



TRIBUNALE ORDINARIO di MILANO

SEZIONE QUATTORDICESIMA - TRIBUNALE DELLE IMPRESE -

SPECIALIZZATA IMPRESA "A" CIVILE

Nel procedimento cautelare iscritto al n. r.g. **11933-1/2020** promosso da:

NOVARTIS PHARMA AG, anche quale successore di NOVARTIS INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL AG con il patrocinio dell'avv. DANIELA AMPOLLINI, dell'avv. LUCA TREVISAN e dell'avv. GABRIELE CUONZO

NOVARTIS FARMA S.P.A. (C.F. 07195130153) con il patrocinio dell'avv. DANIELA AMPOLLINI, dell'avv. LUCA TREVISAN e dell'avv. GABRIELE CUONZO

RICORRENTI

contro

MEDAC PHARMA S.R.L. (C.F. 11815361008) con il patrocinio dell'avv. CLAUDIO MARRAPESE

RESISTENTE

Il Giudice dott.ssa Anna Bellesi,
sciogliendo la riserva;
letti gli atti e i documenti allegati,
ha pronunciato la seguente

ORDINANZA

1. Con ricorso proposto ai sensi dell'art. 700 c.p.c. in corso di causa, Novartis Pharma AG, anche quale successore di Novartis International Pharmaceutical AG, unitamente



a Farma s.p.a. (quest'ultima intervenuta nel giudizio di merito), ha chiesto la pronuncia di provvedimenti inibitori nei confronti di Medac Pharma s.r.l. dalla quale è stata convenuta in giudizio al fine di sentir dichiarare l'invalidità del brevetto europeo EP 3 342 411 (EP'411) e del brevetto europeo EP 3 351 246 (EP'246) di cui è titolare Novartis.

Si tratta di due brevetti di secondo uso medico che forniscono tutela rispettivamente all'indicazione relativa ai tumori pancreatici e all'indicazione relativa al carcinoma mammario, rispetto ai quali Medac lamenta di aver riscontrato un ostacolo nello sviluppo della propria attività e nel lancio sul mercato del proprio prodotto generico "Everolimus Medac".

In particolare, Medac, società impegnata nella produzione di farmaci equivalenti, è titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC n. 046460) del medicinale generico Everolimus Medac, a base del principio attivo everolimus, indicato per il trattamento di alcuni tumori, tra cui i tumori neuroendocrini di origine pancreatica e del seno.

L'attrice afferma nel proprio atto di citazione di aver apportato in via prudenziale una serie di *carve out* alle indicazioni terapeutiche del proprio prodotto, al solo fine di evitare interferenze con brevetti di Novartis attualmente in vigore e di non dover ritardare la commercializzazione dell'Everolimus Medac.

La stessa ha infatti limitato le indicazioni di Everolimus Medac all'uso nel trattamento di *"tumori in stadio avanzato chiamati tumori neuroendocrini che originano dal pancreas. Si usa se i tumori sono inoperabili e non sovraproducono ormoni specifici o altre sostanze correlate"* e ha eliminato ogni riferimento all'uso per il trattamento del *"cancro al seno in stadio avanzato con stato recettoriale ormonale positivo in post-menopausa ...insieme ad un tipo di medicinale chiamato exemestane... "*.

Medac espone di aver ricevuto una lettera con la quale, tra le altre cose, Novartis comunicava di aver appreso l'avvenuta pubblicazione di un'Autorizzazione all'Immissione in Commercio ("AIC") per il medicinale "Everolimus Medac" – con



Determina n. 1825/2019 del 5 dicembre 2019, pubblicata sulla G.U. n. 302 del 27 dicembre 2019 e chiedeva pertanto a Medac il rispetto dei propri diritti esclusivi, attraverso l'adozione di ogni misura atta ad impedire l'uso non autorizzato del medicinale Everolimus Medac nelle indicazioni di everolimus protette dai brevetti di Novartis.

Tuttavia Medac, richiamando le opposizioni pendenti avverso i brevetti EP'411 e EP'246, assume che questi ultimi non rispettano i requisiti di validità per ottenere o aspirare a mantenere la protezione brevettuale in relazione agli usi terapeutici rispettivamente rivendicati e assume che essi rappresentano soltanto il tentativo di Novartis di prolungare la sua esclusiva di azienda con monopolio su determinati usi del principio attivo.

La stessa ha pertanto manifestato interesse ad ottenere un accertamento di non contraffazione con riferimento al proprio prodotto Everolimus Medac per il trattamento dei tumori neuroendocrini pancreatici (PNET) rispetto al brevetto EP'411 di Novartis, nonché la dichiarazione di nullità delle frazioni italiane dei titoli di proprietà industriale di cui ai brevetti EP'411 e EP'246 di Novartis.

Nel giudizio di merito, Novartis si è costituita chiedendo il rigetto integrale delle domande dell'attrice e formulando domande riconvenzionali di contraffazione di EP'411 e di EP'246, concorrenza sleale ai più diversi titoli, con richiesta di inibitoria e relative misure accessorie, nonché di risarcimento del danno conseguente all'attività di produzione e/o commercializzazione da parte di Medac di medicinali a base di *everolimus* per l'uso nell'Indicazione PNET e per l'uso nell'Indicazione Breast Cancer.

La ricorrente lamenta che Medac ha fattivamente avviato la commercializzazione di prodotti a base di everolimus partecipando a procedure di gara gestite dalle amministrazioni regionali ai fini della fornitura di detti medicinali in strutture ospedaliere pubbliche.

Tale situazione determinerebbe un gravissimo pregiudizio in danno di Novartis, anche in considerazione del fatto che l'Indicazione PNET e l'Indicazione Breast



Cancer rappresentano attualmente le indicazioni cui si riferisce la parte più consistente delle vendite di Afinitor, il farmaco Novartis.

Inoltre, poiché sia Afinitor che Everolimus Medac sono prodotti in Classe H i quali sono per lo più forniti agli ospedali dopo il completamento di procedure di appalto pubblico gestite dalle amministrazioni regionali, Novartis teme che a breve nuove gare d'appalto verranno indette dalle diverse regioni alle quali Medac potrà partecipare con il proprio prodotto, così causando gravi ripercussioni sulla quota di mercato di Novartis ed innescando una spirale al ribasso dei prezzi.

2. Medac, costituendosi nel procedimento cautelare, ha evidenziato che la copertura brevettuale della molecola everolimus in quanto tale è scaduta in via definitiva il 19 gennaio 2019, come riconosciuto dalla stessa ricorrente e che tale circostanza ha consentito alle aziende genericiste di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco per i propri prodotti a base del principio attivo everolimus, in modo da poterne avviare la commercializzazione.

Pertanto, rileva la resistente, il perimetro del contenzioso è ristretto a due brevetti di c.d. secondo uso medico, ossia quei nuovi usi sviluppati secondo la prassi delle aziende *originator* diretta ad estendere gli originari diritti di esclusiva sulla molecola, che non possono costituire un limite né un impedimento alla commercializzazione *tout court* dell'Everolimus Medac.

Quest'ultima ha comunque immediatamente limitato le indicazioni terapeutiche del medicinale Everolimus Medac soltanto all'uso nel trattamento di *“tumori in stadio avanzato chiamati tumori neuroendocrini che originano dal pancreas. Si usa se i tumori sono inoperabili e non sovraproducono ormoni specifici o altre sostanze correlate”*, e ha già rimosso, tramite *carve out*, dall'autorizzazione all'immissione in commercio, dal Riassunto delle caratteristiche del prodotto e dal Foglio illustrativo del proprio prodotto ogni riferimento all'uso per il trattamento del *“cancro al seno in stadio avanzato con stato recettoriale ormonale positivo in post-menopausa ... insieme ad un tipo di medicinale chiamato exemestane...”* (Breast cancer).



Per tale ragione, Medac sostiene l'insussistenza dei presupposti del *fumus boni iuris* e del *periculum in mora* per l'accoglimento del ricorso proposto in via di urgenza da Novartis.

