



**TRIBUNALE DI MILANO**

**Sezione specializzata in materia di impresa**

**Sezione A**

Il Tribunale in composizione collegiale, nella persona dei seguenti magistrati:

dott. Claudio Marangoni presidente rel.

dott.ssa Anna Bellesi giudice

dott.ssa Alima Zana giudice

ha pronunciato la seguente

ordinanza

nel procedimento *ex art. 669 terdecies* c.p.c. iscritto al N. 45209/2017 R.G. promosso da:

**ELI LILLY & Co.**

**ELI LILLY ITALIA s.p.a.**

**reclamanti**

contro:

**FRESENIUS ONCOLOGY PLC**

**FRESENIUS KABI ITALIA s.r.l.**

**reclamate**

in relazione all'ordinanza cautelare emessa in data 10.9.2017.

\*\*\*\*\*

1. Con l'ordinanza depositata in data 10.9.2017 oggetto del presente reclamo il giudice della prima fase cautelare aveva accolto le domande di accertamento negativo di contraffazione avanzate da FRESENIUS ONCOLOGY PLC e da FRESENIUS KABI



ITALIA s.r.l., affermando all'esito delle indagini peritali svolte in tale sede che la commercializzazione del farmaco antitumorale *Pemetrexed Fresenius Kabi* 100 mg e *Pemetrexed Fresenius Kabi* 500 mg polvere per concentrato per soluzione non costituiva contraffazione della porzione italiana del brevetto EP 1313508 di titolarità di ELI LILLY & Co. e respingendo dunque la domanda riconvenzionale cautelare svolta da ELI LILLY & Co. e dall'interveniente ELI LILLY ITALIA s.p.a. di inibitoria all'ulteriore produzione e commercializzazione di tali farmaci in quanto da ritenersi in contraffazione della privativa citata.

In estrema sintesi il primo giudice ha rilevato che il tenore letterale delle rivendicazioni 1 e 12 – rispettivamente di uso e di prodotto – dimostrava che il brevetto rivendicava uno specifico composto chimico, ossia il sale *disodio* dell'antifolato *pemetrexed* (*pemetrexed disodio*), così come confermato anche dall'esame della descrizione (in particolare il par. 22, ove si precisava che "l'antifolato o il farmaco antifolato per l'uso nella presente invenzione" era esclusivamente "*pemetrexed disodio, altresì (ALIMTA) come prodotto da ELI LILLY*"), per cui doveva escludersi la dedotta contraffazione con il prodotto delle ricorrenti, comprendente invece un componente diverso e cioè il *pemetrexed diacido*.

A conferma di tale valutazione il primo giudice ha richiamato anche la *file history* relativa alla procedura di esame del brevetto EP 1313508, e cioè la progressiva limitazione eseguita dalla titolare del brevetto dinanzi alle osservazioni dell'esaminatore dell'originario testo della domanda, che rivendicava inizialmente l'intera classe degli antifolati, poi ridotta al solo antifolato *pemetrexed* e quindi ulteriormente limitata nella versione finale al solo *pemetrexed disodio*.

Tale ricostruzione dell'ambito di tutela proprio del brevetto EP 1313508 escludeva – secondo l'ordinanza impugnata – anche l'ipotesi di contraffazione per equivalenti, posto che essa non poteva essere utilmente richiamata laddove l'ambito di privativa di un



brevetto era stato oggetto di volontaria limitazione in sede di concessione del titolo o nel corso di un giudizio sulla sua validità ai sensi dell'art. 79 c.p.i., dovendosi escludere dunque che l'ambito di protezione del titolo possa essere esteso ad ipotesi che sono state espressamente escluse attraverso la limitazione.

A nulla rileverebbe il fatto che dette limitazioni siano state eseguite al fine di superare obiezioni dell'esaminatore di carattere formale, posto che ai fini della ricostruzione oggettiva della portata del brevetto la condotta del titolare di esso rileverebbe a prescindere dalle ragioni che abbiano determinato la scelta di procedere alla riformulazione e limitazione del brevetto stesso. Non sarebbe consentito al titolare del brevetto rivendicare, attraverso il principio di equivalenza, un ambito di tutela del brevetto più esteso che risulti in contrasto con la limitazione eseguita.

In ogni caso il primo giudice ha richiamato gli esiti della consulenza tecnica d'ufficio eseguita in tale procedimento, che ha attestato che l'oggetto del brevetto non era stato indebitamente replicato da parte delle concorrenti, posto che il farmaco di Fresenius, pur avendo la medesima azione terapeutica del farmaco *Alimta* di Ely Lilly – ed essendo dunque il generico di tale farmaco – non costituirebbe ovvia sostituzione tecnica equivalente. In effetti – secondo l'ordinanza oggetto del reclamo - il *pemetrexed diacido* in associazione con *trometamina* costituirebbe il superamento di un pregiudizio tecnico intrinseco in EP 1313508 – secondo il quale solo l'associazione tra *pemetrexed disodio* e vitamina B12 consentirebbe la riduzione degli effetti collaterali negativi del trattamento antitumorale – mentre il tecnico del ramo avrebbe dovuto adottare numerose modifiche (sostituire un sale sodico con un acido libero, individuare come base idonea la *trometamina* per garantire analoga stabilità, ricostituire e diluire con soluzione glucosata al posto di una soluzione salina) che comportavano troppe variabili per poterne inferire l'ovvietà.



