

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in
Diritto Commerciale: Proprietà Intellettuale e
Concorrenza

Ciclo XXIV

**I CERTIFICATI COMPLEMENTARI DI
PROTEZIONE: UN'ANALISI COMPARATIVA
TRA LA TUTELA DEL PRINCIPIO ATTIVO E
LA TUTELA DELLA COMBINAZIONE**

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Prof. Pietro Vagliasindi

Tutor:
Dott. di ricerca Avv. Fabio Ghiretti

Dottorando: Fabio Boscarol De Roberto

INDICE

1. Introduzione

1.1. Il Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act.

1.1.2. Il Titolo I del Drug Price Competition.

1.1.3. Reintegrazione della durata brevettuale.

2 La disciplina nazionale dei certificati.

2.1 Problemi di legittimità costituzionale.

3. Il Regolamento del Consiglio n. 469/09.

4. Il certificato protettivo complementare per i prodotti fitosanitari.

4.1 La definizione di prodotto fitosanitario.

4.2 Il procedimento di concessione e la durata del certificato.

4.3 Il rilascio del certificato protettivo sulla base di un'autorizzazione provvisoria di immissione in commercio.

5. Medicinali in combinazione a dose fissa.

5.1 Proroga del periodo di validità degli FDC.

6 Disposizioni legislative e giurisprudenza negli Stati Uniti.

6.1 Definizione di ‘prodotto’ ai sensi del 35 USC § 156.

6.2 Crema topica EMLA.

6.3 *Arnold Partnership v. Dudas* (“Vicoprofen”).

6.4 *Fisons v. Quigg* – una domanda di proroga del periodo di validità per una nuova indicazione terapeutica?

6.5 Domanda di proroga del periodo di validità per un FDC sinergico: il caso “Symbicort”.

7 Disposizioni legislative e giurisprudenza nell’Unione Europea.

7.1 Definizione di ‘prodotto’ ai sensi del Regolamento n. 469/09.

7.2 Definizione di ‘principio attivo’.

7.3 La sentenza *Gliadel* della Corte di Giustizia Europea.

7.3.1 Le conclusioni dell’Avvocato Generale.

7.3.2 La sentenza definitiva.

7.4. Dopo la sentenza *Gliadel*.

7.4.1 Nuova indicazione terapeutica: caso *Yissum University*.

7.4.2 Combinazione di Somatotropin e Istidina: caso Novo Nordisk.

7.5 La definizione di “Protetto da un brevetto di base in vigore”.

7.5.1. Caso Takeda Chemical Industries.

7.5.2. Caso Gilead Sciences Inc.

8. Conclusioni.

1. INTRODUZIONE.

Lo sviluppo di nuove entità molecolari è un processo ad alto rischio e richiede tempi notevolmente lunghi e ingenti finanziamenti. I costi per l'introduzione di un farmaco innovatore sono stimati in circa 0,8-1,2 miliardi di dollari e i tempi di sviluppo, incluse le sperimentazioni cliniche e l'approvazione normativa, sono spesso superiori ai dieci anni. Tale circostanza porta ad una durata effettiva del brevetto significativamente ridotta. Al fine di consentire alle società farmaceutiche *search-based* di recuperare i loro investimenti per lo sviluppo di nuovi medicinali, negli Stati Uniti e nell'Unione Europea sono state introdotte norme *ad hoc* per la proroga della durata del brevetto. Tuttavia, l'innovazione nel settore farmaceutico spesso non comporta lo sviluppo di nuove molecole, ma comprende nuove indicazioni terapeutiche relative a farmaci noti e nuove formulazioni con profili farmacologici

perfezionati¹. Inoltre, poiché il numero di nuove molecole è attualmente in declino, la riformulazione di farmaci già noti e testati in una combinazione a dosaggio fisso potrebbe offrire un'importante strategia a vantaggio delle società farmaceutiche per lo sviluppo di nuovi medicinali e per massimizzare i profitti². È quindi importante valutare come i regimi di ripristino della durata dei brevetti vengano applicati a medicinali basati su composti medicinali già caratterizzati, come nel caso di molti farmaci in combinazione a dose fissa (Fixed dose combination drugs, nel prosieguo FDC). Nelle pagine che seguono verrà fornita prima un'introduzione agli atti legislativi per la proroga della durata dei brevetti negli Stati Uniti e nell'Unione Europea e successivamente una analisi della più autorevole giurisprudenza che si è occupata della tutela della combinazione dei principi attivi al fine della concessione di detta proroga.

¹ A. I. Wertheimer, A. Morisson, *Combination Drugs: Innovation in Pharmacotherapy*, *Combination*, 2002, Vol. 27 (1), pagg. 44-49

² Herrick, Tara M., Million, Ryan P., *Tapping the potential of fixed-dose combinations*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 6, 513-514 (luglio 2007), disponibile al seguente indirizzo: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2334>

1.1 IL DRUG PRICE COMPETITION AND PATENT TERM RESTORATION ACT.

Il *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* del 1984, noto anche come “Hatch-Waxman Act”, è stato uno dei più importanti emendamenti del diritto brevettuale americano e ha introdotto modifiche sostanziali nel settore sanitario. L’*Act* è stato concepito per incoraggiare l’innovazione da parte delle società farmaceutiche *search-based* e per consentire un’immissione più rapida sul mercato di farmaci generici a costo inferiore³. Verso la fine degli anni ’70, le società farmaceutiche con un’intensa attività di ricerca hanno cominciato a vedere con crescente preoccupazione che l’effettiva durata dei brevetti dei propri medicinali commercializzati veniva erosa da lunghi periodi di revisione normativa da parte della *Food and Drug Administration* (nel prosieguo, FDA). Nel 1978, si diede

³ G. Permanand, *EU pharmaceutical regulation*, Manchester Univ. Press, 2006, pag. 96

avvio a una profonda revisione della politica interna in materia di innovazione industriale, culminata con un'esortazione a prorogare la durata dei brevetti per i prodotti farmaceutici e per qualsiasi altro prodotto che richiedesse un'approvazione normativa al fine di compensare l'effettiva durata del brevetto perduta nel corso delle procedure normative⁴. In quel periodo, tuttavia, l'autorizzazione all'immissione in commercio di versioni generiche di farmaci originali i cui brevetti erano scaduti richiedeva in generale il deposito di una domanda di brevetto e una sperimentazione clinica per verificare la sicurezza e l'efficacia del produttore dei farmaci generici, anche se il farmaco era chimicamente identico all'originale⁵. Nel 1984, successivamente all'approvazione del disegno di legge da parte del Congresso, le disposizioni relative alla proroga della durata brevettuale vennero

⁴ G. J. Mossinghoff, Overview of the Hatch-Waxman Act and its impact on the drug development process, *Food and Drug Law Journal*, 54(2), 1999, pag. 188

⁵ Salvo che per gli antibiotici, e conformemente ai medicinali già commercializzati prima della modifica del 1962 all'U.S. Federal Food, Drug, and Cosmeti Act, che ha introdotto il requisito per le case produttrici di medicinali di dimostrare che un farmaco sia sicuro ed efficace.

integrate da un “Titolo” sulla concorrenza del prezzo dei farmaci al fine di raggiungere un equilibrio tra gli interessi opposti delle società farmaceutiche produttrici di farmaci originali e di farmaci generici. Da una parte, l'immissione in commercio dei farmaci generici era notevolmente facilitata dalla possibilità di depositare domande di nuovi farmaci con procedure abbreviate (nel prosieguo ANDA), dall'altra, alle società farmaceutiche *research-based* veniva garantita la possibilità di prorogare l'effettiva vita brevettuale di alcuni dei loro prodotti innovativi che era stata precedentemente abbreviata a causa dei lunghi periodi necessari per la revisione normativa.

1.1.2. IL TITOLO I DEL DRUG PRICE COMPETITION.

Il Titolo I dell'*Act* ha introdotto cambiamenti complessi e di vasta portata nelle procedure di approvazione dei farmaci generici. La procedura ANDA ha limitato l'attività della FDA alla sola prescrizione di studi di biodisponibilità su gruppi di pazienti relativamente modesti, e ha fornito

un ulteriore incentivo per un'accelerazione dell'immissione dei generici assegnando un periodo di centottanta giorni di esclusiva commerciale per la prima società che avesse presentato una domanda abbreviata di un particolare medicinale. Il *Patent Act* è stato inoltre modificato creando un'esenzione legale da rivendicazioni di violazione brevettuale (“*statutory exemption from claims of patent infringement*”) consentendo ai produttori di farmaci generici di iniziare la procedura per ottenere un'autorizzazione di vendita in conformità alle procedure normative prima che il brevetto del farmaco originale fosse scaduto. Tuttavia, sono stati introdotti periodi di validità dell'esclusiva di cinque anni, che prevedono che, una volta approvata una nuova molecola, l'autorizzazione per il farmaco generico non poteva essere ottenuta per un periodo superiore ai cinque anni. Inoltre, i produttori di farmaci generici erano tenuti a ottemperare a una peculiare procedura di certificazione nel momento in cui veniva

presentata una domanda per una ANDA⁶. Tali certificazioni sono state rispettivamente denominate “*certificazioni di paragrafo I, II, III e IV*”. Un’ANDA ai sensi dei paragrafi I o II viene presentata nel caso in cui il brevetto sia scaduto e possa essere soggetta ad approvazione immediatamente dopo aver soddisfatto tutti i requisiti regolamentari e scientifici. Un’ANDA certificata ai sensi del paragrafo III deve, anche dopo aver ottemperato ai requisiti regolamentari e scientifici, attendere l’approvazione sino a che non scada il brevetto del farmaco. Qualora tuttavia l’autorizzazione all’immissione in commercio venga ottenuta prima della scadenza del brevetto, si viene a creare una situazione di “*artificial infringement*”, ove il potenziale produttore di farmaci generici contesti la validità del brevetto⁷. Qualora la società produttrice di farmaci originali decida di difendere il brevetto entro un periodo di quarantacinque

