

Der X. Zivilsenat des Bundesgerichtshofs hat auf die mündliche Verhandlung vom 4. Juni 2019 durch den Vorsitzenden Richter Prof. Dr. Meier-Beck, die Richter Dr. Grabinski und Dr. Bacher sowie die Richterinnen Dr. Kober-Dehm und Dr. Marx

für Recht erkannt:

Die Beschwerde gegen das Urteil des 3. Senats (Nichtigkeitssenats) des Bundespatentgerichts vom 6. September 2018 wird auf Kosten der Antragstellerinnen zurückgewiesen.

Von Rechts wegen

Tatbestand:

- 1 Die Antragstellerinnen vertreiben in Deutschland das Arzneimittel Praluent, das den Wirkstoff Alirocumab enthält. Dabei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der gegen die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) gerichtet ist. Diese am Fettstoffwechsel beteiligte Serinprotease beeinträchtigt den Abbau zu hoher Spiegel von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL-Cholesterin - LDL-C); ein überhöhter LDL-C-Wert gilt als einer der Hauptrisikofaktoren für Atherosklerose und wird üblicherweise durch die Gabe von Statinen gesenkt. Alirocumab wirkt demgegenüber als PCSK9-Hemmer und bewirkt damit (mittelbar) eine Verringerung des LDL-Cholesterinwerts im Blut.
- 2 Bei Fettstoffwechselstörungen wird zwischen primären, insbesondere durch einen erblichen Stoffwechseldefekt ausgelösten Störungen und sekundären unterschieden, die durch verschiedene Krankheiten wie Diabetes mellitus oder eine Lebererkrankung verursacht werden. Praluent ist als 75 mg/ml- oder

150 mg/ml-Injektionslösung jeweils in einer Fertigspritze oder in einem Fertigen (einem Werkzeug mit automatisiertem Einstechen der Injektionsnadel in das subkutane Gewebe) für die Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie sowie von gemischter Dyslipidämie (bei der sowohl die Cholesterin- als auch die Triglycerinwerte erhöht sind) zugelassen. Auf Empfehlung der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat die Europäische Kommission die Zulassung am 11. März 2019 auf die Behandlung von Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte erweitert.

3

Die Antragsgegnerin ist Inhaberin des am 22. August 2008 angemeldeten europäischen Patents 2 215 124, das antigenbindende Proteine gegen PCSK9 betrifft. Der Hinweis auf die Patenterteilung ist am 24. Februar 2016 veröffentlicht worden. Die Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts hat das Patent mit Beschluss vom 30. November 2018 in geänderter Fassung aufrechterhalten; über die gegen diese Entscheidung eingelegten Beschwerden ist noch nicht entschieden worden.

4

Die Antragsgegnerin hat die Antragstellerinnen vor dem Landgericht Düsseldorf wegen Verletzung des Streitpatents u.a. auf Unterlassung in Anspruch genommen. Nachdem die Verhandlung zwischenzeitlich im Hinblick auf das anhängige Einspruchsverfahren ausgesetzt worden war, hat am 30. April 2019 ein Termin zur Fortsetzung der mündlichen Verhandlung vor dem Landgericht stattgefunden.

5

Die Antragsgegnerin vertreibt unter der Bezeichnung Repatha ihrerseits ein Arzneimittel, das den ebenfalls als PCSK9-Hemmer wirkenden Antikörper Evolocumab enthält. Für sämtliche Indikationen von Praluent ist auch Repatha zugelassen.

6

Mit Schriftsatz vom 12. Juli 2018 haben die Antragstellerinnen Klage auf Erteilung einer Zwangslizenz am Streitpatent erhoben und zugleich beantragt, ihnen die Benutzung der geschützten Erfindung zur Behandlung von Erwach-

senen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie durch das Arzneimittel Praluent in den vier genannten Abgabeformen vorläufig zu gestatten.

7

Das Patentgericht hat den Antrag auf Erlass einer einstweiligen Verfügung zurückgewiesen (BPatG, Mitt. 2019, 117). Dagegen wenden sich die Antragstellerinnen mit ihrer Beschwerde, wobei sie die begehrte vorläufige Gestattung zuletzt im Hauptantrag noch auf die Benutzung der geschützten Erfindung zur Behandlung von Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos erweitert haben und hilfsweise beantragen, ihnen die Benutzung der Erfindung zur Behandlung mit dem Arzneimittel Praluent von Erwachsenen mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie oder von Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos vorläufig zu gestatten, die

1. trotz einer hoch-intensiven Statin-Behandlung über bis zu vier Wochen mit 40 mg oder mehr Atorvastatin täglich oder 20 mg oder mehr Rosuvastatin täglich oder der maximal verträglichen Dosis eines dieser Wirkstoffe einen LDL-C-Wert von 100 mg/dl aufweisen und/oder
2. innerhalb von vier Wochen bis zwölf Monaten vor Beginn der Behandlung mit einem PCSK9-Inhibitor wegen Myokardinfarkt oder instabiler Angina Pectoris in einem Krankenhaus behandelt wurden und/oder
3. unter Repatha einen LDL-C-Wert unter 25 mg/dl aufweisen und/oder
4. zuvor Praluent 75 mg eingenommen haben und/oder
5. trotz Behandlung mit Repatha einen LDL-C-Wert von über 70 mg/dl aufweisen und/oder
6. eine Behandlung mit Repatha aufgrund von Nebenwirkungen nicht fortsetzen können und/oder
7. eine Behandlung mit Repatha aufgrund nicht ausreichender Senkung des LDL-C-Wertes oder aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben und für die eine Behandlung mit einem PCSK9-Inhibitor weiterhin indiziert ist.

8

Die Antragsgegnerin verteidigt das Urteil des Patentgerichts, bittet um Zurückweisung auch des Hilfsantrags und beantragt hilfsweise die Anordnung der Verpflichtung der Antragstellerin zur Rechnungslegung und zur Sicherheitsleistung.

Entscheidungsgründe:

9

Das Rechtsmittel ist zulässig, bleibt aber in der Sache ohne Erfolg.

10

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

11

Die Antragstellerinnen hätten sich nicht innerhalb eines angemessenen Zeitraums bemüht, von der Antragsgegnerin die Zustimmung zur Benutzung der Erfindung zu angemessenen geschäftsüblichen Bedingungen zu erhalten. Als eine solche Bemühung komme erst das Lizenzangebot der Antragstellerinnen mit anwaltlichem Schreiben vom 20. Juni 2018 in Betracht. Das Ersuchen der Antragstellerinnen um eine Lizenz sei damit erst drei Wochen vor Einreichung des Antrags auf einstweilige Verfügung und nur wenig mehr als zwei Monate vor der mündlichen Verhandlung erfolgt. Ein derart kurzer Zeitraum sei nur in besonderen Fallgestaltungen angemessen, die im Streitfall nicht vorgelegen hätten. Die Antragsgegnerin sei mit einem eigenen, unmittelbar konkurrierenden Produkt auf dem Markt und habe bereits in Verfahren in den USA deutlich gemacht, dass sie eine Lizenz nicht oder nur unter besonderen Umständen vergeben wolle. Die Antragstellerinnen hätten auch deshalb nicht davon ausgehen dürfen, in kürzester Zeit den Abschluss eines Lizenzvertrages erreichen zu können, weil das Lizenzgesuch nur einen sehr niedrigen Lizenzsatz von 2 % vorgesehen habe und nach seinem Inhalt und seiner schroffen Tonlage eine eher ablehnende Reaktion habe erwarten lassen. Zudem hätten die Antragstellerinnen nicht näher erläutert, weshalb sich das Streitpatent als nicht rechtsbe-

ständig erweisen würde, obwohl die Einspruchsabteilung in ihrem Zwischenbescheid vom 13. Dezember 2017 den gegenteiligen Standpunkt eingenommen hatte.

