

N. R.G. 11181/2018



**REPUBBLICA ITALIANA**  
**IN NOME DEL POPOLO ITALIANO**  
**TRIBUNALE DI MILANO**  
**SEZIONE SPECIALIZZATA IN MATERIA D'IMPRESA**  
**SEZIONE XIV CIVILE**

Il Tribunale, in composizione collegiale, nelle persone dei seguenti magistrati:

dott.ssa Caterina Macchi

Presidente

dott.ssa Alima Zana

Giudice estensore

dott.ssa Elisa Fazzini

Giudice a latere

ha pronunciato la seguente

**SENTENZA**

nella causa civile di I Grado iscritta al n. r.g. **11181/2018** promossa da

ASTRAZENECA S.P.A., ASTRAZENECA AB e ASTRAZENECA UK LIMITED con gli avv.ti  
Gabriele Cuonzo, Luca Trevisan e Donatella Anna Capelli

**ATTORI**

contro

TEVA ITALIA S.R.L. con la'vv.to Giovanni Galimberti

**CONVENUTA**

**Oggetto:** domanda di accertamento della contraffazione della frazione italiana di due brevetti europei e del corrispondente brevetto italiano; concorrenza sleale, inibitoria assistita da penale, risarcimento del danno e pronunce accessorie. Domanda riconvenzionale di nullità e di condanna ex art 96 c.p.c. per lite temeraria..

**Conclusioni:** Le parti hanno concluso come da precisazione delle conclusioni rassegnate all'udienza del 25.6.2020, celebrata con modalità scritta secondo la legislazione d'urgenza anti-pandemica, di seguito riportate.



## FOGLIO DI PRECISAZIONE DELLE CONCLUSIONI

Per **AstraZeneca AB** E per **AstraZeneca UK Limited** E per **AstraZeneca S.p.A.**

(*infra* cumulativamente “AstraZeneca”, ove non diversamente indicato), tutte con gli Avv.ti Gabriele Cuonzo, Luca Trevisan e Donatella Anna Capelli di Milano

**Attrici**

Nei confronti di

**Teva Italia s.r.l.** (*infra* “Teva”, ove non diversamente indicato), con l’Avv. Giovanni Galimberti di Milano

**Convenuta**

Voglia l’Ill.mo il Tribunale di Milano, Sezione Specializzata in Materia di Impresa, **previa fissazione dell’udienza di discussione orale a seguito del deposito delle comparse conclusionali e delle memorie di replica ex art. 275 c.p.c.**, rigettata e disattesa ogni contraria istanza, domanda, eccezione o questione anche relativa a qualsivoglia pretesa interferenza e/o a qualsivoglia pretesa vincolatività e/o a qualsivoglia preteso effetto giuridico delle sentenze del Tribunale di Torino n. 3752/2018 e del Tribunale di Milano n. 7427/2019 rispetto al presente giudizio, così giudicare:

**In via principale:**

1. accertare e dichiarare che la produzione (in qualsivoglia stadio produttivo), commercializzazione, pubblicizzazione, promozione anche mediante siti internet, importazione, esportazione, immagazzinamento, distribuzione e offerta in vendita del prodotto Fulvestrant Teva (anche se diversamente denominato e/o contrassegnato) e comunque l’uso del fulvestrant per la preparazione delle formulazioni farmaceutiche indicate nei brevetti AstraZeneca EP 1 250 138 ed EP 2 266 573 ed IT 1 333 490 per le malattie e con le modalità di somministrazione indicate negli stessi (o comunque idonee a tali usi e modalità di somministrazione) costituiscono violazione dei diritti esclusivi di titolarità di AstraZeneca sulla base delle porzioni italiane dei brevetti europei EP 1 250 138 ed EP 2 266 573 e sulla base del brevetto italiano IT 1 333 490, oltre che atto di concorrenza sleale ex art. 2598, nn. 1, 2, 3 c.c. ed illecito extracontrattuale e generico ai più diversi titoli, e per l’effetto:

2. inibire in via definitiva la convenuta e i suoi aventi causa da ogni forma di produzione (in qualsivoglia stadio produttivo), commercializzazione, pubblicizzazione, promozione anche mediante sito internet, importazione, esportazione, immagazzinamento, distribuzione o offerta in qualsiasi forma (compresa l’inclusione nella “lista di trasparenza”) dei farmaci generici di cui in narrativa (comunque denominati e contrassegnati) nonché di qualunque altro prodotto generico realizzato in violazione dei brevetti EP 1 250 138, EP 2 266 573 ed IT 1 333 490, e comunque dall’uso del fulvestrant per la preparazione delle formulazioni farmaceutiche indicate nei brevetti AstraZeneca EP 1 250 138 ed EP 2 266 573 ed IT 1 333 490 per le malattie e con le modalità di somministrazione indicate negli stessi (o comunque idonee a tali usi e modalità di somministrazione), il tutto sia direttamente che indirettamente e/o tramite propri agenti, dipendenti, impiegati, funzionari, affiliati o altri soggetti controllati dalla convenuta, fino alla scadenza dei diritti esclusivi di AstraZeneca derivanti da tali brevetti;



3. ordinare che la convenuta ritiri dal mercato e richiami i prodotti eventualmente già immessi nei canali distributivi e stoccati presso grossisti, distributori, farmacie, ASL e ospedali e/o richieda ai propri grossisti e distributori di richiamare tali prodotti;
4. inibire la convenuta dal trasferire e/o licenziare le proprie AIC e/o domande di AIC e/o dossiers e/o Drug Master File a qualsiasi terzo;
5. inibire la convenuta dal presentare alle competenti autorità la comunicazione di iniziata commercializzazione e/o dall'avviare e/o proseguire la procedura per ottenere l'inserimento dei propri prodotti nelle liste di trasparenza nazionale o regionali e nelle liste dei farmaci rimborsabili A e H, ovvero – qualora la convenuta abbia già presentato tale dichiarazione di avviata commercializzazione e/o abbia già ottenuto l'inserimento del proprio generico nelle liste di trasparenza nazionali e/o regionali e nelle liste dei farmaci rimborsabili A e H– ordinare alla convenuta di ritirare tale dichiarazione e di adottare ogni iniziativa necessaria ad ottenere l'eliminazione dei propri generici dalle liste di cui sopra, autorizzando AstraZeneca a comunicare immediatamente il provvedimento all'AIFA e alle competenti autorità;
6. disporre una penale a carico della convenuta di Euro 2000 (duemila) per ciascuna confezione di prodotto realizzata e/o commercializzata e/o importata e/o esportata e/o pubblicizzata in violazione dei provvedimenti di cui sopra, salvo il maggior danno;
7. ordinare la pubblicazione della sentenza, a spese della convenuta e a cura delle attrici per due volte consecutive, a caratteri doppi del normale, su La Repubblica, Il Corriere della Sera e il Sole 24 Ore e su tre riviste di categoria che si indicheranno in corso di causa;
8. rigettare tutte le domande, eccezioni e istanze avversarie ivi comprese anche ma non solo quelle di nullità/inefficacia dei brevetti AstraZeneca e quella di condanna ex art. 96 c.p.c.

**In via istruttoria:**

9. Disporre una consulenza tecnica d'ufficio da affidarsi a consulente diverso da quelli nominati nei paralleli contenziosi italiani (Dr. Gerli e Dr.ssa Fraire);
10. Ammettere prova per testimoni sui seguenti capitoli di prova:
  - a. Vero che Lei è il Vice Presidente delle Operazioni Cliniche nello Sviluppo Globale dei Farmaci di AstraZeneca;
  - b. Vero che è prassi comune nel settore farmaceutico che il soggetto che sviluppa e fornisce il farmaco concluda accordi contenenti clausole di riservatezza con le istituzioni e/o i ricercatori e i medici coinvolti nelle sperimentazioni;
  - c. Vero che nella Sua qualità di Vice Presidente delle Operazioni Cliniche può affermare che è prassi di routine di AstraZeneca condurre tutti i clinical trials a condizione che siano conclusi accordi contenenti idonee clausole di riservatezza;
  - d. Vero che sulla base delle Sue conoscenze può affermare che quanto riportato ai paragrafi b e c è conforme e corrisponde anche alla prassi di AstraZeneca (così come dei suoi predecessori ICI e Zeneca), che è rimasta immutata nel corso degli anni;
  - e. Vero che Lei ha potuto esaminare parte della documentazione relativa alle sperimentazioni concernenti la formulazione a base di fulvestrant, inclusa, a titolo esemplificativo, la documentazione depositata in allegato alla Sua dichiarazione del 14 febbraio 2017 e che si rammostra al teste (a titolo



esemplificativo e rappresentativo della ulteriore documentazione, il Clinical Study Agreement per il Clinical Study 9238IL/0025; il "Confidentiality and Proprietary Rights Agreement" concluso dal ricercatore prima del suo coinvolgimento nel Clinical Study 9238IL/0037; il Clinical Trial Agreement tra Zeneca Limited e Hanusch Krankenhaus, Austria; i Clinical Trial Agreements conclusi da Zeneca Limited riguardanti i centri 105 e 001; il "Written Informed Consent Form" comprendente un "Patient Information Sheet");

f. Vero che al meglio della Sua conoscenza della prassi comune di AstraZeneca e sulla base dell'esame della documentazione che ha avuto la possibilità di visionare come rappresentativa in relazione ai clinical trials o agli studi condotti su persone fisiche è chiaro che tutte le sperimentazioni relative a composizioni di una formulazione iniettabile contenente fulvestrant come principio attivo condotte a livello mondiale prima del 2000 furono effettuate sulla base di accordi che imponevano obblighi di riservatezza alle istituzioni e/o ai ricercatori coinvolti;

g. Vero che al meglio della Sua conoscenza della prassi comune di AstraZeneca e sulla base dell'esame della documentazione che ha avuto la possibilità di visionare come rappresentativa in relazione ai clinical trials o agli studi condotti su persone fisiche – è chiaro che tutte le persone ammesse ai clinical trials furono informate della natura sperimentale della formulazione e diedero dato atto di ciò firmando moduli di consenso informato come preconditione per la suddetta ammissione e non furono informate dei componenti e/o delle loro proporzioni costituenti il veicolo iniettabile in cui era trasportato il fulvestrant;

h. Vero che al meglio della Sua conoscenza della prassi comune di AstraZeneca e sulla base dell'esame della documentazione che ha avuto la possibilità di visionare come rappresentativa in relazione ai clinical trials o agli studi condotti su persone fisiche è chiaro che i test e l'uso e la disponibilità della formulazione rimasero sotto il controllo di AstraZeneca per l'intero periodo della sperimentazione;

i. Vero che al meglio della Sua conoscenza della prassi comune di AstraZeneca e sulla base dell'esame della documentazione che ha avuto la possibilità di visionare come rappresentativa in relazione ai clinical trials o agli studi condotti su persone fisiche è chiaro che la formulazione di fulvestrant fu iniettata ai pazienti direttamente in ospedale;

j. Vero che AstraZeneca aveva diritto a tutte le informazioni o dati derivanti dalla sperimentazione;

k. Vero che AstraZeneca non ricevette alcun pagamento per i campioni, né fu compensata in alcun modo per l'uso di questi campioni nei clinical trials.

Si indica quale testimone sui capitoli di cui sopra (a-k) il Sig. Alberto Fernandez, Vice Presidente delle Operazioni Cliniche nello Sviluppo Globale dei Farmaci di AstraZeneca, c/o AstraZeneca AB (151 85 Karlebyhus, Astraallén, Södertälje, Svezia) e presso l'ulteriore recapito AstraZeneca (R&D Gothenburg, SE-431 83 Mölndal, Svezia).

In ogni caso, con vittoria di spese, diritti ed onorari, oltre IVA e CPA.

Milano, 6 novembre 2019

## FOGLIO DI PRECISAZIONE DELLE CONCLUSIONI

Per:

**TEVA ITALIA S.r.l.**, rappresentata e difesa dall'avvocato Giovanni Galimberti,

– convenuta –

nel giudizio promosso da:



**ASTRAZENECA AB, ASTRAZENECA UK LIMITED e ASTRAZENECA S.p.A.**, tutte rappresentate e difese dagli avvocati Gabriele Cuonzo, Luca Trevisan e Donatella Anna Capelli,  
– attrici –

\* \* \* \* \*

**Teva Italia S.r.l.**, come in atti rappresentata e difesa, chiede di essere autorizzata a depositare il doc. n. 50 (sentenza del Tribunale di Milano, Sezione Specializzata in materia di Impresa, n. 7427/2019, pronunciata nel giudizio R.G. 31970/2016, G.I. Dott.ssa Zana, in data 28 febbraio 2019, pubblicata e comunicata in data 24 luglio 2019) e il doc. n. 51 e 51 *bis* (motivazioni della decisione della Corte Suprema tedesca in data 20 agosto 2019, che ha confermato la nullità della frazione tedesca di EP 1 250 138, con relativa traduzione italiana) e precisa le proprie

### **CONCLUSIONI**

voglia l'ill.mo Tribunale adito, disattesa ogni contraria domanda, istanza, eccezione e deduzione, previa ogni più opportuna declaratoria sia di rito sia di merito, così giudicare:

#### ***in via principale:***

1) respingere tutte le domande proposte dalle attrici AstraZeneca AB, AstraZeneca UK Limited ed AstraZeneca S.p.A. in quanto infondate in fatto ed in diritto;

#### ***in via riconvenzionale:***

2) accertare e dichiarare la nullità della frazione italiana del brevetto europeo EP 1 250 138 B2 di titolarità di AstraZeneca AB per carenza dei requisiti di legge;

3) accertare e dichiarare la nullità della frazione italiana del brevetto europeo EP 2 2665 73 di titolarità di AstraZeneca AB per carenza dei requisiti di legge;

4) accertare e dichiarare che il brevetto italiano IT 1 333 490 di titolarità di AstraZeneca AB, il quale tutela la stessa invenzione del brevetto europeo EP 1 250 138 B2, ha cessato di produrre effetti, integralmente o parzialmente, ai sensi dell'art. 59 CPI;

5) in subordine al mancato accoglimento della conclusione *sub* n. 4 o nel caso di sopravvivenza parziale del brevetto italiano IT 1 333 490 di titolarità di AstraZeneca AB, accertarne e dichiararne la nullità, *in toto* o nella parte residua, per carenza dei requisiti di legge;

***in subordine al mancato immediato accoglimento delle conclusioni sub n. 1, 2, 3, 4 (o 5), in conformità con quanto statuito dalla sentenza del Tribunale di Torino, Sezione Specializzata in materia di Impresa, n. 3752/2018, pronunciata nel giudizio R.G. 5705/2015, G.I. Dott. Ciccarelli, in data 9 luglio 2018, pubblicata e comunicata in data 23 luglio 2018 e dalla sentenza del Tribunale di Milano, Sezione Specializzata in materia di Impresa, n. 7427/2019, pronunciata nel giudizio R.G. 31970/2016, G.I. Dott.ssa Zana, in data 28 febbraio 2019, pubblicata e comunicata in data 24 luglio 2019,***

6) sospendere il giudizio ai sensi dell'art. 337, comma 2, c.p.c.;

#### ***in ogni caso:***

7) accertare la responsabilità processuale aggravata di AstraZeneca AB, AstraZeneca UK Limited ed AstraZeneca S.p.A. ai sensi dell'art. 96 c.p.c. e, conseguentemente, condannare le attrici al risarcimento di tutti i danni subiti e subendi da Teva Italia S.r.l., da liquidarsi in via equitativa ai sensi del comma 1 dell'art. 96 c.p.c. e, comunque, al pagamento di una somma equitativamente determinata ai sensi del comma 3 dell'art. 96 c.p.c.;

8) spese, diritti ed onorari di causa integralmente rifusi.

