



BUNDESGERICHTSHOF

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

X ZR 150/18

Verkündet am:
7. Juli 2020
Zöller
Justizangestellte
als Urkundsbeamtin
der Geschäftsstelle

in der Patentnichtigkeitssache

Nachschlagewerk: ja

BGHZ: nein

BGHR: ja

Pemetrexed II

PatG §§ 81 ff., § 99 Abs. 1; ZPO § 66

Im Patentnichtigkeitsverfahren ist eine Nebenintervention auf Seiten des Klägers in der Berufungsinstanz nicht deshalb unzulässig, weil der Nebeninterveniient das Patent mit einer weiteren Nichtigkeitsklage angreift, über die das Patentgericht noch nicht entschieden hat.

EPÜ Art. 56; PatG § 4

Ob für das Beschreiten eines Lösungswegs eine angemessene Erfolgserwartung besteht, ist jeweils im Einzelfall unter Berücksichtigung des in Rede stehenden Fachgebiets, der Größe des Anreizes für den Fachmann, des erforderlichen Aufwands für das Beschreiten und Verfolgen eines bestimmten Ansatzes und der gegebenenfalls in Betracht kommenden Alternativen sowie ihrer jeweiligen Vor- und Nachteile zu bestimmen (Bestätigung von BGH, Urteil vom 16. April 2019 - X ZR 59/17, GRUR 2019, 1032 - Fulvestrant).

BGH, Urteil vom 7. Juli 2020 - X ZR 150/18 - Bundespatentgericht

ECLI:DE:BGH:2020:070720UXZR150.18.0

Der X. Zivilsenat des Bundesgerichtshofs hat auf die mündliche Verhandlung vom 7. Juli 2020 durch den Vorsitzenden Richter Dr. Bacher, die Richter Dr. Grabinski, Hoffmann und Dr. Deichfuß sowie die Richterin Dr. Rombach für Recht erkannt:

Die Nebenintervention wird zugelassen.

Auf die Berufung der Beklagten wird das Urteil des 3. Senats (Nichtigkeitssenats) des Bundespatentgerichts vom 17. Juli 2018 abgeändert.

Die Klagen werden abgewiesen.

Die Kosten des Rechtsstreits in der ersten Instanz werden den Klägerinnen zu jeweils 1/2 auferlegt. Die Kosten des Zwischenstreits trägt die Beklagte. Die weitergehenden Kosten des Berufungsverfahrens tragen die Klägerinnen und die Streithelferin zu je 1/3.

Von Rechts wegen

Tatbestand:

Die Beklagte ist Inhaberin des mit Wirkung für die Bundesrepublik Deutschland erteilten europäischen Patents 1 313 508 (Streitpatent), das am 15. Juni 2001 unter Inanspruchnahme von US-amerikanischen Prioritäten vom 30. Juni 2000, 27. September 2000 und 18. April 2001 angemeldet wurde und die Verwendung von Pemetrexednatrium in Kombination mit Vitamin B12 zur Hemmung des Wachstums von Tumoren betrifft. Patentanspruch 1, auf den

zehn weitere Patentansprüche, und Patentanspruch 12, auf den zwei weitere Patentansprüche zurückbezogen sind, lauten in der Verfahrenssprache:

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

2

Die Klägerinnen haben geltend gemacht, der Gegenstand des Streitpatents sei nicht patentfähig. Die Beklagte hat das Streitpatent in der erteilten Fassung und hilfsweise in neun geänderten Fassungen verteidigt.

3

Das Patentgericht hat das Streitpatent für nichtig erklärt. Hiergegen richtet sich die Berufung der Beklagten, die das Streitpatent weiterhin mit ihren erstinstanzlichen Anträgen verteidigt. Die Klägerinnen und die Streithelferin, die im Laufe des Berufungsverfahrens ihren Beitritt erklärt hat, treten dem Rechtsmittel entgegen.

Entscheidungsgründe:

4

Die zulässige Berufung hat Erfolg.

5

A. Der Beitritt der Nebenintervenientin, über die der Senat auch im Endurteil entscheiden kann (vgl. BGH, Urteil vom 21. Juni 2005 - X ZR 151/01 unter II.; Urteil vom 11. Februar 1982 - III ZR 184/80, NJW 1982, 2070), ist noch

in der Berufungsinstanz statthaft (vgl. BGH, Urteil vom 17. Januar 2006 - X ZR 236/01, BGHZ 166, 18 Rn. 5 - Carvedilol I) und auch im Übrigen zulässig.

6 1. Nach § 66 ZPO kann in jeder Lage des Rechtsstreits ein Nebenintervenient einer Partei zum Zwecke ihrer Unterstützung beitreten, wenn er ein rechtliches Interesse daran hat, dass diese Partei in einem zwischen anderen Personen anhängigen Rechtsstreit obsiegt. Für die Begründung eines rechtlichen Interesses in diesem Sinne ist es ausreichend, wenn der Nebenintervenient von der Gestaltungswirkung eines Urteils betroffen wird.

7 Einer rechtskräftigen Entscheidung im Patentnichtigkeitsverfahren kommt eine solche Gestaltungswirkung zu, soweit darin das Patent für nichtig erklärt oder die Berufung gegen ein diese Rechtsfolge aussprechendes Urteil des Patentgerichts zurückgewiesen wird. Von der Gestaltungswirkung eines solchen Nichtigkeitsurteils sind jedenfalls alle Unternehmen betroffen, die durch das Streitpatent in ihren geschäftlichen Tätigkeiten als Wettbewerber beeinträchtigt werden können. Das genügt für die Zulässigkeit der Nebenintervention (BGHZ 166, 18 Rn. 7 - Carvedilol I).

8 2. Danach hat die Nebenintervenientin im Streitfall ein rechtliches Interesse am Obsiegen der Klägerinnen.

9 Gegen die Nebenintervenientin wurde beim Landgericht München ein Antrag auf Erlass einer einstweiligen Verfügung wegen Verletzung des Streitpatents gestellt. Daraus ergibt sich, dass die Nebenintervenientin durch das Streitpatent grundsätzlich in ihrer geschäftlichen Tätigkeit beeinträchtigt werden kann. Dass der Antrag erfolglos geblieben ist, führt insoweit nicht zu einer abweichenden Beurteilung.

10 3. Entgegen der Auffassung der Beklagten, die teilweise auch in der Literatur vertreten wird (Hall/Nobbe in Benkard, PatG, 11. Aufl., § 81 Rn. 15 a.E.), ist ein rechtliches Interesse nicht deshalb zu verneinen, weil der Nebenintervenient - wie hier - eine eigene Nichtigkeitsklage gegen das Streitpatent erhoben hat. Dies gilt jedenfalls dann, wenn - wie hier - das Patentgericht über die Klage des Nebenintervenienten noch nicht entschieden hat und das Verfahren,

zu dem der Nebenintervenient den Beitritt erklärt, bereits in der Berufungsinstanz anhängig ist.

11 a) In der genannten Konstellation stellt die eigene Nichtigkeitsklage für den Nebenintervenienten im Vergleich zu einem Beitritt im Berufungsverfahren keine effizientere Rechtsschutzmöglichkeit dar (vgl. BGHZ 166, 18 Rn. 10 - Carvedilol I). Bei üblichem Verlauf ist im Berufungsverfahren mit einer früheren Entscheidung über die Wirksamkeit des Patents zu rechnen.

12 b) Gesichtspunkte der Prozessökonomie stehen einem Beitritt ebenfalls nicht entgegen. Nebeninterventionen können zu einer schnelleren Entscheidung auf der Basis einer umfassenden Sachverhaltsermittlung führen (BGHZ 166, 18 Rn. 10 - Carvedilol I). Das Urteil entfaltet gegenüber einem Streithelfer des Klägers auch im Falle einer Klageabweisung Rechtskraftwirkung (BGH, Urteil vom 16. Oktober 2007 - X ZR 226/02, GRUR 2008, 60 Rn. 44 - Sammelhefter).

13 c) Entgegen der Auffassung der Beklagten kann der Beitritt nicht mit Blick auf mögliche Kostenfolgen als missbräuchlich angesehen werden.

14 Die zusätzliche Nebenintervention der schon eine eigene Nichtigkeitsklage führenden Partei kann für den Patentinhaber im Falle des Unterliegens zwar zu erheblichen Mehrkosten führen. Ein entsprechendes Risiko besteht jedoch auch für den Streithelfer. Denn er hat im Falle des Unterliegens nicht nur die Kosten seiner Klage, sondern gemäß § 101 Abs. 2 ZPO in Verbindung mit § 100 Abs. 1 ZPO einen Teil der Kosten des anderen Rechtsstreits zu tragen (BGH, Urteil vom 10. September 2009 - Xa ZR 130/07, GRUR 2010, 123 Rn. 85 - Escitalopram). Diesem höheren Kostenrisiko für beide Seiten steht die Aussicht einer schnelleren Klärung der Rechtslage gegenüber, die sich ebenfalls für beide Seiten als vorteilhaft erweisen kann. Angesichts dessen ist es im Regelfall nicht als Rechtsmissbrauch anzusehen, wenn ein Beteiligter in der in Rede stehenden Ausgangslage von der im Gesetz vorgesehenen Möglichkeit der Nebenintervention Gebrauch macht.

15 B. Das Patentgericht hat das Streitpatent zu Unrecht für nichtig er-
klärt.

16 I. Das Streitpatent betrifft die Verwendung von Pemetrexednatrium
in Kombination mit Vitamin B12 zur Hemmung des Wachstums von Tumoren
bei Säugern.

17 1. In der Streitpatentschrift wird ausgeführt, Antifolate gehörten zu
den am besten untersuchten Klassen von antineoplastischen Mitteln.

