

**N. R.G. 54470/2016**



**TRIBUNALE ORDINARIO di MILANO**

SEZIONE SPECIALIZZATA IN MATERIA D'IMPRESA – A –

Nel procedimento cautelare iscritto al n.r.g. **54470/2016** promosso da:

FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC,

FRESENIUS KABI ITALIA SRL,

in persona dei rispettivi legali rappresentanti, difese dagli avv.ti Luca Giove, Andrea Comelli e Viviana Carini, ed elettivamente domiciliate presso lo studio di quest'ultima in Milano, Corso di Porta Romana n. 100

**RICORRENTI/RESISTENTI IN VIA RICONVENZIONALE**

contro

ELI LILLY & COMPANY, in persona del legale rappresentante

**RESISTENTE/RICORRENTE IN VIA RICONVENZIONALE**

nonché

ELI LILLY ITALIA SPA, in persona del procuratore speciale, giusta procura notarile in atti,

**INTERVENUTA VOLONTARIA**

entrambe rappresentate e difese dagli avv.ti Giovanni Ghirardi e Riccardo Fruscalzo, ed elettivamente domiciliate presso lo studio dell'avv. Ghirardi, in Milano, Via Santa Maria alla Porta n. 2, rispettivamente in forza di procura speciale in atti

Il Giudice dott.ssa Silvia Giani,

a scioglimento della riserva assunta all'udienza del 6 settembre 2017,

ha pronunciato la seguente

**ORDINANZA**

**1.** Con ricorso depositato in data 11 ottobre 2016, le società Fresenius Kabi Oncology Plc (di seguito, FRESENIUS ONCOLOGY) e Fresenius Kabi Italia Srl (di seguito, FRESENIUS ITALIA) hanno promosso il presente procedimento cautelare nei confronti della società Eli Lilly & Company (di seguito, ELI LILLY CO), chiedendo



che fosse accertato che il farmaco antitumorale che essa intendeva porre in commercio - Pemetrexed Fresenius Kabi- non costituisse contraffazione della porzione italiana del brevetto EP1313508, di titolarità della resistente. In particolare, le ricorrenti hanno allegato che:

- entrambe le società appartenevano al Gruppo Fresenius Kabi, noto produttore farmaceutico attivo in molti paesi tra cui l'Italia; FRESENIUS ONCOLOGY si occupava dell'immissione in commercio dei farmaci sviluppati dalla consociata Fresenius Kabi Oncology Limited; FRESENIUS ITALIA distribuiva e commercializzava i prodotti in Italia.

- In data 21 maggio 2015, FRESENIUS ONCOLOGY aveva presentato all'Agenzia Europea del Farmaco una domanda per l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco antitumorale per la cura del cancro ai polmoni, denominato "Pemetrexed Fresenius Kabi" (di seguito, PEMETREXED FRESENIUS) a base di pemetrexed ditrometamina.

- L'autorizzazione era stata rilasciata il 22 luglio 2016, anche su parere positivo del Comitato per i Prodotti Medicinali ad uso umano (CHMP del 26 maggio 2016), in relazione al Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg e al Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg polvere per concentrato per soluzione al prodotto, come descritti dall'Allegato 1 del sommario delle caratteristiche del prodotto medicinale PEMETREXED FRESENIUS, i quali differivano solo per la diversa quantità di principio attivo.

- Il PEMETREXED FRESENIUS era un medicinale generico del farmaco Alimta (di seguito, PEMETREXED ALIMTA), commercializzato da ELI LILLY CO sin dal 2004. Quest'ultimo era un sale specifico di pemetrexed, il pemetrexed disodio, il cui principio attivo, il pemetrexed appunto, aveva proprietà terapeutiche antitumorali. ELI LILLY CO era titolare del brevetto europeo EP1313508, che aveva ad oggetto l'utilizzo di quello specifico antifolato denominato pemetrexed disodio, in combinazione con la vitamina B12 o suoi derivati farmaceutici, per la produzione del farmaco da impiegare in una terapia di combinazione per inibire la crescita tumorale nei mammiferi.

- Tale brevetto, derivante dalla domanda di brevetto internazionale PCT/US2001/0114860, depositata dalla resistente il 15 giugno 2001, era stato concesso all'esito di un procedimento nel quale ELI LILLY CO aveva ridotto l'ambito di tutela della privativa in conseguenza delle obiezioni dell'esaminatore. A seguito



della concessione a livello europeo, EP'508 era stato convalidato in Italia mediante il deposito della traduzione n. 502007901535872 del 27 giugno 2007.

- ELI LILLY CO aveva promosso molteplici contenziosi in Paesi esteri nei confronti delle case farmaceutiche che avevano immesso, o erano in procinto di immettere in commercio, prodotti contenenti sali di pemetrexed diversi dal pemetrexed disodio.

- Il 27 maggio 2016, resa edotta del parere positivo del CHMP, ELI LILLY CO aveva diffidato FRESENIUS ONCOLOGY dal commercializzare il PEMETREXED FRESENIUS in tutti quei paesi in cui era in vigore EP'508. Quindi aveva manifestato la volontà di agire in via cautelare per contraffazione del brevetto EP'508 da parte della ricorrente.

