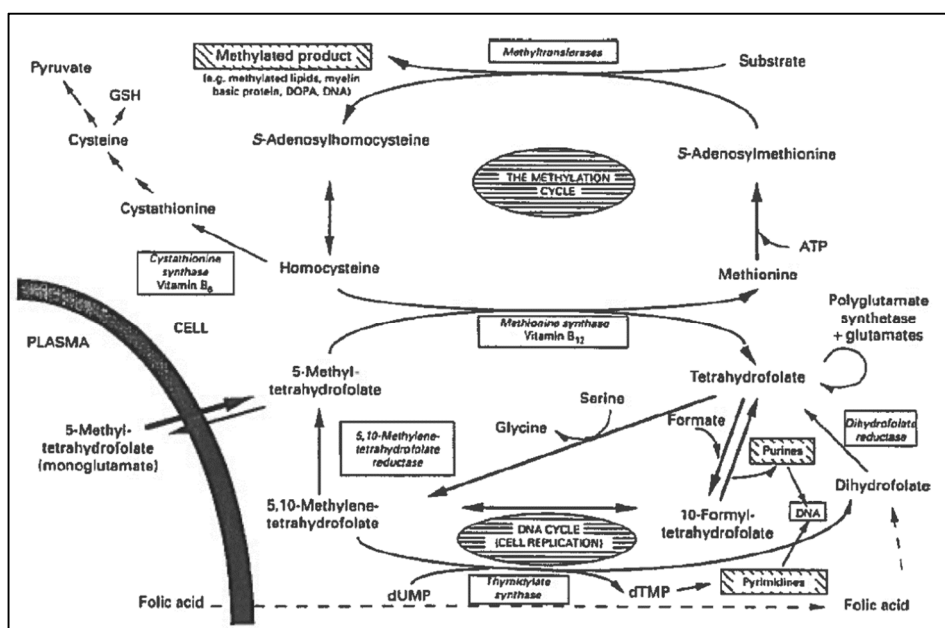
Aus diesem Grund kann auch die Frage, inwiefern *Worzalla* eine therapeutische Verwendung gegen Tumorwachstum offenbart, offenbleiben.

21. Erfinderische Tätigkeit

Die Klägerin argumentiert, dass sämtliche Ansprüche mangelnde erfinderische Tätigkeit gegenüber *Niyikiza et al.*, gegenüber «IBIS Guide to Drug-Herb and Drug-Nutrient Interactions» (im Weiteren als «*IBIS*» bezeichnet) und gegenüber «Antifolate Drugs in Cancer Therapy» (im Weiteren als «*Jackman*» bezeichnet) aufweisen würden. Zudem argumentiert die Klägerin in der Diskussion der Entscheidung des Europäischen Patentamtes, dass sämtliche Ansprüche nicht erfinderisch gegenüber «An Overview of Folate Metabolism» (im Weiteren als «*Calvert*» bezeichnet) seien.

Die Beklagte weist die Argumente der Klägerin zurück und bejaht das Vorliegen einer erfinderischen Tätigkeit für alle Ansprüche.

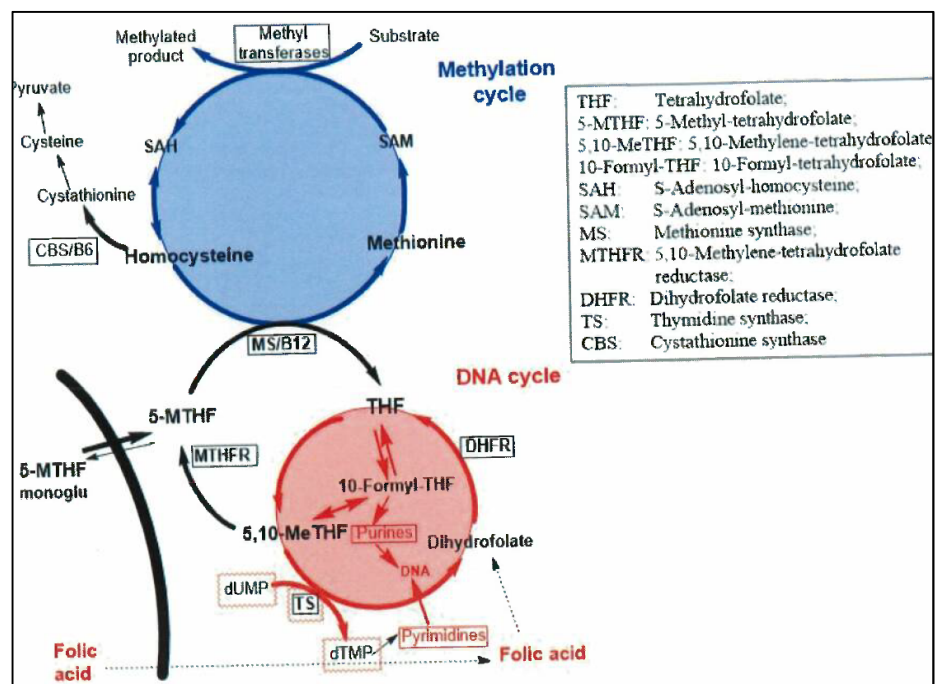
Für das Beurteilen der erfinderischen Tätigkeit sind die biochemischen Prozesse wesentlich, in die Folsäure und Vitamin B12 involviert sind. Sowohl die Klägerin als auch die Beklagte nehmen Bezug auf folgende Darstellung:



Es ist unbestritten, dass Pemetrexed ein Multi-Target-Antifolat (MTA) ist, welches gemäss Streitpatent [0002-0004] die Thymidylate Synthase (TS), Dihydrofolate Reductase (DHFR) und Glycinamide Ribonucleotide Formyltransferase (GARFT) inhibiert. TS und DHFR sind in der obigen Darstellung durch Rechtecke ganz unten in der Mitte bzw. am untern rechten Rand dargestellt. GARFT ist Teil des Purin Zyklus (oben nicht explizit dargestellt). Alle diese Enzyme sind für die Zellvermehrung wesentlich und Teil des «DNA Zyklus». Früher entwickelte Antifolate blockieren im Gegensatz zu Pemetrexed nicht alle, sondern nur vereinzelte Enzyme: Methotrexat ist ein DHFR-Inhibitor, während Lometrexol und LY309887 GARFT-Inhibitoren sind.

Unbestritten ist auch, dass Vitamin B12 notwendig ist, um die Aktivität des Vitamin B12-abhängigen Enzyms Methionin-Synthase aufrechtzuerhalten. Die Methionin-Synthase ist in der obigen Darstellung durch ein Rechteck in der Mitte dargestellt. Im «Methylierungszyklus» wird Homocystein und 5-Methyl-Tetrahydrofolat (5-MTHF) zu Methionin und Tetrahydrofolat (THF) umgesetzt. Es ist ebenso unbestritten, dass Vitamin B12 lediglich im Methylierungszyklus eine Rolle spielt. Vitamin B12 ist hierbei ein Co-Faktor, d.h. es wird bei der Reaktion nicht verbraucht.

Die Darstellung der Beklagten ist eine Darstellung basierend auf der act. 1_10, welche schematisch den Methylierungszyklus und den DNA-Zyklus farblich hervorhebt:



Es ist in beiden Darstellungen auch ersichtlich, dass diese zwei Zyklen nicht isoliert voneinander existieren, sondern über THF bzw. 5-MTHF miteinander verbunden sind. THF ist über den Methylierungszyklus aus 5-MTHF, über DHFR aus Dihydrofolat, welches seinerseits aus 5,10-MTHF über TS oder alternativ dazu aus Folsäure (aus der Zelle oder Plasma stammend) sowie aus 10-Formyl-THF gebildet werden kann, zugänglich. Weiterhin ist 5-MTHF aus 5,10-MTHF und aus 5-MTHF(Monoglutamat) erhältlich. Andererseits ist Vitamin B12 nicht direkt involviert im DNA-Zyklus, welchen Pemetrexed als Antifolat hemmt, mit dem Ziel, das Zellwachstum der Krebszellen zu verhindern.

Falls der Methylierungszyklus zum Erliegen kommen sollte, wird hierbei 5-MTHF nicht zu THF umgesetzt. Diese Situation wird als «Methylfalle» bezeichnet. In diesem Fall wird zudem Homocystein nicht zu Methionin umgesetzt, so dass der Homocystein-Spiegel erhöht wird.

Homocystein wird hierbei jedoch als unspezifischer Marker betrachtet, während Methylmalonsäure als spezifischer Marker für Vitamin B12 gilt.

Weil Antifolate nicht nur die Vermehrung von Krebszellen sondern auch der gesunden Zellen behindern, führen sie zu toxischen Nebeneffekten.