⁶ 21 U.S.C. §355(b)(2)(a)

⁷ W. H. Schacht, J. R. Thomas, Hatch-Waxman Related Provisions of the Medicare Prescription Drug Bills (H.R. 1 and S. 1): A Side-by-Side Comparison, aggiornamento del 15 settembre 2003, CRS Report for Congress, disponibile al seguente indirizzo: <http://www.law.umaryland.edu/marshall/crsreports/crsdocuments/RL32003.pdf>

giorni, scatterebbe una sospensione automatica (sino a trenta mesi) durante il quale la FDA non potrebbe approvare il farmaco generico. Qualora il Tribunale dovesse ritenere valido il brevetto, l'autorizzazione all'immissione in commercio verrebbe negata sino alla scadenza del brevetto. Qualora il brevetto venisse tuttavia annullato in un'azione di nullità, l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco generico potrebbe essere concessa in virtù del fatto che il produttore del farmaco generico abbia ottemperato agli altri requisiti normativi e scientifici. Il “collegamento” tra la ANDA e il brevetto del produttore di farmaci “*di marca*” viene fornito dall’ “Orange Book”, in cui i titolari di una *New Drug Application* (nel prosieguo, NDA) sono tenuti ad elencare i rispettivi brevetti che potrebbero potenzialmente essere violati da un farmaco generico⁸. Nel loro insieme, modifiche di vasta portata sono state

⁸ L'elenco dei “Prodotti Farmaceutici Approvati con Valutazioni di Equivalenza Terapeutica”, meglio noto come “Orange Book”, pubblicato annualmente dalla FDA (con supplementi mensili), XXIX edizione disponibile al seguente indirizzo: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>

introdotte dal Titolo II dell'*Hatch-Waxman Act* rispetto all'immissione in commercio di farmaci generici.

1.1.3. REINTEGRAZIONE DELLA DURATA BREVETTUALE.

Il Titolo II dell'*Hatch-Waxman Act* è stato concepito per fornire degli incentivi alle società farmaceutiche *research-based* e per compensarle della perdita della durata effettiva del brevetto a causa delle lunghe procedure normative. Tale titolo ha apportato modifiche del diritto brevettuale americano e ha previsto una proroga della durata del brevetto di medicinali farmaceutici per uso umano, dispositivi medici soggetti all'approvazione delle autorità sanitarie e additivi alimentari e coloranti.

Ai sensi del 35 U.S.C. §156a, una reintegrazione può essere concessa per brevetti di composti, combinazioni, processi e metodi di utilizzo qualora vengano rispettati i seguenti requisiti ⁹:

⁹ 35 U.S.C. §156, disponibile al seguente indirizzo: http://www.PTO.gov/web/offices/pac/mpep/documents/appxl_35_U_S_C_156.htm

- (1) il brevetto non è scaduto;
- (2) il brevetto non è stato precedentemente prorogato;
- (3) è stata presentata una domanda di proroga dal titolare di registrazione del brevetto o dal suo agente;
- (4) il prodotto è stato sottoposto ad un periodo di revisione regolatoria prima della sua distribuzione commerciale o del suo impiego;
- (5) l'autorizzazione alla distribuzione commerciale o all'impiego del prodotto dopo tale periodo di revisione regolatoria deve costituire la prima distribuzione commerciale o impiego consentito del prodotto ai sensi delle leggi in base alle quali la revisione è stata posta in essere.

La proroga della durata brevettuale ai sensi del §156 è soggetta alla limitazione secondo cui solo una proroga per brevetto può essere concessa, anche qualora il brevetto rivendichi una pluralità di prodotti, tutti ugualmente già approvati. La domanda di proroga del brevetto deve essere presentata entro sessanta giorni dall'approvazione

di una nuova molecola da parte della FDA. Qualora il titolare di un brevetto sia una persona diversa dal titolare del diritto dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il titolare del brevetto sarà tenuto a presentare idonea documentazione, come ad esempio un contratto di licenza.

Il periodo di proroga viene calcolato come segue:

Presentazione IND --- (a) ---> Presentazione NDA --- (b)

---> Autorizzazione NDA

Reintegrazione = $0,5(a) + (b)$

IND = Investigational New Drug Application [Domanda di Nuovo Farmaco Investigativa], NDA = New Drug Application

(a) tempo trascorso tra la presentazione dell'IND e la presentazione della NDA

(b) tempo trascorso tra la presentazione della NDA e l'Autorizzazione della NDA

In questo modo, il *patent term extension* corrisponde alla metà del tempo trascorso tra la presentazione dell'IND e

la presentazione della NDA, e di tutto il tempo trascorso tra la presentazione della NDA e l'autorizzazione della NDA. È richiesta tuttavia una dovuta cautela da parte del richiedente (la normativa fa infatti riferimento alla “*due diligence*”) nel corso del processo di autorizzazione e il periodo di tempo in cui il richiedente non ottempererà a tale requisito nel corso del processo di autorizzazione verrà detratto dal periodo totale della proroga concessa. La reintegrazione è ulteriormente limitata ad un periodo massimo di cinque anni, e non può essere prorogata per un periodo superiore a quattordici anni dopo l'autorizzazione della NDA.

2 LA DISCIPLINA NAZIONALE DEI CERTIFICATI.

Istituiti con la legge n. 349/19918 e regolamentati a livello europeo dal Regolamento Comunitario n. 1768/92/CE, i Certificati Complementari di Protezione (CCP) risolvono il problema della differenza esistente tra il tempo di sfruttamento effettivo dei brevetti farmaceutici rispetto a quelli che riguardano qualsiasi altro prodotto di libera commercializzazione. In quest'ultimo caso, infatti, la durata dell'utilizzo commerciale coincide con quella ventennale del brevetto; per i prodotti farmaceutici, invece, l'ottenimento dell'AIC può ridurre notevolmente il tempo effettivo di sfruttamento. La durata del CCP, in generale, è pari al periodo intercorso tra la data di deposito della domanda di brevetto e l'entrata in vigore del decreto che concede la prima AIC.

In Italia attualmente coesistono due categorie di certificati complementari: i Certificati Complementari di Protezione (CCP) emessi in base alla L. del 19 ottobre 1991 n. 349, la

cui durata non poteva essere superiore a diciotto anni dalla data in cui il brevetto giunge al termine della sua durata legale ed i Certificati Europei o Supplementary Protection Certificates (SPC, Art. 13 Regolamento CE 469/09), la cui durata massima è di cinque anni dalla data di scadenza del relativo brevetto.

Il Regolamento comunitario nasceva dall'esigenza di introdurre gli SPC nei Paesi privi e armonizzarli in quelli in cui erano già previsti; tuttavia, all'Art. 20 dichiarava che i certificati rilasciati da una precedente legge nazionale continuavano ad essere disciplinati dalla stessa. In Italia, la disparità tra le due concessioni era ulteriormente sottolineata dal fatto che la data dell'AIC per il calcolo della validità del CCP fosse quella nazionale e non la prima nella Comunità Europea.

Per colmare lo squilibrio tra SPC e CCP, la legge n. 112/200210 - successivamente recepita nel Codice della Proprietà Industriale all'Art. 61 comma 8, ora art. 81) ha ridotto la durata dei CCP ancora in atto di sei mesi per

ogni anno solare di validità residua a partire dal 1° gennaio 2004.

Come sopra accennato, con la legge 19 ottobre 1991 n. 349 (*« Disposizioni per il rilascio di un certificato complementare di protezione per i medicinali o relativi componenti, oggetto di brevetto »*) è stato introdotto l'istituto del certificato complementare di protezione; in particolare l'art. 1 ha aggiunto l'art. 4 bis al r.d. 29 giugno 1939 n. 1127 (la c.d. legge invenzioni) stabilendo che *“I titolari di un brevetto per invenzione industriale, che ha effetti in Italia e ha per oggetto un medicamento, un prodotto che entra nella composizione di un medicamento o un procedimento per la sua fabbricazione, possono ottenere un certificato complementare di protezione dopo aver ottenuto la registrazione ai fini dell'immissione in commercio del medicamento stesso [...] (1 comma); e che « al certificato complementare di protezione ed alle domande per il suo ottenimento si applica il regime giuridico, con gli stessi diritti esclusivi ed obblighi, del brevetto e delle domande di brevetto. Il certificato complementare di protezione produce gli stessi effetti del brevetto al quale si riferisce limitatamente*

alla parte o alle parti di esso relative al medicamento oggetto dell'autorizzazione all'immissione in commercio” (IV comma).