- Sosteneva la ricorrente che il farmaco antitumorale PEMETREXED FRESENIUS non interferisse con il brevetto di LILLY CO, in quanto:

- la rivendicazione d'uso più ampia (riv. 1) e la rivendicazione di prodotto più ampia (riv. 12) erano limitate al solo pemetrexed disodio per quanto riguarda l'antifolato utilizzato, attesa l'univoca espressione utilizzata ("pemetrexed disodio").
- La contraffazione per equivalenti era esclusa dalla c.d. "file history" di EP'508, dalla quale emergeva che la stessa ELI LILLY aveva limitato l'ambito di tutela della privativa al solo sale di pemetrexed disodio. L'oggetto del brevetto prevedeva in origine genericamente gli antifolati come classe; era stato poi limitato, a seguito delle obiezioni dell'UEB, al pemetrexed e, infine, al pemetrexed disodio.
- Inoltre, la sostituzione del pemetrexed disodio con pemetrexed ditrometamina, di cui al PEMETREXED FRESENIUS, non era ovvia, anche perché non suggerita, neppure implicitamente, dal brevetto di ELI LILLY CO, che al contrario imponeva per il raggiungimento dell'effetto tecnico desiderato l'uso di PEMETREXED ALIMTA e l'antifolato denominato pemetrexed disodio.
- Non era configurabile contraffazione indiretta, in quanto il PEMETREXED FRESENIUS prescriveva esplicitamente all'utilizzatore, medico o farmacista oncologo, di ricostruire il prodotto in polvere mediante una soluzione di glucosio al 5%; pertanto, in nessuno stadio della produzione o della preparazione per la somministrazione era introdotta una fonte di sodio.

2. Con memoria depositata in data 8 dicembre 2016, si costituiva ELI LILLY CO, unitamente all'intervenuta Eli Lilly Italia Spa (ELI LILLY ITA), chiedendo, in via principale, il rigetto delle domande cautelari avversarie e, in via riconvenzionale, l'inibitoria delle ricorrenti dalla fabbricazione, offerta in commercio, promozione,



importazione, esportazione ed uso, in qualsiasi forma, del farmaco Pemetrexed Fresenius, o comunque denominato, in quanto costituente violazione del brevetto EP 1313508 di Eli Lilly & Co, nonché l'ordine all'immediato ritiro dal commercio, con penale e pubblicazione del provvedimento. A tal fine, deduceva ed allegava che:

- Il problema tecnico risolto dal farmaco PEMETREXED ALIMTA era la riduzione della tossicità del principio attivo pemetrexed con una combinazione che non ne riduceva l'efficacia. Il brevetto EP'508 prescriveva di somministrare il medicinale nell'ambito di una terapia in combinazione con vitamina B12 o un suo derivato farmaceutico e, opzionalmente, con acido folico.

- Le rivendicazioni 1 e 12 non erano limitate al solo "pemetrexed disodio", in quanto l'esperto del ramo, alla data di priorità, avrebbe interpretato il riferimento al pemetrexed disodio come un richiamo al principio attivo pemetrexed, e, a tale fine, argomentava che:

- la modifica da "pemetrexed" a "pemetrexed disodio", apportata da ELI LILLY alla rivendicazione n. 1, era la risposta a rilievi puramente formali dell'esaminatore;
- la forma di partenza utilizzata per il principio attivo pemetrexed (disodio o diacido) era irrilevante per la comprensione del problema tecnico risolto dal brevetto EP'508, ovvero la riduzione della tossicità del pemetrexed attraverso un trattamento in combinazione con vitamina B12 (e, opzionalmente, con l'acido folico) senza ridurre l'efficacia del principio attivo.
- Il PEMETREXED FRESENIUS, essendo un farmaco generico del farmaco di ELI LILLY CO, non presentava sostanziali differenze, né sotto il profilo della sua efficacia farmaceutica né sotto quello della sua sicurezza, rispetto al PEMETREXED ALIMTA o al suo uso coperto da brevetto EP'508. Essi erano da ritenersi perfettamente equivalenti.
- La sostituzione delle due forme, diacido (o sale ditrometamina) in luogo di disodio, era ovvia e costituiva un fatto di *routine* per l'esperto del settore.
- La resistente deduceva infine la sussistenza della contraffazione indiretta di EP 508, poiché il farmaco FRESENIUS forniva agli ospedali i mezzi relativi ad un elemento indispensabile dell'invenzione brevettata, rappresentati dagli Anioni di pemetrexed, cui erano associati gli effetti terapeutici, essendo irrilevante che il mezzo fosse costituito dal pemetrexed diacido anziché dal pemetrexed disodio. Infatti, la dissoluzione di PEMETREXED FRESENIUS determinava, comunque, la dissociazione degli Anioni di pemetrexed. Inoltre, vi erano casi che rendevano



preferibile l'uso della soluzione salina rispetto alla soluzione glucosata al 5%. L'indicazione, contenuta nell'RCP del PEMETREXED FRESENIUS, di utilizzare una soluzione glucosata, non era idonea, secondo la resistente, a dissuadere il farmacista ospedaliero dal procedere utilizzando la soluzione salina, con la conseguenza di fornire agli operatori del settore un mezzo (il PEMETREXED FRESENIUS, composto da pemetrexed diacido e trometamolo) che, diluito in una soluzione salina, sarebbe stato usato secondo le prescrizioni del brevetto EP 508.

**3.1** All'udienza del 14 dicembre 2017, il Giudice, tenuto conto delle ampie difese della resistente (sviluppate in ben 104 pagine) e delle numerose produzioni documentali, assegnava alla ricorrente il termine a difesa al 16 gennaio 2017 per il deposito di una memoria e al resistente il termine al 26 gennaio 2017 per l'eventuale replica.