22. Erfinderische Tätigkeit gegenüber dem Dokument Niyikiza et al. («Niyikiza»)

Gemäss Klägerin beschreibe *Niyikiza* eine Studie, in der die durch Pemetrexed hervorgerufenen Nebenwirkungen in Phase-II-Patienten mit Tumoren des Dickdarms, der Brust und der Bauchspeicheldrüse untersucht würden. Durch die Untersuchung der Homocystein-Werte sei in *Niyikiza* ein Zusammenhang zwischen schwerer Pemetrexed-Toxizität und erhöhten Homocystein-Werten vor dem Beginn der Behandlung festgestellt worden. *Niyikiza* betreffe dasselbe technische Gebiet wie das Streitpatent.

Niyikiza unterscheide sich vom Streitpatent dadurch, dass eine zusätzliche Zugabe von Vitamin B12 nicht offenbart werde.

Die Klägerin macht geltend, es entspreche dem Fachwissen, dass ein erhöhter Homocystein-Wert durch einen Mangel an Folsäure und einen Mangel an Vitamin B12 hervorgerufen werde und führt als Beleg hierfür die Dokumente act. 1_20, act. 1_21 und act. 1_22 an.

Es entspreche zudem dem Fachwissen, dass Patienten, welche einen erhöhten Homocystein-Wert aufwiesen, eine Kombination von Folsäure und Vitamin B12 zur Senkung des Homocysteins verabreicht würde. Die Klägerin führt hierfür als Beweismittel act. 1_22, act. 1_23 und act. 1_24 an. Insbesondere sieht sie dies durch eine Empfehlung auf Seite 1278 in act. 1_20 als gegeben an.

Gemäss Klägerin würde ein Fachmann davon ausgehen, dass die in *Niyikiza* untersuchten Patienten mit erhöhten Homocystein-Werten entweder an einem Folsäuremangel oder an einem Mangel an B12 leiden würden. Demzufolge wäre der Fachmann ohne Notwendigkeit einer erfinderischen Tätigkeit immer veranlasst, Folsäure zusammen mit Vitamin B12 zu verabreichen. Es sei somit naheliegend, dass der Fachmann bei einem erhöhten Homocystein-Wert einem Patienten Folsäure zusammen mit Vitamin B12 verabreiche.

Die Beklagte widerspricht der Klägerin und führt an, dass *Niyikiza* zwar die Metaboliten Homocystein, Cystathionin und Methylmalonsäure in Bezug auf die Häufigkeit der resultierenden Toxizität statisch ausgewertet habe, jedoch über eine Korrelation des Vitamin B12 Markers Methylmalonsäure nicht berichte. Zudem würden die herangezogenen Dokumente act. 1_20, act. 1_21 und act. 1_22 Herzkreislauf und das Dokument act. 1_24 fetale Fehlbildungen und somit andere medizinische Bereiche (als dasjenige der Krebsbekämpfung) betreffen. Sie betont, dass die Klägerin ignoriere, dass bei kardiovaskulären Erkrankungen Homocystein als Ursache des Problems angesehen würden, während in der der Erfindung zugrundeliegenden Anwendung Homocystein als Marker ohne kausalen Zusammenhang betrachtet werde. Zudem ignoriere die Klägerin die Tatsache, dass Homocystein ein unspezifischer Marker für den Folsäurestatus und den Vitamin B12 und B6 Status sei, während Malonsäure der einzige spezifische Marker für Vitamin B12 sei. Zur von der Klägerin als Stütze angeführten Stelle in act. 1_20 führt sie aus, dass diese Empfehlung lediglich eine vage Zusammenfassung der Vitaminkombination sei, deren Zugabe sinnvoll erscheine, weil sie wahrscheinlich die volle Reaktionsfähigkeit auf Folsäure sichere.

Weiter bringt die Beklagte vor, dass *Niyikiza* nicht mehr offenbare, als dass der Homocysteinspiegel als Marker für Pemetrexed-Toxizität angesehen werden könne. Zudem sei der Homocysteinspiegel keine Ursache für die Toxizität (im Gegensatz zu kardiovaskulären Erkrankungen). Sie führt zudem an, dass *Niyikiza* das in act. 7_10 von derselben Forschergruppe veröffentlichte Ergebnis bestätige, nämlich dass eine Korrelation

zwischen dem Homocysteinspiegel vor Beginn der Behandlung und den unter der Pemetrexed-Behandlung auftretenden Toxizitäten bestehe, und dass in act. 7_10 offenbart werde, dass keine Korrelation zwischen Methylmalonsäure- oder Cystathionin-Spiegel und nachfolgend auftretenden Toxizitäten gefunden worden seien. Der Fachmann hätte gar von der Verabreichung von Vitamin B12 abgesehen, weil er besorgt gewesen wäre, dass sich dies negativ auf die Behandlung mit Pemetrexed auswirken würde.

Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit gegenüber Niyikiza et al. («Niyikiza»):

Die dem Streitpatent zugrunde liegende Aufgabe ist es, die toxischen Effekte von Pemetrexed zu reduzieren, ohne dass sich dies negativ auf die therapeutische Effizienz des Antifolates auswirkt [0005]. Das Streitpatent löst diese Aufgabe durch den Einsatz von Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat davon, alleine oder in Kombination mit Folsäure.

Niyikiza ist ein sehr kurzer Abstract:

609P	<p>MTA (LY231514): Relationship of vitamin metabolite profile, drug exposure, and other patient characteristics to toxicity</p> <p><i>C. Niyikiza, S. Baker, R. Johnson, J. Wedding, D. Seitz, R. Allen. Lilly Research Laboratories, Indiana, USA; Cancer Treatment and Research Center, Texas, USA; Univ of Colorado Health Sciences Center, Colorado, USA</i></p> <p>Introduction: MTA is a novel multitargeted antifolate with inhibitory activity against multiple enzymes. Phase III studies have shown activity in a variety of tumors. Historical data on other antifolates have suggested that a patient's nutritional status may play a role in the likelihood of experiencing severe toxicity. The purpose of this study was to assess the relationship of vitamin metabolites, drug exposure, and other prespecified baseline patient characteristics to toxicity following treatment with MTA.</p> <p>Methods: Homocysteine (Hcys), cystathionine and methylmalonic acid were measured in 199 phase II patients with tumors of the colon, breast, pancreas, and esophagus at baseline and once each cycle thereafter. Stepwise regression modeling, multivariate analysis of variance, and discriminant analysis were implemented to determine which predictors might correlate with severe toxicity after one course of MTA. Prognostic factors considered were age, gender, prior treatment, baseline albumin, liver enzymes, ANC, platelets, vitamin metabolites, and AUC.</p> <p>Results: Statistically significant predictors of Grade 4 neutropenia (n=21 pts) were albumin (p = 0.0006) and Hcys (p = 0.0012), while Grade 4 thrombocytopenia (n=8) was highly predicted by Hcys (p < 0.0001) and pre-treatment AST (p = 0.0012). Hcys \geq 10μM predicted Grade 4 neutropenia in cycle one 75% of the time. Grade 4 neutropenia was predicted by Hcys alone in 70% of cases. Hcys and albumin levels did not appear to change from baseline during treatment with MTA. While AUC was not found to be a predictor of toxicity, little variability was observed in AUC. Maximum values were still below AUC values related to hematologic toxicity in phase I studies.</p> <p>Conclusions: Toxicities resulting from treatment with MTA appear to be predictable from pretreatment homocysteine levels. Elevated baseline homocysteine levels (\geq 10μM) highly correlate with severe hematologic and nonhematologic toxicities following treatment with MTA. Homocysteine was found to be better than albumin at predicting toxicity. These results apply to the tumor types studied. Further studies are underway in patients with renal impairment or patients who received prior cisplatin.</p>
-------------	---

Niyikiza offenbart, dass ein Zusammenhang zwischen Pemetrexed-Toxizität und erhöhten Homocystein-Werten vor dem Beginn der Behandlung besteht. Unter dem Punkt «Methods» wird offenbart, dass Homocystein (Hcys), Cystathionin und Methylmalonsäure gemessen wurden. Es ist jedoch in der Tat so, dass sich *Niyikiza* über die Resultate bezüglich Methylmalonsäure ausschweigt. Es ist zudem unbestritten, dass *Niyikiza* kein Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat davon offenbart.

