

Bundesgericht
Tribunal fédéral
Tribunale federale
Tribunal federal



4A_570/2019

Urteil vom 1. Mai 2020

I. zivilrechtliche Abteilung

Besetzung
Bundesrichterin Kiss, Präsidentin,
Bundesrichterinnen Niquille, May Canellas,
Gerichtsschreiber Leemann.

Verfahrensbeteiligte

A. _____ AG,
vertreten durch Rechtsanwalt Dr. Markus Wang und Rechtsanwältin Julia Jung,
Beschwerdeführerin,

gegen

B. _____ and Company,
vertreten durch Rechtsanwälte Dr. Christian Hilti und Dr. Demian Stauber,
Beschwerdegegnerin.

Gegenstand
Patentnichtigkeit,

Beschwerde gegen das Urteil des Bundespatentgerichts vom 15. Oktober 2019 (O2018_003).

Sachverhalt:

A.

A.a. A. _____ AG (Klägerin, Beschwerdeführerin) ist eine Aktiengesellschaft mit Sitz in U. _____, Schweiz.

B. _____ and Company (Beklagte, Beschwerdegegnerin) ist eine amerikanische Gesellschaft mit Sitz in V. _____, Vereinigte Staaten.

A.b. Die Beklagte ist Inhaberin des europäischen Patents xxx. Das Patent wurde am 15. Juni 2001 angemeldet unter Beanspruchung dreier US-Prioritäten vom 30. Juni 2000, vom 27. September 2000 und vom 18. April 2001. Die Patenterteilung erfolgte am 18. April 2007. Zur Diskussion steht der schweizerische Teil des Patents.

Das Streitpatent hat eine Zusammensetzung zum Gegenstand, die ein Antifolat und ein Methylmalonsäure senkendes Mittel enthält. Das erteilte Streitpatent weist die folgenden unabhängigen Ansprüche 1 und 12 sowie die von Anspruch 1 abhängigen Ansprüche 2-11 und die von Anspruch 12 abhängigen Ansprüche 13 und 14 auf:

"1. Verwendung von Pemetrexednatrium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einer Kombinationstherapie zur Hemmung eines Tumorwachstums bei Säugern, worin das Arzneimittel in Kombination mit Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat hiervon verabreicht werden soll, wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist."

"12. Produkt, das Pemetrexednatrium, Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat hiervon enthält, wobei das pharmazeutische Derivat von Vitamin B12 Hydroxocobalamin, Cyano-10-chlorcobalamin, Aquocobalaminperchlorat, Aquo-10-chlorcobalaminperchlorat, Azidocobalamin, Chlorcobalamin oder Cobalamin ist, und das optional ein Folsäurebindeproteinbindemittel enthält, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Folsäure, (6R) -5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure und (6R) -5-Formyl-5,6,7,8-tetrahydrofolsäure oder einem physiologisch verfügbaren Salz oder Ester hiervon, als ein Kombinationspräparat zur simultanen, separaten oder sequenziellen Verwendung bei der Hemmung eines Tumorwachstums."

In verschiedenen Ländern (Deutschland, Niederlande, USA, Japan, Einspruchsverfahren vor dem Europäischen Patentamt) kam es zu Verfahren, welche die Nichtigkeit des jeweiligen Teils des Streitpatents zum Gegenstand hatten.

A.c. Das Streitpatent betrifft das Gebiet der Behandlung von Krebs. Antifolate wurden bereits früher zur Krebstherapie eingesetzt. Antifolate sind Analoga der Folsäure, welche über die Hemmung der entsprechenden Enzyme in die DNA-Synthese eingreifen und dadurch die Zellteilung und somit das Zellwachstum der Krebszellen verhindern. Allerdings weisen Antifolate durch diese cytotoxischen Effekte bedingt schwerwiegende Nachteile auf.

Gemäss Streitpatent wurde "überraschenderweise gefunden, dass bestimmte toxische Effekte, wie Mortalität und nicht-hämatologische Ereignisse, wie Hautausschläge und Müdigkeit, die durch Antifolate als Klasse verursacht werden, signifikant in Gegenwart eines Methylmalonsäure verringernenden Mittels reduziert werden können, wie Vitamin B12, ohne die therapeutische Wirksamkeit nachteilig zu beeinflussen".

B.

Am 1. Februar 2018 reichte die Klägerin beim Bundespatentgericht Klage ein mit dem Rechtsbegehren, es sei die Nichtigkeit des schweizerischen Teils von xxx festzustellen.

Mit Klageantwort vom 3. Mai 2018 beantragte die Beklagte die Abweisung der Klage.

