

## PATENTE

# Strategien zum geschickten Einsatz von Biomarkern

Biomarker sind in aller Munde: Pharmakonzerne hoffen auf bessere Medikamente, Gesundheitspolitiker wollen sparen. Zudem erlauben Biomarker den Schutz neuer Indikationen.

Biomarkern kommt heute mehr Aufmerksamkeit zu denn je. Mit ihnen soll die personalisierte Medizin Wirklichkeit werden. Dafür entwickeln Pharmakonzerne und Biotech-Unternehmen auf der gesamten Welt nicht nur neue Therapeutika, sondern auch dazu passende diagnostische Tests, mit denen das Ansprechen auf eine Therapie oder ihr Erfolg vorhergesagt beziehungsweise gemessen werden kann. Das lebhafteste Interesse bewiesen die Vielzahl der Besucher und die teilweise kontroversen Diskussionen auf der „2<sup>nd</sup> Berlin Conference on IP in Life Sciences“ zum Thema „From Biomarkers to Diagnostics“ im Februar dieses Jahres. Hier wurden die Entwicklungschancen für Nachfolger bekannter Medikament/Diagnostik-Kombinationen wie etwa Herceptin, Gleevec oder Erbitux beleuchtet.

## Biomarker = alte Wissenschaft?

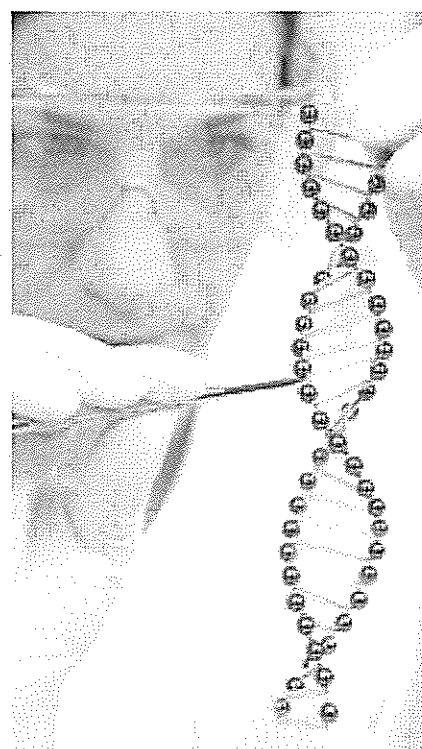
Hinter dem Begriff Biomarker verbirgt sich in Teilen jedoch „alte“ Wissenschaft. Die Blutgruppen etwa sind so ein lange bekanntes Beispiel. Beim Menschen gibt es eine Vielzahl verschiedener Blutgruppensysteme, davon sind 29 bei der ISBT (Internationale Gesellschaft für Bluttransfusion) anerkannt und beschrieben. Die wichtigsten Blutgruppensysteme sind das ABO-System und das Rhe-

ssystem, welche sich jeweils an einem bestimmten Antigen orientieren. Diese zwei sind wegen ihrer starken Agglutinationswirkung von besonderer Bedeutung. Blutgruppen sind erblich und daher ein Merkmal, um Verwandtschaftsverhältnisse belegen zu können. Das gilt auch für molekulare Biomarker, die in der DNA des Patienten versteckt sind.

Biomarkerassays können Nukleinsäure-basiert oder Protein-basiert sein. Die Mehrzahl der Assays und Targets sind Nukleinsäure-basiert, es handelt sich also um die Bestimmung eines Genotyps und der Korrelation dieses Genotyps mit einem bestimmten Phänotyp.

## Das Molekül des Jahres

1993 war zum Beispiel p53 das Molekül des Jahres. Die besondere medizinische Bedeutung von p53 erklärt sich aus dem Befund, dass p53 in 50% aller menschlichen Tumoren mutiert ist. Das erbliche kolorektale Karzinom ohne Polyposis (HNPCC) stellt die häufigste erbliche Darmkrebsform dar. Verdacht auf HNPCC besteht immer dann, wenn mehrere Familienangehörige an Dickdarmkrebs und/oder einem bösartigen Tumor der Gebärmutter-schleimhaut, des Dünndarms, der Nierenbecken oder der Harnleiter erkrankt



sind, oder wenn einer dieser Tumoren bei einem Patienten vor dem 45. Lebensjahr auftritt. Mit einer genetischen Untersuchung kann die Verdachtsdiagnose in vielen Fällen bestätigt werden. Für HNPCC sind Veränderungen in den sogenannten DNA-Reparaturgenen verantwortlich. In den vergangenen Jahren wurden mehrere Genelele entdeckt, die bei HNPCC-Patienten eine Veränderung aufweisen können. Seither kann man in betroffenen Familien die verantwortliche Mutation identifizieren und damit die Krankheit diagnostizieren.

