



O2018\_009

## Urteil vom 27. Mai 2019

---

Besetzung

Instruktionsrichter Dr. iur., Dipl. El.-Ing. ETH Rudolf Rentsch,  
Richter Dr. sc. nat., Dipl. Chem. Hannes Spillmann (Referent),  
Richter Dr. iur. Daniel M. Alder,  
Richterin Dipl. Natw. ETH Prisca von Ballmoos,  
Richter Dipl. Chem.-Ing. ETH Marco Zardi,  
Erste Gerichtsschreiberin lic. iur. Susanne Anderhalden

---

Verfahrensbeteiligte

**Mepha Schweiz AG** (vormals Actavis Switzerland AG),  
Kirschgartenstrasse 14, 4051 Basel,

vertreten durch Rechtsanwalt Dr. iur. Thierry Calame und  
Rechtsanwältin lic. iur. Lara Dorigo, Lenz & Staehelin, Brand-  
schenkestrasse 24, 8027 Zürich, patentanwaltlich beraten  
durch Joseph Schmitz, Isler & Pedrazzini, Giesshübel-  
strasse 45, Postfach 1772, 8045 Zürich,

Klägerin

gegen

**AstraZeneca AB**, SE-15185 Södertälje,

vertreten durch die Rechtsanwälte Dr. iur. Michael Ritscher  
und Dr. iur. Kilian Schärli, Meyerlustenberger Lachenal AG,  
Schiffbaustrasse 2, Postfach 1765, 8031 Zürich, patentan-  
waltlich beraten durch Dr. Thorsten Bausch und Dr. Ulrike  
Ciesla, Hoffman Eitle, Arabellastrasse 30, DE-81925 Mün-  
chen,

Beklagte

---

Gegenstand

Patentnichtigkeit; Fulvestrant (Rückweisung O2015\_011)

## **Das Bundespatentgericht zieht in Erwägung:**

### **Prozessgeschichte**

1. Mit Eingabe vom 18. August 2015 machte die Klägerin die vorliegende Patentnichtigkeitsklage rechtshängig und stellte folgende Rechtsbegehren:

- «1. It shall be declared that the Swiss part of the European Patent EP 2 266 573 is invalid;
- 2. Court costs and attorneys' fees, including the expenses for patent attorney's advice, shall be awarded against Defendant.»

2. Die Klageantwort erfolgte mit Eingabe vom 16. November 2015, womit die Beklagte folgende Anträge stellte:

- «1. The complaint is to be denied.
- 2. Court costs and attorneys' fees, including the expenses for patent attorney's advice, to be borne by Plaintiff.»

3. Am 15. März 2016 fand eine Instruktions-/Vergleichsverhandlung statt, an welcher die Parteien vereinbarten, das Verfahren bis Ende April 2016 zu sistieren zwecks aussergerichtlichen Vergleichsgesprächen. Mit Eingabe vom 19. April 2016 ersuchte die Klägerin mangels einer Einigung um Fortsetzung des Verfahrens.

4. Die Replik erfolgte mit Eingabe vom 17. Juni 2016 mit unveränderten Rechtsbegehren und die Duplik erfolgte mit Eingabe vom 26. September 2016, ebenfalls mit unveränderten Rechtsbegehren.

5. Am 15. November 2016 erfolgte die Stellungnahme der Klägerin zur Duplik und am 28. November 2016 die Stellungnahme der Beklagten dazu.

6. Am 6. Dezember 2016 erfolgte eine Noveneingabe der Klägerin (O2015\_011) und am 16. Dezember 2016 nahm die Beklagte dazu Stellung (O2015\_011).

7. Mit Eingabe vom 22. Dezember 2016 teilte die Klägerin mit, dass sie sich eine Stellungnahme im Rahmen der Hauptverhandlung vorbehalte.

8. Am 16. Januar 2017 bzw. 20. Januar 2017 erfolgte eine weitere Noveneingabe der Klägerin und mit Eingabe vom 27. Januar 2017 nahm die Beklagte dazu Stellung.

- 9.** Am 2. Februar 2017 erfolgte eine Noveneingabe der Beklagten, wozu die Klägerin mit Eingabe vom 6. Februar 2017 Stellung nahm.
- 10.** Am 13. Februar 2017 erfolgte eine Noveneingabe der Klägerin.
- 11.** Am 7. März 2017 erstattete Richter Dr. sc. nat., Dipl. Chem. Hannes Spillmann sein Fachrichtervotum. Die Stellungnahme der Parteien dazu erfolgten am 6. April 2017 bzw. am 4. Mai 2017.
- 12.** Die Hauptverhandlung fand am 13. Juni 2017 statt.
- 13.** Am 24. Juli 2017 reichte die Klägerin einen Entscheid des Europäischen Patentamts (EPA) vom 20. Juli 2017 betreffend Widerruf des EP 2 266 573 ein.
- 14.** Mit Schreiben vom 2. August 2017 ersuchte die Beklagte unter dem Titel «unbedingtes Replikrecht» darum, unter Berücksichtigung der Gerichtsferien bis am 28. August 2017 zum Entscheid des EPA vom 20. Juli 2017 betreffend Widerruf des EP 2 266 573 Stellung nehmen zu können. Darauf wurde der Beklagten mit Schreiben vom 4. August 2017 mitgeteilt, dass eine Stellungnahme bis 11. August 2017 berücksichtigt würde.
- 15.** Die entsprechende Stellungnahme der Beklagten erfolgte am 11. August 2017. Die Klägerin verzichtete auf eine weitere Stellungnahme.
- 16.** Am 29. August 2017 erging das Urteil des Bundespatentgerichts, womit es die Nichtigkeit des schweizerischen Teils des europäischen Patents EP 2 266 573 B1 feststellte.
- 17.** Mit Urteil vom 8. Mai 2018 hiess das Bundesgericht die gegen das Urteil des Bundespatentgerichts erhobene Beschwerde der Beklagten teilweise gut, hob das Urteil des Bundespatentgerichts auf und wies die Sache zu neuer Beurteilung an dieses zurück.
- 18.** Am 23. November 2018 erstattete Richter Hannes Spillmann ein (zusätzliches) Fachrichtervotum betreffend die Frage der erfinderischen Tätigkeit unter Berücksichtigung der Erwägungen des Bundesgerichts.
- 19.** Die Stellungnahmen der Parteien dazu erfolgten mit Eingaben je vom 24. Januar 2019. Mit Eingabe vom 18. Februar 2019 nahm die Beklagte zur Eingabe der Klägerin Stellung.

**20.** Mit Eingabe vom 28. Februar 2019 stellte die Klägerin den Antrag auf eine mündliche Verhandlung, eventualiter stellte sie den Antrag, der Klägerin eine angemessene Frist anzusetzen, um zur Eingabe der Beklagten Stellung nehmen zu können.

**21.** Mit Schreiben vom 5. März 2019 wurde den Parteien mitgeteilt, dass eine Verhandlung nicht vorgesehen sei, dass eine Stellungnahme seitens der Klägerin zur Eingabe der Beklagten bis 12. März 2019 berücksichtigt würde und dass der Beginn der Urteilsberatung für den 26. März 2019 vorgesehen sei.

**22.** Am 7. März 2019 teilte die Klägerin mit, dass sie die Frist vom 12. März 2019 für die Stellungnahme nicht einhalten könne und werde und dass die Stellungnahme stattdessen spätestens bis 15. März 2019 erfolgen werde. Die Stellungnahme der Klägerin erfolgte dann am 14. März 2019, womit sie ihren Antrag auf Durchführung einer mündlichen Verhandlung wiederholte.

**23.** Am 18. März 2019 reichte die Beklagte die Entscheidung der Beschwerdekammer des EPA vom 24. Januar 2019 ein.

**24.** Am 20. März 2019 reichte die Klägerin eine Stellungnahme zur Entscheidung der Beschwerdekammer des EPA vom 24. Januar 2019 ein.

**25.** Am 18. April 2019 erfolgte eine Noveneingabe der Klägerin betreffend den Entscheid des deutschen Bundesgerichtshofs im Nichtigkeitsverfahren zum parallelen Patent EP 1 250 138, welche der Beklagten zur Kenntnisnahme zugestellt wurde.

### **Prozessuales**

**26.** Die Klägerin macht geltend, nachdem sich der vorliegende Spruchkörper anders zusammensetze als derjenige vor der Rückweisung durch das Bundesgericht (O2015\_011), verlange das Unmittelbarkeitsprinzip eine mündliche Verhandlung. Zudem sei eine Verhandlung deshalb angezeigt, weil das Bundesgericht festgehalten habe, dass für die Analyse der erfinderischen Tätigkeit ausgehend vom Dokument Howell dem «problem-solution approach» nicht gefolgt werden könne. Dies bedeute, dass an der Hauptverhandlung, welche vor dem Urteil vom 27. August 2017 stattgefunden habe, keine angemessene Möglichkeit für gegnerische mündliche Plädoyers gemäss Art. 6 EMRK bestanden habe. Der Grundsatz des rechtlichen Gehörs gebiete eine neue mündliche Verhandlung.

