

BPatGer S2024_003 vom 10. Juli 2024

Bundespatentgericht, 2024-07-10, DE

Quelle: https://mcp.opencaselaw.ch/entscheid/bpatger_S2024_003

FR: TFB S2024_003 du 10 juillet 2024

IT: TFB S2024_003 del 10 luglio 2024

Regeste

Erfinderische Tätigkeit, Massnahme superprovisorisch abgewiesen, Neuheit

Erwägungen

E. 6

Die Klägerin war Inhaberin des ergänzenden Schutzzertifikats C0261606/01, das die Verwendung von Rivaroxaban als Arzneimittel bis zum Ablauf seiner maximalen Schutzdauer am 18. Juni 2024 verbot. Eine Konzerngesellschaft der Klägerin vertreibt in der Schweiz unter dem Markennamen XARELTO® ein Rivaroxaban-haltiges Arzneimittel, das seit dem 1. September 2009 in der Schweiz erhältlich ist und bei Erwachsenen für die Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wie Hüft- und Knieprothesen, Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und von Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und Lungenembolien und Schlaganfallprophylaxe und Prophylaxe systemischer Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen ist.

S2024_003 Seite 5 Die Klägerin ist auch alleinige eingetragene Inhaberin des schweizerischen/liechtensteinischen Teils des Europäischen Patents EP 1 845 961 B1 «Therapie von thromboembolischen Störungen mit Rivaroxaban», das am 19. Januar 2006 unter Inanspruchnahme einer europäischen Priorität angemeldet und am 22. April 2015 erteilt wurde (nachfolgend «Streitpatent»). Die Beklagte gehört zur tschechischen Zentiva-Gruppe, die generische Arzneimittel herstellt und vertreibt. Sie ist Inhaberin der Swissmedic-Markzulassung Nr. 68751 für Rivaroxaban Zentiva Filmtabletten in den Dosierungsstärken 10 mg, 15 mg und 20 mg, die am 19. Juni 2024 für die gleichen Indikationen wie das Originalpräparat XARELTO® erteilt wurde. In der von der HCI Solutions AG betriebenen Datenbank pharmavista.ch sind die Rivaroxaban Zentiva Filmtabletten als «im Handel» aufgeführt (unter Hinweis auf entsprechende Belege). Die Beklagte machte Grossisten darauf aufmerksam, dass die Rivaroxaban Zentiva Filmtabletten seit dem 18. Juni 2024 auf dem Markt seien. Die Klägerin sieht in dem Angebot und Vertrieb von Rivaroxaban Zentiva Filmtabletten einen Eingriff in die ihr aus dem Streitpatent ausschliesslich zustehenden Rechte und beantragt zur Abwendung eines nicht leicht wiedergutzumachenden Nachteils die eingangs erwähnten Massnahmen.

Ausländische Verfahren

E. 7

EP 1 845 961 B1 wurde von der Einspruchsabteilung des Europäischen Patentamts (EPA) mit Entscheidung vom 7. Februar 2018 mangels erfinderischer Tätigkeit widerrufen. Die Beschwerdekammer des EPA hob diese Entscheidung am 27. Oktober 2021 auf und bestätigte die Erteilung des Patents. Der High Court of Justice for England and Wales stellte

mit Urteil vom

E. 12

Eine Erfindung muss neu gegenüber dem gesamten Stand der Technik sein (Art. 1 Abs. 1, Art. 7 Abs. 1 PatG). Den Stand der Technik bildet alles, was vor dem Anmelde- oder dem Prioritätsdatum der Öffentlichkeit durch schriftliche oder mündliche Beschreibung, durch Benützung oder in sonstiger Weise zugänglich gemacht worden ist (Art. 7 Abs. 2 PatG). Eine Erfindung ist nur dann nicht neu, wenn sämtliche Merkmale der Erfindung vor dem massgeblichen Datum in einer einzigen Entgegenhaltung offenbart wurden.⁹

8 BGE 120 II 71 E. 2 – «Wegwerfwinkel»; BPatGer, Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.4. 9 BGE 133 III 229 E. 4.1 – «kristalline Citaloprambase»; BPatGer, Urteil O2016_001 vom 4. Juli 2019, E. 30 – «matière à injection céramique».