Nach der Klonierung der Brustkrebsprädispositionsgene BRCA1 und BRCA2 ist auch eine ähnliche Untersuchung für die Prädisposition für Brustkrebs bei Frauen möglich geworden. Die entsprechenden europäischen Patente haben die Presse und das Europäische Parlament beschäftigt.

## Der Autor



**Dr. Christian Kilger** studierte in München Biologie. Nach der Promotion bei Prof. Dr. h.c. Svante Pääbo war er bei einem börsennotierten Biotechnologie-Unternehmen in Heidelberg für alle Schutzrechtsangelegenheiten verantwortlich. Seit Januar 2007 leitet Dr. Christian Kilger das Hauptstadtbüro von VOSSIUS & PARTNER in Berlin. Kilger ist Deutscher Patentanwalt und European Patent Attorney. Schwerpunkt seiner Tätigkeit sind Bio- und Pharma-Patenterteilungsverfahren, Nichtigkeitsverfahren, Einspruchsverfahren und Patentverletzungsverfahren.

*Neuer Schutz in neuer Lichtsetzung*

Stoffschutz „Compound“

Erste medizinische Indikation

Weitere medizinische Indikation mit „Companion Diagnostics“

20 Jahre Patentschutz

20 Jahre Patentschutz

20 Jahre Patentschutz

~~Patentierungsstrategie Companion Diagnostics: Mit Hilfe einer Kombination aus Biomarkern und Therapeutika lässt sich der Patentschutz verlängern.~~

Chemische Stoffe waren in verschiedenen Ländern Europas bis zum Zeitpunkt des Straßburger Übereinkommens (27. November 1963) durch Gesetze vom Patentschutz ausgeschlossen. Als das Patentgesetz von 1981 in Kraft trat, war der Stoffschutz für chemische Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen längst anerkannt. Nun kennen wir den sogenannten Stoffschutz in ganz Europa. Der Bundesgerichtshof hat in seinem Imidazoline-Beschluss vom 14. März 1972 den Leitsatz vorangestellt, dass der Patentschutz für auf chemischem Wege hergestellte Stoffe nicht zweckgebunden ist. Er hat den Stoffschutz in diesem Beschluss als im Prinzip absolut bezeichnet. Der Inhaber eines Stoffpatents kann jedweden gewerbsmäßigen Gebrauch der erfindungsgemäßen chemischen Stoffe untersagen, mag eine solche Verwendung von ihm erkannt sein oder nicht. 1998 verabschiedeten das Europäische Parlament und der Rat nach fast 10 Jahren kontroverser Diskussionen mit großer Mehrheit die Richtlinie 98/44/EG über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen. Die Richtlinie floss schnell in das Europäische Patentübereinkommen ein – nahezu eins-zu-eins. So erteilt das Europäische Patentamt auf DNA-Sequenzen Patente mit absolutem Stoffschutz.

### Eins-zu-eins-Umsetzung

Im Jahr 2003 gab die deutsche Regierung endlich ihren Entwurf für die Umsetzung der Richtlinie heraus und schlug zunächst eine wörtliche Eins-zu-eins-Umsetzung der Richtlinie vor. In der 146. Sitzung des Deutschen Bundestages, am 3. Dezember 2004 – sprichwörtlich in letzter Sekunde – entschieden sich die Parlamentarier aber, basierend auf einer Entscheidung des Rechtsausschusses des Bundestages, doch noch gegen eine Eins-zu-eins-Umsetzung der Richtlinie durch Einfügung eines Absatzes (4) in § 1a des PatG, der den Schutzzumfang be-

grenzt, den Patente auf bestimmte biotechnologische Erfindungen gewähren (zweckgebundener Stoffschutz): „Ist Gegenstand der Erfindung eine Sequenz oder Teilsequenz eines Gens, deren Aufbau mit dem Aufbau einer natürlichen Sequenz oder Teilsequenz eines menschlichen Gens übereinstimmt, so ist deren Verwendung, für die die gewerbliche Anwendbarkeit nach Absatz 3 konkret beschrieben ist, in den Patentanspruch aufzunehmen.“ (§ 1a(4) PatG).