Con ordinanza del 27 febbraio 2017, il Giudice, dopo avere sentito le parti a chiarimenti, ritenuta la necessità di approfondimenti peritali che implicavano complesse valutazioni tecniche, nominava CTU la dott.ssa Trupiano Federica, alla quale, all'udienza del 7 marzo 2017, sottoponeva il seguente quesito: *“il CTU, letti gli atti, il verbale udienza ed i documenti di causa, nonché esaminati i documenti che le parti intendessero produrre nel termine assegnato dal CTU compatibile con la tempistica connessa alla natura urgente del procedimento, e purché nel rispetto del contraddittorio, compiuta ogni indagine ritenuta opportuna e necessaria, sentite le parti ed i loro consulenti, descritta e valutata la “file history” del brevetto di titolarità della resistente, autorizzata ad avvalersi di eventuali specialisti qualora ritenuto necessario, accerti: se il prodotto che la ricorrente intende commercializzare interferisca, direttamente o indirettamente, con il brevetto EP 1313508, di titolarità di Eli Lilly & Company. Chiarisca il rapporto tra gli antifolati e i rispettivi sali usati dalla ricorrente e rivendicati dalla resistente (pemetrexed diacido e trometamina, da un lato, e pemetrexed disodio, dall'altro); specifichi se, alla luce delle comuni conoscenze dei farmacisti e medici ospedalieri, e comunque degli utenti dei prodotti della ricorrente, tenuto conto delle caratteristiche del prodotto della ricorrente, della posologia e delle prescrizioni (RCP), delle prassi utilizzate, sarebbe prevedibile ex ante un suo uso mediante diluizione in soluzione salina piuttosto che glucosata e, quindi, una modifica, in tale senso, del veicolo di soluzione, discostandosi dalle indicazioni del produttore; a tale fine, dica se gli utenti del prodotto in esame siano a conoscenza dei dati di stabilità del prodotto diluito nel diluente alternativo, indicando*



*altresì, sempre che sia ritenuto rilevante ai fini della valutazione in esame, se vi sia correlazione tra i dati di stabilità di cui al brevetto americano di titolarità della ricorrente e il prodotto Fresenius in esame”.*

Il Giudice, tenuto conto sia della natura cautelare del procedimento che della complessità della questioni, assegnava alle parti termine per nuove produzioni documentali e per eventuale deposito di memoria al 7 aprile 2017, nonché per osservazioni sulla bozza di relazione al 7 maggio 2017 e al CTU termine per il deposito in cancelleria del 7 giugno 2017, nonché udienza di esame CTU e di discussione del 14 giugno 2017.

**3.2.** Il CTU depositava tempestivamente la relazione peritale, concludendo come segue: *“ il prodotto che Parte ricorrente intende commercializzare non interferisce direttamente (né letteralmente né per equivalenti) con il brevetto EP 1313508 di titolarità di Eli Lilly & Company; - il prodotto che Parte Ricorrente intende commercializzare non interferisce indirettamente con il brevetto EP 1313508 di titolarità Eli Lilly & Company in quanto, alla luce delle comuni conoscenze dei farmacisti e medici ospedalieri, e comunque degli utenti del prodotto di Parte Ricorrente, della posologia e delle prescrizioni (RCP), delle prassi utilizzate, non è prevedibile ex ante un uso di tale prodotto mediante diluizione in soluzione salina invece che in soluzione di glucosio (glucosata) come previsto nel suo RCP e, quindi, una modifica, in tale senso, del veicolo di soluzione, discostandosi dalle indicazioni del produttore”.*

**3.3.** All’udienza del 14 giugno 2017, dopo ampia discussione delle parti, che si riportavano alle rispettive conclusioni, il Giudice si riservava di decidere.

**3.4.** Successivamente alla chiusura dell’udienza e dopo che il Giudice si era riservato di decidere, ELI LILLY CO ed ELI LILLY ITA depositavano nuovi documenti ed, in particolare, il dispositivo della sentenza della Supreme Court of the United Kingdom, avente per oggetto la contraffazione del brevetto EP’508, dichiarando che essa fosse efficace anche per l’Italia.

**3.5.** Con ordinanza del 17 luglio 2017, il Giudice, “ritenuta la necessità di approfondire il contenuto e l’efficacia delle decisioni dei giudici inglesi (High Court, Court of Appeal e Supreme Court), nonché dei soggetti nei cui confronti erano state emesse e, in particolare dei rapporti societari e contrattuali tra Actavis Uk limited e la ricorrente Fresenius” e “ritenuto altresì di invitare la resistente a depositare una copia tradotta della domanda originaria di brevetto in esame ( con riguardo sia alla



descrizione che alla rivendicazione 1), con l'evidenziazione delle modifiche...”, assegnava termine “alla parte resistente per depositare le decisioni inglesi con traduzione asseverata entro il 4 agosto 2017, nonché medesimo termine per il deposito della domanda originaria di brevetto con le modifiche evidenziate”; assegnava, inoltre, al resistente termine sino al 4 agosto 2017 e alle ricorrenti sino al 1 settembre 2017, per “depositare memorie illustrative del contenuto e dell'efficacia in Italia delle decisioni suddette, nonché dei rapporti societari e contrattuali tra le parti delle decisioni inglesi e quelle del presente procedimento”.

**3.7.** All'udienza del 6 settembre 2017, il Giudice, esaminate le memorie, i documenti e sentite le parti a chiarimenti, si riservava di decidere.