18 Antifolate führten zu einer Hemmung eines oder mehrerer Schlüsselen-
zyme für die Biosynthese von Thymidin und Purin, insbesondere Thymidylat-
synthase (TS), Dihydrofolatreduktase (DHFR) und Glycinamidribonukleo-
tidformyltransferase (GARFT), indem sie mit reduziertem Folat um die Bindung
dieser Enzyme konkurrierten. Als Beispiele für solche Antifolate werden 5-
Fluoruracil, Tomudex®, Methotrexat®, Lometrexol und Pemetrexednatrium
(Alimta®) genannt. Pemetrexednatrium (in anderen Veröffentlichungen auch
bezeichnet als MTA [Multitarget-Antifolat] LY231514) habe eine Hemmung aller
drei genannten Enzyme gezeigt (Abs. 2).

19 Als begrenzender Faktor für die Entwicklung solcher Arzneimittel wird die
erhebliche Toxizität für einige Patienten genannt (Abs. 3). Als Mittel zur Verrin-
gerung von Toxizitäten im Zusammenhang mit der Hemmung von GARFT seien
Folsäure und Retinoidverbindungen wie Vitamin A verwendet worden. Die Rolle
von Folsäure bei der Modulierung der Toxizität und der Wirksamkeit von
LY231514 werde in einer Veröffentlichung von Worzalla et al. (Role of Folic Ac-
id in Modulating the Toxicity and Efficacy of the Multitargeted Antifolate,
LY231514, Anticancer Research 1998, 3235, NIK3) diskutiert. Effekte der Nah-
rungsergänzung durch Vitamin B12, Folat und Vitamin B6 bei älteren Personen
mit normalen Serumvitaminkonzentrationen und Homocysteinspiegeln seien als
Anzeichen für zu erwartende zytotoxische Ereignisse aufgezeigt worden. Den-
noch begründe die zytotoxische Aktivität weiterhin eine ernstzunehmende Be-
sorgnis bei der Arzneimittelentwicklung der Antifolate.

20 2. Vor dem beschriebenen Hintergrund betrifft die Erfindung das technische Problem, die nachteiligen toxischen Effekte, die durch die Verabreichung von Pemetrexeddinatrium verursacht werden, ohne Beeinträchtigung der therapeutischen Wirksamkeit zu reduzieren (vgl. BGH, Urteil vom 14. Juni 2016 - X ZR 29/15, BGHZ 211, 1 Rn. 10 ff. - Pemetrexed).

21 3. Zur Lösung dieses Problems schlägt das Klagepatent in Anspruch 1 eine Verwendung und in Anspruch 12 ein Produkt vor, deren Merkmale sich wie folgt gliedern lassen:

22 a) Patentanspruch 1:

- A. Pemetrexeddinatrium wird verwendet zur Herstellung eines Arzneimittels.
- B. Das Arzneimittel dient der Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern.
- C. Das Arzneimittel soll in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden.
- D. Das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 ist Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin.

23 b) Patentanspruch 12:

- A. Produkt, das Pemetrexeddinatrium, Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat hiervon enthält,
- B. wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist,
- C. und das optional ein Folsäurebindeproteinmittel enthält, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Folsäure, (6R)-5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder (6R)-5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder einem physiologisch verfügbaren Salz oder Ester hiervon,

D. als ein Kombinationspräparat zur simultanen, separaten oder sequenziellen Verwendung bei der Hemmung eines Tumorwachstums.

24 4. Nach der Beschreibung in der Streitpatentschrift liegt der Verwendung von Vitamin B12 die überraschende Erkenntnis zugrunde, dass bestimmte toxische Wirkungen der Antifolate, wie Mortalität und nicht-hämatologische Ereignisse, Hautausschläge und Müdigkeit, durch ein Methylmalonsäure verringerndes Mittel wie Vitamin B12 signifikant verringert werden können.

25 II. Das Patentgericht hat seine Entscheidung im Wesentlichen wie folgt begründet:

26 Der Gegenstand des Streitpatents sei nicht patentfähig, weil die Verwendung gemäß Patentanspruch 1 jedenfalls nicht auf erfinderischer Tätigkeit beruhe. Die Bereitstellung der beanspruchten Verwendung erweise sich im Hinblick auf die Veröffentlichung von Shih und Thornton (Preclinical Pharmacology Studies and the Clinical Development of a Novel Multitargeted Antifolate, MTA [LY231514], in Jackman, Antifolate Drugs in Cancer Therapy, 1999, NIK15 S. 183 ff.) in Verbindung mit zwei Veröffentlichungen von Niyikiza et al. (MTA [LY231514]: Relationship of vitamin metabolite profile, drug exposure, and other patient characteristics to toxicity, in Annals of Oncology, Vol. 9, 1998, Supplement 4, S. 126 f., NIK8; LY231514 (MTA): Relationship of vitamin metabolite profile to toxicity, in Proceedings of ASCO 1998, Vol. 17, Abstract No.*2139, NIK16) und dem beispielsweise durch den Beitrag von Scott (Folate and vitamin B12, in Proceedings of the Nutrition Society, 1999, Vol. 58, S. 441 ff., NIK22) repräsentierten Fachwissen als naheliegend.

27 Der Fachmann entnehme NIK15 den positiven Einfluss einer Folsäuresupplementierung bei einer Antitumorbehandlung mit Pemetrexed. Dies gebe dem Pharmakologen im fachmännischen Team Anlass, die biochemischen Reaktionen, an denen Folsäure beteiligt sei, einer näheren Betrachtung zu unterziehen. Dem in Figur 1 der NIK22 gezeigten Folathaushalt entnehme der Fachmann, dass über das Tetrahydrofolat und dessen Vorstufe 5-

Methyltetrahydrofolat der DNA-Zyklus mit dem Methylierungszyklus verbunden sei. Dabei werde die Überführung von 5-Methyltetrahydrofolat in Tetrahydrofolat durch das von Vitamin B12 abhängige Enzym Methioninsynthase reguliert. Dem Fachmann sei damit bekannt, dass bei einer Pemetrexedgabe durch die Blockierung der drei Schlüsselenzyme TS, DHFR und GARFT nicht nur der DNA-Zyklus, sondern auch der Methylierungszyklus blockiert werde.

28 Diesen biochemischen Zusammenhang finde der Fachmann durch die in NIK8 und NIK16 beschriebene Korrelation zwischen dem Homocysteinspiegel vor Behandlungsbeginn und den beobachteten Toxizitäten bei der Pemetrexedbehandlung bestätigt. Homocystein sei ein Substrat im Methylierungszyklus. Dem Fachmann sei weiter bekannt, dass das Enzym Methioninsynthase und damit auch der Homocysteinspiegel sowohl durch Folsäure als auch durch Vitamin B12 reguliert werde. Durch die Gabe eines oder beider dieser Vitamine werde die Aktivität von Methioninsynthase erhöht, was zur Senkung des Homocysteinspiegels führe. Wegen der bekannten Korrelation zwischen dem Homocysteinspiegel und den Nebenwirkungen von Pemetrexed werde der Fachmann im Bewusstsein der physiologischen Zusammenhänge des Folathaushalts motiviert, sich neben der schon positiv getesteten Folsäure auch dem Vitamin B12 zuzuwenden.

29 Der Stand der Technik zeige die Tendenz, dass eine kombinierte Gabe von Pemetrexed und Folsäure aussichtsreich für die Wirksamkeit am Menschen sei. Die Studienberichte von Hammond et al. (A phase I and pharmacokinetic [PK] study of the multitargeted antifol [MTA] LY231514 with folic acid, ASCO Annual Meeting 1998, Abstract No. 866, HLNK3; Annals of Oncology 1998, Vol. 9, Suppl. 4, Abstract No. 620P, S. 129, HLNK4) zeigten auf, dass die Folsäuregabe eine Steigerung der Dosis von Pemetrexed ermögliche. Dass zum Prioritätszeitpunkt noch keine Studien der Phase II veröffentlicht worden seien, hindere den Fachmann nicht daran, sich weiter mit der Folsäure zu beschäftigen. Dafür sprächen die Phase-II-Studien gemäß NIK8 und NIK16.

- 30 Für diese Beurteilung sprächen auch die Erfahrungen mit anderen Antifolaten. So sei für Methotrexat bereits im Jahr 1990 die Gabe von Folsäure zur Abschwächung der Nebenwirkungen beschrieben worden (Morgan et al., The Effect of Folic Acid Supplementation on the Toxicity of low-dose Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis, in Arthritis and Rheumatism, Vol. 33, 1990, S. 9, Abstract Satz 2, NIK42). Dabei spiele es keine Rolle, dass der therapeutische Einsatzzweck von Methotrexat die rheumatoide Arthritis gewesen sei. Weiterhin werde für das Antifolat Lometrexol eine tägliche Gabe von Folsäure bei einer wöchentlichen Behandlung mit dem Wirkstoff als geeignet beschrieben (Roberts et al., Weekly Lometrexol with daily oral folic acid is appropriate for phase II evaluation, in Cancer Chemotherapy Pharmacol 2000, 103, NIK41). Ebenso werde in dem Lometrexol betreffenden Kapitel in dem von Jackman herausgegebenen Werk (Mendelsohn et al., Preclinical and Clinical Evaluation of the Glycinamide Ribonucleotide Formyltransferase Inhibitors Lometrexol and LY309887, NIK15, S. 261 ff.) explizit die Folsäuresupplementierung zu dem genannten Zweck aufgezeigt.
- 31 Eine vermeintlich tumorfördernde Wirkung von Vitamin B12 habe den Fachmann nicht davon abgehalten, dieses zur Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe heranzuziehen. Diesbezügliche Veröffentlichungen (ViDAL®, The Dictionary, 1999, HLNK8) offenbarten eine Kontraindikation des Vitamins, die nicht im Zusammenhang mit einer Tumorbehandlung von Antifolaten stehe. Die internationale Patentanmeldung WO 96/08515 (HLNK9) und die Veröffentlichung von McLean et al. (Antibodies to Transcobalamin II Block In Vitro Proliferation of Leukemic Cells, in Blood, Vol. 89, No. 1, 1997, S. 235 ff., HLNK33) beschäftigten sich mit der Blockade der DNA-Synthese durch Vitamin-B12-Entzug und damit mit einer anderen Aufgabenstellung.
- 32 Die von der Beklagten hilfsweise verteidigte, in sich geschlossene Fassung gemäß den Hilfsanträgen 1 bis 9 erweise sich aufgrund mangelnder erfinderischer Tätigkeit gleichfalls nicht als bestandsfähig.