Ha escluso il primo giudice anche la contestazione relativa all'ipotesi di contraffazione indiretta – dedotta in relazione al fatto che il *Pemetrexed Fresenius Kabi* fornirebbe un elemento indispensabile per l'invenzione, e cioè gli anioni di *pemetrexed* – in quanto l'invenzione si caratterizzerebbe per l'uso di *pemetrexed disodio*, principio attivo diverso dal *pemetrexed diacido*, mentre la soluzione glucosata di diluizione sarebbe diversa da quella salina e non ad essa equivalente.

2. FRESENIUS ONCOLOGY PLC e FRESENIUS KABI ITALIA s.r.l. hanno presentato reclamo avverso tale ordinanza.

Hanno in primo luogo identificato il problema tecnico risolto da EP 1313508 nella prevenzione degli effetti tossici derivanti dall'uso dell'antifolato *pemetrexed* senza tuttavia influenzarne sfavorevolmente l'efficacia terapeutica, problema risolto mediante la somministrazione al paziente insieme al *pemetrexed* di un agente di abbassamento dell'acido metilmalonico come la vitamina B12.

Ai fini dell'invenzione in esame – secondo le parti reclamanti – la forma di partenza del principio attivo *pemetrexed* sarebbe del tutto irrilevante, in quanto esso può essere prodotto in diverse forme farmaceuticamente accettabili (*disodio*, *diacido* e *trometamina*, *dipotassio*) in quanto tutte idonee a consentire il rilascio degli anioni di *pemetrexed* che costituiscono la parte attiva di esso. L'attenuazione degli effetti tossici dell'anione di *pemetrexed* non è in alcun modo associata alla forma del principio attivo – bensì all'associazione in terapia con la vitamina B12 – poiché i controioni (cationi del sale nel *pemetrexed disodio*, protoni dell'idrogeno nel *pemetrexed diacido*) in effetti non svolgono alcuna funzione attiva in relazione al problema tecnico affrontato dal brevetto.

Premessa la rilevanza delle decisioni che sul piano internazionale sono intervenute sulla medesima vicenda – e in particolare quella della Corte Suprema del Regno Unito del 7 luglio 2017 – le reclamanti hanno in particolare rilevato l'erroneità delle conclusioni del



primo giudice che ha ritenuto che le modifiche apportate dalla titolare del brevetto durante la fase di esame dinanzi all'EPO escluderebbero l'applicazione del principio dell'equivalenza, tenuto conto che le ragioni di tali modifiche non erano conseguenti a contestazioni da parte dell'esaminatore fondate su presunti difetti di novità ed altezza inventiva del trovato.

Secondo le reclamanti la definizione in maniera precisa dell'oggetto dell'invenzione non costituisce motivo per escludere l'applicabilità del principio di equivalenza. La ricostruzione dell'intero contesto della descrizione, la mancanza di alcuna selezione tra diversi sali di *pemetrexed*, l'assenza di alcun effettivo pregiudizio tecnico rispetto all'utilizzo di sali diversi nonché in particolare l'errata valutazione riguardo la non ovvietà della sostituzione del sale convergevano nel sostenere la necessità di una riforma dell'ordinanza impugnata.

Hanno altresì contestato l'affermata insussistenza della contraffazione indiretta *ex art. 66*, comma 2-*bis* c.p.i.

La parte reclamata ELI LILLY & Co. e l'interveniente ELI LILLY ITALIA s.p.a. hanno sostenuto la fondatezza del provvedimento impugnato, sostenendone le argomentazioni e concludendo per la conferma del medesimo.

Nel corso del presente procedimento il Tribunale ha ritenuto di dare corso al rinnovo della consulenza tecnica d'ufficio, nominando a tal fine un Collegio peritale di tre consulenti esperti. Il quesito ad essi affidato, oltre all'individuazione dell'ambito di effettiva protezione assegnabile al brevetto EP 1313508 anche alla luce degli elementi desumibili dalla "*file history*" relativa al procedimento di concessione del brevetto in questione ed all'interferenza – diretta, indiretta o per equivalenti – del prodotto Fresenius con le rivendicazioni del brevetto in esame, ha richiesto specifici approfondimenti quanto al rapporto tra gli antifolati e i rispettivi sali usati/rivendicati dalle parti in causa (*pemetrexed*



*diacido e trometamina*, da un lato, e *pemetrexed disodio* dall'altro) in relazione agli effetti terapeutici della combinazione oggetto del brevetto, all'influenza della sostituzione del *pemetrexed disodio* con *pemetrexed diacido* e *trometamina* rispetto al problema tecnico ed alla soluzione di esso descritti nel brevetto in esame in EP 1313508. E' stato altresì chiesto al Collegio peritale di verificare se tale sostituzione potesse ritenersi evidente al tecnico del settore o abbia invece comportato la necessità di studi e sperimentazioni esorbitanti dalla mera *routine*, previa verifica dell'esistenza di eventuali pregiudizi tecnici superati da tale sostituzione.

2. Occorre in via preliminare affrontare le richieste svolte da ultimo dalle reclamate FRESENIUS ONCOLOGY PLC e FRESENIUS KABI ITALIA s.r.l. che hanno avanzato l'istanza di introdurre nel contraddittorio tra le parti la questione relativa alla nullità del brevetto EP 1313508, sulla base del fatto che in data 17 luglio 2018 è stata resa dalla Corte Federale dei Brevetti tedesca (*Bundespatentgericht*) una decisione che ha revocato la porzione tedesca del brevetto EP 1 313 508 per carenza di attività inventiva su azione instaurata da parti diverse da quelle del presente procedimento. Di tale decisione allo stato risulterebbe noto il solo dispositivo, non essendo ancora state pubblicate le relative motivazioni.