Das Dokument act. 7_10, welches in der Diskussion der Resultate von *Niyikiza* breit diskutiert wurde, zeigt, dass die Vitaminmetaboliten Homocystein, Cystathionin und Methylmalonsäure gemessen wurden und dass statistisch abgeklärt wurde, welche Prädikatoren (Kreatinin-Clearance, Albuminspiegel, Leberenzymspiegel und Vitaminmetaboliten) mit der Toxizität korrelierten könnten. Es wird eine starke Korrelation mit Homocystein offenbart. Des Weiteren wird die Korrelation mit Cystathionin besprochen. Schliesslich offenbart act. 7_10 “*No correlation between toxicity (CTC grades as defined above) and the remaining pre-specified predictors was seen.*”:

LY231514 (MTA): RELATIONSHIP OF VITAMIN METABOLITE PROFILE TO TOXICITY. *C. Niyikiza, J. Welling, D. Thornton, D. Seltz, and R. Allen. Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, and Univ of Colorado Health Science Center, Denver, CO.*

LY231514 (MTA) is a new generation multitargeted antifolate antimetabolite with inhibitory activity against thymidylate synthase, dihydrofolate reductase and glycinamide ribonucleotide formyl transferase. Of a total of 246 patients (pts) in phase II trials treated with MTA (600 mg/m² IV over 10 minutes once every 21 days) 118 pts also had vitamin metabolites measured. Because earlier studies with other antifolates had suggested that nutritional status may play a role in the likelihood that a patient will experience severe toxicity, levels of the vitamin metabolites homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid were measured at baseline and once each cycle thereafter. A multivariate statistical analysis of the data was conducted in order to determine which among a set of pre-specified predictors (creatinine clearance, albumin levels, liver enzyme levels, and vitamin metabolites) might correlate with toxicity. There was a strong correlation between baseline homocysteine levels and the development of the following toxicities at any time during the study: CTC Grade 4 neutropenia (57 pts, $p < 0.0001$), Grade 4 thrombocytopenia (13 pts, $p < 0.0001$), Grade 3 or 4 mucositis (8 pts, $p < 0.0003$), and Grade 3 or 4 diarrhea (8 pts, $p < 0.004$). Cystathionine levels did not correlate with hematologic toxicity or mucositis but were moderately correlated with fatigue ($p < 0.04$). Maximum cystathionine levels doubled from baseline during treatment with MTA. No correlation between toxicity (CTC Grades as defined above) and the remaining pre-specified predictors was seen. Toxicity was seen in all patients with homocysteine levels above a threshold concentration of 10 μ M. A correlation over time between homocysteine levels and CTC Grade 4 neutropenia and thrombocytopenia and CTC Grade 3 or 4 mucositis was also observed, but only in the first two cycles of treatment. Maximum homocysteine levels did not appear to change from baseline during treatment with MTA.

Die Beklagte kommt bei dieser Passage zum Schluss, dass act. 7_10 demzufolge offenbare, dass es bei Methylmalonsäure keine Korrelation zur Toxizität gebe, mit anderen Worten, dass Methylmalonsäure Teil der «verbleibenden Prädikatoren» ist.

Die Klägerin kommt demgegenüber zum Schluss, dass act. 7_10 – nachdem sie die Vitaminmetaboliten Homocystein, Cystathionin besprochen hat – keine Angabe über eine Korrelation bezüglich Methylmalonsäure (dem letzten der genannten Vitaminmetaboliten) gebe, mit anderen Worten, dass die «verbleibenden Prädikatoren» lediglich Kreatinin-Clearance, Albuminspiegel, Leberenzymspiegel (und damit nicht Methylmalonsäure) umfasse und vermutet, dass der Methylmalonsäure-Spiegel nicht in die statistische Analyse aufgenommen worden sei.

Diese Einschätzung der Klägerin überzeugt nicht. Methylmalonsäure ist aufgrund der Auflistung (4 Zeilen oberhalb der Definition der vorab festgelegten Prädikatoren) klar ein Vitaminmetabolit. Durch die Nennung des Terms «Vitaminmetabolit» in der in Klammern aufgelisteten *pre-specified predictors* ist somit Methylmalonsäure Teil der vorab festgelegten Prädikatoren. Wie erwähnt, offenbart act. 7_10 lediglich eine Korrelation von Homocystein und Cystathionin. Für die verbleibenden Prädikatoren wird gemäss act. 7_10 keine Korrelation beschrieben. Somit folgt klar, dass auch für den verbleibenden Prädikator Methylmalonsäure keine Korrelation offenbart wird.

Diese Einschätzung ist auch im Einklang mit der Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamtes. Des Weiteren ist anzumerken, dass es unwahrscheinlich ist, dass Methylmalonsäure als Vitaminmetabolit genannt ist, welcher gemessen wird, dann aber in einer wissenschaftlichen Arbeit dennoch nicht statistisch ausgewertet sein soll. Demzufolge zeigt act. 7_10 keine Korrelation von Toxizität und dem Methylmalonsäurespiegel.

Da act. 7_10 keine Korrelation zwischen Korrelation von Toxizität und dem Methylmalonsäurespiegel offenbart, besteht für den Fachmann auch kein Anlass, ein Methylmalonsäurespiegel senkendes Mittel, sprich Vitamin B12 zu verwenden und damit zu der im Streitpatent beschriebenen Lösung des Problems zu gelangen.

Somit sind sämtliche Ansprüche gegenüber *Niyikiza* als nächstliegendem Stand der Technik gegenüber act. 7_10 als erfinderisch zu betrachten.

Als Ergänzung hierzu soll zusätzlich auch noch die Frage betrachtet werden, ob der Fachmann einen erhöhten Homocysteinwert grundsätzlich auf einen Mangel an Folsäure und einen Mangel an Vitamin B12 zurückführen würde.

Es ist hierbei zu betonen, dass Homocystein als ein unspezifischer Marker betrachtet wird, während Methylmalonsäure als ein spezifischer Marker für Vitamin B12 gilt. Mit anderen Worten beweist ein erhöhter Homocystein-Spiegel nicht zwangsläufig einen tiefen Vitamin B12-Spiegel oder gar das Fehlen davon. Ein erhöhter Homocysteinspiegel kann auch durch andere Ursachen bedingt sein. Es konnte von der Klägerin trotz aller Versuche nicht überzeugend dargelegt werden, dass der Fachmann einen erhöhten Homocysteinspiegel zwangsläufig und «immer» mit Folsäure und Vitamin B12 behandeln würde. Somit würde der Fachmann einen erhöhten Homocysteinwert nicht zwangsläufig durch einen Mangel an Folsäure und einen Mangel an Vitamin B12 erklären.

Die von der Klägerin herangezogenen Dokumente betreffen Herzkreislauf bzw. fetale Fehlbildungen. Es ist schlüssig, dass die Wirkmechanismen im Gebiet des Herzkreislaufs und der fetalen Fehlbildung nicht zwangsläufig dieselben sind. Daraus folgt, dass der Fachmann Offenbarungen aus diesen Gebieten weniger gewichten würde, als er es für Offenbarungen aus der Krebstherapie tun würde.

Das Deutsche Bundespatentgericht kommt zum Schluss, *dass bei einer Pemetrexedgabe durch die Blockierung der drei Schlüsselenzyme Thymidylatsynthase (= TS), Dihydrofolatreduktase (= DHFR) und Glycinamidribonukleotidformyltransferase (= GARFT) im «DNA- Zyklus» nicht nur dieser Zyklus, sondern auch der «Methylierungszyklus» blockiert wird.* Dieser Schluss ist wesentlich für die Schlussfolgerung des Deutschen Bundespatentgerichts, dass keine erfinderische Tätigkeit vorliegt.

Diese Sichtweise des Deutschen Bundespatentgerichtes kann jedoch nicht geteilt werden. Bei einer Blockierung des DNA-Zyklus wird der Methylierungszyklus nämlich nicht blockiert. Wie aus der vorstehenden Abbildung ersichtlich ist, ist das für die Methylierungsreaktion benötigte 5-MTHF einerseits aus 5,10-MTHF, welches seinerseits direkt aus THF geliefert wird, andererseits aber auch aus dem Plasma als 5-MTHF (Monoglutamat) zugänglich. Somit sind nicht alle Quellen von 5-MTHF aus dem DNA-Zyklus stammend. Als Folge dessen ist keine Motivation des Fachmanns gegeben, Vitamin B12 zusätzlich zu Folsäure bei

einer Antifolatverabreichung in der Krebstherapie zu verabreichen und die Folsäureunterstützung von Pemetrexed ist nicht naheliegend.

Als wesentliche Punkte können zusammengefasst werden:

- *Niyikiza* offenbart kein Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat davon.
- Ein erhöhter Homocystein-Gehalt vor der Behandlung beweist nicht zweifelsfrei einen Vitamin B12-Mangel.
- Die mit Pemetrexed einhergehenden Toxizitäten sind durch einen hohen Homocysteinspiegel bedingt.
- Auch bei einer allfälligen Verabreichung von Folsäure bei der Behandlung mit Pemetrexed ist eine (zusätzliche) Verabreichung von Vitamin B12 nicht als gegeben zu betrachten.
- Im Wissen darum, dass Folsäure mit dem Antifolat konkurriert und damit die Wirksamkeit des Antifolats reduziert, ist es mehr als fraglich, ob der Fachmann Folsäure und vor allem damit kombiniert Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat davon verabreicht hätte.

Aufgrund der obigen Überlegungen sind die Angriffe der Klägerin nicht erfolgreich und sämtliche Ansprüche sind demzufolge gegenüber *Niyikiza* als nächstliegendem Stand der Technik als erfinderisch zu betrachten.