33 III. Diese Beurteilung hält der Überprüfung im Berufungsverfahren
nicht stand.

34 Entgegen der Auffassung des Patentgerichts sind der Gegenstand von
Patentanspruch 1 und damit auch der Gegenstand von Patentanspruch 12 in
der erteilten Fassung patentfähig.

35 1. Weder der Gegenstand von Patentanspruch 1 noch der Gegen-
stand des Patentanspruchs 12 sind in NIK3 vollständig offenbart.

36 a) NIK3 berichtet über eine Studie mit Mäusen zur Rolle der Folsäure
bei der Modulation der Toxizität und Wirksamkeit von Pemetrexednatrium
(Multitarget-Antifolat LY231514, NIK3 S. 3235 Abstract).

37 Im Rahmen der Studie sei eine Gruppe von Mäusen mit Standard-Labor-
Nagetierfutter (Purina Chow #5001) und eine andere Gruppe mit folatarmem
Futter (Purina Chow #5831C-2) ernährt worden (NIK3, S. 3236). Beiden Grup-
pen sei nach einer Tumortransplantation vom gleichen Tag an Pemetrexeddi-
natrium verabreicht worden (NIK3 S. 3236 li. Sp., letzter Absatz).

38 b) Damit fehlt es an einer Offenbarung der Merkmale C und D ge-
mäß Patentanspruch 1.

39 Dabei kann zugunsten der Klägerinnen unterstellt werden, dass das an
die Mäuse verabreichte Standard-Laborfutter einen besonders hohen Anteil an
Vitamin B12 enthielt. Denn jedenfalls fehlt es an der Offenbarung, dass dieser
Stoff in Kombination mit Pemetrexednatrium zur Erzielung einer bestimmten
therapeutischen Wirkung verabreicht worden ist.

40 Patentanspruch 1 ist auf zweckgebundenen Stoffschutz für die Kombina-
tion der beiden genannten Wirkstoffe gerichtet. Eine vollständige Offenbarung
dieses Gegenstands setzt voraus, dass die geschützten Stoffe zielgerichtet mit
der geschützten Zwecksetzung eingesetzt werden.

41 Ob diese Voraussetzung im Streitfall im Hinblick auf Folate erfüllt ist, weil
NIK3 deren Einfluss auf die Wirkung von Pemetrexednatrium zum Gegen-
stand hatte, kann dahingestellt bleiben. In Bezug auf Vitamin B12 ist in NIK3
eine solche Zielsetzung nicht offenbart. Selbst wenn mit der Verabreichung von
Vitamin B12 der vom Streitpatent geschützte Zweck erreicht worden wäre, fehl-
te es damit jedenfalls an einem zweckgerichteten Einsatz dieses Stoffs.

42 c) Nichts anderes gilt für den Gegenstand des Patentanspruchs 12.
Dessen Merkmal D verlangt eine zweckgerichtete Verwendung des Kombinati-
onspräparats zur Hemmung eines Tumorwachstums.

43 2. Mit Erfolg wendet sich die Berufung gegen die Annahme des Pa-
tentgerichts, die Bereitstellung der mit Patentanspruch 1 beanspruchten Ver-
wendung erweise sich für den Fachmann durch die Entgegenhaltungen NIK16
und NIK8 in Verbindung mit dem beispielsweise in NIK22 repräsentierten
Fachwissen als naheliegend.

44 a) Zutreffend und von den Parteien nicht beanstandet hat das Pa-
tentgericht als zuständigen Fachmann ein Team aus einem Pharmakologen mit
Spezialisierung auf dem Gebiet der Wirkmechanismen von Antifolaten bei der
Behandlung von Krebs und einem Mediziner mit Spezialisierung auf dem Ge-
biet der Onkologie und langjähriger Erfahrung in der chemotherapeutischen
Behandlung von Krebspatienten mit Antikrebswirkstoffen wie Antifolaten ange-
sehen (vgl. BGHZ 211, 1 Rn. 22 - Pemetrexed).

45 Ob dem Team, wie die Streithelferin geltend macht, auch ein Biochemi-
ker und ein Chemiker angehören, ist für die Entscheidung des Streitfalls uner-
heblich. Selbst wenn dies zu bejahen wäre, ergäbe sich daraus jedenfalls nicht,
dass ein Pharmakologe nicht zu dem Team gehört.

46 Für die Lösung des dem Streitpatent zugrundeliegenden technischen
Problems bedarf es einer Betrachtung der Wechselwirkung zwischen Stoffen
und Lebewesen. Dies ist Gegenstand der Pharmakologie.

47 b) Ausgehend von der dem Streitpatent zugrundeliegenden Problemstellung hatte der Fachmann Anlass, sich mit den Veröffentlichungen NIK16 und NIK8 zu befassen.

48 Diese Veröffentlichungen berichten über die statistische Auswertung von Daten aus verschiedenen Studien zum Einsatz von Pemetrexeddinatrium (MTA [LY231514]) in der klinischen Phase II, und zwar hinsichtlich des Verhältnisses zwischen Vitamin-Metabolitprofil und Toxizität. Damit befassen sich die Veröffentlichungen mit einem vergleichbaren Problem wie das Streitpatent.

49 c) Als Anlass für die Untersuchungen werden in NIK16 und NIK8 frühere Studien angeführt, die darauf hindeuteten, dass der Ernährungsstatus des Patienten von Bedeutung sein könnte für die Wahrscheinlichkeit, schwere Toxizitäten zu erleiden.

50 Deshalb sei der Spiegel der Vitamin-Metaboliten Homocystein, Cystathionin und Methylmalonsäure vor Behandlungsbeginn und danach einmal nach jedem Behandlungszyklus bestimmt worden. Dabei sei eine starke Korrelation zwischen dem anfänglichen Homocysteinspiegel und der Entwicklung von Toxizitäten festgestellt worden.

51 Als Schlussfolgerung hält NIK8 fest, dass Toxizitäten, die sich aus der Behandlung mit MTA ergäben, anhand der Homocystein-Konzentration vor der Behandlung prognostizierbar zu sein scheinen. Ein erhöhter Homocysteinspiegel der Baseline ($\geq 10 \mu\text{m}$) korreliere stark mit schweren hämatologischen und nicht hämatologischen Toxizitäten nach einer Behandlung mit MTA (NIK8 S. 127).

52 Zu einem entsprechenden Ergebnis kommt die früher veröffentlichte NIK16. Dort findet sich darüber hinaus der Hinweis, dass sich der maximale Homocysteinspiegel während der Behandlung mit MTA im Vergleich zum Ausgangswert nicht geändert zu haben scheine (NIK16 S. 558a Abstract No. *2139).

- 53 Der ebenfalls untersuchte Vitamin-Metabolit Methylmalonsäure (MMA) wird in NIK8 und NIK16 bei der Darstellung der Untersuchungsergebnisse nicht ausdrücklich erwähnt. NIK16 enthält allerdings den allgemeinen Hinweis, dass keine Korrelation zwischen Toxizität und den anderen vordefinierten Prädikatoren zu sehen gewesen sei.
- 54 d) Die festgestellte starke Korrelation zwischen dem Homocysteinspiegel zu Beginn der Behandlung und der Entwicklung von Toxizitäten gab dem Fachmann Anlass, die am Homocysteinspiegel beteiligten Prozesse und Stoffe in den Blick zu nehmen.
- 55 Angesichts der starken Korrelation zwischen diesen beiden Parametern sprach viel dafür, dass der erhöhte Homocysteinspiegel oder jedenfalls eine dafür maßgebliche Ursache auch für das Auftreten der Nebenwirkungen verantwortlich war.
- 56 e) Ausgehend davon hatte der Fachmann Anlass, auf allgemeines Fachwissen über für den Homocysteinspiegel maßgebliche Faktoren zurückzugreifen, wie es in NIK22 repräsentiert ist.
- 57 Gegen die Berücksichtigung dieses Fachwissens spricht nicht, dass sich NIK22 allgemein mit Folsäure und Vitamin B12 befasst. Ausschlaggebend ist vielmehr, dass in NIK22 mit dem Folathaushalt ein körpereigener Mechanismus aufgezeigt wird, der Einfluss auf den Homocysteinspiegel hat und bei dem Folate eine maßgebliche Rolle spielen.
- 58 f) Aus dem in NIK22 dokumentierten Fachwissen ergab sich für den Fachmann jedoch keine Anregung, Pemetrexednatrium mit Vitamin B12 zu kombinieren.
- 59 aa) Die körpereigenen Stoffwechselwege für Folate werden in NIK22 als vereinfachtes Schema in der nachfolgend wiedergegebenen Figur 1 dargestellt.