\* \* \* \* \*



Milano, 6 novembre 2019

### ***1. Le vicende processuali***

Nell'ambito di ampio contenzioso anche internazionale, il Gruppo Astrazeneca -UK Limited-, S.P.A. e AB- ha introdotto in data 5.3.2018 il presente giudizio a tutela della frazione italiana del proprio brevetto europeo EP 1 250 138 ("EP '138"), EP 2 266 573 ("EP '573"), IT 1 333 490 ("IT '490"), tutti concernenti una specifica formulazione farmaceutica a rilascio prolungato, contenente il principio attivo fulvestrant per l'uso nel trattamento del cancro al seno.

E ciò per sentire accertare e dichiarare la contraffazione da parte del farmaco generico "Fulvestrant Teva" dei propri titoli, con conseguente inibitoria e pronunce accessorie.

Teva si è costituita, invocando il rigetto delle domande avversarie, negando in ogni caso la contraffazione e, in via riconvenzionale, chiedendo la declaratoria di nullità dei brevetti azionati, in conformità con le pronunce europee e nazionali di merito, anche di questo Ufficio.

Nel corso del giudizio, alla luce delle pronunce nazionali di merito che hanno ritenute invalide tutte le privative della ricorrente, il giudice istruttore ha rimesso la causa all'organo collegiale per il vaglio anche di eventuali approfondimenti istruttori.

La causa è stata trattenuta in decisione in data 6.11.2020 sono stati depositati gli scritti difensivi finali.

Nel frattempo, in data 26.5.2020 Astrazeneca ha incardinato un procedimento urgente, alla luce del recente lancio nel mercato interno da parte di Teva del proprio prodotto generico a base di fulvestrant mediante l'aggiudicazione della relativa gara indetta della regione Piemonte. Ha dunque chiesto l'ingresso di un'indagine tecnica per acclarare la validità dei propri titoli brevettuali e l'interferenza, alla luce della recente decisione in data 24.1.2019 del *Board of Appeal* che ha ritenuto valido EP 573, andando di diverso avviso rispetto alla Divisione di Opposizione nonché di alcune decisioni estere, in particolare quella della Suprema Corte Olandese, a sé favorevoli.

Parte resistente, costituendosi, ha invocato la reiezione del ricorso, richiamando l'urgente e sentenze nazionali, anche di questo Ufficio, che hanno giudicato invalidi i titoli di controparte, e le numerose





pronunce estere, tra cui quella della Corte Suprema Tedesca, pronunciata successivamente alla decisione del *Board of Appeal*.

All'esito della discussione orale celerata con le modalità da remoto ex art. 83, comma 7, lett. f) d.l. n. 18/2020, il giudice istruttore ha rigettato la domanda cautelare, rilevando la necessità di rimettere al Collegio alcune questioni relative all'*an* della pretesa, tenuto conto delle pronunce nazionali già adottate sul punto e della eventuale applicabilità dell'art. 337, comma 2, c.p.c..

Infine, a seguito della discussione orale della causa secondo le modalità di cui all'art. 275, comma 2, c.p.c., celebrata in data 8 ottobre 2020, il Collegio si è riservato la decisione.

## **2. I precedenti nazionali in punto di invalidità dei brevetti azionati.**

Tutti i titoli oggetto di lite – le frazioni nazionali dei brevetti EP '138, EP '573 ed il brevetto italiano IT '490- appartengono alla stessa famiglia brevettuale. Essi infatti:

- ✓ rivendicano le medesime priorità inglesi, la n. GB 0000313.7 del 10 gennaio 2000 (doc. n. 25 di parte convenuta) e la GB 0008837.7 del 12 aprile 2000 (doc. n. 26 di parte convenuta);
- ✓ presentano sostanzialmente la medesima descrizione;
- ✓ in un caso (EP '573) costituiscono brevetto divisionale di "seconda generazione"
- ✓ dell'altro (EP '138).

Tutti e tre i trovati si riferiscono infatti ad una specifica formulazione farmaceutica a rilascio prolungato contenente il principio attivo fulvestrant (in soluzione in olio di ricino, comprendente altresì concentrazioni determinate di etanolo, alcool benzilico e benzil benzoato, miscibile in olio di ricino). E ciò per l'uso nel trattamento di una malattia benigna o maligna del seno o del tratto riproduttivo (nel caso di EP '573 solo del cancro al seno), formulazione adatta per la somministrazione mediante iniezione intramuscolare.

I trovati sottendono dunque le stesse problematiche circa il giudizio di validità, ed in particolare quello relativo alla sufficiente descrizione ed all'attività inventiva, ove assumono particolare rilievo i documenti anteriori Howell e McLeskey.

Per quel che qui rileva, tutti i e tre i titoli brevettuali sono già stati indagati dai giudici nazionali e sono stati ritenuti tutti e tre invalidi, seppure con pronunce non definitive.

Si tratta in particolare:

- a. della sentenza del Tribunale di Torino pubblicata in data 23 luglio 2018, che ha dichiarato la nullità della frazione italiana di EP '138 ed accertato che il brevetto italiano IT '490 come limitato ha totalmente cessato di produrre effetti *ex art.* 59 c.p.i. (cfr. doc. 37 di parte convenuta);



- b. della sentenza n. 624/2020 (pubbl. il 12/06/2020) della Corte d'Appello di Torino resa in data 12 giugno 2020 che, rigettando l'appello proposto dal Gruppo Astrazeneca contro la citata pronuncia del Tribunale di Torino, ha confermato la nullità della frazione italiana di EP '138 ed accertato che il brevetto italiano IT '490 come limitato, ha totalmente cessato di produrre effetti *ex art. 59 CPI*. Allo stato non risulta essere stato introdotto ricorso per Cassazione dalla titolare (cfr. doc. 54 di parte convenuta nel cautelare in corso di causa);
- c. della sentenza del Tribunale di Milano n. 7427/2019 (pubbl. il 24/07/2019) che ha accertato la nullità della frazione italiana di EP '573, con sentenza pubblicata in data 24 luglio 2019. Contro tale pronuncia Astrazeneca ha proposto appello: il giudice del gravame non ha introdotto attività istruttorie e la causa è stata rimessa in decisione (cfr. doc. 50 di parte convenuta).

Sia innanzi ai giudici torinesi sia innanzi ai giudici milanesi sono state svolte approfondite indagini tecniche che, con ragionamento analogo, hanno concluso per l'invalidità dei brevetti rispettivamente indagati e le cui conclusioni sono state recepite nelle rispettive sentenze (cfr. relazione peritale dott. Fraire e relazione peritale dott. Gerli, docc. n. 13 e 14 di parte convenuta).

### **3. Il rimedio di cui all'art. 337, comma 2, c.p.c..**

#### **3.1. Considerazioni generali**

Ciò premesso, il profilo processuale nevralgico della lite è costituito dal coordinamento tra il sindacato da compiere in questa sede e le pronunce dianzi citate.

Tali decisioni infatti:

- da un lato, non sono ancora passate in giudicato, dunque allo stato non dispiegano l'efficacia *erga omnes* rispetto alle declaratorie di nullità di cui all'art. 123 c.p.i.;
- d'altro lato, non sono state pronunciate nei confronti di identiche parti, giacchè adottate contro il medesimo gruppo Astrezeneca - qui attore- ma a favore di altro genericista (Actavis, in entrambi i filoni giudiziari, sia torinese sia milanese). Con la conseguenza che, ai fini del citato coordinamento, non soccorre lo strumento della litispendenza.

Ritiene il Collegio che trovi qui applicazione il diverso rimedio di cui all'art. 337, comma 2, c.p.c. (secondo il quale "*quando l'autorità della sentenza è invocata in un diverso processo, questo può essere sospeso se tale sentenza è impugnata*"), come di recente rivisitato dalla Suprema Corte, a partire dalla sentenza n. 10027, a Sezioni Unite, resa in data 19 giugno 2012.





Tale disposizione un tempo era ritenuta riferita a casi limitati, ossia solo alle ipotesi in cui la causa pregiudicante fosse stata definita con sentenza passata in giudicato gravata da un mezzo di impugnazione straordinaria, alla luce dell'impiego del sostantivo "autorità", che richiamerebbe gli effetti dell'art. 2909 c.c..

Secondo gli ultimi indirizzi applicativi, invece, la disposizione si riferisce anche alle cause "pregiudicanti" definite con sentenze non avente l'efficacia della cosa giudicata, in quanto suscettibili di mezzi di impugnazione ordinaria. Tale interpretazione, sostenuta anche dalla più autorevole dottrina, presuppone che la sentenza produca un'efficacia di accertamento al di fuori del processo in cui è resa, prima e indipendentemente dal suo passaggio in giudicato, dispiegando i suoi c.d. *effetti positivi-conformativi* (anche se non irrevocabili), sulle cause dalla stessa "pregiudicate".

L'art. 337 comma 2, c.p.c. impone al giudice della causa pregiudicata di conformarsi all'autorità della sentenza emessa nella causa pregiudicante. In caso contrario, ove intenda discostarsene, lo stesso è tenuto a sospendere la causa pregiudicata, nell'ipotesi in cui ove ritenga altamente probabile che la sentenza pregiudicante venga riformata.

Secondo tale meccanismo, quindi, nella causa pregiudicata "è indispensabile un espresso vaglio di plausibile controvertibilità della decisione di cui venga invocata l'autorità in quel processo, sulla base di un confronto tra la decisione stessa e la critica che ne è stata fatta; ne consegue che la sospensione discrezionale in parola è ammessa ove il giudice del secondo giudizio motivi esplicitamente le ragioni per le quali non intende riconoscere l'autorità della prima sentenza, già intervenuta sulla questione ritenuta pregiudicante, chiarendo perché non ne condivide il merito o le ragioni giustificatrici (Cass., ord., 30/07/2015, n. 16142; Cass., ord., 12/11/2014, n. 24046; v. pure Cass., sez. un., 19/06/2012, n. 10027; Cass., ord. 25/11/2010, n. 23977 e Cass., ord., 18/11/2013, n. 25890)".

Per quel che qui rileva, tale regola:

- vale non solo ove le cause "pregiudicante" e "pregiudicata" pendano tra le stesse parti, ma anche ove i soggetti del giudizio pregiudicante e quelle del giudizio pregiudicato non coincidono completamente. E' il caso dei giudizi definiti con sentenze aventi efficacia *ultra partes*, quali quelle che dichiarano la nullità di un titolo brevettuale;

-si applica anche alla materia brevettuale, come ritenuto di recente dai giudici di legittimità in un giudizio avente ad oggetto un trovato, già ritenuto nullo in un precedente giudizio concluso sentenza non passata in giudicato<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> "la Bibarca S.r.l. [il presunto contraffattore] ha proposto regolamento di competenza, ai sensi dell'art. 42 c.p.c., nei confronti dell'ordinanza resa dal Tribunale di Bologna in data 26 aprile 2018, con la quale il processo avente ad oggetto la domanda di nullità della frazione italiana del brevetto Europeo a nome Custom n. EP 1676708, di cui è titolare la Custom S.p.A. - è stato sospeso, ai sensi dell'art. 337 c.p.c., comma 2, ritenendo il Tribunale opportuno attendere la definizione del



### 3.2. Il caso di specie

Nel caso in esame:

- le sentenze di nullità pronunciate dai giudici nazionali di EP '138 ed 'EP 573, nonché di inefficacia di IT '490, vanno qualificate come cause c.d. pregiudicanti rispetto alla presente (causa c.d. pregiudicata);
- infatti, ove tali pronunce passassero in giudicato -perché non impugnate (quella della Corte d'Appello di Torino) o confermate nei gradi superiori<sup>2</sup>- gli effetti di tali declaratorie di nullità produrrebbero efficacia *erga omnes* e, dunque, rispetto alle parti qui in conflitto;
- l'applicazione dello strumento di cui al citato art. 337, comma 2, c.p.c. comporta la necessità di conformarsi alle pronunce di nullità citate, oppure di sospendere il presente giudizio, qualora il Tribunale ritenga altamente probabile che tali pronunce vengano riformate.

Ritiene l'Ufficio di conformarsi al giudizio espresso in tali sentenze. per le ragioni esposte nei successivi paragrafi.

Va solo preliminarmente rammentato in proposito che i consulenti tecnici nominati dai due diversi Uffici-milanesi e torinesi- hanno:

- ✓ esaminato, per quel che qui rileva, le stesse priorità (ed in particolare Howell e McLeskey);
- ✓ utilizzato un approccio del tutto analogo (ricorrendo in particolare al metodo *problem-solution approach*) per valutare l'altezza inventiva, ritenuta assente;
- ✓ compiuto valutazioni del tutto sovrapponibili (*la prior art* è stata individuata in Howell ed i brevetti sono stati ritenuti nulli per mancanza di attività inventiva).

E ciò in quanto, come accennato, si tratta di brevetti appartenenti alla stessa famiglia rispetto ai quali le società genericiste - Teva e Actavis- accusate d'interferenza hanno opposto le stesse anteriorità e le medesime censure di nullità, qui in via riconvenzionale, dei titoli azionati.