23. Erfinderische Tätigkeit gegenüber dem Dokument «IBIS Guide to Drug-Herb and Drug-Nutrient Interactions» («IBIS»)

Gemäss Klägerin offenbart *IBIS* die Supplementierung der Methotrexat-Behandlung mit Folsäure, um die Nebenwirkungen von Methotrexat zu verringern. Zudem empfehle *IBIS* weiter, ergänzend Vitamin B12 zu verabreichen, da dieses mit Folsäure zusammenwirke. Die Klägerin folgert deshalb, dass *IBIS* somit lehre, Vitamin B12 bei der Behandlung mit Methotrexat zuzusetzen. Der Gegenstand des Streitpatentes unterscheidet sich von der Offenbarung von *IBIS* lediglich dadurch, dass statt des Antifolats Methotrexat das Antifolat Pemetrexednatrium verwendet werde. Es sei somit die objektive technische Aufgabe des Patents, ein alternatives Antifolat zu verwenden. Pemetrexed habe unter anderem eine inhibierende Wirkung auf die Dihydrofolat-Reduktase, auf welches auch Methotrexat inhibierend wirke. Somit basiere die Wirkung des Antifolats Pemetrexednatrium auf dem gleichen Mechanismus wie diejenige des Antifolats Methotrexat. Zudem seien Pemetrexed und Methotrexat strukturell eng miteinander verwandt. Deshalb beruhten der Anspruch 1, und

analog zu den Ausführungen gegenüber *Niyikiza* auch die Ansprüche 2 bis 11 und 12 bis 14, nicht auf erfinderischer Tätigkeit.

Die Beklagte widerspricht der Klägerin und führt an, dass *IBIS* ein Leitfa-den zu Arzneimittel-Kräutern und Arzneimittel-Nährstoff-Wechsel-wirkungen sei und sich die von der Klägerin angeführten Passagen und Verweise ausschliesslich auf die Behandlung von rheumatoider Arthritis und nicht auf die chemotherapeutische Krebsbehandlung mit Methotrexat (geschweige denn andere Antifolate) beziehe. Es wird von der Beklagten bestritten, dass es sich um einen Stand der Technik handle, der der Öff-fentlichkeit zum Prioritätsdatum zugänglich gewesen sei, da der blosse Copyright-Vermerk nicht genüge, dies zu belegen. Die Beklagte führt des Weiteren aus, dass selbst wenn *IBIS* der Öffentlichkeit zugänglich gewe-sen wäre, der Fachmann diesen Stand der Technik nicht konsultiert hätte, weil er sich nicht auf das Gebiet der Krebsbehandlung beziehe. In Bezug auf die Behandlung von rheumatoider Arthritis sei nicht nur das therapeu-tische Ziel vollkommen unterschiedlich, sondern es sei auch bekannt ge-wesen, dass die Verabreichung von Methotrexat bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis eine völlig andere Wirkungsweise im Vergleich zur chemotherapeutischen Verwendung habe. Methotrexat werde über einen langen Zeitraum in niedrigen Dosen verabreicht, um eine langanhaltende immunsuppressive Wirkung zu erzielen. Im Gegensatz dazu würden bei der Behandlung von Krebs hohe Dosen über einen kurzen Zeitraum ver-abreicht, um die Zerstörung von sich schnell teilenden Tumorzellen zu maximieren und die toxischen Wirkungen aufgrund der Zerstörung von gesunden Zellen zu minimieren. Zudem offenbare *IBIS*, dass die anfäng-lichen Annahmen aufgegeben worden seien, in den Wirkungen von Me-thotrexat auf Folsäure die Ursache für seinen vermeintlichen Nutzen bei rheumatoider Arthritis wie bei chemotherapeutischen Verwendungen zu sehen. Es sei vielmehr festgestellt worden, dass die Hemmung der Dihydrofolatreduktase (DHFR) durch Methotrexat im Folatstoffwechsel, die für die Krebsbehandlung relevant gewesen sei, ausdrücklich nicht die entscheidende Wirkung bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis gewesen sei. Zudem habe Prof. Jackman in seiner Aussage Bedenken des Fachmanns hervorgehoben, welche der Fachmann bezüglich einer Kontraindikation von Folsäure mit Methotrexat gehabt hätte. Somit hätte der Fachmann in *IBIS* keinen Anreiz gefunden, eine Tumorbehandlung mit Methotrexat, geschweige denn mit Pemetrexed, in Kombination mit Folsäure oder Vitamin B12 durchzuführen. Ferner habe bei einer Tumor-behandlung die Wirksamkeit des Antifolates oberste Priorität.

Die Klägerin bestreitet den Einwand, dass act. 1_27 nicht zum Stand der Technik gehöre. Gemäss des Affidavits von Dr. M. Stargrove sei ab Oktober 1999 der dem *IBIS* entsprechende Inhalt auf CD erhältlich gewesen, somit der Öffentlichkeit zugänglich gemacht worden und sei damit zum Stand der Technik gehörend. Weiter bestreitet die Klägerin, dass die Verabreichung von Methotrexat in der Behandlung von rheumatoider Arthritis eine völlig andere Wirkung habe als in der Chemotherapie, denn die Wirkungsweise von Methotrexat sei sowohl in der Behandlung von rheumatoider Arthritis als auch in der Tumorbehandlung dieselbe.

Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit gegenüber dem Dokument «IBIS Guide to Drug-Herb and Drug-Nutrient Interactions» («IBIS»):

IBIS ist ein Leitfaden zu Arzneimittel-Kräutern und Arzneimittel-Nährstoff-Wechselwirkungen.

Als erstes ist für die Ermittlung der erfinderischen Tätigkeit zu klären, ob *IBIS* ein Dokument des Standes der Technik darstellt oder nicht.

Grundsätzlich ist es richtig, dass ein Copyright-Datum kein eindeutiger Beweis dafür darstellt, dass die Publikation auch wirklich an jenem Datum erfolgte, ist aber sicherlich ein Hinweis darauf. Die Beklagte hat die konkreten klägerischen Behauptungen zur öffentlichen Zugänglichkeit von act. 1_27 vor dem Prioritätstag denn auch nicht mehr bestritten.

Somit ist davon auszugehen, dass *IBIS* ein gültiger Stand der Technik darstellt.

IBIS offenbart Methotrexat, welches ein DHFR-Inhibitor ist. Pemetrexed ist zwar auch ein DHFR-Inhibitor, aber zusätzlich auch ein TS- und ein GARFT-Inhibitor. Es kann somit nicht gefolgert werden, dass Methotrexat und Pemetrexed dem gleichen Wirkmechanismus folgen und es demzufolge per se naheliegend ist, Methotrexat gegen Pemetrexed auszutauschen. Dies würde nämlich bedingen, dass die TS- und GARFT-Inhibition keinen Einfluss auf den Wirkmechanismus und die Wirksamkeit von Pemetrexed hätten.

Die von der Klägerin angeführten Passagen in *IBIS* beziehen sich auf die Behandlung von rheumatoider Arthritis. Das Argument der Beklagten, dass einerseits die Wirkmechanismen in der rheumatoiden Arthritis und der Krebsbehandlung unterschiedlich seien, und andererseits, dass die Verabreichung zwischen Behandlung von rheumatoider Arthritis und

Chemotherapie stark verschieden sei, ist aus den folgenden Gründen überzeugend.

Bereits die nachfolgende Passage auf S. 3 in IBIS unterstreicht, dass auch der Fachmann die Wirkmechanismen in der Behandlung von rheumatoider Arthritis und der Krebsbehandlung als nicht gleich betrachtet hat.

antirheumatic effect. Most researchers have found that folic acid levels were not related to parameters of disease activity and concluded that methotrexate does not exert its action in RA primarily by inhibiting dihydrofolate reductase.

Die Ansicht, dass die strukturelle Ähnlichkeit zwischen Methotrexat und Pemetrexed dafürgesprochen hätte, Pemetrexed als Alternative zu Methotrexat zu sehen, kann nicht geteilt werden, weil es gerichtsnotorisch sehr schwierig ist, eine pharmazeutische Wirkung allein aufgrund einer chemischen Formel vorauszusagen. Wenn zudem bekannt ist, dass Methotrexat und Pemetrexed auch noch unterschiedliche Wirkmechanismen haben, ist dies noch weniger zu erwarten.

Die nachfolgende Passage auf S. 2 in IBIS, welche Bedenken in Bezug auf Nährstoffe während einer Chemotherapie äussert, spricht eine klare Warnung aus, bei der Verabreichung von Folsäure vorsichtig zu sein, da die Verabreichung von Folsäure der Wirksamkeit von Methotrexat entgegenläuft. Der letzte Satz in dieser Passage ist ebenfalls ein Hinweis dafür, dass Aussagen über Methotrexat nicht auf andere Antifolate übertragen werden können.