Precisa infine il quinto comma che «”*gli effetti del certificato complementare di protezione decorrono dal momento in cui il brevetto perviene al termine della sua durata legale e si estendono per una durata pari al periodo intercorso tra la data del deposito della domanda del brevetto e la data del decreto con cui viene concessa la prima autorizzazione all'immissione in commercio del medicamento.*

La durata del certificato complementare di protezione non può in ogni caso essere superiore a diciotto anni a decorrere dalla data in cui il brevetto perviene al termine della sua durata legale “.

La *ratio* della disciplina ora richiamata è quella di estendere la protezione effettiva brevettuale dei farmaci per il periodo successivo alla scadenza del brevetto, in considerazione dell'ampiezza del periodo che intercorre tra l'inizio del decorso del termine di efficacia del brevetto stesso e la sua effettiva utilizzazione con l'immissione in commercio. Il certificato complementare di protezione garantisce dunque ai produttori un prolungamento

dell'esclusiva commerciale in considerazione dei tempi necessari al conseguimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed è quindi funzionale ad assicurare l'ammortamento degli investimenti effettuati nella ricerca.

L'art. 4 della legge sulle invenzioni (r.d. n. 1127 del 1939) fissava, al pari ovviamente del CPI, in venti anni la durata del brevetto per le invenzioni industriali, a decorrere dalla data di presentazione della domanda di brevetto. Tuttavia la durata ventennale del diritto di esclusiva risulta essere solo teorica in tutti quei settori in cui l'immissione in commercio è postergata all'adempimento di procedure volte a verificare la sicurezza, l'efficacia e/o la qualità del prodotto. È questo il caso dei prodotti farmaceutici, i quali, come specificato nella parte introduttiva, al fine dell'ottenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sono sottoposti, dopo la presentazione della domanda di brevetto, a complesse sperimentazioni pre-cliniche e cliniche, le quali richiedono un lungo periodo di

tempo e ritardano pertanto notevolmente il concreto sfruttamento dell'invenzione brevettata. Al fine di evitare l'erosione del termine ventennale della privativa e rendere effettiva la tutela brevettuale il legislatore italiano ha previsto un meccanismo di recupero temporale della protezione brevettuale attraverso l'istituzione dei certificati complementari di protezione.

Pochi mesi dopo l'entrata in vigore della l. n. 349/1991, alla disciplina nazionale dei CCP si è sovrapposto il regolamento comunitario n. 1768/1992/Cee del 18 giugno 1992 (ora Reg. 469/09) che ha previsto l'istituzione di un certificato di protezione complementare *comunitario*. Come si legge nel suo preambolo, esso nasce dall'esigenza di *“prevedere una soluzione uniforme a livello comunitario e prevenire in tal modo un'evoluzione eterogenea delle legislazioni nazionali che comporti ulteriori differenze tali da ostacolare la libera circolazione dei medicinali all'interno della Comunità”*. La *ratio* della disciplina comunitaria sta dunque nella ricerca di un punto di equilibrio, valido in tutta l'area

europea, tra l'interesse generale alla libertà di concorrenza tra le imprese farmaceutiche e l'interesse dei produttori all'effettività dei loro brevetti mediante recupero del periodo di attesa (particolarmente lungo) per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il tratto differenziale più significativo tra la disciplina nazionale e quella comunitaria riguarda la durata di tali certificati: mentre i CCP previsti dalla l. n. 349 del 1991 avevano una durata pari al periodo intercorso tra la data del deposito della domanda di brevetto e la data del decreto di autorizzazione all'immissione in commercio, fermo restando il limite massimo di 18 anni a decorrere dalla data in cui il certificato acquista efficacia, i certificati comunitari hanno una durata decisamente inferiore, dal momento che, ai sensi dell'art. 13 del Regolamento, essi valgono “ *per una durata uguale al periodo intercorso fra la data del deposito della domanda del brevetto di base e la data della prima autorizzazione all'immissione in commercio nella Comunità, ridotto di cinque anni* », fermo restando tuttavia il limite di “*cinque*

anni a decorrere dalla data in cui il certificato acquista efficacia”
(nel preambolo del regolamento si specifica che “*il titolare che disponga contemporaneamente di un brevetto e di un certificato deve poter beneficiare complessivamente di quindici anni al massimo di esclusività, a partire dalla prima autorizzazione all'immissione in commercio nella Comunità del medicinale in questione*”).

Come è detto nel preambolo, il Regolamento considera inoltre la necessità di stabilire un regime transitorio volto a “*consentire all'industria farmaceutica comunitaria di compensare in parte il ritardo accumulato nei confronti dei principali concorrenti che beneficiano, da diversi anni, di una legislazione che assicura loro una protezione più adeguata [...]* » e che sia applicabile « *alle domande di certificato depositate e ai certificati rilasciati conformemente alla legislazione nazionale, prima dell'entrata in vigore del presente regolamento* ». In applicazione di tali criteri l'art. 20 del regolamento stabilisce che la disciplina in esso contenuta « *non si applica né ai certificati rilasciati conformemente alla legislazione nazionale di uno Stato membro prima della data di entrata in vigore del presente regolamento, né alle domande di*

certificato depositate in conformità di detta legislazione prima della data di pubblicazione del presente regolamento nella Guce “.

Nel contesto normativo sopra accennato si innesta la disciplina introdotta dall'art. 3 del d.l. n. 63 del 2002 (rubricato “Razionalizzazione del sistema dei costi dei prodotti farmaceutici “), che stabilisce una riduzione della durata dei CCP disponendo che, *“al fine di adeguare progressivamente la durata della copertura brevettuale complementare a quella prevista dalla normativa comunitaria le disposizioni di cui alla l. 19 ottobre 1991 n. 349, ed al regolamento (Cee) n. 1768 del 1992 del Consiglio del 18 giugno 1992, trovano attuazione attraverso una riduzione della « protezione complementare » pari ad un anno nel 2002 e a due anni per ogni anno solare, a partire dal 1° gennaio 2003. In sede di conversione del decreto-legge, la riduzione della durata dei CCP è stata mitigata, stabilendosi che essa è pari a « sei mesi per ogni anno solare, a decorrere dal 1° gennaio 2004, fino al completo allineamento alla normativa europea”.* Siffatta riduzione

semestrale è stata ribadita all'art. 61, quarto comma, CPI, ora art. 81, quarto comma.

Il “decreto mille proroghe”, Legge 28 febbraio 2008, n. 31, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 29 febbraio 2008 ed entrato in vigore il 1 marzo 2008, per quello che rileva ai fini del commento che ci occupa, all'art. 9, secondo comma bis, stabilisce che *“al fine di agevolare l'applicazione della disciplina prevista dall'articolo 5 del decreto-legge 1° ottobre 2007, n. 159, convertito, con modificazioni, dalla legge 29 novembre 2007, n. 222, il Ministro dello sviluppo economico, entro trenta giorni dalla data di entrata in vigore della legge di conversione del presente decreto, individua la data di scadenza dei diritti di brevetto dei medicinali in commercio alla data di entrata in vigore della legge di conversione del presente decreto e pubblica la relativa lista. Ai fini della riduzione della protezione complementare, nella misura di sei mesi per ogni anno solare, ai sensi dell'articolo 61, comma 4, del codice della proprietà industriale di cui al decreto legislativo 10 febbraio 2005, n. 30, la durata residua di protezione inferiore a sei mesi è annullata, con conseguente scadenza del*

certificato complementare alle ore 24 del 31 dicembre dell'anno che precede quello di riferimento, mentre la durata residua di protezione superiore a sei mesi è ridotta di sei mesi. Nel mese di dicembre di ogni anno il Ministro dello sviluppo economico aggiorna la lista di cui al primo periodo del presente comma'.

Di seguito si riportano testualmente i criteri adottati dall'UIBM, attraverso un provvedimento di ricalcolo della scadenza dei certificati complementari nazionali:

1. si calcola la nuova durata in base all'art. 13 del Reg. 1668/1992 (ora Reg. 466/09): [(data AIC -data deposito brevetto) – cinque anni], se:

i) il risultato è minore o uguale a zero, la durata del certificato è pari a zero;

ii) il risultato è compreso tra zero e cinque anni, la durata del certificato è pari al risultato;

iii) il risultato è maggiore o uguale a cinque, la durata del certificato è pari a cinque anni.

2. la riduzione parte dal 1 gennaio 2004 e dunque:

- i) non si applica ai certificati che scaduti prima di tale data;
- ii) inizia indipendentemente dalla data di scadenza del brevetto e conseguentemente in maniera autonoma dalla data di inizio del prolungamento brevettuale in conseguenza del certificato complementare;

3. a partire dall'anno solare 2004 si applica la riduzione di sei mesi per ogni anno solare intero, salvo il criterio per cui la durata ridotta deve risultare non inferiore alla "durata comunitaria" di cui al punto 1.