La stessa sostiene, quanto al *fumus boni iuris*, di aver offerto elementi idonei e sufficienti intesi a far valere la nullità della frazione italiana del brevetto EP'411 della ricorrente, quanto meno con riferimento all'uso di everolimus nel trattamento di tumori neuroendocrini di origine pancreatica (PNET).

Infatti, benché la ricorrente sostenga che il proprio brevetto EP'411 copra l'utilizzo dell'everolimus per il trattamento di qualsiasi tumore pancreatico, inclusi quelli neuroendocrini (PNET), la resistente evidenzia che l'utilizzo per il trattamento dei PNET non ha alcun supporto sperimentale nel brevetto, nel quale è riportato un unico esempio di trattamento di un tumore pancreatico che è di origine acinare e quindi non endocrina.

Quanto al *periculum in mora*, la resistente sottolinea che Novartis ha prospettato un pregiudizio di natura esclusivamente economica conseguente alla riduzione dei prezzi e di quote di mercato che il proprio prodotto Afinitor rischia di subire dalla permanenza in commercio del medicinale Everolimus Medac e che tale situazione corrisponde alle normali dinamiche del mercato, ove venga meno il brevetto che protegge il principio attivo in quanto tale, scaduto nel caso di specie il 19 gennaio 2019.

In ogni caso, la resistente ribadisce le contestazioni circa la validità dei brevetti EP'411 e EP'246 e la conseguente inconfigurabilità di qualunque contraffazione e rimarca che il temuto pregiudizio è insussistente in relazione al carcinoma mammario, visto che l'AIFA ha approvato la modifica dell'AIC richiesta da Medac (*carve out*), eliminando l'indicazione terapeutica relativa al Breast Cancer sia dal RCP, sia dal FI del medicinale «Everolimus Medac».

La domanda cautelare non sarebbe poi accoglibile anche nell'ottica del bilanciamento degli interessi in gioco, dovendosi attribuire prevalenza, rispetto all'interesse egoistico della ricorrente a non perdere consistenti margini di profitto, quello di



Medac a veder commercializzato il proprio prodotto, tanto più che l'interesse di Medac coincide con il preminente interesse pubblico relativo al massimo contenimento della spesa pubblica che può garantirsi con la presenza sul mercato del prodotto Everolimus Medac.

Per tali ragioni, Medac ha chiesto il rigetto del ricorso, previo espletamento di consulenza tecnica volta ad accertare la validità/ invalidità delle frazioni italiane dei brevetti EP'411 e EP'246, anche in considerazione dei precedenti relativi alle revoche da parte del Board of Appeal dell'EPO del brevetto EP'103, che proteggeva l'uso di everolimus per il trattamento di tumori neuroendocrini pancreatici (PNET), nonché del brevetto EP'603, verso cui il brevetto EP'246 ha una forte somiglianza.

3. Ai fini della decisione sul ricorso, è stata disposta c.t.u. diretta ad accertare se le frazioni italiane dei brevetti EP'411 e EP'246 possiedano i requisiti di validità prescritti dalla legge e se il prodotto Everolimus Medac interferisca con l'ambito di protezione dei brevetti delle ricorrenti.

All'esito dell'espletamento della stessa, la c.t.u. nominata dott.ssa Cristina Biggi ha ritenuto che i brevetti EP'240 ed EP'411 presentino i requisiti di validità previsti dalla legge e che, per quanto riguarda l'interferenza lamentata da Novartis con riferimento ad EP'246 (tumore al seno), debba essere valutata la portata della rimozione dal foglietto illustrativo dell'Everolimus Medec dell'indicazione per il trattamento di tumore al seno positivo ai recettori ormonali.

Le parti del foglietto che ancora si riferiscono a tale indicazione d'uso, rileva la c.t.u., dovrebbero essere rimosse a breve, essendo stata presentata richiesta all'AIFA il 14 aprile 2021 da parte di Medac.

Relativamente ad EP'411 (tumore al pancreas), permanendo l'indicazione di trattamento di tumori pancreatici neuroendocrini o comunque non essendo la stessa esclusa, secondo la dott.ssa Biggi, *"l'everolimus medac sembra essere in interferenza con EP'411"*.

All'udienza fissata per l'esame degli esiti della c.t.u., la ricorrente ha insistito per l'accoglimento del ricorso e la difesa della resistente ha rilevato che l'eventuale



provvedimento inibitorio creerebbe un problema di ordine pubblico, comportando l'interruzione dell'erogazione del farmaco oggetto di controversia agli ospedali.

4. Il ricorso è fondato e, pertanto, deve essere accolto.

4.1. Il brevetto europeo EP 3 351 246 B1

Novartis AG è titolare del brevetto europeo EP 3 351 246 B1, avente per titolo: *“Derivato della rapamicina per il trattamento di un tumore solido associato con angiogenesi deregolata”*.

Nel formulare il giudizio sulla validità di tale brevetto, la consulente tecnica si è avvalsa della relazione redatta, nel precedente procedimento cautelare n. r.g. 52794/1-2019 instaurato da Novartis nei confronti di una società terza, dal dott. Diego Pallini Gervasi, osservando che il quesito posto circa la validità del brevetto EP'246 era del tutto coincidente con quello oggetto di questa controversia, e cioè se la frazione italiana di EP'246 possieda i requisiti di validità prescritti dalla legge.

Il brevetto è stato concesso in data 22 maggio 2019 e convalidato in Italia attraverso il deposito della traduzione in lingua italiana avvenuto il 24 maggio 2019 con n. 502019000034411, a cui è collegato il Certificato Complementare di Protezione di cui alla domanda n.132019000000147.

Detto brevetto europeo EP 3 351 246 B1 fa parte di una numerosa famiglia brevettuale derivante dalla domanda di brevetto internazionale PCT/EP02/01714 depositata in data 18 febbraio 2002 e rivendicante la priorità delle domande GB 010472.4, depositata in data 19 febbraio 2001, e GB0124957.2, depositata in data 17 ottobre 2001.

Presso l'European Patent Office, è stata avviata una procedura di opposizione promossa da nove opposenti.

L'invenzione di cui al brevetto EP'246 origina in ambito farmaceutico, nel settore dei farmaci antitumorali, e si configura come invenzione di secondo uso medico, prevedendo un nuovo uso del principio attivo everolimus, un derivato della rapamicina (noto antibiotico di origine batterica).



Nello specifico, essa consiste nell'aver identificato la possibilità di utilizzare il principio attivo everolimus nel trattamento di tumori, ed in particolare l'uso di detto principio attivo in combinazione con un inibitore di aromatasi per il trattamento di tumori al seno positivi per recettori ormonali.

Al fine di verificare la sussistenza dei requisiti di validità del brevetto, l'analisi del dott. Pallini Gervasi aveva cercato di accertare:

- 1) se l'oggetto di EP'246 si estenda oltre il contenuto della domanda originaria, ovvero se introduca materia non originariamente contenuta in essa (c.d. *added subject-matter*);
- 2) se EP '246 descriva in maniera sufficientemente chiara e completa l'invenzione;
- 3) se le rivendicazioni di EP'246 siano nuove e dotate di attività inventiva.

La dott.ssa Biggi osserva che i requisiti analizzati dal dott. Pallini Gervasi per la formulazione del giudizio di validità del brevetto EP'246, fatta eccezione per il requisito della novità, sono i medesimi oggetto di questo procedimento e rileva che il dott. Pallini Gervasi e l'EPO, nel suo parere preliminare, sono giunti a conclusioni simili circa la validità di EP'246, muovendo dall'esame dei medesimi documenti e cioè dall'esame di:

- WO 00/69467 (all. MED10 di Medac; D8 EPO); pubblicato in data 23.11.2000;
- Beuvink et al. Proceedings of the American Association for Cancer Research 2001, vol. 42, p. 366, N. 1972 (all. MED11 di Medac; D10 EPO); data indicata sul documento: marzo 2001; non è chiaro se corrisponda alla data di pubblicazione;
- WO94/09010 (all. MED12 di Medac; D23 EPO); pubblicazione 28.04.1994;
- Yu et al. Endocrine-related cancer 2001, 8, pp.249-258 (all. MED 13 di Medac; D9 EPO); pubblicato nel 2001; non è chiaro il mese di pubblicazione;
- WO 97/47317 (all. MED14 di Medac; D7 EPO); pubblicato il 18.12.1997;
- WO 01/51049 (all. MED19 di Medac; D22 EPO); pubblicato il 19.07.2001;
- Hidalgo et al. "The rapamycin-sensitive signal transduction pathway as a target for cancer therapy", Oncogene, vo. 19, 2000 – (all. MED 17 di Medac; D24 EPO); pubblicato nel 20002.