#### **4. Sugli effetti della decisione della Supreme Court of the United Kingdom.**

**4.1.** La resistente ha depositato telematicamente, in data 7 luglio, il dispositivo e, in data 12 luglio 2017, la motivazione della sentenza della Suprema Corte inglese emessa il 12 luglio 2017, ed avente per oggetto la contraffazione del brevetto EP 508 di titolarità di Eli Lilly, evidenziando che essa, riformando le decisioni della High Court e della Court of Appeal, aveva riconosciuto la contraffazione della porzione italiana del brevetto EP 1 313 508, e che, quindi, era immediatamente efficace anche per l'Italia.

In considerazione di tale nuova produzione, non avvenuta nel contraddittorio, le parti sono state sentite all'udienza del 6 settembre 2017 per i chiarimenti relativi al contenuto, all'efficacia e ai soggetti nei cui confronti la sentenza era stata emessa e, in particolare dei rapporti societari e contrattuali tra Actavis Uk limited e la ricorrente Fresenius.

All'esito dei richiesti chiarimenti, è emerso pacificamente, quanto ai limiti soggettivi della sentenza, che essa è stata emessa nei confronti di un soggetto, Actavis, che non è parte del presente giudizio e che non ha neppure alcun rapporto contrattuale con la ricorrente. Pertanto la detta sentenza, pur essendo efficace per l'Italia, essendosi pronunciata sulla porzione italiana del brevetto EP 508, di cui è titolare la resistente Eli Lilly, non è vincolante nel presente giudizio, non essendo stata resa tra le medesime parti o loro aventi causa.

L'accertamento contenuto in una sentenza passata in giudicato fa stato solo tra le parti e i loro aventi causa ( art. 2909 c.c.). Pertanto, non è revocabile in dubbio che la detta sentenza non sia vincolante nel presente giudizio, senza che abbia alcun rilievo la





dibattuta questione della sua immediata esecutività o meno nello spazio giuridico europeo, a seconda del regime applicabile, *ratione temporis*.

Ciò precisato con riguardo al profilo soggettivo, va anche osservato che il caso deciso dalla menzionata sentenza si riferisce a prodotti non identici (per la presenza di diversi eccipienti e di un diverso rapporto di dosaggio delle componenti) e, pacificamente, come emerso all'udienza del 6 settembre 2017, usati con indicazioni diverse.

**4.2.** Quanto all'invocata efficacia di prova atipica, ritiene il giudice che, non solo la decisione in esame non possa rivestire tale efficacia con riguardo alle valutazioni tecniche, ma anche che non possa prevalere sulle prove acquisite nel presente procedimento svoltosi, pur entro i limiti dei procedimenti sommari, in un articolato contraddittorio tra le parti e i consulenti tecnici di parte.

### **5. Sulla contraffazione diretta.**

**5.1** Ai fini della valutazione della sussistenza della contraffazione, è necessario anzitutto esaminare quale sia l'ambito della privativa del brevetto EP 508 di cui la resistente è titolare, attraverso l'esame sia delle rivendicazioni che dell'intero testo brevettuale.

Come noto, l'ambito della protezione conferita dal brevetto è determinata dalle rivendicazioni. La descrizione e i disegni servono ad interpretare le rivendicazioni (art. 69 CBE). Nell'interpretare la portata della tutela brevettuale, pur senza limitarsi alla mera lettera della norma, è necessario sempre bilanciare l'equa protezione del titolare del brevetto con la tutela dell'affidamento e la certezza dei terzi.

**5.2.** Nel caso in esame, rilevano ai fini del giudizio di contraffazione, le sole rivendicazioni indipendenti 1 e 12 del brevetto di titolarità della resistente.

Il Brevetto EP 1313508 B1, di titolarità di Eli Lilly and Company, è stato depositato in data 15 giugno 2001, rivendicando tre priorità statunitensi (depositate il 30 giugno 2000, il 27 settembre 2000 ed il 18 aprile 2001) e concesso in data 18 aprile 2007, con traduzione italiana depositata il 27 giugno 2007.

Le rivendicazioni indipendenti 1 e 12, rispettivamente, la prima, di uso e, la seconda, di prodotto, rivendicano un uso (1) e un prodotto (12) che contiene: “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, detto derivato farmaceutico della vitamina B12 essendo idrossocobalammina, ciano-





10- clorocobalammina, aquocobalammina perclorato, aquo-10-clorocobalammina perclorato, azidocobalammina, clorocobalammina o cobalammina”.

Come emerge dal tenore letterale delle rivendicazioni 1 e 12, il brevetto rivendica uno specifico composto chimico, ossia il sale disodio dell'antifolato pemetrexed (pemetrexed disodio).

**5.3.** Il chiaro ed inequivoco testo letterale, con riguardo alla limitazione dell'ambito di protezione al pemetrexed disodio, è confermato dall'esame dell'intero testo brevettuale.

La descrizione, dopo aver premesso che “certi effetti tossici...provocati dagli antofolati, come classe, possono essere ridotti significativamente dalla presenza di un agente di diminuzione dell'acido metilmalonico come la vitamina B12”, ha delimitato l'invenzione all' “uso dell'antifolato pemetrexed disodio nella produzione di un farmaco per l'uso in una terapia di combinazione per inibire la crescita tumorale in mammiferi in cui detto farmaco deve essere somministrato in combinazione con un agente di abbassamento dell'acido metilmalonico scelto da vitamina B12 e suoi derivati farmaceutici”.

A dissipare ogni dubbio ed ogni ambiguità, nella descrizione si precisa che “l'antifolato o il farmaco antifolato per l'uso nella presente invenzione” è esclusivamente “pemetrexed disodio, altresì (ALIMTA) come prodotto da ELI LILLY” (par. 22 descrizione).