12

Die Antragstellerinnen hätten auch nicht glaubhaft gemacht, dass das öffentliche Interesse die Erteilung der Zwangslizenz gebiete. Es bestünden Zweifel, ob Praluent die behaupteten therapeutischen Eigenschaften aufweise und das Mortalitätsrisiko der behandelten Patienten signifikant senken könne. Mit den vorgetragenen Ergebnissen der klinischen Studie (Odyssey-Outcomes-Studie) sei nicht nachvollziehbar belegt, dass durch die Verabreichung von Praluent im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe im Beobachtungszeitraum eine signifikante Reduzierung der Gesamtheit der Todesfälle (Gesamtmortalität) habe erreicht werden können. Zwar seien nach den Ergebnissen der Studie in der Placebo-Gruppe von 9462 Teilnehmern 392 Patienten verstorben, während in der - gleich großen - mit Praluent behandelten Gruppe nur 334 und damit 58 Patienten weniger verstorben seien. Bedenken gegen die Aussagekraft dieses Befundes ergäben sich allerdings daraus, dass sowohl bei den koronar bedingten Todesfällen (CHD Death) mit einem P-Wert von 0,38 als auch bei der Gesamtheit der kardiovaskulären Todesfälle (CV Death) mit einem P-Wert von 0,15 jeweils nur eine - da $P > 0,05$ - statistisch nicht signifikante Reduktion der Todesfälle ermittelt worden sei. Da diese nicht signifikanten Werte in den für die Gesamtmortalität ermittelten P-Wert von 0,026 einfließen, bestünden Bedenken, ob es sich bei diesem, unter der 5-%-Schwelle liegenden Wert tatsächlich um einen signifikanten Wert handele. Diese Bedenken würden im Übrigen auch von den beiderseitigen Parteisachverständigen Prof. Dr. P. und Prof. Dr. F. geteilt.

13

Letztlich könne die Frage der behaupteten therapeutischen Wirkung von Praluent dahingestellt bleiben. Selbst unter der Annahme, dass sich nach der Odyssey-Outcomes-Studie die Gesamtmortalität gegenüber der Kontrollgruppe durch die Gabe von Alirocumab generell um 15 % und bei Hochrisikopatienten sogar um 29 % reduziert habe, hätten die Antragstellerinnen nicht glaubhaft

gemacht, dass Praluent therapeutische Eigenschaften aufweise, die Repatha nicht oder nicht in gleichem Maße besitze. Dagegen spreche bereits, dass die Studien zu Praluent (Odyssey-Outcomes-Studie) und zu Repatha (Fourier-Studie) jeweils als Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien angelegt gewesen seien, bei denen jeweils die Wirkungsweise des in dem Medikament enthaltenen monoklonalen Antikörpers gegenüber einer Standardtherapie mit Statinen untersucht worden sei. Derartige Studien können einen direkten Wirkungsvergleich der beiden Antikörper, wie er in einer Äquivalenzstudie untersucht werde, bei der ein einheitliches Patientenkollektiv unter einem einheitlichen Studiendesign entweder den einen oder den anderen Antikörper als Wirkstoff erhalte, nicht ersetzen.

14

Maßgebend hierfür sei vor allem, dass in den genannten Studien unterschiedliche Patientenkollektive behandelt worden seien. Bei den in der Odyssey-Outcomes-Studie untersuchten Patienten habe das akute Koronarsyndrom durchschnittlich erst 2,6 Monate zurückgelegen, während sich bei den Patienten der Fourier-Studie ein kardiovaskuläres Ereignis durchschnittlich bereits vor 3,3 Jahren ereignet und damit ein wesentlich geringeres Mortalitätsrisiko bestanden habe. Die Studien hätten sich zudem in ihrem Studiendesign unterschieden, so dass sich ein unmittelbarer Vergleich der Ergebnisse ebenso verbiete wie Hoch- oder Umrechnungen.

15

Es sei auch nicht glaubhaft, dass ein öffentliches Interesse an der weiteren Verfügbarkeit von Praluent aufgrund dessen Verfügbarkeit in zwei unterschiedlichen Dosierungen und der damit gegenüber Repatha eröffneten Möglichkeit der Gabe einer deutlich geringeren Dosis oder wegen struktureller Unterschiede der monoklonalen Antikörper Alirocumab und Evolocumab bestehe. Beide Antikörper bänden selektiv an diejenige PCSK9-Region, die mit der extrazellulären Domäne des LDL-Rezeptor-Proteins (LDLR) interagiere, und verhinderten auf diese Weise eine PCSK9-LDLR-Wechselwirkung und einen endosomatischen Abbau des Rezeptorproteins. Zwar gebe es strukturelle Unterschiede in der Antigenbindungsstelle, da sich die jeweiligen Epitope lediglich in

zwei von zwanzig Aminosäuren überlappten. Auswirkungen auf die Wirksamkeit oder Nebenwirkungen des Antikörpers hätten die Antragstellerinnen jedoch nicht glaubhaft gemacht.

16

Gleiches gelte hinsichtlich möglicher Unverträglichkeitsreaktionen oder eines Nichtansprechens von Patienten auf Repatha. Einzelfälle, in denen Patienten auf Repatha nicht oder nur schlecht angesprochen hätten oder Nebenwirkungen aufgetreten seien, während dies bei der Gabe von Praluent nicht der Fall gewesen sei, belegten nicht, dass der unterschiedliche Behandlungserfolg auf gegenüber Praluent nachteilige Eigenschaften von Repatha zurückzuführen sei.

17

II. Diese Beurteilung hält der Überprüfung im Beschwerdeverfahren auch hinsichtlich der zuletzt gestellten Fassung des Hauptantrags stand.

18

1. Rechtsfehlerfrei ist das Patentgericht zu der Beurteilung gelangt, die Antragstellerinnen hätten keine ausreichenden Bemühungen um eine rechtsgeschäftliche Lizenz zu angemessenen geschäftsüblichen Bedingungen entfaltet.