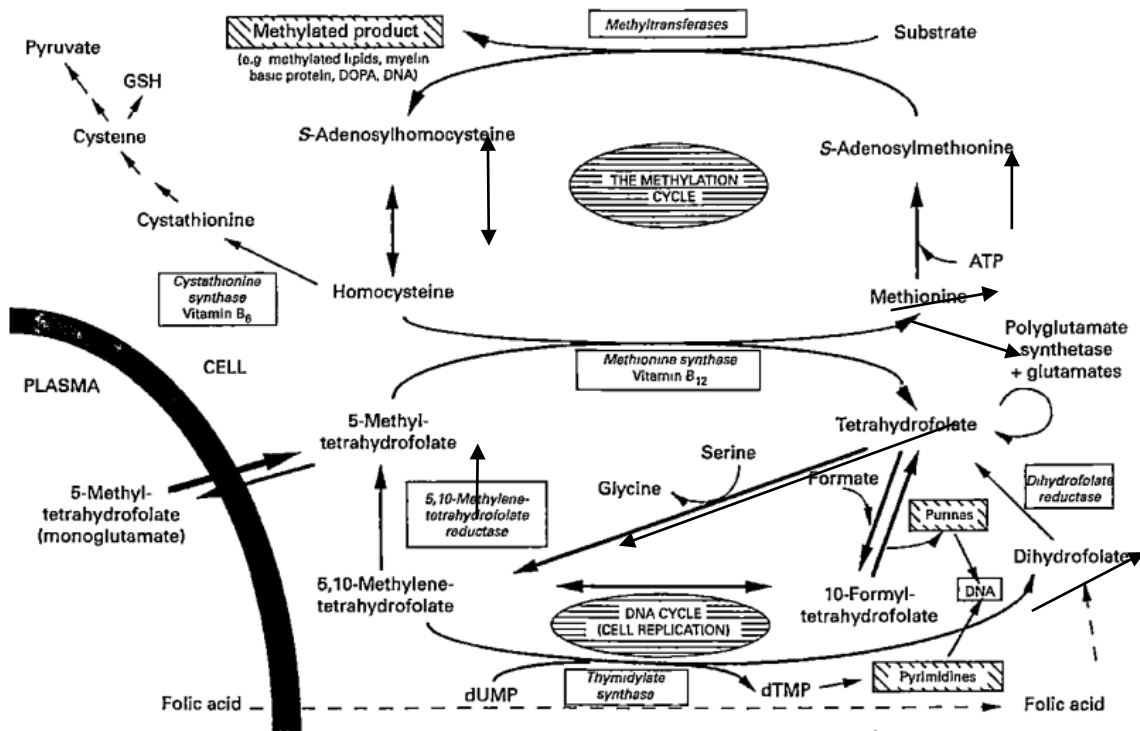


Fig. 1. The biochemical pathways involving the folates and vitamin B₁₂ DOPA, 3,4-dihydroxyphenylalanine

60 (1) Das Schema unterscheidet einen DNA-Zyklus (DNA cycle, cell replication) und einen Methylierungszyklus (the methylation cycle), die an einer zentralen Stelle miteinander in Verbindung stehen.

61 (2) Nach den Ausführungen in NIK22 kommt Folat in der reduzierten Form Tetrahydrofolat essentielle Bedeutung für die Zellreplikation zu.

62 Danach erhalten Folate ihre C₁-Gruppen im DNA-Zyklus entweder aus Serin (Serine) oder aus Formiat (Formate). Diese C₁-substituierten Formen seien ganz offensichtlich wichtig, da sie als 10-Formyltetrahydrofolat zweimal während der de-novo-Biosynthese des Purinrings gebraucht würden.

63 In vergleichbarer Weise werde die Umwandlung der uracilartigen Basis, die in RNA vorkomme, durch das Enzym Thymidylat-Synthase (TS) hervorgerufen, das den Folat-Cofaktor 5,10-Methylentetrahydrofolat als einen C₁-Donator verwende.

64 Alternativ könne die Form 5,10-Methylen tetrahydrofolat, die für die Thymidylat-Synthase verwendet werde, bis zum Methylierungszyklus kanalisiert werden. Dieser Zyklus führe zwei Funktionen aus. Er Sorge dafür, dass die Zelle immer ausreichend mit S-Adenosylmethionin versorgt werde. Dabei handele es sich um eine aktivierte Form von Methionin, die als Methyl-Donator für ein ganzes Spektrum von Methyltransferasen fungiere. Diese Enzyme methylierten eine Vielzahl an Substraten, darunter Lipide, Hormone, DNA und Proteine. Wenn der Methylierungszyklus unterbrochen sei, wie dies bei Vitamin-B12-Mangel der Fall sei, sei eine der klinischen Folgen die Demyelinisierung der Nerven (NIK22 S. 442 Sp. 2 - S. 443).

65 (3) Der DNA- und der Methylierungszyklus regenerierten beide Tetrahydrofolat, so dass das Vitamin nicht aufgebraucht werde. Allerdings gebe es ein beträchtliches Maß an Katabolismus (Abbau) von Folat, ebenso wie einen Verlust von Folat durch eine geringe Harnausscheidungs menge.

66 Daher bestehe die Notwendigkeit, den Folat Spiegel des Körpers durch die Aufnahme über die Ernährung wieder aufzufüllen. Wenn zu wenig Nahrungsfolat zugeführt werde, um den Bedarf zu decken, führe dies zu einer Reduktion sowohl des DNA-Zyklus als auch des Methylierungszyklus. Ein Rückgang von Ersterem reduziere seinerseits die DNA-Biosynthese und damit auch die Zellteilung. Es gebe auch eine Reduktion im Methylierungszyklus. Die offensichtlichste Expression dieser Reduktion sei eine Erhöhung des Homocysteins im Plasma, die sich vermutlich aus einer Reduktion der Aktivität des Methylierungszyklus aufgrund einer unzureichenden Versorgung mit für die Remethylierung des Plasma-Homocysteins erforderlichen neuen Methylgruppen ergebe. Zuvor habe die Meinung vorgeherrscht, dass ein Anstieg des Homocysteins im Plasma lediglich ein guter biochemischer Ersatzmarker für einen möglichen Folatmangel sei (NIK22 S. 443 re. Sp. Abs. 3 f.).

- 67 (4) Die beiden Kreisläufe werden nach den Ausführungen in NK22 zum einen gespeist durch Aufnahme von 5-Methyltetrahydrofolat aus dem Plasma (untere linke Bildecke), zum anderen - in geringem Umfang - durch Aufnahme von Folsäure, die in der Zelle in Dihydrofolat überführt wird (gestrichelte Pfeile am unteren Bildrand und in der unteren rechten Bildecke).
- 68 Im Methylierungszyklus wird Homocystein durch Reaktion mit 5-Methyltetrahydrofolat zu Methionin umgesetzt. Diese Umsetzung wird durch das Enzym Methioninsynthase katalysiert, für die Vitamin B12 einen Co-Faktor darstellt, der das Enzym aktiviert. Bei dieser Umsetzung entsteht auch Tetrahydrofolat. Dieses reagiert zu 5,10-Methylentetrahydrofolat. Dieses wiederum wird auf einem von der Beklagten als Nachschubweg bezeichneten Pfad mittels des Enzyms TS zu Dihydrofolat und über das Enzym DHFR erneut zu Tetrahydrofolat umgesetzt. Auf einem anderen, von der Beklagten als zweiten alternativen Weg bezeichneten Pfad wird 5,10-Methylentetrahydrofolat mittels des Enzyms 5,10-Methylentetrahydrofolatreduktase wieder zu 5-Methyltetrahydrofolat umgesetzt.
- 69 bb) Entgegen der Auffassung des Patentgerichts ergaben sich für den Fachmann daraus keine hinreichenden Anhaltspunkte für die Annahme, dass bei einer Pemetrexedgabe durch die Blockierung der Schlüsselenzyme TS, DHFR und GARFT im DNA-Zyklus nicht nur dieser Zyklus, sondern auch der Methylierungszyklus blockiert werde.
- 70 (1) Der Umstand, dass das bei der Methioninsynthese mit entstehende Tetrahydrofolat sowohl auf dem für das Tumorwachstum in erster Linie relevanten Nachschubweg als auch auf dem auch für den Methylierungszyklus relevanten alternativen Weg umgesetzt wird, lässt es allerdings als möglich erscheinen, dass Beeinträchtigungen auf dem einen Pfad zugleich zu Beeinträchtigungen auf dem anderen Pfad führen, weil nicht mehr ausreichend Tetrahydrofolat zur Verfügung steht. Der Umstand, dass das aus Tetrahydrofolat entstehende
5,10-

Methylentetrahydrofolat auch unabhängig vom Nachschubweg zu dem für den Methylierungszyklus benötigten 5-Methyltetrahydrofolat umgewandelt werden kann, lässt aber auch die Möglichkeit offen, dass ein für den Methylierungszyklus ausreichendes Maß an Tetrahydrofolat auch auf diesem Weg zur Verfügung steht.

71 Vor diesem Hintergrund hätte der Fachmann allenfalls dann Anlass gehabt, nach Maßnahmen zur Unterstützung der Methioninsynthese zu suchen, wenn die Annahme einer Beeinflussung des Methylierungszyklus durch zusätzliche Anhaltspunkte bestätigt worden wäre.

72 (2) Solche Anhaltspunkte ergaben sich entgegen der Auffassung des Patentgerichts nicht aus der in NIK8 und NIK16 beschriebenen Korrelation.

73 Eine Blockierung des Methylierungszyklus durch Pemetrexednatrium ließe erwarten, dass der Homocysteinspiegel durch die Behandlung mit diesem Wirkstoff steigt. Ein solcher Effekt ließ sich nach den Ausführungen in NIK8 und NIK16 aber gerade nicht feststellen. Wie bereits dargelegt wurde, wird dort vielmehr mitgeteilt, der maximale Homocysteinspiegel schein sich während der Behandlung mit MTA im Vergleich zum Ausgangswert nicht geändert zu haben (NIK16 S. 558a, NIK8 S. 127).

74 Durch diese Beobachtung ist die Hypothese einer Beeinflussung des Methylierungszyklus zwar nicht widerlegt. So könnte die in NIK16 berichtete Verdoppelung des maximalen Cystathioninspiegels gegenüber der Baseline in Folge der Gabe von MTA dafür sprechen, dass überschüssiges Homocystein zu Cystathionin umgesetzt wurde. Auch dafür gaben die in NIK16 mitgeteilten Daten jedoch keine hinreichenden Anhaltspunkte. Der Umstand, dass die Cystathioninspiegel nach NIK16 nicht mit hämatologischer Toxizität oder Mukositis korreliert, sondern lediglich eine moderate Korrelation mit Erschöpfung aufgewiesen haben, könnte zwar in diese Richtung deuten. Er bildet aber allenfalls ein schwaches Indiz und gab dem Fachmann deshalb keinen hinreichen-

den Anlass, die Hypothese einer Beeinflussung des Methylierungszyklus weiterzuverfolgen.