S2024_003 Seite 10 Der Offenbarungsgehalt einer Entgegenhaltung ist aus Sicht des massgeblichen Fachmanns zu bestimmen. Dabei ist auf die Kenntnisse und Fähigkeiten des Fachmanns am massgeblichen Datum (Anmelde- oder Prioritätstag) der zu prüfenden Erfindung abzustellen.¹⁰ Offenbart ist nur das, was sich für den Fachmann unmittelbar und eindeutig aus der Entgegenhaltung ergibt. Dies schliesst auch Informationen ein, die in der Entgegenhaltung zwar nicht explizit, aber unter Berücksichtigung der Kenntnisse und Fähigkeiten des Fachmannes implizit offenbart sind, nicht aber, was der Fachmann der impliziten Offenbarung nahelgenderweise hinzufügen würde.¹¹

E. 13

Die Beklagte macht in der Schutzschrift geltend, dem Gegenstand von Anspruch 1 des Streitpatents fehle es an Neuheit gegenüber der Einverständniserklärung der Patienten, die an der Einstein-DVT-Dosisfindungsstudie (IMP 11528) teilgenommen hätten. Die ersten Patienten wären vor dem Prioritätsdatum in die Studie aufgenommen worden und unterständen keiner Geheimhaltungsverpflichtung. Die Einverständniserklärung gehöre daher zum massgeblichen Stand der Technik und sie offenbare alle Merkmale von Anspruch 1. Die Klägerin bestreitet nicht, dass zehn von 543 Patienten, die an der Einstein-DVT-Dosisfindungsstudie teilgenommen haben, vor dem Prioritätsdatum aufgenommen wurden. Die eingereichte Einverständniserklärung sei aber nicht unterzeichnet; es handle sich offenbar um einen Entwurf, und es sei unklar, ob die finale Version dem Entwurf entsprochen habe. Die Patienten hätten einer konkludenten Geheimhaltungsverpflichtung unterstanden. Ohnehin offenbare die Einverständniserklärung weder den Wirkstoff Rivaroxaban noch die sofort freisetzen- de Darreichungsform.

E. 14

Die Einverständniserklärung aus der Schutzschrift ist in der Tat nicht unterzeichnet und enthält auf der zweitletzten Seite unter der Überschrift «Versicherung» eine Änderung im Änderungsmodus. Somit wurde diese Version des Dokuments mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht an Patienten abgegeben.

10 BGE 144 III 337 E. 2.2.2 – «Fulvestrant II». 11 SHK PatG-DETKEN, Art. 7 N 116 f.

S2024_003 Seite 11 Das Gericht hält es jedoch für glaubhaft, dass eine materiell übereinstimmende Version tatsächlich vor dem Prioritätsdatum an Patienten abgegeben wurde. Klinische Versuche müssen von zuständigen Behörden oder Gremien genehmigt werden, hier offenbar durch das Medical Ethics Review Committee des Academic Hospital

Groningen. Die Ethikkommission hat die Einstein-DVT-Dosisfindungsstudie mit Entscheidung vom 23. November 2004 genehmigt, dabei lag ihr unter anderem der Entwurf einer Einverständniserklärung vor. Der Entwurf der Einverständniserklärung datiert vom 22. November 2004. Wenn die Einverständniserklärung materiell geändert würde, müsste sie der Ethikkommission erneut vorgelegt werden. Es ist daher äusserst unwahrscheinlich, dass an dem Entwurf vom 22. November 2004 bis zum Studienbeginn im Dezember 2004 noch inhaltliche Änderungen vorgenommen wurden. Das Gericht geht daher einstweilen davon aus, dass die Version aus der Schutzschrift in den massgeblichen Teilen derjenigen entspricht, die den Patienten ausgehändigt wurde. Die Teilnehmer an einer pharmazeutischen Studie sind Teil der Öffentlichkeit und unterstehen keiner konkludenten Geheimhaltungsverpflichtung. Ein gemeinsames Interesse von Studiensponsor und Probanden an der Geheimhaltung der Studie ist nicht erkennbar. Mit der Übermittlung der Einverständniserklärung wurde diese daher der Öffentlichkeit i.S. eines unbestimmten Personenkreises zugänglich gemacht. Dass dieser Personenkreis klein ist, spielt keine Rolle, wenn die Personen keiner Geheimhaltungsverpflichtung unterstehen. Die Einverständniserklärung gemäss der Schutzschrift wurde daher glaubhaft vor dem Prioritätsdatum der Öffentlichkeit zugänglich gemacht und gehört für das Streitpatent zum Stand der Technik.

E. 15

Dem Argument der Klägerin, es gehöre nicht zum allgemeinen Fachwissen, dass der ausdrücklich in der Einverständniserklärung genannte Wirkstoff Bay 59-7939 Rivaroxaban ist, und daher nicht unmittelbar und eindeutig offenbart sei, kann sich das Gericht nicht anschliessen. Zum Prioritätsdatum war aus öffentlichen Quellen ersichtlich, um welchen Wirkstoff es sich bei dem mit dem internen Code Bay 59-7939 bezeichneten Wirkstoff handelt (Drug Data Report 2004). Ein Fachmann würde den ihm unbekanntem internen Code nachschlagen.