Le controparti hanno contestato l'ammissibilità di tale istanza.

Ritiene il Tribunale che in effetti essa non possa essere accolta.

Va invero rilevato che le stesse parti istanti nel loro ricorso cautelare introduttivo del presente procedimento dinanzi al primo giudice avevano espressamente delimitato l'oggetto del loro ricorso e dunque degli accertamenti conseguenti alla sola questione relativa alla contraffazione del loro farmaco rispetto ad EP 1313508, pur allegando anche l'esistenza di motivi rilevanti – ma non specificati in tale sede – che avrebbero determinato la nullità del brevetto in questione ma che sarebbero stati sviluppati in una ulteriore causa



di merito (v. pag. 11 del ricorso introduttivo della prima fase cautelare: *“Pertanto, al fine di giungere il più rapidamente possibile alla concessione del provvedimento richiesto e dunque a una situazione che consenta il lancio in Italia del Prodotto senza il timore di iniziative giudiziali da parte della resistente, si riserva all’eventuale causa di merito ogni contestazione relativa all’assenza dei requisiti per la validità brevettabilità di EP’508 (che pure difetta quantomeno di passo inventivo)”*).

Pare evidente al Tribunale che l’istanza delle parti reclamate confligga con l’esplicita esclusione dal contraddittorio cautelare - anche in via di mera eccezione - della questione relativa alla validità di EP 1313508 da esse chiaramente formulata e che la natura devolutiva dell’intera controversia che è propria del procedimento di reclamo non possa ricomprendere anche profili volontariamente esclusi dalla parte ricorrente dal contraddittorio e dunque mai esaminati nel corso del procedimento di primo grado cautelare.

Pertanto deve sottolinearsi anche la mancata esplicitazione dei motivi dai quali desumere tale presunta nullità, mancanza che permane tuttora – e che sembrerebbe affidata alla futura conoscenza delle motivazioni della Corte federale tedesca – e che evidentemente di per sé costituirebbe motivo impeditivo per ogni considerazione ed indagine in proposito da parte del Tribunale, tenuto conto del chiaro tenore del comma 1 dell’art. 121 c.p.i.

In sede cautelare il Tribunale non potrebbe autonomamente svolgere accertamenti sulla validità non contestata di un titolo brevettuale ritualmente rilasciato in assenza di specifici rilievi della controparte – e di documenti a tale fine pertinenti – posto che altrimenti ogni indagine avrebbe natura meramente esplorativa e sostitutiva di oneri incombenti sulle parti.

Diversa questione è quella invece dell’accertamento dell’ampiezza di tutela del titolo brevettuale – non contestato quanto alla sua validità – che appare invece preliminarmente necessario al fine di verificare la dedotta contraffazione. Tale indagine è stata infatti



oggetto nel procedimento sia di primo grado che dinanzi a questo Collegio di specifici quesiti affidati ai consulenti tecnici d'ufficio nominati.

3. Questione ampiamente dibattuta nella presente controversia – ancorchè nell'ordinanza impugnata non fosse stata affrontata quale unico elemento a sostegno della tesi della non interferenza del farmaco antitumorale *Pemetrexed Fresenius Kabi* con il brevetto EP 1313508 – è stata quella relativa alla rilevanza che può essere attribuita dal giudice alla *file history* (o *prosecution history*) del procedimento svoltosi dinanzi all'esaminatore EPO quanto alla volontà del titolare della domanda di brevetto di procedere alla limitazione della domanda originaria sulla base dei rilievi in tal sede formulati dallo stesso esaminatore e, conseguentemente, alla rilevanza che a tali condotte del depositario del brevetto può essere attribuita nella successiva valutazione in sede giudiziale dell'applicabilità dell'equivalenza al fine di determinare l'effettivo ambito di protezione del trovato ai sensi dell'art. 52, comma 3 *bis* c.p.i.

Ritiene il Tribunale in via generale che il giudice non possa che affidarsi in relazione all'accertamento dell'ambito effettivo di tutela di un brevetto ai criteri specificamente dettati dalla legge, e in particolare dal comma 2 dell'art. 52 c.p.i. che afferma che i limiti della protezione sono determinati in via principale dal tenore delle rivendicazioni, mentre la descrizione ed i disegni possono servire per interpretarle. Il comma 3 della stessa disposizione fornisce un ulteriore criterio che deve guidare l'analisi di un brevetto, stabilendo che in tale attività interpretativa devono essere garantiti nel contempo un'equa protezione per il titolare del brevetto ed una ragionevole sicurezza giuridica ai terzi.

Tale ultima specificazione, come è ben noto alle parti, trova letterale fondamento nel Protocollo interpretativo dell'art. 69 CBE, che definisce in tal modo una posizione di equilibrio cui l'interprete deve attenersi, evitando da un lato che la portata della protezione conferita dal brevetto europeo sia determinata sulla base del senso stretto e letterale del





testo delle rivendicazioni e della considerazione della descrizione e dei disegni al solo fine di dissipare ambiguità eventualmente contenute nelle rivendicazioni, e dall'altro che le rivendicazioni siano considerate esclusivamente quale linea direttiva estendendo la protezione anche a ciò che, a parere di un esperto che abbia esaminato la descrizione e i disegni, il titolare del brevetto ha inteso proteggere.