Die Klägerin hielt in der Replik vom 24. September 2018 an ihren Klagebegehren fest.

Am 30. Oktober 2018 erfolgte eine Noveneingabe der Klägerin.

Mit Duplik vom 14. November 2018 stellte die Beklagte verschiedene Eventualanträge.

Am 12. Dezember 2018 erfolgte eine Stellungnahme der Beklagten zur Noveneingabe der Klägerin.

Am 14. Dezember 2018 erfolgte die Stellungnahme der Klägerin zur Duplik mit dem ergänzten Rechtsbegehren, es seien auch die Eventualanträge der Beklagten abzuweisen.

Am 24. Januar 2019 erfolgte eine Noveneingabe der Beklagten, zu der sich die Klägerin am 8. Februar 2019 äusserte.

Am 12. März 2019 erstattete der Referent sein Fachrichtervotum, zu dem sich die Parteien mit Eingaben vom 12. April 2019 bzw. 7. Mai 2019 äusserten.

Am 17. Juni 2019 fand die Hauptverhandlung statt.

Mit Urteil vom 15. Oktober 2019 wies das Bundespatentgericht die Klage ab.

C.

Mit Beschwerde in Zivilsachen beantragt die Klägerin dem Bundesgericht, es sei das Urteil des Bundespatentgerichts vom 15. Oktober 2019 aufzuheben und es sei die Nichtigkeit des schweizerischen Teils von xxx festzustellen. Eventualiter sei das angefochtene Urteil aufzuheben und die Sache zur Neuurteilung an das Bundespatentgericht zurückzuweisen.

Die Beschwerdegegnerin beantragt die Abweisung der Beschwerde, soweit darauf einzutreten sei.

Eventualiter sei die Sache zur Neuurteilung an die Vorinstanz zurückzuweisen. Die Vorinstanz hat auf eine Vernehmlassung verzichtet.

Die Beschwerdeführerin hat dem Bundesgericht eine Replik, die Beschwerdegegnerin hat ihm eine Duplik eingereicht.

Erwägungen:

1.

Das Bundesgericht prüft von Amtes wegen und mit freier Kognition, ob ein Rechtsmittel zulässig ist (Art. 29 Abs. 1 BGG; **BGE 141 III 395 E. 2.1**).

1.1. Die Beschwerde betrifft eine Zivilsache (Art. 72 BGG), sie richtet sich gegen einen Entscheid des Bundespatentgerichts (Art. 75 Abs. 1 BGG), die Beschwerdeführerin ist mit ihren Anträgen unterlegen (Art. 76 Abs. 1 BGG), ein Streitwert ist nicht erforderlich (Art. 74 Abs. 2 lit. e BGG) und die Beschwerdefrist ist eingehalten (Art. 100 Abs. 1 BGG).

Auf die Beschwerde ist unter Vorbehalt hinreichender Begründung (Art. 42 Abs. 2 und Art. 106 Abs. 2 BGG) einzutreten.

1.2. Das Bundesgericht wendet das Recht von Amtes wegen an (Art. 106 Abs. 1 BGG). Es ist somit weder an die in der Beschwerde geltend gemachten Argumente noch an die Erwägungen der Vorinstanz gebunden; es kann eine Beschwerde aus einem anderen als dem angerufenen Grund gutheissen oder eine Beschwerde mit einer von der Argumentation der Vorinstanz abweichenden Begründung abweisen. Mit Blick auf die Begründungspflicht der beschwerdeführenden Partei (Art. 42 Abs. 1 und 2 BGG) behandelt es aber grundsätzlich nur die geltend gemachten Rügen, sofern die rechtlichen Mängel nicht geradezu offensichtlich sind; es ist jedenfalls nicht gehalten, wie eine erstinstanzliche Behörde alle sich stellenden rechtlichen Fragen zu untersuchen, wenn diese vor Bundesgericht nicht mehr vorgetragen werden (**BGE 140 III 115 E. 2 S. 116**; **137 III 580 E. 1.3**; **135 III 397 E. 1.4**). Eine qualifizierte Rügepflicht gilt hinsichtlich der Verletzung von Grundrechten und von kantonalem und interkantonalem Recht. Das Bundesgericht prüft eine solche Rüge nur insofern, als sie in der Beschwerde präzise vorgebracht und begründet worden ist (Art. 106 Abs. 2 BGG). Macht die beschwerdeführende Partei beispielsweise eine Verletzung des Willkürverbots (Art. 9 BV) geltend, genügt es nicht, wenn sie einfach behauptet, der angefochtene Entscheid sei willkürlich; sie hat vielmehr im Einzelnen zu zeigen, inwiefern der angefochtene Entscheid offensichtlich unhaltbar ist (**BGE 141 III 564 E. 4.1**; **140 III 16 E. 2.1 S. 18 f.**, **167 E. 2.1**; je mit Hinweisen). Stützt sich der angefochtene Entscheid auf mehrere selbständige Begründungen, so muss sich die Beschwerde mit jeder einzelnen auseinandersetzen, sonst wird darauf nicht eingetreten (**BGE 142 III 364 E. 2.4 S. 368** mit Hinweisen; vgl. auch **BGE 143 IV 40 E. 3.4 S. 44**).