19

a) Da die Erteilung einer Zwangslizenz tief in das grundsätzliche Recht des Patentinhabers eingreift, frei zu entscheiden, ob und gegebenenfalls unter welchen Bedingungen er einem Dritten die Benutzung der erfindungsgemäßen technischen Lehre gestatten möchte (§ 9 PatG), setzt § 24 PatG nicht nur voraus, dass das öffentliche Interesse sachlich die Erteilung der Zwangslizenz gebietet. Der hoheitliche Eingriff in das dem Patentinhaber verliehene Ausschließlichkeitsrecht durch die staatliche Gewährung der Zwangslizenz muss vielmehr auch deswegen erforderlich sein, weil sich der Patentinhaber dem "milderen Mittel" der vertraglichen Einräumung einer Benutzungsgestattung zu angemessenen Bedingungen verweigert hat.

20

Diese - damit anders als nach früherem Recht nicht prozessuale, sondern materielle - Voraussetzung für die Erteilung einer patentrechtlichen Zwangslizenz muss zwar nicht zwingend schon im Zeitpunkt der Einreichung

der Zwangslizenzklage vorliegen; entsprechend allgemeinen Grundsätzen reicht es vielmehr aus, wenn sie am Schluss der mündlichen Verhandlung erfüllt ist. Aus dem gesetzlichen Erfordernis, dass sich das Bemühen über einen angemessenen Zeitraum hinweg erstreckt haben muss, ergibt sich aber, dass es nicht ausreicht, wenn sich der Lizenzsucher während des Verfahrens gewissermaßen "in letzter Minute" zur Zahlung einer angemessenen Lizenz bereit erklärt. Vielmehr muss er über einen gewissen Zeitraum hinweg in einer der jeweiligen Situation angemessenen Weise versucht haben, sich mit dem Patentinhaber über die Erteilung einer Lizenz zu einigen. Welcher Zeitraum und welche Maßnahmen hierzu erforderlich sind, ist eine Frage des Einzelfalls (BGH, Urteil vom 11. Juli 2017 - X ZB 2/17, BGHZ 215, 214 Rn. 19 - Raltegravir).

21 Dabei wird der Zeitraum, den der Lizenzsucher dem Patentinhaber lassen muss, um die Frage nach dem Ob einer Lizenzierung zu klären und gegebenenfalls die angemessenen Bedingungen einer Lizenzierung zu verhandeln, maßgeblich einerseits durch die Dringlichkeit der Entscheidung über eine vertragliche Lizenzvergabe, andererseits aber auch durch die Komplexität der Entscheidungssituation und dadurch bestimmt, ob und zu welchem Zeitpunkt der Lizenzsucher dem Patentinhaber diejenigen Informationen zur Verfügung stellt, die dieser billigerweise erwarten kann, bevor er eine Entscheidung über den Abschluss eines Lizenzvertrages und gegebenenfalls dessen Bedingungen trifft.

22 b) Danach lässt es keinen Rechtsfehler erkennen, dass das Patentgericht es für unzureichend gehalten hat, dass die Antragstellerinnen der Antragsgegnerin erstmals mit Schreiben vom 20. Juni 2018 den Abschluss eines Lizenzvertrages angeboten haben, obwohl ein solches Angebot zu einem deutlich früheren Zeitpunkt hätte gemacht werden können. Dies fällt, wie das Patentgericht gleichfalls zutreffend angenommen hat, umso stärker ins Gewicht, als das Schreiben das Angebot - mit dem Bemerkten, dies sei eher zu hoch denn zu niedrig bemessen - nur dahin näher konkretisierte, dass eine für einen patent-

geschützten Arzneimittelwirkstoff (sehr) niedrige Lizenzgebühr von 2 % angeboten wurde und diese Lizenzgebühr zudem nur für in Deutschland hergestellte oder in den Verkehr gebrachte Praluent-Produkte gezahlt werden sollte, und als die Antragstellerinnen, ohne die angekündigte Antwort der Antragsgegnerin abzuwarten, bereits gut drei Wochen später die Zwangslizenzklage eingereicht und beim Patentgericht den Antrag auf vorläufige Benutzungsgestattung angebracht haben. Unter diesen Umständen hatte die Antragsgegnerin keinen Anlass, im Schreiben der Antragstellerinnen vom 20. Juni 2018 den ernstgemeinten Versuch zu erkennen, mit ihr zu einer vertraglichen Einigung zu angemessenen Bedingungen zu gelangen.

23 Dies schloss zwar noch nicht aus, dass die Antragstellerinnen bis zum Schluss der mündlichen Verhandlung vom 6. September 2018 vor dem Patentgericht den Anforderungen des § 24 Abs. 1 Nr. 1 PatG genügten, erhöhte aber in Anbetracht des bis dahin verbleibenden kurzen Zeitraums die Anforderungen an ein der Situation und dem Zeitrahmen angemessenes Bemühen. An solchen angemessenen Bemühungen haben es die Antragstellerinnen aber schon deshalb fehlen lassen, weil sie vor der mündlichen Verhandlung vom 6. September 2018 nicht mehr ihrerseits auf das Antwortschreiben der Antragsgegnerin vom 24. Juli 2018 geantwortet haben.

24 Ein weiteres Bemühen der Antragstellerinnen wäre zwar entbehrlich gewesen, wenn die Antragsgegnerin in ihrem Schreiben vom 24. Juni 2018 die Erteilung einer Lizenz schlechthin verweigert hätte und damit weitere Verhandlungen aussichtslos geworden wären (vgl. Benkard/Rogge/Kober-Dehm, PatG, 11. Aufl. (2015), § 24 Rn. 13). Eine solche Verweigerung ist dem Schreiben aber - entgegen der Ansicht der Antragstellerinnen - nicht zu entnehmen. Die Antragsgegnerin hat darin zwar ausgeführt, es sei ihre grundsätzliche Unternehmenspolitik, bei Vertrieb eines eigenen patentgemäßen Produktes keine Lizenzen an Wettbewerber zu erteilen. Sie hat aber zugleich darauf hingewiesen, dass eine Ausnahme in Erwägung gezogen werden könne, wenn außergewöhnliche Umstände vorlägen, und deren Vorliegen von einer Überprüfung

der Behauptung der Antragstellerinnen abhängig gemacht, dass eine Zwangslizenz tatsächlich dem öffentlichen Interesse diene. Die Notwendigkeit einer solchen Überprüfung hat sie damit begründet, dass die Antikörper der Parteien die PCSK9-LDLR-Interaktion über denselben Wirkungsmechanismus blockierten und von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zur Behandlung der gleichen Krankheiten und der gleichen Patienten zugelassen seien. Keine Zulassungsbehörde habe die Daten der Odyssey-Outcomes-Studie analysiert oder sei gar zu der Schlussfolgerung gelangt, dass Praluent gegenüber Repatha einen Vorteil biete. Sie, die Antragsgegnerin, hätte die Gewährung von Zugriff auf diese Dokumente erwartet, wenn die Antragstellerinnen der Auffassung wären, die Studiendaten stützten ihre gegenteilige Behauptung. Ohne einen solchen Zugang - der in einem Verfahren in den USA mit Vertraulichkeitsverpflichtung angeordnet worden sei - könne die Behauptung, die Verfügbarkeit von Praluent sei im Patienteninteresse, nicht geprüft werden.