Non pare dunque potersi dubitare che alle rivendicazioni, unitamente alla descrizione ed ai disegni, è affidato dal legislatore il compito di dare conto della volontà del titolare del brevetto ed è su tali elementi che il giudice deve portare avanti la sua indagine.

Il ruolo della *file history* in tale contesto – ove essa non è in alcun modo formalmente ricompresa tra le fonti di conoscenza del giudice e che dunque non necessariamente deve essere conosciuta ed esaminata dal terzo e dall'esperto del ramo – non può che risultare del tutto secondario ed ancillare, suscettibile al più di fornire elementi meramente indiziari circa la volontà del titolare del brevetto di escludere o meno dalla protezione di esso determinate soluzioni, esclusione che tuttavia dovrebbe trovare primaria ed effettiva espressione nel testo brevettuale, unico documento nel quale i terzi possono e debbono trovare i limiti dell'esclusiva riconosciuta al titolare del brevetto.

Se dunque sarebbe paradossale ritenere che il giudice – chiamato a verificare in piena autonomia la rispondenza ai presupposti stabiliti dalla legge per la brevettabilità di un trovato per il quale è stato rilasciato un titolo amministrativo, sindacandone la validità – possa ritenersi vincolato nel suo giudizio alle vicende intercorse nel corso del procedimento di esame nell'interlocuzione tra esaminatore EPO e depositario della domanda di brevetto, le dichiarazioni e le iniziative assunte dal titolare della domanda in tale sede possono essere eventualmente esaminate al fine di acquisire elementi di conferma della volontà già desumibile dal testo brevettuale rilasciato ed interpretativi delle ragioni che hanno portato alla definizione delle rivendicazioni nella loro forma come fissata nel testo concesso,



contribuendo in tali limiti alla determinazione dell'ambito di protezione del brevetto e pertanto anche in relazione all'estensione della stessa ad equivalenti (v. in tal senso Tribunale Milano 5.4.2011).

L'ausilio sul piano interpretativo che l'esame della *file history* del brevetto può fornire al giudice appare peraltro sostanzialmente delimitato al profilo della novità e/o dell'altezza inventiva e cioè in particolare alle obiezioni al testo originario formulate dall'esaminatore EPO in relazione alla *prior art* pertinente all'oggetto del trovato. In effetti esclusivamente sotto tale profilo sembra possibile che il percorso modificativo svolto in sede di esame della domanda di brevetto possa influire nei limiti indicati sulla valutazione propria del giudice rispetto all'effettiva estensione della protezione brevettuale – e dunque rispetto alla possibilità o meno di estendere detta portata agli equivalenti – non sottovalutando anche il fatto che tale percorso potrebbe anche ritenersi in qualche modo viziato da rilievi di carenza di novità/altezza inventiva non fondati o comunque discutibili che potrebbero aver in qualche modo impropriamente indotto il titolare della domanda di brevetto a modificarne il testo.

Vi è dunque la necessità che di tali elementi sia fatta analisi prudente, al fine di acquisire elementi rafforzativi e confermativi di una specifica volontà limitatrice di cui gli effettivi e primari riscontri devono essere comunque rilevati nell'esame del testo brevettuale.

Ove il titolare della domanda di brevetto a fronte di rilievi dell'esaminatore fondati sull'esistenza di una *prior art* che avrebbe investito parte delle soluzioni comprese nell'originario testo abbia sottoposto una versione modificata delle rivendicazioni, il giudice potrà anche prendere atto delle ragioni che hanno portato il richiedente a limitare l'ambito di protezione già stabilito nella domanda ma dovrà comunque esaminare se le soluzioni escluse dalla limitazione fossero o meno effettivamente ovvie e non proteggibili dal brevetto: in caso positivo la condotta tenuta nel corso della fase di esame sarà



confermativa della volontà limitatrice del titolare del brevetto – che dunque non potrà recuperare le soluzioni ovvie già escluse – mentre nel caso negativo la valutazione sulla portata del brevetto potrà comprendere anche le soluzioni equivalenti.

Ma pare al Tribunale che tali considerazioni non possano estendersi oltre le osservazioni che l'esaminatore EPO abbia svolto in relazione alle caratteristiche di novità/altezza inventiva del trovato.

Nel caso di specie la ricostruzione della fase di esame di EP 1313508 eseguita dal Collegio peritale ha confermato che la prima proposta di limitazione presentata da ELI LILLY & Co in tale sede era stata oggetto del rilievo che il composto *pemetrexed* – che aveva sostituito il più ampio termine di antifolati utilizzato nel testo iniziale della riv. 1 – prestava il fianco ad un'obiezione *ex art.* 123, comma 2, EPC in quanto l'oggetto della nuova riv. 1 – riferito all'uso di *pemetrexed* - non trovava supporto nella domanda di brevetto come depositata. Secondo l'esaminatore EPO il *pemetrexed* doveva ritenersi un composto distinto (CAS Registry number 137281-23-3) dal "*pemetrexed disodio*" (CAS Registry number 150399-23-8) illustrato nell'originaria descrizione ed oggetto della riv. 10, sicchè la modifica proposta si sarebbe estesa al di là del contenuto della domanda come depositata.