**27.** Das Bundespatentgericht ist an die rechtlichen Erwägungen des Bundesgerichts im Rückweisungsentscheid gebunden. Dabei beschlägt die Verbindlichkeit sowohl Punkte, bezüglich deren keine Rückweisung erfolgt, wie auch für diejenigen Erwägungen, welche den Rückweisungsauftrag umschreiben.<sup>1</sup> Durch die Rückweisung wird das Verfahren auf dem Stand vor Erlass des aufgehobenen Entscheids fortgesetzt. Die bisherigen Eingaben und Äusserungen der Parteien bleiben weiterhin massgebend, namentlich wenn keine weiteren Abklärungen vorzunehmen und nur noch über bereits aufgeworfene Fragen zu entscheiden ist.<sup>2</sup>

**28.** Vorliegend hat eine mündliche Hauptverhandlung stattgefunden und diese wurde abgeschlossen. Die Akten des Verfahrens O2015\_011, einschliesslich des Protokolls der Hauptverhandlung, sind Teil der vorliegenden Verfahrensakten und lagen dem neu zusammengesetzten Spruchkörper vollständig vor. Der Rückweisungsentscheid des Bundesgerichts begründet keine Notwendigkeit, eine weitere mündliche Verhandlung durchzuführen, da einzig über Rechtsfragen neu zu befinden und insbesondere kein Beweisverfahren durchzuführen ist. Zum Fachrichtervotum vom 23. November 2018, welches sich erneut zur Rechtsfrage der erfinderischen Tätigkeit gemäss den verbindlichen Vorgaben des Bundesgerichts äusserte, konnte die Klägerin umfassend Stellung nehmen. Damit wurde das rechtliche Gehör der Klägerin gewahrt.

Das Bundesgericht ist in seinem Entscheid von den Sachverhaltsfeststellungen des Bundespatentgerichts ausgegangen und hat sich mit der Rechtsfrage befasst, ob sich die beanspruchte Erfindung in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik ergebe. Dabei ist das Bundesgericht zum Schluss gekommen, das Bundespatentgericht habe den Begriff der Ausführbarkeit verkannt. Howell (D15) offenbare keine Lehre für eine 5 ml-Depot-Formulierung für bis zu 250 mg Fulvestrant zur intramuskulären Abgabe, weshalb die Offenbarung einer technischen Lehre durch das Dokument Howell zu Unrecht bejaht worden sei. Dennoch gehöre das Dokument Howell zum Stand der Technik.

In der Folge habe das Bundespatentgericht die objektiv vom Patent gelöste Aufgabe unzutreffend formuliert. Werde ein Dokument als nächstliegender Stand der Technik beigezogen, das keine technische Lösung offenbare,

---

<sup>1</sup> BSK BGG-Meyer/Dormann, Art. 107 N 18.

<sup>2</sup> BGer 8C\_668/2012, Urteil vom 26.02.2013, E. 5.1.

sondern nur die Aufgabe umschreibe, werde der «Aufgabe-Lösungs-Ansatz» verlassen. Denn die objektive Aufgabe ergebe sich unmittelbar aus dem Dokument im Stand der Technik.

Auf der Grundlage des Dokuments Howell (D15) lautet die objektive Aufgabe gemäss Bundesgericht, «eine Rizinusöl-basierte Formulierung zur Verabreichung von bis zu 250 mg Fulvestrant zur Behandlung von Brustkrebs, die gut verträglich ist, ein gleichmässiges Freisetzungsprofil aufweist und während längerer Zeit die therapeutisch massgebende Konzentration von Fulvestrant im Blutplasma erzielt», zu suchen.

Auf der Grundlage dieser Fragestellung sei daher zu beantworten, ob das Fachteam aus Pharmazeut und Mediziner mit langjähriger Erfahrung in der Formulierung und Verabreichung von Gewebe-Injektionen die in McLeskey (D13) bereitgestellte Formulierung naheliegend aufgefunden hätte.

Das Bundesgericht wies daher das Bundespatentgericht an, aufgrund einer objektiv zutreffenden Aufgabe neu zu entscheiden, ob die im Streitpatent beanspruchte Fulvestrant-Formulierung dem Fachteam nahegelegen sei oder ob sie auf erfinderischer Tätigkeit beruhe. Diese massgebende objektive Aufgabe wurde im Urteil des Bundesgerichts konkret und damit für das Bundespatentgericht bindend ausformuliert.

Nachfolgend ist somit lediglich auf die damit verbundene Fragestellung einzugehen.

### **Materielles**

**29.** Die Klägerin erachtet sämtliche Ansprüche des Streitpatents als nicht erfinderisch. Dabei argumentiert sie die mangelnde erfinderische Tätigkeit ausgehend von folgenden Dokumenten als nächstliegender Stand der Technik:

1. D15: Howell et al., "Pharmacokinetics, pharmacological and anti-tumor effects of the specific anti-oestrogen ICI 182780 in women with advanced breast cancer";
2. D13: McLeskey et al., "Tamoxifen-resistant Fibroblast Growth Factor-transfected MCF-7 Cells Are Cross Resistant in Vivo to the Antiestrogen ICI 182,780 and Two Aromatase Inhibitors";
3. D1: EP 0 346 014.

**30.** Gemäss den verbindlichen Vorgaben des Bundesgerichts und unter Zugrundelegung der dort wiedergegebenen Aufgabenstellung lautet demnach die durch das Streitpatent zu lösende objektive Aufgabe ausgehend von D15, *eine Rizinusöl-basierte* (d.h. aus Rizinusöl und bekannten geeigneten Lösungs- und Hilfsstoffen in bestimmter Zusammensetzung und Menge bestehende) *Formulierung zur Verabreichung von bis zu 250 mg Fulvestrant zur Behandlung von Brustkrebs zu suchen, die gut verträglich ist, ein gleichmässiges Freisetzungsprofil aufweist und während längerer Zeit die therapeutisch massgebende Konzentration von Fulvestrant im Blutplasma erzielt.* Auf dieser Grundlage hat das Bundespatentgericht im vorliegenden Verfahren zu prüfen, ob der Fachmann, d.h. das Fachteam aus Pharmazeut und Mediziner mit langjähriger Erfahrung in der Formulierung und Verabreichung von Gewebe-Injektionen, die in McLeskey (D13) bereitgestellte Formulierung naheliegend aufgefunden hätte.

**31.** Das Bundesgericht hat damit eine deutlich ambitioniertere Aufgabe vorgegeben, als diejenige, die noch im Urteil O2015\_011 zugrunde gelegt wurde. Insbesondere bezieht die vorliegend relevante Aufgabe verschiedene Wirkungen mit ein, die sich aufgrund des bundesgerichtlichen Urteils auslegungsmässig unter Berücksichtigung des Standes der Technik ergeben und die nicht direkt im Wortlaut des unabhängigen Patentanspruchs wiedergegeben sind. Diese technische Aufgabe, die diese notwendigen Wirkungen berücksichtigt, ist auch dem Fachrichtervotum vom 23. November 2018 unterlegt.

### **Nicht-Naheliegen bei Kombination von Howell (D15) mit McLeskey (D13)**

**32.** Gemäss Bundesgericht ist zu prüfen, ob der Fachmann, d.h. das Fachteam aus Pharmazeut und Mediziner mit langjähriger Erfahrung in der Formulierung und Verabreichung von Gewebe-Injektionen, angesichts der zu lösenden Aufgabe die im Dokument McLeskey (D13) bereitgestellte Formulierung aufgefunden hätte.

Der Fachmann ist auch in Anbetracht der vom Bundesgericht vorgegebenen und anspruchsvolleren Aufgabe grundsätzlich damit befasst, eine Rizinusöl-basierte Formulierung von Fulvestrant zu finden. Damit ändert sich die Ausgangslage in Bezug auf die Frage, ob D13 vom Fachmann berücksichtigt worden wäre oder nicht, gegenüber den Erwägungen im Urteil O2015\_011 nicht wesentlich. Somit hätte der Fachmann das Dokument D13 auch in Anbetracht der vom Bundesgericht vorgegebenen und anspruchsvolleren Aufgabe berücksichtigt.

Es ist somit zu prüfen, ob McLeskey (D13) es in Anbetracht der zu lösenden Aufgabe nahelegt, als Fulvestrant-Formulierung in Howell (D15) eine anspruchsgemässe Formulierung einzusetzen.

Angesichts der zu lösenden objektiven Aufgabe ist es entscheidend, ob der Fachmann erwarten konnte oder mindestens Hinweise darauf findet, dass die Fulvestrant-Formulierungen von D13 (i) zur Behandlung von Brustkrebs geeignet sind, (ii) gut verträglich sind, (iii) ein gleichmässiges Freisetzungsprofil aufweisen und (iv) während längerer Zeit die therapeutisch massgebende Wirkung von Fulvestrant im Blutplasma erzielen.