25 Danach kann ein erfolgloses Bemühen der Antragstellerinnen nicht schon deshalb angenommen werden, weil sich die Antragsgegnerin dem Abschluss eines Lizenzvertrages von vornherein verweigert hat. Vielmehr haben es die Antragstellerinnen an einem hinreichenden Bemühen fehlen lassen, weil sie Verhandlungen zum Abschluss eines Lizenzvertrages erst spät mit einem inhaltlich wenig entgegenkommenden Angebot aufgenommen und vor der mündlichen Verhandlung vor dem Patentgericht nicht mehr auf das Antwortschreiben der Antragsgegnerin geantwortet haben.

26 c) Auch die weitere Korrespondenz zwischen den Parteien nach der mündlichen Verhandlung vor dem Patentgericht rechtfertigt keine andere Bewertung.

27 Die Antragstellerinnen haben auf das Schreiben der Antragsgegnerin vom 24. Juni 2018 erst mit Schreiben vom 21. November 2018, also überhaupt erst zweieinhalb Monate nach Zurückweisung des Antrags auf vorläufige Benutzungsgestattung und unmittelbar vor der am 28. November 2018 beginnenden

den Verhandlung vor der Einspruchsabteilung, reagiert. In diesem Schreiben erläutern die Antragstellerinnen nochmals ihr - vom Patentgericht für nicht durchgreifend erachtetes - Vorbringen im Zwangslizenzverfahren zu den Ergebnissen der Odyssey-Outcomes-Studie, gehen aber weder auf die Forderung der Antragsgegnerin ein, ihr weitere Daten zugänglich zu machen, noch besern sie ihr Lizenzangebot sonst nach. Diese Reaktion war nicht nur deutlich zu spät, sondern auch inhaltlich unzureichend.

28

Da ein forschender Arzneimittelhersteller das Ziel hat, mit einem patentgeschützten Erzeugnis einen angemessenen Deckungsbeitrag zu den Gesamtkosten seiner Forschungs- und Entwicklungstätigkeit zu erwirtschaften, entspricht es häufig, wenn nicht regelmäßig seinem Interesse, keine Lizenzen an Wettbewerber zu vergeben, die ein dem eigenen Produkt gleichwertiges Konkurrenzprodukt auf den Markt bringen wollen. Gleichwohl ist die Lizenzvergabe auch aus seiner Sicht vernünftig, wenn nicht gar geboten, wenn das Konkurrenzprodukt wesentliche überlegene Eigenschaften aufweist und seine Verfügbarkeit daher nicht nur im Patienteninteresse ist, sondern deshalb gegebenenfalls auch die Gewährung einer Zwangslizenz rechtfertigt, die der Hersteller durch eine vertragliche Gestattung der Benutzung der geschützten Erfindung abwenden kann. Aus der Sicht des Patentinhabers und potentiellen Lizenzgebers kommt es deshalb entscheidend darauf an, ob das zu lizenzierende Erzeugnis solche Eigenschaften aufweist. Ein "williger Lizenznehmer", der sich in angemessener Weise um eine Lizenz zu angemessenen, üblichen Bedingungen bemüht, wird dieses Interesse anerkennen und dem Patentinhaber diejenigen Informationen zur Verfügung stellen, die er ihm zumutbarerweise zur Verfügung stellen kann, um eine behauptete Überlegenheit des eigenen Produkts zu verifizieren. Dabei werden die Parteien - wie auch sonst bei Lizenzverhandlungen - gegebenenfalls Abreden über die vertrauliche Behandlung geheimhaltungsbedürftiger Informationen treffen, die sowohl dem Erkenntnisinteresse des Patentinhabers als auch dem Geheimhaltungsinteresse des Lizenzsuchers angemessen Rechnung tragen.

29 Vor diesem Hintergrund kann es jedenfalls nicht als angemessenes Bemühen angesehen werden, dass die Antragstellerinnen auch nach der mündlichen Verhandlung vor dem Patentgericht nicht zumindest in eine Erörterung des Interesses der Antragsgegnerin an weiteren Daten, die möglicherweise - positiv oder negativ - weiteren Aufschluss über einen signifikanten Einfluss der Gabe von Praluent auf das Mortalitätsrisiko geben konnten, eingetreten sind.

30 d) Nach der mündlichen Verhandlung vor der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamtes am 30. November 2018, an deren Ende das Streitpatent im Wesentlichen aufrechterhalten wurde, und dem Antwortschreiben der Antragsgegnerin vom 19. Dezember 2018 haben sich die Antragstellerinnen - erst wieder mehrere Monate später - mit Schreiben vom 2. April 2019 bei der Antragsgegnerin gemeldet. Darin wiederholen die Antragstellerinnen lediglich ihre Bereitschaft, einen Lizenzvertrag abschließen zu wollen, beschränken ihr Angebot aber weiterhin auf den deutschen Teil des Streitpatents und erhöhen auch die erstmals mit Schreiben vom 20. Juni 2018 angebotene Lizenzgebühr von 2 % nicht, obwohl die "massiven Zweifel an der Rechtsbeständigkeit" des Streitpatents, mit denen sie diese eher geringe Höhe der angebotenen Lizenzgebühr begründet hatten, durch die Entscheidung der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamtes gerade nicht bestätigt wurden. Darin kann ebenso wenig ein ernsthaftes Bemühen der Antragstellerinnen um den Abschluss eines Lizenzvertrages gesehen werden, wie dies bereits bei ihren vorangegangenen Schreiben der Fall gewesen ist.

31 2. Zutreffend hat es das Patentgericht ferner als nicht glaubhaft gemacht angesehen, dass das öffentliche Interesse im Streitfall die Erteilung einer Zwangslizenz gebietet.

32 a) Ein die Erteilung einer Zwangslizenz gebietendes öffentliches Interesse kann zu bejahen sein, wenn ein Arzneimittel zur Behandlung schwerer Erkrankungen therapeutische Eigenschaften aufweist, die die auf dem Markt erhältlichen Mittel nicht oder nicht in gleichem Maße besitzen, oder wenn bei

seinem Gebrauch unerwünschte Nebenwirkungen vermieden werden, die bei Verabreichung der anderen Therapeutika in Kauf genommen werden müssen. Eine Zwangslizenz kann hingegen grundsätzlich nicht zugesprochen werden, wenn das öffentliche Interesse mit anderen, im Wesentlichen gleichwertigen Ausweichpräparaten befriedigt werden kann (BGH, Urteil vom 5. Dezember 1995 - X ZR 26/92, BGHZ 131, 247, 254 ff. - Interferon-gamma; BGHZ 215, 214 Rn. 39 - Raltegravir).