Tale rilievo non comportava in effetti alcuna contestazione attinente alla presenza dei presupposti di novità/altezza inventiva del trovato – ma casomai di novità rispetto alla formulazione originaria della domanda - e si limitava a segnalare che la concreta formulazione delle rivendicazioni originarie non consentiva la protezione del composto *pemetrexed* in sé considerato, tenuto conto che l'unica menzione di tale composto rinvenibile nel testo si riferiva alla specifica forma farmaceutica del *pemetrexed disodio* corrispondente al farmaco *Alimta* che era stato oggetto delle sperimentazioni di ELI LILLY & Co.



Deve convenirsi che in tal caso – a differenza delle limitazioni conseguenti ad obiezioni fondate sulla *prior art* – la limitazione eseguita per ovviare alla contestazione di *adder matter* non può esercitare effettiva influenza rispetto al tema dell'applicazione della teoria degli equivalenti, posto che tale contestazione si incentra su profili formali attinenti alla formulazione letterale del testo delle rivendicazioni oggetto di modifiche rispetto alla forma originaria della domanda di brevetto. Le valutazioni invece proprie della equivalenza di soluzioni si sviluppano su elementi che non sono né descritti né rivendicati dal brevetto e si pongono pertanto su di un piano del tutto disomogeneo rispetto alla questione relativa alla permanenza della limitazione nell'ambito del contenuto della domanda originaria.

Le valutazioni pertinenti alla questione dell'*adder matter* si sviluppano infatti esclusivamente sul piano della formulazione letterale delle rivendicazioni e quindi non potrebbero ammettere soluzioni equivalenti eventualmente inserite nella limitazione ma non comprese nella descrizione o nelle rivendicazioni originarie. Ogni valutazione in ordine all'effettiva estensione della protezione del brevetto anche in relazione ai possibili equivalenti non può essere oggetto del vaglio preventivo dell'esaminatore ma attiene alle prerogative del giudice in relazione al titolo come concesso.

Ritiene pertanto il Tribunale nel caso di specie di escludere che la modifica apportata dal depositante e recepita nel testo concesso possa essere in sé considerata come limitativa di ogni possibilità di interpretare la portata della tutela derivante dal brevetto rispetto a composti equivalenti al *pemetrexed disodio*.

Pertanto dalla lettura della *file history* potrebbero invece dedursi elementi indiziari nel senso opposto alla volontà di limitare alla sola forma farmaceutica *pemetrexed disodio* la tutela brevettuale (v. risposta di ELI LILLY & Co. all'esaminatore EPO dell'8.3.2006 – doc. 40 reclamante – in cui essa chiariva che le modifiche erano state apportate al fine di richiamare



la forma di realizzazione “preferita” e cioè l’uso di *pemetrexed disodio* come il farmaco antifolato *Alimta* da essa prodotto).

4. D’altra parte anche la lettura delle rivendicazioni e della descrizione di EP 1313508 a parere del Tribunale non offre in realtà elementi significativi per l’esperto del ramo che possano manifestare la volontà della titolare di escludere dal perimetro protettivo del brevetto anche equivalenti del *pemetrexed disodio*.

E’ documentale che EP 1313508 rivendichi l’uso di *pemetrexed disodio* nella produzione di un farmaco per l’uso in una terapia in combinazione per inibire la crescita tumorale in mammiferi in cui detto farmaco deve essere somministrato in combinazione con vitamina B12 o un suo derivato farmaceutico (così la riv. 1), ma a tale menzione – così come confermato dal Collegio peritale – non appare possibile attribuire anche un automatico significato negativo volto ad escludere che qualsiasi altro sale del *pemetrexed* non sarebbe stato utilizzabile per conseguire l’effetto tecnico dell’invenzione.

Di tale espressa esclusione non vi è traccia alcuna, tenuto conto che l’invenzione non riguarda la selezione di un sale di *pemetrexed* ma la riduzione degli effetti tossici della parte attiva di tale principio attivo, e cioè l’anione.

Come confermato dal Collegio peritale, alla data di deposito di EP 1313508 era noto all’esperto del settore che la parte attiva del principio *pemetrexed* - in grado cioè di penetrare all’interno delle cellule ed esplicare la propria azione inibitoria, ma anche tossica - è l’anione, una parte di molecola che può essere ottenuta da una molteplicità di forme farmaceutiche diverse del *pemetrexed*.

Ai fini dell’effetto proprio dell’invenzione l’esperto del ramo ben sapeva altresì che il contrione non assumeva alcuna rilevanza, posto che la forma acida non dissociata del *pemetrexed* non è in grado di penetrare nelle cellule ma solo l’anione, sfruttando appunto il



legame con trasportatori anionici, per cui per l'uso in terapia il *pemetrexed* deve essere somministrato in una forma dissociata con l'anione in forma libera.

Lo stesso esperto del settore non avrebbe dunque attribuito un significato particolare al fatto che l'antifolato *pemetrexed* fosse in forma di sale *disodio*, poiché lo avrebbe inteso come un elemento chiaramente non essenziale dell'invenzione, diretta a dare soluzione ad un problema clinico di tossicità conseguita associando la vitamina B12 alla parte attiva (e tossica) del *pemetrexed disodio*, e cioè l'anione.

In sostanza l'esperto dalle rivendicazioni di EP 1313508 avrebbe senza esitazioni inteso nell'ambito dell'invenzione di EP 1313508 che il sodio era presente solo in quanto uno dei possibili controioni che devono essere presenti nella forma solida del farmaco per la sua distribuzione.

