IM NAMEN DES KÖNIGS

**Urteil**

**gerichtSHOF den haag**

Abteilung für Zivilrecht

Geschäftszeichen : 200.200.332/01

Geschäftszeichen des Gerichts : C/09/513437 / KG ZA 16-779

**Urteil vom 31. Oktober 2017**

in der Sache

**sandoz B.V.**

mit Sitz in Almere, Niederlande

Berufungsklägerin in Hauptberufung

Berufungsbeklagte in der Anschlussberufung

im Folgenden bezeichnet als: Sandoz

Rechtsanwalt: *meester* O.P. Swens in Amsterdam

gegen

**astrazeneca ab,**

mit Sitz in Södertälje, Schweden

Berufungsbeklagte in der Hauptberufung

Berufungsklägerin in der Anschlussberufung

im Folgenden bezeichnet als: AstraZeneca

Rechtsanwalt: *meester* J.A. Dullaart in Naaidwijk

**1. Das Verfahren**

1.1 Durch Zustellungsurkunde vom 24. August 2016 hat Sandoz gegen das von dem für einstweiligen Rechtsschutz zuständigen Richter des Gerichts Den Haag zwischen den Parteien erlassene, mündlich verkündete vorläufige Urteil in der im abgekürzten Protokoll vom 6. Juli 2016 formulierten Fassung und gegen das (endgültige) Urteil im einstweiligen Rechtsschutzverfahren vom 27. Juli 2016 Berufung eingelegt. In der Berufungsbegründung mit Beweismitteln (23 bis 29) hat Sandoz dreizehn Berufungsgründe vorgetragen. In der Erwiderung der Berufungsbegründung und gleichzeitiger Anschlussberufungsbegründung mit Beweismitteln (24 und 25) hat AstraZeneca die Berufungsgründe bestritten und gleichzeitig Anschlussberufung eingelegt, für die sie vier Anschlussberufungsgründe formuliert hat. Sandoz hat darauf mit einer Erwiderung auf die Berufungsbegründung in der Anschlussberufung mit Beweismitteln (30 und 31) reagiert. Vor den Schlussvorträgen haben beide Parteien einen weiteren Schriftsatz eingereicht und dabei weitere Beweismittel vorgelegt, auf Seiten von Sandoz Beweismittel 32 bis 40 und auf der Seite von AstraZeneca Beweismittel 26 bis 30.

1.2 AstraZeneca hat vor dem Schlussvortrag beantragt, die Anlagen der von ihr vorgelegten Aussage von Dr. Gellert als vertraulich zu betrachten und anzuordnen, dass Sandoz hinsichtlich dieser Anlagen eine Geheimhaltungsverpflichtung auferlegt wird. Sandoz hat keine Einwände dagegen vorgetragen. Nach Auffassung des Gerichtshofs ist der Inhalt der besagten Schriftstücke als vertraulich anzusehen und kann es den Interessen von AstraZeneca schaden, wenn Dritte davon Kenntnis nehmen. Unter Anwendung von Artikel 29 Absatz 1 der niederländischen Zivilprozessordnung (*Rv*) wurde Sandoz ein Verbot auferlegt, Mitteilungen über den Inhalt der von AstraZeneca vorgelegten Anlagen zur Aussage von Dr. Gellert und über die darüber zur Sitzung geäußerten Aussagen zu machen.

1.3 Sandoz hat gegen die schriftsätzliche Vorlage des Schreibens seitens AstraZeneca Einspruch erhoben, das in ihrem Namen bei der Einspruchsabteilung („EA“) des Europäischen Patentamts („EPA“) als Antwort auf ihre vorläufige Stellungnahme zur Gültigkeit des EP 2 266 572 (das von dem streitgegenständlichen Patent getrennt wurde) eingereicht worden war. Dieses Schreiben muss nach Auffassung von Sandoz unter Berücksichtigung seines Umfangs und seines „argumentativen Inhalts“ als ein versteckter Antragschriftsatz aufgefasst werden, was der sogenannten „Regel der zwei Schriftsätze“ und der ordnungsgemäßen Prozessführung widersprechen würde. AstraZeneca hat dem entgegengesetzt, dass dieses Schreiben als Antwort auf die (ebenfalls schriftsätzliche) Vorlage dieser vorläufigen Stellungnahme seitens Sandoz vorgelegt wurde. Der Gerichtshof stellt fest, dass beide Schriftstücke innerhalb der entsprechend der Verfahrensordnung dafür geltenden Frist vorgelegt wurden. Sandoz hat es versäumt anzugeben, welche Teile dieses Schreibens im Vergleich zu den Argumenten, die in diesem Verfahren bereits angeführt wurden, neu wären. Darüber hinaus hat sich AstraZeneca während ihres Schlussvortrags nicht auf (einen Teil) dieses Schreibens berufen. Darum ist nicht ersichtlich, dass Sandoz durch Vorlage dieses Schreibens in ihrer Verteidigung beeinträchtigt wäre, sodass ihre Einwände dagegen zurückgewiesen werden.

1.4 Am 6. April 2017 haben die Parteien Schlussvorträge gehalten, Sandoz durch ihren vorgenannten Anwalt und *meester* T.D. Sigterman, Rechtsanwalt in Amsterdam, und AstraZeneca durch *meester* W.A. Hoyng und *meester* T.M. Blomme, beide Rechtsanwälte in Amsterdam, beide Parteien anhand der schriftlich vorgelegten Schlussvorträge („Schlussvortrag in der Berufung“). Schließlich ersuchten die Parteien um eine Entscheidung.

**2. Sachverhalt**

Der vom Gericht im Urteil vom 27. Juli 2016 festgestellte Sachverhalt ist unstrittig. Auch der Gerichtshof geht von diesem Sachverhalt aus. Es geht in dieser Sache um das Folgende:

2.1 AstraZeneca ist ein internationales Pharmaunternehmen, das sich auf die Forschung, Entwicklung und Vermarktung von pharmazeutischen Produkten konzentriert, vor allem im Bereich der Onkologie.

2.2 AstraZeneca bringt u.a. das Medikament FASLODEX auf den Markt. Dieses Medikament wird bei der Behandlung von östrogenabhängigen Typen von Brustkrebs verwendet. FASLODEX enthält als Wirkstoff Fulvestrant und wird bei der Behandlung der hormonsensitiven (östrogenabhängigen) Form von Brustkrebs angewandt. Fulvestrant bindet sich an die Östrogenrezeptoren der Tumorzellen, wodurch sich Östrogene nicht mehr daran binden können. Dadurch wird das Wachstum der Krebszellen gehemmt oder sogar gestoppt.

2.3 AstraZeneca ist Inhaberin des Europäischen Patents EP 1 250 138 B2 (nachstehend: EP 138 oder das Patent) einer *Fulvestrant-Formulierung*. Die Patentanmeldung, veröffentlicht unter der Nummer WO 01/51056 („WO 056“), wurde am 8. Januar 2001 unter Berufung auf die Prioritätstage 10. Januar 2000 und 12. April 2000 auf der Grundlage zweier englischen Patentanmeldungen eingereicht. Die Erteilung des Patents wurde am 19. Oktober 2005 veröffentlicht.

2.4 Nach der Erteilung des Patents wurde Einspruch bei dem EPA eingelegt. Die EA hat zunächst das Patent in unveränderter Fassung aufrechterhalten. Gegen diesen Beschluss wurde Beschwerde eingereicht. Nach Zurückverweisung durch die Technische Beschwerdekammer an die EA wurde der Einspruch zurückgezogen. AstraZeneca hat daraufhin die Patentansprüche geändert. Die EA hat mit Entscheidung vom 11. Februar 2015 das Patent in dieser geänderten Fassung erneut aufrechterhalten. Dabei wurden die im Folgenden diskutierten Veröffentlichungen aus dem Stand der Technik mitberücksichtigt.