• nutritional concerns with chemotherapy: Since methotrexate's interference with folic acid metabolism is intentional, individuals prescribed this drug for cancer treatment should limit their supplementation of folic acid to a maximum of 400 mcg per day. Consultation with your prescribing physician or other qualified healthcare provider is important because use of folic acid at higher levels might work contrary to the drug's therapeutic intention. However, this caution against folate supplementation does not extend to individuals taking chemotherapeutic agents other than methotrexate.

Somit hätte der Fachmann ausgehend von IBIS das Antifolat Methotrexat nicht gegen Pemetrexed ausgetauscht, und er hätte schon gar nicht Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat davon zur Unterstützung von Pemetrexed in der Krebstherapie eingesetzt.

Damit sind sämtliche Ansprüche erfinderisch gegenüber *IBIS* als nächstliegendem Stand der Technik.

24. Erfinderische Tätigkeit gegenüber dem Dokument «Antifolate Drugs in Cancer Therapy» («*Jackman*»)

Gemäss Klägerin stelle *Jackman* eine starke Verknüpfung zwischen der Antifolat-Therapie und der Unterstützung der Therapie mit Vitaminen, insbesondere Vitamin B12, her. Im Kapitel zu den Antifolaten «Lometrexol» und «LY309887» werde vorgeschlagen, menschlichen Krebspatienten Folsäure zu verabreichen, um die Toxizität der Antifolate zu reduzieren. Zudem werde ausgeführt, dass der Status von Vitamin B12 den Schweregrad der Toxizität, die während der Chemotherapie beobachtet werde, signifikant beeinflussen könne. *Jackman* lehre demzufolge, die Zugabe von Folsäure in der Antifolat-basierten Krebstherapie u.a. mit Vitamin B12 zu unterstützen, um die Nebenwirkungen zu minimieren. Gemäss Klägerin unterscheide sich der Gegenstand des Streitpatentes von der Offenbarung von *Jackman* lediglich dadurch, dass statt dem Antifolat «Lometrexol» bzw. «LY309887» das Antifolat Pemetrexednatrium verwendet werde. Es sei somit die objektive technische Aufgabe des Streitpatents, ein alternatives Antifolat zu verwenden. Lometrexol sei strukturell dem Antifolat Pemetrexed sehr ähnlich und basiere auf dem gleichen Wirkmechanismus, namentlich der Inhibition der Dihydrofolat-Reduktase und der Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase. Auch LY309887 habe eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit Pemetrexed und sei ein Inhibitor der Glycinamid-Ribonukleotid-Formyltransferase.

Somit wäre es in Anbetracht der strukturellen Ähnlichkeit und des gleichen Wirkmechanismus für den Fachmann naheliegend gewesen, statt Lometrexol bzw. LY309887 das jüngere und dem Fachmann z.B. aus der act. 1_19 geläufige Pemetrexed als alternatives Antifolat zu verwenden. Deshalb beruhten der Anspruch 1, und analog zu den Ausführungen gegenüber *Niyikiza* auch die Ansprüche 2 bis 11 und 12 bis 14 nicht auf erfinderischer Tätigkeit.

Die Beklagte widerspricht der Klägerin und führt an, dass die Klägerin auf zwei Kapitel (Kapitel 8 und Kapitel 12) in *Jackman* verweise, sich jedoch nur auf das Kapitel beziehe, das nicht mit dem Antifolat Pemetrexed in Verbindung stehe. Kapitel 12, welches Lometrexol bzw. LY309887 betreffe, enthalte keinen Anreiz für die Verwendung einer Kombinationstherapie von Pemetrexed mit Vitamin B12. Im Gegenteil würde der Fachmann aus dem Kapitel 8 ableiten, dass Pemetrexed ein wirksames Antifolat sei, dessen Toxizitäten kontrollierbar und tolerierbar seien, und der Fachmann würde den Anreiz bekommen, auftretenden Toxizitäten durch eine Reduktion der Dosierung entgegenzuwirken, was auch in den in *Jackman* be-

schriebenen Phase II-Studien erfolgt sei. Es werde somit keine Co-Therapie vorgeschlagen.

Die Beklagte führt an, dass die in Abschnitt 2.6 beschriebenen Mausstudien aufgrund der Unterschiede in systemische Thymidin- und Folatspiegel gegenüber dem Menschen problematisch seien und deshalb wenig oder gar keinen prognostischen Wert hätten.

Es sei bedenklich, dass in der Vorbehandlung mit Folsäure massiv erhöhte Pemetrexeddosen verabreicht werden müssten, um den gleichen Antitumor Effekt zu erzielen – sogar in den hochsensibilisierten Tumorzellen. Höhere Pemetrexeddosen würden sich jedoch negativ auf die Nieren auswirken («Nierentoxizität»). Eine Vorbehandlung mit Folsäure würde die Nieren vor der Toxizität von Pemetrexed nicht schützen, stattdessen würde sich durch die längere Verweilzeit des Pemetrexed die Nierenfunktion wahrscheinlich verschlechtern und zu einer Verschlechterung der beobachteten Toxizitäten führen.

Dass der Fachmann die Informationen in Kapitel 12 als relevant für eine Behandlung mit Pemetrexed betrachten würde – zum Beispiel aufgrund der angeblichen strukturellen Ähnlichkeit von Lometrexol und Pemetrexed – sei irreführend und falsch. Der Fachmann würde gemäss Beklagter von vornherein dem Kapitel über Pemetrexed für das Thema einer Behandlung mit Pemetrexed mehr Relevanz zuschreiben, zumal er explizit aus Kapitel 8 entnehmen könnte, dass sich die metabolischen Wirkungen von Pemetrexed von denen von LY309887 unterscheiden würden.

Die Klägerin widerspricht dem Argument der Beklagten, dass Folsäure die Wirksamkeit von Pemetrexed beeinträchtigt und sei keineswegs kontraindiziert. Zudem argumentiert sie, dass der Fachmann aus dem Abschnitt 2 des Kapitels 8 der act. 1_28 entnehmen würde, dass in einer Mausstudie die Toxizität von Pemetrexed in der Gruppe mit der Folsäurearmen Nahrung signifikant stärker ausgeprägt sei, als bei den Mäusen, denen ausreichend Folsäure verabreicht worden sei, so dass daraus gefolgert werden könne, dass die Verabreichung von Folsäure die Toxizität/Nebenwirkungen von Pemetrexed reduziere, ohne dabei dessen Wirksamkeit negativ zu beeinflussen. Sie widerspricht zudem dem Argument, dass der Fachmann die Dosierung von Pemetrexed reduziert hätte, um die Toxizität zu reduzieren, weil dies offensichtlich eine verringerte Antitumorwirkung zur Folge gehabt hätte. Er hätte vielmehr die eindeutig in *Jackman* empfohlene Kombinationstherapie von Pemetrexed und Folsäure

re weiterverfolgt, als eine verringerte Wirksamkeit des Antifolats in Kauf zu nehmen, da die Verabreichung von Folsäure die Toxizität reduziert und gleichzeitig die Antitumorwirkung sogar leicht verbessert hätte. Dass sich die Resultate der Mausstudien auch auf den Menschen übertragen lassen, sieht die Klägerin durch den Bezug im Streitpatent [0034] bis [0043], durch act. 7_21 der Beklagten sowie durch act. 22_41 und act. 22_33 gestützt.

Aufgrund des biochemischen Fachwissens sei dem Fachmann klar, dass für die Reduktion der Toxizität funktionelle Folsäure in der Zelle vorhanden sein müsse, d.h. Folsäure in Form von THF, und nicht etwa in Form von 5-MTHF (wie in der sogenannten «Methyl-Falle»).

Die Beklagte diskutiert im Detail die Figur 2 von *Worzalla*, welche identisch sei mit Figur 4 in *Jackman*, um zu zeigen, dass die Abnahme der Toxizität bei einer Verabreichung von Pemetrexed mit Folsäure nur auf Kosten der Wirksamkeit erzielt würde und die Verabreichung viel höherer Dosierungen erfordern würde, was wiederum ein erhöhtes Risiko darstellen würde, dass andere Nebenwirkungen auftreten würden, die durch Folsäure nicht reduziert oder neutralisiert werden könnten, wie z.B. Nierenschäden. Da jedoch eine 100%-ige Tumorchemmung ohne Folsäure bereits bei deutlich niedrigeren Dosen und somit ohne Letalität erreicht würde, könnte der Fachmann einen Dosisbereich ohne Letalität und mit maximal hemmender Wirkung verwenden.

Die Klägerin widerspricht dieser neuen Argumentationslinie der Beklagten, indem sie ausführt, dass die Abbildung 2 aus *Worzalla* (bzw. die entsprechende Abbildung 4 aus *Jackman*) nichts anderes zeige, als dass eine Folsäuresupplementierung eine Dosiserhöhung von Pemetrexed auf mehr als 30 mg/kg erlaube, ohne dass diese Dosis für die Versuchstiere letal gewesen sei. Zudem zeige Abbildung 2, dass bei besagter Dosis eine Tumorchemmung von 100 % erreicht würde. Ohne Folsäuresupplementierung wäre besagte Dosis von 30 mg/kg hingegen tödlich (was durch die vertikale Linie bei besagter Dosis angezeigt werde, die sich bis zu einem Wert von 100 % Letalität hinauf erstrecke).