---

*giudizio di appello incardinato nei confronti di altra sentenza (n. 2128/2015) emessa dallo stesso ufficio giudiziario, nella quale il brevetto Europeo oggetto di contestazione era già stato dichiarato nullo".*

In tale occasione i Giudici di legittimità hanno confermato l'orientamento inaugurato dalle Sezioni Unite con la sopracitata sentenza n. 10027/2012, affermando che: "*il diritto pronunciato dal giudice di primo grado, a favore di una delle parti, qualifichi la posizione dei contendenti in modo diverso da quello dello stato originario di lite, giustificando sia l'esecuzione provvisoria, sia l'autorità della sentenza di primo grado; di conseguenza, il secondo giudizio non debba di necessità essere sospeso, in attesa che nel primo si formi la cosa giudicata, ma possa esserlo, ai sensi dell'art. 337 c.p.c., se il giudice del secondo giudizio non intenda riconoscere l'autorità della decisione precedente (cfr. Cass. Sez. U., 19/06/2012, n. 10027; Cass., 24/05/2013, n. 13035; Cass., 19/09/2013, n. 21505; Cass., 03/11/2017, n. 26251; Cass., 04/01/2019, n. 80)".*

La Cassazione ha infine accolto il ricorso per regolamento di competenza e cassato l'ordinanza impugnata rilevando che il potere discrezionale di sospensione *ex art. 337, comma 2, c.p.c.* era fondato su presupposti giuridici inesistenti in quanto il Giudice della causa pregiudicata si era "*limitato ad affermare - peraltro con motivazione assolutamente incongrua - che la società attrice, «pur allegando nuovi motivi di nullità, richiama anche le ragioni di nullità già accertate dal Tribunale di Bologna», senza pertanto, escludere l'autorità della sentenza precedentemente emessa dallo stesso ufficio giudiziario".*

<sup>2</sup> quella di questo Ufficio, gravata di appello, nonché quella Torinese ove l'eventuale ricorso per cassazione venisse rigettato.



Sul punto il giudice istruttore non ha compiuto un'autonoma indagine tecnica, avendo correttamente ravvisato la necessità di operare un coordinamento tra questo giudizio e quelli conclusi con le declaratorie di invalidità dei trovati.

#### **4. Il brevetto EP' 573**

##### **4.1. La nullità dichiarata dal Tribunale di Milano**

*"Il brevetto europeo EP 2266573 B1, dal titolo "Formulazione di fulvestrant", depositato in data 8 gennaio 2001, è stato concesso in data 17 giugno 2015 mentre il successivo 17 luglio 2015 è stato convalidato in sede nazionale.*

*Il trovato origina da una domanda divisionale del brevetto madre (parent) EP 1 669 073, la quale a sua volta è una domanda divisionale del brevetto EP 1 250 138 (grand parent).*

*Analogamente alle citate domande anteriori, EP'573 rivendica le priorità inglesi n. GB 0000313.7 (di seguito "GB '137") e GB 0008837.7 (di seguito "GB '377").*

*Oggetto del brevetto è una particolare formulazione e modalità di somministrazione del fulvestrant per uso nel trattamento del cancro al seno mediante somministrazione intramuscolare - costituita da una base di olio di ricino, addizionato con specifici co-solventi- che consente di ottenere un rilascio terapeuticamente efficace per un periodo di tempo prolungato.*

*Fulvestrant è una molecola nota – a suo tempo già coperta dal brevetto EP 0 138 504 depositato in data 2.10.1984, ora scaduto- capace di bloccare l'azione stimolatrice degli ormoni estrogeni, che favoriscono l'insorgenza o l'aumento delle cellule cancerogene.*

*Il trovato si articola in tre rivendicazioni, tutte di uso terapeutico. La rivendicazione 1 (indipendente), tutela le seguenti caratteristiche in associazione tra loro: a) composizione farmaceutica comprendente fulvestrant;*

*b) concentrazione di almeno 45 mg/ml; c) un veicolo di olio di ricino; d) 10% p/v di etanolo; e) 10% p/v di alcol benzilico; f) 15% p/v di benzil benzoato; g) in un volume totale di 6 ml o meno; h) per uso nel trattamento del cancro al seno; i) mediante iniezione intramuscolare<sup>3</sup>.*

*Il claim n. 2, dipendente, tutela una formulazione farmaceutica come rivendicata nel claim n. 1, in cui la quantità totale di fulvestrant nella formulazione è 250 mg o più, ed il volume totale della formulazione è 6 ml o meno.*

<sup>3</sup> Il primo *claim* espressamente recita: "Formulazione farmaceutica per l'uso nel trattamento di cancro al seno mediante iniezione intramuscolare, in cui la formulazione farmaceutica comprende fulvestrant, un alcool farmaceuticamente accettabile che è una miscela del 10% in peso di etanolo per volume di formulazione e del 10% in peso di alcool benzilico per volume di formulazione, e la formulazione contiene il 15% in peso di benzilbenzoato per volume di formulazione ed una quantità sufficiente di un veicolo di ricinoleato in modo da preparare una formulazione di almeno 45 mg/ml-1 di fulvestrant, in cui il veicolo di ricinoleato è olio di ricino, ed in cui il volume totale della formulazione è 6 ml o meno".



Infine, il claim n. 3. dipendente, tutela una formulazione farmaceutica come rivendicata nella formulazione 2, in cui la quantità totale di fulvestrant nella formulazione è 250 mg ed il volume totale della formulazione è tra 5 e 5,25 ml.

**(..) Quanto alla validità**

Le attrici sostengono la nullità del brevetto EP 573 per aggiunta di nuova materia, insufficiente descrizione carenza di novità e carenza di attività inventiva.

**(...) Quanto all'altezza inventiva**

Il giudizio sull'altezza inventiva è stato compiuto dall'esperto dell'Ufficio attraverso i consueti tre passaggi:

- a) individuazione della closest prior art, previa individuazione dell'esperto del ramo;
- b) definizione del problema tecnico oggettivo risolto dal brevetto;
- c) la verifica dell'ovvietà o meno dell'invenzione tutelata da parte dell'esperto del ramo.

**a) La closest prior art**

Preliminarmente il CTU ha individuato il team di esperti del ramo comprendente almeno un farmacologo, un chimico farmaceutico con una conoscenza approfondita di formulazioni a base di steroidi e, facoltativamente, un oncologo specializzato nel settore dei tumori al seno. Tale definizione non trova critiche dalle parti.

Quanto alla closest prior art, il CTU ha individuato la stessa nell'articolo di Howell del 1996 (cfr. sub. par. 4.3).

Tale anteriorità invero:

- a) esamina gli effetti della somministrazione dello stesso principio attivo, ovvero il fulvestrant - con cadenza mensile in una formulazione contenente 250 mg di principio attivo- in un volume di 5 ml di olio di ricino;
- b) è uno studio clinico su pazienti affette da cancro al seno.

Dunque, tale documento- riguardante lo stesso problema tecnico oggetto dell'invenzione di EP '573 ed avente ad oggetto una formulazione ad efficacia prolungata contenente fulvestrant - rappresentava il miglior punto di partenza per l'esperto del ramo.

Tale scelta è stata condivisa anche dall'EPO, innanzi al quale Astrazeneca non ha mosso critiche sul punto.

L'altra anteriorità alternativamente presa in esame è l'articolo di McLeskey del 1998<sup>4</sup> (doc. D1 della CTU).

<sup>4</sup> McLeskey S.W., Tamoxifen-resistant Fibroblast Growth Factor-transfected MCF-7 Cells Are Cross-Resistant in Vivo to the Antiestrogen ICI 182,780 and Two Aromatase Inhibitors, in CLINICAL CANCER RESEARCH 4, 1998.



*Quest'ultimo studia in particolare possibili meccanismi biologici pro-tumorali attraverso cui il tumore diventa resistente al trattamento con anti-estrogeni.*

*Esso già descriveva la composizione di fulvestrant completa, identica a quella della rivendicazione n. 1 di EP '573. Tuttavia, tale studio:*

- ✓ non era utilizzato per trattare pazienti affette da cancro al seno, ma aveva riguardo ad un modello animale di cancro alla mammella, ossia nei topi;*
- ✓ non aveva come obiettivo quello di valutare l'efficacia antitumorale del fulvestrant. Il documento era volto a valutare il diverso fenomeno della resistenza al tamoxifene;*
- ✓ in esso la via di somministrazione usata (sottocutanea) era differente da quella intramuscolare rivendicata.*

*La prior art è quindi correttamente individuata in Howell 1996.*

*b) il problema tecnico oggettivo*

*Il problema tecnico oggettivo è stato identificato dal CTU nel "mettere a disposizione una formulazione farmaceutica su base di olio di ricino contenente fulvestrant in elevata concentrazione, che consente un rilascio sufficiente di fulvestrant in un periodo di tempo prolungato, cosicché essa è terapeuticamente efficace, sicura e ben tollerata dai pazienti nel trattamento del cancro al seno".*

*Tale scelta è stata motivata sottolineando che l'esperto del ramo già conosceva la formulazione su base di olio di ricino che contenesse una dose utile di fulvestrant (250 mg) sufficientemente elevata tale da essere contenuta nel volume standard di 5 ml. Dunque tali elementi sono estranei all'attività inventiva.*

*La titolare ha criticato tale impostazione che avrebbe erroneamente inserito nel problema tecnico l'"alta concentrazione" di fulvestrant. Ciò si convertirebbe nell'erronea inclusione al suo interno di un chiaro "pointer" verso la soluzione rivendicata. Il problema tecnico oggettivo risolto attraverso gli insegnamenti di P '573 non sarebbe infatti quello di solubilizzare il fulvestrant in un veicolo a base di olio di ricino- identificando il sistema di solventi- ma quello di valutare profili strettamente collegati a quelli del rilascio prolungato, della efficacia terapeutica, della sicurezza e della tollerabilità. Il tutto garantendo il rilascio di concentrazioni terapeuticamente significative di fulvestrant per un periodo di tempo prolungato [cfr. paragrafo 0021 della descrizione] con profili di tollerabilità adeguati [cfr. 0046 della descrizione].*

*Poiché Howell non mostrava la composizione della formulazione, sarebbe stato impossibile per il tecnico del ramo ritenere che una qualsiasi formulazione a base di fulvestrant che contenesse la stessa concentrazione di principio attivo di Howell avrebbe prodotto gli stessi effetti per rilascio, sicurezza ed*





efficacia. Le prestazioni del fulvestrant sono infatti estremamente sensibili alle variazioni della formulazione, con conseguenze importanti, ad esempio sulla tollerabilità.

Ritiene il Collegio, al contrario, che il tecnico dell'Ufficio ha ritenuto correttamente che Howell già si muoveva nel campo delle composizioni a base di olio di ricino che contenevano una elevata concentrazione di fulvestrant e, dunque, tale premessa correttamente è stata inserita nella definizione del problema tecnico oggettivo.

c) il giudizio di ovvietà/non ovvietà

Secondo il C.T.U. l'invenzione oggetto del brevetto è priva di originalità e ovvia combinando Howell con McLeskey.

E ciò in quanto:

- ✓ da Howell il tecnico del ramo ricava l'informazione che:
  - è possibile realizzare una composizione di fulvestrant sulla base di un veicolo di olio di ricino (non solo con olio di ricino);
  - tale composizione è adatta alla somministrazione intramuscolare con una concentrazione di 50mg/ml;
  - tale composizione è a lento rilascio (l'iniezione determina la curva mostrata nella figura 1 della CTU);
  - l'olio di ricino da solo non garantisce la solubilità mostrata in Howell;
- ✓ l'unica differenza tra EP '573 e Howell consiste nel fatto che quest'ultima non descrive nella miscela l'etanolo e l'alcool benzilico, ossia i co-solventi utilizzati nel brevetto azionato per solubilizzare il fulvestrant nell'olio di ricino;
- ✓ McLeskey contiene tutte le caratteristiche rivendicate in termini di componenti utilizzati e concentrazione raggiunta (fulvestrant con concentrazione 50mg/ml, in veicolo di 10% etanolo, 15% benzil benzoato, 10% benzil alcol, portato a volume con olio di ricino).