Unerlässlich ist im Hinblick auf Art. 42 Abs. 2 und Art. 106 Abs. 2 BGG, dass die Beschwerde auf die Begründung des angefochtenen Entscheids eingeht und im Einzelnen aufzeigt, worin eine Rechtsverletzung liegt. Die beschwerdeführende Partei soll in der Beschwerdeschrift nicht bloss die Rechtsstandpunkte, die sie im vorinstanzlichen Verfahren eingenommen hat, erneut bekräftigen, sondern mit ihrer Kritik an den als rechtsfehlerhaft erachteten Erwägungen der Vorinstanz ansetzen (**BGE 140 III 86 E. 2 S. 89**, **115 E. 2 S. 116**). Die Begründung hat ferner in der Beschwerdeschrift selbst zu erfolgen und der blosser Verweis auf Ausführungen in anderen Rechtsschriften oder auf die Akten reicht nicht aus (**BGE 143 II 283 E. 1.2.3**; **140 III 115 E. 2 S. 116**).

1.3. Das Bundesgericht legt seinem Urteil den Sachverhalt zugrunde, den die Vorinstanz festgestellt hat (Art. 105 Abs. 1 BGG). Dazu gehören sowohl die Feststellungen über den streitgegenständlichen Lebenssachverhalt als auch jene über den Ablauf des vor- und erstinstanzlichen Verfahrens, also die Feststellungen über den Prozesssachverhalt (**BGE 140 III 16 E. 1.3.1** mit Hinweisen). Es kann die Sachverhaltsfeststellung der Vorinstanz nur berichtigen oder ergänzen, wenn sie offensichtlich unrichtig ist oder auf einer Rechtsverletzung im Sinne von Art. 95 BGG beruht (Art. 105 Abs. 2 BGG). "Offensichtlich unrichtig" bedeutet dabei "willkürlich" (**BGE 140 III 115 E. 2 S. 117**; **135 III 397 E. 1.5**). Überdies muss die Behebung des Mangels für den Ausgang des Verfahrens entscheidend sein können (Art. 97 Abs. 1 BGG). Für eine Kritik am festgestellten Sachverhalt gilt ebenfalls das strenge Rügeprinzip von Art. 106 Abs. 2 BGG (**BGE 140 III 264 E. 2.3 S. 266** mit Hinweisen). Die Partei, welche die Sachverhaltsfeststellung der Vorinstanz anfechten will, muss klar und substantiiert aufzeigen, inwiefern diese Voraussetzungen erfüllt sein sollen (**BGE 140 III 16 E. 1.3.1 S. 18** mit Hinweisen). Wenn sie den Sachverhalt ergänzen will, hat sie zudem mit präzisen Aktenhinweisen darzulegen, dass sie entsprechende rechtsrelevante Tatsachen und taugliche Beweismittel bereits bei den Vorinstanzen prozesskonform eingebracht hat (**BGE 140 III 86 E. 2 S. 90**). Genügt die Kritik diesen Anforderungen nicht, können Vorbringen mit Bezug auf einen Sachverhalt, der vom angefochtenen Entscheid abweicht, nicht berücksichtigt werden (**BGE 140 III 16 E. 1.3.1 S. 18**).

2.

Die Beschwerdeführerin wirft der Vorinstanz vor, sie habe zu Unrecht eine erfinderische Tätigkeit bejaht und damit Art. 1 Abs. 2 des Bundesgesetzes vom 25. Juni 1954 über die Erfindungspatente (Patentgesetz, PatG; SR 232.14) bzw. Art. 56 des Europäischen Patentübereinkommens vom 5. Oktober 1973, revidiert in München am 29. November 2000 (EPÜ 2000; SR 0.232.142.2), verletzt.