La descrizione identifica, quindi, ai fini dell'invenzione, l'antifolato con il pemetrexed disodio, menzionando esplicitamente il farmaco “ALIMTA” commercializzato dalla resistente in attuazione dell'invenzione (costituito appunto dal pemetrexed disodio) .

La limitazione dell'esclusiva brevettuale al solo pemetrexed disodio risulta, dunque, inequivocabilmente non solo dal tenore letterale della rivendicazione, che fa esclusivamente riferimento ad esso, ma, anche, dall'esame dell'intero testo brevettuale ed, in particolare, della descrizione che delimita, come visto, l'ambito oggettivo della privativa al pemetrexed disodio in combinazione con la vitamina B12 e i suoi derivati (che, si noti, sono stati espressamente indicati e rivendicati).

**5.4.** Alla luce di tali osservazioni, va esclusa, quindi, la contraffazione con il prodotto della ricorrente che, invece, comprende il pemetrexed diacido, unitamente a mannitolo, acido cloridico concentrato e trometamina, essendo il primo un componente diverso dal pemetrexed disodio.



5.5. Un ulteriore argomento, che corrobora sul piano oggettivo la delimitazione della tutela brevettuale al solo composto pemetrexed disodio (diverso dal pemetrexed diacido), è costituito dall'esame della "file history".

Per chiarezza vengono di seguito riportate, sia con riguardo alle rivendicazioni che alla descrizione, le modifiche effettuate successivamente alle obiezioni dell'esaminatore durante la procedura di rilascio del brevetto europeo.

Nel testo della domanda originaria, la rivendicazione, dapprima estesa all'intera classe degli antifolati ("uso di un agente di abbassamento dell'acido metilmalonico per la preparazione di un farmaco utile per la riduzione di tossicità in un mammifero associata ad un "antifolato" e somministrazione di un farmaco in combinazione con un antifolato"), fu limitata al pemetrexed ("uso di pemetrexed 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"). Infine, nel brevetto come concesso, la rivendicazione fu ulteriormente limitata al pemetrexed disodio in luogo del pemetrexed (si veda doc. 100 resistente).

Tali limitazioni della portata brevettuale delle rivendicazioni, effettuate nel corso della procedura di concessione del brevetto, sono conformi a quelle risultanti dalle modifiche del testo della descrizione di EP '508 rispetto al testo di cui alla domanda originariamente depositata (si veda, in particolare, doc. 101 resistente).

Per rendere agevolmente intellegibili le modifiche, consistenti nell'aggiunta della specificazione disodio al termine pemetrexed, si riporta il testo della descrizione con le modifiche (evidenziate mediante sottolineatura), avvenute in data 8 marzo 2006 durante la fase di concessione del brevetto: "La presente invenzione fornisce specificamente l'uso dell'antifolato 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 un agente di abbassamento dell'acido metilmalonico scelto da vitamina B12 e suoi derivati farmaceutici. La presente invenzione fornisce inoltre specificamente l'uso dell'antifolato 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 un agente di abbassamento dell'acido metilmalonico scelto da vitamina B12 e suoi derivati farmaceutici e un agente di legame di FBP scelto da acido folico, acido (6R)-5-metil-5,6,7,8-



tetraidrofolico e acido (6R)-5-formil- 5,6,7,8-tetraidrofolico o un loro sale o estere fisiologicamente disponibile. Inoltre, la presente invenzione riguarda specificamente l'uso di un agente di abbassamento dell'acido metilmalonico scelto da vitamina B12 e suoi derivati farmaceutici nella preparazione di un farmaco per l'abbassamento della tossicità in mammiferi associata con l'antifolato pemetrexed disodio, e il farmaco viene somministrato in combinazione con l'antifolato pemetrexed disodio".

Ed ancora: "l'antifolato o il farmaco antifolato per l'uso della presente invenzione è pemetrexed disodio (ALIMTA) come prodotto dalla resistente"; passaggio questo della descrizione la cui importanza, nella ricostruzione dell'ambito della tutela brevettuale, è già stata messa in evidenza ( § 22 descrizione).

**5.6.** In conclusione, l'interpretazione della rivendicazione, della descrizione, dell'intero testo brevettuale, l'esame delle modifiche effettuate durante il procedimento di rilascio del brevetto, depongono univocamente ed, anche, autonomamente, per la chiara delimitazione della tutela brevettuale al solo pemetrexed disodio, escludendo che essa possa estendersi anche a composti diversi, quale il pemetrexed diacido contenuto nel prodotto della ricorrente.

**5.7.** Le considerazioni sopra estese escludono ogni forma di contraffazione diretta del brevetto di titolarità della resistente, ivi compresa quella per equivalenti.

Ed invero, secondo l'orientamento di questo Tribunale, nonché della giurisprudenza di merito, non può estendersi attraverso una interpretazione per equivalenti l'ambito di privativa di un brevetto, quando esso sia stato espressamente delimitato, in sede di concessione del brevetto o nel corso del giudizio, ai sensi dell'art. 79 cpi, restringendo la privativa ai fini della validità del brevetto medesimo ( *ex multis*, T. Milano, 77129/2013 dep 23/1/2017; T. Milano n 885/17; T. Milano n 729/2016 dep 1/12/2016; T. Milano, n 7156/2015 pubb 10/6/2015; T. Milano n. 2054/2017 pubb. il 17/2/2017; ordinanza Trib. Torino, 24 ottobre 2014, RG/R n. 4114/2011; Corte Appello Milano, 19 gennaio 2001, CAT 6 CO / soc. MECALL e Corte Appello Milano 11 luglio 2000, soc. FOR.EL. c. Lisec).