S2024_003 Seite 12 Hingegen trifft es zu, dass in der Einverständniserklärung nicht unmittelbar und eindeutig offenbart wird, dass die zu verabreichende Darreichungsform eine Tablette mit schneller Freisetzung i.S.d. Anspruchs ist. Es wird gesagt, es sei ein neues Antikoagulans zur Behandlung tiefer Venenthrombose entwickelt worden. «This anticoagulant, BAY 59-7939, is available in tablet form, is taken once a day and works quickly.». Offenbart wird eine Tablette, die einmal täglich genommen wird und schnell wirkt. Schnell wirkend kann aber auch eine kontrolliert freisetzende Tablette sein, die einen sofort freisetzenden Anteil des Wirkstoffs enthält und den Rest des Wirkstoffs verzögert abgibt. Dabei handelt es sich nicht um eine schnelle Freisetzung i.S.d. Anspruchs. Da die Tablette nur einmal täglich genommen werden muss, würde der Fachmann eine solche Darreichungsform auch nicht kategorisch ausschliessen. Da die Einverständniserklärung das Merkmal der schnellen Freisetzung nicht offenbart, ist sie nicht neuheitsschädlich für Anspruch 1 des Streitpatents. Erfinderische Tätigkeit

E. 16

Was sich in naheliegender Weise aus dem Stand der Technik ergibt, ist keine patentierbare Erfindung (Art. 1 Abs. 2 PatG). Um «eine unzulässige ex-post-Betrachtung auszuschliessen», verlangt das Bundesgericht eine nachvollziehbare Methode der Beurteilung.¹² Dazu bedarf es mindestens der Feststellung der Erfindung, des Standes der Technik sowie des massgeblichen Fachmannes und seines Wissens und Könnens.¹³ Das

Bundespatentgericht wendet bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit grundsätzlich den vom Europäischen Patentamt (EPA) entwickelten Aufgabe-Lösungs-Ansatz an.¹⁴ Der Aufgabe-Lösungs-Ansatz gliedert sich in drei Phasen: i) Ermittlung des «nächstliegenden Stands der Technik», ii) Bestimmung der zu lösenden «objektiven technischen Aufgabe» und iii) Prüfung der Frage, ob die beanspruchte Erfindung an-

12 BGer, Urteil 4C.52/2005 vom 18. Mai 2005, E. 2.3 – «Kunststoffdübel». 13 BGer, a.a.O.
14 BPatGer, Urteil O2013_008 vom 25. August 2015, E. 4.4 – «elektrostatische Pulversprühpistole»; Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.6 – «Valsartan/Amlodipin Kombinationspräparat»; Urteil O2015_011 vom 29. August 2017, E. 4.5.1 – «Fulvestrant».

S2024_003 Seite 13 gesichts des nächstliegenden Stands der Technik und der objektiven technischen Aufgabe für die Fachperson naheliegend gewesen wäre.¹⁵ Der nächstliegende Stand der Technik sollte auf einen ähnlichen Zweck oder eine ähnliche Wirkung wie die Erfindung gerichtet sein.¹⁶ In der Praxis ist der nächstliegende Stand der Technik in der Regel der, der einem ähnlichen Verwendungszweck entspricht und die wenigsten strukturellen und funktionellen Änderungen erfordert, um zu der beanspruchten Erfindung zu gelangen.¹⁷ Die Wahl des Ausgangspunkts ist zu begründen.¹⁸ Trotz des Superlativs «nächstliegend» kann es, auch nach der Rechtsprechung der Beschwerdekammern des EPA,¹⁹ mehrere «nächstliegenden» Entgegenhaltungen geben, die «gleich weit entfernt» sind von der Erfindung.²⁰ Dann muss für die Feststellung, dass die beanspruchte technische Lehre nicht naheliegend ist, der Aufgabe-Lösungs-Ansatz ausgehend von allen Ausgangspunkten durchgeführt werden. Das Bundesgericht hält dabei fest, dass es «nicht wesentlich sein [kann], welches von regelmässig mehreren naheliegenden Elementen im Stande der Technik zum Ausgangspunkt der allein entscheidenden Frage genommen wird, ob die Fachperson schon mit geringer geistiger Anstrengung auf die Lösung des Streitpatents kommen kann».²¹

E. 17

Beschwerdekammer des EPA, Entscheidung T 606/89 vom 18. September 1990.

E. 18

BGer, Urteil 4A_282/2018 vom 4. Oktober 2018, E. 4.3 – «balancier de montre».

E. 19

Vgl. Beschwerdekammer des EPA, Entscheidung T 967/97 vom 25. Oktober 2001.

E. 20

BPatGer, Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.6.

E. 21

BGE 138 III 111 E. 2.2 – «Induktionsherd».