Ed allora, l'ovvietà del trovato rivendicato, deducibile dall'esistenza nello stato dell'arte di una spinta verso la soluzione rivendicata (ovvero nella combinazione di Howell e McLeskey) si deduce dal fatto che:

- la closest prior art già insegna la stessa elevata concentrazione di fulvestrant 50mg/ml in una base di olio di ricino, che dà luogo ad un rilascio per un periodo prolungato;
- McLeskey comprende la stessa concentrazione di fulvestrant e con la base di olio di ricino più altri ingredienti utili per diluire il fulvestrant che rinviene la sua caratteristica nella insolubilità;





- *l'autrice di McLeskey richiama espressamente la pubblicazione di Howell quale evidenza anteriore di utilità del fulvestrant nel cancro al seno;*
- *è vero che McLeskey non specifica se tratta di rapporto peso/volume o volume/volume; tuttavia questo punto non costituisce una criticità, poiché l'esperto avrebbe considerato entrambe le ipotesi, non scartando pertanto tale documento.*

*Ed infatti la formulazione insegnata in McLeskey è la stessa descritta nell'unico esempio riportato al paragrafo (n.0060) del brevetto de quo.*

*Dunque, la frazione italiana del brevetto EP '573 è nulla per mancanza di altezza inventiva.*

*Osserva il Collegio che a tale conclusione il CTU è pervenuto non solo, come erroneamente sostenuto dalle convenute, dopo aver verificato che i suoi insegnamenti non hanno superato un pregiudizio tecnico (quest'ultimo è infatti solo uno dei parametri dai quali in via indiziaria si può inferire la mancanza di attività inventiva del trovato) ma anche in quanto le sue rivendicazioni non superano il giudizio di non ovvietà secondo i criteri comunemente utilizzati dalla giurisprudenza comunitaria e nazionale.*

*Vi era infatti una chiara spinta a percorrere la strada poi battuta da EP '573, con una ragionevole aspettativa di successo.*

#### ***(...) Le eccezioni delle titolari sull'altezza inventiva***

*Le convenute hanno sostenuto l'altezza inventiva del trovato.*

*In particolare, hanno sollevato numerose censure alla perizia dell'Ufficio, di seguito puntualmente esaminate.*

- a. EP '573 avrebbe superato il pregiudizio tecnico giacché nella tecnica nota vi era un'indicazione contraria ad utilizzare un'elevata concentrazione di fulvestrant.*

*Tale pregiudizio tecnico sarebbe presente in Howell che avrebbe osservato l'accumulo di fulvestrant nel tempo dopo un dosaggio doppio- fenomeno che secondo le nozioni comuni può comportare effetti collaterali potenzialmente dannosi- suggerendo una strada contraria a quella rivendicata da EP '573, ossia dosi inferiori del farmaco.*

*Dunque, l'esperto del ramo non avrebbe in modo ovvio tentato di riprodurre la stessa concentrazione di fulvestrant della closest prior art, ma sarebbe stato indotto a sviluppare formulazioni con dosaggio inferiore a 250 mg. Non vi sarebbe stata quindi alcuna esigenza di risolvere il problema più difficile di realizzare una "formulazione farmaceutica contenente un'elevata concentrazione di fulvestrant" (come sostenuto dal CTU) o di trarre ispirazione da documenti che mostravano una concentrazione pari a quella di Howell (50mg/ml).*



*Non vi era in conclusione alcuna strada segnata che avrebbe indotto il tecnico del ramo a riprodurre la stessa concentrazione di fulvestrant indicata nella prior art, ma avrebbe valutato la possibilità di ridurre la concentrazione.*

*Al contrario, il Tribunale ritiene che non vi fosse un pregiudizio tecnico rispetto ad alte concentrazioni di fulvestrant poichè:*

- ✓ *in Howell l'insegnamento concreto indicato come efficace si riferisce esclusivamente ad una formulazione con il dosaggio/concentrazione di 250 mg/5ml. Tale documento si limita solo a teorizzare l'efficacia nel tempo di dosi a concentrazioni più basse;*
- ✓ *Howell non indica alcuna tossicità né associa particolare controindicazione all'accumulo evidenziato;*
- ✓ *EP '573 nel descrivere lo stato dell'arte nota riconosce come raccomandata un'elevata concentrazione di fulvestrant<sup>5</sup> (al par. 0018);*
- ✓ *EP '573 non menziona il problema dell'accumulo, essendo la sicurezza della formulazione rivendicata da EP '573 correlata solo alla non precipitazione del prodotto al sito di iniezione.*

*In conclusione, l'accumulo di fulvestrant non costituiva un pregiudizio tecnico che EP '573 avrebbe superato attraverso un salto inventivo.*

*b. Il contenuto di McLeskey era ambiguo.*

*Le titolari hanno sostenuto che tale anteriorità non specificava se le percentuali nella composizione di olio di ricino fossero in “peso/unità di volume” o “volume/unità di volume”.*

*Sul punto, come sopra già ricordato, il CTU ha correttamente obiettato che il tecnico del ramo avrebbe provato entrambe le alternative senza alcuno sforzo inventivo.*

*c. In McLeskey mancherebbero dati di farmacocinetica relativi alle concentrazioni di fulvestrant raggiunte dopo la somministrazione.*

*Sul punto l'esperto dell'Ufficio ha correttamente replicato, sottolineando la secondarietà di tale aspetto. Poiché da Howell si desume il rilascio di doti utili, così si può ritenere che anche la formulazione di McLeskey avrebbe potuto fornire concentrazioni simili, pur non potendo prevedere la curva “esatta” di concentrazioni. In ogni caso tale obiettivo è presentato in modo molto basilare nel brevetto: si tratta, infatti, di garantire una concentrazione minima di 2,5*

<sup>5</sup> Le attuali linee guida raccomandano che non più di 5 ml di liquido venga iniettato intra-muscolarmente in una singola iniezione. Farmacologicamente le dosi attive richieste per una formulazione deposito a lunga attività di 1 mese di fulvestrant è di circa 250 mg” – cfr. All. A, pag. 8.



mg/ml entro almeno 2 settimane, e non, invece, di “riprodurre in modo bioequivalente la curva di concentrazioni plasmatiche mostrata da D4”.

d. In McLeskey mancherebbero i dati di tollerabilità.

Il CTU ha al contrario sottolineato che il brevetto affronta tale tematica solo in funzione di un'efficace dissoluzione del principio attivo.

La formulazione mostrata in McLeskey contiene tutte le caratteristiche ideali che, in base alla tecnica nota, davano luogo ad un veicolo con proprietà di elevata solubilizzazione di un prodotto steroideo in olio di ricino. Era comunque ragionevole pensare che gli ingredienti ivi contenuti potessero permettere la dissoluzione quantomeno di 50 mg/ml; in ogni caso, essi costituivano un'opzione ottimale per ottenere il suddetto risultato in un solvente a base di olio di ricino.

In proposito la convenuta ha sostenuto l'effetto sorprendente della solubilità elevata di fulvestrant grazie all'aggiunta alla miscela di benzil benzoato.

E ciò in base alla Tabella 2 del brevetto che mostrerebbe che la solubilità di tale principio in benzil benzoato risulta inferiore a quella mostrata in etanolo o alcol benzilico.

Tale argomentazione va disattesa, in quanto, oltre a non risultare che tale Tabella fosse conosciuta al deposito del brevetto, essa non tiene conto del fenomeno della co-solvenza (cfr. pag. 53 della CTU). L'esperto del settore, sulla base della letteratura standard, non sarebbe stato sorpreso da tale risultato. Non muta tale quadro neppure l'esperimento della titolare che dimostrerebbe come “l'irritabilità al sito d'iniezione varia imprevedibilmente in funzione di piccole modifiche nella composizione”: tale informazione non poteva ridurre l'aspettativa di successo in quanto non faceva parte dello stato della tecnica.

e. McLeskey non sarebbe stato disponibile all'esperto

Secondo le convenute tale anteriorità sarebbe stata ricercabile solo sulla base del titolo e dell'abstract, i quali non contenevano parole chiave del tipo "a base di olio di ricino" o "iniezione intramuscolare di fulvestrant". Al contrario, quanto alla difficoltà di reperimento di tale testo brevettuale, come sottolineato dal CTU e dalla Divisione di Opposizione dell'EPO, alla data di priorità del brevetto McLeskey era pubblicamente disponibile e l'esperto del ramo poteva averne conoscenza.

f. Non vi sarebbero state indicazioni per una combinazione tra McLeskey e Howell in relazione ai seguenti punti.

✓ **Quanto all'effetto terapeutico.**



*Le titolari hanno sottolineato che McLeskey si occupava di meccanismi di crescita del tumore al seno estrogeno-Indipendenti, mentre Howell si occupava del tumore al seno estrogeno-Dipendenti. Dunque, non vi erano indicazioni per la loro combinazione.*

*Il CTU ha ritenuto l'erroneità della tesi giacché:*

*-l'esperto del ramo non aveva necessità di avere conferme sul punto in McLeskey o in altri documenti, giacché Howell (il suo punto di partenza) già forniva prove cliniche avanzate su pazienti umani che avevano verificato la rilevanza del principio attivo in questione nella cura della patologia. Analogo giudizio è stato espresso dalla Divisione di Opposizione dell'EPO<sup>6</sup>;*

*- in ogni caso McLeskey non invalida le evidenze positive di risposta al trattamento espote in Howell già ottenute in clinica su pazienti con cancro al seno (tra l'altro in tumori di stadio avanzato e già resistenti al tamoxifene). A tali evidenze il brevetto EP'573 non aggiunge nulla<sup>7</sup>.*

- ✓ **Quanto al tipo di somministrazione - in Howell intramuscolare e in McLeskey sottocutanea.** *Le due diverse forme di somministrazione previste nelle due anteriorità avrebbero escluso la combinazione dei due insegnamenti.*

*Tuttavia, come correttamente ricordato dalle attrici:*

*- era già noto che entrambe le formulazioni sono di tipo "parenterale" e le soluzioni oleose possono essere utilizzate indifferentemente per entrambe le vie; l'unica differenza è il volume di somministrazione (cfr. pag. 174 del libro di testo "Pharmaceutical Dosage form: parenteral medications", 1992);*

*- l'utilizzo del termine "pre-formulazione" già suggeriva che essa fosse sviluppata in funzione di un futuro uso nell'uomo, e quindi compatibile con esso (cfr. estratto p.21 dal libro di testo di Akers M.J. "Pharmaceutical Preformulation and Formulation", 1976);*

*- per l'uomo la via intramuscolare è preferibile a quella sottocutanea (cfr. estratto dal libro di testo di Voigt R. "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie",1987), diversamente dal topo*

<sup>6</sup> L'EPO ha sottolineato che "*che McLeskey insegni o meno un trattamento efficace e sicuro di pazienti affette da cancro al seno con una formulazione da iniettare a base di 50 mg/ml di fulvestrant è irrilevante, in quanto il trattamento efficace e sicuro di donne con cancro al seno avanzato tramite l'utilizzo di iniezioni intramuscolari di fulvestrant a base di olio di ricino già appartiene alla conoscenza dell'esperto del ramo grazie a D4 [Howell], che è il suo punto di partenza*"

<sup>7</sup> In ogni caso, gli autori di McLeskey - documento che studia il fenomeno della resistenza ai trattamenti antitumorali per cui un dato antiestrogeno che inizialmente funziona sul tumore (ad es. tamoxifene) ma dopo un certo tempo perde di efficacia - per comprendere i motivi della resistenza ipotizzano che, in risposta al trattamento antiestrogenico, il tumore sviluppi meccanismi pro-tumorali alternativi alla stimolazione estrogenica, tali da poter "by-passare" il blocco degli estrogeni indotto dall'antiestrogeno. Al fine di verificare tale ipotesi realizzano un modello animale molto particolare (cfr. CTU pag. 46). La ricerca ivi svolta prescinde sostanzialmente da fulvestrant: l'intervento di quest'ultimo è meramente accessorio, essendo somministrato "ad abundantiam" ai modelli di topi prescelti. La considerazione che il fulvestrant non blocchi la crescita del tumore significa che in quel particolare modello animale il tumore si sta sviluppando mediante una via estrogeno-indipendente. Tale scoperta non inficia l'efficacia del farmaco sulla paziente umana, potendo, tutt'al più, implicare il fallimento del fulvestrant nel caso di una paziente che diventi resistente agli antiestrogeni e se tale indipendenza si genera attraverso l'instaurarsi di un meccanismo pro-tumorale FGF-dipendente, ipotesi questa molto particolare solo ipotizzata.



per cui è preferita quella sottocutanea (cfr. linee Guida "Good Practice Guidelines" Ottobre 1998);

- la somministrazione di fulvestrant per via intramuscolare era già praticata (cfr. De Friend et al., *Cancer Res.* Vol. 15, pagine 408-414, 1994), essendo sostanzialmente obbligatoria a causa della bassa potenza del farmaco quando somministrato oralmente (cfr. O' Regan et al., " *Journal of National Cancer Institute*", Vol. 90. No. 20, 1998);

- tutti i prodotti usati nella rivendicazione erano già noti come co-solventi, anche già miscelati tra loro, per formulazioni iniettabili di steroidi (cfr. Riffkin C. et al. *J. Pharm. Sci.* 1964, 53(8), 891-895);

- in particolare, il benzil benzoato era ben noto come solubilizzante per formulazioni parenterali iniettabili (cfr. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 1994 e cfr. pag. 174 del libro di testo " *Pharmaceutical Dosage form: parenteral medications*", 1992)".

In conclusione, come correttamente osservato dal CTU, essendo la somministrazione intramuscolare già nota e divulgata con Howell, l'esperto del ramo non aveva la necessità di trovare una conferma in altri documenti, come in McLeskey che non mostrava pregiudizi rispetto a tale scelta: in ogni caso, era facilmente intellegibile che la scelta sottocutanea derivava dall'utilizzazione del topo, che presenta fasce muscolari ridotte.

✓ **Quanto alla frequenza di somministrazione, in Howell una volta al mese, in Mcleskey una volta alla settimana**

Secondo le titolari, McLeskey deporrebbe a favore di un mancato mantenimento di concentrazioni efficaci per periodi superiori.

Al contrario il CTU ha evidenziato che tale argomentazione non è corroborata da alcuna evidenza, non essendo in realtà il documento interessato a indagare questioni di farmacocinetica ma ad escludere una attività pro-estrogenica; proprio per tale scopo utilizzano quindi un trattamento massiccio, anche dal punto di vista della frequenza di somministrazione.

✓ **Quanto all'oggetto dello studio - in Howell sugli uomini; in McLeskey sui topi - .**

Secondo le titolari Mcleskey non conteneva informazioni sul trattamento sicuro ed efficace negli esseri umani con cancro al seno, occupandosi di un modello animale specifico.

Al contrario tale anteriorità:

- si riferisce chiaramente a fulvestrant ed alla ricerca su cellule del carcinoma mammario MCF-7 resistente al tamoxifene in topi portatori di cancro al seno;





- *fornisce alla persona esperta non solo una chiara spinta a provare la formulazione preformulata di 50 mg/ml per iniezione di fulvestrant in soggetti affetti da cancro al seno, promettendo una formulazione a base di olio di ricino per iniezione di fulvestrant in soluzione con una concentrazione fino a 50 mg/ml del principio attivo, che è esattamente la concentrazione che la persona esperta sta cercando di raggiungere. Questa concentrazione è ottenuta utilizzando eccipienti comunemente utilizzati in iniezioni intramuscolari a base di olio per l'uomo, nei confronti dei quali non è stato dimostrato alcun pregiudizio generalmente accettato nel settore;*
- *la superiore capacità di solubilizzazione dei fulvestrant del veicolo a base di ricino descritto in McLeskey dà alla persona esperta anche una fondata aspettativa di ottenere contemporaneamente sia un'adeguata efficacia terapeutica per un lungo periodo (a causa della maggiore concentrazione di fulvestrant iniettata), sia una accettabile tollerabilità in termini di evitare la precipitazione di particelle solide di fulvestrant nel sito di iniezione (a causa della maggiore solubilità).*

✓ **Quanto alla quantità somministrata, in Howell al massimo 250 mg per mese/essere umani, in McLeskey 5mg a settimana.**

*Il CTU ha osservato che da McLeskey il tecnico del ramo riceve, chiaramente e senza ambiguità, l'informazione che è possibile realizzare, sulla base di un veicolo di olio di ricino, una composizione "chiavi in mano" espressamente sviluppato per fulvestrant (dunque tenendo conto della sua particolare insolubilità), in vista di una sua iniezione parenterale, il quale già comprende la stessa elevata concentrazione di fulvestrant (50 mg/ml) che in McLeskey dava luogo ad un rilascio terapeuticamente efficace in un periodo di tempo prolungato.*

*Tutte le doglianze delle titolari vanno dunque rigettate."*

#### **(..) La nullità delle altre rivendicazioni**

*Le rivendicazioni dipendenti nn. 2 e 3 non aggiungono nulla di inventivo, precisando solo un contenuto di fulvestrant in termini assoluti (250 mg) corrispondente alla dose terapeutica già usata in Howell, in un volume (inferiore a 6 ml) già utilizzato nella closest prior art ed adottando lo stesso sistema di co-solventi descritto in McLeskey. Dunque, anche i claims nn. 2 e 3 della mancano di attività inventiva.*

*(..)..*

#### **4.2. Le censure di parte attrice e la non probabile riforma della pronuncia**

Così riportati i passi salienti della pronuncia dell'Ufficio, da intendersi integralmente richiamata, non appare altamente probabile che tali apprezzamenti vengano modificati nei gradi successivi, alla luce delle doglianze mosse dalla titolare.