Le due rivendicazioni concesse sono le seguenti:

Rivendicazione indipendente 1:

“40-O-(2-idrossietil)-rapamicina per uso in combinazione con un inibitore di aromatasi per il trattamento di tumori al seno positivi ai recettori ormonali”.

Rivendicazione 2:

“40-O-(2-idrossietil)-rapamicina per uso secondo la rivendicazione 1, in cui l’inibitore di aromatasi è atamestano, exemestano, formestano, aminoglu-tetimide, rogletimide, piridoglutetimmide, trilostano, testolattone, chetoco-nazolo, vorozolo, fadrozolo, anastrozolo o letrozolo”.

4.1.1. Estensione del contenuto della domanda originaria (c.d. “added subject-matter”)

Correttamente, ha rilevato la dott.ssa Biggi, il dott. Pallini Gervasi, ha osservato al capitolo 6 di pag. 11 della sua relazione, che trattandosi di un brevetto divisionale, il requisito dell’aggiunta di materia deve essere verificato sia rispetto al testo della domanda di brevetto divisionale sia rispetto al testo della domanda di brevetto originale (c.d. *parent*). In questo caso, la *parent application* è la domanda di brevetto PCT pubblicata al n. WO02/066019.

La stessa ha poi precisato che, essendo EP’246 un brevetto divisionale di quarta generazione e volendo applicare “alla lettera” i criteri seguiti dall’EPO, e stabiliti dalla decisione G1/064 della Camera Allargata dei Ricorsi, il criterio dell’aggiunta di materia deve essere verificato anche rispetto ai testi delle domande divisionali precedenti a quella che ha dato origine al brevetto EP’246. Infatti, in quella decisione la Camera Allargata dei Ricorsi ha stabilito che in caso di una catena di divisionali il requisito dell’aggiunta di materia deve essere valutato rispetto al contenuto di ciascuna delle precedenti divisionali, ognuna delle quali non deve contenere materia aggiunta rispetto alla precedente fino ad arrivare, a ritroso, alla “*parent application*”.

La dott.ssa Biggi ha verificato che tutti i testi delle domande divisionali come depositate della catena di divisionali che hanno portato a EP’246 coincidono, nel contenuto, con la domanda di brevetto capostipite, cioè con la domanda



WO02/066019, osservando che: *“Pertanto, è corretto, per l’analisi del requisito di materia aggiunta, far riferimento al testo della domanda PCT e al testo della domanda di brevetto EP’246 come depositata, che sono, come si è detto coincidenti nei contenuti”*.

Innanzitutto, la c.t.u. esamina le contestazioni di parte resistente che, partendo dalla revoca per aggiunta di materia del brevetto EP2269603 – appartenente alla stessa famiglia di EP’246 - da parte della divisione d’opposizione dell’EPO, conclude che, per gli stessi motivi, anche la rivendicazione 1 di EP’246 dovrebbe essere nulla.

Infatti, secondo la resistente, l’unica differenza tra la rivendicazione 1 revocata di EP’603 e la rivendicazione 1 di EP’246 risiederebbe nel fatto che EP’246 rivendica la combinazione di everolimus con un inibitore dell’aromatasi (senza la specifica di un particolare inibitore), mentre in EP’603 l’inibitore dell’aromatasi era specificato essere exemestano.

Vengono poi esaminate le osservazioni della parte ricorrente, che rileva che la decisione della divisione d’opposizione di revocare il brevetto EP’603 si basava sul fatto che la rivendicazione 1, riferita alla combinazione everolimus ed exemestano, era il risultato della selezione da due liste di elementi, generalmente non consentita dall’EPO. Le due selezioni erano state individuate dalla divisione d’opposizione come: (i) la selezione dell’everolimus all’interno del gruppo di composti descritti e (ii) la selezione dell’exemestano all’interno della categoria degli inibitori dell’aromatasi.

Nel presente caso, la selezione (ii) sarebbe stata eliminata in quanto l’attuale rivendicazione 1 non si riferisce all’exemestano ma ad un inibitore dell’aromatasi in generale.

La c.t.u. rileva che sia le motivazioni addotte dal dott. Pallini Gervasi sia la conclusione alla quale egli è giunto nel Capitolo 6.1.2. da pag. 19 a pag. 21 della propria relazione, circa la non estensione della rivendicazione 1 di EP’246 oltre il contenuto della domanda originale, sono del tutto corrette e quindi condivisibili.



Sul punto, il dott. Pallini Gevasi aveva osservato che *“il criterio adottato per verificare se l’oggetto di EP’246 si estenda o meno oltre il contenuto della domanda originaria (sia quindi della domanda divisionale come depositata sia della domanda originaria, c.d. parent) prevede che debba essere verificato se la domanda originaria divulghi in maniera diretta e non ambigua la materia rivendicata”*.

Poiché costituiva circostanza pacifica tra le parti il fatto che il contenuto della domanda divisionale come depositata corrisponde al contenuto della domanda originaria e in assenza di distinzioni tra i due testi, il c.t.u. aveva ritenuto in quel caso di poter *“valutare contestualmente il soddisfacimento sia dell’Art.123(2) EPC che dell’Art.76(1) EPC”*.

Aveva inoltre osservato che WO’019 espressamente divulga a pagina 6 righe 24 - 26 una forma di realizzazione che prevede, per il trattamento di tumori al seno (*breast tumors*) positivi ai recettori ormonali, la combinazione dei composti secondo l’invenzione (la *“combination”*) con gli inibitori dell’aromatasi e che *“Detto passaggio all’interno di WO’019 individua tutte le caratteristiche della rivendicazione 1, con la sola eccezione dello specifico principio attivo everolimus e pertanto offre un potenziale supporto nella domanda originaria per la rivendicazione 1.*

È tuttavia anche evidente, sulla base della descrizione di WO’019, che tra i principi attivi secondo l’invenzione, intesa nella sua accezione più generale, l’everolimus sia considerato il più preferito”.

Il dott. Pallini Gervasi aveva pertanto concluso che l’esperto del ramo, per arrivare alla rivendicazione 1 di EP’246, partendo dalla forma di realizzazione a pagina 6 righe 24-26 della domanda originaria, dovrebbe solamente selezionare l’everolimus tra tutti i composti secondo l’invenzione, con la conseguenza di ritenere necessaria una singola selezione.

Tale singola selezione, precisa il c.t.u., sarebbe poi stata chiaramente indirizzata verso l’everolimus in quanto, come già rilevato, *“esso è il composto più preferito all’interno della descrizione di WO’019”*.



Per tali ragioni, lo stesso ha ritenuto che la rivendicazione 1 di EP'246 non si estenda oltre il contenuto della domanda originaria.

4.1.2. Sufficienza di descrizione

Con riferimento alla sussistenza del requisito della sufficienza di descrizione, Medac afferma che la rivendicazione 1 non sarebbe sufficientemente descritta in quanto EP'246 non conterrebbe alcun dato sperimentale relativo al trattamento del cancro al seno e men che meno al trattamento del tumore al seno positivo ai recettori ormonali. Inoltre, mancherebbero dati circa l'efficacia della combinazione everolimus + inibitore dell'aromatasi.

Le evidenze sperimentali pubblicate dopo la data di deposito del brevetto circa l'efficacia della combinazione everolimus + inibitore dell'aromatasi nel trattamento del tumore al seno positivo ai recettori ormonali, fornite da Novartis, non sarebbero accettabili in quanto mancherebbe la "plausibilità" di tale efficacia nel brevetto stesso, proprio a causa dell'assenza di esempi specifici in tal senso.