S2024_003 Seite 14 rungsquelle als Ausgangspunkt für die Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit betrachtet werden. Das Poster eröffnet mit der Feststellung, bei BAY 59-7939 (im Folgenden «Rivaroxaban») handle es sich um einen selektiven, hochpotenten direkten Faktor Xa-Hemmer, der zur Prävention und Behandlung thromboembolischer Krankheiten entwickelt werde. Der Wirkstoff werde in einzelnen und mehrfachen Dosen bis zu 30 mg gut vertragen, nach oraler Verabreichung rasch absorbiert und habe eine terminale Halbwertszeit von 9-12 Stunden. Ziel der Studie sei es, die Wirkung von Rivaroxaban auf die Thrombingenerierung zu untersuchen. Es werden die Ergebnisse einer Studie an zwölf

gesunden Patienten berichtet, von denen acht Rivaroxaban erhielten und vier ein Placebo. Um die Thrombingenerierung (oder eben deren Hemmung) zu messen, werden unterschiedliche Assays eingesetzt: ein PITT-Assay (Thrombozyten-induzierte Thrombinbildungszeit), ein ETP-Assay (endogenes Thrombin-potenzial) und ein PICT-Assay (Thrombozyten-induzierte Gerinnungszeit). Die Ergebnisse des ETP-Assay werden dahingehend zusammengefasst, dass ETP (Peak oder AUC) im Vergleich zu Placebo-Profilen sowohl durch die 5-mg- als auch die 30-mg-Dosis von Rivaroxaban signifikant gesenkt wurde, wobei die maximale Wirkung nach 2-4 Stunden eingetreten sei. Die Hemmung von ETP-Peak und ETP-AUC (induziert durch Gewebefaktor oder Kollagen) durch 30 mg Rivaroxaban habe über 12 Stunden angehalten, unter Verweis auf die nachstehend eingeblendete Figur 3.

S2024_003 Seite 15

Abbildung 1: Figur 3 aus dem Harder Poster, einmalige Verabreichung des Wirkstoffs, schwarze Dreiecke: Placebo, orange Kreise: 5 mg Rivaroxaban, schwarze Kreise: 30 mg Rivaroxaban

S2024_003 Seite 16 In Übereinstimmung mit anderen Phase-I-Studien sei eine dosisabhängige Hemmung des Faktors Xa beobachtet worden. Die stärkste Hemmung sei nach zwei Stunden beobachtet worden (28% bzw. 56% Hemmung nach der Behandlung mit 5 mg bzw. 30 mg Rivaroxaban). Die Faktor Xa-Hemmung korreliere eng mit der ETP, wie die Werte des ETP-Peaks zeigten. Im Abstract zum Harder Poster wird offenbart, dass BAY 59-7939, also Rivaroxaban, ein Faktor Xa-Inhibitor ist, der sich in Entwicklung für die Prophylaxe und Behandlung von thromboembolischen Krankheiten befindet. Im Weiteren wird auch festgehalten, dass eine Einzeldosis von 30 mg Rivaroxaban eine nachhaltige Wirkung auf die Thrombinerzeugung für bis zu 24 h ausübe. In der Zusammenfassung der Ergebnisse hält das Harder Poster fest, oral verabreichtes Rivaroxaban hemme dosisabhängig sowohl die intrinsischen (Kollagen) wie die extrinsischen (Gewebefaktor) Pfade der Thrombingenerierung. Gewisse Parameter, z.B. ETP-Peak, deuteten auf eine langanhaltende pharmakodynamische Wirkung von Rivaroxaban hin, welche eine Eignung für eine einmal tägliche Verabreichung nahelegten («Some parameters (e.g. ETP-peak) indicate a long-lasting pharmacodynamic effect of BAY 59-7939, which suggests suitability for a once-daily dosing regimen.»). 18. In der zweiten Phase des Aufgabe-Lösungs-Ansatzes wird die zu lösende technische Aufgabe objektiv bestimmt. Hierfür werden das Patent, der nächstliegende Stand der Technik und die zwischen der beanspruchten Erfindung und dem nächstliegenden Stand der Technik bestehenden Unterschiede in Bezug auf die (strukturellen oder funktionellen) Merkmale untersucht (die auch als Unterscheidungsmerkmal(e) der beanspruchten Erfindung bezeichnet werden), anschliessend wird die aus diesen Unterscheidungsmerkmalen resultierende technische Wirkung bestimmt und dann die technische Aufgabe formuliert.²² Was im Harder Poster zusammen mit dem zugehörigen Abstract nicht offenbart wird, ist, dass Rivaroxaban wirksam zur Prophylaxe oder Behandlung thromboembolischer Krankheiten ist, und wenn ja, in welcher Dosis, in welcher Darreichungsform und mit welcher Verabreichungshäufigkeit. Dies lässt sich mittels einer Studie an gesunden Probanden natur-

E. 22

BPatGer, Urteil S2019_007 vom 1. Oktober 2019, E. 32 – «Tadalafil 5 mg».