2.5 Anspruch 1 des Patents in der authentischen englischen Version lautet:

*1. Use of fulvestrant in the preparation of a pharmaceutical formulation for the treatment of a benign or malignant disease of the breast or reproductive tract by intra-muscular administration, wherein the formulation comprises fulvestrant in a ricinoleate vehicle, a pharmaceutically acceptable non-aqueous ester solvent, and a pharmaceutically acceptable alcohol, and wherein the formulation is adapted for attaining a therapeutically significant blood plasma fulvestrant concentration for at least 2 weeks.*

In der unbestrittenen niederländischen Übersetzung lautet Anspruch 1 wie folgt:

*1. Toepassing van fulvestrant bij de bereiding van een farmaceutische formulering voor de behandeling van een benigne of maligne ziekte van de borst of voortplantingstractus door intramusculaire toediening waarbij de formulering fulvestrant in een ricinoleaatmedium, een farmaceutisch aanvaardbaar niet-waterig esteroplosmiddel en een farmaceutisch aanvaardbare alcohol omvat, waarbij de formulering aangepast is voor het verkrijgen van een therapeutisch significante bloedplasmaconcentratie aan fulvestrant gedurende ten minste 2 weken.*

2.6 Zu dem Stand der Technik des Patents gehört die Publikation von Howell et al., *Pharmacokinetics, pharmacological and anti-tumour effects of the specjfic anti-oestrogen ICI 182780 in women with advanced breast cancer*, British Journal of Cancer, [1996] 74, Seiten 300-308, („HoweIl“). Diese Veröffentlichung bezieht sich auf eine Untersuchung der Auswirkungen von ICI 182780 (eine andere Bezeichnung für Fulvestrant) bei der Behandlung von Brustkrebspatienten, die eine Resistenz gegen das Medikament Tamoxifen entwickelt haben. Der Artikel folgert, dass ICI 182780 bei längerer Behandlung gut verträglich und gegen Tumoren wirksam ist. In dem Artikel wird ferner ausgeführt: „*ICI 182 780 was administered as a long-acting formulation contained in a castor oil-based vehicle by monthly intramuscular injection (5 ml) into a buttock*“.

2.7 Zu dem Stand der Technik des Patents gehört ebenfalls 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*, Clinical Cancer Research, Bd. 4, März 1998, Seiten 697 - 711, („McLeskey“). Darin ist auf den Seiten 697, 698, 700 und 701 u.a. das Folgende ausgeführt:

*ABSTRACT*

*Although the antiestrogen tamoxifen has been the mainstay of therapy for estrogen receptor (ER)-positive breast cancer, successful treatment of responsive tumors is often followed by the acquisition of tamoxifen resistance. Subsequently, only 30-40% of patients have a positive response to second hormonal therapies. This lack of response might be explained by mechanisms for tamoxifen resistance that sensitize ER pathways to small amounts of estrogenic activity present in tamoxifen or that bypass ER pathways completely. To elucidate one possible mechanism of tamoxifen resistance, we treated ovariectomized tumor-bearing mice injected with fibroblast growth factor (FGF)-transfected MCF-7 breast carcinoma cells with the steroidal antiestrogen ICI 182,780 or one of two aromatase inhibitors, 4-OHA or letrozole. These treatments did not slow estrogen independent growth or prevent metastasis of tumors produced by FGF-transfected MCF-7 cells in ovariectomized mick mice. FGF transfected cells had diminished responses to ICI 182,780 in vitro, suggesting that autocrine activity of the transfected FGF may be replacing estrogen as a mitogenic stimulus for tumor growth. ER levels in FGF transfectants were not down-regulated, and basal levels of transcripts for estrogen-induced genes or of ER-mediated transcription of estrogen response element (ERE) luciferase reporter constructs in the FGF expressing cells were not higher than parental cells, implying that altered hormonal responses are not due to down-regulation of ER or to FGF mediated activation of ER. These studies indicate that estrogen independence may be achieved through FGF signaling pathways independent of ER pathways. If so, therapies directed at the operative mechanism might produce a therapeutic response or allow a response to a second course of antiestrogen treatment.*







2.8 Sandoz ist auch auf dem Medikamentenmarkt aktiv. Sandoz hat am 6. Oktober 2015 eine Marktzulassung für eine Fulvestrant-Formulierung „Fulvestrant Sandoz 50 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (im Folgenden auch: Fulvestrant Sandoz) erhalten. Die generische Fulvestrant-Formulierung von Sandoz fällt unter den Schutzbereich von, in jedem Falle, Anspruch 1 des Patents.

2.9 Am 21. Juni 2016 hat Sandoz Fulvestrant Sandoz in den sogenannten G-Standard aufnehmen lassen. Daraufhin hat AstraZeneca Sandoz angeschrieben und im einstweiligen Rechtsschutzverfahren verklagt. Sandoz ist nicht mit Fulvestrant Sandoz auf den niederländischen Markt gekommen.

2.10 AstraZeneca hat in Deutschland gegen eine mit Sandoz verbundene Gesellschaft, Hexal AG, einstweiligen Rechtsschutz wegen einer Verletzung des Patents beantragt. Dabei wurde zur Verteidigung die Gültigkeit des Patents bestritten. Mit der Entscheidung in der Berufung hat das Oberlandesgericht Düsseldorf, nach Berücksichtigung von u.a. HoweIl und McLeskey, am 19. Februar 2016 das vorläufige Urteil erlassen, dass das Patent gültig ist. Das Bundespatentgericht hat entschieden, dass EP 138 nichtig ist.

2.11 In der Schweiz und in Spanien wurden ebenfalls Verfahren eingeleitet, in denen es um die Verletzung und/oder die Gültigkeit von EP 138 geht. In Spanien wurde ein vorläufiges Verbot gegen Sandoz ausgesprochen. In der Schweiz wurde ein ex-parte-Verbot abgewiesen. Das inter-partes Verfahren im einstweiligen Rechtsschutz hat AstraZeneca nach dem Fachrichtervotum des technischen Richters an die anderen Richter, wonach es das EP 138 als nichtig ansieht, zurückgezogen.

**3. Der Streit**

3.1 In erster Instanz hat AstraZeneca – zusammengefasst – gefordert, dass der für einstweiligen Rechtsschutz zuständige Richter durch, soweit möglich vorläufig vollstreckbares, Urteil Sandoz verbietet, in den Niederlanden EP 138 zu verletzen, Sandoz auferlegt, dass Fulvestrant Sandoz aus dem G-Standard entfernt wird, und Nebenanträge gestellt (Platzieren einer Anzeige, Zurückweisung von Abnehmern und Rückruf), all dies unter Androhung eines Zwangsgelds und Verurteilung von Sandoz in die vollen Prozesskosten gemäß Artikel 1019h der niederländischen Zivilprozessordnung (W*etboek van Burgerlijke Rechtsvordering/Rv;* (nachstehend: niederländische Zivilprozessordnung).

3.2 AstraZeneca hat dazu angeführt, dass Sandoz insbesondere Anspruch 1 von EP 138 zu verletzen droht, indem sie das unmittelbar aus der unter Schutz gestellten Methode erhaltene Erzeugnis auf den niederländischen Markt bringt.

3.3 Sandoz vertritt die Auffassung, dass eine ernsthafte, nicht zu vernachlässigende Möglichkeit besteht, dass der niederländische Teil des EP 138 in einem Hauptsacheverfahren für nichtig erklärt wird, wegen mangelnder Neuheit im Licht von McLeskey, fehlender Reproduzierbarkeit und Mangel an erfinderischer Tätigkeit auf der Grundlage von HowelI, in Verbindung mit McLeskey, oder auf der Grundlage von McLeskey, in Verbindung mit allgemeinem Fachwissen.

3.4 Widerklagend hat Sandoz - zusammengefasst - gefordert, dass AstraZeneca befohlen wird zu dulden, dass Sandoz vorbehaltene Handlungen im Hinblick auf Fulvestrant Sandoz vornimmt, und dass AstraZeneca verboten wird, weitere rechtliche Maßnahmen in Bezug auf dieses Produkt auf der Grundlage der zwei verwandten Patente EP 1 669 073 und NL 1017075 zu ergreifen, bis das Urteil im Hauptsacheverfahren ergangen ist.