Novartis sostiene invece che EP'246 contiene una mole molto elevata di dati sperimentali che dimostrano l'efficacia dell'everolimus nei confronti di varie tipologie di tumori solidi.

Per quanto riguarda gli inibitori dell'aromatasi, alla data di deposito di EP'246 era già nota l'efficacia degli inibitori dell'aromatasi nel trattamento dei tumori al seno positivi per recettori ormonali e ciò renderebbe plausibile l'uso rivendicato.

Al riguardo, la dott.ssa Biggi richiama le conclusioni della relazione tecnica del dott. Pallini Gervasi.

Quest'ultimo ha ritenuto che effettivamente EP'246 non contenga dati sperimentali specificamente relativi all'uso di everolimus in combinazione con un inibitore dell'aromatasi per il trattamento del tumore al seno positivo ai recettori ormonali. Pertanto, in assenza di tali dati, egli ha reputato coerente con la prassi dell'EPO ricorrere al criterio della c.d. plausibilità.

In base a tale criterio, il dott. Pallini Gervasi ha rilevato che i test e i dati contenuti in EP'246 renderebbero in effetti plausibile l'utilizzo di everolimus in combinazione



con un inibitore dell'aromatasi nel trattamento del tumore al seno positivo al recettore ormonale, in quanto EP'246 mostra che l'everolimus ha proprietà sia antiproliferative che anti-angiogeniche.

L'assenza di dati sperimentali ottenuti anche con un inibitore dell'aromatasi non sarebbe pertanto ostativa al soddisfacimento della sufficienza di descrizione, né occorrerebbe imprescindibilmente, ad avviso del c.t.u., la presenza di un esempio "in positivo" sul tumore al seno: posto che il tumore al seno è un tumore solido e i dati forniti in EP'246 mostrano l'attività antitumorale dell'everolimus su tutti i diversi tumori solidi testati (del polmone, della pelle, del pancreas), è plausibile che esso sia efficace anche nel tumore al seno, né vi sono evidenze che suggeriscano che questo tipo di tumore faccia eccezione ed abbia un comportamento diverso rispetto agli altri tumori solidi testati.

Alla luce di tali considerazioni, si è ritenuto che EP'246 soddisfi il requisito della sufficienza di descrizione di cui all'art.51, secondo comma c.p.i.

Aggiunge la dott.ssa Biggi che la plausibilità dell'uso combinato everolimus + inibitori dell'aromatasi è anche corroborata dal fatto che era già noto, alla data di deposito di EP'246, che gli inibitori dell'aromatasi sono efficaci nel trattamento dei tumori al seno positivi per recettori ormonali.

4.1.3. Priorità

Il brevetto EP'246 rivendica due priorità:

GB0104072 del 19.2.2001 (allegato MED3 di Medac), e GB0124957 del 17.10.2001 (allegato MED4 di Medac).

La data di deposito di EP'246 (che coincide con quella del deposito della domanda "parent" WO 02/066019) è il 18.2.2002.

La c.t.u., rilevando che le parti non hanno condotto una discussione circa la datazione dei documenti di arte nota rispetto alla validità o meno di una o entrambe le priorità, nella formulazione del giudizio relativo alla validità, ha considerato tutti i documenti citati indipendentemente dalla loro effettiva datazione e dalla validità o meno delle



priorità, pur effettuando un'analisi del contenuto dei due documenti di priorità. Ha poi precisato che il criterio adottato per stabilire la validità della priorità è quello usato dall'EPO della *"same invention"* (stessa invenzione).

Per quanto riguarda GB'072 del 19.2.2001, la dott.ssa Biggi concorda con Medac che non è presente una divulgazione della combinazione everolimus e inibitore dell'aromatasi. Pertanto, la stessa ritiene che sia la rivendicazione 1 sia la rivendicazione 2 di EP'246 non siano direttamente e non ambigualmente derivabili dalla priorità GB'072 del 19.2.2001.

Per quanto riguarda GB'957 del 17.10.2001, la c.t.u. osserva che, dal confronto tra il testo di questa priorità e quello della *"parent application"* WO'019, si evince che i testi, pur non essendo coincidenti, sono del tutto simili nel contenuto: *"In particolare, everolimus è indicato come uno dei composti preferiti a pag. 1, quarto paragrafo. Il secondo paragrafo di pag. 5 relativo agli inibitori dell'aromatasi è del tutto coincidente con il secondo paragrafo di pag.6 di WO'019 e contiene lo stesso identico passaggio indicato come principale supporto per la rivendicazione 1 di EP'246 per la determinazione del requisito dell'"aggiunta di materia"*.

Pertanto, la dott.ssa Biggi osserva che, dovendo applicare gli stessi principi che si usano per stabilire se c'è materia aggiunta alla determinazione della *"stessa invenzione"* in tema di rivendicazione di priorità, va da sé che, poiché i passaggi essenziali che supportano la rivendicazione 1 e la rivendicazione 2 sono presenti anche nella priorità GB'957, deve desumersi che tali rivendicazioni siano derivabili direttamente e in maniera non ambigua dalla priorità del 17.10.2001, per gli stessi motivi per i quali si è arrivati a concludere che le due rivendicazioni non rappresentano un'estensione del contenuto della domanda originale, sostanzialmente concordando con l'opinione preliminare della divisione d'opposizione

4.1.4. Attività inventiva

Anche con riferimento alla questione relativa all'accertamento del requisito dell'attività inventiva, la c.t.u. ha dichiarato di condividere le conclusioni del dott.



Pallini Gervasi contenute nella consulenza tecnica allegata da Novartis (all.24), resa nel precedente procedimento, conclusioni basate su argomentazioni dalla medesima espressamente richiamate.

In quella sede, la sussistenza del requisito dell'attività inventiva era stata valutata dal dott. Pallini Gervasi utilizzando il criterio del c.d. *problem-solution approach*, criterio che presuppone una progressione in più fasi:

- 1) individuazione del tecnico medio del ramo;
- 2) individuazione dello stato dell'arte più prossimo (*closest prior art*);
- 3) formulazione del problema tecnico oggettivo da risolvere;
- 4) giudizio di evidenza (che impone di valutare se l'invenzione come rivendicata, partendo dalla tecnica nota più prossima e dal problema tecnico oggettivo, sarebbe stata ovvia all'esperto del settore).

Il tecnico medio del ramo

La figura del tecnico medio del ramo era stata identificata dal dott. Pallini Gervasi in un “*un team multidisciplinare*” comprendente un oncologo ed un medico specializzato in ricerca clinica, cioè un medico specializzato nell'ambito della diagnosi e trattamento dei tumori che si occupa della cura del paziente somministrando farmaci antitumorali o terapie ormonali, senza intervenire chirurgicamente sul paziente e un medico responsabile della progettazione e realizzazione di studi clinici, il quale tipicamente progetta i *clinical trials* delle fasi sperimentali 2 e 3 su esseri umani e si occupa anche del monitoraggio della sicurezza di nuovi farmaci o di nuove terapie.

La *closest prior art*

Per l'individuazione della *closest prior art*, da individuarsi, per prassi brevettuale comunemente adottata dall'EPO, nel documento disponibile al pubblico che abbia scopo o effetto simile a quello dell'invenzione, o perlomeno che appartenga ad un campo tecnico che sia lo stesso dell'invenzione o sia strettamente correlato ad esso, nella relazione del dott. Pallini Gervasi, richiamata dalla dott.ssa Biggi, si era fatto



ricorso a due differenti documenti principali ai fini della valutazione del requisito dell'altezza inventiva: WO'467 e Yu et al.

Il primo riguarda un metodo per il trattamento del tumore al seno ed in particolare riguarda una terapia di combinazione che prevede la somministrazione di un inibitore dell'aromatasi in combinazione con una mono- o poli- chemioterapia con agenti citotossici (*Field of the invention*).

WO'467 si propone nello specifico di offrire una risposta all'esigenza di individuare nuove modalità di trattamento dei tumori al seno al fine di aumentare le possibilità di sopravvivenza, attraverso il miglioramento dell'effetto terapeutico di un agente chemioterapico citotossico (antineoplastico) e la riduzione degli effetti collaterali, tramite la co-somministrazione di un inibitore dell'aromatasi.