I criteri interpretativi dell'estensione della portata della privativa devono essere omogenei a quelli utilizzati per la validità del brevetto.

Il volontario inserimento di caratteristiche volte a delimitare la privativa, al fine di salvare la validità del trovato, determina una limitazione della rivendicazione che non può comportare, attraverso lo strumento della contraffazione per equivalenti, l'estensione a ipotesi espressamente escluse attraverso la limitazione.



**5.7.1.** La difesa della resistente, ha contestato l'applicabilità al caso di specie dei precedenti giurisprudenziali in quanto, a sua detta, la limitazione effettuata durante la procedura di concessione, per superare le obiezioni dell'esaminatore concernenti l'insufficienza, la mancanza di chiarezza della descrizione e il superamento dell'ambito oggettivo della domanda, ai sensi dell'art. 123, co. 2, c.b.e., sarebbe stata motivata da "obiezioni di carattere formale" e "non sostanziale".

In fatto, giova chiarire che l'esaminatore rilevava che: "le modifiche depositate con comunicazione del 3 12 2004 non rispettano i requisiti dell'art. 123, punto 3, c.b.e. laddove ( con riguardo all'indicazione di uso di pemetrexed) introducono argomenti ulteriori rispetto al contenuto dei documenti originariamente depositati. Il termine pemetrexed "nella formulazione di queste rivendicazioni e nei passaggi corrispondenti della descrizione è certamente un composto diverso rispetto al pemetrexed disodio"; detta modifica va oltre il contenuto originale e non è ammissibile".

Ciò evidenziato, le osservazioni della difesa della resistente non sono condivisibili in quanto, ai fini della ricostruzione oggettiva della portata del brevetto, la condotta del titolare del brevetto rileva a prescindere dalle ragioni che abbiano determinato la riformulazione e le limitazioni del medesimo brevetto.

In ogni caso, in conformità al disposto dell'art. 138 CBE, l'estensione dell'ambito dell'oggetto del brevetto e la insufficienza della descrizione comportano anch'esse l'invalidità del brevetto. Il volontario inserimento di modifiche, per conseguire la concessione e/o per superare le obiezioni-eccezioni di invalidità, è quindi condotta rilevante per la delimitazione oggettiva della portata del brevetto.

La distinzione operata tra obiezioni sostanziali e formali non rileva, posto che, ai sensi dell'art. 138 CBE, la conseguenza della violazione è sempre la nullità del brevetto.

Sarebbe quindi illogico, oltre che contrario a ogni canone di legittimo affidamento e di buona fede, operante sia sul piano oggettivo che soggettivo, recuperare attraverso la contraffazione per equivalenti una privativa che sarebbe stata esclusa, in mancanza di espressa delimitazione, per invalidità del brevetto.

Il titolare del brevetto è, quindi, vincolato alle delimitazioni, indipendentemente dalle ragioni soggettive che l'abbiano spinto a effettuarle, non potendo, in violazione dei principii di coerenza e di buona fede, rivendicare poi, mediante l'equivalenza, un ambito di tutela più esteso, in contrasto con la detta limitazione. Tale condotta, che rappresenterebbe un abuso da parte del titolare del brevetto, pregiudicherebbe



l'affidamento dei terzi, il cui interesse è sempre da bilanciare con l'interesse monopolistico del titolare del brevetto.

Nel caso di specie, in assenza della limitazione al pemetrexed disodio, il brevetto non sarebbe stato concesso e - se concesso - sarebbe stato dichiarato nullo perché in contrasto con quanto previsto dall'art. 123.2 CBE. Per superare tale profilo d'invalidità, l'inventore ha limitato la privativa brevettuale al pemetrexed di sodio, esplicitando nella descrizione che " i termini antifolato e medicinale antifolato di cui all'invenzione si riferiscono esclusivamente al Pemetrexed Disodio ( Alimta), come prodotto da Eli Lilly ( § 22 descrizione).

**5.8.** Va dunque ribadito che un limite all'estensione della privativa, mediante interpretazione per equivalenti, è da rinvenire nella delimitazione dei confini oggettivi della privativa medesima effettuata durante la procedura di esame o successivamente nel corso del giudizio, e ciò a prescindere dalle specifiche cause che possano determinare l'invalidità del brevetto in mancanza di sua riformulazione/limitazione.

**5.9.** Alla luce di tali osservazioni, risulta superflua ogni altra valutazione in tema di sussistenza della contraffazione per equivalenti e, in particolare, ogni ulteriore indagine sul delicato tema della ovvietà o meno per l'esperto del settore, secondo le sue conoscenze alla data della priorità brevettuale, della sostituzione del pemetrexed diacido e della trometamina, utilizzati dalla ricorrente nel farmaco che essa intende commercializzare in Italia, con il composto pemetrexed disodio, rivendicato nel brevetto EP '508°; tema delicatissimo e controverso, atteso che è stato oggetto di molteplici contenziosi in Europa, con alterni esiti anche nei diversi gradi di giudizio all'interno dei paesi dell'Unione Europea, di volta in volta richiamati dall'uno o dall'altro delle parti; esiti che, pur tuttavia, fanno riferimento a prodotti pacificamente non identici a quello in esame.