4. all'inizio dell'anno solare in cui risulta, prima della riduzione, una durata residua ancora riducibile (ossia accedente la durata comunitaria) inferiore a dodici mesi:

- i) se essa è superiore a sei mesi, la durata residua si riduce di sei mesi;
- ii) se invece essa è inferiore a sei mesi, la durata residua viene azzerata, ed il certificato complementare viene a scadere ai primo gennaio dell'anno stesso.

2.1 PROBLEMI DI LEGITTIMITÀ COSTITUZIONALE.

Con ordinanza del 3 ottobre 2003, la Commissione dei ricorsi contro i provvedimenti dell'Ufficio italiano brevetti e marchi (UIBM) ha sollevato questione di legittimità costituzionale dell'art. 3, comma 8, del decreto-legge 15 aprile 2002, n. 63 (Disposizioni finanziarie e fiscali urgenti in materia di riscossione, razionalizzazione del sistema di formazione del costo dei prodotti farmaceutici, adempimenti ed adeguamenti comunitari, cartolarizzazioni, valorizzazione del patrimonio e finanziamento delle infrastrutture).

Come noto, il decreto-legge n. 63 del 2002 ha introdotto una serie di misure volte alla riduzione della spesa pubblica sanitaria, prevedendo in particolare (art. 3) la riduzione della durata dei certificati complementari di protezione (CCP), concessi in base alla legge n. 349 del 1991 (comma 8), secondo una procedura volta ad operare il riallineamento graduale della loro durata con quella

risultante dall'applicazione del regolamento comunitario, attraverso il riassorbimento di un anno nel 2002, e di due anni in ciascuno degli anni successivi.

Secondo la Commissione, la modifica legislativa sopra riportata, *“mediando tra gli interessi delle multinazionali produttrici di specialità medicinali, favorite dal mantenimento del regime anteriormente vigente, e gli interessi delle imprese produttrici di principi attivi e materie prime farmaceutiche, favorite dallo sviluppo dei farmaci generici, meno costosi e quindi meno onerosi per il servizio sanitario nazionale – ha attenuato il sistema incidente sulla durata dei certificati complementari nazionali, riducendo di sei mesi per ogni anno la loro durata e spostando il dies a quo della procedura di ridefinizione al 1° gennaio del 2004”* (Corte Costituzionale, sentenza n. 345 del 17 luglio 2005” in <http://www.cortecostituzionale.it/actionPronuncia.do>).

Il Presidente del Consiglio dei ministri, a mezzo dell'Avvocatura generale dello Stato, eccepì tuttavia l'inammissibilità della questione di legittimità costituzionale sotto vari profili in primo luogo, adducendo

la manifesta carenza di giurisdizione del giudice rimettente.

La Corte, non entrando nel merito della controversia, ha stabilito che *“è inammissibile la questione di legittimità costituzionale dell'art. 61 commi 4 e 5 d.lg. 10 febbraio 2005 n. 30, sollevata, in riferimento agli art. 3, 41 e 42 cost. La giurisdizione della commissione dei contro i provvedimenti dell'ufficio italiano brevetti e marchi - giudice speciale, in quanto tale legittimata a sollevare q.l.c. - è limitata, quanto ad oggetto, in riferimento ai poteri che la legge conferisce all'organo amministrativo (ufficio italiano brevetti e marchi) in sede di esame delle domande di privativa, sicché il sindacato giurisdizionale è ammesso dalla legge solo quando l'ufficio non abbia, in tutto o in parte, accolto la domanda; ne consegue che detta commissione difetta di giurisdizione in relazione alla controversia avente ad oggetto il ricalcolo della durata della protezione del certificato complementare per i prodotti medicinali, non potendo il provvedimento che detto ricalcolo opera essere qualificato come un provvedimento che, ai sensi dell'art. 35 r.d. n. 1127 del 1939, "respinge la domanda, o comunque non*

l'accoglie integralmente" e contro il quale soltanto è ammesso ricorso giurisdizionale alla commissione di cui all'art. 71.”.

Il Tribunale di Roma, in www.europeanrights.eu, Osservatorio sul rispetto dei diritti fondamentali in Europa, con sentenza del 30 maggio 2007, ha avuto modo di occuparsi della fondatezza o meno della questione di legittimità costituzionale dell'art 61 quarto comma, ora art. 81, quarto comma, CPI, statuendo che *“l'art. 61.4 CPI nella parte in cui riduce la durata dei CCP concessi sensi della Legge 349/1991 , per le ragioni tutte sovraesposte è conforme al diritto comunitario e rispettoso delle norme della Costituzione e la durata dei predetti CCP può accettarsi in quella calcolata, in sua attuazione, con le due note del MSE (Ministero dello Sviluppo Economico, n.d.r.); la domanda principale di accertamento di una diversa durata deve quindi essere respinta”.*

La prima censura di legittimità costituzionale ha riguarda il preteso contrasto con l'art. 41 Cost. della Costituzione, in quanto il libero esercizio dell'impresa farmaceutica, che avrebbe fatto affidamento su una durata dei CCP più

lunga, sarebbe leso in quanto ai costi sostenuti non corrisponderebbero più i ricavi relativi allo sfruttamento del diritto di esclusiva.

La sentenza sopra riportata ha tuttavia specificato che *“nel rispetto del limite dell'utilità sociale consiste la ragionevolezza dell'eventuale disparità di trattamento tra diverse situazioni di mercato e l'imprenditore privato non può fare affidamento su una libertà di impresa illimitata o sulla invarianza dei limiti a fronte di modificazioni dell'ambiente economico”*.

Dunque, secondo il Tribunale la riduzione, per altro graduale, dei CCP fino al completo allineamento comunitario, consente una liberalizzazione anticipata della possibilità di commercializzare i farmaci generici contenenti il principio attivo. Ciò comporta un indubbio vantaggio sia in termini di spesa pubblica (è pacifico che il generico ha un costo ridotto) sia in favore del consumatore che vede maggiormente tutelato il proprio diritto alla salute.

È appena il caso di osservare come le osservazioni di cui sopra sono contenute, nei “*consideranda*” dello stesso Regolamento. Ebbene tali *consideranda* non sono altro che i criteri che hanno ispirato il legislatore nazionale nella stesura dell’art. 61, quanto comma, CPI, dovendosi individuare “*un giusto equilibrio per quanto riguarda la determinazione del regime transitorio; che tale regime deve consentire all’industria farmaceutica comunitaria di compensare in parte il ritardo accumulato nei confronti dei principali concorrenti che beneficiano, da diversi anni, di una legislazione che assicura loro una protezione più adeguata e che occorre nel contempo vigilare affinché non venga compromessa la realizzazione di altri legittimi obiettivi connessi alle politiche perseguite in materia di sanità a livello sia nazionale che comunitario*”

Secondo il Tribunale, non vi sarebbe neanche contrasto con l’art 42 Cost, che deve essere interpretato insieme al secondo comma, ove si fa riferimento “alla funzione sociale della proprietà privata”. Sul punto il Tribunale ha stabilito che “*la conformazione del diritto di proprietà privata*

trascende in espropriazione, cioè vera e propria ablazione del diritto, unicamente se la legge priva del tutto il proprietario dei poteri di godimento:” il mero limite apposto al tali poteri, ivi compreso il limite di durata, resta una mera “conformazione intrinseca del contenuto del diritto proprietario”.

Del resto questa impostazione è stata accolta dal T.A.R. Lazio sez. III, 30 settembre 2003 , n. 7858, in *Il Dir. Ind.*, 51, ove si afferma che *“è manifestamente infondata l'eccezione di incostituzionalità dell'art. 3 comma 8 d.lg. n. 63 del 2002 per violazione dell'art 42 comma 2 cost. perché la norma introduce un limite alla proprietà industriale tutelata dai certificati complementari in considerazione della funzione sociale del farmaco al quale il brevetto e il certificato complementare afferiscono dovendosi l'art. 42 cost. leggere in coerenza con il precedente art. 41 che attribuisce allo Stato il potere di determinare con legge i programmi e i controlli opportuni per indirizzare e coordinare l'attività economica privata a fini sociali”.*

In altri termini, secondo la giurisprudenza sopra riportata, i principi costituzionali, pur se non consentono la

costruzione di un sistema in cui il fine sociale si sostituisca *in toto* a valutazione prettamente economiche, permettono invece alla pubblica autorità il perseguimento di bisogni sociali aventi pari dignità costituzionale. In tale contesto, l'intervento del legislatore deve necessariamente farsi carico di un corretto bilanciamento tra l'interesse costituzionalmente protetto della libertà di impresa e quello della salute pubblica.

Quanto sopra del resto trova ulteriore riscontro nell'art 29 della Legge 23 dicembre 1978, n. 833 *"Istituzione del servizio sanitario nazionale"*, secondo cui *"la produzione e la distribuzione dei farmaci devono essere regolate secondo criteri coerenti con gli obiettivi del SSN, con la funzione sociale del farmaco e con la prevalente finalità pubblica della produzione »*, nonché dall'art. 2, n. 7 della stessa legge ai sensi del quale *la disciplina dei farmaci, anche in ordine alla produzione, costituisce uno dei mezzi idonei ad assicurare il conseguimento delle finalità proprie del Ssn"*.