- 75 Unabhängig davon gab ein erhöhter Spiegel an Cystathionin nicht ohne weiteres einen Hinweis auf einen Mangel an Vitamin B12. Cystathionin ist, wie die Klägerin zu 2 im Zusammenhang mit NIK16 ausgeführt hat, als spezifischer Marker für Vitamin B6 bekannt, während Methylmalonsäure der einzige spezifische Marker für Vitamin B12 ist (vgl. NIK22 S. 445 li. Sp. Abs. 2). Eine erhebliche Erhöhung von Homocystein, nicht aber von Cystein, ist ein typischer Befund bei Folat- und Vitamin B12- Mangel (Brattström et al., Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects, Journal of Internal Medicine 1994, S. 633, 634, li. Sp. letzter Satz, NIK11).
- 76 (3) Konkrete Hinweise auf eine Korrelation zwischen der Verabreichung von Pemetrexednatrium und dem Methylmalonsäure-Spiegel lassen sich NIK8 und NIK16 nicht entnehmen.
- 77 Der Vitamin-Metabolit Methylmalonsäure (MMA), dessen Zunahme nach den Ausführungen in NIK22 auf einen Mangel an Vitamin B12 hindeutet (NIK22 S. 445 li. Sp. unten), gehört zwar zu den drei Stoffen, deren Spiegel nach den Ausführungen in NIK8 und NIK16 gemessen wurde. Bei der Darstellung des Untersuchungsergebnisses werden jedoch nur Homocystein und Cystathionin erwähnt. In NIK16 wird darüber hinaus ausgeführt, eine Korrelation zwischen der Toxizität und den anderen vordefinierten Prädikatoren sei nicht zu sehen gewesen.
- 78 Angesichts dessen hatte der Fachmann keinen Grund zu der Annahme, dass es einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Pemetrexednatrium und dem MMA-Spiegel geben könnte.
- 79 Dabei kann dahingestellt bleiben, ob sich die Ausführungen zur Korrelation anderer vordefinierter Prädikatoren in NIK16 nur auf diejenigen Prädikatoren beziehen, die in die in NIK16 geschilderte statistische Analyse einbezogen wurden (Kreatinin-Clearance, Albumin-Spiegel, Leberenzym-Spiegel und Vitamin-Metaboliten) und ob - wofür vieles spricht - Methylmalonsäure zu den in diesem Zusammenhang erwähnten Vitamin-Metaboliten gehört. Selbst wenn

letzteres zu verneinen wäre, hätte dies allenfalls zur Folge, dass sich NIK16 weder eine positive noch eine negative Aussage zu einer Korrelation zwischen Toxizität und Methylmalonsäure entnehmen lässt. Auch bei dieser Ausgangslage hätte der Fachmann keinen Anlass gehabt, die Kombination aus Pemetrexednatrium und Vitamin B12 in Betracht zu ziehen.

80 (4) Entgegen der Auffassung des Patentgerichts ergaben sich aus Überlegungen zur sogenannten Methylfalle keine weitergehenden Anregungen.

81 (a) Im Zusammenhang mit Vitamin B12 wird in NIK22 ausgeführt, perniziöse Anämie (PA) verursache nicht nur eine Malabsorption von Vitamin B12 aus der Nahrung, sondern führe auch zur Unfähigkeit, diejenigen Mengen an Vitamin B12 zu reabsorbieren, die täglich in der Galle abgesondert würden (NIK22 S. 444 re. Sp. Abs. 3).

82 Auf den ersten Blick sei überraschend, dass eine Beeinträchtigung des Methylierungszyklus einen Mangel an DNA-Biosynthese und Anämie verursachen solle. Es werde vermutet, dass diese Beeinträchtigung durch die Methylfallen-Hypothese erklärt werden könne. Diese besage, dass nach der Bildung des Folat-Cofaktors 5-Methyltetrahydrofolat das Enzym 5,10-Methylentetrahydrofolatreduktase, das den Cofaktor bilde, diesen nicht in der Rückreaktion in vivo verwenden könne. Daher sei die einzige Möglichkeit, wie dieser Folat-Cofaktor wieder zu Tetrahydrofolat werden und sich somit an der DNA-Biosynthese beteiligen und die Zellteilung ermöglichen könne, der Weg über das Vitamin B12-abhängige Enzym Methioninsynthase. Wenn die Aktivität dieses Enzyms beeinträchtigt werde, wie dies bei PA der Fall sei, seien die zellulären Folate progressiv als 5-Methyltetrahydrofolat eingeschlossen. Als Ergebnis erleide die Zelle eine Art Pseudo-Folatmangel. Sie habe zwar ausreichend Folat; dieses sei aber in einer Form eingeschlossen, die für die DNA-Biosynthese nicht verwendet werden könne. Die Folge sei eine Anämie, die mit der bei echtem Folatmangel beobachteten identisch sei (NIK22 S. 445 re. Sp. Abs. 2).

- 83 Die Behandlung mit Vitamin B12 reaktiviere bei intramuskulärer Verabreichung die Methioninsynthase und ermögliche dadurch die Wiederaufnahme der Myelinisierung. Das eingeschlossene Folat werde außerdem freigesetzt, was die DNA-Synthese und die Erzeugung von Erythrozyten ermögliche und gegen die Anämie wirke (NIK22 S. 445 re. Sp. Abs. 2).
- 84 (b) Die in NIK22 aufgestellte Hypothese einer Methylfalle mag zwar Anhaltspunkte dafür geboten haben, dass sowohl der DNA- als auch der Methylierungszyklus nicht nur auf eine ausreichende Versorgung mit Folat, sondern auch auf eine ausreichende Versorgung mit Vitamin B12 angewiesen sind. Dies gab dem Fachmann, der mit dem technischen Problem des Streitpatents befasst war, aber keine hinreichende Veranlassung, weitere Schritte in diese Richtung zu unternehmen.
- 85 Dass es zu dem als Methylfalle bezeichneten Effekt kommen könnte, war ausgehend von NIK22 nicht sicher. Die Entgegnung spricht insoweit von einer Hypothese. Diese wird in NIK22 zwar als plausibel und vielversprechend dargestellt. Daraus konnte der Fachmann aber nicht die konkrete Erwartung ableiten, dass sie sich als zutreffend erweisen würde.
- 86 Die in NIK22 aufgezeigte Hypothese mag darauf hingedeutet haben, dass eine ausreichende Versorgung mit Vitamin B12 erforderlich ist, damit im Körper vorhandene oder zusätzlich verabreichte Folate die ihnen zugeordnete Wirkung entfalten können. Sie konnte möglicherweise zugleich eine Erklärung für die in NIK16 und NIK8 offenbarten Beobachtungen liefern, weil ein hoher Homocystein-Spiegel darauf hindeuten könnte, dass die betroffenen Patienten schon vor der Verabreichung von Pemetrexednatrium an Vitamin-B12-Mangel gelitten haben, und dass der ohnehin hohe Homocysteinspiegel aus diesem Grund im Laufe der Behandlung nicht mehr signifikant ansteigen konnte.

87 Angesichts der komplexen Zusammenhänge, die sich schon aus der vereinfachten Darstellung des Folathaushalts in NIK22 ergeben, waren die Aussichten dafür, dass gerade dieser Wirkungszusammenhang sich als ausschlaggebend erweisen könnte, jedoch eher vage. Bei dieser Ausgangslage ergab sich für den Fachmann keine hinreichende Veranlassung, die Kombination von Pemetrexednatrium und Vitamin B12 in Betracht zu ziehen.

88 (c) Weitergehende Anhaltspunkte ergaben sich nicht aus dem Lehrbuch von Baynes et al. (Medical Biochemistry, 1999, NIK48).

89 Die darin enthaltene Angabe, es sei unmöglich, die Funktion von Vitamin B12 isoliert von Folsäure zu betrachten (NIK48 S. 118), schildert lediglich allgemeine Zusammenhänge, die sich zwar ebenfalls mit der Lehre des Streitpatents in Einklang bringen lassen, ohne Kenntnis dieser Lehre aber keinen hinreichenden Anlass gaben, diesen Zusammenhängen vertieft nachzugehen.

90 3. Ausgehend von der Veröffentlichung von Shih und Thornton (NIK15 Kap. 8) ergab sich keine angemessene Erfolgserwartung in Bezug auf Vitamin B12.

91 a) Ausgehend von NIK16 und NIK8 hatte der Fachmann allerdings Anlass, diese Veröffentlichung in Betracht zu ziehen.

92 Erklärtes Ziel des Artikels ist es, einen umfassenden Überblick über die einzigartigen biochemischen und pharmakologischen Wirkungsweisen sowie die jüngsten klinischen Ergebnisse der Studien der Phasen I und II des Multitarget-Antifolats MTA (LY231514) - also von Pemetrexednatrium - darzulegen. Abschnitt 2.6 der Veröffentlichung befasst sich speziell mit dem Einfluss von Folsäure auf die Toxizität. Der in NIK16 und NIK8 als möglicherweise relevant hervorgehobene Homocysteinspiegel war am Prioritätstag bereits als spezifischer Marker für Folatmangel bekannt (Cripps et al., Phase II study of first-line LY231514 [...] in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer: An NCIC Clinical Trials Group study, in Annals of Oncology 1999,

NIK23 S. 1175, 1179 li. Sp. Abs. 2). Diese Zusammenhänge gaben genügend Veranlassung, in der Veröffentlichung nach möglichen Ursachen für einen hohen Homocysteinspiegel zu suchen.