2.1. Die Vorinstanz definierte den Fachmann als Team bestehend aus einem Chemiker, einem Pharmazeuten und einem Onkologen, die Erfahrungen auf dem Gebiet der Behandlung von Krebs und mit den Wirkmechanismen von Antifolaten aufweisen. Sie liess den Einwand der Beschwerdeführerin nicht

gelten, sämtliche Patentansprüche seien mangels erfinderischer Tätigkeit nichtig, so insbesondere gegenüber der von Prof. Jackman herausgegebenen Publikation "Antifolate Drugs in Cancer Therapy" (nachfolgend "Jackman"). Jackman sei eine Monografie zu Antifolaten in der Krebstherapie. Das Kapitel 8 befasse sich mit Studien zum Multi-Target-Antifolat (MTA) LY231514 (Pemetrexed), während sich das Kapitel 12 mit Studien zu den Glycinamide Ribonucleotide Formyltransferase (GARFT) -Inhibitoren Lometrexol und LY309887 befasse. Kapitel 8 enthalte in Abschnitt 2.6 auf Seite 191 die folgende Passage:

"However, if daily folic acid supplementation (15 mg/d/mouse, po) was given in conjunction with MTA, excellent antitumor dose-response (10 mg/kg to 1000 mg/kg, with antitumor activity ranging from 80 to 100 %) and no lethality was observed. (...) These data suggest that folate supplementation not only modulates the toxicity but also slightly enhances the antitumor response of MTA."

Aus dieser Passage könne in der Tat gefolgert werden, dass hier empfohlen werde, Folsäure mit Pemetrexed kombiniert zu verabreichen.

Unmittelbar anschliessend finde sich auf Seite 192 die Figur 4:

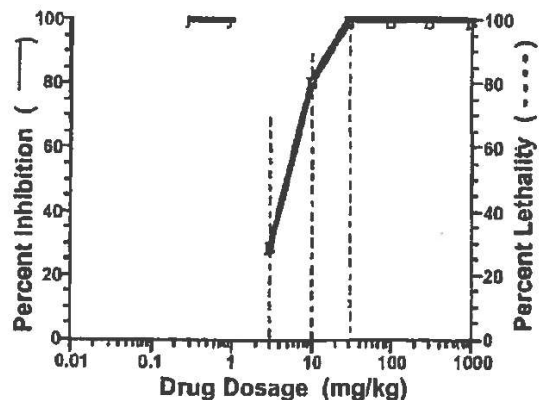


Fig. 4. Antitumor activity of MTA against L5178Y/TK^{-/-}/HX^{-/-} lymphoma for mice on low folate diet (LFD) with no folate supplementation (J) and for mice on low folate diet that received 15 mg/kg/d daily folate supplementation (B); vertical dashed lines represent percent lethality in mice on low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

Es werde hier gezeigt, dass die volle Inhibierung (Antitumorwirkung) bereits bei geringerer Dosis (Daten oben links) von Pemetrexed ohne Folsäure erreicht werde und dass bei Folsäureverabreichung diese vollständige Inhibierung erst bei einer stark erhöhten Pemetrexed-Dosis erreicht werde, bei der in einer Verabreichung ohne Folsäure bereits hohe Letalität beobachtet werden könne. Mit anderen Worten zeige Figur 4 nicht eine Erhöhung der Antitumorwirkung durch Folsäure, wie dies in der ersten Passage erwähnt werde ("slightly enhances the antitumor response"), sondern im Gegenteil eine Reduktion.

Wie der Fachmann mit dieser Situation von sich widersprechenden Empfehlungen umgegangen wäre und welcher er gefolgt wäre, sei schwierig zu beurteilen. Er hätte sich aber sicher nicht ohne Zweifel für eine unterstützende Verabreichung von Folsäure entschieden. Selbst wenn er sich dennoch für die Verabreichung von Folsäure entschieden hätte, so die Vorinstanz weiter, wäre er sicherlich vorsichtig gewesen und hätte weiterhin Bedenken gehabt. Es sei ebenso klar, dass der Fachmann andererseits auch in den zwei Dokumenten, welche Phase I-Studien betreffen (act. 7_21, act. 7_22), bestätigt sähe, dass die Folsäurezugabe höhere Dosierungen von Pemetrexed bedingen würde, würde aber auch diesen entnehmen, dass die Folsäurezugabe die Toxizität von Pemetrexed vermindern würde.

Aufgrund der Figur 4 sei das Argument der Beschwerdegegnerin schlüssig, dass der Fachmann keine Motivation hätte, dem Patienten Folsäure zuzuführen und damit zur Erreichung einer 100%-igen Inhibierung gezwungen wäre, die Pemetrexed-Dosis massiv zu erhöhen, wenn er die 100%-ige Inhibierung bereits bei signifikant tieferer Dosis aber ohne Folsäure erreicht hätte. Diese Ansicht sei im Einklang mit der Entscheidung des Den Haager Gerichtshofs.