Tale documento descrive in particolare test sperimentali volti ad evidenziare gli effetti antiproliferativi di un trattamento combinato con exemestano (inibitore dell'aromatasi) ed epirubicina (un agente citotossico della categoria degli inibitori della topoisomerasi II) e di un trattamento combinato sempre con exemestano e docetaxel (un agente anti-microtubulare), evidenziando l'efficacia di detti trattamenti combinati rispetto ai trattamenti effettuati somministrando singolarmente i composti.

La dott.ssa Biggi concorda con il dott. Pallini Gervasi circa l'individuazione della *closest prior art* nel documento WO'467.

La stessa rileva che Medac indica, come secondo possibile documento di *closest prior art*, WO'317, mentre nel caso sottoposto all'esame del dott. Pallini Gervasi Yu et al. era stato proposto come possibile alternativa a WO'467 come arte nota più vicina.

WO'317 riguarda una terapia di combinazione di un composto della classe delle somastatine e un macrolide della rapamicina per disordini associati ad un'eccessiva proliferazione cellulare, ad esempio i tumori (primo e terzo paragrafo di pag. 1).

La dott.ssa Biggi, come in precedenza il dott. Pallini Gervasi, individua la *closest prior art* nel documento WO'467. Infatti, rispetto a WO'317, rileva la consulente, WO'467 "si riferisce allo stesso scopo del brevetto oggetto di causa, cioè al



trattamento di tumori al seno positivi ai recettori ormonali, mentre WO'317: a) parla di tumore al seno in generale; b) i dati riportati in vitro e in vivo sono riferiti ai tumori pancreatici; e c) lo studio clinico sul tumore al seno, oltre che "profetico", non si riferisce al tumore al seno positivo ai recettori ormonali.

Yu at al. è più distante perché sebbene si riferisca allo stesso settore tecnico del brevetto EP'246, non si riguarda né all'everolimus, né gli inibitori dell'aromatasi, ma descrive il temsirolimus." (pag. 25 della relazione).

La consulente chiarisce che la differenza tra WO'467 e la rivendicazione 1 del brevetto EP'246 è l'uso di everolimus invece dei principi attivi epirubicina e docetaxel in combinazione con un inibitore dell'aromatasi e che l'effetto tecnico collegato a questa differenza è quello di fornire una terapia efficace nei confronti dei tumori al seno positivi ai recettori ormonali, eventualmente migliorata, ad esempio attraverso un meccanismo d'azione diverso rispetto a quello dei farmaci noti.

Il problema tecnico oggettivo e il giudizio di evidenza

La dott.ssa Biggi ritiene che il problema tecnico oggettivo sia quello di "*fornire un trattamento alternativo efficace e migliore per i tumori al seno positivi ai recettori ormonali*" rispetto a quello descritto dalla *closest prior art*, con questo concordando, nelle premesse, con quanto affermato dal dott. Pallini Gervasi, il quale però reputa che il problema tecnico debba far riferimento allo specifico meccanismo combinato antiproliferativo-angiogenico dell'everolimus.

La dott.ssa Biggi aggiunge che anche nel caso ipotetico in cui i risultati sperimentali non fossero sufficienti per dimostrare un effetto migliorato rispetto all'arte nota, il problema tecnico potrebbe essere formulato come fornire un trattamento efficace alternativo a quelli noti per il tumore al seno positivo per recettori ormonali e che in entrambi i casi le conclusioni non cambierebbero.

La soluzione al problema tecnico, in entrambe le ipotesi, sarebbe infatti quella di fornire l'everolimus in combinazione con un inibitore dell'aromatasi.



In entrambi i casi, occorre verificare se esiste un incentivo nell'arte nota a combinare l'everolimus con un inibitore dell'aromatasi. Al riguardo, WO'467 non fornisce di per sé alcun incentivo a combinare gli inibitori dell'aromatasi con altri composti.

Ulteriori documenti cui far riferimento sono: Beuvink et al., WO'010, Yu et al., Hidalgo et al., WO'317.

Quanto a Yu et al. (MED 13 di Medac), entrambe le parti concordano che questa anteriorità non si riferisca all'everolimus ma al temsirolimus, un analogo della rapamicina diverso anche se strutturalmente simile all'everolimus. Il temsirolimus, essendo un estere si converte in rapamicina *in vivo*, mentre l'everolimus è un etere e non segue questo meccanismo di conversione.

Ad avviso della c.t.u., la combinazione della *closest prior art* e Yu et al. non suggerisce l'invenzione rivendicata.

Quanto a WO'010 (MED 12 di Medac), la c.t.u. osserva che tale documento riguarda derivati della rapamicina, tra i quali è citato l'everolimus. Esso non si riferisce ai tumori al seno né ai tumori al seno positivi per i recettori ormonali.

Pertanto, la c.t.u. ritiene che il tecnico del settore non avrebbe trovato alcun incentivo ad usare everolimus, sostituendolo agli agenti citotossici dell'arte nota, da WO'010 perché questo documento è principalmente incentrato sull'attività immunosoppressiva dei derivati della rapamicina e accenna, senza però dimostrare alcunché, ad una ipotetica attività antitumorale dei derivati, in ogni caso senza far riferimento specifico ai tumori al seno.

Viene poi esaminato il documento Beuvink et al. (MED11 di Medac).

Questo *abstract* descrive dei test condotti con il composto RAD001.

Beuvink et al. descrive dei test *in vitro* in cui everolimus (RAD001) ha dimostrato avere una buona attività antiproliferativa su alcune linee cellulari tumorali, tra le quali la linea di cellule tumorali A549, utilizzata anche negli esempi di EP'246, mentre altre linee cellulari sono risultate resistenti. Nei test *in vivo*, everolimus si è dimostrato attivo su modelli di xenotrapianti tumorali. Non c'è alcuna specifica circa



la tipologia dei tumori trattati *in vivo* perché non viene indicato quale tipologia di xenotrapianti tumorali siano stati usati per i test *in vivo*.

La c.t.u. ritiene che Beuvinik et al. avrebbe fornito l'indicazione dell'esistenza di una limitata attività antitumorale dell'everolimus senza però fornire una ragionevole aspettativa di successo per il trattamento del tumore al seno e tantomeno per il tumore al seno positivo per i recettori ormonali, in quanto non vi è una specifica indicazione nel senso del tumore al seno, tanto più che la *closest prior art* WO'467 non fornisce di per sé alcun incentivo a combinare gli inibitori dell'aromatasi con composti diversi da epirubicina e docetaxel, per i motivi spiegati in precedenza.

Pertanto, anche la combinazione della *closest prior art* con Beuvink, conclude la c.t.u., non rende ovvia l'invenzione rivendicata.

Quanto al documento WO'317 (MED14 di Medac), la c.t.u. osserva che i risultati dei test *in vitro* e *in vivo* mostrano che l'everolimus ha una certa attività antitumorale nei confronti del tumore pancreatico, ma che tale attività è certamente inferiore a quella della rapamicina, dell'octreotide e decisamente minore di quella della combinazione testata (everolimus + octreotide).

Secondo la dott.ssa Biggi, l'insegnamento ricavabile da WO'317 è che la terapia di combinazione everolimus+octreotide o rapamicina + octreotide funziona molto bene sui tumori pancreatici e potrebbe funzionare bene per il tumore al seno in stadio avanzato. Tutto questo però incentiverebbe l'esperto del settore a perseguire un trattamento di combinazione dell'everolimus o meglio della rapamicina (che si è dimostrata più attiva) con un derivato della somastatina.

Anche in questo caso, la combinazione della *closest prior art* con WO'317 non rende ovvia la soluzione rivendicata.

Pertanto, alla luce dell'arte nota analizzata, è opinione della c.t.u. che le rivendicazioni 1 e 2 di EP'246 siano dotate di attività inventiva.