93 b) Aus der Veröffentlichung ergab sich für den Fachmann die Anregung, Folsäure zur Verminderung der Toxizität von Pemetrexed zu verwenden.

94 MTA wird in der Veröffentlichung als strukturell neuartiges Antifolat vorgestellt, das in Studien zur Struktur-Wirkungs-Beziehung der neuartigen Antipurin-Folsäure-Antagonist-Lometrexol-Serie nach Eliminierung des C5-Methylen von Lometrexol und Umwandlung des sp³-Zentrums bei C6 in die sp²-Geometrie entdeckt worden sei. Durch diese Modifizierung ergebe sich ein sehr potenter zytotoxischer Wirkstoff gegen humane CCRF-CEM-Leukämiezellen in Kultur. Dieses Endprodukt-Umkehrmuster des neuen Antifolats unterscheide sich völlig vom GARFT-Inhibitor Lometrexol. Der Ersatz des Tetrahydropyridrings von Lometrexol durch einen Pyrrolanteil verursache einen größeren Verlust der Wirkung bei der Inhibition der Purin-Biosynthese und verlagere den Wirkort auf die Inhibition der Pyrimidin-Biosynthese (Thymidylat-Zyklus, NIK15 S. 184).

95 In Abschnitt 2.6 der Veröffentlichung wird die Studie gemäß NIK3 beschrieben. Danach seien, um die Bedeutung von Nahrungsfolat bei der Modulation der Toxizität von MTA zu bewerten, die LD₅₀-Werte bei Mäusen ermittelt worden, die entweder mit einer Standardnahrung (standard diet, SD) oder mit einer besonderen folatarmer Nahrung (low-folate diet, LFD) versorgt worden seien. MTA sei i.p. täglich über 10 Tage verabreicht worden. Man schätze, dass Mäuse mit folatarmer Ernährung durchschnittlich rund 0,003 mg/kg/Tag Folsäure zu sich genommen hätten, gegenüber 0,75-1,5 mg/kg/Tag bei Mäusen mit Standardernährung. MTA sei für mehrere verschiedene Mäusestämme, die mit folatarmer Nahrung gehalten worden seien, toxischer gewesen, wobei die LD₅₀-Werte 30- bis 250-mal niedriger gewesen seien als bei mit Standardnahrung gehaltenen Mäusen. Ein ähnlicher Effekt sei auch für Antipurin-Antifolate

wie Lometrexol beobachtet worden. Die maximal verträgliche Dosis (MTD) von Lometrexol bei folatarmer Ernährung sei 1000- bis 5000-mal niedriger gewesen als bei Mäusen, die mit Standardnahrung gehalten worden seien. DHFR-Inhibitoren wie Methotrexat hätten eine ähnliche Wirkung, jedoch in geringerem Ausmaß (50- bis 100-fach).

96 Der therapeutische Index von MTA gegen den L5178Y/TK-/HX-Tumor sei stark reduziert gewesen, wenn die Mäuse auf eine folatarme Ernährung ohne Folsäurezusatz umgestellt worden seien. Eine gute Antitumoraktivität sei bei Dosen von 0,3 mg/kg und 1,0 mg/kg (i.p. täglich x 10), eine signifikante Toxizität bei höheren Dosen beobachtet worden. Wenn die tägliche Folsäureergänzung (15 mg/Tag/Maus, p.o.) zusammen mit MTA verabreicht worden sei, sei ein ausgezeichneter Antitumor-Wirkungsbereich (10 mg/kg bis 1000 mg/kg, bei einer Antitumoraktivität im Bereich von 80 % bis 100 %) ohne Letalität beobachtet worden. Dieser Antitumor-Wirkungsbereich (mit Folsäurezusatz) sei identisch mit dem Wirkungsbereich, der für MTA bei mit Standardnahrung gefütterten Mäusen beobachtet worden sei. Diese Daten wiesen darauf hin, dass der Folsäurezusatz nicht nur die Toxizität moduliere, sondern auch die Antitumorantwort von MTA leicht verstärke (NIK15 S. 190-191).

97 c) Gegen die Berücksichtigung dieser Ausführungen spricht entgegen der Auffassung der Beklagten nicht, dass sich die Studie nur auf präklinische Versuche an Mäusen bezieht.

98 Auch wenn die Studien zu Pemetrexednatrium bereits die klinischen Phasen erreicht hatten, bestand jedenfalls dann Veranlassung, auf Erkenntnisse aus früheren Phasen zurückzugreifen, wenn sich unerwartete Probleme oder neue Erkenntnisse ergaben. Solche Erkenntnisse ergaben sich im vorliegenden Zusammenhang aus NIK8 und NIK16, die auf die mögliche Relevanz hoher Werte des Homocysteinspiegels hinwiesen.

99 d) Gegen eine detaillierte Betrachtung des Einflusses von Folsäure spricht auch nicht ohne weiteres der Umstand, dass sowohl nach NIK3

(S. 3238) als auch nach NIK15 Kap. 8 (Figur 4) die MTA-Dosis bei ergänzender Verabreichung von Folsäure stark erhöht werden muss.

100 Ausweislich der nachfolgend wiedergegebenen Figur 4 aus NIK15 Kap. 8 konnte mit MTA bereits bei einer Dosis von 0,3 mg/kg eine 100 %ige Enzymhemmung erzielt werden. In Kombination mit Folsäure musste die Dosis auf 30 mg/kg, also auf das Hundertfache erhöht werden.

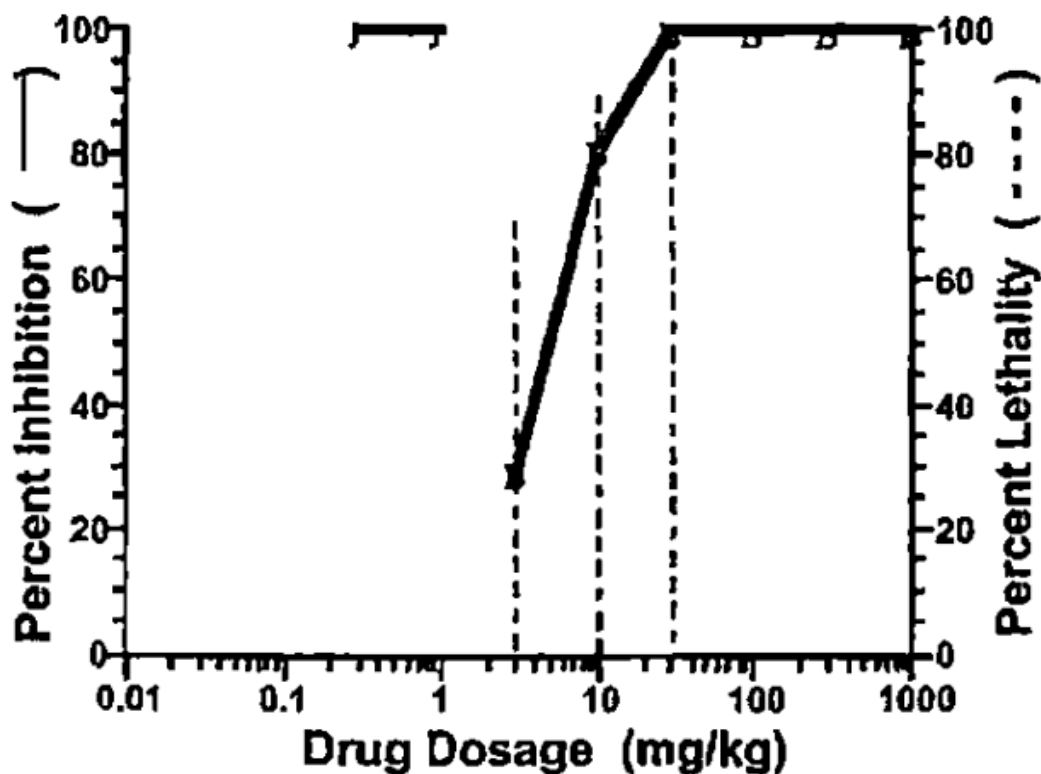


Fig. 4. Antitumor activity of MTA against L5178Y/TK⁻/HX⁻ lymphoma for mice on low folate diet (LFD) with no folate supplementation (J) and for mice on low folate diet that received 15 mg/kg/d daily folate supplementation (B); vertical dashed lines represent percent lethality in mice on low folate diet with no folate supplementation.

101 Dieser Umstand sprach aber nicht zwingend gegen eine Kombination von MTA und Folsäure, weil letztere zugleich zu einer starken Verringerung der Toxizität führt. Sowohl in NIK15 Kap. 8 als auch in NIK3 wird hierzu ausgeführt, dass trotz der höheren Dosen im Ergebnis die Toxizität reduziert und die Anti-

tumorwirkung auf gleichem Niveau gehalten (NIK3 S. 3238 re. Sp. Abs. 2) oder sogar leicht erhöht werden kann (NIK15 S. 191).

102 Eine entsprechende Vermutung findet sich in NIK23. Dort wird mitgeteilt, es gebe Vorarbeiten, die darauf hindeuteten, dass die Toxizität bei Patienten mit hohen Homocystein-Werten erhöht sei, und es sei möglich, dass die kombinierte Gabe von MTA mit Folsäure die Toxizität ohne Einschränkung der Wirksamkeit beseitige (NIK23 S. 1175, 1179 li. Sp. Abs. 2).

103 e) Daraus ergab sich für den Fachmann zwar eine Anregung für klinische Studien zur Wirkung der Verabreichung von Folsäure auf Toxizität und Wirkung von Pemetrexed, nicht jedoch für die ergänzende Verabreichung von Vitamin B12.

104 aa) Allerdings war dem Fachmann bekannt, dass bei manchen Patienten erst die Kombination von Folsäure und Vitamin B12 die volle homocystein-senkende Wirkung sicherstellt.