Anche il Tribunale di Milano, con sentenza n. 13987/2010 del 4 dicembre 2010, inedita, ha avuto modo di occuparsi

della medesima questione, affermando che “*monopoli non necessari sul piano formale (per convenzioni internazionali o disposizioni comunitarie) o economico- produttivo (trattandosi di privativa di durata enormemente eccedente quella sancita a livello comunitario e accolta nella maggior parte dei sistemi nazionali) possono e debbono essere rimossi dal legislatore con una equilibrata normativa, non immediatamente penalizzante sul piano dell’efficacia e che quindi consente la predisposizione di nuovi piani industriali?*”.

3. IL REGOLAMENTO DEL CONSIGLIO N. 469/09.

In seguito all’introduzione della proroga della durata brevettuale negli Stati Uniti nel 1984, e successivamente in Giappone nel 1988, venne esercitata una crescente pressione sull’industria farmaceutica europea in direzione di una proroga della durata brevettuale per invenzioni farmaceutiche¹⁰. Nel 1987, la Direttiva 87/21/CEE¹¹

¹⁰ Galli, *Certificato protettivo complementare: tra legge interna e disciplina comunitaria*, in *DPS*, 1999, n. 17;

¹¹ Che modifica la direttiva 65/65/CEE per il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali; 26 gennaio 1965; ora integrata dalla Direttiva 2001/83/CE relativa a medicinali per uso umano, 6 novembre 2001

aveva già introdotto un regime di esclusività che tutelava i dati delle società farmaceutiche produttrici di specialità originali nei confronti della concorrenza dei produttori di farmaci generici. La Direttiva prevedeva altresì una procedura per domande semplificate per prodotti ‘essenzialmente simili’ introducendo un iter di approvazione armonizzato per l’industria dei farmaci generici nell’Unione Europea. Differenti studi hanno tuttavia suggerito che la durata effettiva dei brevetti era diminuita in maniera significativa nel corso degli ultimi decenni. Ad esempio, è stato calcolato che la durata effettiva di un brevetto di nuove entità medicinali approvate in Germania tra il 1979 e il 1986 era pari a 10,1 anni, calcolata sulla base di un’autorizzazione all’immissione in commercio per una durata brevettuale di 20 anni. Il medesimo periodo è sceso ulteriormente sotto ai 10 anni (9,6 anni) intorno al 1990¹². Secondo uno studio britannico, la durata effettiva di un brevetto per prodotti

¹² H. Suchy, Patentrestlaufzeit neuerer pharmazeutischer Wirkstoffe, GRUR 1992, 7

medicinali approvati nel Regno Unito era tuttavia ancora di 11,4 anni dal periodo 1984-1988. La riduzione della durata effettiva dei brevetti di prodotti farmaceutici approvati, e le argomentazioni secondo cui i costi di ricerca e sviluppo per nuovi farmaci innovativi non potevano essere recuperati dall'industria, portò nel 1990 alla Proposta da parte della Commissione dell'istituzione di un certificato protettivo supplementare per prorogare la durata del brevetto dei medicinali¹³. Nello stesso tempo, la Francia era già in fase di introdurre la propria legislazione per l'istituzione di un certificato protettivo per i medicinali, che venne quindi promulgata nel 1990. La Commissione dichiarò: *“Gli obiettivi di base di questa proposta di Regolamento ... riguardano i requisiti relativi al corretto funzionamento del mercato interno, il miglioramento della nostra concorrenzialità rispetto a quella dei nostri partner e lo stimolo alla ricerca e allo sviluppo nel settore sanitario”*.

¹³ Proposta di Regolamento (CEE) sull'istituzione di un certificato protettivo complementare per i medicinali, COM (90) 101 definitivo – SYN 255, 11 aprile 1990, punto 29(2)

Nelle intenzioni della Proposta il certificato doveva essere un diritto *sui generis*¹⁴ per evitare conflitti con la durata brevettuale di 20 anni di cui all'Articolo 63 della Convenzione sul Brevetto Europeo (CBE). A causa delle preoccupazioni espresse dal governo tedesco, venne tuttavia convocata una conferenza di revisione e l'Articolo 63 venne modificato il 17 dicembre 1991 per ripristinare la conformità della Convenzione Europea sui Brevetti con la nuova iniziativa¹⁵. Il 2 gennaio 1993, entrò in vigore il Regolamento (CEE) n. 1768/92 del Consiglio sull'istituzione di un certificato protettivo complementare per i medicinali. Pertanto, il diritto *sui generis* appena creato concesse al titolare gli stessi privilegi e obblighi di un brevetto, con l'importante differenza che non si estendeva

¹⁴ E non una proroga del brevetto *in se*; come diritto *sui generis*, il CPC è scindibile dal brevetto con la conseguenza che esso potrebbe essere detenuto da una parte diversa dal titolare del brevetto

¹⁵ L'Articolo 63 della CBE è stato modificato in data 17 dicembre 1991 al fine di specificare che sebbene i brevetti europei abbiano una durata di 20 anni a decorrere dalla data del deposito della relativa domanda (Art. 63(1)): “nulla (...) pregiudicherà il diritto di uno Stato contraente di prolungare la durata del brevetto europeo o di concedergli corrispondente protezione alla stessa stregua di quella dei brevetti nazionali allo scadere di detto termine: ... (b) se l'oggetto del brevetto europeo è un prodotto o un procedimento di fabbricazione o un'utilizzazione di un prodotto che prima della sua messa in circolazione in questo Stato sottostà a una procedura amministrativa di autorizzazione prescritta per legge.”

all'intero ambito di applicazione del brevetto, ma solamente al 'medicinale' per il quale era stata ottenuta l'autorizzazione di immissione in commercio tramite una procedura di approvazione regolamentare.

Il certificato complementare di protezione (o, come si esprime il Regolamento «certificato supplementare di protezione per i medicinali», in sigla: SPC, da *Supplementary Protection Certificate*) ha la funzione di estendere la durata di un brevetto per invenzione avente ad oggetto una specialità medicinale per il periodo successivo alla sua naturale scadenza, anche in considerazione del fatto che il periodo che intercorre fra il deposito di una domanda di brevetto per un nuovo medicinale e l'autorizzazione di immissione in commercio dello stesso, più lungo del tempo normalmente necessario negli altri settori per passare dal brevetto alla commercializzazione del prodotto, riduce la protezione effettiva conferita dal brevetto a una durata insufficiente ad ammortizzare gli investimenti effettuati nella ricerca. (cfr. considerando 7,

Reg. CE n. 469/2009).

Tale estensione temporale è giustificata dunque dalla circostanza che la commercializzazione di un farmaco richiede necessariamente una preventiva autorizzazione amministrativa denominata AIC – "Autorizzazione all'Immissione in Commercio" – la quale, ad oggi, viene concessa, a livello comunitario dall'EMA (European Medicine Agency, già EMEA) e a livello nazionale dai corrispondenti organismi competenti dei singoli Stati membri (in Italia dall'AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco).

Per l'industria farmaceutica, più che per qualsiasi altro settore, la ricerca è di importanza vitale per la sua competitività, ma la ricerca in questo settore è estremamente costosa e ad altissimo rischio. Il periodo di sfruttamento esclusivo conferito dal brevetto diventa quindi di importanza fondamentale per recuperare gli enormi investimenti fatti per garantire la continuità

dell'autofinanziamento di tutto il settore¹⁶.

La finalità del certificato è dunque quella di individuare un punto di equilibrio valido in tutta l'area dell'Unione europea tra l'interesse generale alla libera concorrenza tra le imprese farmaceutiche e l'interesse dei produttori all'effettività dei propri brevetti mediante il recupero del periodo di attesa per l'ottenimento dell'AIC. Venuto meno il diritto di esclusiva del titolare del brevetto e la sua estensione a mezzo del certificato complementare eventualmente concesso, il principio attivo rivendicato nello stesso titolo di privativa cade in pubblico dominio e può essere sfruttato liberamente dai terzi per la produzione di farmaci senza l'obbligo di corrispondere alcunché in favore del titolare del brevetto, ormai scaduto. Nel quadro sopra delineato si inseriscono anche le società produttrici di farmaci generici, ossia medicinali a base di uno o più principi attivi non protetti da brevetto o da certificato complementare, identificati dalla

¹⁶ PALLINI, *Invenzioni farmaceutiche: dal brevetto al Certificato Complementare*, in *DInd*, 1994, 429

denominazione comune internazionale del principio attivo stesso o dalla denominazione scientifica del medicinale. Le disposizioni qui in esame si coordinano quindi con quelle dirette invece a favorire la commercializzazione dei farmaci generici, evitando parimenti che le attività dirette all'ottenimento dell'AIC per questi ultimi trovino ostacolo nell'esistenza di un brevetto (o di un certificato complementare), consentendo quindi che gli stessi possano raggiungere il mercato subito dopo la scadenza della protezione.