La c.t.u. sottolinea inoltre che le evidenze portate da Medac, circa l'inefficacia degli inibitori dell'aromatasi nel trattamento delle pazienti in stato di pre-menopausa, non sono sufficienti a dimostrare che le rivendicazioni 1 e 2 non siano inventive, dal



momento che non vi è nulla nei documenti citati circa l'eventuale inefficacia dell'everolimus su tale tipologia di pazienti, né riguardo alla combinazione everolimus + inibitori dell'aromatasi.

La stessa pertanto concorda con il dott. Pallini Gervasi che *“per sostenere che l'oggetto di una rivendicazione non risolva (parzialmente o integralmente) un problema tecnico occorrono evidenze riguardanti tutte le caratteristiche rivendicate”* (pag. 32 della relazione).

La dott.ssa Biggi è quindi dell'opinione che le rivendicazioni 1 e 2 di EP'246 soddisfino il requisito dell'attività inventiva anche rispetto alla risoluzione del problema tecnico per tutto l'ambito rivendicato.

4.2. Il brevetto EP3342411 (EP'411)

Il brevetto EP3342411 (EP '411) è stato depositato il 18 febbraio 2002, concesso il 21 agosto 2019 e successivamente convalidato in Italia. Appartiene alla stessa famiglia brevettuale di EP'246 originando dalla stessa domanda di brevetto WO 02/066019 (WO'019) del 18.2.2002, con priorità GB0104072 del 19.2.2001 e GB0124957 del 17.10.2001, ed essendo anch'esso una divisionale di quarta generazione.

Queste le due rivendicazioni del brevetto:

- 1. 40-O-(2-idrossietil)-rapamicina per l'uso come unico principio attivo nel trattamento di un tumore solido, in cui il tumore solido è un tumore pancreatico e 40-O-(2-idrossietil)-rapamicina è somministrata in una forma di dosaggio unitario per la somministrazione orale comprendente da 0,25 a 10 mg di 40-O-(2-idrossietil)-rapamicina unitamente con uno o più diluenti o veicoli farmaceuticamente accettabili.*
- 2. 40-O-(2-idrossietil)-rapamicina per uso nel trattamento secondo la rivendicazione 1, in cui il tumore solido è un tumore solido avanzato.*

4.2.1. Estensione del contenuto della domanda originaria (c.d. “added subject-matter”)



La c.t.u., premesso che il criterio già utilizzato con riferimento al brevetto EP'246 per la valutazione del requisito di “aggiunta di materia” si applica anche al brevetto EP'411 derivante dalla stessa domanda PCT WO 02/066019 di EP'246, prende come riferimento il testo di WO'019 per verificare se le rivendicazioni concesse si estendano oltre il contenuto iniziale.

Le ricorrenti hanno eccepito che la resistente ha sollevato per la prima volta, nel corso della consulenza tecnica, l'argomento di nullità dell'“aggiunta di materia”, assente nell'atto di citazione e nella memoria di resistenza.

L'eccezione deve ritenersi fondata. In ogni caso, secondo il parere della c.t.u., la rivendicazione 1 di EP'411 non si estenda oltre il contenuto della domanda originale e la combinazione della caratteristica della rivendicazione 2 con le caratteristiche della rivendicazione 1, dalla quale essa dipende, non si estende oltre il contenuto della domanda iniziale perché il fatto che il tumore solido sia un tumore avanzato è implicitamente incluso nella definizione di “tumore solido” data a pag. 2 ultimo paragrafo di WO'019 ed è anche inteso come la forma preferita di tumori che possono essere trattati con i composti dell'invenzione, tra i quali l'everolimus è il preferito.

4.2.2. Sufficienza di descrizione

Novartis sostiene che la dimostrazione dell'efficacia di everolimus nei confronti dei tumori pancreatici esocrini è resa plausibile dai test presenti in EP'411 sui modelli di tumore pancreatico esocrino AR42J e CA20948, mentre l'efficacia su tumori pancreatici neuroendocrini sarebbero confermata dalle *post filing evidence* di cui all'all. 6 di Novartis.

Quest'ultima afferma inoltre che l'efficacia del trattamento di modelli di tumori solidi in generale risulta dimostrata anche dai dati di efficacia di everolimus nei confronti di altre numerose tipologie di tumori testati nel brevetto, con riferimento agli esempi B.1. – B.7, esempi che mostrerebbero anche che tale efficacia è dose-dipendente.



L'esempio B.6 dimostrerebbe anche l'attività anti-angiogenica *in vivo* dell'everolimus.

Pertanto, anche in vista dell'ampia dimostrazione di attività nei confronti di tumori solidi, attività che sarebbe dose-dipendente e quindi sufficientemente forte ed effettiva, l'uso dell'everolimus nel trattamento dei tumori pancreatici in generale sarebbe plausibile.

Tali argomentazioni sull'efficacia dell'everolimus sia sui tumori pancreatici endocrini sia sui tumori pancreatici esocrini sono condivise dalla c.t.u., *“in quanto i dati preliminari presenti in EP'411 su modelli pancreatici esocrini (esempio B.3) e sugli altri modelli di tumori solidi, nonché sui modelli di inibizione dell'angiogenesi, rendono plausibile un'attività antitumorale dell'everolimus nei confronti dei tumori solidi in generale”*.

La dott.ssa Biggi ritiene poi che le argomentazioni di Medac circa la mancanza di plausibilità dell'attività di everolimus nei confronti dei tumori pancreatici endocrini per mancanza di dati specifici su tali tipologie di tumori in EP'411 non sia convincente perché Medac non ha fornito dati sperimentali a dimostrazione che l'everolimus non avrebbe funzionato nel trattamento dei tumori pancreatici endocrini.

L'esperta osserva poi che sono a disposizione evidenze successive di efficacia dell'everolimus proprio nei confronti dei tumori pancreatici endocrini a conferma della plausibilità iniziale e conclude quindi affermando che il brevetto EP'411 è sufficientemente descritto.

4.2.3. Priorità

La c.t.u. ha rilevato che in entrambi i documenti di priorità esaminati (GB'072 e GB'957 - allegati MED3 e MED4 di Medac) è presente l'uso dell'everolimus come monoterapia per il trattamento dei tumori pancreatici ed è presente altresì il dosaggio unitario di everolimus per via orale da 0,1 a 10 mg.

In nessuna della priorità è presente l'intervallo rivendicato nella rivendicazione 1 di EP'411, cioè 0,25-10 mg.



Tale circostanza induce la c.t.u. a concludere che l'intervallo rivendicato non può rivendicare validamente nessuna delle due priorità in quanto non desumibile direttamente e non ambigualmente dal contenuto di ciascuna delle domande di priorità. “Di conseguenza”, osserva la dott.ssa Biggi, “la data effettiva delle rivendicazioni 1 e 2 di EP'411 è la data di deposito del 18.02.2002”.

4.2.4. Attività inventiva

I criteri utilizzati dalla c.t.u. per la formulazione del giudizio di attività inventiva sono gli stessi già utilizzati per EP'246.

Tra WO'317 e Hidalgo et al., la stessa ritiene che WO'317 sia la *closest prior art* in quanto si riferisce all'everolimus e allo stesso scopo di EP'411, cioè il trattamento dei tumori pancreatici.

La differenza tra WO'317 ed EP'411 risiederebbe, per Novartis, nell'uso dell'everolimus come monoterapia per il trattamento dei tumori pancreatici, oltre che nell'intervallo di dosaggio, mentre per Medac tale uso sarebbe già noto da WO'317 e l'unica differenza sarebbe da ricercare nell'intervallo di dosaggio rivendicato (0,25-10 mg).

Al riguardo, la c.t.u. ritiene che WO'317 insegni la terapia di combinazione tra un derivato della somastatina e un macrolide della rapamicina per il trattamento della iperproliferazione cellulare, inclusi i tumori ed in particolare i tumori pancreatici.

Ciò in quanto i saggi *in vitro* e *in vivo* mostrano inequivocabilmente la sorprendente efficacia della terapia di combinazione rispetto ai singoli composti, testati per confronto, e rispetto al controllo, sia *in vitro* che *in vivo*.