Es geht also insbesondere nicht nur darum, eine erstmalige oder eine neue Form der Behandlung von Brustkrebs mit Fulvestrant bereitzustellen. Dass es Rizinusöl-basierte Formulierungen von Fulvestrant zur Behandlung von Brustkrebs bei Menschen gibt und dass diese bei einer signifikanten Zahl von Patienten Erfolg versprechend ist, weiss der Fachmann grundsätzlich bereits aus dem Dokument Howell (D15).

Zur Eignung der Formulierungen der D13 zur Brustkrebsbehandlung (*Teil-aspekt i der Aufgabe*):

Richtig ist der Standpunkt der Beklagten, dass Fulvestrant in der D13 primär als Hilfsmittel eingesetzt wird um die Mechanismen des Tumorwachstums zu untersuchen. Allerdings kann der Fachmann unmittelbar erkennen, dass Fulvestrant im Dokument D13 wie in D15 als Östrogenantagonist eingesetzt wird (vgl. D13, Zusammenfassung) und durchaus Bezug genommen wird auf die Behandlung von Brustkrebs bei Menschen (vgl. D13, Einleitung).

Dass keine pharmakokinetischen Daten, Plasma- oder Blutwerte vorliegen, scheint in Bezug auf die Wirksamkeit des Fulvestrants als Östrogenantagonist unerheblich, da gemäss den Kontrollexperimenten der D13 diese Wirkung als gegeben bezeichnet wird (vgl. D13, S. 701 unten bis 702 oben). Der Standpunkt der Klägerin, dass bei den Kontrollexperimenten die zuvor in D13 auf S. 698 konkret unter dem Kapitel «Drugs» beschriebenen Fulvestrant-Formulierungen eingesetzt wurden, ist zudem nachvollziehbar und schlüssig. Einerseits wird in D13 unabhängig von konkreten Experimenten gesagt, dass ICI 182780 stets subkutan in einer wöchentlichen Dosis von 50 mg in 0.1 ml Trägersubstanz verabreicht wurde. Zudem sind wissenschaftliche Kontrollexperimente üblicherweise nur sinnvoll, wenn diese mit den in den konkreten Experimenten verwendeten Reagenzien durchgeführt werden. Dies bedeutet, dass der Fachmann annehmen wird,

dass auch bei den Kontrollexperimenten die unter dem Kapitel «Drugs» beschriebenen Fulvestrant-Formulierungen eingesetzt wurden. Auch wenn die Kontrollexperimente bzw. die «Uterustests» keine eigentliche Brustkrebsbehandlung darstellen, da diese an gesunden Mäusen durchgeführt wurden, wäre der Fachmann bei der Lektüre des Dokuments D13 davon ausgegangen, dass die dort verwendeten Fulvestrant-Formulierungen zumindest bei einer subkutanen Verabreichung bei Mäusen in herkömmlicher und bekannter Weise als Antiöstrogen wirksam sind.

Daran ändern auch die von der Beklagten in der Stellungnahme zum früheren Fachrichtervotum bzw. die in der Hauptverhandlung vorgebrachten Argumente, wonach die Kontrollexperimente nicht im Detail beschrieben und daher nicht aussagekräftig seien, nichts. Entscheidend ist vielmehr, wovon der Fachmann bei der Lektüre des Dokuments D13 ausgehen würde. Diesbezüglich muss der Fachmann aus dem letzten Satz im seitenübergreifenden Absatz auf den Seiten 701/702 von D13 klar schliessen, dass die in D13 verwendeten Formulierungen grundsätzlich in herkömmlicher und bekannter Weise als Antiöstrogen wirksam sind und dies in wissenschaftlicher Art und Weise geprüft wurde. Alles andere wäre unsinnig bei einer Studie, welche in einer Fachzeitschrift publiziert wurde.

Ob die Verabreichung der Fulvestrant-Formulierungen im Rahmen der konkreten Experimente von D13 eigentliche Brustkrebsbehandlungen darstellen oder nicht, ist strittig.

Der Klägerin ist zuzustimmen, dass die Absicht bei den Experimenten gemäss D13 für den Fachmann erkennbar darin bestand, unter anderem mit den Fulvestrant-Formulierungen ein allfälliges Östrogenrezeptor-vermitteltes Tumorwachstum bei Brustkrebs-tragenden Mäusen zu verhindern, wie dies auch bei einer Brustkrebsbehandlung der Fall ist. Auch wenn die Verabreichung der Fulvestrant-Formulierungen bei den Brustkrebs tragenden Mäusen ohne Effekt geblieben ist bzw. beim Modellsystem von D13 keine Wirkung bei der Behandlung von Brustkrebs nachgewiesen worden ist, war aus Sicht des Fachmanns davon auszugehen, dass die Fulvestrant-Formulierungen der D13 bei subkutaner Verabreichung bei Mäusen grundsätzlich ein geeignetes Mittel mit Blick auf die Behandlung von Brustkrebs darstellen.

Es stellt sich die weitere Frage, ob der Fachmann aufgrund der subkutanen Verabreichungsform davon ausgegangen wäre, dass die Fulvestrant-Formulierungen von D13 ungeeignet wären zur intramuskulären Verabreichung wie in D15.

Wie dem Fachbuch «Pharmaceutical dosage forms» zu entnehmen ist, war es üblich und dem Fachmann bekannt, dass ölbasierte Injektionen intramuskulär verabreicht werden. Da es sich bei den Fulvestrant-Formulierungen der D13 um Rizinus- bzw. Erdnussöl handelt, hätte der Fachmann diese Formulierungen daher nicht a priori als ungeeignet für eine intramuskuläre Verabreichung wie in der D15 angesehen.

Zudem deutet das Dokument «Good Practice Guidelines — Administration of Substances (Rat, Mouse, Guinea Pig, Rabbit)» auf S. 3, C, darauf hin, dass bei kleinen Tieren, wie bei den in D13 verwendeten Mäusen, intramuskuläre Verabreichungen aus praktischen Gründen vermieden werden. Da in D13 nicht weiter auf eine besondere Relevanz der darin beschriebenen subkutanen Verabreichung eingegangen wird, hätte der Fachmann auch keinen Grund gehabt, anzunehmen, dass die Fulvestrant-Formulierungen der D13 ausschliesslich für die subkutane Verabreichung ausgelegt und für eine intramuskuläre Verabreichung ungeeignet wären. Im Gegenteil, das Fachbuch «Pharmazeutische Technologie» spricht dafür, dass der Fachmann die intramuskuläre Verabreichung gegenüber der subkutanen zumindest als gleichwertig betrachtet (siehe Kapitel Entwicklung von parenteralen Depotarzneiformen, 1. und 2. Satz).

Dass dem Fachmann bekannt war, dass ein hoher Alkoholgehalt in Bezug auf Irritationen an der Injektionsstelle unvorteilhaft ist, wird von der Klägerin nicht grundsätzlich in Frage gestellt. Die Behauptung der Beklagten, dass der Fachmann davon ausgehen würde, dass die Fulvestrant-Formulierungen mit einem Gehalt von Benzylalkohol von 10% in jedem Fall ungeeignet seien für eine intramuskuläre Verabreichung, vermag aber nicht zu überzeugen.

Jene Behauptung basiert unter anderem auf der Deklaration von Gellert, welche gemäss der Beklagten zum Schluss kommt, dass aufgrund von kommerziell erhältlichen Produkten und der bekannten Literatur der Fachmann zum Prioritätszeitpunkt des Streitpatents typischerweise von einem maximal möglichen Gehalt an Benzylalkohol von 2 bis 5% ausgehen würde. Wie die Beklagte in der Klageantwort selbst anführt, wird in der Deklaration von Gellert aber auch erwähnt, dass mitunter auch höhere Gehalte an Benzylalkohol verwendet wurden. Das Argument, dass der Fachmann einen Gehalt an Benzylalkohol von 10% im Sinne eines Präjudizes als klar zu hoch angesehen hätte, überzeugt somit nicht.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass eine Brustkrebserkrankung, wie von der Klägerin dargelegt, eine gravierende Erkrankung ist, so dass gewisse

Nebenwirkung in Kauf genommen werden. Diesbezüglich verweist die Klägerin auf die Swissmedic-Zulassung für das Produkt Faslodex, welche als Nebenwirkungen unter anderem Reaktionen an der Injektionsstelle, einschliesslich vorübergehender leichter Schmerzen und Entzündung und Asthenie nennt. Selbst wenn der Fachmann also den Gesamtalkoholgehalt von 20% als hoch angesehen hätte, wäre dies kein Grund, die Rizinusöl-basierte Formulierung der D13 als ungeeignet zu verwerfen.

Bei einer Betrachtung der Fulvestrant-Formulierungen der D13 erkennt der Fachmann zudem, dass die Formulierungen exakt die in der D15 beschriebenen Konzentrationen von 50 mg Fulvestrant pro 1 ml aufweisen und eine der beiden in der D13 beschriebenen Formulierungen wie in der D15 auf Rizinusöl basiert.