Ai sensi dell'Articolo 3 del Regolamento, le condizioni di rilascio del certificato protettivo complementare sono le seguenti:

- (a) il prodotto è protetto da un brevetto di base in vigore;
- b) è stata rilasciata un'Autorizzazione di Immissione in Commercio nel paese in cui è stato richiesto il CPC;
- (c) in detto paese il prodotto non è già stato oggetto di un certificato CPC;
- (d) l'autorizzazione all'immissione in commercio è la

prima autorizzazione di immissione in commercio del prodotto in quanto medicinale nello stato membro.

Secondo l'Articolo 3, il titolare del brevetto deve scegliere un 'brevetto di base' in ciascuno stato membro che protegge il medicinale autorizzato ai sensi della Direttiva 2001/83 o centralmente ai sensi del Regolamento 726/2004.

Con particolare riferimento al significato da attribuire alla locuzione "brevetto di base", anche se la questione verrà esaminata successivamente, è opportuno sin da ora specificare che La giurisprudenza della Corte di Giustizia si è espressa in merito all'interpretazione del concetto di «brevetto di base» e a quella della corrispondente protezione. La CGCE, 16.9.1999, C-392/97, ha disposto che «in connessione con l'applicazione del Regolamento, ed in particolare con l'art 3 a) di questo, deve farsi riferimento alle regole che governano il brevetto». Nella motivazione della sentenza, il Giudice comunitario ha stabilito che la protezione conferita dal certificato non

può eccedere la protezione conferita dal brevetto di base, affermando che «qualora un prodotto, sotto la forma indicata nell'autorizzazione di immissione in commercio, sia protetto da un brevetto di base in vigore, il certificato complementare di protezione può coprire il prodotto, in quanto medicinale, sotto tutte le forme che rientrano nell'ambito della protezione del brevetto di base». Il punto 11 del preambolo di cui alla proposta del Regolamento relativo alla creazione del certificato protettivo complementare per i medicinali, precisa che «la proposta di regolamento è limitata ai nuovi medicinali. Non si tratta di rilasciare un SPC per ogni specialità medicinale brevettata che abbia ottenuto l'autorizzazione a essere immessa in commercio. Può essere, infatti, rilasciato un solo SPC per prodotto, intendendo quest'ultimo nel senso stretto di sostanza attiva; eventuali modifiche di minore importanza apportate al medicinale, come un nuovo dosaggio, l'utilizzo di un sale o di un estere diversi, una forma farmaceutica diversa, non

rendono necessario un nuovo CPC».

Tale interpretazione è stata confermata da C. Giust. CE, 4.5.2006, C-431/04, in risposta ad una domanda di pronuncia pregiudiziale proposta dalla Corte Suprema Federale della Germania (Bundesgerichtshof) nell'ambito di una causa promossa dal Massachusetts Institute of Technology contro una decisione della Corte Federale tedesca dei brevetti (Bundespatentgericht) per la mancata concessione da parte di quest'ultima proprio di un certificato di protezione complementare. Con tale pronuncia la Corte europea ha infatti confermato che, per evitare il pericolo di monopolizzazione del mercato mediante il rilascio di una protezione complementare a qualsiasi nuovo medicinale che non sia stato in alcun modo oggetto di innovazione terapeutica, il Regolamento circoscrive la sfera di applicazione del certificato al solo principio attivo o alla sola composizione di principi attivi contenuto o contenuta in un medicinale. Secondo le conclusioni dell'Avvocato generale presentate il

24.11.2005 nella medesima causa, è estremamente frequente che un medesimo principio attivo riceva più autorizzazioni successive di immissione in commercio ogni qualvolta interviene una modifica di minore importanza nella sua forma farmaceutica, nel dosaggio, nella composizione (sale o estere differenti) ovvero nelle sue indicazioni. È dunque palese che un certificato protettivo complementare non può essere concesso ogni qualvolta le proprietà di un medicinale subiscono una leggera modifica. Ragionare in termini diversi, significherebbe ammettere all'interno dell'ordinamento comunitario una protezione supplementare del tutto sproporzionata rispetto al valore dell'invenzione ed in evidente contrasto con gli obiettivi del Regolamento.

Dunque, nei casi in cui un medesimo prodotto riceva diverse AIC, anche in relazione a modifiche di esso concernenti il dosaggio, la composizione, la forma di somministrazione, è comunque solo la prima autorizzazione viene presa in considerazione: in

particolare per il termine di sei mesi di cui dispone il titolare del brevetto di base per la presentazione della domanda di certificato, la quale, per l'appunto, deve essere presentata entro e non oltre il termine semestrale, il cui *dies a quo* decorre dal rilascio dell'AIC (cfr. art. 7, Reg. CE n. 469/2009. Se tale AIC è anche la prima autorizzazione di immissione in commercio del prodotto nell'Unione europea, essa funge come esclusivo ed unico riferimento per tutti gli Stati membri agli effetti del calcolo della durata di ciascuno dei certificati rilasciati nei rispettivi Stati membri per il medesimo prodotto.

Come sopra anticipato, la domanda deve essere depositata entro il termine di sei mesi dal rilascio dell'AIC nello Stato interessato. Tale regola si preoccupa di mettere i terzi nella condizione oggettiva di conoscere se il prodotto in questione sarà o meno protetto dal certificato, dopo lo scadere del brevetto di base.

Il deposito della domanda e la relativa procedura sino al rilascio ed alla pubblicazione sono disciplinati dagli artt. 7-

11 del Regolamento e prevedono a tal fine la competenza dell'«ufficio competente della proprietà industriale dello Stato membro che ha rilasciato o per il quale è stato rilasciato il brevetto di base», e quindi in Italia dell'UIBM. Circa la decorrenza del termine semestrale C. civ., Sez. I, 2.6.1999, n. 5378 ha stabilito che «la norma europea, dunque, [ossia l'art. 3, Reg. CE n. 469/2009] fa decorrere il termine in questione dal momento in cui il soggetto, che ha già ottenuto il brevetto, ottiene anche una efficace autorizzazione alla immissione in commercio del prodotto che rientra nell'ambito identificato dal citato art. 4 del Regolamento. Restando compreso, dunque, l'eventuale periodo nel quale la autorizzazione non sia comunque efficace nel tempo che verrà considerato al fine di determinare la durata della ulteriore protezione assicurata dal certificato complementare». Ne risulta che per il conteggio del termine deve essere constatato se al momento della domanda di certificato sia in vigore una autorizzazione alla immissione in commercio, ovvero

quale è stato il momento di entrata in vigore di tale autorizzazione. Valorizzando l'esigenza di conoscibilità del provvedimento di AIC, la Corte ha concluso che il certificato complementare di protezione di un medicinale può essere richiesto nel termine di sei mesi decorrenti dalla pubblicazione del decreto ministeriale relativo sulla gazzetta ufficiale.

Nel caso invece in cui l'autorizzazione venga concessa prima del rilascio del brevetto di base, il termine semestrale decorre dalla data di rilascio del brevetto. La domanda deve essere depositata avanti l'Ufficio nazionale della proprietà industriale che ha concesso il brevetto di base e nel quale è stata rilasciata la relativa autorizzazione di immissione in commercio.

Il CPC viene richiesto in ciascuno stato membro e un solo CPC può essere concesso per prodotto e per titolare del brevetto in tale stato membro. In caso di contitolarietà del brevetto, ciascun comunitario potrà ottenere un distinto CPC sulla base della medesima autorizzazione di

immissione in commercio. Inoltre, secondo una recente decisione della Corte di Giustizia Europea, ciò è possibile anche se il primo CPC sia già stato concesso¹⁷. In contrasto alla pratica vigente negli Stati Uniti sopra esaminata, CPC multipli possono essere concessi sulla base del medesimo brevetto. La domanda deve essere inoltrata entro 6 mesi dalla concessione dell'autorizzazione di immissione in commercio, o entro 6 mesi dalla concessione del brevetto, valendo fra le due quella successiva. Lo scopo del regolamento n. 1768/92 è quello di fornire ai medicinali una protezione di 15 anni a partire dalla prima autorizzazione di immissione in commercio, per cui la data di concessione del brevetto e il tempo effettivo utilizzato per l'autorizzazione regolamentare non vengono presi in considerazione. Il SPC ha effetto alla scadenza del brevetto di base, e la durata viene calcolata come segue¹⁸:

¹⁷ AHP Manufacturing, ECJ, C-482/07, 3 Settembre 2009

¹⁸ Regolamento (CEE) n. 1768/92 del Consiglio, del 18 giugno 1992, sull'istituzione di un certificato protettivo complementare per i medicinali; il Regolamento (CEE) n. 1768/92 del Consiglio è stato recentemente sostituito da un Regolamento CE codificato Regolamento n. 469/2009 del 6 maggio 2009;

durata CPC = ([data della prima Autorizzazione di Immissione in Commercio nel SEE] – [data di deposito del brevetto di base]) – 5 anni

AIC = Autorizzazione di Immissione in Commercio;
massima durata CPC = 5 anni.