Eccessiva rilevanza pare dunque essere stata attribuita nella relazione del CTU della fase di primo grado al riferimento al "*pemetrexed disodio*" presente nel par. 22 della descrizione di EP 1313508, che invece – secondo il Collegio peritale – avrebbe dovuto essere considerato alla luce della definizione funzionale di "*antifolato*" o "*farmaco antifolato*" contenuta nello stesso paragrafo in relazione alla capacità di inibire almeno un enzima chiave del *folato*, posseduta solo ed esclusivamente dalla porzione attiva dell'*antifolato*, indipendente dalla forma di partenza, e cioè dall'anione.

L'anione si libera solo al momento della ricostituzione/diluizione del *pemetrexed* solido - qualunque sia la sua specifica forma farmaceutica - insieme ai propri controioni (di qualunque natura essi siano, sodio, idrogeno, ecc.), i quali non intervengono in alcun modo nel meccanismo biologico: tale anione è un composto chimico che esiste come entità a sé stante nella soluzione costituita/diluita somministrata al paziente nell'ambito della terapia di combinazione rivendicata.



Ha dunque concluso il Collegio peritale che nella definizione del termine “antifolato” in base alla sua funzione antineoplastica, il par. 22 della descrizione non può che veicolare all’esperto l’informazione che tale termine deve intendersi riferito all’anione e non alla specifica forma del sale utilizzata e che pertanto il fatto che nei paragrafi iniziali della descrizione di EP 1313508 sia menzionata la categoria generale degli “*antifolati*” e che le rivendicazioni attengano al “*pemetrexed disodio*” non precluda l’applicazione dell’equivalenza a forme farmaceutiche diverse di *pemetrexed*.

D’altra parte in nessuna parte della descrizione risultano affermazioni escludenti l’uso di forme farmaceutiche di *pemetrexed* diverse o l’affermazione che solo il *pemetrexed disodio* sia stato il frutto di una selezione utile al raggiungimento dell’effetto antitossico desiderato, effetto peraltro – come si è detto – indipendente dalla forma farmaceutica del *pemetrexed* utilizzata.

Il riferimento al principio attivo (*pemetrexed*), al suo sale (*disodio*) e al nome commerciale (*Alimta*) del farmaco deriverebbe dunque dal fatto che tale era la forma del principio attivo usata da ELI LILLY & Co. durante la sperimentazione che ha portato all’invenzione in questione.

5. Non pare inutile richiamare anche i rilievi critici sollevati dal Collegio peritale riguardo la stessa contestazione *ex art.* 132, comma 2 EPC svolta dall’esaminatore EPO avverso la prima proposta di limitazione avanzata da ELI LILLY & Co. che aveva sostanzialmente sostituito il termine *antifolato* con il *pemetrexed*.

Ha osservato il Collegio a tale proposito come nel contesto tecnico dell’invenzione oggetto di EP 1313508 “*pemetrexed*” e “*pemetrexed disodio*” non potessero essere considerati due principi attivi diversi, poichè in entrambi i casi l’anione di *pemetrexed* era l’effettiva parte attiva in grado di penetrare all’interno delle cellule ove esplicare la propria azione inibitoria e, al tempo stesso, tossica; come i numeri di CAS differenti citati dall’esaminatore non



rivestano un ruolo sostanziale nell'identificare qual è la effettiva soluzione al problema clinico alla base di EP 1313508, al di là del tenore letterale delle rivendicazioni, posto che – come desunto dai richiami al sito [www.cas.org](http://www.cas.org) - un numero di CAS non ha alcun significato chimico e che le diverse forme farmaceutiche dello stesso principio attivo avranno numeri di CAS differenti tra loro.

Il fatto che “*pemetrexed*” e “*pemetrexed disodio*” abbiano diversi numeri di CAS non significa pertanto, secondo il Collegio peritale, che si tratti di antifolati differenti o di sostanze con proprietà chimiche o farmaceutiche diverse, ma solo che tali sostanze hanno due strutture molecolari diverse, tanto che – come desumibile dal sito [www.chemicalbook.com](http://www.chemicalbook.com) - i termini “*pemetrexed*”, “*pemetrexed disodio*”, “*pemetrexed diacido*”, “*pemetrexed disodio (Alimta)*”, “*Alimta*” e il nome chimico “N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-glutamic acid disodium salt” sono comunemente indicati come sinonimi tra loro.

6. Il Collegio peritale ha dunque proceduto allo svolgimento del cd. *Triple Test* per verificare – esclusa l'interferenza letterale – l'interferenza per equivalenti tra il *Pemetrexed Fresenius* e il *pemetrexed disodio* di EP 1313508.

Ha rilevato che entrambi svolgono la stessa funzione terapeutica, rilevando che nel RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, allegato all'AIC) del prodotto delle reclamate si specifica che “*Pemetrexed è un agente antifolato antitumorale multi-target che esplica la sua azione interferendo sui processi metabolici fondamentali folato-dipendenti essenziali per la replicazione cellulare*” e che il *Pemetrexed Fresenius* è indicato per l'uso nel trattamento di specifiche forme tumorali, posto che la terapia di premedicazione in combinazione con vitamina B12 ed acido folico riduce la tossicità del trattamento e la gravità delle reazioni cutanee da esso indotte.