Das Argument der Beklagten, wonach die prozentualen Angaben in der D13 prinzipiell verschiedene Bezugsgrössen wie w/v (Gewicht pro Volumen; gemäss Anspruch 1 des Streitpatents) v/v (Volumen pro Volumen; nicht anspruchsgemäss) oder w/w (Gewicht pro Gewicht; nicht anspruchsgemäss) haben können, ist an sich auch richtig.

Wie die Klägerin in der Replik dargelegt hat, gibt es aufgrund der übrigen Konzentrationsangaben in der D13, welche jeweils in «Masse pro Volumen» definiert sind, Gründe davon auszugehen, dass es sich bei den prozentualen Angaben um eine Prozentangabe Masse pro Volumen bzw. % (w/v) handelt. Damit ist anzunehmen, dass die auf Rizinusöl-basierende Formulierung der D13 wie im Streitpatent gefordert 10 % (w/v bzw. Masse pro Volumen) Ethanol, 10 % (w/v) Benzylalkohol und 15 % (w/v) Benzylbenzoat aufweist.

Die von der Beklagten angeführten Argumente sprechen also nicht prinzipiell dagegen, die Formulierungen der D13 in der D15 einzusetzen. Zudem wäre der Fachmann aufgrund des nachgewiesenen antiöstrogenen Effekts davon ausgegangen, dass die Fulvestrant-Formulierungen der D13 grundsätzlich eine gewisse Wirkung als Mittel bei einer Behandlung von Brustkrebs haben dürften. Dies alleine lässt aber noch keine Rückschlüsse in Bezug auf die Verträglichkeit, die Gleichmässigkeit des Freisetzungsprofils und die Dauer der therapeutisch massgebenden Wirkung von Fulvestrant im Blutplasma zu.

Zur Verträglichkeit der Formulierungen der D13 (*Teilaspekt ii der Aufgabe*):

Die D13 macht keinerlei Angaben zur Verträglichkeit der Formulierungen.

Die Klägerin stellt sich diesbezüglich auf den Standpunkt, dass es keine konkreten Hinweise darauf gebe, dass gewisse Rizinusöl-basierte Formulierungen mit 50 mg/ml Fulvestrant nicht geeignet wären, um die in Howell (D15) beschriebenen Effekte zu erzielen. Daraus schliesst die Klägerin, darum sei davon auszugehen, dass Rizinusöl-basierte Fulvestrant-Formulierungen mit 50 mg/ml grundsätzlich die in Howell beschriebenen Effekte erzielen würden (was auch im Urteil O2015\_011 so gesehen wurde).

Im Urteil O2015\_011 wurde im Zusammenhang mit der Nacharbeitbarkeit der D15 der Standpunkt vertreten, dass es keine stichhaltigen Hinweise darauf gebe, dass die in der D15 beschriebenen Effekte nicht auch mit einer beliebigen anderen Rizinusöl-basierten Formulierung enthaltend 50 mg/ml gelöstes Fulvestrant erzielt werden könne und daher die Ausführbarkeit von Howell zu bejahen sei.

In diesem Zusammenhang hat das Bundesgericht festgehalten, dass die allgemeine Kenntnis, dass sich Steroide wie Fulvestrant in Rizinusöl so lösen lassen, dass verträgliche Injektionen hergestellt werden können, nicht genügt für die Ausführbarkeit einer technischen Lehre und dass es entsprechend eines Nachweises bedarf, dass der massgebende Fachmann aufgrund der Angaben im Dokument und seines Fachwissens mindestens eine konkrete Lösung mit zumutbarem Aufwand tatsächlich findet.

Auch wenn es gewisse Hinweise darauf gibt, dass die im Streitpatent geltend gemachten Effekte nicht nur mit den gemäss Streitpatent beanspruchten Formulierung erreicht werden können (siehe Urteil O2015\_011, S. 20), hat die Klägerin keine konkreten Nachweise vorgelegt, dass die in Howell (D15) beschriebenen Effekte mit einer beliebigen Rizinusöl-basierten Formulierung enthaltend 50 mg/ml gelöstes Fulvestrant erreichbar wären.

Unter Berücksichtigung des Urteils des Bundesgerichts ist es daher aufgrund der fehlenden Angaben in Howell (D15) und mangels gegenteiliger Beweise nicht gerechtfertigt, davon auszugehen, dass die in Howell (D15) beschriebenen Effekte mit einer beliebigen Rizinusöl-basierten Formulierung enthaltend bis zu 50 mg/ml gelöstes Fulvestrant erzielt werden können.

Damit gibt es auch keine Hinweise darauf, dass die Formulierungen von McLeskey (D13) die in Howell (D15) oder die im Streitpatent erwähnten Verträglichkeiten aufweisen würden.

Zur Gleichmässigkeit des Freisetzungsprofils (*Teilaspekt iii der Aufgabe*):

Aus den vorangehenden Ausführungen ergibt sich, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass mit einer beliebigen Rizinusöl-basierten Formulierung enthaltend bis zu 50 mg/ml gelöstes Fulvestrant Freisetzungprofile erreicht werden, welche mit denjenigen der D15 vergleichbar wären.

Das Dokument D13 offenbart zudem keine pharmakokinetischen Daten, Plasma- oder Blutwerte. Somit liefert D13 dem Fachmann keine Informationen aus welchen auf das Freisetzungsprofil geschlossen werden kann.

Damit gibt es auch keine Hinweise darauf, dass die Formulierungen der D13 Freisetzungprofile aufweisen würden, welche mit denjenigen der D15 (siehe dort Fig. 2) vergleichbar wären.

Zur Dauer der therapeutisch massgebenden Konzentration von Fulvestrant im Blutplasma (*Teilaspekt iv der Aufgabe*):

Entsprechend der D15 erlaubt die gesuchte Formulierung ein monatliches Verabreichungsintervall und erreicht während vier Wochen eine therapeutisch massgebende Konzentration von Fulvestrant im Blutplasma. Angesichts der vorstehend diskutierten Feststellung, dass die Ausführbarkeit in Bezug auf die D15 nicht vermutet werden kann, ist es nicht gerechtfertigt, anzunehmen, dass der entscheidende Faktor für die Langzeitwirkung der Fulvestrant-Formulierung der D15 von bis zu einem Monat lediglich deren Wirkstoffkonzentration von bis zu 50 mg/ml und allenfalls die Rizinusölbasis der Trägersubstanz ist.

Das Dokument D13 offenbart zudem keine pharmakokinetischen Daten, Plasma- oder Blutwerte, aus welchen darauf geschlossen werden könnte, dass mit den Formulierungen der D13 zeitliche Verläufe der Konzentration von Fulvestrant im Blutplasma erzielt werden könnten, welche mit der D15 vergleichbar sind.

Im Gegenteil, in diesem Zusammenhang deutet das wöchentliche Verabreichungsintervall der D13 vielmehr darauf hin, dass mit den Formulierungen der D13 die Konzentration von Fulvestrant im Blutplasma bereits nach einer Woche derart abnimmt, dass eine erneute Verabreichung erforderlich ist.

Auch wenn man davon ausgeht, dass die Fulvestrant-Formulierungen der D13 grundsätzlich eine gewisse Wirkung als Mittel bei einer Behandlung von Brustkrebs haben dürften, liefert D13 keine Hinweise auf die Verträglichkeit, die Gleichmässigkeit des Freisetzungsprofils und die Dauer der

therapeutisch massgebenden Wirkung von Fulvestrant im Blutplasma. Gerade diese Aspekte sind jedoch essentielle Bestandteile der objektiven Aufgabe, mit welcher der Fachmann befasst ist. Mehr als eine unbegründete Hoffnung, dass die Formulierung der D13 die gemäss der objektiven Aufgabe geforderte Verträglichkeit, Gleichmässigkeit des Freisetzungsprofils und die geforderte Dauer der therapeutisch massgebenden Konzentration von Fulvestrant im Blutplasma aufweist, konnte der Fachmann daher aufgrund der nicht vorhandenen Offenbarung in dieser Entgegenhaltung nicht haben.

Daran ändern auch die weiteren von der Klägerin in der Stellungnahme zum Fachrichtervotum hervorgehobenen Gründe nichts:

Die Tatsache, dass die D13 in der Einleitung auf D15 verweist, deutet zwar darauf hin, dass die beiden Entgegenhaltungen zumindest aus einem benachbarten technischen Gebiet stammen. Dass die in der D13 offenbarten Formulierungen aber in technischer Hinsicht denjenigen der D15 entsprechen oder abgesehen vom antiöstrogenen Effekt des Wirkstoffs Fulvestrant vergleichbare Eigenschaften oder Effekte hätten, lässt sich daraus nicht ableiten.

Auch der Fakt, dass die Formulierungen der D13 und der D15 beide von derselben pharmazeutischen Firma stammen, belegt nichts in Bezug auf die Zusammensetzung und die Eigenschaften und Wirkungen der Formulierungen. Diesbezüglich ist der Beklagten zuzustimmen, dass sich aus diesem Umstand kein technischer Zusammenhang erkennen lässt.