3.5 Der für einstweiligen Rechtsschutz zuständige Richter hat das Verteidigungsvorbringen der Sandoz und ihre Widerklageanträge abgewiesen und den Anträgen der AstraZeneca auf Verbot und Auferlegung stattgegeben, mit einem Zwangsgeld verstärkt, und Sandoz auf der Grundlage von 1019h der niederländischen Zivilprozessordnung in die Prozesskosten verurteilt. Die Nebenanträge wurden wegen Mangels an Dringlichkeit abgewiesen, weil Sandoz noch keine vorbehaltenen Handlungen vorgenommen hatte.

3.6 Mit den von Sandoz angeführten Berufungsgründen wendet sie sich gegen die Abweisung ihres Verteidigungsvorbringens und ihrer Widerklageforderungen. Die Berufungsgründe bezwecken, dass der Gerichtshof die Streitigkeit in vollem Umfang beurteilt. In der Berufung fordert Sandoz, dass die Anträge der AstraZeneca abgelehnt werden und dass ihren Widerklageforderungen noch stattgegeben wird, mit vorläufig vollstreckbarer Verurteilung von AstraZeneca in die zu veranschlagenden Prozesskosten nach 1019h der niederländischen Zivilprozessordnung in beiden Instanzen.

3.7 In der Anschlussberufung hat AstraZeneca einen Berufungsgrund dagegen vorgetragen, dass der für einstweiligen Rechtsschutz zuständige Richter von Howell als nächstliegendem Stand der Technik ausgegangen ist (Berufungsgrund 1). Außerdem hat AstraZeneca Berufungsgründe (2 und 3) gegen die inhaltliche Bewertung der von Sandoz angeführten Nichtigkeitseinreden durch den für einstweiligen Rechtsschutz zuständigen Richter vorgetragen, die er unter den gegebenen Umständen sofort hätte übergehen müssen, insbesondere weil Sandoz nicht rechtzeitig ein „clear the way“-Nichtigkeitsverfahren eingeleitet hat und keine anderen Einwendungen angeführt hat, als diejenigen, die bereits im Einspruchsverfahren vorgebracht wurden. Mit ihrem vierten Berufungsgrund wendet sich AstraZeneca gegen die Abweisung des von ihr geforderten Verbots der unrechtmäßigen Beteiligung an der Verletzung oder der indirekten Verletzung ab.

## Beurteilung der Hauptberufung

*Neuheit*

* + 1. Der Standpunkt der Sandoz, EP 138 sei im Lichte von McLeskey wegen mangelnder Neuheit nichtig, wird zurückgewiesen. Der für einstweiligen Rechtsschutz zuständige Richter hat nach derzeitiger Auffassung des Gerichtshofs zu Recht geurteilt, dass nicht alle Elemente von Anspruch 1 des Patents in dieser Veröffentlichung dem Durchschnittsfachmann unter Berücksichtigung seines allgemeinen Fachwissens am Prioritätstag implizit oder explizit unmittelbar und eindeutig offenbart werden.
    2. Beide Parteien setzen das Anspruchsmerkmal „Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Fortpflanzungstraktes“ mit „Behandlung von Brustkrebs oder Krebs in den weiblichen Fortpflanzungsorganen“ (ebenfalls und auch in diesem Urteil abgekürzt als „Behandlung von Brustkrebs“ bezeichnet) gleich.
    3. Der Standpunkt der Sandoz, Anspruch 1 von EP 138 müsse dahingehend gelesen werden, dass er sich ausschließlich auf die Formulierung von Fulvestrant bezieht (Rdnr. 20 der Berufungsbegründung) wird zurückgewiesen, da dies ein unzulässiges Weginterpretieren des Anspruchsmerkmals (abgekürzt) „für die Behandlung von Brustkrebs“ beinhalten würde. AstraZeneca hat unwidersprochen dargelegt, dass die durch das Patent unter Schutz gestellte Fulvestrant-Formulierung die erste und einzige wirksame Formulierung für Fulvestrant für die wirksame Behandlung von Brustkrebs ist, sodass dies das Erfordernis der Neuheit erfüllen kann.

Die Bekanntheit des Wirkstoffs Fulvestrant und das Wissen, dass dieser Stoff eine antiöstrogene Wirkung hat, ändern daran nichts. Damit war noch keine wirksame Behandlung von Brustkrebs mit gerade dieser beanspruchten Formulierung bekannt. Der Standpunkt der Sandoz, es sei auch bereits (aus McLeskey) bekannt gewesen, dass die beanspruchte Formulierung von Fulvestrant für die Behandlung von Brustkrebs geeignet sei und es sich deshalb nicht um eine neue medizinische Anwendung handle, die das Erfordernis der Neuheit erfüllen könne, wird, wie aus den nachfolgenden Ausführungen hervorgeht, zurückgewiesen.

* + 1. Auch der Standpunkt der Sandoz, das Anspruchsmerkmal „wobei die Formulierung für das Erreichen einer mindestens zwei Wochen anhaltenden, therapeutisch signifikanten Fulvestrantkonzentration im Blutplasma angepasst wurde“, dürfe bei der Beurteilung der Neuheit und der erfinderischen Tätigkeit aufgrund seiner mangelnden technischen Bedeutung keine Rolle spielen, wird zurückgewiesen. Wie AstraZeneca - nicht ausreichend widersprochen - dargelegt hat, würde der Durchschnittsfachmann dieses Anspruchsmerkmal so verstehen, dass mit der Formulierung eine mindestens zwei Wochen anhaltende, verzögerte Freisetzung von Fulvestrant erreicht wird und dass sie daher nicht häufiger als einmal in vierzehn Tagen verabreicht zu werden braucht. Dies ist ein technisches Merkmal, das nicht außer Betracht bleiben darf.
    2. Der für einstweiligen Rechtsschutz zuständige Richter hat in Entscheidungsgrund 6.3-6.5 des angefochtenen Urteils ausgeführt, was in McLeskey offenbart wird:

6.3 *McLeskey offenbart unter Material and methods, Drugs zwei Formulierungen von ICI 182,780 (Fulvestrant), von denen eine auf Erdnussöl beruhende Formulierung für das in Abbildung 1 dargestellte Experiment [Hinweis: Wie das Gericht aus dem Artikel weiter unten ableitet, ist hier 1A gemeint; siehe den vorletzten Absatz auf Seite 700] und die andere auf Rizinusöl beruhende Formulierung (im Folgenden: die Rizinusöl-Formulierung) für die in den Abbildungen 1B und 1C dargestellten Experimente verwendet wurden. In diesen drei Experimenten wurden immer unterschiedliche Zelllinien verwendet (MKL-4, MKL-F und FGF-1 Clone 18). Die Experimente wurden an Mäusen durchgeführt, deren Eierstöcke entfernt worden waren (ovarektomierte Mäuse) und infolge dessen eine (stark) verringerte Östrogenbildung aufwiesen. Zwischen den Parteien ist unstrittig, dass die Bestandteile der Rizinusöl-Formulierung dieselben wie die in Anspruch 1 des Patents genannten sind.*

*6.4 McLeskey beschreibt des Weiteren ein Experiment an Mäusen, deren Eierstöcke nicht entfernt worden waren. Diesen Mäusen wurde ebenfalls unter anderem ICI 182,780 injiziert, um die hemmende Wirkung von ICI 182,780 auf den Einfluss von Östrogen zu testen (bezeichnet als antiöstrogene Wirkung)*. *Östrogen beeinflusst das Wachstum des Endometriums (der Gebärmutterschleimhaut). Die Parteien bezeichnen diesen Test als Uterus-Test. Die antiöstrogene Wirkung von Fulvestrant war bereits seit längerem bekannt. Der Uterus-Test war, wie Sandoz ausführt [Hinweis: Schlussvortrag Randnummer 44], ein anerkanntes Verfahren zum Testen der antiöstrogenen Wirkung.*

*6.5 McLeskey hat Mechanismen untersucht, die zu einer Tamoxifen-Resistenz führen. ICI 182,780 wird zwar als eine alternative Therapie für die Behandlung von Brustkrebs erwähnt (Hinweis: Seite 697, rechte Spalte], in dieser Studie aber als Antiöstrogen verwendet, um die Wirkung von Östrogen, das nicht von den Eierstöcken, sondern an anderen Stellen im Körper der Maus gebildet wird, auf das Tumorwachstum zu testen (To test the hypothesis that growth of the FGF-transfected cells in ovariectomiced or tamoxifen-treated nude mice is due to increased sensitivity to the small amounts of estrogens still present in ovariectomized nude mice, we tested the ability of a pure anitestrogen, ICI 182,780, and two aromatase inhibitors, 4-0HA and letrozole, to inhibit the estrogen- independent tumor* *growth produced by these FGF-transfected cell lines) [Hinweis: Seite 700, rechte Spalte]. Die Behandlung mit ICI 182,* 780 *bewirkte dabei kein verringertes Tumorwachstum. McLeskey gelangt somit zu dem Schluss, dass das Tumorwachstum nicht durch außerhalb der Eierstöcke gebildetes Östrogen verursacht wird [Hinweis: Seite 701, vorletzter Absatz].*

# Nach Auffassung des Gerichtshofs ist dies eine korrekte Darstellung, der er sich anschließt. Sandoz hat gegen diese Darstellung auch keine Berufungsgründe vorgetragen.