Dallo stesso Rapporto CHMP (Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano) relativo al *Pemetrexed Fresenius* si evince altresì che “*Lo scopo dello sviluppo farmaceutico era quello di sviluppare un prodotto finale generico del farmaco di riferimento, Alimta (Eli Lilly Nederland B.V). Il principio attivo del Pemetrexed Fresenius Kabi è il pemetrexed diacidico invece del pemetrexed disodico (Alimta). Poiché la frazione attiva nella soluzione per infusione rimane la stessa a prescindere dalla forma salina impiegata nella produzione, essa non ha alcuna rilevanza*”.

La somministrazione del *Pemetrexed Fresenius* nelle modalità descritte nel RCP - dopo ricostituzione in soluzione di glucosio al 5% e successiva diluizione di una polvere contenente anche mannitolo, acido cloridrico e trometamolo - porta necessariamente alla formazione della specie anionica avente come controione il trometamolo (o trometamina) invece del sodio.

Poiché la parte attiva è la stessa sia nel *pemetrexed diacido Fresenius* che nel *pemetrexed disodio* di ELI LILLY & Co. ed essendo tale specie attiva usata in combinazione con vitamina B12 ed acido folico il Collegio peritale ha concluso che il modo di operare del *Pemetrexed Fresenius* è lo stesso del *pemetrexed disodio* secondo l'uso medico definito in EP 1313508. Come riconosciuto nel Rapporto CHMP del *Pemetrexed Fresenius* la forma salina impiegata non ha alcuna rilevanza, posto che il *diacido* e il sale *disodio* agiscono nello stesso modo.

Il Collegio Peritale ha dunque concluso per la sussistenza di una interferenza per equivalenza diretta del *Pemetrexed Fresenius* con l'ambito di protezione del brevetto EP 1313508.

Ha rilevato che detto prodotto è il *pemetrexed diacido* formulato con eccipienti costituiti da mannitolo, acido cloridrico e trometamolo. La ricostituzione in soluzione di glucosio al 5% e successiva diluizione di tale formulato porta necessariamente alla formazione della specie



anionica avente come controione il *trometamolo* invece del sodio.

La riproduzione delle caratteristiche della riv. 1 di EP 1313508 e delle rivendicazioni dipendenti è evidenziato dall'insegnamento diretto di Fresenius ad usare il *pemetrexed* nella terapia combinata di esso con la vitamina B12 (riv. 1) e l'acido folico (riv. 3), terapia combinata indicata come obbligatoria nel RCP e che dunque – al di là del fatto che sia la vitamina B12 e l'acido folico non siano commercializzati unitamente al prodotto Fresenius – integra l'accertata interferenza.

7. Quanto in particolare alla sostituzione del *pemetrexed disodio* con il *pemetrexed diacido*, il Collegio peritale ne ha ritenuto l'ovvietà sulla base di diversi elementi.

Se è pacifico che l'attività di *screening* dei sali sia tecnica di *routine*, il fatto che essa abbia richiesto un'attività di intensa sperimentazione è da una parte non rilevante in quanto il profilo di stabilità richiamato da Fresenius è in realtà indispensabile per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale e non può di per sé fornire alcuna indicazione sulla complessità o le difficoltà affrontate durante lo sviluppo del medicinale. D'altra parte il *pemetrexed diacido* era un composto già noto alla data di deposito di EP 1313508 mentre la *trometammmina* svolge la medesima funzione di regolatore di pH in sostituzione del regolatore di pH utilizzato da ELI LILLY & Co. nel suo prodotto *Alimta* (idrossido di sodio), sostituzione alla portata della normale attività di un esperto del settore.

Esclusa altresì ogni rilevanza effettiva del problema di stabilità del composto – estraneo di per sé al problema tecnico proprio di EP 1313508 e comunque di indimostrato miglioramento nel prodotto Fresenius – il Collegio peritale ha altresì escluso l'esistenza di un pregiudizio tecnico in tesi superato dalla sostituzione del *pemetrexed disodio*.

Se appare ormai principio consolidato che tale pregiudizio debba essere manifestato da un'opinione ampiamente diffusa tra gli esperti del settore, nel caso di specie va rilevato che



la sua esistenza non potrebbe essere desunta dal fatto che la *trometamina* sarebbe molto meno utilizzata del sodio in principi attivi acidi da somministrarsi per via parenterale – posto che un ipotetico pregiudizio dovrebbe escluderne *tout court* l'utilizzazione – né dallo stesso testo di EP 1313508, che non menziona ostacoli di alcun tipo rispetto all'uso di altre forme di *pemetrexed*, il cui uso in forme diverse dal sale *disodio* era già stato descritto nella letteratura brevettuale (WO2010/030598).

Pertanto deve ritenersi che all'attività svolta dalle parti reclamate per sostituire il *pemetrexed disodio* con *pemetrexed diacido* e *trometamina* non sia attribuibile profili di rilievo inventivo, dovendosi considerare invece evidente e alla portata dell'esperto del ramo.

8. Ritiene il Tribunale che le valutazioni e le conclusioni raggiunte dal Collegio peritale possano essere interamente condivise, tenuto conto dell'ampiezza delle argomentazioni svolte, dell'ampio approfondimento e della considerazione di ulteriori elementi che nella prima sede di esame erano stati affrontati in maniera parziale e secondo parametri di giudizio non sempre condivisibili.