Unbestritten bleibe jedoch, dass Kapitel 8 keinen Hinweis auf Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat davon enthalte. Unabhängig davon, ob für eine Behandlung von Krebs der Fachmann Folsäure mit Pemetrexed verabreichen würde oder nicht, bleibe zu ermitteln, ob er für die Lösung der dem Patent zugrundeliegenden Aufgabe Vitamin B12 (und zwar mit oder ohne Folsäure) verabreicht hätte. Die dem Streitpatent zugrundeliegende Aufgabe sei es, die toxischen Effekte von Pemetrexed zu reduzieren, ohne

dass sich dies negativ auf die therapeutische Effizienz des Antifolates auswirke. Das Streitpatent löse diese Aufgabe durch den Einsatz von Vitamin B12 oder einem pharmazeutischen Derivat davon, alleine oder in Kombination mit Folsäure.

Wie dargelegt, enthalte das Kapitel 8 keinen Hinweis auf Vitamin B12 oder ein pharmazeutisches Derivat davon. Kapitel 12 von Jackman hingegen enthalte auf S. 270 einen Hinweis auf Vitamin B12:

be unexpected. Furthermore, dietary supplementation with folic acid may "normalize" the dose response for achieving antitumor activity and reduce toxicity to normal tissues by restoring folate pools in tissues having low folate requirements, without meeting the high folate demands of rapidly dividing tumor cells.

The biochemical pathways that utilize folate cofactors also require adequate amounts of vitamins B₁₂ and B₆. Thus, the status of all three vitamins in patients may significantly influence the severity of toxicity observed during chemotherapy. R. Allen and his col-

Es sei jedoch zu betonen, dass sich diese Passage aus Kapitel 12 auf andere Antifolate beziehe, die im Gegensatz zu Pemetrexed keine Multi-Target-Antifolate seien, und dass die Passage aufgrund des Wortlauts ("may") eher als eine nicht abgesicherte Empfehlung aufzufassen sei.

Die Ansprüche 1-11 des Streitpatents richteten sich auf "Säuger", was auch Mäuse einschliesse. Somit sei Stand der Technik, der Mäuse und nicht Menschen betrifft, nicht per se als nicht relevant zu betrachten, sondern der Fachmann würde ihn trotz der Unterschiede berücksichtigen und die Relevanz in einem weiteren Schritt näher prüfen. Die Tatsache, dass die Kapitel 8 und 12 in derselben Monografie vorhanden sind, lasse nicht die Schlussfolgerung zu, dass der Fachmann deren Offenbarungen zwangsläufig kombiniert hätte. Die Kapitel seien von unterschiedlichen Autoren geschrieben und daher eigenständige Werke. Sie befassten sich zwar beide mit Antifolaten, aber Lometrexol und LY309887 seien GARFT-Inhibitoren, während Pemetrexed neben GARFT auch noch Thymidylate Synthase (TS) und Dihydrofolate Reductase (DHFR) inhibiere und somit ein Multi-Target-Antifolat sei. Dass die strukturellen Ähnlichkeiten von Lometrexol (und LY309887, zu welchem im Übrigen noch keine Angaben zur Struktur gemacht worden seien) zu Pemetrexedinnatrium Anlass zur Kombination der Offenbarungen der beiden Kapitel gegeben hätte, sei allein dadurch schon nicht als gesichert zu betrachten, weil es sehr schwierig sei, eine pharmazeutische Wirkung allein aufgrund einer chemischen Formel vorauszusagen. Wenn zudem bekannt sei, dass Lometrexol und Pemetrexed auch noch unterschiedliche Wirkmechanismen hätten, sei dies noch weniger zu erwarten. Der Fachmann erhalte demzufolge keine Motivation, die Offenbarung von Kapitel 8 mit derjenigen des Kapitels 12 von Jackman zu kombinieren.

Selbst wenn der Fachmann wisse, dass Vitamin B12 im Methylierungszyklus für die Umwandlung von 5-Methyl-Tetrahydrofolat (5-MTHF) zu Tetrahydrofolat (THF) benötigt werde und dass Tetrahydrofolat (THF) eine wichtige Rolle im DNA-Zyklus einnehme, so dass die zwei genannten Zyklen miteinander über Tetrahydrofolat verbunden seien, wisse er aber auch, dass Vitamin B12 ein Co-Faktor sei, und somit vorhandenes Vitamin B12 nicht verbraucht werde. Unter Anwesenheit von Vitamin B12 werde somit der Methylierungszyklus nicht vollständig blockiert sein. Deshalb werde der Fachmann auch aus seinem Fachwissen heraus sich keineswegs dazu bewegt sehen, die Lehre aus Kapitel 8 von Jackman dahingehend zu ergänzen, dass er eine Verabreichung von Pemetrexedinnatrium mit Vitamin B12 kombinieren würde. Demzufolge wiesen die vorliegenden Ansprüche 1-14 erfinderische Tätigkeit gegenüber Jackman auf.