In proposito, Astrezeneca ha censurato il giudizio negativo sull'attività inventiva, richiamando la recente decisione *del Board of Appeal* dell'Ufficio Brevetti Europeo, all'esito dell'udienza tenutasi in data 24 gennaio 2019, che ha mantenuto EP '573, precedentemente revocato dalla Divisione di Opposizione dell'EPO con decisione in data 20 luglio 2017.

Secondo la difesa di parte attrice quest'ultimo giudizio negativo sul brevetto avrebbe influenzato-nel senso di ritenere erroneamente nullo il titolo- le consulenze tecniche compiute innanzi alle Corti italiane.

La titolare sottolinea in particolare che la specifica formulazione mostrata in McLeskey potesse considerarsi tollerabile e sicura, e quindi potenzialmente utile al fine di risolvere il problema tecnico. Gli eccipienti indicati in tale anteriorità non costituirebbero affatto un'opzione "ottimale" o "ideale", presentando chiari svantaggi. Dunque, la specifica combinazione quali-quantitativa degli eccipienti mostrata in tale anteriorità non sarebbe parsa promettente al tecnico del settore, con conseguente non ovvietà del trovato.

Oltre alla decisione del Board of Appeal, parte attrice richiama in particolare la sentenza della Corte d'Appello Olandese del 27 novembre 2018.

Ritiene al contrario l'Ufficio che:

- tali censure sono già state affrontate e superate, con un ragionamento condivisibile, nel giudizio pregiudicante, le cui motivazioni sono sopra riportate ed al quale l'Ufficio si attiene. La sentenza n. 7427/2019 del Tribunale di Milano è stata adottata successivamente alla decisione del Board of Appeal le cui motivazioni, rese note successivamente alla pronuncia, non elidono la *ratio decidendi* di quest'ultima;
- le pronunce rese in altre giurisdizioni- nel cui ambito s'inserisce il presente- rimandano un quadro contrastante, ma comunque prevalentemente favorevoli a Teva. Tra le altre, si segnala quella adottata dalla Corte Suprema Tedesca in data 16 aprile 2019 (cfr. doc. n. 48 e doc. n. 8 di Teva);
- gli accertamenti tecnici compiuti dai giudici nazionali, eseguiti nel contraddittorio con la titolare, qui attrice, i cui esiti sono stati versati in questa sede e sottoposti a contraddittorio.

Con la conseguenza che -non essendo probabile che la declaratoria di nullità venga riformata nei gradi successivi (presupposto, come già precisato, per disporre la sospensione del presente giudizio ex art. 337, comma 2, c.p.c.)- il Tribunale, in ossequio agli effetti positivi- conformativi della sentenza dianzi citata ritiene di confermare la pronuncia di nullità.



## **5. La frazione italiana di EP '138**

### **5.1. La sentenza del Tribunale di Torino**

(...) “EP 1 250 138 reca il titolo “Formulazione di fulvestrant”, depositato l’8 gennaio 2001 (e concesso il 19 ottobre 2005), rivendicante le priorità inglesi GB ‘313 del 10 gennaio 2000 e GB ‘837 del 12 aprile 2000.

“EP 138 è stato oggetto di un procedimento di opposizione davanti all’EPO, che si è concluso con decisione dell’11 febbraio 2015, la quale ha mantenuto il *brevetto nella forma da ultimo emendata da AstraZeneca (EP ‘138 B2)*. Il brevetto mantenuto differisce da quello concesso perché le rivendicazioni sono state riformulate da rivendicazioni di prodotto a rivendicazioni di secondo uso in campo medico.

*Il brevetto italiano IT ‘490 ancora contempla venti rivendicazioni dirette ad una formulazione di Fulvestrant per sé (cioè rivendicazioni di prodotto) e due rivendicazioni di (primo e secondo) uso in campo medico.*

*I due brevetti di AstraZeneca proteggono il farmaco Faslodex, il cui principio attivo è il fulvestrant, e riguardano l’uso di questo principio nella preparazione di una formulazione farmaceutica per la somministrazione mediante iniezione intramuscolare per il trattamento di una malattia benigna o maligna del seno o del tratto riproduttivo (per quanto riguarda il brevetto italiano IT ‘490 del solo tumore al seno), formulazione idonea a rilasciare concentrazioni terapeuticamente significative di fulvestrant per un periodo di tempo prolungato e ben tollerate dai pazienti.*

*Il fulvestrant presenta proprietà fisiche che ne rendono difficile la formulazione e la somministrazione per via intramuscolare, poiché è una molecola particolarmente lipofila, con una solubilità in acqua estremamente bassa. Il problema della sua formulazione è dunque quello di solubilizzare il fulvestrant in una concentrazione sufficientemente elevata da poter essere iniettata per via intramuscolare, evitando, da un lato, un eccessivo uso di composti alcolici, che rendono la formulazione poco tollerabile per il paziente; e perseguendo, dall’altro, un livello plasmatico efficace di questo principio attivo, che si mantenga tale per un periodo prolungato (c.d. effetto depot). (...)*

#### **Esame delle domande**

**(..) Premessa sui brevetti oggetto di causa: concessione, riformulazioni e rapporti.**

**(..) Il brevetto europeo EP ‘138.**

*I motivi di nullità fatti valere da Actavis contro la frazione italiana del brevetto EP ‘138 B1 facevano riferimento alla domanda di brevetto depositata l’8 gennaio 2001 (e al brevetto concesso il 19 ottobre 2005). Tuttavia, questo brevetto, a seguito di procedura di opposizione davanti all’EPO, è stato riformulato (EP ‘138 B2) e la procedura di opposizione, abbandonata dall’opponente, si è conclusa con il mantenimento del brevetto in forma emendata, in accordo con la richiesta del titolare*



*AstraZeneca. Va qui sottolineato che il brevetto concesso (EP '138 B1) aveva per oggetto una formulazione farmaceutica comprendente Fulvestrant; le sue rivendicazioni erano quindi rivendicazioni di formulazione.*

*Nel brevetto come mantenuto (EP '138 B2) le rivendicazioni sono state riformulate in rivendicazioni di secondo uso medico, focalizzate quindi non sulla formulazione, ma sull'uso medico della formulazione. Questa scelta comporta una "inadeguatezza di fondo" del testo brevettuale, poiché – come puntualmente rilevato dal CTU (p. 20) – "definizioni, descrizioni e supporto sperimentale che potevano prima essere consoni quando l'invenzione era formulata sostanzialmente in termini di composizione non sempre sono ora altrettanto adeguate a delineare con chiarezza e completezza tutte le caratteristiche del presente uso medico, specialmente quando riferito all'ottenimento di certe prestazioni di rilascio. Nell'uso medico delineato alle rivendicazioni 1 e 2 infatti, dove l'elemento chiave è ora l'effetto terapeutico protratto derivante da somministrazione i.m. di quella formulazione nota, diventano fondamentali aspetti specifici, quali ad esempio l'esatta patologia bersaglio, il dosaggio e il regime terapeutico, il livello plasmatico, l'efficacia e la durata d'azione e, a tal proposito, si osserva che le definizioni presenti nel brevetto appaiono a volte essere incomplete o non adeguate". Questi rilievi hanno un diretto riscontro nella valutazione di sufficienza della descrizione, requisito di validità del brevetto che il CTU ritiene non sussistente.*

**(...) Le rivendicazioni di priorità**

**(...) Esame dell'attività inventiva della frazione italiana del brevetto europeo EP '138 B2. Premesse.**

**(...) Quadro normativo**

*L'art. 48 c.p.i. (corrispondente all'art. 56 CBE) recita: "Un'invenzione è considerata come implicante un'attività inventiva se, per una persona esperta del ramo, essa non risulta in modo evidente dallo stato della tecnica. Se lo stato della tecnica comprende documenti di cui al comma 3, dell'Articolo 46, questi documenti non sono presi in considerazione per l'apprezzamento dell'attività inventiva".*

*L'attività inventiva distingue ciò che appartiene al "normale divenire" di ciascun settore della tecnica, alla sua ordinaria evoluzione, che può essere frutto dell'attività di un qualunque operatore esperto (e che come tale non merita protezione); e ciò che, invece, è frutto di un'idea che supera le normali prospettive di evoluzione, che non è alla portata di tutti e che merita quindi tutela esclusiva. L'attività inventiva sussiste quando un ritrovato sia "nuovo" non solo estrinsecamente (o formalmente), ma anche "sostanzialmente", essendo idoneo a risolvere problemi e soddisfare interessi industriali prima non risolti.*

**(...) Metodologia nella valutazione dell'attività inventiva.**



*In linea con la consolidata pratica dell'UEB, la valutazione dell'attività inventiva va effettuata seguendo il problem-solution approach (Linee Guida dell'Ufficio Brevetti Europeo 2012, Parte G, Capitolo VII, 5), che si articola in tre fasi principali:*

- a) determinare lo stato della tecnica più vicino (closest prior art), cioè quella combinazione di caratteristiche, descritta in un solo riferimento, che costituisce il punto di partenza più promettente per uno sviluppo ovvio che porta all'invenzione;*
- b) individuare il problema tecnico oggettivo da risolvere alla luce dello stato della tecnica più vicino;*
- c) valutare se l'invenzione rivendicata, partendo dallo stato della tecnica più vicino e dal problema tecnico oggettivo, sarebbe stata ovvia oppure no per l'esperto del ramo.*

*Va detto che lo stato della tecnica va costruito con riferimento alla cultura mondiale (e non solo a quella del paese ove il brevetto è stato concesso); esso comprende la conoscenza generale, ma anche quella specifica e altamente specialistica.*

*L'individuazione del problema tecnico deve avvenire – alla luce delle Linee Guida già sopra richiamate – seguendo un criterio analitico che muova dalle differenze fra l'invenzione rivendicata e il precedente stato dell'arte; determini gli effetti tecnici risultanti da queste differenze; e formuli, su questa base, il “problema tecnico” che l'invenzione risolve.*

*Per valutare l'ovvietà dell'invenzione – rispetto allo stato della tecnica nota più vicino – occorre stabilire se in questa tecnica vi fosse qualche insegnamento che avrebbe indotto (would) – e non solo avrebbe potuto indurre (could) – l'esperto del settore, di fronte al problema tecnico oggettivo, a modificare o adattare la tecnica nota più vicina arrivando all'invenzione. In questa prospettiva (would approach) è importante verificare se esista un “incentivo” (talora definito “puntatore”) che avrebbe indirizzato il tecnico verso quella soluzione. Dunque, l'evidenza dell'invenzione (che comporta l'assenza del requisito dell'attività inventiva) non richiede che l'esperto si trovi davanti a una “strada obbligata” (che l'avrebbe sicuramente condotto all'invenzione); ma sussiste anche quando lo stato della tecnica contenga un implicito suggerimento o un implicito incentivo alla soluzione adottata.*

### ***(..) L'esperto del settore***

*(...)L'esperto del ramo è il soggetto che conosce tutta la tecnica anteriore, possiede una completa capacità di ragionamento, ma una limitata capacità di rielaborazione. Una capacità cioè che gli permette di combinare la tecnica anteriore più vicina con altre anteriorità, purchè esista uno “stimolo” a farlo.*

*Nel caso di specie il CTU condivisibilmente identifica il tecnico del ramo in un team di esperti comprendente almeno un farmacologo e un chimico farmaceutico con una conoscenza approfondita di formulazioni a base di steroidi e, facoltativamente, un oncologo specializzato nel trattamento di tumori*



al seno. Sull'individuazione di questa figura quale "tecnico di riferimento" le parti sostanzialmente concordano.

**(..) Esame dell'attività inventiva di EP '138 B2 (segue): la closest prior art.**

**(...)L'approccio del CTU**

Il CTU (..) muove da ciascuno dei principali documenti di arte nota che saranno di seguito descritti (Howell, McLeskey e brevetto EP0346014), considerandolo come possibile closest prior art (..).

Va subito detto che la soluzione cui perviene il CTU, muovendo da ciascuna di queste diverse strade, è identica, nel senso della mancanza di attività inventiva del brevetto di AstraZeneca (...).

Il Tribunale ritiene tuttavia opportuno, dopo aver descritto i documenti di arte nota esaminati dal perito, individuare la "strada maestra" da seguire; indicare, cioè, il documento che deve essere considerato, per il tema trattato, la metodologia e la vicinanza rispetto alle rivendicazioni brevettuali, l'effettiva closest prior art.

**(..) La prior art Howell**

L'articolo di Howell e altri è stato pubblicato sul British Journal of Cancer nel 1996 (anch'esso ben prima della domanda di brevetto AZ e delle priorità da essa rivendicate). La pubblicazione descrive uno studio clinico nel quale si valutano la farmacocinetica, la tossicità, gli effetti farmacologici e anti-tumorali di una formulazione a lunga durata di Fulvestrant. Il Fulvestrant viene somministrato per via intramuscolare in 19 pazienti di sesso femminile con tumore avanzato al seno, resistente al tamoxifene, mediante singola iniezione ... in una formulazione contenente 250 mg di Fulvestrant in un volume di 5 ml di olio di ricino (ossia ad una concentrazione pari a 50 mg/ml) o in una seconda formulazione identica ma contenente 100 mg di Fulvestrant in 5 ml (conc. 20 mg/ml) ... . Gli autori concludono che il Fulvestrant è efficace come agente anti-tumorale. La formulazione ha una buona tollerabilità nel sito di iniezione (pag 303, side effects). ... Dal grafico allegato alla pubblicazione si può vedere che il livello plasmatico di Fulvestrant si mantiene per almeno 28 giorni sopra i 2,5 ng/ml (sopra la soglia di efficacia e la durata indicate nel brevetto in causa).