Nei saggi, infatti, “l'everolimus da solo ha dimostrato una scarsa attività tumorale nei confronti di modelli di tumore pancreatico *in vivo*, ed è certamente il composto con la peggiore attività tra quelli testati (everolimus, rapamicina, octreotide e le combinazioni rapamicina + octreotide ed everolimus+octreotide).



La differenza tra WO'317 ed EP'411 risiede quindi nell'uso dell'everolimus come monoterapia nel trattamento di tumori pancreatici mediante somministrazione orale di una unità di dosaggio compresa tra 0,25 e 10 mg di everolimus.

Osserva la dott.ssa Biggi che l'effetto tecnico collegato a questa differenza risiede proprio nel trattamento dei tumori pancreatici, con la conseguenza che il problema tecnico è quello di mettere a punto una terapia alternativa ed efficace per il trattamento dei tumori pancreatici rispetto alla terapia di combinazione descritta da WO'317.

La stessa ha ritenuto che Medac non abbia offerto argomentazioni convincenti per le quali l'esperto del settore avrebbe dovuto scegliere l'everolimus, invece che uno qualsiasi degli altri composti/combinazioni testati allo scopo di sviluppare tale terapia alternativa.

La c.t.u. rileva inoltre che l'esperto del settore, leggendo il contenuto di WO'317 non sarebbe stato incentivato a scegliere l'everolimus come composto da sviluppare per mettere a punto una terapia alternativa per il trattamento dei tumori pancreatici, ma si sarebbe piuttosto indirizzato verso una terapia di combinazione oppure verso l'octreotide che è certamente più efficace in monoterapia sia dell'everolimus che della rapamicina. Quindi EP'411 è inventivo rispetto a WO'317, anche rispetto alla combinazione di WO'317 e Schuler e WO'010 che si riferiscono, rispettivamente, all'uso dell'everolimus come immunosoppressivo in grado di prevenire il rigetto dell'organo trapiantato, e all'uso dei derivati della rapamicina per il trattamento dei tumori linfatici (diversi dai tumori solidi).

Per quanto riguarda Hidalgo et al., questo documento rappresenta un'antioriorità più distante di WO'317 e anche relativamente ad esso, la c.t.u. reputa non convincenti le argomentazioni di Medac per le quali l'esperto del settore avrebbe sostituito la rapamicina descritta in Hidalgo come attiva su modelli di tumore pancreatico con everolimus perché i meccanismi di azione sarebbero uguali.

Hidalgo non contiene alcun incentivo verso la scelta di alternative alla rapamicina diverse dal temsirolimus, quindi l'esperto del settore avrebbe considerato il



temsirolimus come un buon punto di partenza per lo sviluppo di una terapia alternativa alla rapamicina per il trattamento dei tumori pancreatici.

Anche l'argomentazione relativa al "meccanismo di azione" di rapamicina ed everolimus non viene ritenuta convincente dalla dott.ssa Biggi, *"perché il tecnico del settore, individuato in un medico oncologico, non si sarebbe soffermato sui dettagli molecolari sottostanti l'attività farmacologica, ma avrebbe valutato di preferenza documenti riportanti risultati in vitro/in vivo/clinici dei composti. Pertanto, la combinazione di Hidalgo o Schuler con WO'010 basata sulle similitudini del meccanismo di azione tra la rapamicina ed everolimus, appare forzata e affetta da un'analisi ex-post del contenuto delle anteriorità"*.

Alla luce delle considerazioni espresse, la c.t.u. ha ritenuto che le rivendicazioni 1 e 2 di EP'411 soddisfino i requisiti di attività inventiva.

Le motivazioni addotte a sostegno delle conclusioni raggiunte dalla c.t.u. sono congruamente motivate ed esenti da vizi logici. Le stesse, pertanto, vengono fatte proprie da questo giudice che le condivide integralmente.

4.3. Interferenza

Per quanto attiene al profilo dell'interferenza, si osserva, con riferimento al brevetto EP'246, che la rivendicazione 1 così recita:

"40-O-(2-idrossietil)-rapamicina²⁸ per uso in combinazione con un inibitore di aromatasi per il trattamento di tumori al seno positivi ai recettori ormonali".

La c.t.u. ha chiarito che la rivendicazione 1 non è limitata ad un particolare inibitore dell'aromatasi; quindi la commercializzazione dell'everolimus con l'indicazione d'uso della rivendicazione 1 per una terapia combinata con qualsiasi inibitore dell'aromatasi sarebbe un atto in interferenza letterale con la rivendicazione 1 di EP'246.

La rivendicazione 2 di EP'246 recita:

"40-O-(2-idrossietil)-rapamicina per uso secondo la rivendicazione 1, in cui l'inibitore di aromatasi è atamestano, exemestano, formestano, amminoglutetimide,



rogletimmide, piridoglutetimmide, trilostano, testolattone, chetoconazolo, vorozolo, fadrozolo, anastrozolo o letrozolo "

L'ambito di tutela della rivendicazione 2 è lo stesso di quello della rivendicazione 1, ma limitatamente agli specifici inibitori dell'aromatasi rivendicati.

Con riferimento al brevetto EP'411, la rivendicazione 1 recita:

"40-O-(2-idrossietil)-rapamicina²⁹ per l'uso come unico principio attivo nel trattamento di un tumore solido, in cui il tumore solido è un tumore pancreatico e 40-O-(2-idrossietil)-rapamicina è somministrata in una forma di dosaggio unitario per la somministrazione orale comprendente da 0,25 a 10 mg di 40-O-(2-idrossietil)-rapamicina unitamente con uno o più diluenti o veicoli farmaceuticamente accettabili."

Come osserva la c.t.u., l'ambito di tutela della rivendicazione 1 riguarda i tumori pancreatici in generale, sia endocrini che esocrini. Pertanto la stessa reputa che la commercializzazione dell'everolimus con un'indicazione d'uso nel trattamento di tumori pancreatici esocrini o endocrini, per via orale, nel dosaggio rivendicato, sarebbe in interferenza letterale con la rivendicazione 1, essendo "tumore pancreatico" un'espressione generale che comprende entrambe le citate sottocategorie.

La rivendicazione 2 di EP'411 recita:

"40-O-(2-idrossietil)-rapamicina per uso nel trattamento secondo la rivendicazione 1, in cui il tumore solido è un tumore solido avanzato".

Per essere in interferenza letterale con la rivendicazione 2, rileva la c.t.u., la commercializzazione dell'everolimus dovrebbe essere accompagnata da un'indicazione d'uso che contiene, oltre a quanto previsto per la rivendicazione 1, anche la specifica che il tumore pancreatico è un tumore in stadio avanzato.

In relazione al giudizio sull'interferenza, viene chiaramente posto in evidenza nella relazione della dottoressa Biggi che, con riferimento al brevetto EP'246 (tumore al seno), Medac ha rimosso dal foglietto illustrativo dell'Everolimus l'indicazione per il trattamento di tumore al seno positivo ai recettori ormonali, mentre le parti del



foglietto che ancora si riferiscono a tale indicazione d'uso dovrebbero essere rimosse a breve, come richiesto da Medac all'AIFA in data 14 aprile 2021.

Con riferimento al brevetto EP'411 (tumore al pancreas), si osserva che permane, e comunque non è esclusa, l'indicazione di trattamento di tumori pancreatici neuroendocrini nella documentazione fornita da Medac.

Quanto a quest'ultima, ritiene pertanto questo giudice che debba essere formulato in senso positivo il giudizio sull'interferenza dell'everolimus Medac con EP'411.

Con riferimento al brevetto EP'246 la questione appare più sfumata.

Infatti, se è vero che Medac ha rimosso dal foglietto illustrativo l'indicazione per il trattamento di tumore al seno positivo ai recettori ormonali e che una nuova richiesta di *carve out* è stata depositata presso l'AIFA, tuttavia il farmaco potrebbe essere comunque utilizzato dai destinatari anche per il trattamento che è stato eliminato. Medac ha già vinto gare di fornitura del medicinale al sistema sanitario regionale senza una precisa limitazione di uso dell'everolimus e Novartis riferisce di non aver ricevuto richieste di forniture suppletive destinate a coprire quel fabbisogno che dovrebbe essere stato lasciato scoperto dall'impossibilità di usare il farmaco Medac per il trattamento eliminato.