2.2. Nach Art. 1 Abs. 2 PatG ist keine patentierbare Erfindung, was sich in nahe liegender Weise aus dem Stand der Technik (Art. 7 Abs. 2 PatG) ergibt (vgl. entsprechend Art. 56 EPÜ 2000). Zum Stand der Technik gehört alles, was vor dem Anmelde- oder Prioritätsdatum der Öffentlichkeit durch schriftliche oder mündliche Beschreibung, durch Benutzung oder in sonstiger Weise zugänglich gemacht worden ist (Art. 7 Abs. 2 PatG, Art. 54 Abs. 2 EPÜ 2000). Der Stand der Technik bildet nicht nur Grundlage der Neuheitsprüfung, sondern auch der erfinderischen Tätigkeit. Dokumente sind nach dem Verständnis des massgebenden Fachmanns am Prioritäts- oder Anmeldetag auszulegen. Danach ist nicht nur der Wortlaut eines Dokuments massgebend, sondern es sind auch Lösungen im Stand der Technik vorhanden, die sich aufgrund der Vorveröffentlichung dem Fachmann in naheliegender Weise erschliessen; es kommt auf den Gesamtinhalt einer Druckschrift an. Insbesondere ist das technische Allgemeinwissen des Fachteams zu berücksichtigen, wie es namentlich in Nachschlagewerken des einschlägigen Fachgebiets zugänglich ist. Interne Kenntnisse wie Versuchsergebnisse gehören dem Stand der Technik dagegen nicht an (**BGE 144 III 337** E. 2.2 S. 340 f.).

Zur Beurteilung des Erfinderischen ist nach der Rechtsprechung entscheidend, ob ein Fachmann nach all dem, was an Teillösungen und Einzelbeiträgen den Stand der Technik ausmacht, schon mit geringer geistiger Anstrengung auf die Lösung des Streitpatents kommen kann oder ob es dazu zusätzlichen schöpferischen Aufwandes bedarf. Denn der Bereich des Erfinderischen beginnt nach konstanter Praxis nicht bereits unmittelbar jenseits des vorbekannten Stands der Technik, sondern erst jenseits dessen, was

ein durchschnittlich gut ausgebildeter Fachmann des einschlägigen Gebietes gestützt darauf mit seinem Wissen und seinen Fähigkeiten weiterentwickeln und finden kann (**BGE 138 III 111** E. 2.1 S. 116 mit Hinweisen).

Die erfinderische Tätigkeit ist von der Ausgangslage her zu beurteilen, wie sie im massgebenden Zeitpunkt objektiv gegeben war. Es sollen keine Lehren patentiert werden, die der Fachmann in Kenntnis des Standes der Technik und gestützt auf seine durchschnittlichen Fähigkeiten folgerichtig aus dem Stand der Technik entwickeln kann; es bedarf vielmehr einer qualitativen Weiterentwicklung, einer intuitiv-assoziativen Tätigkeit. Der Stand der Technik im massgebenden Zeitpunkt ist in seiner Gesamtheit, gewissermassen als "Mosaik", zu betrachten. Alle der Öffentlichkeit zugänglichen Lehren, alle Entgegenhaltungen sind miteinander als der technische Erfahrungsschatz anzusehen, der dem mit normaler Kombinationsgabe ausgestatteten Fachmann bzw. Fachteam für die Lösung der Aufgabe zur freien Auswertung zur Verfügung gestanden hat. Die Kombination von Einzelelementen aus dem Stand der Technik findet aber dort ihre Grenze, wo sie zu einer künstlichen ex-post-Betrachtung in Kenntnis der neuen Lösung führen würde (**BGE 138 III 111** E. 2.1 S. 116 f. mit Hinweisen).

2.3.

2.3.1. Entgegen der in der Beschwerde vertretenen Ansicht kann der Vorinstanz nicht vorgeworfen werden, sie habe den nächstliegenden Stand der Technik methodisch falsch festgestellt. Sie hat die Entgegenhaltung in Kapitel 8 von Jackman vielmehr zu Recht in seiner Gesamtheit gewürdigt. Indem sie zunächst dafürhielt, verschiedene Passagen dieser Publikation enthielten hinsichtlich der Wirksamkeit einer Kombination von Pemetrexed und Folsäure sich widersprechende Empfehlungen, und in der Folge berücksichtigte, für den Fachmann werde der negative Einfluss der Folsäurezugabe auf die Wirksamkeit durch zwei weitere Dokumente bestätigt, hat sie den Stand der Technik zudem zutreffend in seiner Gesamtheit betrachtet. Eine Verletzung von Bundesrecht ist nicht zu erkennen.