S2024_003 Seite 17 gemäss nicht feststellen, und eine hinreichend sichere Korrelation zwischen den Ergebnissen der Assays gemäss Harder Poster und klinischer Wirksamkeit gibt es, wie die Klägerin zu Recht betont, nicht. Daher ist als objektive Aufgabe ausgehend vom Harder Poster zusammen mit dem zugehörigen Abstract die Bereitstellung eines Behandlungsregimes zur sicheren und wirksamen Prophylaxe oder Behandlung thromboembolischer Krankheiten mittels Rivaroxaban zu sehen. «Behandlungsregime» umfasst dabei sowohl Dosierung und Darreichungsform als auch die Verabreichungshäufigkeit. 19. In der dritten Phase des Aufgabe-Lösungs-Ansatzes gilt es zu klären, ob sich im Stand der Technik insgesamt eine Lehre findet, die den mit der objektiven technischen Aufgabe befassten Fachmann veranlassen würde (nicht nur könnte, sondern würde), den nächstliegenden Stand der Technik unter Berücksichtigung dieser Lehre zu ändern oder anzupassen und somit zu etwas zu gelangen, was unter den Patentanspruch fällt, und das zu erreichen, was mit der Erfindung erreicht wird.²³ 20. Aus dem weiteren Stand der Technik war dem Fachmann bekannt, dass Rivaroxaban in Dosierungen von bis zu 80 mg in einer schnell freisetzen- den Tablette sicher ist. Die Ergebnisse einer Einzeldosis- Eskalationsstudie mit Rivaroxaban werden in Kubitza et al, Single dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BAY 59-7939, an oral, direct FXa inhibitor in healthy male subjects, Blood 2003: 102: Abstract 3010 (, «Kubitza et al. 3010») offenbart. In der Studie erhielten 103 männliche Probanden auf nüchternen Magen eine Tablette mit zwischen 1,25 mg und 80 mg Rivaroxaban. Zur Faktor Xa-Hemmung wird gesagt, die mediane Faktor Xa-Hemmung betrage zwischen 20% für die 5 mg Tabletten und 61% für die 80 mg Tabletten. Die stärkste hemmende Wirkung werde 1-4 Stunden nach Verabreichung der Tablette beobachtet, und kehre innert 24 Stunden für Dosierungen bis zu 40 mg auf das Normalniveau zurück. «FXa activity remained elevated beyond 24 h for the 60 mg and 80 mg doses». Auf Deutsch: «Die Faktor Xa Aktivierung blieb über 24 h hinaus erhöht für die 60 mg und 80 mg Dosierungen». Bei «activity» handelt es sich um einen offensichtlichen Verschreiber; gemeint ist «inhibition» (Hemmung). Nie-

E. 23

So genannter «could/would approach», BPatGer, Urteil S2017_001 vom 1. Juni 2017, E. 4.6.

S2024_003 Seite 18 mand behauptet, dass Rivaroxaban den Gerinnungsfaktor Xa aktiviere. Gemäss der Zusammenfassung erwies sich Rivaroxaban als sicher und gut verträglich über eine breite Bandbreite von Dosierungsstärken mit einer vorhersehbaren dosisabhängigen Pharmakodynamik und Pharmakokinetik. Die Ergebnisse legten nahe, dass Rivaroxaban vorhersehbar antikoagulierend wirke und ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil habe. Die Studie Kubitza al. 3010 wurde von zwei der auch an der Studie des Harder Posters beteiligten Institute durchgeführt, die Autoren Kubitza, Becka, Zühlendorf und Wensing, die im Harder Poster genannt werden, sind Autoren von Kubitza al. 3010. Zudem wird auf Kubitza et al. 3010 als Poster und damit auch seinen Abstract im Harder Poster ausdrücklich hingewiesen (vgl. letzten Absatz der zweiten Spalte von rechts; der Verweis mit Nummer 310 anstatt 3010 ist ein offensichtlicher Fehler, der richtige Eintrag ist mit dem Abstracts-Verzeichnis leicht zu ermitteln). Der Fachmann würde deshalb Kubitza et al. 3010 ausgehend vom Harder Poster naheliegend hinzuziehen, wenn er für die Festlegung eines Behandlungsregimes zur sicheren und wirksamen Prophylaxe oder Behandlung thromboembolischer Krankheiten mittels Rivaroxaban dazu weitere Informationen zur