L'esame delle risposte che lo stesso Collegio peritale ha fornito alle osservazioni critiche svolte dalle parti reclamate appare esaustivo, osservazioni peraltro che di fatto si sono limitate a ribadire sostanzialmente le tesi già esposte e considerate dal Collegio peritale nella sua relazione provvisoria e rispetto alle quali pertanto non pare necessario svolgere ulteriori osservazioni.

9. Se dunque deve ritenersi sussistente il *fumus boni iuris* delle pretese svolte da ELI LILLY & Co. e dall'interveniente ELI LILLY ITALIA s.p.a., va altresì confermata la sussistenza del presupposto del *periculum in mora* che giustifica l'adozione dei provvedimenti cautelari richiesti.



Le reclamanti hanno infatti dato atto che dopo la definizione del procedimento di primo grado si è concluso il procedimento di negoziazione di prezzo e rimborso avviato da Fresenius con AIFA e il farmaco in contestazione è stato espressamente inserito nella c.d. "Classe di rimborsabilità H" che consente agli ospedali il diritto di chiedere e ottenere da AIFA il rimborso del prezzo del medicinale acquistato dal genericista, di fatto equiparando il farmaco generico, anche sotto il profilo della sua rimborsabilità, al farmaco originale coperto da brevetto.

Appare dunque necessario provvedere in via d'urgenza alla concessione dell'inibitoria cautelare al fine di preservare la privativa concessa per ciò che attiene alla sua presenza sul mercato in via esclusiva, potendo l'eventuale inizio o prosecuzione della commercializzazione del farmaco contestato influire negativamente anche rispetto alla posizione globale delle reclamanti sul mercato in relazione al pericolo di erosione delle quote raggiunte, pregiudizio conseguente sia per effetto diretto della commercializzazione del farmaco contraffatto sia per il possibile anticipato ingresso sul mercato di altri produttori del farmaco generico.

10. In riforma dell'ordinanza reclamata deve dunque procedersi al rigetto della domanda cautelare di accertamento negativo di contraffazione avanzata da FRESENIUS ONCOLOGY PLC e da FRESENIUS KABI ITALIA s.r.l. ed accolte per converso le istanze cautelari avanzate nei confronti delle predette da ELI LILLY & Co. e dall'interveniente ELI LILLY ITALIA s.p.a. di inibitoria alla produzione, commercializzazione e promozione del farmaco *Pemetrexed Fresenius* o comunque denominato, con ordine di ritiro del medesimo dal commercio (limitatamente alla rete distributiva del farmaco) e fissazione di penale nella misura specificata in dispositivo.

Non ritiene il Tribunale di dare corso anche all'ordine di pubblicazione del presente provvedimento, attesa la natura cautelare del medesimo, e all'ordine di esibizione, rispetto



al quale non risultano sviluppate le ragioni che dovrebbero imporre in sede di urgenza l'adozione anticipata di tale misura rispetto ad una eventuale causa di merito.

Quanto alle spese di entrambe le fasi cautelari – liquidabili in considerazione della potenziale stabilizzazione tra le parti del provvedimento senza instaurazione della causa di merito – condanna FRESENIUS ONCOLOGY PLC e da FRESENIUS KABI ITALIA s.r.l. al rimborso delle spese dei giudizi nella misura indicata in dispositivo, oltre alle spese di entrambe le consulenze tecniche d'ufficio espletate nella misura liquidata in corso di causa.

P.Q.M.

Il Tribunale, visto l'art. 669 *terdecies* c.p.c.:

1) in accoglimento del reclamo proposto da ELI LILLY & Co. e dall'interveniente ELI LILLY ITALIA s.p.a. avverso l'ordinanza del 10.9.2017:

- rigetta le istanze cautelari avanzate da FRESENIUS ONCOLOGY PLC e da FRESENIUS KABI ITALIA s.r.l.;

- accertata l'interferenza per equivalenti dei farmaci denominati *Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg* e *Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg* polvere per concentrato per soluzione con la frazione italiana del brevetto EP 1313508, inibisce a FRESENIUS ONCOLOGY PLC e da FRESENIUS KABI ITALIA s.r.l. la fabbricazione, l'offerta in commercio, l'uso, la promozione, l'importazione e l'esportazione, in qualsiasi forma effettuati, dei farmaci *Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg* e *Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg* polvere per concentrato per soluzione (o comunque denominati);

2) ordina a FRESENIUS ONCOLOGY PLC e da FRESENIUS KABI ITALIA s.r.l. il ritiro dal commercio (rete distributiva) di detti farmaci concedendo termine di sette giorni per l'esecuzione dalla comunicazione della presente ordinanza e fissa la penale di € 30.000,00 per ogni giorno di ritardo a decorrere da tale scadenza;

3) rigetta le ulteriori istanze cautelari avanzate da ELI LILLY & Co. e dall'interveniente



ELI LILLY ITALIA s.p.a.;

3) condanna altresì FRESENIUS ONCOLOGY PLC e da FRESENIUS KABI ITALIA s.r.l. in solido tra loro a rimborsare alle controparti le spese di lite di entrambe le fasi cautelari, che si liquidano in € 40.000,00 per compensi, oltre rimborso spese generali ed oneri di legge, cui devono aggiungersi le spese di entrambe le consulenze tecniche nella misura liquidata in corso di causa.

Così deciso in Milano, nella camera di consiglio del 20 settembre 2018.

Il Presidente est.

Claudio Marangoni