**(..)le differenze fra la prior art Howell e il brevetto per cui è causa**

Howell nel suo articolo riporta tutte le caratteristiche dell'uso secondo il brevetto in causa tranne la presenza nella formulazione dei co-solventi estere non acquoso e alcol. Secondo le società convenute Howell non divulgerebbe anche un'altra caratteristica del brevetto, ossia l'ottenimento di un livello plasmatico terapeuticamente efficace per almeno due settimane (effetto depot, F11, F12), e ciò in considerazione dell'esiguo numero di pazienti sottoposti agli studi (19). Sul punto il Tribunale concorda però con il CTU, il quale non ritiene che il numero di pazienti valutati fosse così esiguo da rendere lo studio non significativo, alla luce del fatto che proprio questo studio è stato incluso nella





documentazione inviata alle autorità regolatorie per l'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio del Faslodex (Studio 0004, clinica fase II, T19) (...),

**(..): il problema tecnico a partire da Howell**

Secondo il CTU il (vero) problema tecnico oggettivo posto da Howell è quello di “modificare il sistema solvente della formulazione depot di Fulvestrant a base di olio di ricino di Howell già utilizzata nella terapia del cancro al seno, ben tollerata e già in grado dopo somministrazione i.m. di fornire livelli terapeuticamente efficaci per almeno due settimane, al fine di portare realmente la solubilità del Fulvestrant fino a 50 mg/ml, e ottenere così un formulazione depot di Fulvestrant come appare in Howell, idonea a somministrare dosi elevate di Fulvestrant (la dose mensile di 250 mg), in volumi contenuti (6 ml o meno, preferibilmente 5 ml)”. Infatti – osserva il CTU – “l'esperto di formulazioni partendo dalla formulazione mostrata da Howell, a base di olio di ricino e una concentrazione di Fulvestrant di 50 mg/ml, si sarebbe accorto che quella concentrazione non era ottenibile usando solo olio di ricino”, e per ottenerla era necessario impiegare dei co-solventi non mostrati nella ricetta pubblicata.

**(..) La closest prior art da cui muovere: Howell**

Ritiene il Tribunale che, fra i documenti di arte nota sopra descritti, quello più vicino al brevetto qui in valutazione sia la pubblicazione di Howell del 1996. Non solo infatti questo documento appartiene allo stesso settore tecnico dell'invenzione, trattando specificamente della cura del tumore al seno; esso è anche particolarmente “vicino” all'ambito dell'invenzione perché osserva gli effetti della somministrazione dello stesso principio attivo (il Fulvestrant) usato nei brevetti in esame; ed è di particolare interesse per l'operatore perché contiene dati clinici reali su donne ammalate di cancro al seno (è quindi uno studio clinico sugli esseri umani). Si osserva incidentalmente che anche la CTU del dr. Gerli, svoltasi nella causa davanti al Tribunale di Milano (attualmente pendente e avente ad oggetto la validità del brevetto divisionale) perviene alla medesima individuazione di Howell come documento di arte nota più vicina. In questo senso si è espresso anche l'UEB nella sua decisione di revoca del brevetto divisionale EP '573 (doc. T76 allegato alla CTU, par. 5.1.1, p. 17).

**(..) Esame dell'attività inventiva di EP '138 B2 rispetto a Howell**

**(..) L'insegnamento di Howell**

L'articolo descrive uno studio clinico concernente l'efficacia e la tossicità a lungo termine del Fulvestrant somministrato per via intramuscolare in 19 pazienti di sesso femminile con tumore avanzato del seno, resistente al tamoxifene. Il Fulvestrant è somministrato a queste pazienti con cadenza mensile in una formulazione contenente 250 mg di principio attivo in un volume di 5 ml di olio di ricino (quindi Fulvestrant in una concentrazione pari a 50 mg/ml). Gli autori dell'articolo





concludono: "Concludiamo dai risultati di questo studio preliminare che l'antiestrogeno puro ICI 182780 è ben tollerato durante un trattamento a lungo termine ed è attivo come agente antitumorale nei pazienti con cancro al seno avanzato che hanno precedentemente perso la responsività al tamoxifene".

**(..) La (sostenuta da AZ) insufficiente descrizione dell'insegnamento di Howell**

AstraZeneca sostiene che Howell non faccia parte dello stato dell'arte, e quindi non vada considerato ai fini della valutazione dell'attività inventiva, perché non descrive sufficientemente la formulazione di Fulvestrant e pertanto non consente la riproduzione dell'insegnamento sotteso. (...).

In definitiva, secondo i convenuti, poiché gli insegnamenti riportati in Howell non sono descritti in maniera tale da poter essere idoneamente riprodotti, questo documento non costituisce stato della tecnica ai sensi dell'art. 54 EPC e non rappresenta un buon punto di partenza per valutare l'attività inventiva di EP'138.

Il Tribunale non condivide questa impostazione poiché il requisito della riproducibilità dell'insegnamento è assoluto per quanto concerne la valutazione della novità, ma non al fine di valutare se un documento faccia parte o no dello stato dell'arte. Il documento Howell rappresenta pur sempre il punto di partenza da cui, alla luce di quanto in esso effettivamente mostrato, l'esperto del settore sarebbe partito per giungere all'invenzione rivendicata. Si dovrà poi vedere se questo "salto" (da Howell all'invenzione) avrebbe potuto essere compiuto in maniera ovvia oppure no; e per questa valutazione rileva certamente se e in che misura l'insegnamento di Howell sia descritto. Ma la (eventuale) non riproducibilità dell'insegnamento non esclude che il documento che lo divulga costituisca pur sempre prior art da prendere in considerazione. Va comunque detto che il CTU non concorda sulle valutazioni di AstraZeneca in punto non riproducibilità dell'insegnamento di Howell. Il perito d'ufficio afferma infatti (p. 118, 119): "all'epoca, la "general knowledge" sulle composizioni oleose iniettabili di Fulvestrant ad effetto depot, non era certo rappresentata da testi base o enciclopedie, ma dalle formulazioni mostrate in specifici articoli ossia le formulazioni di EP'014 (T14) e di McLeskey (T15). L'esperto in formulazioni, che seguendo l'insegnamento di Howell non fosse stato in grado di sciogliere completamente i 250 mg di Fulvestrant in 5 ml di solo olio di ricino (come sostiene Parte Convenuta alla luce dei dati solubilità di Fulvestrant in olio di ricino della Tab. 2 del brevetto in causa), sarebbe stato a conoscenza di questa letteratura e non avrebbe avuto particolari difficoltà ad integrare le informazioni eventualmente mancanti in Howell, con un'adeguata modifica del sistema solvente, che consentisse di sciogliere più Fulvestrant basandosi su queste conoscenze, rivolgendosi preferibilmente all'insegnamento di McLeskey (T15) piuttosto che a quello di EP'014 (T14), per il minor contenuto di alcoli e quindi per la probabile miglior tollerabilità. In quest'ottica,



*l'oggetto dell'articolo di Howell risulterebbe essere riproducibile, il documento farebbe parte dello stato dell'arte ed essendo integrato con le conoscenze derivanti da McLeskey, sarebbe distruttivo della novità". In definitiva, Howell va sicuramente considerato fra i documenti di arte nota, a prescindere dalla circostanza che il suo insegnamento sia o meno riproducibile. La questione della riproducibilità si ripercuote tuttavia sulla individuazione del problema tecnico oggettivo a partire da Howell.*

**(..) Il problema tecnico oggettivo a partire da Howell: esame delle contestazioni dei convenuti**

*Secondo AstraZeneca, il problema che si poneva partendo da Howell era quello di "fornire una formulazione di Fulvestrant che dopo la somministrazione intramuscolare, consente un rilascio sufficiente di Fulvestrant in un periodo di tempo prolungato cosicché essa è terapeuticamente efficace e sicura e che è idonea per un trattamento a lungo termine di malattie benigne o maligne del seno o dell'apparato riproduttivo, in particolare del cancro al seno. Sulla base del contenuto del solo T16, la persona esperta del settore non avrebbe avuto nessuna ragione per utilizzare un alcol e un solvente di estere non acquoso nella formulazione descritta in T16 e pertanto la formulazione farmaceutica rivendicata nelle rivendicazioni indipendenti 1 e 2 non ovvia alla luce del solo documento T16". I convenuti contestano dunque che il CTU abbia correttamente individuato il problema tecnico a partire da Howell. Essi sostengono che, anche ammettendo che il tecnico del ramo avesse voluto realizzare una formulazione di Fulvestrant come quella di Howell, non avrebbe potuto prevedere che questa formulazione avrebbe presentato le medesime caratteristiche di efficacia e tollerabilità di quella di Howell. Infatti "il solo fatto di presentare la medesima concentrazione di fulvestrant (50mg/ml) e di essere eventualmente a base di olio di ricino non sarebbe stata garanzia di ottenere i medesimi profili di rilascio prolungato, efficacia e tollerabilità (di Howell)" (concl. p. 26). E ancora: "Il profilo di rilascio, la tollerabilità e l'efficacia sono aspetti che devono essere non solo incorporati nella formulazione del problema tecnico oggettivo, ma altresì effettivamente considerati nella valutazione del requisito dell'attività inventiva, poiché Howell non mostrava alcuna formulazione completa di fulvestrant che avesse ottenuto un rilascio del farmaco nel corso di due settimane e che fosse sicura ed efficace". Dunque – secondo AZ – Il tecnico del settore avrebbe invece puntato a preparare una formulazione a rilascio prolungato che fosse efficace e sicura nel trattamento di una malattia benigna o maligna del seno o del tratto riproduttivo (o del cancro al seno) e che fosse somministrabile mediante iniezione intramuscolare.*

*Il Tribunale ritiene che questa prospettazione non sia corretta. Howell infatti già descrive una formulazione di Fulvestrant terapeuticamente efficace, sicura e ben tollerata. Il problema tecnico non può essere individuato (come fa AZ) nel "mantenere" queste caratteristiche; ma piuttosto – come afferma il CTU – nell'individuare quella specifica formulazione di fulvestrant (ottenuta con l'aggiunta*



di co-solventi che non erano mostrati nell'articolo pubblicato, ma che necessariamente dovevano esserci, perché l'olio di ricino da solo non solubilizzava in modo sufficiente) che attuasse realmente la solubilità fino a 50 mg/ml, ottenendo così quella formulazione depot di Fulvestrant idonea a somministrare dosi elevate di Fulvestrant (la dose mensile di 250 mg), in volumi contenuti (6 ml o meno, preferibilmente 5 ml).

Si condivide dunque pienamente l'individuazione del problema tecnico fatta dal CTU. Del "vero" problema tecnico, perché – a differenza di quanto afferma Actavis – il problema posto da Howell non era quello di individuare una formulazione alternativa a base di Fulvestrant in olio di ricino, idonea alla somministrazione intramuscolare per il trattamento di una malattia benigna o maligna del seno o dell'apparato riproduttivo. Poiché infatti – si ripete – Howell non riportava la presenza nella formulazione dei co-solventi estere non acquoso e alcol (che permettevano di pervenire al livello di solubilizzazione descritto e utilizzato), il problema tecnico oggettivo era quello di come modificare il sistema solvente della formulazione depot di Fulvestrant a base di olio di ricino di Howell già utilizzata nella terapia del cancro al seno, ben tollerata e già in grado dopo somministrazione i.m. di fornire livelli terapeuticamente efficaci per almeno due settimane, al fine di portare realmente la solubilità del Fulvestrant fino a 50 mg/ml, e ottenere così un formulazione depot di Fulvestrant come appare in Howell, idonea a somministrare dosi elevate di Fulvestrant (la dose mensile di 250 mg), in volumi contenuti (6 ml o meno, preferibilmente 5 ml).

Rispetto a questo problema va ora valutata l'attività inventiva dei brevetti di AstraZeneca.

**(..) La soluzione del problema: il documento secondario McLeskey**

(...) Nel caso in esame, ciò che rende "ovvia" l'invenzione del brevetto qui impugnato è il documento di arte nota McLeskey, descritto al punto 4.8. Il CTU – con valutazione motivata e logica, che il Tribunale condivide – afferma che l'esperto del settore, "posto di fronte al problema tecnico oggettivo di modificare il sistema solvente della formulazione depot di Howell a base di olio di ricino per aumentare la quantità disciolta di Fulvestrant fino ad almeno 45 mg/ml (pref. 50 mg/ml) in modo da poter somministrare la dose mensile di Fulvestrant di 250 mg mostrata in T16, in un volume inferiore ai 6 ml (pref. 5 ml) avrebbe seriamente contemplato di applicare il sistema solvente in olio di ricino della formulazione di McLeskey, in grado di sciogliere il Fulvestrant ad una concentrazione proprio di 50 mg/ml, alla formulazione di Fulvestrant in olio di ricino di Howell T16 e usare la formulazione così modificata per via i.m. nel trattamento di tumori al seno resistenti al tamoxifene, così ottenendo una concentrazione plasmatica significativa per almeno due settimane e giungendo senza sforzo inventivo all'uso rivendicato dal brevetto in causa".