Tale durata è peraltro oggi soggetta a una possibile proroga in base a quanto previsto dal Reg. CE n. 1901/2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico, che, nel prevedere un sistema obbligatorio di studi approfonditi da effettuare per valutare l'attitudine e le condizioni per l'uso pediatrico dei nuovi farmaci e di quelli già autorizzati (rispettivamente artt. 7 e 8), dispone altresì, all'art. 36 che «Qualora una domanda a norma degli articoli 7 o 8 includa i risultati di tutti gli studi effettuati conformemente al piano d'indagine pediatrica approvato, il titolare del brevetto o del certificato protettivo complementare ha diritto ad una proroga di sei mesi del periodo di cui agli articoli 13, paragrafi 1 e 2 del regolamento (CEE) n. 1768/92», ora trasfuso nel Reg. CE

n. 469/2009 qui in commento.

Sui diversi meccanismi incentivanti previsti per i c.d. farmaci orfani (ossia relativi a malattie così rare da renderne la produzione non economicamente conveniente) v. le diverse disposizioni incentivanti previste dal Reg. CE n. 141/2000, in base alle quali tali farmaci «acquistano un'esclusiva di mercato di dieci anni al momento della concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio con l'indicazione di orfano. Poiché tali medicinali spesso non sono protetti da brevetto, il premio consistente nella proroga del certificato protettivo complementare non può essere applicato; nel caso siano coperti da brevetto, tale proroga costituirebbe un doppio incentivo. Quindi, invece di prorogare il certificato protettivo complementare, è opportuno estendere il periodo di esclusiva di mercato per i medicinali orfani da dieci a dodici anni qualora la prescrizione riguardante i dati relativi all'uso pediatrico sia pienamente rispettata» (così il considerando 29, Reg. CE

n. 1901/2006).

In proposito erano sorte in passato questioni relative a quale data della AIC si dovesse considerare valida: in Francia, Germania e Gran Bretagna l'immissione in commercio poteva avvenire subito dopo il ricevimento dell'autorizzazione, mentre in Italia il *dies a quo* deve considerarsi quello della pubblicazione del decreto sulla Gazzetta Ufficiale.

Quindi, se la prima autorizzazione di immissione in commercio viene concessa in un periodo tra i 5 e i 10 anni dal deposito del brevetto, viene garantito il rilascio di un CPC e una durata della protezione del brevetto di 15 anni. Sebbene un'autorizzazione di immissione in commercio nazionale rappresenti un presupposto per ottenere un CPC, la sua durata viene calcolata utilizzando la precedente autorizzazione di immissione in commercio qualora vi sia stata una precedente approvazione in un altro paese SEE. Ciò si basava sulla logica secondo cui i CPC relativi al medesimo prodotto e basati sullo stesso

brevetto scadranno lo stesso giorno in tutta Europa. La determinazione della prima autorizzazione di immissione in commercio è pertanto di fondamentale importanza per determinare la durata del CPC. Inoltre, secondo l'Articolo 4, l'ambito di applicazione di un CPC *“riguarda il solo prodotto oggetto dell'autorizzazione di immissione in commercio del medicinale corrispondente, per qualsiasi impiego del prodotto in quanto medicinale, che sia stato autorizzato prima della scadenza del certificato”*. Poiché l'ambito di applicazione di un CPC è limitato al solo prodotto coperto dall'autorizzazione, una questione fondamentale riguarda il modo con cui il 'prodotto' viene definito in questo contesto ¹⁹. La Corte di Giustizia Europea ha deciso che l'ambito di applicazione di un SPC potrà comprendere più di una singola forma del principio attivo che viene incluso nel medicinale autorizzato e commercializzato, e include entro il proprio ambito di protezione forme derivate come sali ²⁰.

La formulazione originale del Regolamento non sembrava

¹⁹ GALLI, *L'uso sperimentale dell'altrui invenzione brevettata*, in *RDI*, 1998, I, 17 ss.,

²⁰ *Farmitalia*, ECJ, C-392/97, 16 settembre 1999

tuttavia giustificare una lettura così restrittiva e si presta ad essere interpretata nel senso che il prolungamento della tutela riguarda il principio attivo come tale, e non la sola utilizzazione di esso nella composizione del farmaco oggetto dell'autorizzazione ministeriale. Se infatti qualche dubbio poteva sussistere riguardo all'art. 4 *bis* l. inv. (il cui 4° co., seconda proposizione prevedeva che «il certificato complementare di protezione produce gli stessi effetti del brevetto al quale si riferisce limitatamente alla parte o alle parti di esso relative al medicamento oggetto dell'autorizzazione all'immissione in commercio»), il Regolamento in commento all'art. 4 (intitolato «Oggetto della protezione») distingue esplicitamente tra il «prodotto» – al quale si estende la tutela del certificato complementare – e il «medicinale corrispondente», stabilendo che «nei limiti della protezione conferita dal brevetto di base, la protezione conferita dal certificato riguarda il solo prodotto oggetto dell'autorizzazione di immissione in commercio del medicinale corrispondente,

per qualsiasi impiego del prodotto in quanto medicinale, che sia stato autorizzato prima della scadenza del certificato». Il significato di questa distinzione viene chiarito dall'art. 1 («Definizioni»), in base al quale si intende per «medicinale, ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale»; e si intende invece per «prodotto, il principio attivo o la composizione di principi attivi di un medicinale».

Si era infatti notato che «Questa distinzione non avrebbe alcun senso se la tutela offerta dal certificato complementare riguardasse solo lo specifico medicinale per il quale è concessa la registrazione ministeriale. Una simile limitazione tradirebbe del resto la *ratio* dell'introduzione del certificato complementare, che è

quella di garantire al titolare del brevetto una protezione sufficiente a incentivare la ricerca nel settore farmaceutico (considerando 2 del Regolamento): è infatti evidente che se si fuoriuscisse dall'ambito di protezione offerto dal certificato complementare ogni qual volta venissero modificati gli elementi diversi dal principio attivo presenti nella composizione di un medicinale, questa protezione risulterebbe nella maggior parte (se non nella totalità) dei casi priva di efficacia e sarebbe svuotata di qualsiasi valore dal punto di vista economico, cosicché essa non potrebbe neppure costituire un incentivo alla ricerca»; e che anche «Il riferimento al «prodotto oggetto dell'autorizzazione di immissione in commercio del medicinale corrispondente», per quanto ambiguo, può (...) valere a limitare l'ambito di protezione offerto dal certificato complementare solo nel senso di escludere da tale ambito gli eventuali principi attivi descritti e rivendicati dal brevetto diversi da quello utilizzato nel medicinale coperto dalla registrazione (...), e non invece in quello di restringere questa protezione al

solo specifico medicinale al quale si riferisce la registrazione stessa».²¹

Il tema è stato successivamente chiarito nel senso indicato da ultimo dal Reg. CE 23.7.1996, n. 1610/96, istitutivo di un certificato supplementare di protezione per i prodotti fitosanitari, il cui considerando 17 si configura «quale norma di interpretazione autentica (...) poiché dispone espressamente che il precedente regolamento [quello ora trasfuso nel Reg. CE n. 469/2009: N.d.A.] vada interpretato nel senso che la protezione attribuita dal certificato si estende al principio attivo o ai principi attivi oggetto del brevetto corrispondente, in quanto siano utilizzati nel medicinale cui il certificato si riferisce»²².

Nello stesso senso si veda anche la sentenza di C. civ., Sez. I, 2.6.1999, n. 5378, che ha affermato che «I limiti della protezione conferita dal certificato protettivo complementare per i medicinali di cui al regolamento n.

²¹ GALLI, *L'uso sperimentale dell'altrui invenzione brevettata*, in *RDI*, 1998, I, 17 ss.,

²² GALLI, *Certificato protettivo complementare*, 65.

92/1768/CEE vanno individuati da una parte nel contenuto del brevetto, e dall'altra nell'effettivo sfruttamento di esso come sancito dall'autorizzazione all'immissione in commercio, cosicché il certificato può essere richiesto dall'avente diritto nei limiti della tutela brevettuale».

Sulla base di questi rilievi, e in considerazione «della *ratio*, già ricordata, dell'introduzione del certificato complementare di protezione (...) [che] impone di attribuire al titolare del brevetto una tutela che sia effettiva e non soltanto simbolica, ma che non ecceda il contenuto del brevetto» si è quindi ritenuto che «la protezione offerta dal certificato complementare (...) comprenderà anche gli eventuali equivalenti del principio attivo utilizzato nel medicinale oggetto della registrazione sanitaria, naturalmente nei limiti in cui la nozione di equivalenza, nata nel settore meccanico, può essere trasposta in quello della chimica; e comprenderà o meno l'impiego del principio attivo nel campo medicinale con un effetto

diverso da quello individuato nel brevetto ed imprevedibile sulla base degli insegnamenti contenuti nel brevetto stesso, a seconda che si ritenga oppure no che il brevetto di prodotto si estenda, quanto meno sotto il profilo della dipendenza, agli eventuali nuovi usi del prodotto medesimo»²³

Il legame tra protezione complementare e corrispondente protezione brevettuale è del resto confermata dalla norma sulla nullità (art. 15), che prevede appunto come ipotesi di nullità del certificato non solo quella in cui esso «è stato rilasciato in contrasto con le disposizioni dell'articolo 3» [lett. *a*)], ma anche quelle in cui «il brevetto di base si è estinto anteriormente allo scadere della durata legale» [lett. *b*)] e quella in cui «il brevetto di base viene dichiarato nullo o viene limitato in modo tale che il prodotto per il quale il certificato era stato rilasciato non è più protetto dai diritti del brevetto di base, oppure se dopo l'estinzione del brevetto di base sussistono cause di nullità che avrebbero

²³ GALLI, *L'uso sperimentale dell'altrui invenzione brevettata*, in *RDI*, 1998, I, 30.,

giustificato l'annullamento oppure la limitazione»; e sul piano processuale precisa (al 2° co.) che «Chiunque può depositare una domanda o esercitare un'azione di nullità del certificato presso l'organo competente, in virtù delle disposizioni della legislazione nazionale, per annullare il brevetto di base corrispondente»; ed allo stesso modo dispongono gli artt. 18 e 19 per procedura e ricorsi. Analogamente l'art. 14 del Regolamento prevede come causa di decadenza – a fianco della rinuncia e della revoca definitiva della AIC per tutta la durata del certificato – il mancato pagamento della tassa annuale, che gli Stati possono imporre in base all'art. 12 (come in effetti ha fatto anche l'Italia), con conseguente applicazione della medesima disciplina prevista per la corrispondente causa di decadenza del brevetto (cfr artt. 75 e 227, D.Lgs. 10.2.2005, n. 30).