33 b) Praluent und das von der Antragsgegnerin vertriebene Erzeugnis Repatha beruhen, wie das Patentgericht näher ausgeführt hat und von der Beschwerde auch nicht bezweifelt wird, auf dem gleichen Wirkungsmechanismus. Die monoklonalen Antikörper Alirocumab und Evolocumab binden jeweils selektiv an diejenige Region der Serinprotease PCSK9, die mit der extrazellulären Domäne des LDL-Rezeptor-Proteins interagiert, und verhindern auf diese Weise eine Wechselwirkung zwischen Proproteinkonvertase und Rezeptorprotein und dessen endosomatischen Abbau. Dies begünstigt wiederum den Cholesterinabbau und ermöglicht eine deutliche Absenkung des Cholesterinspiegels, die nach den Ergebnissen der Fourier-Studie und der Odyssey-Outcomes-Studie dazu führt, dass das Risiko eines schweren kardiovaskulären Vorfalls (Major Adverse Cardiovascular Event - MACE), wie eines koronaren Herztods, eines Herzinfarkts, eines Schlaganfalls oder einer instabilen Angina pectoris, um etwa 15 % gesenkt wird. Da diese bedeutsame pharmakologische Wirkung von beiden Antikörpern erzielt wird, kann sie allein jedoch das öffentliche Interesse an der begehrten Zwangslizenz nicht begründen.

34 c) Zu Recht hat das Patentgericht angenommen, dass die Antragstellerinnen mit den Ergebnissen der Odyssey-Outcomes-Studie nicht glaubhaft gemacht haben, dass die Gabe von Praluent die Mortalitätsrate mit diesem Wirkstoff behandelter Hypercholesterinämie-Patienten senkt.

- 35 aa) Es steht außer Streit, dass zwar nach den Ergebnissen der Odyssey-Outcomes-Studie in der Praluent-Gruppe numerisch weniger Patienten einen koronaren Herztod erlitten oder wegen eines kardiovaskulären Krankheitsbilds verstorben sind als in der Kontrollgruppe, dass diese Ergebnisse aber statistisch nicht signifikant sind. Es kann daher nach den Grundsätzen evidenzbasierter Medizin nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden, dass es sich um ein Zufallsergebnis handelt, so wie es auf Zufall beruhen kann, dass nach den Ergebnissen der Fourier-Studie (bei der das Mortalitätsrisiko wegen des gewählten Beobachtungszeitraums geringer war) in der Repatha-Gruppe die Quote der kardiovaskulären Todesfälle sogar größer war als in der dortigen Kontrollgruppe.
- 36 bb) Vor diesem Hintergrund hält es der Nachprüfung im Beschwerdeverfahren stand, dass das Patentgericht der in der Odyssey-Outcomes-Studie ausgewiesenen, gegenüber der Kontrollgruppe numerisch niedrigeren Gesamtmortalitätsrate nicht diejenige Bedeutung beigemessen hat, die ihr die Antragstellerinnen beimessen wollen.
- 37 (1) Von wesentlicher Bedeutung ist dabei, dass die Odyssey-Outcomes-Studie die Erreichung primärer und sekundärer Endpunkte untersucht und nur die koronaren und kardiovaskulären Todesursachen zu den hierarchisch vorgelegerten sekundären Endpunkten gehören, während die Gesamtzahl der (nicht nach Ursachen unterschiedenen) Todesfälle im Beobachtungszeitraum (Gesamtmortalität) nur als nachgeordneter sekundärer Endpunkt berücksichtigt worden ist. Unter einem Endpunkt einer klinischen Studie wird ein (vorab gesetzter) Wirksamkeitsparameter verstanden, dessen Erreichung über den Erfolg der Studie entscheidet. Wie die Antragsgegnerin insbesondere durch die Erklärung von Prof. Dr. M. (AG-B7) und die dieser beigefügten Anlagen glaubhaft gemacht hat und - jedenfalls im Grundsatz - auch von den Antragstellerinnen nicht in Abrede gestellt wird, muss bei der sachgerechten Auswertung klinischer Studien mit einer Mehrzahl vordefinierter Endpunkte das Risiko be-

rücksichtigt werden, dass mit der Zahl der Endpunkte die Gefahr falsch-positiver Schlussfolgerungen steigt.

38

In den Richtlinien der US Food and Drug Administration (FDA) wird dieses Problem an einem Beispiel erläutert, in dem bei nur einem Endpunkt und einem Schwellwert für statistische Signifikanz von 0,05 ein 5-prozentiges Risiko besteht, dass es sich um ein falsch-positives Ergebnis handelt, während bei zwei Endpunkten und einem individuellen Schwellwert für die statistische Signifikanz von 0,05 ein rund 10-prozentiges Risiko besteht, dass bei einem der beiden Endpunkte ein falsch-positives Ergebnis vorliegt (vgl. FDA, Multiple Endpoints in Clinical Trials, Draft Guidance for Industry, January 2017, S. 7, Z. 258 ff.; Anl. 4 zu AG-B7).

39

Diesem Problem der "Multiplizität" kann durch eine Anpassung des Schwellwertes entsprechend der Anzahl der Endpunkte Rechnung getragen werden. Im Beispielsfall mit zwei Endpunkten ist dies etwa nach der Bonferroni-Methode ein Schwellwert von 0,025 anstelle von 0,05 (vgl. zur Bonferroni-Methode und weiteren statistischen Methoden zur Bereinigung des Problems der Multiplizität: FDA, aaO, S. 24 f.). Ein anderer Ansatz, das Problem der Multiplizität zu bereinigen, liegt in einem hierarchischen Testverfahren, bei dem für die Endpunkte vorab eine Reihenfolge festgelegt wird. Anders als etwa die Bonferroni-Methode erfordert ein solches hierarchisches Testverfahren keine Reduktion des Schwellwerts für den P-Wert. Dem Problem der Multiplizität wird stattdessen u.a. dadurch Rechnung getragen, dass kein in der Hierarchie niedrigerer Endpunkt als statistisch signifikant angesehen wird, wenn bei einem darüber liegenden Endpunkt die Signifikanzschwelle nicht erreicht wurde (FDA, aaO, S. 29 ff. "The Fixed-Sequence Method"; Erklärung M. , AG-B7 Rn. 22 f.).

40 (2) Bei der Odyssey-Outcomes-Studie ist ein solches hierarchisches Testverfahren zugrunde gelegt worden. In der in erster Instanz erörterten Präsentation von Ergebnissen der Studie ist deshalb der P-Wert von 0,026 für die Gesamtmortalitätsrate als "nominaler" P-Wert bezeichnet (HE19, Folie 33).