Ebenso verhält es sich mit den Publikationsdaten der Dokumente D13 und D15: Aus den um ca. 1 Jahr auseinanderliegenden Publikationsdaten darauf zu schliessen, dass sich die Formulierungen der D13 und der D15 entsprechen, ist rein spekulativ und technisch unbegründet.

Damit findet der Fachmann im Hinblick auf die massgebliche zu lösende Aufgabe keine konkrete Veranlassung oder Motivation, auf die Rizinusöl-basierte Formulierung der D13 zurückzugreifen.

Im Ergebnis basiert Anspruch 1 des Streitpatents ausgehend von der D15 in Kombination mit der D13 auf einer erfinderischen Tätigkeit.

### **Anspruch 1 ausgehend von McLeskey (D13)**

**33.** Gemäss Klägerin werden in der D13 Untersuchungen an tumortragenden Mäusen, welchen Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF)-transfizierte

MCF-7-Brustkrebszellen in das Brustfettpolster injiziert wurden, beschrieben. Die Mäuse seien dabei durch subkutane Verabreichung mit identischen Fulvestrant-Formulierungen behandelt worden, wie sie in Anspruch 1 des Streitpatents gefordert werden. Da die Mäuse an Brustkrebs leiden, stelle die Verabreichung der Fulvestrant-Formulierungen in der D13 eine streitpatentgemässe Behandlung von Brustkrebs dar. Zudem verweise die D13 in der Einleitung auch auf die klinische Behandlung von Brustkrebspatienten und der Fachmann könne unmittelbar erkennen, dass Fulvestrant unabhängig von der Motivation dazu eingesetzt werde, Östrogen-aktiviertes Tumorwachstum zu unterdrücken. Als einzigen Unterschied zwischen dem Gegenstand des Anspruchs 1 des Streitpatents und der D13 identifiziert die Klägerin die intramuskuläre Verabreichung.

Die Beklagte argumentiert dagegen, dass die D13 weder die Behandlung von Menschen noch von Brustkrebskrankungen beschreibe. Vielmehr würden die Fulvestrant-Formulierungen als «Werkzeuge» zur Untersuchung von speziellen Mechanismen beim Krebswachstum im Zusammenhang mit einer Tamoxifenresistenz eingesetzt. Des Weiteren führt die Beklagte insbesondere die bereits genannten Argumente an und streicht heraus, dass die D13 zum Schluss komme, dass die Fulvestrant-Formulierungen bei den untersuchten, krebstragenden Mäusen gerade nicht wirksam seien.

Wenn der Fachmann ausgehend von den Resultaten der D13 versucht hätte, Weiterentwicklungen in Richtung einer Therapie vorzunehmen, hätte er gemäss der Beklagten nach Möglichkeiten gesucht, die FGF-Signalwege zu beeinflussen, was aber durch Antiöstrogene nicht möglich sei. Entsprechend führe die D13 von Therapieansätzen mit Fulvestrant weg. Aufgrund der unzureichend beschriebenen Vergleichsversuche in der D13 hätte der Fachmann auch nicht davon ausgehen können, dass mit den in der D13 beschriebenen Fulvestrant-Formulierungen überhaupt vernünftige Erfolgsaussichten für eine sichere und effektive Therapie bei Menschen bestanden hätten.

Gemäss der Beklagten kann die D13 somit weder einen geeigneten nächstliegenden Stand der Technik darstellen noch den Gegenstand von Anspruch 1 des Streitpatents nahelegen.

**34.** Gemäss dem Aufgabe-Lösungs-Ansatz, welcher vorliegend angewendet wird, muss zur Bestimmung der zu lösenden objektiven technischen Aufgabe geprüft werden, welche Information im nächstliegenden Stand der Technik konkret offenbart ist.

Gemäss Art. 54 (4) und 54 (5) EPÜ gilt, dass wenn Stoffe oder Stoffgemische zum Stand der Technik gehören, ihre Patentierbarkeit nicht ausgeschlossen ist, sofern sie zur Anwendung in einem in Artikel 53 c) EPÜ genannten Verfahren bestimmt sind und ihre Anwendung in einem dieser Verfahren nicht zum Stand der Technik gehört (entsprechend Art. 7c und 7d PatG). Die Neuheit von Ansprüchen auf medizinische Indikationen kann sich nicht nur aus der Neuheit der entsprechenden Stoffe oder Stoffgemische, sondern auch aus der Neuheit der therapeutischen Wirkung ergeben, wobei letztere als funktionales technisches Merkmal betrachtet wird (siehe G5/83).

Gemäss Rechtsprechung der Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts kann eine therapeutische Wirkung in einem Dokument nur dann als offenbart angesehen werden, wenn die therapeutische Wirkung des Stoffs oder des Stoffgemischs als solche dem Dokument ausdrücklich zu entnehmen ist. Eine bloss inhärent oder versteckt auftretende Wirkung reicht dagegen nicht (T1859/08, E 14 mit Verweis auf G 2/88 sowie analog T2506/12 E 2.6).

Damit die therapeutische Wirksamkeit als funktionales technisches Merkmal in einem Dokument als offenbart angesehen werden kann, genügt es somit nicht, dass eine therapeutische Wirkung aus einem Dokument lediglich als inhärent ableitbar ist. Vielmehr muss eine effektive therapeutische Wirkung im Dokument offenbart sein. Dazu gehört nebst der nachgewiesenen Wirksamkeit bei der Behandlung der jeweiligen Krankheit auch der Nachweis einer akzeptablen Sicherheit (T2506/12 E 2.5 und 2.6).

In Bezug auf die D13 ergibt sich daher Folgendes: Die D13 nimmt in der Einleitung zwar klar auf die klinischen Behandlungen von Brustkrebspatienten Bezug, bei welchen ICI 182780 bzw. Fulvestrant wie in den nachfolgenden Versuchen der D13 als Antiöstrogen eingesetzt wird. Damit kann der Fachmann der D13 auf jeden Fall entnehmen, dass unter anderem der Wirkstoff ICI 182780 bzw. Fulvestrant als solches als antiöstrogenes Mittel zur Behandlung von Brustkrebs geeignet ist, auch wenn die Wirksamkeit nicht in jedem Fall bei allen Patienten gegeben ist. Die in der Praxis unter bestimmten Umständen auftretenden Unwirksamkeiten von Mitteln wie Fulvestrant oder der Aromataseinhibitoren stellen denn auch die eigentliche Motivation für die Untersuchungen der D13 dar.

Aufgrund der Kontrollexperimente der D13 (S. 701 unten bis 702 oben) konnte der Fachmann bei der Lektüre zudem davon ausgehen, dass die in der D13 verwendeten Fulvestrant-Formulierungen, unter anderem auch

diejenige auf Basis von Rizinusöl, zumindest bei einer subkutanen Verabreichung bei Mäusen in herkömmlicher und bekannter Weise als Antiöstrogen wirksam sind.

Die Experimente der D13 zeigen, dass sämtliche in der D13 beschriebenen Formulierungen für die subkutane Verabreichung bei Mäusen grundsätzlich geeignet waren. Dabei ist der Klägerin auch zuzustimmen, dass die Absicht bei den Experimenten der D13 für den Fachmann erkennbar darin bestand, unter anderem mit Fulvestrant ein allfällig auftretendes Östrogenvermitteltes Tumorwachstum zu verhindern. Der Fachmann musste damit zumindest davon ausgehen, dass aufgrund des in den Kontrollexperimenten ("Uterustests") nachgewiesenen antiöstrogenen Effekts die Fulvestrant-Formulierungen der D13 grundsätzlich geeignete Mittel zur Behandlung von Brustkrebs darstellen. Doch selbst wenn somit der Fachmann davon ausgeht, dass die Fulvestrant-Formulierungen bei subkutaner Verabreichung bei Mäusen geeignete Mittel zur Behandlung von Brustkrebs sind, so wird in der D13 keine effektive therapeutische Wirkung offenbart bzw. es wird weder die Wirksamkeit bei der Behandlung von Brustkrebs noch eine akzeptable Sicherheit nachgewiesen.

Als Behandlung von Brustkrebs können die Kontrollexperimente der D13 nämlich nicht betrachtet werden, da sie an gesunden Mäusen durchgeführt wurden. Auch lassen die Kontrollversuche der D13 keine konkreten Rückschlüsse auf die Effektivität bei der Behandlung von Brustkrebs und die Tolerierbarkeit der Fulvestrant-Formulierungen zu.

Die D13 sagt zudem, dass die Formulierungen mit Fulvestrant bei den Experimenten an den speziellen tumortragenden Mäusen keine erkennbare Wirkung gezeigt haben (D13, S. 706, «Discussion»). Es wird in der D13 gar von einer fehlgeschlagenen Behandlung gesprochen («treatment failure»).