E' opportuno, però, aggiungere che la consulenza tecnica d'ufficio, esperita con tutte le garanzie difensive nonostante la natura urgente e sommaria del presente procedimento, ha concluso che l'oggetto rivendicato non è stato replicato da parte della ricorrente con un'ovvia sostituzione.

Poiché il farmaco antitumorale per la cura del cancro ai polmoni, di Fresenius, a base di sale pemetrexed ditrometamina, è un generico del farmaco Alimta commercializzato da Ely Lilly, esso ha evidentemente la medesima azione terapeutica.

Ciò ovviamente non comporta di per sé la sussistenza di contraffazione per equivalenti, dovendosi piuttosto accertare se le caratteristiche sostitutive sarebbero



state ovvie per l'esperto del ramo (da individuarsi pacificamente in un oncologo e un chimico); accertamento che, però, per le ragioni esposte al paragrafo precedente, nel caso di specie non è necessario.

Orbene, il CTU, dopo un'argomentata ed approfondita analisi, ha affermato che il pemetrexed diacido in associazione con trometamina, componenti caratterizzanti il prodotto FRESENIUS, non può essere considerato un'ovvia sostituzione tecnica equivalente a quanto è oggetto di EP'508, alla luce dell'insegnamento brevettuale, "strettamente limitato all'uso del solo pemetrexed disodio in associazione a vitamina B12 sempre nel trattamento antitumorale. Anzi, sembrerebbe caratterizzato dal superamento di un pregiudizio tecnico intrinseco in EP'508 e cioè che solamente l'associazione tra Pemetrexed disodio e vitamina B12, avrebbe consentito di ridurre gli effetti collaterali negativi del trattamento antitumorale" (pag. 41 CTU). "Il tecnico medio del settore, partendo dalla conoscenza che il solo pemetrexed disodio se associato a vitamina B12 (ed eventualmente ad acido folico) quando utilizzato nella terapia antitumorale portava ad una riduzione degli effetti collaterali dati dalla terapia antitumorale (insegnamento di EP'508), avrebbe dovuto:

- immaginare che fosse ovvio sostituire il pemetrexed disodio con pemetrexed diacido (e cioè sostituire un sale sodico con un acido libero);
- immaginare che, tra tutte le basi possibili che potessero fungere da controione, proprio la trometamina (o trometamolo) fosse quella giusta per garantire la stessa stabilità, oltre che la stessa attività farmacologica, ad un prodotto certamente instabile, tanto da dover essere preparato in soluzione al momento dell'infusione ed anche somministrato al paziente entro le 24 ore successive, a patto che la soluzione venga conservata a temperatura refrigerata.
- Inoltre, sempre secondo il CTU, "considerato il fatto che il prodotto commerciale di Parte Resistente ALIMTA® è citato espressamente come unico esempio in EP'508 e dichiarato direttamente nel brevetto corrispondere ai termini "antifolati" o "farmaci antifolati" secondo l'invenzione di EP'508, il tecnico medio del settore avrebbe avuto suggerimento diretto ed immediato per considerare anche le indicazioni riportate sull'RCP di ALIMTA®, e quindi avrebbe ulteriormente dovuto sostituire la soluzione di cloruro di sodio (soluzione salina) nella quale il prodotto di Parte Resistente viene ricostituito e diluito con una soluzione glucosata al 5% (diluizione prevista per il Prodotto Fresenius), aspettandosi in modo ovvio che tutte le caratteristiche del prodotto rimanessero inalterate".



Conclude il CTU, rilevando che “troppe variabili avrebbero potuto ragionevolmente influenzare le modifiche sopra riportate e nulla di quanto sopra esposto, alla luce sia del contenuto di EP’508 che di quanto descritto nelle rispettive RCP dei prodotti, può essere ritenuto ovvio né tecnicamente equivalente” (pag. 42 CTU).

Pertanto, non può neppure ritenersi accertato, in questo giudizio cautelare, alla luce delle argomentate conclusioni del CTU, che la sostituzione del composto pemetrexed diacido e trometamina da parte della ricorrente fosse una soluzione ovvia che potesse essere raggiunta con sperimentazioni di *routine*.

**5.10.** Le resistenti hanno chiesto ulteriori approfondimenti peritali, con il rinnovo collegiale della CTU. La richiesta non può essere accolta, in quanto: la richiesta è incompatibile con la natura urgente del presente procedimento; la consulenza è ben argomentata; il delicato e controverso tema della valutazione tecnica della ovvietà della sostituzione, or ora visto, non è decisivo a fini della presente decisione.

#### **6. Sulla contraffazione indiretta.**

La resistente ha dedotto nella memoria di costituzione anche la sussistenza di una contraffazione indiretta poiché il PEMETREXED FRESENIUS fornirebbe i mezzi relativi ad un elemento indispensabile per l’invenzione e necessario per la sua attuazione, mezzi rappresentati, secondo la resistente, dagli Anioni di pemetrexed, ottenuti mediante dissoluzione nella soluzione glucosata, essendo, viceversa, a sua detta, irrilevante che il mezzo fosse costituito dal pemetrexed diacido anziché dal pemetrexed disodio.