* + 1. Die gegen die Zurückweisung ihres Einwandes der fehlenden Neuheit vorgetragenen Berufungsgründe der Sandoz beziehen sich auf die Ausführungen des für einstweiligen Rechtsschutz zuständigen Richters in Entscheidungsgrund 6.6 - 6.7, wonach sich aus McLeskey weder eine therapeutische Wirkung von Fulvestrant bei der Behandlung von Brustkrebs ableiten lässt, noch dass diese für die Dauer von mindestens zwei Wochen erreicht werden kann:

*6.6* *Eine therapeutische Wirkung von ICI 182,780 (der Rizinusöl-Formulierung) bei der Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung (den Parteien zufolge ist darunter Krebs zu verstehen) der Brust oder des Fortpflanzungstraktes lässt sich aus McLeskey nicht ableiten. Es ergibt sich daraus eher, dass ICI 182,780 insoweit keinerlei therapeutische Wirkung zeigt. Der für einstweiligen Rechtsschutz zuständige Richter ist derzeit nicht davon überzeugt, dass der Durchschnittsfachmann (im Folgenden: der Fachmann) die Wirksamkeit der Rizinusöl-Formulierung bei der Behandlung von Krebs aufgrund des Uterus-Tests, mit dem die antiöstrogene Wirkung getestet wird, für plausibel halten würde. Sandoz trägt vor, dass dieser Test für den Fachmann die östrogenhemmende Wirkung nachweist. Dass der Fachmann aufgrund des Tests die therapeutische Wirkung gegen Krebs jedoch für plausibel hält, bestreitet AstraZeneca und hat Sandoz* *nicht glaubhaft gemacht [Hinweis: Die von Sandoz vorgelegte Aussage ihres Sachverständigen Dr. H. Vromans schweigt dazu], sodass nicht davon auszugehen ist.*

*6.7 Des Weiteren ist nicht erwiesen, dass die von McLeskey verwendete Rizinusöl-Formulierung angepasst wurde, um eine mindestens zwei Wochen anhaltende therapeutisch signifikante Blutplasmakonzentration an Fulvestrant zu bewirken. Insoweit überhaupt etwas hinsichtlich der nachhaltig freisetzenden Eigenschaften der Rizinusöl-Formulierung aus McLeskey abgeleitet werden kann, weist dies in eine andere Richtung. In den von McLeskey ausgeführten Tests wurde den Mäusen nämlich wöchentlich ICI 182,780 injiziert. Sandoz zufolge würde der Fachmann aufgrund seines allgemeinen Fachwissens erwarten, dass die Rizinusöl-Formulierung eine mindestens zwei Wochen anhaltende therapeutisch signifikante Blutplasmakonzentration bewirkt. Warum sein Fachwissen den Fachmann zu dieser Erwartung gelangen lässt, hat Sandoz allerdings nicht verdeutlicht.*

* 1. Die gegen diese Entscheidungsgründe vorgetragenen Berufungsgründe gehen ins Leere. Der Gerichtshof schließt sich der Auffassung des für einstweiligen Rechtsschutz zuständigen Richters an, wonach McLeskey für den Durchschnittsfachmann keinerlei Anhaltspunkt für Annahme enthält, dass die darin offenbarte Fulvestrant enthaltende Formulierung für die Behandlung von Brustkrebs geeignet ist. Die in McLeskey beschriebene Studie bezog sich auf die Hypothese, dass sogenannte Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGFs, d. h. Eiweiße, die über einen anderen Mechanismus als über den Östrogenrezeptor für Zellwachstum sorgen) das östrogenunabhängige Wachstum von Brustkrebszellen beeinflussen. Die in McLeskey offenbarte Fulvestrant-Formulierung wird in dieser Studie eingesetzt um sicherzustellen, dass Östrogen keinen Einfluss auf das Wachstum der untersuchten Tumorzellen hat und nicht um die Behandlung von hormonabhängigem Brustkrebs zu untersuchen. Aus diesem Grund würde der Durchschnittsfachmann nicht einfach so annehmen, dass die verwendete Fulvestrant-Formulierung für Letztgenanntes geeignet wäre. Der Umstand allein, dass am Prioritätstag bekannt war - und in der Einleitung (S. 697 rechts unten) von McLeskey erwähnt wird - dass der *Wirkstoff* Fulvestrant zur Behandlung von Menschen mit östrogenabhängigem Brustkrebs eingesetzt werden kann, reicht nicht aus. Die therapeutische Wirksamkeit hängt von der verwendeten *Formulierung* ab. Es wird nicht unmittelbar und eindeutig offenbart, dass die in McLeskey verwendete Fulvestrant-Formulierung dieselbe wäre, wie die, die in den klinischen Studien, auf die McLeskey verweist, verwendet wurden (siehe dazu auch weiter unten Entscheidungsgrund 4.25 und 4.26). Was der Durchschnittsfachmann diesen klinischen Studien entnimmt (und insbesondere was Howell darüber berichtet hat) kann daher nicht, wie Sandoz und ihren Parteisachverständigen zu Unrecht behaupten, als in McLeskey „implizit“ offenbart angesehen werden. Ein Anhaltspunkt dafür, dass die in McLeskey offenbarte Formulierung (auch) für eine wirksame therapeutische Behandlung von Brustkrebs mit ausreichend hohem Freisetzungsprofil und ausreichender Verträglichkeit, lässt sich bei McLeskey nicht finden. Der Durchschnittsfachmann kann aus McLeskey hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit der verwendeten Fulvestrant-Formulierung einzig und allein ableiten, dass ihre Verabreichung bei Mäusen mit Tumoren in dieser Versuchsanordnung nicht zu einem verringerten Tumorwachstum führte.
  2. Der Uterus-Test bietet für die Annahme, dass die in McLeskey verwendete Fulvestrant-Formulierung für die Behandlung von Brustkrebs geeignet ist, nicht ausreichend Anhaltspunkte. Mit dem Uterus-Test kann zwar die antiöstrogene Wirkung nachgewiesen werden, aus ihm lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die Formulierung auch für die Behandlung von Brustkrebs geeignet und entsprechend therapeutisch wirksam ist. Das hat der Parteisachverständige auf Seiten der AstraZeneca, Prof. Robertson („Robertson“, Abs. 50 seiner Aussage), unter Hinweis auf eine Veröffentlichung über die Untersuchung einer Substanz mit antiöstrogener Wirkung, die sich bei der Behandlung von Brustkrebs dennoch nicht als wirksam erwies, überzeugend dargelegt. Dass ein entsprechender Zusammenhang zwischen antiöstrogener Wirkung und therapeutischer Wirksamkeit nicht ohne Weiters angenommen werden kann, gilt umso mehr, als die relevanten Daten über den Grad der antiöstrogenen Wirkung (auch im Verhältnis zur Dosis, die Menschen verbreicht werden könnte) in McLeskey nicht aufgeführt sind. (Der Parteisachverständige der) Sandoz hat dies nicht ausreichend begründet widerlegt.
  3. Bei der in McLeskey offenbarten Formulierung handelt es sich überdies nicht um eine intramuskulär (in einen Muskel) zu verabreichende Formulierung. Die Formulierung aus McLeskey wurde den Mäusen subkutan (direkt unter die Haut) verabreicht. Sandoz hat nicht ausreichend glaubhaft dargelegt, warum der Durchschnittsfachmann dann - für dieselbe Formulierung - unverzüglich eine intramuskuläre Verabreichung an den Menschen in Betracht ziehen sollte, und zwar ungeachtet der Bedeutung der Art der Verabreichung insbesondere für die Freisetzung des Arzneimittels im Körper und damit die Wirksamkeit, auf die der Sachverständige der AstraZeneca hingewiesen hat und die Sandoz nicht ausreichend widerlegt hat (siehe auch Entscheidungsgrund 4.28 weiter unten). Ebenso wenig wird in McLeskey offenbart, dass die Fulvestrant-Formulierung eine mindestens zwei Wochen anhaltende therapeutisch signifikante Blutplasmakonzentration bewirkt. Dass der Fachmann dies, wie Sandoz darlegt, unmittelbar und eindeutig aus McLeskey ableiten würde, ist nicht einzusehen. McLeskey erwähnt lediglich, dass den Mäusen einmal wöchentlich eine Depotinjektion verabreicht wurde, nicht aber, welche Blutplasmakonzentration das bewirkte. Es fehlt jeglicher Anhaltspunkt dafür, dass sich dies auf mindestens zwei Wochen bei intramuskulärer Verabreichung an den Menschen hochrechnen ließe, während Sandoz ebenfalls nicht hinreichend glaubhaft dargelegt hat, warum der Durchschnittsfachmann dies sofort in Betracht ziehen sollte.