41 Dem entspricht die Behandlung des sekundären Endpunkts "Gesamtmortalität" in der geänderten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics - SmPC) für Praluent durch die Europäische Arzneimittelagentur (HE-B2). Während die EMA darin aufgrund der Odyssey-Outcomes-Studie eine signifikante Senkung des Risikos für den primären kombinierten Endpunkt (zusammengefasst als MACE-Plus) bestehend aus "Tod durch instabile Angina mit erforderlicher Hospitalisierung, ischämiebedingtes koronares Revaskularisierungsverfahren" (zusammengefasst als KHK-Ereignis bezeichnet), "nichttödlicher Myokardinfarkt" (MI), "ischämischer Schlaganfall" und "instabile Angina" sowie für die weiteren kombinierten sekundären Endpunkte Risiko für ein KHK-Ereignis, schwerwiegendes KHK-Ereignis, kardiovaskuläres Ereignis und den kombinierten Endpunkt "Gesamtmortalität, nichttödlicher MI und nichttödlicher ischämischer Schlaganfall" einen signifikanten Einfluss feststellt, wird hinsichtlich des sekundären Endpunktes "Gesamtmortalität" lediglich ausgeführt, dass "auch eine nur nominal statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bei hierarchischer Testung beobachtet" worden sei. Entsprechend ist auch in Tabelle 3 der Zusammenfassung der sekundären Endpunkten "Tod durch KHK" sowie "kardiovaskulärer Tod" mit P-Werten von 0,3824 sowie 0,1528 (und damit über 0,05) nachgeordnete sekundäre Endpunkt "Gesamtmortalität" mit einem P-Wert von 0,026 durch eine Fußnote als lediglich "nominal signifikant" gekennzeichnet und wird in der Beschreibung der Odyssey-Outcomes-Studie ausgeführt, dass eine "nur" nominal statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bei hierarchischer Testung beobachtet worden sei (HE-B2, S. 17 letzter Abs.: "*A reduction of all-cause mortality was also observed, with only nominal statistical significance by hierarchical testing [HR 0,85, 95 % CI: 0,73, 0,98].*").

42 Noch deutlicher wird die statistische Bewertung einer aufgrund der Hierarchie der Endpunkte nur "nominalen" Signifikanz in dem im "The New England Journal of Medicine" veröffentlichten Bericht von G.G. Schwartz et al. über die Odyssey-Outcomes-Studie, in dem in Tabelle 2 in einer Fußnote hinsichtlich der einzelnen sekundären Endpunkte Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit, kardiovaskulären Ursachen und beliebigen Ursachen ausgeführt wird, dass die Breiten der Konfidenzintervalle nicht wegen Multiplizität bereinigt worden seien und daher die Intervalle für die Endpunkte nicht zu Kausalableitungen verwendet werden sollten (G.G. Schwartz et al., "Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome", NEJM 2018, 2097, 2103 [HE-B3], Tab. 2, Fn. §: "*The widths of the confidence intervals for the secondary end points were not adjusted for multiplicity, so the intervals for the outcomes listed below this outcome should not be used to infer definitive treatment effects.*"). In Tabelle 2 sind hinsichtlich der nicht-signifikanten sekundären Endpunkte Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit, kardiovaskulärer Ursachen und beliebiger Ursachen überhaupt keine P-Werte angegeben; in einer weiteren Fußnote wird dies als "Abbruch der hierarchischen Analyse in Einklang mit dem hierarchischen Prüfplan" erläutert.

43 Im Einklang mit dieser Bewertung stehen schließlich weitere vorgelegte Quellen (Szarek et al., "Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events", Journal of the American College of Cardiology (JACC) 2019, 387, 395 [HE-B6]; Pocock et al., "Critical Appraisal of the 2018 ACC Scientific Sessions Late-Breaking Trials From a Statistician's Perspective", JACC 2018, 1107, 1108 [AG8]; Genest, "The Cat Has 9 Lives, Until it Dies", JACC 2019, 397 f. [HE-B10]; Sabatine et al., "Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease", NEJM 2017, 1713, 1715: "... significance level 0,05.", 1718 Tab. 2, Fn. *: "*Given the hierarchical nature of the statistical testing, the P values for the primary and key secondary end points should be considered significant, whereas all other P values should be considered exploratory*" [AG-B6]).

44 cc) Es ist hiernach unschädlich, dass das Patentgericht - in einer möglicherweise nur missverständlichen Formulierung - davon gesprochen hat, die statistisch nicht signifikanten P-Werte für koronare und kardiovaskuläre Todesfälle seien in den P-Wert für die Gesamtmortalität "eingeflossen". Entscheidend ist vielmehr, dass der nominal signifikante P-Wert für die Gesamtmortalität nicht hinreichend verlässlich auf einen Kausalzusammenhang zwischen der Gabe von Praluent und einer Verringerung der Gesamtsterberate schließen lässt.

45 Auch der Parteigutachter P. der Antragstellerinnen hat es, worauf das Patentgericht zutreffend hingewiesen hat, im Übrigen als "etwas unklar" bezeichnet, wodurch die Reduktion der Gesamtmortalitätsrate bei der Praluent-Gruppe in der Odyssey-Outcomes-Studie bedingt sei. Soweit es im Gutachten P. als "wahrscheinlicher" als eine Ursache in einem bisher nicht bekannten Effekt bezeichnet wird, dass eine Reihe von Todesfällen unzutreffenderweise nicht als kardiovaskulär klassifiziert worden seien (HE-Q39, S. 5), ist nicht erkennbar, auf welchen empirischen Befund sich diese Wahrscheinlichkeitsaussage stützen könnte. Sie steht auch in einem gewissen Widerspruch zu dem Vorbringen der Beschwerde, es sei "völlig plausibel", dass Praluent bei Hochrisikopatienten auch die nicht unmittelbar kardiovaskulär bedingte Mortalität senke.

46 d) Die Antragstellerinnen haben auch nicht in anderer Weise glaubhaft gemacht, dass Praluent gegenüber Repatha trotz übereinstimmendem Wirkungsmechanismus und trotz gleicher Wirksamkeit hinsichtlich des Risikos eines schweren kardiovaskulären Vorfalls überlegene Eigenschaften aufweist.

47 Solche gegebenenfalls die Erteilung einer Zwangslizenz gebietenden überlegene Eigenschaften eines Arzneimittels müssen allerdings nicht zwingend durch nach anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen statistisch signifikante Ergebnisse einer klinischen Studie nachgewiesen sein. Der Nachweis des die Erteilung einer Zwangslizenz gebietenden öffentlichen Interesses kann vielmehr grundsätzlich auch mit jedem anderen prozessual zulässigen Beweis-

mittel erbracht werden, und entsprechendes gilt im Verfahren auf vorläufige Benutzungsgestattung für die Glaubhaftmachung des hierfür erforderlichen dringenden öffentlichen Interesses. Überlegene Eigenschaften von Praluent sind jedoch auch dann nicht glaubhaft gemacht, wenn die vorgetragenen tatsächlichen und wissenschaftlichen Befunde in ihrer Gesamtheit betrachtet werden.