Insbesondere argumentiert die Klägerin wiederholt, dass *Jackman* lehre, dass die Toxizität von Pemetrexed bei einer Abgabe zusammen mit Folsäure reduziert würde, und zwar ohne, dass die Antitumorwirkung beeinträchtigt würde. *Jackman* lehre unmissverständlich, dass dank der Folsäureverabreichung nicht nur eine höhere Pemetrexeddosis verabreicht, sondern gleichzeitig eine Reduktion der Nebenwirkungen erzielt werden

könne. Sie sieht einen Hinweis auf diese Auslegung im Absatz [0039] des Streitpatents, wo lediglich das Resultat wiedergegeben sei, dass bei einer Dosis ab 30 mg/kg unter Folsäuresupplementierung auch eine Tumorsuppression zu 100% erzielt würde.

Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit gegenüber «Antifolate Drugs in Cancer Therapy» («Jackman»):

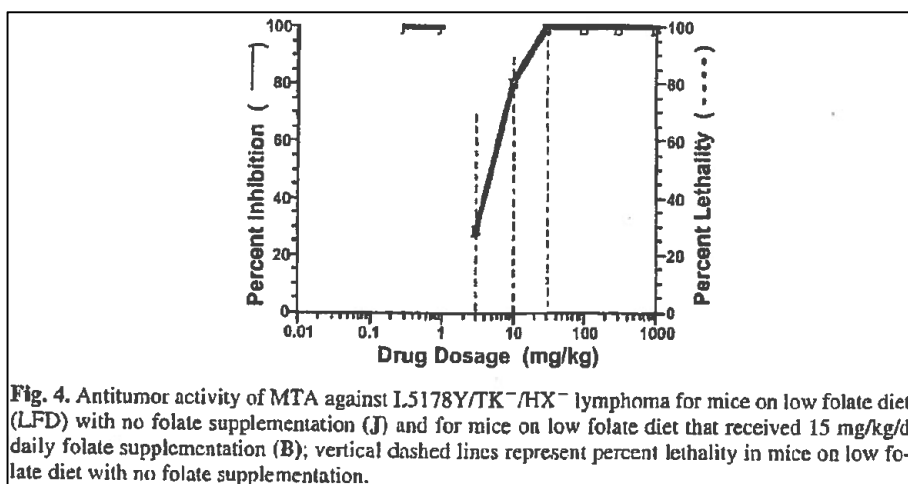
Jackman ist eine Monografie zu Antifolaten in der Krebstherapie. Das Kapitel 8 befasst sich mit Studien zum MTA Antifolat LY231514 (=Pemetrexed), während sich das Kapitel 12 mit Studien zu den GARFT-Inhibitoren Lometrexol und LY309887 befasst.

Kapitel 8 enthält in Kapitel 2.6 auf Seite 191 die folgende Passage:

"However, if daily folic acid supplementation (15 mg/d/mouse, po) was given in conjunction with MTA, excellent antitumor dose-response (10 mg/kg to 1000 mg/kg, with antitumor activity ranging from 80 to 100 %) and no lethality was observed. (...) These data suggest that folate supplementation not only modulates the toxicity but also slightly enhances the antitumor response of MTA."

Aus dieser Passage kann in der Tat gefolgert werden, dass hier empfohlen wird, Folsäure mit Pemetrexed kombiniert zu verabreichen.

Unmittelbar anschliessend findet sich auf Seite 192 die Figur 4:



Es wird hier gezeigt, dass die volle Inhibierung (=Antitumorwirkung) bereits bei geringerer Dosis (Daten oben links) von Pemetrexed ohne Folsäure erreicht wird und dass bei Folsäureverabreichung diese vollständige Inhibierung erst bei einer stark erhöhten Pemetrexed-Dosis erreicht

wird, bei welcher in einer Verabreichung ohne Folsäure bereits hohe Letalität beobachtet werden kann. Mit anderen Worten zeigt Figur 4 nicht eine Erhöhung der Antitumorwirkung durch Folsäure, wie dies in der ersten Passage erwähnt wird (*«slightly enhances the antitumor response»*), sondern im Gegenteil eine Reduktion.

Wie der Fachmann mit dieser Situation von sich widersprechenden Empfehlungen umgegangen wäre und welcher er gefolgt wäre, ist schwierig zu beurteilen. Er hätte sich aber sicher nicht ohne Zweifel für eine unterstützende Verabreichung von Folsäure entschieden. Selbst, wenn er sich dennoch für die Verabreichung von Folsäure entschieden hätte, wäre er sicherlich vorsichtig gewesen und hätte weiterhin Bedenken gehabt.

Es ist ebenso klar, dass der Fachmann andererseits auch in den zwei Dokumenten, welche Phase I-Studien betreffen, bestätigt sähe, dass die Folsäurezugabe höhere Dosierungen von Pemetrexed bedingen würde, würde aber auch diesen entnehmen, dass die Folsäurezugabe die Toxizität von Pemetrexed vermindern würde.

Aufgrund der Figur 4 ist das Argument der Beklagten schlüssig, dass der Fachmann keine Motivation hätte, dem Patienten Folsäure zuzuführen und damit zur Erreichung einer 100%-igen Inhibierung gezwungen wäre, die Pemetrexed-Dosis massiv zu erhöhen, wenn er die 100%-ige Inhibierung bereits bei signifikant tieferer Dosis aber ohne Folsäure erreicht hätte. Diese Ansicht ist im Einklang mit der Entscheidung des Den Haager Gerichtshofs.

Unbestritten bleibt jedoch, dass Kapitel 8 keinen Hinweis auf Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat davon enthält.

Unabhängig davon, ob für eine Behandlung von Krebs der Fachmann Folsäure mit Pemetrexed verabreichen würde oder nicht, bleibt zu ermitteln, ob er für die Lösung der dem Patent zugrundeliegenden Aufgabe Vitamin B12 (und zwar mit oder ohne Folsäure) verabreicht hätte.

Die dem Streitpatent zugrundeliegende Aufgabe ist es, die toxischen Effekte von Pemetrexed zu reduzieren, ohne dass sich dies negativ auf die therapeutische Effizienz des Antifolates auswirkt [0005]. Das Streitpatent löst diese Aufgabe durch den Einsatz von Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat davon, alleine oder in Kombination mit Folsäure.

Wie oben dargelegt, enthält das Kapitel 8 keinen Hinweis auf Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat davon.

Kapitel 12 von *Jackman* hingegen enthält auf S. 270 einen Hinweis auf Vitamin B12:

be unexpected. Furthermore, dietary supplementation with folic acid may “normalize” the dose response for achieving antitumor activity and reduce toxicity to normal tissues by restoring folate pools in tissues having low folate requirements, without meeting the high folate demands of rapidly dividing tumor cells.
 The biochemical pathways that utilize folate cofactors also require adequate amounts of vitamins B₁₂ and B₆. Thus, the status of all three vitamins in patients may significantly influence the severity of toxicity observed during chemotherapy. R. Allen and his col-

Es ist zu betonen, dass sich diese Passage aus Kapitel 12 auf andere Antifolate bezieht, die im Gegensatz zu Pemetrexed keine Multi-Target-Antifolate sind, und dass diese Passage aufgrund des Wortlauts («may») eher als eine nicht abgesicherte Empfehlung aufzufassen ist.

Die Ansprüche 1-11 des Streitpatents richten sich auf «Säuger», was auch Mäuse einschliesst. Somit ist Stand der Technik, der Mäuse und nicht Menschen betrifft, nicht per se als nicht relevant zu betrachten, sondern der Fachmann würde ihn trotz der Unterschiede berücksichtigen und die Relevanz in einem weiteren Schritt näher prüfen.

Die Tatsache, dass die Kapitel 8 und 12 in derselben Monografie vorhanden sind, lässt nicht die Schlussfolgerung zu, dass der Fachmann deren Offenbarungen zwangsläufig kombiniert hätte. Die Kapitel sind von unterschiedlichen Autoren geschrieben und daher eigenständige Werke. Sie befassen sich zwar beide mit Antifolaten, aber Lometrexol und LY309887 sind GARFT-Inhibitoren, während Pemetrexed neben GARFT auch noch TS und DHFR inhibiert und somit ein Multi-Target-Antifolat ist.