Pharmakodynamik, Sicherheit und Pharmakokinetik benötigt, da schon im Titel «Single dose escalation study investigating the pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BAY 59-7939, an oral, direct FXa inhibitor in healthy male subjects» genau darauf hingewiesen wird. Zum Stand der Technik gehören ebenfalls die Ergebnisse einer weiteren Studie der wiederum gleichen Wissenschaftler wie bei Kubitza et al. 3010, deren Probanden mehrere aufsteigende Dosen («multiple ascending doses, MAD») Rivaroxaban erhielten, Kubitza et al., Multiple Dose Escalation Study Investigating the Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor in Healthy Male Subjects, Blood 2003:102: Abstract 3004, «Kubitza et al. 3004»). Diese Studie wurde mit 64 Probanden durchgeführt, von denen 61 auch an pharmakokinetischen Analysen teilnahmen. Die Probanden wurden jeweils nach dem Zufallsprinzip der aktiven Behandlung oder der Verabreichung eines Placebos zugeteilt. Rivaroxaban wurde den Probanden im ernährten Zustand verabreicht. Die Behandlung erfolgte in sechs Schritten, die erste Verabreichung erfolgte an Tag 1 und dann an den Tagen 4-8. Bei den Probanden, die Rivaroxaban erhielten, waren die täglichen Dosierungsschemata wie folgt: 5 mg einmal, 5 mg zweimal, 5 mg dreimal und dann 10 mg, 20 mg und 30 mg jeweils zweimal täglich. In Kubitza et al. 3004 lag die Faktor Xa-Hemmung bei zweimal täglicher Verabreichung von 30 mg Rivaroxaban nach 24 Stunden leicht über dem

S2024_003 Seite 19 Ausgangswert. Auch 24 Stunden nach der letzten Dosis lag die Faktor Xa-Hemmung noch leicht über dem Ausgangswert. Dies korrelierte mit den Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs, die 24 Stunden nach der letzten Verabreichung – wie gesagt nach mehrfacher Verabreichung – ebenfalls über dem Ausgangswert lagen. Auch auf Kubitza et al. 3004 als Poster und damit auch seinen Abstract im Harder Poster ausdrücklich hingewiesen (vgl. letzten Absatz der zweiten Spalte von rechts; der Verweis mit Nummer 304 anstatt 3004 ist ein offensichtlicher Fehler, der richtige Eintrag ist mit dem Abstracts-Verzeichnis leicht zu ermitteln). Der Fachmann würde deshalb auch Kubitza et al. 3004 ausgehend vom Harder Poster naheliegend hinzuziehen, wenn er für die Festlegung eines Behandlungsregimes zur sicheren und wirksamen Prophylaxe oder Behandlung thromboembolischer Krankheiten mittels Rivaroxaban dazu weitere Informationen zur Pharmakodynamik, Sicherheit und Pharmakokinetik benötigt, da schon im Titel «Multiple Dose Escalation Study Investigating the Pharmacodynamics, Safety, and Pharmacokinetics of BAY 59-7939, an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor in Healthy Male Subjects» genau darauf hingewiesen wird. Aus den Studien kann der Fachmann schliessen, dass Rivaroxaban in Dosen bis zu 80 mg, sicherlich aber bis zu 30 mg zwei Mal täglich, sicher ist und eine antikoagulierende Wirkung hat. Ob Rivaroxaban eine wirksame Prophylaxe oder Behandlung thromboembolischer Krankheiten ist, kann der Fachmann aufgrund dieser Phase I-Studien, die an gesunden Probanden durchgeführt wurden, nicht wissen. Dazu muss er eine klinische Studie der Phase II an erkrankten Patienten durchführen, d.h. an Patienten, die eine Prophylaxe oder Behandlung von Thrombosen brauchen. An diesem Punkt streiten die Parteien, ob der Fachmann ohne erfinderische Tätigkeit eine solche Studie mit einer nur einmal täglich zu verabreichenden schnell freisetzenden Darreichungsform (Tablette) von Rivaroxaban durchgeführt hätte. Die Beklagte verweist darauf, dass eine einmal tägliche Verabreichung wegen ihrer Bequemlichkeit für den Patienten und der dadurch verbesserten Patientencompliance immer ein Ziel sei. Das Harder Poster weist ausdrücklich darauf hin, dass Rivaroxaban aufgrund gewisser pharmakodynamischer Parameter für eine einmal tägliche Verabreichung in einer schnell freisetzenden Darreichungsform geeignet sei. Bedenken bezüglich einer

Über- oder Unterdosierung hätten den Fachmann nicht davon abgehalten, eine solche Studie durchzuführen, und dann hätte er festgestellt, dass Rivaro-

S2024_003 Seite 20 xaban in dieser Darreichungsform und Verabreichungshäufigkeit nicht nur sicher, sondern auch wirksam ist. Die Klägerin hält dem entgegen, aus dem Stand der Technik sei bekannt gewesen, dass Rivaroxaban eine terminale Halbwertszeit von 4-6 Stunden habe (Kubitza et al. 3004; das Harder Poster nennt hingegen eine – ebenfalls terminale – Halbwertszeit von 9-12 Stunden). Bei einer derart kurzen Halbwertszeit würde der Fachmann nicht erwarten, dass eine einmal tägliche Verabreichung einer schnell freisetzen- den Darreichungs- form während 24 Stunden klinisch wirksam sei. Bei Gerinnungshemmern sei sowohl eine Über- wie eine Unterdosierung sehr gefährlich. Eine Überdosierung könne zu inneren Blutungen führen, während eine Unter- dosierung bei behandlungsbedürftigen Patienten zur Gefahr von Gefäss- verstopfungen (Embolien) durch Blutgerinnsel führe, die lebensbedrohlich sein könnten. Der Fachmann würde daher äusserst konservativ vorgehen und nicht die Risiken eingehen, die mit einer einmal täglichen Verabrei- chung einer schnell freisetzen- den Darreichungsform verbunden seien.