48 aa) Ohne Erfolg rügt die Beschwerde die - wissenschaftlicher Konvention entsprechende - Berücksichtigung der Endpunktehierarchie als "formalistische Einwände" und wendet gegen die Beurteilung des Patentgerichts ein, aus den numerischen Werten für koronare Herztode, kardiovaskuläre Tode oder Todesfälle insgesamt ergebe sich ein "stimmiges Bild", weil die Sterblichkeit in der Praluent-Gruppe stets gegenüber der Kontrollgruppe reduziert gewesen sei. Es liegt auf der Hand, dass die bloße - nicht nach Todesursache unterscheidende - Gesamtzahl der Todesfälle eine mortalitätssenkende Wirkung von Praluent nicht einmal plausibel erscheinen ließe, läge bei der betroffenen Patientengruppe nicht auch die Anzahl der kardiovaskulär bedingten Todesfälle unter der Kontrollgruppe. Eine nominelle Signifikanz bei den - per definitionem hinsichtlich ihrer Ursache unspezifizierten - Todesfällen kann hingegen nicht die fehlende Signifikanz hinsichtlich der - kardiovaskulären und damit krankheitsspezifischen - Todesfälle ersetzen. Daran ändert auch der für sich genommene zutreffende Hinweis der Beschwerde nichts, dass sich die Anzahl der Vorkommnisse im Verhältnis zur Grundgesamtheit reziprok proportional auf den P-Wert auswirkt.

49 bb) Es kommt hinzu, dass in der bereits erwähnten Arbeit von Szarek et al. bei der Diskussion der Ergebnisse der Odyssey-Outcomes-Studie die klinische Bedeutung der nur nominal statistisch signifikanten Verringerung der Gesamtrate der Todesfälle gerade damit begründet wird, dass die Wirkung von Praluent besonders eindrucksvoll hervortrete, wenn die Gesamtzahl der tödlichen und nicht-tödlichen kardiovaskulären Vorfälle (so auch der Titel der Arbeit) betrachtet werde (HE-B6, S. 394 r. Sp. unten). Aus den numerischen Werten lasse sich ableiten, dass ein nicht-tödlicher kardiovaskulärer Vorfall mit einem

erhöhten Risiko eines letalen Ausgangs assoziiert sei, welches bei einem zweiten oder weiteren Vorfall größer sei als bei dem ersten, weshalb Szarek et al. die Beziehung zwischen nicht-tödlichen und tödlichen Vorfällen als bedeutsame Erwägung für die Interpretation der Daten bezeichnen (HE-B6, S. 395 I. Sp.). Reduziert aber Praluent das Versterbensrisiko, weil es das Risiko eines schweren kardiovaskulären Vorfalls und *deshalb* auch das Risiko senkt, an einem zweiten oder folgenden derartigen Vorfall zu versterben, ist nicht glaubhaft gemacht, dass es sich nicht um die Wirkung eines PSCK9-Hemmers, sondern um eine spezifische Wirkung gerade des Antikörpers Alirocumab handelt, die der Antikörper Evolocumab nicht aufweist, mit dem nach den Ergebnissen der Fourier-Studie das Risiko von tödlichen kardiovaskulären Vorfällen und nicht-tödlichen Vorfällen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Krankenhausaufnahme wegen instabiler Angina, koronare Revaskularisation) ebenfalls signifikant gesenkt werden konnte (vgl. Sabatine et al., "Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease", NEJM 2017, 1713, 1718 Table 2 [Anlage HE Q 42]: "*Outcome Primary end point: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable angina or coronary revascularization: Evolocumab 1344 Patienten (9,8 % der Patienten), Placebo 1563 (11,3 %); Hazard Ratio 0,85 (0,79 - 0,92); P-Value <0,001*").

50 cc) Daran ändert auch die Stellungnahme von Szarek vom 28. Mai 2019 (HE-B17) nichts, in der dieser die bei der Odyssey-Outcomes-Studie und der Fourier-Studie jeweils in der Wirkstoffgruppe und der Placebo-Gruppe eingetretenen Todesfälle miteinander vergleicht und zu dem Ergebnis kommt, dass das Risiko des Versterbens in den Placebo-Gruppen beider Studien nur minimal unterschiedlich gewesen sei (bei Odyssey-Outcomes: 14,56 und bei Fourier 14,23 Todesfälle pro 1.000 Patientenjahren), während bei den Wirkstoffgruppen die Anzahl der Todesfälle bei Alirocumab etwa 17 % niedriger sei als bei Evolocumab (bei Odyssey-Outcomes: 12,36 und bei Fourier 14,83 Todesfälle pro 1.000 Patientenjahren) (HE-B17, Rn. 10 ff.). Denn der daraus von Szarek gezogene Schluss, dass die sich aus diesem Vergleich ergebende signifikante

Reduzierung der Gesamtmortalität unter Alirocumab bei Evolocumab wahrscheinlich nicht beobachtet worden wäre, selbst wenn es in der Odyssey-Outcomes-Studie anstelle von Alirocumab angewendet worden wäre, lässt unberücksichtigt, dass in den Studien jeweils unterschiedliche Patientenkollektive behandelt wurden (in der Odyssey-Outcomes-Studie lag das akute Koronarsyndrom durchschnittlich erst 2,6 Monate zurück, während sich dieses bei den Patienten der Fourier-Studie im Durchschnitt bereits vor 3,3 Jahren ereignet hatte) und sich zudem das Design beider Studien unterschieden hat, was einen direkten Vergleich der Ergebnisse beider Studien ausschließt, wie auch das Patentgericht bereits unter Bezugnahme auf die Parteigutachter der Antragstellerinnen C. und P. zutreffend ausgeführt hat.

51 dd) Das Patentgericht hat weiterhin zu Recht angenommen, die Antragstellerinnen hätten nicht glaubhaft gemacht, dass ein öffentliches Interesse an der weiteren Verfügbarkeit von Praluent aufgrund dessen geringerer Dosierbarkeit gegenüber Repatha besteht.

52 (1) Dabei hat es berücksichtigt, dass Praluent in der Odyssey-Outcomes-Studie in Dosierungen von 75 mg oder 150 mg und damit in geringeren Dosierungen verabreicht worden ist, als dies mit Repatha in der Fourier-Studie erfolgt ist, bei der Verabreichungen in Dosierungen von 140 mg oder 420 mg gegeben worden sind. Repatha könne jedoch, wenn erforderlich, mittels einer einfachen Spritze gleichfalls in einer geringeren Dosierung verabreicht werden. Zudem stelle sich im Hinblick auf die als "Ebbinghaus-Studie" bezeichnete Substudie der Fourier-Studie die Frage, ob eine solche geringere Dosierung überhaupt erforderlich sei, da auch bei LDL-C-Werten von kleiner als 25 mg/dl keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet worden seien, was eine Dosisreduktion bei Repatha obsolet mache.

53 (2) Auch wenn es entgegen der Annahme des Patentgerichts praktisch nicht möglich sein mag, Repatha zuverlässig in geringeren Dosierungen zu ver-

abreichen, als es durch die Konfektionierung des Arzneimittels als gebrauchsfertige Injektionslösung in Form eines Fertigpens, einer Fertigspritze oder eine Patrone für einen automatisierten Mini-Dosierer mit jeweils 140 mg vorgegeben ist, ändert dies nichts daran, dass die Antragstellerinnen nicht glaubhaft gemacht haben, dass die Gabe von Repatha in der Dosierung von 140 mg bei einer Gruppe von Patienten zu unerwünschten Nebenwirkungen führt, die bei einer Behandlung mit Praluent nicht auftreten, weil Praluent nicht nur in einer Dosierung von 140 mg, sondern auch in einer Dosierung von 75 mg erhältlich ist und daher in dieser geringeren Dosierung auch verabreicht werden kann.