Secondo la resistente, inoltre la commercializzazione del prodotto Fresenius costituirebbe una fattispecie di contraffazione indiretta anche qualora si richiedesse, per il riconoscimento di contraffazione, l’utilizzo di un composto a base di pemetrexed disodio, in quanto le prescrizioni del produttore non sarebbero seguite dal medico e dal farmacista oncologo cui esse si rivolgono, essendo prevedibile che utilizzerebbero una soluzione salina al posto di quella glucosata, prescritta nel prodotto Fresenius, servendosi a tale fine anche dei dati di stabilità riportati nel brevetto a nome Fresenius. La legge 214/2016 ha modificato l’art. 66 del c.p.i., introducendo il comma 2-*bis*, il quale prescrive: “il brevetto conferisce al titolare anche il diritto esclusivo di vietare ai terzi, salvo proprio consenso, di fornire o di offrire di fornire a soggetti diversi dagli aventi diritto all'utilizzazione dell'invenzione brevettata i mezzi relativi a un elemento indispensabile di tale invenzione e necessari per la sua attuazione nel territorio di uno Stato in cui la medesima sia protetta, qualora il terzo abbia conoscenza dell'idoneità e





della destinazione di detti mezzi ad attuare l'invenzione o sia in grado di averla con l'ordinaria diligenza". La disposizione recepisce sostanzialmente le conclusioni cui era giunta la giurisprudenza in tema di contraffazione indiretta, richiedendo, ai fini del riconoscimento della contraffazione indiretta, da un lato, la fornitura a terzi di mezzi relativi ad un elemento indispensabile dell'invenzione e, dall'altro, la consapevolezza in capo al terzo della destinazione di tali mezzi ad attuare la invenzione.

La CTU, dopo avere esaminato le componenti del brevetto e del prodotto Fresenius, le prescrizioni del produttore (RCP), nonché il brevetto richiamato dalla resistente durante la discussione, come richiesto nel quesito, ha escluso anche la contraffazione indiretta, osservando, in sintesi:

-con riguardo al mezzo relativo ad un elemento indispensabile dell'invenzione, che esso non può essere individuato nell'anione del pemetrexed poiché l'invenzione è limitata "all'uso del pemetrexed di sodio" , che è principio attivo diverso da quello utilizzato dal prodotto Fresenius ( CTU p 45, 47, 48);

- per quanto concerne la soluzione in cui ricostituire e diluire i due prodotti, il pemetrexed disodio è indicato, nella descrizione e negli esempi del brevetto EP '508, come "ALIMTA®". L'RCP di ALIMTA® descrive unicamente una soluzione salina (cioè una 10 soluzione acquosa di cloruro di sodio 0,9%) in cui ricostituire e diluire il prodotto e nessuna menzione viene fatta riguardo ad una possibile ricostituzione e diluizione in altri liquidi per infusione. L'RCP del Prodotto Fresenius riporta esclusivamente la ricostituzione e la diluizione in soluzione glucosata al 5%, che è un liquido per infusione chimicamente diverso, e non equivalente, alla soluzione salina. In presenza di contrarie prescrizioni del produttore, non è prevedibile la sostituzione, da parte dell'operatore incaricato di preparare la soluzione per l'infusione del prodotto Fresenius, con una soluzione avente una composizione chimica totalmente diversa e, "anche considerando un paziente diabetico, il rischio di somministrare a tale paziente una composizione contenente un farmaco antitumorale potenzialmente instabile ed inefficace sarebbe un'eventualità certamente più grave rispetto al rischio di procurargli una modesta iperglicemia" (CTU p 44-48).

Alla luce di tali coerenti osservazioni, non può, quindi, ritenersi accertata, in via cautelare, neppure la contraffazione indiretta.

**8.** Va pertanto accolta la domanda cautelare di accertamento negativo proposta da Fresenius e, conseguentemente, rigettata quella riconvenzionale proposta dalla titolare del brevetto EP '508.



9. Tenuto conto della soccombenza, le spese del presente procedimento cautelare, di natura anticipatoria, vanno poste a carico solidale delle resistenti e vengono liquidate come da dispositivo, tenendo in considerazione la complessità della controversia e l'onerosa attività difensiva espletata.

Le spese di CTU, come liquidate, vengono anch'esse poste a carico delle resistenti.

**P.Q.M.**

Il Tribunale di Milano, Sezione Specializzata Impresa, A, provvedendo in via cautelare, sulla domanda proposta da Fresenius Kabi Oncology Plc e Fresenius Kabi Italia Srl nei confronti di Eli Lilly & Company, con l'intervento volontario di Eli Lilly Italia Spa, e sulla domanda riconvenzionale proposta da Eli Lilly & Company e da Eli Lilly Italia Spa, rigettata ogni altra istanza, così provvede:

- accerta, in via cautelare, che la commercializzazione da parte della ricorrente del farmaco antitumorale Pemetrexed Fresenius Kabi 100 mg e Pemetrexed Fresenius Kabi 500 mg polvere per concentrato per soluzione, secondo quanto descritto dall'Allegato 1 all'Autorizzazione all'Immissione in Commercio rilasciata in data 22 luglio 2016 dall'EMA, non costituisce contraffazione della porzione italiana del brevetto EP 1313508, di titolarità della resistente.
- Rigetta la domanda riconvenzionale proposta dalla resistente e dall'intervenuta Eli Lilly & Company e da Eli Lilly Italia Spa.
- Condanna la resistente e l'intervenuta, in solido, alla rifusione integrale delle spese processuali, che si liquidano, in favore della ricorrente, in euro 14.600,00 per compensi ed euro 545,00 per spese, oltre a spese generali nella misura del 15%, iva e cpa, come per legge.
- Pone a carico della resistente e dell'intervenuta le spese di CTU.

Si comunichi alle parti

Milano, 10 settembre 2017

Il Giudice  
dott.ssa Silvia Giani