2.3.2. Der Beschwerdeführerin kann auch nicht gefolgt werden, wenn sie vorbringt, bei gesamthafter Betrachtung bzw. systematischer Auslegung des Abschnitts 2.6 auf S. 190 f. in Kapitel 8 von Jackman hätte der Fachmann keinen Widerspruch zwischen der im angefochtenen Entscheid zitierten Passage auf S. 191 und der unmittelbar anschliessend auf S. 192 wiedergegebenen Figur 4 erkannt. Entgegen dem, was die Beschwerdeführerin anzunehmen scheint, hat die Vorinstanz nicht etwa anhand des Aufbaus der Publikation auf einen Widerspruch geschlossen, sondern hat einen solchen im je unterschiedlichen Informationsgehalt der Figur 4 und der Folgerung auf S. 191 erkannt. Es leuchtet nicht ein, inwiefern sich der festgestellte Widerspruch bei der in der Beschwerde vertretenen systematischen Betrachtung des gesamten Abschnitts aufgelöst hätte und der Fachmann von übereinstimmenden Empfehlungen ausgegangen wäre.

2.3.3. Die Beschwerdeführerin vermag auch keine Bundesrechtsverletzung aufzuzeigen, indem sie aus der Figur 4 vom angefochtenen Entscheid abweichende Schlüsse ziehen will. Abgesehen davon, dass im angefochtenen Entscheid nicht festgestellt wird, der Fachmann erkenne "aus der Erfahrung das Problem der Toxizität von Pemetrexed bereits bei Verabreichungen von kleinsten Dosen" (Art. 105 Abs. 1 BGG), kann der Beschwerdeführerin nicht gefolgt werden, wenn sie aus dem Fehlen einer vertikalen, gestrichelten Linie (wie sie bei einer Dosis von 3, 10 bzw. 30 mg/kg Pemetrexed mit Folsäurebeigabe eingezeichnet ist) auf der Achse "Percent Dosage" bei einer Verabreichung von 0.3 mg/kg Pemetrexed ohne Folsäure ableiten will, Figur 4 lege sowohl für einen Laien als auch für einen Fachmann nahe, dass es auch bei einer Verabreichung von kleinsten Dosen Pemetrexed ohne Folsäure zu Todesfällen komme. Es leuchtet nicht ein, weshalb in derselben Grafik bei höheren Dosen die Sterblichkeit mit einer gestrichelten Linie angezeigt werden soll, bei der Verabreichung von lediglich 0.3 mg/kg hingegen nicht, obwohl auch bei dieser Dosis eine Sterblichkeit vorliegen soll. Entgegen der in der Beschwerde vertretenen Ansicht ist nicht nachvollziehbar, inwiefern der Fachmann anhand der Figur 4 bei der geringen Dosis von 0.3 mg/kg Pemetrexed trotz Fehlens entsprechender Angaben auf eine damit verbundene Sterblichkeit schliessen würde, geschweige denn auf eine "wesentlich höhere" Sterblichkeit als bei einer erhöhten Dosis in Kombination mit Folsäure. Zudem wird die Wirksamkeit wie auch die Sterblichkeit nach Figur 4 offensichtlich durch die Dosierung beeinflusst, weshalb diese nicht einfach ausgeblendet werden kann; der Einwand der Beschwerdeführerin, für den Fachmann seien einzig die Inhibitionsachse sowie die Angaben zu "Percent Lethality" von Bedeutung, verfängt nicht.

Die vorinstanzliche Erwägung ist daher nicht zu beanstanden, wonach aufgrund der Figur 4 das Argument der Beschwerdegegnerin schlüssig sei, dass der Fachmann keine Motivation hätte, dem Patienten Folsäure zuzuführen und damit zur Erreichung einer 100%-igen Inhibierung gezwungen wäre, die Pemetrexed-Dosis massiv zu erhöhen, wenn er die 100%-ige Inhibierung bereits bei signifikant tieferer Dosis aber ohne Folsäure erreicht hätte.