54

Die Antragstellerinnen tragen insoweit vor, dass bei einigen Patienten bei der Behandlung mit Repatha in der Dosierung von 140 mg das Risiko bestehe, dass der LDL-C-Wert unter den physiologisch normalen Wert von 15 bis 20 mg/dl abgesenkt werde. Ihrem Vorbringen ist aber bereits nicht zu entnehmen, bei wie vielen Patienten nach der Gabe des Arzneimittels in einer Dosierung von 140 mg eine Absenkung der LDL-C-Werte unter den physiologisch normalen Wert beobachtet werden konnte. Wie auch in der mündlichen Verhandlung angesprochen, ergibt sich aus den Darlegungen der Antragstellerinnen zudem nicht, ob ein Einpendeln der LDL-C-Werte im physiologischen Bereich nicht zumindest dadurch erreicht werden kann, dass die Gabe von Statin, das im Rahmen einer Standardtherapie bei einem akuten Koronarsyndrom zur Lipidsenkung zunächst verabreicht wird und auch nach der zusätzlichen Gabe eines PCSK9-Antikörpers regelmäßig weiterhin zum Einsatz kommt (vgl. Gutachten P. , HE-Q39, S. 3), reduziert wird.

55

Zudem belegen die Ausführungen des Parteigutachters der Antragstellerinnen P. nicht, dass sehr niedrige LDL-C-Werte zu erhöhten gesundheitlichen Risiken führen. Seinem Gutachten ist vielmehr zu entnehmen, dass sehr niedrige LDL-C-Werte auch unter 10 mg/dl, die durch den Einsatz von PCSK9-Antikörpern zum ersten Mal erreicht werden konnten, einen absoluten Nutzen hätten, der allerdings bei sehr niedrigen LDL-Cholesterinspiegel deutlich sinke.

P. weist ferner darauf hin, dass nicht klar sei, ob ein ganz niedriger LDL-Cholesterinspiegel mit anderen erhöhten Risiken zusammenhänge, wie beispielsweise hämorrhagischen Schlaganfällen, wofür es Hinweise aus Statinstudien gebe. Aus den bisher vorgelegten Daten zu den PCSK9-Hemmern gebe es hierzu kein Signal, wobei die Beobachtungszeit aber noch zu kurz sei, um eine abschließende Aussage treffen zu können (HE-Q39, S. 3).

56

Zudem hat sich die Hypothese, dass ein niedriger LDL-Cholesterinspiegel das Risiko negativer Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten erhöht, durch die als "Ebbinghaus-Studie" bezeichnete Substudie zur Fourier-Studie auch im Hinblick auf 661 Patienten, deren tiefster LDL-Cholesterin-Spiegel unterhalb von 25 mg/dl lag, nicht bestätigt (Guigliano et al., "Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab", NEJM 2018, 633 "Abstract" und 641, re. Sp. erster Abs., letzter Satz; AG 11), worauf auch das Patentgericht bereits hingewiesen hat.

57

ee) Rechtsfehlerfrei hat das Patentgericht schließlich ein öffentliches Interesse auch unter dem Gesichtspunkt möglicher Unverträglichkeitsreaktionen oder eines Nichtansprechens auf Repatha als nicht glaubhaft gemacht angesehen.

58

(1) Einzelfälle, in denen Patienten auf Repatha nicht oder nur schlecht angesprochen hätten oder Nebenwirkungen aufgetreten seien, während dies bei der Gabe von Praluent nicht der Fall gewesen sei, belegen nach den Ausführungen des Patentgerichts nicht, dass der unterschiedliche Behandlungserfolg auf nachteilige Eigenschaften von Repatha zurückzuführen ist, die Praluent nicht aufweist. Vielmehr seien in den von den Antragstellerinnen angeführten Fällen als zumindest gleichermaßen mögliche Ursachen für den unterschiedlichen Erfolg auch Mängel bei der Kooperation der Patienten oder Fehler bei der Verabreichung der Injektion als mögliche Ursachen in Betracht gekommen.

59

(2) Die Antragstellerinnen halten dem entgegen, dass sich in der Praxis gezeigt habe, dass es Patienten gebe, bei denen die LDL-C-Konzentration mit

Repatha nicht ausreichend habe reduziert werden können oder die die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen hätten abbrechen müssen, während mit Praluent der gewünschte Erfolg eingetreten oder unerwünschte Nebenwirkungen ausgeblieben seien. Mit diesem Vorbringen können sie schon deshalb nicht durchdringen, weil dadurch andere Ursachen für den unterschiedlichen Behandlungserfolg von Repatha und Praluent, wie sie nach den Feststellungen des Patentgerichts ebenfalls in Betracht kommen, nicht ausgeschlossen werden. Zudem fehlt es an konkreten Angaben, in welchen Fällen sich der von den Antragstellerinnen vorgetragene unterschiedliche Behandlungserfolg eingestellt haben soll.

60 III. Die Beschwerde hat schließlich auch mit dem Hilfsantrag keinen Erfolg.

61 Unabhängig von der Frage, ob der Hilfsantrag im Beschwerdeverfahren noch zur Entscheidung gestellt werden kann und ob er, insbesondere, da er offen lässt, wie die Beschränkung der Benutzungsgestattung auf bestimmte Patientengruppen beim Vertrieb von Praluent verwirklicht werden soll, dem Erfordernis der Bestimmtheit eines Antrags auf den Erlass einer einstweiligen Verfügung nach § 99 Abs. 1 PatG i.V.m. § 253 Abs. 2 Nr. 2 ZPO genügt, ist er jedenfalls nicht begründet.

62 1. Die Antragstellerinnen haben nicht dargelegt, dass sie sich über die mit dem Hauptantrag angestrebte vorläufige Benutzungsgestattung hinaus zumindest in angemessener Zeit erfolglos um eine rechtsgeschäftliche Lizenz zu angemessenen Bedingungen hinsichtlich der im Hilfsantrag genannten Benutzungsfälle bemüht haben. Von daher fehlt es aus den genannten Gründen auch insoweit an hinreichenden Bemühungen um eine rechtsgeschäftliche Lizenz.

63 2. Zudem haben die Antragstellerinnen nicht glaubhaft gemacht, dass das öffentliche Interesse in den im Hilfsantrag genannten Fällen die Erteilung einer Zwangslizenz gebietet, wie sich gleichfalls aus den Ausführungen zum Hauptantrag ergibt.

64 IV. Die Kostenentscheidung beruht auf § 122 Abs. 4 und § 121 Abs. 2 PatG sowie § 97 Abs. 1 ZPO.

Meier-Beck

Grabinski

Bacher

Kober-Dehm

Marx

Vorinstanz:

Bundespatentgericht, Entscheidung vom 06.09.2018 - 3 LiQ 1/18 -