*Le ragioni per cui l'esperto sarebbe stato fortemente motivato a combinare gli insegnamenti Howell e McLeskey sono indicate in modo chiaro dal CTU (p. 123), e smentiscono le difese svolte dai convenuti (comparsa conclusionale p. 37 e ss.). Si richiamano sinteticamente le ragioni adottate dal CTU:*

- *questi documenti appartengono allo stesso settore della tecnica del trattamento del cancro al seno con terapie ormonali (entrambi nello specifico del trattamento cancro al seno resistente al tamoxifene);*
- *McLeskey cita espressamente il lavoro di Howell (Rif. 19) e, come Howell, usa formulazioni di Fulvestrant fornite da Zeneca; questa "citazione in nota" è un elemento fortemente indicativo (tanto più perché le note sono in numero limitato, circa 30) per ritenere che l'esperto del ramo avrebbe combinato gli insegnamenti delle due prior art;*
- *la preformulazione presenta la concentrazione desiderata di Fulvestrant e lo stesso veicolo di olio di ricino;*
- *la preformulazione è idonea alla somministrazione i.m.;*
- *a stessa è in grado di fornire livelli plasmatici efficaci e, prima facie, probabilmente duraturi;*
- *inoltre la preformulazione ha un contenuto totale di alcol solo del 20% che fa ben sperare in termini di tollerabilità (e che avrebbe fatto preferire all'esperto la preformulazione di McLeskey piuttosto che la formulazione di EP'014 con un contenuto alcolico del ben 40%); la formulazione di Howell non sembra comprendere alcol, pertanto l'esperto avrebbe cercato, nel modificarla, di evitare l'aggiunta di troppo alcol irritante.*

*Con riferimento alle contestazioni dei convenuti sull'incentivo a considerare McLeskey, si osserva ulteriormente quanto segue.*

*a) In punto modalità di somministrazione (che in McLeskey è sottocutanea), va detto in primo luogo che l'esperto del ramo partiva già dalla conoscenza della modalità di somministrazione intramuscolare del fulvestrant divulgata in Howell e non era quindi alla ricerca di ulteriori documenti a conferma di tale modalità. In ogni caso, non vi era alcun disincentivo in McLeskey ad utilizzare detta via di somministrazione: negli studi ivi descritti non era stata infatti utilizzata l'iniezione intramuscolare solo perché il tipo di animale studiato era un topo, per cui era noto che la somministrazione preferita, considerate le fasce muscolari ridotte del piccolo animale, era la somministrazione sottocutanea.*

*b) In punto oggetto dello studio McLeskey (che, secondo i convenuti, sarebbe stato scartato dall'esperto del ramo anche perché effettuato su animali e non su esseri umani), va detto che il documento di cui si tratta non si riferisce infatti ad uno specifico trattamento per animali, ma descrive uno studio in cui è stato utilizzato come modello un animale. Al riguardo il CTU (p. 90) osserva anzi*



che “Il termine pre-formulazione, la complessità del sistema solvente e il fatto che fosse fornita da Zeneca Pharmaceuticals (e non preparata al momento come per le soluzioni molto più semplici in olio di arachide o idrossipropilcellulosa delle altre prove riportate a pag. 698, col. dx, Drugs da McLeskey o) fa effettivamente pensare che si trattasse di una formulazione messa a punto non solo per la sperimentazione animale preliminare ma soprattutto per la successiva esplorazione clinica”.

c) In punto frequenza (settimanale) delle somministrazioni della formulazione McLeskey, la circostanza appare del tutto irrilevante. Essa è stata esaminata anche dal CTU dr. Gerli nella causa pendente davanti al Tribunale di Milano (la CTU Gerli – si noti – è stata depositata dalla stessa AstraZeneca, come doc. 37 allegato alla propria comparsa conclusionale). A p. 48 della relazione Gerli si legge che questa tesi è “una mera speculazione, non corroborata da alcun fatto: in realtà [McLeskey] non è minimamente coinvolto in questioni di farmacocinetica del fulvestrant; gli autori sono solo interessati ad escludere ad ogni costo un'attività pro-estrogenica, poiché essa interferirebbe nello studio; appare quindi ragionevole al lettore che gli autori abbiano utilizzato un trattamento prudenzialmente massiccio, anche dal punto di vista della frequenza di somministrazione, per evitare ogni rischio, senza con ciò convogliare specifici insegnamenti circa la farmacocinetica del fulvestrant”.

#### **(..)Conclusioni in punto attività inventiva**

Sulla scorta delle considerazioni che precedono, la combinazione dell'insegnamento di Howell con quello di McLeskey e della conoscenza generale all'epoca dell'invenzione rende ovvie tutte le rivendicazioni di EP '138 (...).

Le stesse argomentazioni valgono per le rivendicazioni indipendenti 2, 4, 18, 19, 23 e 24 di EP '138, in quanto la pre-formulazione di Fulvestrant insegnata da McLeskey anticipa anche tutte le caratteristiche preferite di queste rivendicazioni. Per brevità si rimanda alla corrispondente analisi dettagliata del CTU al Capitolo 17.

Per quanto riguarda la rivendicazione dipendente 3, che impone la concentrazione plasmatica di Fulvestrant di almeno 2,5 ng/ml per almeno due settimane (F11, F12), il CTU osserva che questa caratteristica sia già mostrata in Howell (Fig. 2) e comunque che sia solo l'ovvio risultato della somministrazione i.m. della specifica formulazione mostrata da McLeskey.

In merito alle rivendicazioni dipendenti 5-17 che specificano le quantità preferite di solventi alcol ed estere e alle rivendicazioni dipendenti 20-22, 25 e 26, che specificano la natura dei due solventi alcolici (una miscela di etanolo e benzil alcol) e/o del solvente estere non acquoso (benzil benzoato), si sottolinea che la specifica preformulazione di Mc Leskey (T15) anticipa anche tutte queste caratteristiche.





*L'uso definito alla rivendicazione dipendente 27 è ulteriormente caratterizzato dalla concentrazione di Fulvestrant nella formulazione (almeno 45 mg/ml) (F5) - anticipato dalla concentrazione di entrambe le formulazioni di Howell e di McLeskey di 50 mg/ml - e dal volume di somministrazione di 6 ml o meno, anticipato da Howell (5 ml) (F6).*

*Le rivendicazioni dipendenti 28-29 specificano ulteriormente che la quantità totale di Fulvestrant nella formulazione è uguale a 250 mg o più (F7), in un volume totale uguale o inferiore a 6 ml, oppure tra 5 e 5,25 ml (F6), rispettivamente. Tutte queste caratteristiche sono anticipate da Howell (250 mg in 5 ml, Study Design pag. 301).*

*La rivendicazione 30 è particolarmente caratterizzata dall'identico sistema solvente della preformulazione di McLeskey (olio di ricino, 15% p/v benzil benzoato, 10% p/v etanolo, 10% p/v alcol benzilico) che lo anticipa completamente.*

*La rivendicazione 31 specifica solo che la formulazione è presentata in fiala o siringa, forme di confezionamento del tutto ovvie per formulazioni iniettabili.*

*In conclusione, l'intero set di rivendicazioni 1-31 della porzione italiana del brevetto in causa EP '138 non soddisfa il requisito dell'attività inventiva ai sensi dell'articolo 48 CPI alla luce del documento Howell et al. (T16) in combinazione con gli insegnamenti di McLeskey et al. (T15) e della comune conoscenza generale del settore”.*

### ***La nullità per insufficiente descrizione di EP '138***

#### ***La valutazione del CTU circa la sufficiente descrizione***

*Il CTU ritiene che la descrizione sia sufficiente a permettere all'esperto del ramo di realizzare l'invenzione “almeno in un modo” (v. relazione p. 140). E che tuttavia il brevetto non fornisca sufficienti indicazioni per l'attuazione di tutto l'ambito rivendicato. Questa circostanza dipende, almeno in parte, dalla modifica delle rivendicazioni (di cui si è dato conto nel capitolo 1).*

*Osserva il CTU (p. 140): “nelle rivendicazioni 1 e 2 l'uso terapeutico della formulazione è legato al raggiungimento di un certo effetto, ossia al mantenimento di un livello plasmatico terapeuticamente efficace per almeno due settimane, per tutte le patologie benigne e maligne del seno e dell'apparato riproduttivo trattabili col Fulvestrant. E' importante osservare che per quanto concerne le formulazioni per se il brevetto potrebbe essere conforme al requisito della sufficienza di descrizione. Infatti, nonostante l'ampiezza delle rivendicazioni 1 e 2 , l'esperto, con una certa sperimentazione, potrebbe essere in grado di solubilizzare il Fulvestrant alle concentrazioni desiderate provando anche miscele diverse rispetto a quelle degli esempi riportati in Tabella 3. Ma con l'introduzione delle caratteristiche F11 e F12, il risultato da raggiungere non è più la semplice solubilizzazione ma la solubilizzazione che risulti dopo somministrazione i.m. in una concentrazione plasmatica efficace di*





*Fulvestrant per almeno due settimane, per tutte le patologie benigne e maligne del seno e dell'apparato riproduttivo curabili col Fulvestrant”.*

*E ancora: “(...). Anche ammettendo che l'esperto, guidato dalla descrizione del brevetto (dati di solubilità Tabella 3), dalle conoscenze generali e con un po' di sperimentazione, fosse in grado di identificare e riprodurre le soluzioni di Fulvestrant sufficientemente concentrate tra tutte le formulazioni coperte dalle rivendicazioni 1 e 2, evitando le soluzioni troppo diluite o le sospensioni, non avrebbe però avuto modo di sapere se per una certa patologia benigna o maligna del seno del tratto riproduttivo quella specifica formulazione sarebbe stata in grado, una volta iniettata per via i.m., di rilasciare una concentrazione efficace prolungata per almeno due settimane se non ricorrendo a sperimentazione. Infatti a tal proposito il brevetto afferma che non è sufficiente solubilizzare il Fulvestrant per predire un buon profilo di rilascio o mancanza di precipitazione nel sito di iniezione (par. 44) ma non fornisce poi abbastanza informazioni per identificare quelle funzionanti, ossia le formulazioni che solubilizzano il Fulvestrant e consentono un buon profilo di rilascio, senza precipitazione. Si osserva che la descrizione del brevetto non è di grande aiuto nel guidare l'esperto al di fuori del singolo esempio di rilascio (sui conigli a 5 giorni) riportato per una sola formulazione (il Faslodex). L'esperto, per riuscire a riprodurre l'invenzione in tutto l'ambito rivendicato, in assenza di indicazioni sul livello plasmatico ritenuto efficace per ogni patologia benigna e maligna del seno e dell'apparato riproduttivo, sulle corrispondenti quantità di Fulvestrant da somministrare, sull'intervallo tra le somministrazioni, non avrebbe potuto far altro che ricorrere alla ricerca documentale e alla sperimentazione. Questa attività sperimentale equivale evidentemente a uno sforzo indebito per l'esperto del ramo, che si vedrebbe coinvolto in una laboriosa attività di formulazione, screening farmacocinetici, test di efficacia in modelli animali o addirittura in trials clinici. A tal proposito si osserva che, appunto per l'assenza di informazioni sulle patologie da trattare (il brevetto ricordiamo cita solo il cancro al seno e l'endometriosi e riporta solo dati di farmacocinetica nel coniglio a 5 giorni), l'esperto si troverebbe a dover verificare i livelli plasmatici e la corrispettiva efficacia terapeutica prolungata per ognuna di esse, non potendo semplicemente traslare le conoscenze generali sul trattamento con Fulvestrant del cancro al seno ad altre patologie”.*

*In definitiva: l'esperto del ramo potrebbe arrivare a realizzare l'invenzione, in tutto l'ambito da essa rivendicato, soltanto operando per tentativi ed errori; e ciò costituisce sicuramente un “indebito sforzo”, tale da indurre a ritenere non sufficiente la descrizione del brevetto per tutto l'ambito coperto dalle rivendicazioni 1 e 2.*

**(..)Conclusioni sulla domanda di nullità di EP '138**



*La frazione italiana del brevetto europeo EP '138 B2 deve quindi essere dichiarata nulla, perché carente del requisito dell'attività inventiva, con riferimento a Howell in combinazione con McLeskey e la comune conoscenza generale. E altresì perché carente di sufficiente descrizione per tutto l'ambito coperto dalle rivendicazioni 1 e 2. (...).*

### **5.2. La pronuncia della Corte D'appello di Torino**

Come accennato, la Corte D'Appello Torino, con sentenza n. 624/2020,<sup>9</sup> ha rigettato l'appello proposto da AstraZeneca.

La Corte ha ritenuto di dover esaminare in prima battuta il requisito di validità della sufficiente descrizione di EP '138, ritenuta insussistente per le ragioni qui riprese.

*(..) Il brevetto EP 138B2 non ha ad oggetto una formulazione ma l'uso medico di una formulazione che utilizza come principio attivo il fulvestrant in un veicolo ricinoleato utilizzando come solventi alcol (etanolo e alcol benzilico) e estere non acquoso (benzil benzoato); l'utilizzo dell'estere non acquoso che in aggiunta ad una quantità accettabile di alcool rende più tollerabile e "performante" la formulazione, e la somministrazione di questa per iniezione intramuscolare ad un essere umano, non sono quindi i soli profili rilevanti dell'invenzione, perché essi debbono essere necessariamente correlati all'ottenimento, attraverso la formulazione identificata, di una concentrazione di fulvestrant nel plasma del sangue terapeuticamente significativa per almeno due settimane (cioè a rilascio prolungato per un periodo pari almeno a quello indicato), finalizzata al trattamento di una malattia benigna o maligna del seno o dell'apparato riproduttivo, in particolare del cancro al seno (sono i profili evidenziati con i numeri (5), (7) e (8) nella rivendicazione 1).*

*La valutazione della sufficienza della descrizione non può quindi prescindere dalla verifica, dal punto di vista del tecnico esperto del ramo come sopra identificato, effettuata in relazione a tutti i passaggi caratterizzanti l'invenzione, e quindi anche ai profili strettamente connessi con il trattamento terapeutico.*

*In proposito la CTU, dott Fraire, ha rilevato che, pure se il brevetto fornisce sufficienti informazioni per l'attualizzazione di almeno una realizzazione (l'esempio relativo al test di farmacocinetica sui conigli), non si può dire lo stesso per tutto l'ambito rivendicato.*

*Questo, sempre secondo la consulente, perché:*

*- nelle rivendicazioni 1 e 2 l'uso terapeutico della formulazione è legato al raggiungimento di un livello plasmatico terapeuticamente efficace per almeno due settimane per tutte le patologie benigne o maligne del seno o dell'apparato riproduttivo; -quindi il risultato perseguito non è la semplice solubilizzazione del fulvestrant ma la solubilizzazione che risulti dopo somministrazione*

<sup>9</sup> Sentenza pubbl. il 12/06/2020, RG n. 1865/2018, Repert. n. 668/2020 del 12/06/2020.