Zutreffend ist auch das Argument der Beklagten, dass in der D13 keine pharmakokinetischen Daten, Plasma-, Blutwerte und auch keine Angaben zur Tolerierbarkeit offenbart werden, welche Aussagen über die konkrete Wirkung und die Sicherheit der Fulvestrant-Formulierungen der D13 ermöglichen würden.

Wie von der Beklagten geltend gemacht, kann die therapeutische Wirksamkeit der Fulvestrant-Formulierungen, welche nebst der nachgewiesenen Wirksamkeit bei der Behandlung von Brustkrebs auch den Nachweis

einer akzeptablen Sicherheit erfordern würde, in der D13 daher nicht als offenbart angesehen werden.

### **35. Unterscheidungsmerkmale und Effekte**

Zusätzlich zu dem von der Klägerin identifizierten Unterschied betreffend die Verabreichungsform (intramuskulär anstelle von subkutan), unterscheidet sich Anspruch 1 des Streitpatents von der D13 wie von der Beklagten richtig festgestellt somit zumindest auch durch die Verwendung der Fulvestrant-Formulierungen bei der Behandlung von Brustkrebs.

Im wissenschaftlichen Artikel von Robertson et al. wird in den Figuren 1-3 klar gezeigt, dass wie im Streitpatent erwähnt, mit dem Produkt Faslodex, welches unbestrittenermaßen der Beispielformulierung aus dem Streitpatent entspricht, eine therapeutisch signifikante Fulvestrantkonzentration im Blutplasma erzielbar ist. Unstrittig ist auch, dass das kommerzialisierte Produkt Faslodex in der Praxis als effektives Medikament bei der Behandlung von Brustkrebs eingesetzt wird.

### **36. Objektive Aufgabe (ausgehend von McLeskey, D13)**

Die objektive Aufgabe ist somit anspruchsvoller zu formulieren als von der Klägerin vorgeschlagen. Konkret kann die Aufgabe darin gesehen werden, eine Formulierung zur effektiven Behandlung von Brustkrebs bereitzustellen, welche einerseits wirksam ist und andererseits eine akzeptable Sicherheit aufweist.

### **37. Nicht-Naheliegen**

Geht man von der D13 aus, ist aufgrund der vorstehenden Ausführungen davon auszugehen, dass es keine grundsätzlichen Vorbehalte gab, die darin beschriebenen Fulvestrant-Formulierungen als Mittel zur effektiven therapeutischen Behandlung von Brustkrebs einzusetzen und zu testen.

Entscheidend ist aber wiederum die Frage, ob der Fachmann in der D13 die notwendigen Angaben und eine konkrete Motivation findet, dies zu tun.

Dies ist, wie im Folgenden dargelegt, nicht der Fall.

Die Kontrollversuche der D13 bestätigen zwar einen antiöstrogenen Effekt, so dass der Fachmann davon ausgehen konnte, dass die Fulvestrant-Formulierungen der D13 grundsätzlich eine Wirkung als Mittel bei einer Behandlung von Brustkrebs bei Mäusen haben dürften, was eine gewisse

Hoffnung hinsichtlich Wirksamkeit zu begründen vermag. In Bezug auf die Effektivität bei den Experimenten an den Brustkrebs-tragenden Mäusen kommt die D13 aber zum Schluss, dass die Fulvestrant-Formulierungen in den Modellversuchen ineffektiv waren bzw. es wird von einer fehlgeschlagenen Behandlung gesprochen.

Aus dem antiöstrogenen Effekt lässt sich zudem nicht auf Freisetzungprofile, Blutplasmakonzentrationen oder Verträglichkeit der Fulvestrant-Formulierungen schliessen und entsprechende Angaben werden in der D13 nicht gemacht. Hinweise darauf, dass die Fulvestrant-Formulierungen der D13 eine akzeptable Sicherheit aufweisen, gibt es somit in der D13 auch nicht.

Zudem wird in der D13 auch nicht angeregt, die darin beschriebenen Formulierungen im Rahmen von weiterführenden klinischen Versuchen zu testen.

Vielmehr schlägt die D13 aufgrund der nicht erfolgten Inhibierung des Wachstums von (FGF)-transfektierten MCF-7-Brustkrebszellen vor, in die FGF-Signalwege einzugreifen, was einen anderen Ansatz darstellt und tendenziell von einer Therapie auf Basis von Antiöstrogenen wie Fulvestrant wegführt.

Angesichts dieser eher entmutigenden Ausgangslage, konnte der Fachmann höchstens eine "Hoffnung auf gutes Gelingen" aber kaum eine angemessene Erfolgserwartung in Bezug auf eine effektive Behandlung von Brustkrebs mit den in der D13 offenbarten Fulvestrant-Formulierungen haben. Selbst wenn der Fachmann davon ausgeht, dass die Fulvestrant-Formulierungen der D13 auch bei Menschen eine gewisse Wirksamkeit bei der Behandlung von Brustkrebs aufweisen, so gibt es in der D13 keine Hinweise darauf, dass mit den Formulierungen auch eine akzeptable Sicherheit erreicht würde.

Insbesondere angesichts der Tatsache, dass die Entwicklung einer Brustkrebstherapie mehrphasige und aufwändige klinische Versuche bedingt, welche kaum auf gut Glück in Angriff genommen werden, ist dies zu wenig, um ein Naheliegen zu begründen.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 wird daher durch die D13 alleine nicht nahegelegt.

Es bleibt somit zu prüfen, ob der Fachmann allenfalls, wie von der Klägerin argumentiert, die D13 mit der D15 bzw. der D18 (Howell et al., «Response

to a specific antioestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer») kombiniert hätte und dadurch zu einem Gegenstand gemäss dem Hauptanspruch angeregt worden wäre.

Dies ist ebenfalls nicht der Fall. Wie vorstehend bereits ausgeführt, wird in der Einleitung der D13 zwar Bezug genommen auf die klinische Behandlung von Brustkrebs und die Problematik der Tamoxifenresistenzbildung. Weiter wird auch erwähnt, dass als Alternative zu Tamoxifen unter anderem Östrogenantagonisten wie ICI 182780 bzw. Fulvestrant eingesetzt werden, welche bei Patienten mit einer Tamoxifenresistenz zumindest teilweise wirksam sind (S. 697, rechte Spalte unten bis S. 698, linke Spalte oben). In diesem Zusammenhang wird in der D13 explizit auf die D15 referenziert wird.

Bei der D18 handelt es sich lediglich um einen vorläufigen Report der frühen klinischen Resultate der in der D15 beschriebenen Studie (s. D15, Anmerkung und Referenz auf «Howell et al., 1995» (= D18) im letzten Satz der Einleitung auf S. 301, linke Spalte). Die Thematik der D18 ist somit dieselbe, wie diejenige der D15 und der Offenbarungsgehalt der D18 geht nicht über den Inhalt der D15 hinaus.

Damit kann davon ausgegangen werden, dass die Dokumente D15 und D18, welche sich wie die D13 mit der Problematik von Tamoxifen-resistentem Brustkrebs befassen, zumindest einem benachbarten technischen Gebiet zuzuordnen sind und vom vorliegenden Fachmann entsprechend berücksichtigt worden wären.

Die D15 beschreibt zwar eine teilweise erfolgreiche Behandlung von Brustkrebspatienten mit Fulvestrant-Formulierungen basierend auf einem Rizinusöl-Träger, wobei eine der Fulvestrant-Formulierungen der D15 ebenfalls die in der D13 beschriebene Konzentration von 50 mg Fulvestrant pro 1 ml aufweist und auf Rizinusöl basiert. Diese teilweise Übereinstimmung liegt aber rein auf der Ebene der chemischen Zusammensetzung.

Angesichts der vorstehenden Feststellung, dass es nicht gerechtfertigt ist, anzunehmen, dass mit jeder beliebigen Fulvestrant-Formulierung mit einer Wirkstoffkonzentration von bis zu 50 mg/ml eine gleichmässige Freisetzung sowie eine therapeutisch signifikante Blutplasmakonzentration zur Behandlung von Brustkrebs erreicht werden kann, hatte der Fachmann auch keinen Anlass anzunehmen, dass mit den Fulvestrant-Formulierun-

gen der D13 wie in der D15 beschrieben während vier Wochen eine therapeutisch massgebende Konzentration von Fulvestrant im Blutplasma erreicht werden kann.

Im Gegenteil, wie bereits bei Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit ausgehend von der D15 diskutiert, deutet das wöchentliche Verabreichungsintervall der D13 vielmehr darauf hin, dass mit den Formulierungen der D13 die Konzentration von Fulvestrant im Blutplasma bereits nach einer Woche derart abnimmt, dass eine erneute Verabreichung erforderlich ist. Dies deutet somit eher darauf hin, dass die Fulvestrant-Formulierungen der D13 nicht die in der D15 gezeigten Freisetzungsprofile, Blutplasmakonzentrationen und Verträglichkeiten ergeben.

Da der Offenbarungsgehalt der D18 nicht über den Inhalt der D15 hinausgeht, ändert sich die Ausgangslage auch bei einer Berücksichtigung der D18 nicht.