Dass die strukturellen Ähnlichkeiten von Lometrexol (und LY309887, zu welchem im Übrigen noch keine Angaben zur Struktur gemacht wurden) zu Pemetrexednatrium Anlass zur Kombination der Offenbarungen der beiden Kapitel gegeben hätte, ist allein dadurch schon nicht als gesichert zu betrachten, weil es, wie bereits in E. 23 in der Diskussion von *IB/S* erwähnt, sehr schwierig ist, eine pharmazeutische Wirkung allein aufgrund einer chemischen Formel vorauszusagen. Wenn zudem bekannt ist, dass Lometrexol und Pemetrexed auch noch unterschiedliche Wirkmechanismen haben, ist dies noch weniger zu erwarten.

Der Fachmann erhält demzufolge keine Motivation die Offenbarung von Kapitel 8 mit derjenigen des Kapitels 12 von *Jackman* zu kombinieren.

Selbst wenn der Fachmann weiss, dass Vitamin B12 im Methylierungszyklus für die Umwandlung von 5-Methyl-Tetrahydrofolat (5-MTHF) zu Tetrahydrofolat (THF) benötigt wird und dass Tetrahydrofolat (THF) eine wichtige Rolle im DNA-Zyklus einnimmt, so dass die zwei genannten Zyklen miteinander über Tetrahydrofolat verbunden sind, weiss er aber auch, dass Vitamin B12 ein Co-Faktor ist, und somit vorhandenes Vitamin B12 nicht verbraucht wird. Unter Anwesenheit von Vitamin B12 wird somit der Methylierungszyklus nicht vollständig blockiert sein.

Deshalb wird der Fachmann auch aus seinem Fachwissen heraus sich keineswegs dazu bewegt sehen, die Lehre aus Kapitels 8 von *Jackman* dahingehend zu ergänzen, dass er eine Verabreichung von Pemetrexednatrium mit Vitamin B12 kombinieren würde.

Demzufolge weisen die vorliegenden Ansprüche 1-14 erfinderische Tätigkeit gegenüber *Jackman* auf.

25. Erfinderische Tätigkeit gegenüber dem Dokument «An Overview of Folate Metabolism» («Calvert»)

Die Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamtes hat das Streitpatent ausgehend von *Calvert* als nächstliegendem Stand der Technik aufrechterhalten. Als Folge dessen argumentiert die Klägerin, dass jedoch auch keine erfinderische Tätigkeit erkannt werden könne, wenn von *Calvert* ausgegangen würde. *Calvert* offenbare eine starke Korrelation zwischen dem Homocysteinspiegel im Blut eines Patienten und der Entwicklung von bestimmten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Pemetrexednatrium. Die hierbei angezeigte Referenz «17» sei die D9 des Einspruchs, welche die weitere Information enthalte, dass gemäss Einspruchsabteilung angeblich keine Korrelation zwischen den Pemetrexed-Nebenwirkungen und den Methylmalonsäurewerten gesehen worden sei und den Fachmann von der Supplementierung mit Vitamin B12 wegführen würde. Stattdessen würde der Fachmann ausschliesslich mit Folsäure supplementieren.

Dass dem nicht so sei und es zum Prioritätszeitpunkt und auch nach wie vor üblich gewesen sei, einen erhöhten Homocysteinwert durch Zugabe von Folsäure und Vitamin B12 zu senken, versucht die Klägerin mit mehreren Dokumenten zu belegen. Der Stand der Technik rege zudem ausdrücklich an, Folsäure immer gemeinsam mit Vitamin B12 zu verabreichen, zumal ein Folsäuremangel einen Vitamin B12-Mangel auch zu maskieren vermöge. Umgekehrt würde der Fachmann im Falle eines Vi-

tamin B12-Mangels nicht nur Vitamin B12 verabreichen, sondern auch Folsäure, um nämlich sicherzustellen, dass die Homocysteinwerte vollständig gesenkt würden. Ob der Methylmalonsäurespiegel bei einem Patienten erhöht sei, spiele deshalb keine Rolle, da es immer auf eine Kombination von Folsäure und Vitamin B12 hinauslaufe. Demzufolge seien in *Niyikiza et al.* auch keine Methylmalonsäurewerte angegeben, sondern es sei ausschliesslich der Homocysteinspiegel als relevant angesehen worden. Ein Fachmann hätte bei dieser Ausgangslage in jedem Fall Anlass gehabt, den Homocysteinspiegel durch Verabreichung von Vitamin B12 und Folsäure zu senken. Die Einspruchsabteilung sei aufgrund eines einzigen Abstracts (D9), welche diese Korrelation nicht erkannt habe, zum Schluss gelangt, dass erfinderische Tätigkeit vorliege (RZ 188). Diese angebliche Nicht-Korrelation von Pemetrexed-Nebenwirkungen und Methylmalonsäurewerten der D9 hätte sich als unkorrekt erwiesen, was derselbe Autor von D9 in einem (später verfassten) Artikels bestätigte.

Des Weiteren seien die Ansprüche analog auch nicht erfinderisch ausgehend von *Calvert* in Kombination mit dem allgemeinen Fachwissen.

Die Beklagte macht geltend, dass die Einspruchsabteilung die Rechtsbeständigkeit des Streitpatents in rechtlich verbindlicher Weise bestätigt habe; die Lehre des Streitpatents sei neu und die Kombinationstherapie mit Vitamin B12 werde nicht nahegelegt. Die Beklagte bemängelt, dass die Klägerin nicht auf die D9 eingegangen sei und sich vielmehr auf eine andere Veröffentlichung derselben Autoren stütze, d.h. act. 1_19. Die Klägerin stütze ihre Behauptung nicht auf Tatsachen, sondern bestreite lediglich, dass zwischen den durch Pemetrexed verursachten Toxizitätswirkungen und den beobachteten MMA-Spiegeln kein Zusammenhang bestehe.

Die Klägerin greife mit act. 1_32 auf einen nachveröffentlichten Artikel zurück, indem sie geltend zu machen versuche, dass mangelnde erfinderische Tätigkeit auf der Grundlage von Folgerungen aus einem nachveröffentlichten Dokument und der Tatsache etabliert werden könnten, dass darin auf der Grundlage von Informationen, die zum Prioritätszeitpunkt nicht öffentlich bekannt gewesen seien, eine klinische Hypothese formuliert worden sei. Diese zeige, dass sich die Klägerin auf eine Ex-Post-Facto-Analyse stütze und das technische Problem in der Rückschau betrachte. Weiter macht die Beklagte geltend, dass die neue Erkenntnis der act. 1_32, dass der anhand der MMA-Konzentration gemessene Baseline Vitamin B12-Status ein Prädiktor für das Toxizitätsrisiko wäre, entscheidend für die Verabreichung von Vitamin B12 mit Pemetrexed gewesen

sei. Zudem seien diese vorläufigen Informationen jedoch zum Prioritätsdatum des Streitpatentes nur der Beklagten bekannt gewesen und es seien weitere Analysen nötig gewesen, um diese klinische Hypothese zu verifizieren.

Das Dokument D9 (act. 7_10) widerlege die unbegründete Behauptung der Klägerin und zeige, dass die MMA-Werte analysiert worden seien und keine Korrelation beobachtet worden sei.

Der Verweis auf *Niyikiza* et al. sei nicht relevant. *Niyikiza* komme zu der gleichen Schlussfolgerung wie act. 1_10, nämlich dass von den gemessenen Vitaminmetaboliten (Homocystein, Cystathionin und MMA) nur Homocystein Korrelationen (aber keine Kausalität) mit Toxizitäten aufweise. Es werde für den MMA-Spiegel keine solche Beziehung gefunden. Der Fachmann erhalte demzufolge keinen Hinweis, dass Vitamin B12 irgendetwas mit den Toxizitäten der Pemetrexed-Behandlung zu tun habe, geschweige denn einen Anreiz zur Verabreichung von Vitamin B12. Diese Sichtweise sei auch von der Einspruchsabteilung bestätigt worden.

Es sei zudem völlig fiktiv und falsch, dass es eine etablierte Massnahme sei, einen erhöhten Homocysteinspiegel "immer" mit Folsäure und Vitamin B12 zu behandeln und dies als "Standardpraxis" in der Antifolat-Therapie angesehen sei. Es sei im Gegenteil so, dass Folate und klassische Antifolate das gleiche Transportsystem und die gleichen Bindungsstellen verwenden würden und dass erhöhte Folatwerte somit mit Antifolaten konkurrierten und deren therapeutische und lebensrettende Wirksamkeit untergraben würden, so dass der Fachmann eine Verabreichung von Vitamin B12 nicht in Erwägung ziehen würde. Dieses Wissen werde durch zahlreiche Literaturquellen unterstützt, die von der Verabreichung von Vitamin B12 an Krebspatienten weglehrten, da man davon ausgegangen sei, dass Vitamin B12 das Tumorwachstum beschleunige.

Die Beklagte argumentiert, dass der Fachmann basierend auf Beobachtungen aus anderen medizinischen Bereichen, nämlich bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei denen Homocystein als Ursache angesehen würde, nicht auf die Verabreichung von Vitamin B12 zurückgreifen würde. Die Toxizität sei durch das Antifolat Pemetrexed verursacht und Homocystein würde nur als Marker angesehen, wie in act. 7_10 und act. 1_19 gezeigt werde.

Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit gegenüber «An Overview of Folate Metabolism» («Calvert»):

Calvert gibt einen Überblick über den Folat-Metabolismus und beschreibt die Krebs bekämpfenden Wirkungen von Pemetrexed (MTA) und dessen Toxizität.

Die dem Streitpatent zugrundeliegende Aufgabe ist die toxischen Effekte von Pemetrexed zu reduzieren, ohne dass sich dies negativ auf die therapeutische Effizienz des Antifolates auswirkt [0005]. Das Streitpatent löst diese Aufgabe durch den Einsatz von Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat davon, alleine oder in Kombination mit Folsäure.

Es ist unbestritten, dass Calvert weder Vitamin B12 noch dessen Marker Methylmalonsäure offenbart.

Auf Seite 9 findet sich der folgende Hinweis, welcher stark diskutiert wurde:

(Fig 8). The measurement of pretreatment plasma homocysteine has proved to be a sensitive way of predicting the toxicity of MTA.¹⁷

Die in dieser Passage angeführte Referenz 17 entspricht act. 7_10. Somit ist der Offenbarungsgehalt von act. 7_10 insbesondere in Bezug auf die Korrelation zwischen Toxizität und Methylmalonsäurespiegel ein Kernpunkt in der Diskussion in Bezug auf die erfinderische Tätigkeit gegenüber *Calvert*. Diese Frage wurde bereits detailliert in E. 22 diskutiert. Der dort gezogene und auch hier geltende Schluss, dass act. 7_10 keine Korrelation zwischen Toxizität und Methylmalonsäure zeigt, ist im Einklang mit der Entscheidung der Einspruchsabteilung.

Der Versuch der Klägerin, mit einem nachveröffentlichten Dokument zu beweisen, dass sich die angebliche Nicht-Korrelation von Pemetrexed-Nebenwirkungen und Methylmalonsäurewerten der act. 7_10 im Nachhinein als unkorrekt erwiesen habe, läuft ins Leere, da schlichtweg der Inhalt der act. 1_32 zum Anmeldezeitpunkt nicht öffentlich vorhanden war, abgesehen davon, dass es nicht ausgeschlossen ist, dass grundsätzlich jegliche Autoren ihre Meinung über die Zeit ja auch ändern können.

Somit bietet act. 7_10 keine Basis für eine Korrelation, bzw. für die Relevanz des Methylmalonsäurespiegels und schon gar nicht eine Motivation

dafür, das in *Calvert* fehlende Merkmal, Vitamin B12, mit Pemetrexeddinatrium zu kombinieren und damit das geschilderte Problem zu lösen.

Damit weisen die vorliegenden Ansprüche 1-14 auch gegenüber *Calvert* als nächstliegendem Stand der Technik erfinderische Tätigkeit auf.

26. Unzulässige Änderung

Die Klägerin macht unzulässige Änderung von Anspruch 1 geltend. Diese sieht sie insbesondere darin, dass der ursprüngliche Anspruch 1 «*Method for administering...*» auf einen Swiss-type Anspruch geändert wurde, die Klasse «*Antifolat*» mit «*Pemetrexed-dinatrium*» und die Verbindungsklasse «*Methylmalonsäure-bindendes Mittel*» mit einer Auswahl spezifischer Verbindungen ersetzt wurde.

Für diese Auswahl spezifischer Merkmale (Verbindungen) aus mehreren Listen finde sich aber keine Stütze im Patentgesuch in der ursprünglich eingereichten Fassung. Insbesondere werde die nun in Anspruch 1 des Streitpatents enthaltene Merkmalskombination in individualisierter Form nicht offenbart, was gemäss der einschlägigen Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA aber ein Erfordernis für die Zulässigkeit der Änderung darstelle.

Die Beklagte widerspricht dem Vorliegen einer unzulässigen Änderung. Insbesondere weist sie daraufhin, dass einerseits die Änderung in das Swiss-Type-Anspruch-Format korrekt gemacht worden sei, um die Anforderungen des EPÜ zu erfüllen. Andererseits seien die erwähnten eingeschränkten Merkmale in einer Kombination des ursprünglichen Anspruchs 3 (umformuliert als «Swiss-Type»-Anspruch) mit den abhängigen Ansprüchen 7 und 9 enthalten gewesen. Somit ergäben sich alle der genannten Merkmale unmittelbar und eindeutig aus der Beschreibung und den Ansprüchen der ursprünglich eingereichten Fassung.

Insbesondere ergäbe sich keine Auswahl aus irgendwelchen Listen. Die T 727/00 habe eine Kombination von Merkmalen betroffen, die aus einer Liste von 23 Elementen und einer Liste von 6 Elementen ausgewählt worden seien.

Beurteilung der unzulässigen Änderung:

Die eingeschränkten Merkmale «Pemetrexednatrium», «Hemmung eines Tumorwachstums» und «Vitamin B12» können in den ursprünglichen Ansprüchen 3, 7 und 9 in Kombination mit der Offenbarung auf Seite 7, Zeilen 5-7 (Alimta) eindeutig identifiziert werden. Durch die Abhängigkeiten der Unteransprüche untereinander ist die individuelle Kombination dieser Elemente als gegeben zu beurteilen. Die Umformulierung des ursprünglichen Anspruchswortlauts in einen «Swiss-Type» Anspruch ändert nichts an dieser Einschätzung.

Somit liegt durch die getätigte Einschränkung keine «Auswahl aus Listen» vor und eine unzulässige Änderung ist nicht gegeben.

27. Schlussfolgerung

Zusammengefasst sind die erteilten Ansprüche 1-14 neu gegenüber *Worzalla*, keiner der Angriffe der Klägerin bezüglich mangelnder erfinderischer Tätigkeit greift und das Streitpatent wurde nicht unzulässig geändert. Demnach ist die Nichtigkeitsklage abzuweisen.

Kosten und Entschädigungsfolgen**28.**

Ausgangsgemäss wird die Klägerin kosten- und entschädigungspflichtig (Art. 106 Abs. 1 ZPO). Ausgehend von einem Streitwert von CHF 1,5 Mio. ist die Gerichtsgebühr auf CHF 80'000 festzusetzen, der Klägerin aufzuerlegen und mit ihrem Kostenvorschuss zu verrechnen (Art. 1 KR-PatGer, Art. 111 Abs. 1 ZPO). Die Dolmetscherkosten in der Höhe von CHF 2'977 wurden durch die Beklagte verursacht und sind dieser aufzuerlegen.

29.

Die Entschädigung für die rechtsanwaltliche Vertretung ist – nachdem der rechtsanwaltliche Aufwand im Vergleich zum patentanwaltlichen Aufwand deutlich geringer war – auf CHF 50'000 festzusetzen (Art. 3-5 KR-PatGer). Für den patentanwaltlichen Aufwand macht die Beklagte CHF 77'400 geltend, was von der Klägerin anerkannt wird.

Das Bundespatentgericht erkennt:

1. Die Klage wird abgewiesen.
2. Die Gerichtsgebühr wird festgesetzt auf CHF 80'000.

Die weiteren Kosten betragen CHF 2'977 (Dolmetscherkosten).
3. Die Kosten werden im Umfang von CHF 80'000 (Gerichtsgebühr) der Klägerin auferlegt und mit ihrem Kostenvorschuss verrechnet. Die weiteren Kosten im Umfang von CHF 2'977 (Dolmetscherkosten) werden der Beklagten auferlegt.
4. Die Klägerin wird verpflichtet, der Beklagten eine Parteientschädigung von CHF 127'400 zu bezahlen.
5. Schriftliche Mitteilung an die Parteien je unter Beilage von act. 61, an die Beklagte unter Beilage der Rechnung Nr. 1185001328 sowie nach Eintritt der Rechtskraft an das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum, je gegen Empfangsbestätigung.

Rechtsmittelbelehrung:

Gegen diesen Entscheid kann innert **30 Tagen** nach Eröffnung beim Bundesgericht, 1000 Lausanne 14, Beschwerde in Zivilsachen geführt werden (Art. 72 ff., 90 ff. und 100 des Bundesgerichtsgesetzes vom 17. Juni 2005 [BGG, SR 173.110]). Die Rechtsschrift ist in einer Amtssprache abzufassen und hat die Begehren, deren Begründung mit Angabe der Beweismittel und die Unterschrift zu enthalten. Der angefochtene Entscheid und die Beweismittel sind beizulegen, soweit sie die beschwerdeführende Partei in Händen hat (vgl. Art. 42 BGG).

St. Gallen, 15. Oktober 2019

Im Namen des Bundespatentgerichts

Instruktionsrichter

Erste Gerichtsschreiberin

Dr. iur. Daniel M. Alder

lic. iur. Susanne Anderhalden

Versand: 21.10.2019