*Reproduzierbarkeit und Plausibilität*

* 1. Der Standpunkt der Sandoz, es liege in dem Sinne eine „Squeeze-Situation“ vor, dass das Urteil, dass McLeskey nicht neuheitsschädigend sei - weil darin nicht alle Anspruchsmerkmale unmittelbar und eindeutig offenbart würden - automatisch mit sich bringe, dass die Erfindung im Patent nicht reproduzierbar offenbart worden sei bzw. dass sie nicht auf erfinderische Tätigkeit zurückzuführen sei, weil der beanspruchte Effekt in der Patentanmeldung nicht plausibel dargelegt worden sei, wird zurückgewiesen. Der Maßstab für die Beurteilung der Reproduzierbarkeit und der erfinderischen Tätigkeit weist von dem für die Neuheit ab. Für Reproduzierbarkeit ist erforderlich, dass die Erfindung in der Patentschrift so beschrieben wird, dass der Durchschnittsfachmann in der Lage ist, sie mit seinem allgemeinen Fachwissen am Prioritätstag „zu reproduzieren“. Dieser Maßstab ist erfüllt. Es wurde nicht ausreichend begründet bestritten, dass die Beschreibung hinreichende Informationen dafür enthält, die beanspruchte Formulierung anzufertigen. Ebenso wenig strittig ist, dass damit der unter Schutz gestellte Effekt einer mindestens zwei Wochen anhaltenden, therapeutisch signifikanten Blutplasmakonzentration an Fulvestrant erzielt wird und dass die intramuskulär verabreichte Formulierung bei der Behandlung von Brustkrebs wirksam ist.
  2. Das - niedrigschwellige - Plausibilitätserfordernis ist ebenfalls erfüllt. Die antiöstrogene Wirkung des Wirkstoffs Fulvestrant war zum Prioritätstag allgemeines Fachwissen. In der Patentanmeldung wird (auf S. 15, Rdnr. 20-27 und Rdnr. 29-31) offenbart, dass die beanspruchte Formulierung, die intramuskulär verabreicht wird, für die Behandlung von Brustkrebs vorgesehen und geeignet ist, und ferner (S. 7, Rdnr. 20-25), dass damit eine mindestens zwei Wochen anhaltende, therapeutisch signifikante Blutplasmakonzentration an Fulvestrant erreicht wird. Es ist für den Durchschnittsfachmann am Prioritätstag ausreichend glaubhaft, dass dieser Effekt auch tatsächlich eintreten wird, angesichts der aus Abbildung 1 hervorgehenden, die ersten fünf Tage in Kaninchen, denen die unter Schutz gestellte Formulierung intramuskulär injiziert wurde, anhaltenden In-vivo-Blutplasmakonzentration. Der Umstand, dass an *gesunden* Kaninchen getestet wurde, schmälert die Bedeutung der Ergebnisse in keiner Weise. Wie Robertson ausgesagt hat (Abs. 20, Anmerkung 2) ist die Tatsache, dass an gesunden Kaninchen getestet wurde, für die Präzipitation und das Freisetzungsprofil nicht relevant, da im Muskel eine Absorption stattfindet und die (Gesäß-) Muskeln der Menschen, die Brustkrebs haben, im Allgemeinen auch gesund sind.
  3. Dass in der Abbildung lediglich Daten über die ersten fünf Tage dargestellt wurden, ändert nichts daran, dass der Durchschnittsfachmann annehmen würde, dass das Freisetzungsprofil mindestens zwei Wochen auf einem therapeutisch signifikanten Niveau bleiben würde, wie Robertson und Prof. Crommelin („Crommelin“), ein weiterer Parteisachverständiger auf Seiten der AstraZeneca, überzeugend dargelegt haben. In WO 056 ist erwähnt (S. 15, Rdnr. 1-2), dass In-vivo-Versuche an Kaninchen ausgeführt wurden, um die Präzipitation (Bildung einer Ausfällung) im Muskel und das Freisetzungsprofil dreier unterschiedlicher Formulierungen (einschließlich der unter Schutz gestellten Formulierung F1) zu untersuchen. In Tabelle 4 sind die Auswirkungen auf die Präzipitation an der Injektionsstelle dargestellt. Daraus geht hervor, dass dies 51 Tage lang untersucht wurde (und für Formulierung F1 keine Präzipitation festgestellt wurde). Aus der Tatsache, dass die Präzipitation 51 Tage lang überwacht wurde, würde der Durchschnittsfachmann, der in der Patentanmeldung liest, dass die beanspruchte Formulierung eine mindestens zwei Wochen anhaltende, therapeutisch signifikante Blutplasmakonzentration bewirkt, ableiten, dass das Freisetzungsprofil ebenfalls diese 51 Tage (auf jeden Fall jedoch mindestens zwei Wochen) untersucht worden ist, das Ergebnis dieser Untersuchung jedoch nur für die ersten fünf Tage abgebildet wurde, da in dieser Zeit die größten Fluktuationen aufgetreten sind und ein deutlicher Unterschied zwischen den einzelnen Formulierungen beobachtet wurde (wobei insbesondere F2 und F3 große Schwankungen zeigen) und sich das Profil ab dem vierten Tag für alle Formulierungen stabilisiert hatte (Abs. 13, zweite Aussage von Crommelin). Im Übrigen legt Sandoz selbst auch dar, dass EP 138 lehrt, dass zu erwarten ist, dass die fünf Tage dauernde gleichmäßige Freisetzung in Kaninchen zwei bis vier Wochen anhalten und in Menschen gleich sein wird (Schlussvortrag der Berufung, Abs. 23).
  4. Darüber hinaus ist in der Patentanmeldung (S. 12, Rdnr. 5-18) erwähnt, dass „gefunden“ wurde, dass mit der beanspruchten Formulierung trotz der raschen Eliminierung der Hilfsstoffe eine verzögerte Freisetzung - damit wird mindestens zwei und vorzugsweise vier Wochen gemeint - therapeutisch signifikanter Fulvestrantniveaus erreicht werden kann. Wie Robertson dargelegt hat (Abs. 24 seiner Aussage) würde der Durchschnittsfachmann aus der Tatsache, dass über „therapeutisch signifikant“ gesprochen wird und dass des Weiteren bei der Definition von „therapeutisch signifikantem Niveau“ auf die Blutplasmakonzentration im „Patienten“ verwiesen wird, ableiten, dass es sich dabei um Erkenntnisse aus an Menschen ausgeführten klinischen Studien handelt. Sandoz hat dagegen nicht ausreichend Argumente vorgetragen, sodass der Gerichtshof vorläufig von der Richtigkeit dieser Aussage ausgeht.
  5. Die in der Anmeldung aufgeführten Ergebnisse der In-vivo-Experimente an Kaninchen und der Hinweis auf bereits an Menschen durchgeführte klinische Studien lassen die beanspruchten technischen Auswirkungen der Fulvestrant-Formulierung für den Durchschnittsfachmann ausreichend plausibel erscheinen. Der Durchschnittsfachmann wird voraussetzen, dass die in der Anmeldung explizit aufgeführten, als therapeutisch signifikant anzusehenden Plasmaspiegel unter Zugrundelegung der Ergebnisse der genannten Studien festgestellt wurden. Es ist nicht erforderlich, dass bereits in der Anmeldung eine vollständige (experimentelle) Begründung dafür gegeben wird.
  6. Aus den vorstehenden Ausführungen geht hervor, dass nach derzeitiger Auffassung des Gerichtshofs der Standpunkt der Sandoz, die in EP 138 beanspruchte technische Auswirkung, d. h. eine mindestens zwei Wochen anhaltende, für die Behandlung von Brustkrebs therapeutisch signifikante Blutplasmakonzentration, in der Anmeldung für den Durchschnittsfachmann nicht plausibel dargelegt werde, als unrichtig zurückzuweisen ist.