Die Berücksichtigung der D15 und/oder der D18 vermag die Erfolgserwartung in Bezug auf die Verwendung der Fulvestrant-Formulierungen der D13 als effektive Mittel zur Brustkrebsbehandlung gegenüber dem eher entmutigenden Offenbarungsgehalt der D13 somit nicht nennenswert zu erhöhen. Die Erfolgserwartung liegt damit weiter im Bereich der «Hoffnung auf gutes Gelingen», was nicht ausreicht um ein Naheliegen zu begründen.

**38.** Damit basiert Anspruch 1 des Streitpatents auch ausgehend von der D13 in Kombination mit D15/D18 auf einer erfinderischen Tätigkeit.

### **Anspruch 1 ausgehend von EP 0 346 014 (D1)**

#### **39. Offenbarung der D1**

Die D1 befasst sich mit der Behandlung von perimenopausalen oder postmenopausalen Krankheiten, im Speziellen mit der Behandlung Osteoporose (S. 2, 1. Abs.). In Beispiel 3 (Seite 9) offenbart die D1 eine Formulierung bestehend aus  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluoropentylsulphinyl)nonyl]oestra-1,3-5(10)-triene-3,17 $\beta$ -diol bzw. Fulvestrant, Benzylalkohol und Rizinusöl. Fulvestrant liegt dabei mit einer Konzentration von 50 mg/ml vor, während der Anteil an Benzylalkohol 40 % (w/v) beträgt. Die Formulierung wurde gemäss Beispiel 3 intramuskulär an Ratten verabreicht, wobei zwei Wochen nach der ersten Verabreichung eine erneute Verabreichung erfolgte. Uterusuntersuchungen an den so behandelten Ratten zeigen, dass

die Formulierungen effektiv waren in Bezug auf die Wirkung des endogenen Östrogens auf die Uteri der Ratten. Soweit scheint der Offenbarungsgehalt der D1 unstrittig zu sein.

Die Klägerin macht geltend, dass gemäss Seite 7, Zeile 28 der D1 die darin beschriebenen Formulierungen zur Verwendung bei der Prophylaxe oder der Behandlung von Urogenital-Atropie geeignet seien. Mit Verweis auf einen Auszug aus der Online-Enzyklopädie Wikipedia zum Thema Urogenital-Atropie macht die Klägerin in der Klageschrift ferner geltend, dass es sich bei der Behandlung von Urogenital-Atropie um eine Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Reproduktionstrakts handle.

Weiter argumentiert die Klägerin in der Replik, dass die D1 auf Seite 2, Zeilen 50 ff. die Verwendung von reinen steroidal-antiöstrogenen zur Behandlung von Brustkrebs offenbare. Dies indem an besagter Stelle der D1 auf die EP 0 138 504 verwiesen werde, welche wiederum auf Seite 13, Zeilen 5-18 beschreibe, dass reine steroidale Antiöstrogene für die Behandlung von Krankheiten geeignet seien, bei welchen Tamoxifen wirksam sei, beispielsweise bei der Behandlung anovulatorischer Unfruchtbarkeit und von Brusttumoren.

Diesbezüglich ist folgende Praxis des Europäischen Patentamts zu berücksichtigen: *«Wenn ein Dokument (das «Hauptdokument») zur genaueren Information über bestimmte Merkmale ausdrücklich auf ein anderes, zweites Dokument verweist, ist die Lehre dieses Dokuments als Bestandteil des Hauptdokuments anzusehen, sofern das Dokument der Öffentlichkeit am Veröffentlichungstag des Hauptdokuments zugänglich war (siehe T 153/85)»* (Richtlinien für die Prüfung beim Europäischen Patentamt Kapitel G-IV.8).

Es ist aber bei der Neuheitsprüfung nicht gerechtfertigt, diese Bestimmung so auszulegen, dass bei einem Verweis auf ein zweites Dokument automatisch das gesamte zweite Dokument als Bestandteil des Hauptdokuments zu betrachten ist. Vielmehr ist im konkreten Fall zu prüfen, in Bezug auf welche Merkmale im Hauptdokument genau ein Verweis auf das zweite Dokument vorliegt und auf welche Teile des zweiten Dokuments genau verwiesen wird. Lediglich diese Merkmale können sodann als im Hauptdokument einbezogen gelten. Dies wurde im Fall der in Kapitel G-IV.8 zitierten Beschwerdekammerentscheidung T 153/85 (Ziff. 4.2) so gehandhabt und in der Entscheidung T 422/92 (Ziff. 2.3.1) explizit verdeutlicht.

Die Beklagte merkt daher zu Recht an, dass die D1 auf Seite 2, Zeilen 50 ff. lediglich erwähnt, dass gemäss dem Referenzdokument EP 0 138 504 gewisse bevorzugte («certain preferred») steroidale Antiöstrogene reine Antiöstrogene sind. Die D1 verweist also lediglich in Bezug auf die funktionale Einteilung von Antiöstrogenen auf die EP 0 138 504. Letztere kann also höchstens in Bezug auf die funktionale Einteilung zur Offenbarung der D1 gerechnet werden.

Die Aussage in der D1 auf Seite 2, Zeilen 50 ff. scheint sich somit auf S. 13, Zeilen 5-12 der EP 0 138 504 zu beziehen, welche jedoch keine Information enthält, dass Antiöstrogene, geschweige denn Fulvestrant als Mittel zur Behandlung von Brustkrebs vorteilhaft wären. Zudem behauptet auch die Klägerin nicht, dass im referenzierten Dokument Fulvestrant überhaupt als ein gemäss EP 0 138 504 geeignetes Antiöstrogen offenbart wird, welches zur Brustkrebsbehandlung eingesetzt werden kann.

Unter diesen Umständen kann der Klägerin nicht gefolgt werden, dass die D1 aufgrund der Bezugnahme auf die EP 0 138 504 eine Behandlung von Brustkrebs mit einer Fulvestrant-Formulierung offenbart.

#### **40. Unterscheidungsmerkmale**

Damit unterscheidet sich Anspruch 1 des Streitpatents dadurch von der D1, dass:

- (i) Eine Verwendung der Formulierung bei der Behandlung von Brustkrebs erfolgt;
- (ii) In der Formulierung zusätzlich 15% Benzylbenzoat, 10% Ethanol sowie eine reduzierte Menge an Benzylalkohol von 10% vorliegen.

#### **41. Effekte**

Die Beklagte sieht den Effekt der Unterscheidungsmerkmale darin, dass Fulvestrant über einen verlängerten Zeitraum nach einer intramuskulären Injektion abgegeben werde und ein signifikanter therapeutischer Effekt erreicht werde, was durch Robertson bei Brustkrebsbehandlungen belegt sei. Dies sei im Besonderen auf das nicht-wässrige Esterlösungsmittel zurückzuführen.

Dem widerspricht die Klägerin. Die Fulvestrant-Formulierung in Beispiel 3 der D1 zeige bereits eine effektive Abgabe von Fulvestrant über einen Zeitraum von zwei Wochen. Auch würde das nicht-wässrige Esterlösungsmittel nicht die Löslichkeit von Fulvestrant verbessern.

Grundsätzlich kann der Klägerin zugestimmt werden, dass in der D1 eine gewisse Abgabe von Fulvestrant erfolgt sein muss, da die Experimente in Bezug auf die Gewichtsabnahme des Uterus einen Effekt zeigen. Daraus kann aber nicht unmittelbar geschlossen werden, dass eine effektive Abgabe von Fulvestrant über einen Zeitraum von zwei Wochen erfolgt ist, welche zudem ausreichend gewesen wäre, um einen signifikanten therapeutischen Effekt bei einer Brustkrebsbehandlung zu erzielen. Auch wenn in der D1 zwei Wochen nach der ersten Injektion der Fulvestrant-Formulierung eine weitere Injektion erfolgt ist, ist es nämlich durchaus denkbar, dass Fulvestrant mit der Formulierung der D1 über die Zeit ungleichmässig abgegeben wurde.

Es gibt somit keine überzeugenden Gründe, welche dafürsprechen, dass (i) die D1 eine Brustkrebsbehandlung mit Fulvestrant offenbart und (ii) mit der Formulierung der D1 Fulvestrant über einen längeren Zeitraum nach einer intramuskulären Injektion abgegeben wird, so dass ein signifikanter therapeutischer Effekt bei einer Brustkrebsbehandlung erreichbar wäre.

#### **42. Objektive Aufgabe (ausgehend von EP 0 346 014, D1)**

Die Beklagte sieht die objektive Aufgabe in der Bereitstellung einer pharmazeutischen Formulierung, welche eine therapeutisch signifikante Abgabe von Fulvestrant über einen längeren Zeitraum ermöglicht, so dass diese therapeutisch effektiv ist bei der Behandlung von Brustkrebs.

Die Klägerin formuliert die Aufgabe in RZ 133 der Klageschrift als Bereitstellung einer alternativen Formulierung mit 50 mg/ml Fulvestrant für die Brustkrebsbehandlung oder alternativ in RZ 188 der Replik als Reduzierung von Irritationen an der Injektionsstelle.