Queste considerazioni inducono a ritenere utile in via prudenziale, e fatta salva ogni diversa valutazione in sede di cognizione ordinaria, limitare la circolazione del farmaco Medac anche sotto tale profilo.

4.4. *Periculum in mora*

La parte ricorrente sostiene che l'Indicazione PNET e l'Indicazione Breast Cancer rappresentano attualmente le indicazioni cui si riferisce oltre l'80% delle vendite di Afinitor e prospetta quindi l'esistenza del rischio di perdere gli elevatissimi investimenti profusi per tale specifico prodotto.

È stato evidenziato inoltre in ricorso che l'apertura di nuove gare regionali, con base d'asta abbassata al prezzo del generico, comporta per l'originatore l'alta probabilità di perdere la gara e perdere così, conseguentemente, anche una considerevole



porzione della sua quota di mercato, peraltro con il rischio che le stazioni appaltanti, anche dopo l'accertamento compiuto all'esito di un giudizio a cognizione piena favorevole alle ricorrenti, non rettifichino le basi d'asta per la fornitura di everolimus riportandole ai livelli precedenti il lancio del generico.

Il timore espresso dalla parte ricorrente è fondato, in quanto le perdite ipotizzate non possono considerarsi facilmente riparabili in via risarcitoria.

Quanto al richiamo all'opportunità di bilanciare gli interessi in gioco, contenuto nella memoria difensiva della resistente, si osserva che, se è vero che l'interesse di Medac coincide e si coniuga con il preminente interesse pubblico relativo al massimo contenimento della spesa pubblica che può garantirsi con la presenza sul mercato del prodotto Everolimus Medac, è altrettanto vero che non sarebbe equo che tale risultato venisse realizzato, nell'ipotesi in cui all'esito del giudizio di merito fosse riconosciuta l'avvenuta lesione dei diritti di privativa di Novartis, compromettendo definitivamente la possibilità di quest'ultima di ottenere, per il proprio prodotto Afinitor, il riconoscimento di un prezzo adeguato alle risorse investite per lo studio e il lancio del prodotto.

Si ritiene pertanto integrato il requisito del *periculum in mora* ai fini della pronuncia del provvedimento invocato in ricorso.

4.5. Il comando cautelare

Per le considerazioni che precedono, stante la sussistenza di entrambi i requisiti del *fumus boni iuris* e del *periculum in mora*, vanno accolte le richieste di inibitoria assistita da penale e di ritiro dal commercio dei prodotti contenenti everolimus di Medac Pharma e di qualsiasi altro prodotto medicinale della resistente contenente everolimus, comunque denominato e/o contrassegnato, per l'uso per l'uso nelle Indicazioni PNET e Breast Cancer.

Quanto alla richiesta di pubblicazione, considerato che le esigenze cautelari appaiono sufficientemente soddisfatte dall'adozione di provvedimenti di inibitoria e di ritiro



dal mercato, pare opportuno demandare alla fase del merito ogni decisione al riguardo.

5. Le spese di lite

Le statuizioni sulle spese, trattandosi di procedimento cautelare introdotto ai sensi dell'art.669 *quater* c.p.c., dovranno essere assunte all'esito del giudizio di merito.

P.Q.M.

Visto l'art. 700 c.p.c.,

il tribunale:

1) inibisce con effetto immediato a Medac Pharma s.r.l. la produzione, commercializzazione, pubblicizzazione, promozione anche mediante siti internet, importazione, esportazione, possesso, detenzione, uso, distribuzione e offerta, in qualsiasi forma, incluso specificamente il prendere parte a bandi di gara pubblici riguardanti la fornitura di prodotti contenenti everolimus, di Everolimus Medac e di qualsiasi altro prodotto medicinale della resistente contenente everolimus, comunque denominato e/o contrassegnato, per l'uso per l'uso nelle Indicazioni PNET e Breast Cancer;

2) inibisce con effetto immediato a Medac Pharma s.r.l. la produzione, commercializzazione, pubblicizzazione, promozione anche mediante siti internet, importazione, esportazione, possesso, detenzione, uso, distribuzione e offerta, incluso specificamente il prendere parte a bandi di gara pubblici riguardanti la fornitura di prodotti contenenti everolimus, di Everolimus Medac e di qualsiasi altro prodotto medicinale della resistente contenente everolimus, comunque denominato e/o contrassegnato, senza avere adottato tutte le misure necessarie e opportune per evitare che tali prodotti medicinali siano utilizzati nelle Indicazioni PNET e Breast Cancer, in particolare senza aver adottato le seguenti misure:



(i) assicurare che qualsiasi AIC e relativi RCP e FI di qualsiasi prodotto di Medac contenente everolimus, comunque denominato, non contenga alcun riferimento alle Indicazioni PNET e Breast Cancer;

(ii) ove si tratti di prodotti già autorizzati con inclusione della Indicazione Breast Cancer in AIC, RCP e FI, avviare e completare il processo di modifica dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio in modo tale da rimuovere tutti i riferimenti alle Indicazioni PNET e Breast Cancer, richiedendo in particolare che l'AIC modificata sia pubblicata in Gazzetta Ufficiale e che tali modifiche siano implementate nel RCP e nel FI del prodotto;

(iii) informare per iscritto tutti i soggetti ed enti interessati, comprese le associazioni mediche, le associazioni di farmacisti, gli ospedali, le ASL, le Aziende ospedaliere, gli enti di approvvigionamento e le organizzazioni che gestiscono le banche dati che forniscono informazioni sui medicinali presenti sul mercato, tra cui almeno:

FARMADATI;

CODIFA – L'informatore Farmaceutico;

AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica);

CIPOMO Primari Oncologi Clinici (Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri);

SIFO (nazionali e sezioni regionali) Farmacisti Ospedalieri (Società Italiana di Farmacia Ospedaliera);

SIFACT (Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia);

FARE (Federazione delle Associazioni Regionali degli Economi e Provveditori della Sanità);

del fatto che i medicinali contenenti everolimus di Medac, comunque denominati, non sono indicati, e non devono essere utilizzati, nelle Indicazioni PNET e Breast Cancer, chiedendo quindi a questi soggetti ed enti di informare di tale circostanza i propri membri e di inserire una relativa nota o postilla nelle banche dati in questione;

(iv) comunicare per iscritto – ogni qualvolta formulino un'offerta commerciale, sottopongano un'offerta per partecipare ad una gara o comunque forniscano qualsiasi



prodotto contenente everolimus, comunque denominato – al destinatario di tale offerta, candidatura o fornitura che tale prodotto non è indicato, e non deve essere utilizzato, nelle Indicazioni PNET e Breast Cancer, e che tale offerta, candidatura o fornitura non riguarda e non può riguardare le popolazioni che necessitano di everolimus nelle Indicazioni PNET e\o Breast Cancer;

3) inibisce a Medac Pharma s.r.l. di trasferire e/o concedere in licenza l'AIC di Everolimus Medac o qualsiasi altra AIC per medicinali contenenti everolimus, comunque denominati a qualsiasi terzo, salvo che tale terzo si sia impegnato per iscritto a rispettare le misure qui descritte;

4) ordina a Medac Pharma s.r.l. di ritirare e richiamare i prodotti già immessi nei canali distributivi e stoccati presso grossisti, distributori, farmacie, ASL e ospedali senza l'adozione delle misure di cui al precedente punto 2, e/o richiedere ai propri grossisti e distributori di ritirare e richiamare tali prodotti;

5) fissa a carico di Medac Pharma s.r.l. una penale di € 10.000,00 per ogni giorno di ritardo nell'attuazione dei provvedimenti di cui sopra a decorrere dal trentesimo giorno dalla comunicazione della presente ordinanza, e di € 2.000,00 per ciascuna confezione di prodotto commercializzata in violazione dei provvedimenti di cui sopra a decorrere dal medesimo termine;

6) riserva il regolamento delle spese alla sentenza di merito.

Si comunichi.

Milano, 24 dicembre 2021

Il giudice

Anna Bellesi