*Erfinderische Tätigkeit*

* 1. Bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit greift der Gerichtshof auf den Aufgabe-Lösungsansatz zurück, da auch der Vortrag beider Parteien darauf fußt. Zunächst muss dabei festgestellt werden, was der nächstliegende Stand der Technik ist. Den Standpunkt der Sandoz, McLeskey sei als solcher anzusehen, weist der Gerichtshof zurück. McLeskey untersucht den Einfluss von FGFs auf östrogenunabhängiges Tumorwachstum in der Brust und bezieht sich nicht auf die therapeutische Anwendung von Fulvestrant bei der Behandlung von Brustkrebs. Deshalb bezieht sich diese Veröffentlichung nicht auf dasselbe Problem bzw. dieselbe Anwendung wie die patentgemäße Erfindung und stellt daher keinen realistischen Ausgangspunkt dar.
  2. Sandoz hat darüber hinaus auch Howell als nächstliegenden Stand der Technik vorgeschlagen. AstraZeneca hat dagegen angeführt, dieses Dokument sei keine reproduzierbare Offenbarung und könne deshalb nicht als Ausgangspunkt dienen. Wie dem auch sei: Der Gerichtshof kann dies dahingestellt lassen, da die patentgemäße Erfindung nach seiner derzeitigen Auffassung für den Durchschnittsfachmann, würde er Howell zugrunde legen, nicht nahelag. Sandoz hat ihren Angriff auf die erfinderische Tätigkeit ausschließlich damit begründet, dass der von Howell ausgehende Durchschnittsfachmann von McLeskey Kenntnis nimmt und diese Kombination den Durchschnittsfachmann ohne erfinderisches Denken zur Erfindung führen würde.
  3. AstraZeneca hat bestritten, dass der von Howell ausgehende Durchschnittsfachmann auf McLeskey stoßen würde und dass er - selbst, wenn er das geschehe - ihn nicht zu Rate gezogen hätte. Auch das kann dahingestellt bleiben, da nach derzeitiger Auffassung des Gerichts der von Howell ausgehende Durchschnittsfachmann bei Kenntnisnahme von McLeskey nicht ohne erfinderisches Denken zu der patentgemäßen Erfindung gelangt wäre. Das wird im Folgenden erläutert.
  4. Ausgehend von den Unterschieden zwischen Howell und der Erfindung gemäß EP 138, d. h. der Zusammensetzung der Fulvestrant-Formulierung, kann von folgendem objektiven technischen Problem ausgegangen werden: „Bereitstellung einer für die Behandlung einer gutartigen oder bösartigen Erkrankung der Brust oder des Fortpflanzungstraktes geeigneten Fulvestrant-Formulierung“. Davon gehen auch Sandoz und AstraZeneca aus. Wie AstraZeneca zu Recht angeführt hat, ergibt sich aus der Annahme von Howell als Ausgangspunkt, dass die „Eignung“ für die Behandlungen von (abgekürzt) Brustkrebs impliziert, dass die in Howell offenbarten positiven Untersuchungsergebnisse beibehalten werden sowie dass die Fulvestrant-Formulierung verträglich ist und eine mindestens zwei Wochen nach der Verabreichung mit einer intramuskulären Injektion anhaltende, therapeutisch signifikante Plasmakonzentration bewirkt.
  5. Vorausgesetzt, der Durchschnittsfachmann stößt auf McLeskey und nimmt davon Kenntnis, so findet er dort einige Fulvestrant-Formulierungen. Der Durchschnittsfachmann wird diese Formulierungen nicht ohne Anlass testen. Das macht er nur, wenn er, ausgehend von Howell, unter Zugrundelegung der Offenbarung in McLeskey, eine berechtigte Erfolgserwartung hat, dass mit (einer von) den in McLeskey offenbarten Formulierungen das Problem gelöst wird.

Oder wie Sandoz es formuliert: Wenn der Durchschnittsfachmann berechtigterweise erwarten kann, dass dies die in Howell verwendete Fulvestrant-Formulierung ist und das Problem damit gelöst wird. Dieser letzte Ansatz geht, wie AstraZeneca zu Recht angemerkt hat, davon aus, dass der Durchschnittsfachmann erkennt, dass die in Howell offenbarten Formulierung keine vollständige Offenbarung darstellt und ihr (nur) noch Hilfsstoffe fehlen. Auch davon ausgehend hat der Durchschnittsfachmann nach Auffassung des Gerichtshofs diese berechtigte Erfolgserwartung nicht und verzichtet auf eine Untersuchung der Eignung für die Behandlung von Brustkrebs mit (einer von) den in McLeskey offenbarten Formulierungen.