2.3.4. Im Zusammenhang mit der von der Vorinstanz verneinten Motivation des Fachmanns, die Offenbarung von Kapitel 8 mit derjenigen des Kapitels 12 von Jackman zu kombinieren, wirft die Beschwerdeführerin der Vorinstanz zu Unrecht vor, die Schwelle für das Nichtnaheliegende bzw. Erfinderische viel zu tief angesetzt zu haben. Entgegen dem, was die Beschwerdeführerin anzunehmen scheint, hat die Vorinstanz mit der Erwägung, die Zugehörigkeit der Kapitel 8 und 12 zu derselben Publikation lasse nicht den Schluss zu, dass der Fachmann deren Offenbarungen "zwangsläufig" kombiniert hätte, lediglich zum Ausdruck gebracht, dass der Fachmann die Erkenntnisse der beiden Beiträge nicht schon deshalb kombiniert hätte, weil sie Teil derselben Veröffentlichung bilden. Sie hat nachvollziehbar begründet, dass die fraglichen Kapitel von unterschiedlichen Autoren geschrieben wurden und daher eigenständige Werke darstellen, die sich zudem mit verschiedenen Antifolaten (Lometrexol und LY309887 einerseits sowie Pemetrexed andererseits) mit je unterschiedlichen Eigenschaften und Wirkmechanismen beschäftigen. Mit ihren Überlegungen hat die Vorinstanz keine zu tiefen Anforderungen an das Erfinderische gestellt, sondern hat zutreffend geprüft, ob der Fachmann die beanspruchte Lehre in Kenntnis des Standes der Technik und gestützt auf seine durchschnittlichen Fähigkeiten folgerichtig aus dem Stand der Technik entwickeln konnte. Mit der allgemeinen Behauptung, die Wirkungsmechanismen der fraglichen Antifolate seien bekannt gewesen bzw. diese überschneiden sich mindestens in einem von drei Targets, vermag die Beschwerdeführerin die vorinstanzliche Erwägung nicht als bundesrechtswidrig auszuweisen, wonach aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten von Lometrexol und LY309887 zu Pemetrexednatrium noch kein Anlass zur Verbindung der Offenbarungen der Kapitel 8 und 12 bestanden hätte, weil es sehr schwierig sei, eine pharmazeutische Wirkung allein aufgrund einer chemischen Formel vorauszusagen, und dies aufgrund bekannterweise unterschiedlicher Wirkmechanismen von Lometrexol und Pemetrexed noch weniger zu erwarten sei.

Die Beschwerdeführerin bringt in der Beschwerdeschrift zwar vor, die massgebende Passage betreffe ganz allgemein Antifolate, zeigt jedoch nicht auf, inwiefern die vorinstanzliche Feststellung im angefochtenen Entscheid, wonach sich die fragliche Offenbarung in Kapitel 12 auf andere Antifolate (d.h. Lometrexol und LY309887) als Pemetrexed beziehe, bundesrechtswidrig erfolgt sein soll. Aus diesem Grund stösst auch das weitere Vorbringen der Beschwerdeführerin ins Leere, es werde in Kapitel 12 von Jackman hinsichtlich der Kombination mit Folsäure genau dieselbe Erkenntnis wiedergegeben wie in Kapitel 8, weshalb die Erkenntnisse aus Kapitel 12 direkt auf diejenigen aus Kapitel 8 anwendbar seien. Angesichts der festgestellten Unterschiede ist die vorinstanzliche Erwägung nicht zu beanstanden, der Fachmann hätte keine Motivation erhalten, die Offenbarungen der beiden Kapitel zu kombinieren. Eine Verletzung von Art. 1 Abs. 2 PatG (in Verbindung mit Art. 26 Abs. 1 lit. a PatG) und Art. 56 EPÜ 2000 bei der Beurteilung der erfinderischen Tätigkeit liegt nicht vor.

3.

Die Beschwerde ist abzuweisen, soweit darauf eingetreten werden kann. Dem Ausgang des Verfahrens entsprechend wird die Beschwerdeführerin kosten- und entschädigungspflichtig (Art. 66 Abs. 1 und Art. 68 Abs. 2 BGG).

Demnach erkennt das Bundesgericht:

1.

Die Beschwerde wird abgewiesen, soweit darauf einzutreten ist.

2.

Die Gerichtskosten von Fr. 16'000.-- werden der Beschwerdeführerin auferlegt.

3.

Die Beschwerdeführerin hat die Beschwerdegegnerin für das bundesgerichtliche Verfahren mit Fr. 18'000.-- zu entschädigen.

4.

Dieses Urteil wird den Parteien und dem Bundespatentgericht schriftlich mitgeteilt.

Lausanne, 1. Mai 2020

Im Namen der I. zivilrechtlichen Abteilung
des Schweizerischen Bundesgerichts

Die Präsidentin: Kiss