21. Eine einmal tägliche Verabreichung ist gegenüber einer mehrmals tägli- chen Verabreichung immer vorzuziehen, da sie für den Patienten beque- mer ist und sich die Patienten daher auch besser and das Behandlungs- regime halten werden (Streitpatent, Abs. [0009]). Der Fachmann ist daher motiviert, auf eine einmal tägliche Verabreichung hinzuarbeiten. Der Hinweis der Klägerin, dass die kurze Halbwertszeit von Rivaroxaban dafürspricht, dass eine schnell freisetzen- den Darreichungsform relativ kurz wirkt, ist sicher richtig. Die Halbwertszeit ist aber vor allem so lange ein wichtiges Indiz für die Wirkungs- dauer, als keine pharmakodynami- schen Daten vorliegen, die es besser erlauben, die Wirkungs- dauer abzu- schätzen. Kubitza et al. 3010 hält fest, dass auch zwölf Stunden nach der letzten Verabreichung die pharmakodynamischen Parameter noch verän- dert waren. Selbst 24 Stunden nach der letzten Verabreichung einer Do- sis von 30 mg Rivaroxaban war die Faktor Xa-Hemmung noch leicht er- höht. Zwar wurde Rivaroxaban in dieser Studie an mehreren aufeinander- folgenden Tagen verabreicht, aber das ist vorliegend auch das klinisch re- levante Schema: die Patienten, die eine Prophylaxe oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen brauchen, benötigen diese fast im- mer über längere Zeit und werden Rivaroxaban daher an mehreren auf- einanderfolgenden Tagen einnehmen. Kubitza et al. 3004 hält fest, dass die Faktor Xa-Hemmung bei einer Verabreichung einer schnell freiset-

S2024_003 Seite 21 zenden Tablette mit 60 mg oder 80 mg Rivaroxaban über 24 Stunden hinaus verringert wurde. Nebenwirkungen (Blutungen) wurden auch bei dieser Dosierung nicht beobachtet. Im Harder Abstract wird zudem offen- bart, dass Rivaroxaban als Einzeldosis von 30 mg eine nachhaltige Wir- kung auf die Thrombinerzeugung für bis zu 24 h ausübe. Das Harder Poster schliesslich gibt ausdrücklich den Hinweis, dass die Werte zum ETP-Peak auf eine längerdauernde Wirkung hindeuteten, die eine Eig- nung zur einmal täglichen Verabreichung aus einer schnell freisetzen- den Darreichungsform suggerierten. Aufgrund dieser Erkenntnisse aus den klinischen Phase I-Studien würde der Fachmann daher eine klinische Phase II-Studie mit einer einmal tägli- chen Verabreichung einer schnell freisetzen- den Tablette trotz der an- scheinend kurzen Halbwertszeit von Rivaroxaban mit einer angemesse- nen Erfolgserwartung durchführen.

22. Die Gefahr einer Über- oder Unterdosierung mit einhergehenden Risiken würde ihn nicht davon abhalten. Die Gefahr einer Überdosierung bei einer Dosis von 30 mg einmal täglich wird er aufgrund

der Ergebnisse der klinischen Phase I-Studien (Kubitza et al. 3004 und Kubitza et al. 3010) als gering einschätzen. Selbst eine Dosis von 80 mg aus einer schnell freisetzenden Darreichungsform scheint keine gefährlichen Blutungen zu verursachen. Die Gefahr einer Unterdosierung ist ernster zu nehmen. Wenn die Wirkung nach 12 Stunden nicht mehr ausreichend ist, besteht bei behandlungsbedürftigen Patienten die Gefahr der Bildung von Blutgerinnseln und damit einhergehenden Gefässverstopfungen mit potenziell schweren Schädigungen. Starke Hinweise darauf, dass die zum Prioritätsdatum vorliegenden pharmakodynamischen Daten dieses Risiko als vertretbar erscheinen liessen, sind jedoch die entsprechende Bemerkung im Harder Poster und die Genehmigung der Ethikkommission des Academic Hospital Groningen der Einstein-DVT-Dosisfindungsstudie vom 23. November 2004. Die Autoren des Harder Poster halten ausdrücklich fest, dass die ihnen vorliegenden pharmakodynamischen Daten nahelegten, dass Rivaroxaban zur einmal täglichen Verabreichung geeignet sei. Das impliziert, soweit scheinen die Parteien einig, dass sie davon ausgehen, dass die Wirkung bis zur nächsten Verabreichung, d.h. 24 Stunden, anhält, und entspre-