105 So findet sich im Abstract von NIK9 (Brattström, Colloquium: Homocyst[e]ine, Vitamins and Arterial Occlusive Diseases, Vitamins as Homocysteine-Lowering Agents, in American Institute of Nutrition 1996, S. 1276S, 1278S), der Hinweis, dass eine Kombination aus Folsäure und Cyanocobalamin (Vitamin B12) die bestmögliche ("full") homocysteinsenkende Wirkung sicherstelle. Ferner werde auf diese Weise das Auftreten eines Vitamin B12-Mangels verhindert. Vorsichtiger wird dies in dem Abschnitt "Discussion and recommendations" zum Ausdruck gebracht, wonach Vitamin B12 wahrscheinlich die genannte Wirkung sicherstelle.

106 Dass Gegenstand des Artikels die Senkung des Homocysteinspiegels zum Zweck der Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen ist, hindert die Heranziehung des Artikels nicht. Die aus NIK8, NIK16 und NIK15 folgende Anregung, Folsäure zur Verminderung des Homocysteinspiegels zu verwenden und dadurch die Toxizität von Pemetrexed ohne Nachteile für die

therapeutische Wirksamkeit zu vermindern, gab dem Fachmann Anlass, sich vertieft mit der homocysteinvermindernden Wirkung von Folsäure zu befassen. Er hatte deshalb Anlass, sich auch mit dieser Entgegenhaltung näher zu befassen.

107 bb) Das Beschreiten dieses Lösungsweges war für den Fachmann jedoch im Hinblick auf die Größe des Anreizes, den erforderlichen Aufwand, die zu erwartenden Resultate und die in Betracht kommenden Alternativen nicht naheliegend.

108 (1) Nach der Rechtsprechung des Senats lassen sich die Anforderungen an eine angemessene Erfolgserwartung, die dem Fachmann Veranlassung gibt, einen in Betracht kommenden Lösungsweg trotz nicht sicherer Vorhersehbarkeit der Resultate zu beschreiten, nicht allgemeingültig formulieren. Sie sind vielmehr jeweils im Einzelfall unter Berücksichtigung des in Rede stehenden Fachgebiets, der Größe des Anreizes für den Fachmann, des erforderlichen Aufwands für das Beschreiten und Verfolgen eines bestimmten Ansatzes und der gegebenenfalls in Betracht kommenden Alternativen sowie ihrer jeweiligen Vor- und Nachteile zu bestimmen (BGH, Urteil vom 16. April 2019 - X ZR 59/17, GRUR 2019, 1032 Rn. 31 - Fulvestrant).

109 (2) Im Streitfall konnte der Fachmann die Vitamin-B12-Supplementation nicht sogleich in einer klinischen Studie testen, da sie - im Gegensatz zur Folsäure-Supplementation - nicht schon in einer solchen Studie verwendet worden war. Vielmehr war er gehalten, im Tierversuch mit einem NIK3 entsprechenden Versuchsaufbau zu testen, ob die Gabe von Vitamin B12 in Kombination mit Folsäure die Toxizität von Pemetrexed ohne Nachteile hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit zu verringern geeignet ist.

110 Der Aufwand hierfür war zwar nicht übermäßig groß und angesichts der in NIK3 mit zwei Wochen angegebenen Versuchsdauer waren auch relativ zeitnah erste Erkenntnisse zu erwarten. Es war aber unwahrscheinlich, dass diese Erkenntnisse ohne weiteres für die bereits laufenden klinischen Untersuchungen verwertet werden können.

111 Um zuverlässige Erkenntnisse zu gewinnen, hätte es nachfolgender Pilotstudien am Menschen bedurft, die mit einer zeitaufwendigen Analyse der Methylmalonsäure vor und während der Gabe des Studienarzneimittels verbunden waren. Wie sich aus der von den Klägerinnen vorgelegten gutachterlichen Stellungnahme von Dr. H. (NIK39 S. 7) ergibt, war die Referenzmethode zur Analyse der Methylmalonsäure im Plasma/Urin am Prioritätstag im Vergleich zu der des Homocysteinspiegels komplizierter und eine signifikante Aussage schwieriger zu treffen; erst im Jahr 2006 ist danach eine Methode beschrieben worden, die eine schnelle, zuverlässige und vor allem reproduzierbare Bestimmung dieses Biomarkers ermöglicht.

112 (3) Vor diesem Hintergrund war der Anreiz, diesen Weg zu beschreiten, nicht ausreichend hoch.

113 Nach der Rechtsprechung des Senats steht ein hoher Aufwand für nachfolgende Untersuchungsphasen der Annahme einer hinreichenden Erfolgserwartung in Bezug auf einen Lösungsweg, der zunächst die Durchführung von Tierversuchen erfordert, allerdings nicht zwingend entgegen. Insbesondere wenn der Fachmann davon ausgehen muss, dass er um Tierversuche ohnehin nicht herumkommen wird, haben sich die Anforderungen an die angemessene Erfolgserwartung grundsätzlich an dem hierfür erforderlichen Aufwand auszurichten (BGH, GRUR 2019, 1032 Rn. 32 - Fulvestrant).

114 Im Streitfall war der Ansatz, die Toxizität von Pemetrexednatrium durch Verabreichung von Folsäure zu verringern, indessen bereits in einer klinischen Studie weiterverfolgt worden, über die in HLNK3 und HLNK4 berichtet wird. Damit war der Anreiz, zu Tierversuchen zurückzukehren, deutlich verringert.

115 (a) HLNK3 und HLNK4 berichten über eine Studie, in welcher den Patienten in einem Zeitraum von fünf Tagen - beginnend zwei Tage vor der Behandlung mit MTA - 5 mg Folsäure (FA) verabreicht wurden, um festzustellen, ob dies eine signifikante Dosissteigerung ermöglicht. Hierbei seien Vitamin-Metaboliten gemessen worden, um ihren Nutzen als potentielle prognostische Marker bei dieser Kombination zu ermitteln.

116 Als Ergebnis wird in HLNK3 berichtet, bei Patienten mit schweren Toxizitäten sei der Homocysteinspiegel signifikant erhöht. In HLNK4 wird ausgeführt, der Zusatz von Folsäure könne den Nutzen von Vitaminmetaboliten als Indikator für Toxizität allerdings verringern. Beide Veröffentlichungen enden mit der Schlussfolgerung, der Zusatz von Folsäure scheine eine Steigerung der MTA-Dosis durch Verringerung der Toxizität zuzulassen.

117 (b) Bei dieser Ausgangslage bestand für den Fachmann nur ein geringer Anreiz, hinter das in HLNK3 und HLNK4 bereits erreichte Stadium der klinischen Versuche zurückzugehen und den Einsatz von Folsäure zusammen mit Vitamin B12 noch einmal im Tierversuch zu erforschen.

118 In diesem Zusammenhang kann dahingestellt bleiben, ob die in HLNK3 und HLNK4 geäußerte positive Einschätzung aus Sicht des Fachmanns gerechtfertigt war oder ob die darin offenbarten Ergebnisse, wie die Beklagte meint, eher ernüchternd waren. Wenn sich der zum Ausdruck gebrachte Optimismus als berechtigt erwies, bestand kein Anlass, den eingeschlagenen Weg zu verlassen und nochmals in das Stadium von Tierversuchen zurückzukehren. Wenn sich der mit dem Einsatz von Folsäure zu erwartende Erfolg als eher bescheiden darstellte, lag es nahe, diesen Ansatz vollständig aufzugeben. Zwar ließen die in HLNK3 und HLNK4 mitgeteilten Ergebnisse die Möglichkeit offen, dass eine zusätzliche Gabe von Vitamin B12 zum entscheidenden Durchbruch verhilft. Angesichts des erreichten Erkenntnisstands gab es aber keine hinreichenden Anhaltspunkte für die Annahme, dass sich diese Hoffnung als berechtigt erweisen könnte.

119 f) Aus sonstigen Entgegenhaltungen ergeben sich keine weiterge-
henden Anregungen.

120 aa) Die Veröffentlichung von Adjei (A review of the pharmacology and
clinical activity of new chemotherapy agents for the treatment of colorectal
cancer, in Clin Pharmacol 1999, 265-277, NK40) berichtet, die Dosis von MTA
sei mit Folsäuresupplementierung erfolgreich auf bis zu 1000 mg/m² alle drei
Wochen erhöht worden, was die tumorhemmende Wirkung von Pemetrexed
möglicherweise nicht nachteilig beeinträchtigt (NK40 S. 270 li Sp., vorletzter
Satz).

121 Daraus ergeben sich keine weitergehenden Anregungen in Bezug auf Vi-
tamin B12.

122 bb) In der Veröffentlichung von Calvert (An Overview of Folate Meta-
bolism: Features Relevant to the Action and Toxicities of Antifolate Anticancer
Agents in Seminars in Oncology, 1999, 3-10, NIK2) wird ausgeführt, die klini-
sche Toxizität vieler Antifolate werde durch den Folatstatus des Patienten vor
der Behandlung beeinflusst, was nicht überraschend sei.

123 Bei GARFT-Inhibitoren sei die Wirkung des Folatstatus besonders aus-
geprägt, wobei die maximal tolerierte Dosis bei Patienten, die eine Folat-
Supplementierung erhalten hätten, mindestens 10-fach höher sei als bei Patien-
ten, die keine erhalten hätten (NIK2 S. 7 re. Sp. Abs. 2). Folsäure sei darüber
hinaus auch an Methylierungsvorgängen innerhalb der Zellen beteiligt, und
zwar aufgrund ihrer Bedeutung für die Methioninsynthese. Die daran beteiligte
Methioninsynthase sei abhängig von Vitamin B12, nutze aber auch 5-
Methyltetrahydrofolat als Cosubstrat. Deshalb führe jeder Mangel an Vitamin
B12 oder Folat zu einer Reduzierung des Durchflusses durch Methioninsyntha-
se und damit zu einem Ansteigen des Plasmaspiegels von Homocystein (NIK2
S. 8 re. Sp. oben). Die Messung des Homocysteinspiegels vor der Behandlung
habe sich als geeigneter Weg erwiesen, um die Toxizität von MTA vorherzusa-
gen (NIK2 S. 9 li. Sp. oben).