### Zweckgebundener Stoffschutz

Das Europäische Patentamt kennt in diesem Bereich den oben zitierten „zweckgebundenen Stoffschutz“ nicht, auch hat es eine reichhaltige Rechtsprechung zur Patentierung von Biomarkern entwickelt, was dem Anmelder zugute kommt. Sequenzen müssen neu sein. Im Relaxin-Fall (T 272/95) argumentierten die Einsprechenden beim EPA, der Gegenstand des angefochtenen Patents (das menschliche Gen für Relaxin) sei nicht neu, da das für Relaxin-codierende Gen seit jeher im weiblichen Körper vorhanden sei (was es übrigens natürlich beim Mann auch ist); der Patentinhaber habe es lediglich auf herkömmlichem Weg isoliert. Die Kammer sah das anders. Die Rechtsprechung erkennt die Neuheit von cDNAs unter Umständen selbst dann an, wenn die genomische DNA-Sequenz („das Gen“) bekannt ist. Ist eine Sequenz bekannt, bedingt bereits der Austausch einer Base die Neuheit einer anderen, zweiten Sequenz.

Beim Europäischen Patentamt hat sich für die Prüfung der erfinderischen Tätigkeit, eine weitere Voraussetzung für eine patentfähige Erfindung, ein auf zwei verschiedenen Fragen beruhender Test herauskristallisiert, der „could/would“-Test und der „reasonable expectation of success“-Test. Demzufolge ist es für die Verneinung der erfinderischen Tätigkeit nicht ausreichend, dass ein Fachmann zwei Dokumente aus dem Stand der Technik hätte kombinieren können

(„could“). Vielmehr ist es auch erforderlich, dass der Fachmann diese beiden Dokumente kombiniert hätte („would“) (T 2/83). In der späteren Entscheidung T 60/89, „Fusionsproteine/HARVARD“ wurde dann in Anlehnung an amerikanische Rechtsprechung („In re O’Farrell“), der Test „obvious to try with a reasonable expectation of success“ entwickelt. Dieser ist mit den beiden Fragen verbunden, ob es für den Fachmann naheliegend gewesen wäre, zwei Dokumente aus dem Stand der Technik zu kombinieren, um zu der beanspruchten Erfindung zu gelangen und darüber hinaus, ob der Fachmann für ein solches Vorhaben auch eine ausreichende Aussicht auf Erfolg gehabt hätte.

### Neues Patent, neue Indikationen

Ist für einen Biomarker keine Neuheit gegeben, ist der Stoff also bekannt, kann unter Umständen dessen Verwendung beziehungsweise ein Verfahren beansprucht werden. Die Neuheit und erfinderische Tätigkeit eines solchen Patentanspruchs bedingt dann eben nicht der verwendete Stoff, sondern vielmehr die beanspruchte Verwendung. Beansprucht man die Verwendung einer bestimmten Nukleinsäure oder eines Proteins zur Diagnose von Krebs, so muss die Nacharbeitbarkeit der Erfindung zum Zeitpunkt der Patentanmeldung gegeben sein. Dies ist ganz grundsätzlich bei jeder Erfindung der Fall, führt jedoch bei Biomarkern häufig zu Beanstandungen des Patentamtes mit der Begründung, es seien zu wenige Daten in der Patentanmeldung, die die beanspruchte Verwendung untermauern würden. „Early detection biomarkers“, Marker zur Früherkennung (onset and progression), „diagnostic biomarkers“, Marker, die Auskunft über das Vorhandensein einer Erkrankung geben, „prognostic biomarkers“, Marker, die helfen, Überlebensraten zu bestimmen, „predictive biomarkers“, Marker, die helfen zu bestimmen, ob ein Medikament wirkt, und zum Beispiel „efficacy biomarkers“, die den Nutzen einer Behandlung wiedergeben sollen, werden in aller Regel ohne entsprechende Daten nicht patentfähig sein, falls ein Verfahren oder deren Verwendung beansprucht wird.

Die mit der „companion diagnostics“ gewonnenen Erkenntnisse in der Klinik führen bisweilen zu neuen medizinischen Indikationen (siehe Abbildung) beispielsweise durch das Vorhandensein eines bestimmten Rezeptortyps – so birgt die Kombination aus Biomarker und Wirkstoff Chancen, eine neue Indikation für einen bekannten Wirkstoff zu schützen. (Artikel in Teilen nach Kilger/Jaenichen GRUR 2005)