* 1. Eine „*berechtigte Erfolgserwartung*“bedeutet nach ständiger Rechtsprechung der Technischen Beschwerdekammern des Europäischen Patentamts, der die niederländische Rechtsprechung üblicherweise folgt, *„die Fähigkeit des Fachmanns, auf der Grundlage des vorhandenen Wissens vor Beginn eines Forschungsprojekts einen erfolgreichen Abschluss des Projekts innerhalb vernünftiger Grenzen vernünftigerweise vorherzusagen“.* Angewandt auf den vorliegenden Fall hat der Durchschnittsfachmann eine berechtigte Erfolgserwartung, wenn er berechtigterweise vorhersagen kann, dass eine Untersuchung - der Freisetzung und des mindestens zwei Wochen anhaltenden Plasmaspiegels sowie der Verträglichkeit nach intramuskulärer Verabreichung - mit der in McLeskey offenbarten Fulvestrant-Formulierung ausweisen wird, dass diese Formulierung für die wirksame Behandlung von Brustkrebs geeignet ist. Dabei sind auch Art und Umfang der erforderlichen Untersuchung zu berücksichtigen. Denn je umfangreicher, komplizierter und zeitaufwändiger die Untersuchung ist, desto höher sind, bevor er eine Untersuchung einleitet, seine Anforderungen an seine Erwartungen an das Ergebnis, als wenn ihm die Untersuchungsergebnisse schnell und einfach zur Verfügung stehen.
  2. Der Standpunkt der Sandoz, es liege bereits eine berechtigte Erfolgserwartung vor - und der Durchschnittsfachmann würde eine Formulierung testen - wenn er anhand von „Standardtests“ (welcher Art und welchen Umfangs diese auch sein mögen) feststellen könnte, ob eine bestimmte Formulierung ein bestimmtes Ergebnis erzielt, oder wenn er eine neutrale „try and see“-Einstellung ohne weitere Erwartung habe, wird zurückgewiesen. Damit würde letztlich die - strikte - Bedingung aufgegeben, dass eine Erfindung erst dann als naheliegend angesehen werden kann, wenn der Durchschnittsfachmann am Prioritätstag zu der Erfindung gelangt *wäre*, und es nicht ausreicht, dass er zu der Erfindung hätte gelangen *können*.
  3. Der Standpunkt der Sandoz, der Durchschnittsfachmann habe unter Zugrundelegung von McLeskey vermutet oder die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass die Rizinusöl-Fulvestrant-Formulierung dieselbe wie die in der Howell-Studie verwendete Formulierung wäre bzw. sein könnte, und dass er diese deshalb einfach testen würde, kann daher nicht als richtig angenommen werden. Aus dem bei richtiger Anwendung des Aufgabe-Lösungs-Ansatzesanzuwendenden Grundsatz, nach dem eine Erfindung als naheliegend angesehen werden kann, wenn der Durchschnittsfachmann zu der Erfindung gelangt wäre, geht hervor, dass im Stand der Technik ein Hinweis („*pointer*“) zu finden sein muss, der den Durchschnittsfachmann veranlasst, die Lösung in einer bestimmten Richtung zu suchen. Das (von Sandoz vorgetragene) Fehlen von „Vorurteilen“ oder „ernsthaften Hindernissen“ bewirkt nicht, dass die Existenz einer (Vermutung einer) *möglichen* Lösung, die untersucht werden kann, als entsprechender Hinweis gelten könnte bzw. dass dies - ohne Hinweis - ausreichen würde, um eine berechtigte Erfolgserwartung anzunehmen.
  4. Aus dem Ursprung der Rizinusöl-Fulvestrant-Formulierung, die Zeneca, die Rechtsvorgängerin von AstraZeneca, bereitgestellt hat, lässt sich kein entsprechender Hinweis ableiten. Selbst wenn diese nicht technischen Informationen im Rahmen des Aufgabe-Lösungs-Ansatzes *-* mit dem schließlich untersucht wird, ob eine fiktive Person durch Herstellung technischer Zusammenhänge zu einer bestimmten technischen Lösung gelangt wäre - überhaupt berücksichtigt werden dürften, kann der Durchschnittsfachmann unter Zugrundelegung dieser Informationen noch nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgehen, dass diese Formulierung dieselbe wie die in der Howell-Studie verwendete Formulierung ist, um von einer berechtigten Erfolgserwartung sprechen zu können. Schließlich ist dem Durchschnittsfachmann aufgrund seines allgemeinen Fachwissens bekannt, dass vor der Durchführung klinischer Tests wie in der Howell-Studie erst verschiedene Tests und insbesondere auch Tierversuche durchgeführt werden, um beispielsweise die Stabilität und die Verträglichkeit (Nebenwirkungen) einer bestimmten Formulierung zu untersuchen. In der McLeskey-Studie wurde die Rizinusöl-Fulvestrant-Formulierung nicht auf ihre therapeutische Wirkung getestet. Sie wurde lediglich verwendet um sicherzustellen, dass bei der Untersuchung des Einflusses von FGF auf das östrogenunabhängige Wachstum von Brustkrebszellen die Bildung von Östrogen bei den Versuchsmäusen vollständig unterdrückt wird. Deshalb erkennt der Durchschnittsfachmann, dass nur die (hinreichend hohe) Fulvestrant-Konzentration dafür relevant war und dass die Formulierung (und deren Auswirkung auf die Verträglichkeit) im Übrigen wenig dazu beiträgt. Das geht auch aus der anderen in McLeskey verwendeten Fulvestrant-Formulierung hervor, bei der das Fulvestrant in 100 % Ethanol aufgelöst wurde und die für die klinische Verwendung bei Menschen nicht geeignet ist. Der Durchschnittsfachmann wäre daher davon ausgegangen, dass es sich bei der von Zeneca bereitgestellten Formulierung um eine Formulierung handelte, die sie selbst bereits in klinischen Tierversuchen eingesetzt hat (und die gerade aus diesem Grund bedenkenlos kostenfrei zur Verfügung gestellt werden konnte).
  5. Dass die von bereitgestellte Formulierung in McLeskey als „vorformuliert“ bezeichnet wird, ändert daran nichts. Der Gerichtshof ist unter Zugrundelegung der Aussagen der unterschiedlichen Sachverständigen beider Seiten derzeit nicht davon überzeugt, dass der Durchschnittsfachmann diesen Begriff im Kontext der Studie, über die in der McLeskey-Veröffentlichung berichtet wird und in der die einzelnen Forscher selbst mehrere Formulierungen hergestellt haben, anders versteht, als dass die Rizinusöl-Fulvestrant-Formulierung bereits hergestellt, d. h. gebrauchsfertig, bereitgestellt wurde. Für den Standpunkt der Sandoz, der Durchschnittsfachmann leite allein aus dem Begriff „*vorformuliert“* ab, dass die Formulierung für eine klinische Studie (genauer gesagt für die Howell-Studie) vorgesehen war, gibt es nicht hinreichend Anhaltspunkte. Dies gilt umso mehr, als die Kombination der Hilfsstoffe ungewöhnlich war und die Formulierung einen hohen Alkoholanteil aufwies, was auch der Parteisachverständige der Sandoz, Prof. Vromans („Vromans“) bestätigt (fünfte Aussage Abs. 23). Dass der Durchschnittsfachmann gerade wegen dieser ungewöhnlichen Formulierung denken würde, dass sie, wie Vromans ausführt, für eine klinische Studie entwickelt worden und vorgesehen war, hält der Gerichtshof für unglaubwürdig. Nach derzeitiger Auffassung des Gerichtshofs hätte der Durchschnittsfachmann eingedenk der Ausführungen oben in Entscheidungsgrund 4.25 zumindest die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass Zeneca diese Formulierung - wie die anderen in McLeskey verwendeten Formulierungen, die typischerweise für den Einsatz in Tierversuchen vorgesehen waren - zuvor für die Verwendung in der Formulierungsphase hergestellt hat (was nicht notwendigerweise zu guten Ergebnissen führen würde).
  6. Wie bereits ausgeführt, wird die Rizinusöl-Fulvestrant-Formulierung in McLeskey ausschließlich Östrogenblocker bei der Erforschung der Wirkung von FGFs auf hormonunabhängigen Brustkrebs eingesetzt. Diese Veröffentlichung vermittelt dem Durchschnittsfachmann daher keinerlei Informationen über die therapeutische Wirksamkeit bei der Behandlung von hormonabhängigem Brustkrebs, für die der Wirkstoff Fulvestrant in Howell verwendet wurde. Auch der Uterus-Test liefert ihm diese Informationen nicht. Wie oben in Entscheidungsgrund 4.9 bereits ausgeführt, lässt sich damit zwar antiöstrogene Aktivität nachweisen, der Uterus-Test hat jedoch keinerlei prädikativen Wert für die Eignung zur Behandlung von Brustkrebs. Dies gilt hier umso mehr, als die relevanten Daten über den Grad der antiöstrogenen Wirkung (auch in Bezug auf die dem Menschen ggfs. zu verabreichende Dosis) in McLeskey nicht angegeben sind.