124 Hieraus ergeben sich zwar ebenso wie aus NIK8, NIK16 und NIK15 in Verbindung mit NIK9 Hinweise darauf, dass Vitamin B12 den Homocysteinspiegel beeinflusst. Eine angemessene Erfolgserwartung für notwendige Tierversuche lässt sich damit aber ebenfalls nicht begründen.

125 4. Mit Erfolg wendet sich die Berufung ferner gegen die Annahme des Patentgerichts, die Veröffentlichung von Mendelsohn et al. (NIK15 Kap. 12) habe den Fachmann motiviert, ausgehend von der kombinierten Verwendung von Pemetrexed mit Folsäure Vitamin B12 zu berücksichtigen.

126 a) Die Veröffentlichung befasst sich mit der präklinischen und klinischen Bewertung der GARFT-Inhibitoren Lometrexol und LY309877.

127 In Abschnitt 8 wird der Einfluss von folsäurearmer Ernährung auf die Wirksamkeit und Toxizität dieser Antifolate beschrieben. Bei Mäusen, die über zwei Wochen hinweg eine folsäurearme Ernährung erhalten hätten, habe sich die Toxizität der beiden Antifolate um das 300- bis 1000-fache erhöht. Die Antitumoraktivität könne wegen der Letalität der Wirkstoffe nicht bewertet werden. Der orale Zusatz von Folsäure (0,6-600 mg/kg) stelle die Empfindlichkeit für die Antitumoraktivität beider GARFT-Inhibitoren wieder her. Hohe Folsäuredosen (> 600 mg/kg) beseitigten sowohl die Toxizität als auch die Antitumoraktivität. Die therapeutischen Indizes (LD₁₀AD₉₀) von LY309887 und Lometrexol seien über einen Bereich zugesetzter Folsäuredosen in zwei Antitumormodellen bestimmt worden, dem menschlichen GC3 Dickdarm Xenograft und dem Mammatumor von C3H-Mäusen (Tabelle 6). Die Daten zeigten, dass die Erhöhung der Folsäurezusatzdosen von 0,0 auf 6-15 mg/kg pro Tag zu einem verbesserten therapeutischen Index geführt habe. Des Weiteren sei die Fähigkeit zur Verzögerung des erneuten Wachstums der GC3-Tumore über einen breiten Dosisbereich nur bei den höheren Dosen des Folatzusatzes beobachtet worden. Ein geringer, aber moderater Anstieg des therapeutischen Indexes von Lometrexol auf 2-5 sei ebenfalls beobachtet worden. Höhere Dosen von Folsäurezusätzen hätten zu einem weniger robusten Anstieg des therapeutischen Indexes geführt.

128 Abschnitt 9 geht auf den humanen Folatstatus ein. Der Folatstatus von Krebspatienten sei bisher nicht systematisch bewertet worden. Frühe Studien berichteten jedoch eine verminderte Folsäureaktivität im Serum bei Patienten mit metastasiertem Krebs. Andere Forscher hätten eine verminderte Harn-clearance einer Folsäurelast nachgewiesen. Saleh et al. hätten gezeigt, dass Patienten mit metastasierter Erkrankung mehr Folsäure in ihre reduzierten Folat-Pools aufnahmen und einen verminderten Folatabbau sowie eine schnellere Clearance von Folat im Serum aufwiesen als die Kontrollgruppen, sogar dann, wenn die 5-CH₃-THF-Konzentrationen im Serum aufrechterhalten worden seien. Die Autoren hätten daraus geschlossen, dass die Patienten Folatmangel gehabt hätten und dass es bei Patienten mit maligner Erkrankung einen erhöhten Folatbedarf gebe. Bei diesen Patienten seien die Variabilität im Stoffwechsel, der Pharmakokinetik und die Toxizität klassischer Antifolate im Vergleich zu Menschen mit normalem Folatstatus nicht überraschend. Des Weiteren könne eine Nahrungsergänzung mit Folsäure die Dosisantwort "normalisieren", um die Antitumoraktivität zu erreichen und die Toxizität auf normale Gewebe zu reduzieren, indem die Folat-Pools in Geweben mit niedrigem Folatbedarf wiederhergestellt würden, ohne den hohen Folatbedarf sich schnell teilender Tumorzellen zu erfüllen. Die biochemischen Stoffwechselwege, die Folat-Cofaktoren nutzten, erforderten außerdem angemessene Mengen Vitamin B12 und B6. Daher könne der Status aller drei Vitamine bei Patienten den während der Chemotherapie beobachteten Schweregrad der Toxizität signifikant beeinflussen. R. Allen und seine Kollegen hätten herausgefunden, dass die Messung spezifischer Aminosäure-Metaboliten, insbesondere von Homocystein, N-methylglycin und anderen, aus diesen metabolischen Wegen eine sensitivere und verlässlichere Bewertung des Vitaminstatus der Patienten erlaube. Diese Ersatzindikatoren des funktionalen Folatstatus lieferten einen besseren Hinweis auf Mängel und reagierten empfindlicher auf Nahrungsergänzung (NIK15 S. 270).

129 b) Aus diesen Ausführungen ergibt sich zwar, dass der Status von Vitamin B12 den Schweregrad der Toxizität von Lometrexol und LY309877 signifikant beeinflussen kann. Daraus war aber nicht zu entnehmen, dass die Gabe von Vitamin B12 ohne wesentliche Auswirkungen auf die therapeutische Wirksamkeit dieser Antifolate bleiben würde.

130 In NIK15 wird hinsichtlich Folsäure ausgeführt, es sei akzeptiert worden, dass Auswirkungen auf die Wirksamkeit nur in einem Phase-II-Setting bewertet werden könnten (NIK15 S. 274 Abs. 2). Damit war erst recht offen, welche Folgen die Gabe von Vitamin B12 auf die therapeutische Wirksamkeit zeitigt.

131 Selbst wenn NIK15 diesbezüglich zumindest die Hoffnung auf ein positives Ergebnis zu entnehmen wäre, war unsicher, ob sich die gewonnenen Erkenntnisse und die darauf gestützte Hoffnung auf Pemetrexednatrium übertragen lassen. Dagegen sprachen insbesondere die Ausführungen in NIK15 Kap. 8, wonach MTA trotz ähnlicher Struktur eine in wesentlichen Aspekten andere Wirkungsweise hat als Lometrexol. Angesichts all dieser Unsicherheiten bestand auch von diesem Ausgangspunkt aus keine hinreichende Erfolgserwartung für weitere Versuche mit Folsäure und Vitamin B12.

132 5. Eine hinreichende Aussicht darauf, dass die Gabe von Folsäure und Vitamin B12 die Wirksamkeit von Pemetrexed nicht in nennenswertem Umfang beeinträchtigt, ergab sich für den Fachmann auch nicht aus der Überlegung, dass Tumorzellen eine höhere Wachstumsrate als gesunde Zellen und dementsprechend einen höheren Folatbedarf haben.

133 a) Dabei kann zugunsten der Klägerinnen unterstellt werden, dass dies - wie Abschnitt 9 der NIK15 nahelegt - der wissenschaftlichen Erkenntnis am Prioritätstag entsprach. Auch diese Erkenntnis begründete jedenfalls nicht die Aussicht, dass die Gabe von wachstumsfördernden Mitteln unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff und unabhängig vom jeweiligen Mittel den erhofften Effekt haben würde. Angesichts der Komplexität der Vorgänge, von denen das

Ergebnis abhängt, begründete diese eher abstrakte Überlegung aus Sicht des Fachmanns keine angemessene Erfolgserwartung.

134 b) Ohne Erfolg machen die Klägerinnen geltend, entsprechende Überlegungen lägen der zum Prioritätstag bekannten Hochdosistherapie von Methotrexat und Leucovorin zugrunde, bei der es sich um eine reine, biologisch aktive Form der Folsäure handele (vgl. Physicians´ Desk Reference 2000, HLNK14, S. 1426 re. Sp.).

135 Ebenso wie Untersuchungen zu Lometrexol lassen sich auch Erkenntnisse in Bezug auf Methotrexat nicht ohne weiteres auf Pemetrexed übertragen. Unabhängig davon fehlt es auch insoweit wiederum an einer Anregung, Vitamin B12 zur Verminderung der Nebenwirkungen einzusetzen.

136 c) Nichts Anderes gilt für die Veröffentlichung NIK42.

137 In NIK42 wird die Gabe von Folsäure beschrieben, um die Nebenwirkungen einer Verwendung von Methotrexat zur Behandlung einer rheumatoiden Arthritis zu verringern, ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen (NIK42, Abstract Satz 2). Auch daraus lassen sich keine sicheren Erkenntnisse über eine Kombination von Pemetrexednatrium und Vitamin B12 gewinnen.

138 IV. Die Kostenentscheidung beruht auf § 121 Abs. 2 PatG in Verbindung mit § 91 Abs. 1, § 101 Abs. 1 und Abs. 2 sowie § 96 ZPO. Die Streithelferin ist gemäß § 101 Abs. 2 ZPO wie eine Partei zu behandeln (BGH, Urteil vom 10. September 2009 - Xa ZR 130/07, GRUR 2010, 123 Rn. 85 - Escitalopram).

Bacher
richts-

Grabinski

Richter am Bundesge-
hof Hoffmann kann wegen
urlaubsbedingter Abwe-
senheit nicht unterschrei-
ben.

Bacher

Deichfuß

Rombach

Vorinstanz:

Bundespatentgericht, Entscheidung vom 17.07.2018 - 3 Ni 23/16 (EP) -