S2024_003 Seite 22 chend keine Gefahr einer Unterdosierung besteht. Ob diese Aussage angesichts der tatsächlich offenbarten Ergebnisse gerechtfertigt ist, muss nicht abschliessend geklärt werden. Die Klägerin argumentiert mit hohem Aufwand, die Ergebnisse der Assays gemäss Harder Poster würden eine langanhaltende Wirkung nicht nahelegen. Entscheidend ist, dass die Autoren des Harder Posters eine einmal tägliche Verabreichung offenbar als genügend sicher für einen entsprechenden ausdrücklichen Hinweis auf die Eignung erachteten. Auch die Ethikkommission des Spitals Groningen hat das Protokoll der Einstein-DVT-Dosisfindungsstudie, das eine einmal tägliche Verabreichung – wie wir heute wissen: einer schnell freisetzenden Tablette – vorsieht, als mit der medizinischen Ethik vereinbar erachtet. Das niederländische Gesetz zur medizinischen Forschung mit Menschen (Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen, WMO) verlangt unter anderem für medizinische Forschung an Menschen, dass vernünftigerweise anzunehmen ist, dass die Interessen der Versuchspersonen und anderer Patienten, denen die Forschung dienen soll, in einem angemessenen Verhältnis zu den Risiken für die Versuchspersonen stehen (Art. 3 lit. c WMO24). Gemäss Beschluss der Ethikkommission des Spitals Groningen vom 23. November 2004 erfüllte die geplante Studie die Voraussetzungen von Art. 3 WMO, d.h. das Risiko einer Unterdosierung wurde auf Basis der der Ethikkommission vorliegenden Informationen als vertretbar beurteilt. Angesichts dessen erscheint es wenig glaubhaft, dass der Fachmann im Prioritätszeitpunkt aus Gründen der Patientensicherheit keine klinische Phase II-Studie mit einer einmal täglich zu verabreichenden schnell freisetzenden Darreichungsform von Rivaroxaban durchgeführt hätte. Ausgehend vom Harder Poster und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der klinischen Phase I-Studien, wie sie in Kubitza et al. 3010 und Kubitza et al. 3004 berichtet werden, ist es daher nicht glaubhaft, dass der Gegenstand von Anspruch 1 des Streitpatents auf erfinderischer Tätigkeit beruht. Der Antrag auf Erlass superprovisorischer Massnahmen ist daher mangels Glaubhaftmachung einer Verletzung eines der Klägerin zustehenden Anspruchs abzuweisen.

E. 24

Der Wortlaut des einschlägigen Absatzes unterscheidet sich in der Fassung, die 2004 in Kraft stand, und der aktuell gültigen Fassung des WMO nicht.

S2024_003 Seite 23 Sind die Voraussetzungen für den Erlass vorsorglicher Massnahmen nicht gegeben, erübrigt sich die Durchführung eines kontradiktorischen Massnahmeverfahrens und kann gleich der Endentscheid gefällt werden.²⁵ Kosten und Entschädigung 23. Die Gerichtsgebühr ist ausgehend von einem Streitwert von CHF 1 Mio. auf CHF 25'000 festzusetzen (Art. 1 Abs. 1 i.V.m. Art. 2 Abs. 1 KR- PatGer) und der Klägerin aufzuerlegen (Art. 106 Abs. 1 ZPO). In der Lehre wird vertreten, dass dem Hinterleger einer Schutzschrift eine Parteientschädigung zusteht, wenn aufgrund der Beachtung der Schutz- schrift ein Gesuch um Erlass superprovisorischer Massnahmen abgewie- sen wird.²⁶ Diese Auffassung verdient Zustimmung, denn es ist nicht ein- zusehen, weshalb der Hinterleger einer Schutzschrift hinsichtlich seiner Entschädigungsansprüche anders behandelt werden sollte als der Ge- suchsgegner, der in einem kontradiktorischen Massnahmeverfahren an- gehört wird.²⁷ Entsprechend hat die Klägerin die Beklagte für die berufsmässige rechts- anwaltliche Vertretung bei Hinterlegung der Schutzschrift mit CHF 25'000 zu entschädigen. Eine Entschädigung für die notwendigen Auslagen für die Unterstützung durch einen Patentanwalt macht die Beklagte nicht gel- tend. Das Gericht erkennt:

Export aus OpenCaseLaw (CC0). Verbindlich ist allein der vom erlassenden Gericht veröffentlichte Originaltext. Quellen-URL siehe oben.