  7. Über die pharmakokinetischen Eigenschaften (Absorption, d. h. die Freisetzung des Wirkstoffs an den Blutkreislauf, die Blutplasmakonzentration und die Elimination, d. h. den Abbau des Wirkstoffs) der Formulierung enthält McLeskey ebenso wenig Informationen. In McLeskey wurde die Formulierung Mäusen subkutan einmal wöchentlich verabreicht. Zu welchem Plasmaprofil das führte, wird in McLeskey nicht offenbart. Somit ist derzeit nicht erkennbar, auf welcher Grundlage der Durchschnittsfachmann mit einer berechtigten Erfolgserwartung annehmen sollte, dass die Mäusen einmal wöchentlich subkutan verabreichte Rizinusöl-Formulierung dieselben pharmakokinetischen Eigenschaften aufweisen sollte, wie die in der Howell-Studie einmal alle vier Wochen Menschen intramuskulär verabreichte Fulvestrant-Formulierung. Das gilt umso mehr, als dafür nicht nur die Wirkstoffkonzentration relevant ist, wovon Sandoz auszugehen scheint, sondern (gerade) auch die Art der Verabreichung (die Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit hat) und die Kombination der verwendeten Hilfsstoffe. Das ist auch in einer Veröffentlichung von Vromans u.a. (Kalicharan und Vromans c.s. *Spatial distribution of* *oil clepots monitored in human muscle using MRI,* in *International Journal of Pharmaceutics* 505 (2016) 52-60) erwähnt, in der es heißt: „*Obwohl viele i.m. [intramuskuläre - Gerichtshof] Öldepots für verlängerte Medikamentenabgabe auf dem Markt sind, sind der Grad und das Ausmaß der Freisetzung des Wirkstoffs oft schwer vorhersehbar.“* und in der mehrere Faktoren genannt werden, die die pharmakokinetischen Eigenschaften eines Arzneimittels bestimmen. Die Aussage von Vromans (erste Aussage, Abs. 64 ff.), der Durchschnittsfachmann würde annehmen, dass die Formulierung aus McLeskey wegen der übereinstimmenden Fulvestrantkonzentration dieselbe wie die in der Howell-Studie verwendete Formulierung ist - und dementsprechend dieselben Wirkungen haben wird - hält der Gerichtshof daher derzeit für nicht hinreichend überzeugend.
  8. Außerdem sagt McLeskey dem Durchschnittsfachmann nichts über die Verträglichkeit der Rizinusöl-Fulvestrant-Formulierung. Der Umstand allein, dass jeder einzelne der darin verwendeten Hilfsstoffe, wie Vromans (erste Aussage, Abs. 68) ausführt, üblicherweise in Humanarzneimitteln zum Einsatz kommen, sagt noch nichts über die Auswirkungen ihrer spezifischen Kombination in den verwendeten Konzentrationen aus. Insoweit der Durchschnittsfachmann aus McLeskey schon nichts über die Verträglichkeit der Rizinusöl-Fulvestrant-Formulierung ableiten könnte, war das für ihn eher Anlass zur Besorgnis, als dass es ihn beruhigte. Der Alkoholprozentsatz (20 %, in einer zu gleichen Teilen bestehenden Verbindung aus Benzylalkohol und Ethanol) in der Formulierung würde den Durchschnittsfachmann zur Zurückhaltung veranlassen. Neben den eher praktischen Schwierigkeiten mit dieser im Patent erwähnten Alkoholmenge in der Lösung ist unstrittig, dass der Durchschnittsfachmann auf der Grundlage seines allgemeinen Fachwissens weiß, dass ein weiteres Problem darin besteht, dass Alkohole nach Verabreichung im Menschen rasch aus einer Lösung in Öl entweicht und dadurch die Gefahr von Schmerzen und Reizungen an der Injektionsstelle besteht (siehe Schaupp, Abs. 11-12, 31-32 und Vromans, fünfte Aussage, Abs. 29). Angesichts der schlechten Löslichkeit von Fulvestrant in dem nach der Diffusion der Alkohole verbleibenden Öl, geht der Durchschnittsfachmann davon aus, dass das Fulvestrant an der Injektionsstelle ablagert und dadurch die Gefahr einer Reizung und in schweren Fällen einer Nekrose um die Injektionsstelle herum zunimmt. Da Fulvestrant das Tumorwachstum hemmt, den Krebs aber nicht heilen kann, müssen die Fulvestrant-Injektionen über einen längeren Zeitraum an derselben Stelle, und zwar dem gluteus maximus, verabreicht werden. Anders als Sandoz behauptet, ist die Reizung / Nekrose an der Injektionsstelle daher ein ernstes Problem, das ein Formulierungsexperte sicher vermeiden möchte. Dass die Verträglichkeit ein wichtiger Aspekt eines intramuskulär zu verabreichenden Arzneimittels ist, geht auch aus der Tatsache hervor, dass Howell ausdrücklich darauf hinweist, dass an der Injektionsstelle keine Reizung auftritt (*„Die in dieser Studie verwendete langwirkende Formulierung von Fulvestrant erschien an der Injektionsstelle trotz des relativ großen verabreichten Volumens (5 ml) lokal gut verträglich“).*
  9. Die vorstehenden Ausführungen lassen den Schluss zu, dass McLeskey keinerlei Anhaltspunkte enthält, die den Durchschnittsfachmann veranlassen, die darin offenbarte Rizinusöl-Fulvestrant-Formulierung mit der berechtigten Erwartung zu untersuchen, dass diese Formulierung für die Behandlung von Brustkrebs geeignet ist, da sie verträglich ist und einen mindestens zwei Wochen nach der intramuskulären Verabreichung anhaltenden, ausreichend hohen Blutplasmaspiegel sicherstellt. Die ernsthafte Möglichkeit, dass es sich bei dieser Formulierung um eine Tierformulierung handelte und sie wegen des Alkoholanteils in Verbindung mit der schlechten Löslichkeit von Fulvestrant als nicht hinreichend verträglich herausstellen würde, sowie das Fehlen jeglicher Anzeichen für eine therapeutische Wirksamkeit hätten ihn davon abgehalten, einen langwierigen und kostspieligen Forschungsweg zu beschreiten, in der klinische In-vivo-Versuche an Menschen und Tier durchgeführt werden müssen.
  10. Schlussendlich besteht nach derzeitigem Urteil des Gerichtshofs keineswegs eine ernsthafte, nicht zu vernachlässigende Möglichkeit, dass das EP 138 in einem Hauptsacheverfahren für nichtig erklärt wird und dass die angefochtenen Entscheidungen bestätigt werden müssen. Angesichts des bereits aufgrund von EP 138 verhängten Verletzungsverbots hat Sandoz kein Interesse an dem widerklagend geforderten Verbot der Durchsetzung der EP 1 669 073 en/oder NL 1017075 durch AstraZeneca. Das heißt, dass keiner der von Sandoz erhobenen Angriffe durchgreift.
  11. Beurteilung der Anschlussberufung
      1. In Anbetracht dessen, was bei der Beurteilung der Hauptberufung ausgeführt wurde, hat AstraZeneca kein Interesse an ihren Beschwerden 1 bis 3. Auch ihre vierte Beschwerde kann nicht durchgreifen. Der für einstweiligen Rechtsschutz zuständige Richter hat das von AstraZeneca geforderte Verbot wegen unrechtmäßiger Beteiligung an der (mittelbaren) Verletzung abgewiesen, da eine (drohende) Verletzung nicht nachgewiesen wurde und AstraZeneca auch in der Berufung keine ausreichend spezifischen Fakten und Umstände geltend gemacht hat, die ein solches Verbot tragen könnten. AstraZeneca hat darüber hinaus nicht hinreichend begründet, warum sie - auch zum Zeitpunkt der Berufung - ein dringendes Interesse an den von ihr beantragten Maßnahmen (Anzeige im Pharmaceutisch Weekblad, Zurückweisung von Abnehmern und Rückruf) hat, die der für einstweiligen Rechtsschutz zuständige Richter mangels Dringlichkeit abgewiesen hat, da Sandoz keine verbotenen Handlungen durchgeführt hat (nur die Veranlassung der Aufnahme in den G-Index).
  12. Prozesskosten in der Haupt- und der Anschlussberufung
      1. Die Parteien haben vereinbart, dass die in der Hautberufung unterlegene Partei zur Zahlung der Prozesskosten der anderen Partei in Höhe von € 185.000,- und dass die in der Anschlussberufung unterlegene Partei zur Zahlung der Prozesskosten der anderen Partei in Höhe von € 5.000,- verurteilt wird. Diese Beträge erscheinen dem Gerichtshof angesichts der Art und des Umfangs der Sache nicht unangemessen oder unverhältnismäßig. Der Gerichtshof verurteilt die Parteien daher entsprechend dieser Vereinbarung zur Zahlung der Prozesskosten.

## Entscheidung in der Haupt- und in der Anschlussberufung

Der Gerichtshof:

* + 1. bestätigt die Urteile, gegen die Berufung eingelegt wurde;
    2. verurteilt Sandoz zur Erstattung der Kosten von AstraZeneca im Hauptberufungsverfahren in Höhe von € 185.000,-;
    3. verurteilt AstraZeneca zur Erstattung der Kosten von Sanders im Anschlussberufungsverfahren in Höhe von € 5.000,-;
    4. erklärt die Urteile hinsichtlich der Prozesskosten für vorläufig vollstreckbar;
    5. weist alle weiteren oder anderen Anträge ab.

Dieses Urteil wurde von *meester* R. Kalden, *meester* P.H. Blok und *meester* C.J.J.C. van Nispen erlassen und in der öffentlichen Sitzung vom 31. Oktober 2017 in Anwesenheit des Gerichtsschreibers verkündet.