Aufgrund der oben diskutierten Unterscheidungsmerkmale und Effekte ist die von der Beklagten genannte Aufgabe zutreffender als die von der Klägerin genannte Aufgabe.

### 43. Nicht-Naheliegen bei Kombination mit D13 (McLeskey)

Die Klägerin argumentiert, dass der Fachmann ausgehend von der D1 die D13 berücksichtigt hätte, da sie zumindest einem eng benachbarten technischen Gebiet zuzuordnen ist.

Formuliert man die zu lösende Aufgabe wie die Beklagte, kann dieser Auffassung gefolgt werden, da die D13 wie vorstehend dargelegt durchaus einen klar erkennbaren Bezug zur Behandlung von Brustkrebs hat und es Teil der objektiven Aufgabe ist, eine solche zu realisieren.

Ungleich der D15, welche die grundsätzliche Eignung von Fulvestrant-Formulierungen auf Basis von Rizinusöl bei der Behandlung von Brustkrebs offenbart, nimmt die D1 selbst aber nicht Bezug auf diese Indikation. Der Fachmann weiss daher aus der D1 nicht, dass es Fulvestrant-Formulierungen auf Basis von Rizinusöl gibt, welche bei der Behandlung von Brustkrebs wirksam eingesetzt werden können.

Angesichts dessen müsste die D13 den Fachmann also überhaupt dazu anregen, eine Fulvestrant-Formulierung auf Basis von Rizinusöl bei der Behandlung von Brustkrebs einzusetzen.

Diesbezüglich offenbart die D13 im allgemeinen Beschreibungsteil zwar, dass Fulvestrant als solches als effektiver Wirkstoff bei der Behandlung von Brustkrebs eingesetzt werden kann. Die in der D13 beschriebenen Formulierungen haben sich aber wie vorstehend bereits ausgeführt in den Experimenten als unwirksam herausgestellt und die Kontrollexperimente lassen nicht unmittelbar den Schluss zu, dass eine in Bezug auf Brustkrebs therapeutisch signifikante Abgabe von Fulvestrant über einen längeren Zeitraum erreicht wird. Dies zumal wie im Zusammenhang mit der D15 diskutiert, nicht davon auszugehen ist, dass mit jeder beliebigen Fulvestrant-Formulierung geeignete Freisetzungsprofile und Blutplasmakonzentrationen zur Brustkrebsbehandlung erreicht werden können.

Vielmehr schlägt die D13 angesichts der nicht beobachteten therapeutischen Effekte vor, in die FGF-Signalwege einzugreifen, was einen anderen Ansatz darstellt und tendenziell von einer Therapie auf Basis von Antiöstrogenen wie Fulvestrant wegführt.

Weiter müsste der Fachmann aus den beiden Fulvestrant-Formulierungen der D13 spezifisch die Formulierung auf Basis von Rizinusöl auswählen.

Für die Wahl der Fulvestrant-Formulierung auf Rizinusölbasis spricht aber lediglich die teilweise Übereinstimmung auf der Ebene der chemischen Zusammensetzung (Konzentration an Fulvestrant, Rizinusöl-Träger, Benzylalkohol). Weitere Hinweise, dass sich diese Formulierung in funktioneller Hinsicht besser zur Brustkrebsbehandlung eignet als die andere Formulierung, gibt es in der D13 nicht. Da vorliegend auch nicht erstellt ist, dass aufgrund der chemischen Zusammensetzung von Fulvestrant-Formulierungen auf deren Wirksamkeit bei der Brustkrebsbehandlung geschlossen werden kann, kann dies nicht als hinreichende Motivation angesehen werden, die objektive Aufgabe unter Verwendung der Fulvestrant-Formulierung auf Rizinusölbasis zu lösen.

Wie ebenfalls bereits vorstehend diskutiert, liefert die D13 des Weiteren weder aussagekräftige Hinweise auf konkrete Wirkungen der Fulvestrant-Formulierungen bei der Behandlung von Brustkrebs noch Angaben zur Verträglichkeit.

In Anbetracht dessen ist somit nicht ersichtlich, inwiefern der Fachmann ausgehend von der D1 und unter Berücksichtigung der D13 realistisch mit einem Erfolg in Bezug auf eine effektive und verträgliche Behandlung von Brustkrebs mit den in der D13 offenbarten Fulvestrant-Formulierungen rechnen konnte.

**44.** Damit basiert Anspruch 1 des Streitpatents auch ausgehend von der D1 in Kombination mit der D13 auf einer erfinderischen Tätigkeit.

#### **45.** Abhängige Ansprüche

Da Anspruch 1 nicht nahegelegt ist, können auch die abhängigen und weiter eingeschränkten Ansprüche 2 und 3 durch den vorliegenden Stand der Technik nicht nahegelegt werden.

**46.** Sowohl die Klägerin als auch die Beklagte haben im vorliegenden Verfahren auf mehrere parallele ausländische Verfahren und Entscheidungen verwiesen, so unter anderem auf den Entscheid der Beschwerdekammer des EPA vom 19. März 2019, die Entscheidung im Verfahren 3.Pk.23.141/2018/17 vor dem Regionalen Gerichtshofs Budapest (Ungarn) sowie das Urteil X ZR 59/17 des deutschen Bundesgerichtshofs vom 16. April 2019 und den früheren Entscheid des Gerichts zu Den Haag vom 11. April 2018 im Verfahren HA ZA 17-599. Beide Parteien verweisen dabei auf den Ausgang einzelner Verfahren, die ihre jeweiligen Positionen unter-

streichen sollen. Inhaltlich gehen sie jedoch nicht substantiiert auf den materiellen Gehalt der Entscheidungsbegründungen ein und legen nicht hinreichend dar, inwiefern der jeweilige Verfahrensausgang trotz abweichenden Sachverhalts- und Rechtsfragen für das hiesige Verfahren ausschlaggebend wäre. Denn der vorliegende Fall unterscheidet sich von den ausländischen Verfahren erheblich, u.a. aufgrund der objektiven technischen Aufgabe und unterschiedlicher Dokumente zum Stand der Technik. Es ist daher nicht ersichtlich, inwiefern die zitierten Entscheide in der vorliegenden Sache massgeblich sein sollten, so dass darauf nicht weiter einzugehen ist.

**47.** Zusammenfassend beruht das Streitpatent damit auf erfinderischer Tätigkeit (Art. 1 Abs. 2 PatG, Art. 56 EPÜ).

Die Nichtigkeitsklage ist somit abzuweisen.

### **Kosten- und Entschädigungsfolgen**

**48.** Ausgangsgemäss wird die Klägerin vollumfänglich kosten- und entschädigungspflichtig (Art. 106 Abs. 1 ZPO). Die Gerichtsgebühr ist ausgehend von einem Streitwert von CHF 250'000.– auf CHF 30'000.– festzusetzen (vgl. Art. 1 KR-PatGer) und mit dem Kostenvorschuss der Klägerin zu verrechnen.

**49.** Die Entschädigung für die rechtsanwaltliche Vertretung ist auf CHF 55'000.– festzusetzen (vgl. Art. 3-5 KR-PatGer).

In Bezug auf die Entschädigung für die patentanwaltliche Beratung macht die Beklagte im Verfahren O2015\_011 geltend, die Kostennote ihrer Patentanwälte bewege sich in der Grössenordnung von EUR 25'000.–. Diese Kosten wurden von der Klägerin nicht bestritten und sie übersteigen auch nicht den tariflichen Rahmen für die rechtsanwaltliche Vertretung.<sup>3</sup> Unter Berücksichtigung des Streitwerts und der notwendigen Bearbeitung technischer Aspekte im Zusammenhang mit dem zusätzlichen Fachrichtervotum ist die patentanwaltliche Entschädigung auf CHF 42'500 festzusetzen.

Damit ergibt sich eine Parteientschädigung von insgesamt CHF 97'500.

---

<sup>3</sup> Vgl. BPatGer O2012\_043, Urteil vom 10. Juni 2016 E. 5.5.

**Das Bundespatentgericht erkennt:**

1. Die Nichtigkeitsklage wird abgewiesen.
2. Die Gerichtsgebühr wird festgesetzt auf CHF 30'000.–.
3. Die Kosten werden der Klägerin auferlegt und mit ihrem Kostenvorschuss verrechnet.
4. Die Klägerin wird verpflichtet, der Beklagten eine Parteientschädigung von CHF 97'500 zu bezahlen.
5. Schriftliche Mitteilung an die Parteien sowie nach Eintritt der Rechtskraft an das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum, je gegen Empfangsbestätigung.

**Rechtsmittelbelehrung:**

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

St. Gallen, 27. Mai 2019

Im Namen des Bundespatentgerichts

Instruktionsrichter

Erste Gerichtsschreiberin

Dr. iur., Dipl. El.-Ing. ETH  
Rudolf Rentsch

lic. iur. Susanne Anderhalden

Versand: 28.05.2019