*intramuscolare in una concentrazione plasmatica efficace di Fulvestrant per almeno due settimane, per tutte le patologie indicate;*

*-se e vero che una definizione funzionale di una caratteristica tecnica (che nel caso di specie e la concentrazione di fulvestrant nel plasma efficace per almeno due settimane) risulta definita per mezzo del suo effetto, essa comprende un insieme di alternative possibili ed è accettabile quando tutte le alternative sono praticabili e raggiungono il risultato desiderato; -in particolare, “anche ammettendo che l’esperto, guidato dalla descrizione del brevetto (dati di solubilità Tabella 3), dalla conoscenza generale e con un po’ di sperimentazione, fosse in grado di riprodurre le soluzioni di Fulvestrant sufficientemente concentrate tra tutte le formulazioni coperte dalle rivendicazioni 1 e 2, evitando le soluzioni troppo diluite o le sospensioni, non avrebbe però avuto modo di sapere se per una certa patologia benigna o maligna del seno o del tratto riproduttivo quella specifica formulazione sarebbe stata in grado, una volta iniettata per via i.m., di rilasciare una concentrazione efficace prolungata per almeno due settimane se non ricorrendo a sperimentazione” (così l’elaborato peritale, a pag.133);*

*-nonostante l’indicazione del paragrafo 44 del brevetto, secondo cui non è sufficiente solubilizzare il fulvestrant per ottenere un buon profilo di rilascio o mancanza di precipitazione nel sito di iniezione, non sono state fornite abbastanza informazioni per identificare le formulazioni che assicurano un buon profilo di rilascio del fulvestrant, senza precipitazioni, con la conseguenza che l’esperto, “per riuscire a riprodurre l’invenzione in tutto l’ambito rivendicato, in assenza di indicazioni sul livello plasmatico ritenuto efficace per ogni patologia benigna o maligna del seno e dell’apparato riproduttivo, sulle corrispondenti quantità di fulvestrant da somministrare, sull’intervallo tra le somministrazioni, non avrebbe potuto far altro che ricorrere alla ricerca documentale e alla sperimentazione”, con uno sforzo evidentemente indebito (così l’elaborato peritale, a pag.134);*

*-l’assenza di informazioni sulle patologie da trattare (gli unici riferimenti sono al cancro al seno e all’endometriosi e si riportano solo dati di farmacocinetica nel coniglio a 5 giorni), l’esperto si troverebbe a dover verificare i livelli plasmatici e la corrispondente efficacia terapeutica prolungata per ognuna di esse, non potendo semplicemente traslare le conoscenze generali sul trattamento con fulvestrant del cancro al seno ad altre patologie.*

*Le valutazioni tecniche (del CTU...) appaiono condivisibili perchè sono riscontrate dal contenuto effettivo del brevetto, come sopra riassunto, e dall’oggetto dell’invenzione come rivendicato -che è, appunto, di uso medico e deve essere quindi vagliato non solo per le caratteristiche della formulazione proposta ma anche per l’idoneità effettiva della stessa alla terapia con identificazione, per le malattie indicate, delle modalità di raggiungimento della finalità terapeutica rappresentata, in concreto, dall’ottenimento, attraverso l’iniezione intramuscolare della formulazione, di una concentrazione di*



*fulvestrant nel plasma efficace a rilascio prolungato per almeno due settimane (queste indicazioni sono totalmente assenti anche nelle formulazioni indipendenti 4,18, 19, 22 e 23).*

*SI ritiene pertanto che vi sia effettivamente insufficienza descrittiva del brevetto*

*EP 138B2, con conseguente nullità dello stesso.*

*Diventa ultronea la verifica dell'esistenza degli altri requisiti di validità del brevetto, con particolare riferimento all'attività inventiva (...).*

### **5.3. Considerazioni dell'Ufficio**

La pronuncia della Corte d'Appello di Torino dianzi citata non risulta allo stato gravata da ricorso per Cassazione.

Dunque, il giudizio prognostico circa la tenuta di tale decisione ai fini dell'eventuale sospensione ex art. 337, comma 2, c.p.c., si basa esclusivamente sul materiale probatorio agli atti e sulle doglianze svolte in questa sede da Astrazeneca, che conducono, anche in questo caso, a ritenere non altamente probabile una riforma in senso favorevole a parte attrice.

Anche in questo caso non sussiste la condizione per sospendere il presente giudizio in attesa del passaggio in giudicato di tale sentenza, alla cui decisione ad a cui passaggi motivazionali il Tribunale integralmente si riporta.

### **6. Il brevetto italiano IT 1 333 490**

Infine, anche l'ultimo titolo qui oggetto di sindacato, il brevetto italiano IT 1 333 490, intitolato "*formulazione farmaceutica contenente fulvestrant*", depositato il 10 gennaio 2001 (e concesso il 12 aprile 2006), rivendicante le medesime priorità inglese, è oggetto di domanda riconvenzionale di invalidità e/o di inefficacia da parte di Teva.

IT '490 è stato limitato ai sensi dell'art. 79, comma 3, c.p.i. nell'ambito del parallelo giudizio torinese (cfr. doc. n. 33 di Astrazeneca), ove ne è stata dichiarata l'inefficacia ex art. 59 c.p.i., giacchè ritenuta proteggere la medesima invenzione di EP '138 e presentare le medesime caratteristiche previste dalla combinazione delle rivendicazioni nn. 1, 29 e 30 del brevetto europeo.

E ciò in virtù dei passaggi motivazionali di seguito riportati.

*"Il brevetto italiano IT'490 dal titolo "Formulazioni farmaceutica contenente Fulvestrant" è stato depositato in data 10 gennaio 2001 e concesso in data 12 Aprile.2006. Il brevetto IT'490 rivendica le due medesime priorità inglesi del brevetto Europeo EP'138: la prima n.° 20000000313 del 10 gennaio 2000 (T6) e la seconda n.° 20000008837 del 12 aprile 2000. IT'490 descrive una formulazione farmaceutica a rilascio prolungato adatta alla somministrazione per iniezione intramuscolare contenente Fulvestrant, in un veicolo ricinoleato, che comprende ulteriormente un alcol e un solvente estere non acquoso e il suo uso medico. Il brevetto IT'490 come concesso comprende 22*



rivendicazioni, di cui le rivendicazioni 1, 2, 4, 21 e 22 sono rivendicazioni indipendenti. Per una esposizione analitica delle rivendicazioni si rinvia (oltre ovviamente al testo brevettuale, doc. 5 attore), alla analitica descrizione alle p. 150-151 della CTU (..)

(...)

### **Riferimenti normativi e quesito posto al CTU**

L'art. 59 c.p.i. prevede che "Qualora per la medesima invenzione un brevetto italiano ed europeo validato in Italia siano stati concessi allo stesso inventore o al suo avente causa con la medesima data di priorità o di deposito, il brevetto italiano, nella misura in cui esso tutela la stessa invenzione del brevetto europeo, cessa di produrre i suoi effetti alla data in cui: ... b) la procedura di opposizione si è definitivamente conclusa con il mantenimento in vigore del brevetto europeo" (..).

### **La valutazione del CTU**

Il CTU, all'esito di una analitica comparazione delle rivendicazioni, giunge alla conclusione che l'invenzione definita nella seconda riformulazione del brevetto IT'490 ricade nell'ambito di protezione di EP'138B2 perché presenta le stesse caratteristiche individuate dalla combinazione delle rivendicazioni 1, 29 e 30 del brevetto EP'138 (...).

Osserva ancora il CTU che il brevetto IT è limitato al trattamento del cancro al seno (ossia una patologia maligna del seno), che è una tra le patologie riportate nella rivendicazione 1 di EP'138.

Da qui la conclusione, che il Tribunale condivide pienamente, che il brevetto EP'138B2 tutela anche l'invenzione della seconda riformulazione del brevetto IT'490 (..)

Alla luce delle considerazioni che precedono, considerato che la procedura di opposizione all'EPO si è definitivamente conclusa con il mantenimento in vigore del brevetto EP '138 B2 (art. 59 lett. b c.p.i.), considerato che la traduzione italiana del brevetto europeo EP 1 250 138 B2 è stata depositata in data 15 luglio 2015 con n. 722015000034657, va dichiarato che il brevetto italiano IT '490 come riformulato nel corso del presente giudizio ai sensi dell'art. 79.3 c.p.i., ha cessato di produrre i suoi effetti (..).

### **6.2. Le censure di parte attrice e la non probabile riforma della pronuncia**

Ciò posto, non appare probabile che tali apprezzamenti resi dall' Ufficio torinese vengano modificati, anche ove venga eventualmente proposto ricorso per Cassazione.

Secondo parte attrice, l'art. 59 c.p.i. non troverebbe applicazione nei casi -come quello di specie- in cui i due brevetti abbiano uno scopo di protezione solo parzialmente sovrapposto. Qui in particolare il brevetto nazionale non proteggerebbe la medesima invenzione di EP '138, riguardando il primo solo il trattamento del cancro al seno ed il secondo qualsiasi patologia maligna o benigna al seno o all'apparato riproduttivo.





Tale censura non gode, tuttavia, di un alto grado di accoglimento nell'eventuale giudizio di Cassazione, tenuto conto che, ai fini dell'inefficacia del brevetto nazionale, non è necessariamente richiesto che i due titoli abbiano la stessa identica estensione, ben potendo uno dei due essere compreso nell'altro, costituendone un "sottoinsieme".

L'ipotesi in cui la privativa italiana tuteli non già integralmente, ma solo parzialmente la stessa invenzione di quella europea è quindi implicitamente contemplata dal citato art. 59 c.p.i.. Una parziale conservazione di efficacia del brevetto italiano è dunque possibile solo ove questo abbia un ambito di tutela non compreso in quello europeo", presupposto qui insussistente.

Anche in questo caso dunque, in virtù dell'art .337, comma 2, c.p.c. il Collegio aderisce al giudizio di inefficacia del brevetto IT '490 già espresso dai giudici torinesi,

### **7. Quanto al giudizio di contraffazione**

L'accertamento della nullità di tutti i brevetti azionati comporta l'accertamento della non contraffazione da parte delle attrici attraverso medicinali generici equivalenti

### **8. le condotte di concorrenza sleale**

Le doglianze di parte attrice vanno rigettate anche ove riguardate sotto il profilo della concorrenza sleale ex art. 2598, nn. 1, 2, 3 c.c. o dell' illecito extracontrattuale, genericamente dedotte da Astrazeneca senza ulteriori specificazioni rispetto alle tre diverse fattispecie anticoncorrenziali e senza allegazioni di comportamenti altri e diversi da quelli già sottoposto al sindacato dell'Ufficio come condotte contraffattorie.

La diversa qualificazione giuridica infatti della medesima condotta- in mancanza di un valido titolo brevettuale- consente di ritenere comunque lecita la scelta di Teva, circa l'immissione sul mercato del farmaco generico "Fulvestrant Teva".

### **9. Il comando giudiziale**

Va dunque accolta la domanda, svolta in via riconvenzionale da Teva, di nullità della frazione italiana dei brevetti EP '138 ed EP '573 e di inefficacia ex art. 59 c.p.i. del brevetto italiano IT '490.

Viene conseguentemente rigettata la domanda di accertamento della contraffazione e di concorrenza sleale, con le conseguenti pronunce interdittive, risarcitorie e di pubblicazione. Analogamente va rigettate le domande di concorrenza sleale per i motivi indicati in narrativa.

Non merita accoglimento la domanda ex art .96 c.p.c. svolta dalla convenuta per avere controparte temerariamente instaurato un procedimento urgente con finalità interdittiva dopo la precisazione delle conclusioni, considerate le diverse, lasciando invece margini di dubbio interpretativo circa la contraffazione.

Occorre invero considerare:



- l'estrema tecnicità della materia, che esclude una consapevolezza "a priori" delle titolari circa l'invalidità dei propri brevetti;
- gli esiti contrastanti dei diversi apprezzamenti compiuti dall'EPO e dai numerose autorità giudiziarie di diversi Paesi.

Le spese di lite vanno governate secondo il principio della soccombenza delle attrici. La liquidazione deve tenere conto della fase cautelare in corso di causa, che si è sviluppato solo nella prima fase, senza quella del gravame, liquidata in € 10.000,00. A tale somma vanno aggiunte le spese del presente giudizio, liquidate in € 30.000,00, per un complesso importo di € 45.000,00 (già comprensivo di spese) oltre accessori di legge.

P.Q.M.

Il Tribunale di Milano, in composizione collegiale, definitivamente pronunciando sulle domande svolte in data 5.3.2018 da Astrazeneca AB, Astrazeneca UK Limited e Astrazeneca S.P.A. contro Teva s.p.a. nonché sulle domande riconvenzionali svolte da quest'ultima, ogni altra domanda ed eccezione diversamente rigettata e disattesa, così provvede:

1) in accoglimento delle domande riconvenzionali svolte da Teva s.p.a.:

a) accerta e dichiara la nullità della frazione italiana del brevetto europeo EP 1 250 13 138 ("EP '138"), EP 2 266 573 ("EP '573"), per i motivi indicati in narrativa;

b) accerta e dichiara l'inefficacia della domanda italiana **IT '490** c.p.i, per i motivi indicati in narrativa;

2) rigetta la domanda svolta dagli attori, di accertamento della contraffazione- diretta o indiretta della frazione italiana del brevetto europeo EP 1 250 13 138 ("**EP '138**"), EP 2 266 573 ("**EP '573**") ed **IT 490** e le conseguenti domande di inibitoria assistita da penale, risarcimento del danno e le misure accessorie per i motivi indicati in narrativa;

3) rigetta la domanda svolta dagli attori di accertamento di condotte sleali ex art, 2598 c.c. poste in essere dalla convenuta per i motivi indicati in narrativa;

4) rigetta la domanda svolta dalla convenuta ex art. 96 c.p.c. svolta da parte convenuta nei confronti delle attrici per le ragioni indicate in narrativa;

5) condanna in solido le attrici alla rifusione delle spese di lite a favore della convenuta, liquidate in € 40.000,00, di cui € 15.000,00 per la fase cautelare in corso di causa- (e di questi € 1.500,00 per spese ed il residuo per compensi) ed il residuo per la fase di merito, di cui € 3.000,00 per spese ed il residuo per compensi, importi -sui quali vanno calcolati il 15% per spese generali, IVA, CPA e spese di registrazione;



6) incarica la Cancelleria delle comunicazioni di legge all'UIBM.

Così deciso in Milano, il 8 ottobre 2020

Il Presidente Caterina Macchi

Il giudice istruttore dott.ssa Alima Zana