4 IL CERTIFICATO PROTETTIVO COMPLEMENTARE PER I PRODOTTI FITOSANITARI.

Il Reg. CE 23.7.1996, n. 1610/96 tende a garantire al titolare di un brevetto di un prodotto da utilizzarsi come prodotto fitosanitario un termine ulteriore per lo sfruttamento economico esclusivo di tale prodotto. Il contesto economico di questo trattamento preferenziale dei produttori di prodotti fitosanitari contenenti sostanze attive protette da brevetto è costituito dalla considerazione che, successivamente all'accoglimento della domanda di brevetto per una sostanza attiva da utilizzarsi nei prodotti fitosanitari, pur sussistendo la protezione brevettuale, quest'ultima non può essere sfruttata economicamente finché manchi un'autorizzazione di immissione in commercio del prodotto fitosanitario ai sensi della Dir. 15.7.1991, n. 91/414/CEE. In considerazione dei tempi lunghi necessari per l'elaborazione della domanda di autorizzazione sussiste il pericolo che la protezione

effettiva garantita dal brevetto si riduca ad una durata eccessivamente breve.

Nel Parere del Comitato economico e sociale del 27.4.1995 (disponibile all'indirizzo eur-lex.europa.eu) relativo alla «Proposta di regolamento (CE) del Parlamento europeo e del Consiglio sull' istituzione di un certificato protettivo complementare per i prodotti fitosanitari», punto 1.3, emerge la considerazione di come lo «sviluppo di prodotti fitosanitari richiede un'ingente e costosa attività di ricerca, in quanto è necessario renderli efficaci, sicuri ed ecocompatibili. Tali requisiti devono essere soddisfatti prima che venga concessa l'autorizzazione ai sensi della Dir. n. 91/414/CEE. Sempre ai sensi di questa Direttiva, tale autorizzazione può essere ritirata se per qualsiasi motivo i requisiti non vengono più soddisfatti». Secondo il Comitato, e l'affermazione è del tutto condivisibile, per molti versi i prodotti fitosanitari sono accomunabili a quelli farmaceutici. Viene tuttavia accentuata una differenza,

certamente non trascurabile, che riguarda la variazione dei prezzi. Infatti, il mercato dei fitosanitari è maggiormente sensibile alle oscillazioni dei prezzi. Secondo il Comitato, punto 1.4, «gli agricoltori li acquistano [ossia i prodotti fitosanitari] solo se sono sicuri di ricavarne sufficienti benefici in termini di resa, qualità oppure limitazione delle piante infestanti, dei parassiti o delle malattie. Gli utili che consentivano di finanziare la ricerca sono diminuiti, sia per il maggior rigore dei test obbligatori, sia per il calo delle vendite dovuto alla flessione dei redditi agricoli». Qualora l'autorizzazione di immissione in commercio di prodotti fitosanitari di cui alla Dir. n. 91/414/CEE sia rilasciata solo dopo la domanda di brevetto, i produttori di prodotti fitosanitari non possono sfruttare economicamente la propria posizione di esclusiva relativamente alle sostanze attive protette dal brevetto nel periodo che intercorre fra la domanda di brevetto e l'autorizzazione di immissione in commercio del prodotto fitosanitario in questione. L'effettiva protezione

brevettuale sarebbe così ridotta ad una durata insufficiente ad ammortizzare gli investimenti effettuati nella ricerca e a generare le risorse necessarie per mantenere una ricerca efficiente il Reg. CE n. 1610/96 conferisce a questi produttori la possibilità, richiedendo un certificato protettivo complementare, di prorogare i propri diritti di esclusiva per un periodo pari al massimo a quindici anni a partire dalla prima autorizzazione di immissione in commercio nell'Unione del prodotto fitosanitario in questione ²⁴.

Del Reg. CE n. 1610/96 va altresì sottolineato il rapporto in cui esso si pone col Reg. CE 18.6.1992, n. 1768/92, ora divenuto il Reg. CE 6.5.2009, n. 469/2009, sul certificato supplementare di protezione per i medicinali, che costituisce il modello per il Regolamento qui in esame. Il rapporto tra i due testi normativi è peraltro reciproco, perché il considerando 17, Reg. CE n. 1610/96 si

²⁴ cfr. conclusioni dell'Avvocato Generale avanti la Corte di Giustizia, presentate il 17.6.2010, C-229/09, punto 50.

configura rispetto al Reg. CE n. 1768/92 «quale norma di interpretazione autentica (...) poiché dispone espressamente che il precedente regolamento [quello ora trasfuso nel Reg. CE n. 469/2009] vada interpretato nel senso che la protezione attribuita dal certificato si estende al principio attivo o ai principi attivi oggetto del brevetto corrispondente, in quanto siano utilizzati nel medicinale cui il certificato si riferisce»²⁵.

4.1 LA DEFINIZIONE DI PRODOTTO FITOSANITARIO.

L'art. 1, n. 8, Reg. CE n. 1610/96 definisce il «prodotto» come «la sostanza attiva quale definita al punto 3) o la composizione di sostanze attive di un prodotto fitosanitario». All'art. 1, n. 3, le «sostanze attive» sono definite come «le sostanze (...) aventi una azione generale o specifica (...) b) sui vegetali, parti di vegetali o prodotti vegetali». Le «sostanze» sono definite all'art. 1, n. 2, come

²⁵ GALLI, *Certificato protettivo complementare: tra legge interna e disciplina comunitaria*, in *DPS*, 1999, n. 17, 65.

«gli elementi chimici ed i loro composti allo stato naturale o sotto forma di prodotti industriali, inclusa qualsiasi impurità derivante inevitabilmente dal procedimento di fabbricazione».

La definizione di «prodotto» è essenziale, in quanto influisce direttamente della portata della protezione giuridica che il certificato conferisce ai suoi titolari. Infatti, ai sensi dell'art. 4, che delimita per l'appunto l'oggetto della protezione, la tutela conferita dal certificato «si estende soltanto al prodotto»: ciò significa che, al fine di evitare la concessione di più certificati complementari a favore dello stesso prodotto, con la conseguenza di estendere oltre misura la copertura brevettuale, la definizione di «prodotto fitosanitario» appare decisiva. Il Memorandum esplicativo allegato dalla Commissione alla proposta di regolamento fornisce indicazioni per l'interpretazione del concetto di «prodotto». Nelle osservazioni relative all'art. 3 del Regolamento in commento, si legge come sia «frequente il caso che uno

stesso prodotto riceva successivamente più autorizzazioni di immissione in commercio, ogniqualvolta intervenga una modifica riguardante il suo dosaggio, la sua composizione, la sua utilizzazione e ogniqualvolta sia messa a punto una nuova utilizzazione del prodotto. In questo caso viene presa in considerazione, ai fini della proposta di regolamento, soltanto la prima autorizzazione d'immissione in commercio del prodotto nello Stato membro in cui è stata presentata la domanda. Ne consegue che se una stessa sostanza attiva è utilizzata sotto forme differenti (polveri, liquidi, ecc.), potrà essere rilasciato un solo certificato che protegge la sostanza attiva che è contenuta nelle varie forme o presentazioni del prodotto mentre una stessa sostanza può formare oggetto di più brevetti e di più autorizzazioni di immissione in commercio, il certificato protettivo complementare sarà rilasciato per tale sostanza sulla base di un solo brevetto e in occasione di una sola autorizzazione di immissione in commercio, ossia la prima nel tempo per lo Stato membro

considerato».

Anche in considerazione di quanto sopra, si deve ritenere che per «prodotto» debba intendersi la sostanza attiva, inclusa qualsiasi impurità derivante dal procedimento di fabbricazione. Pertanto, due prodotti fitosanitari che contengono la stessa sostanza attiva in concentrazioni diverse sono prodotti identici ai fini del Reg. CE n. 1610/96.

Sulla questione, è intervenuta una decisione della C. Giust. CE, 10.5.2001, C-258/99.

La vicenda trae origine da un produttore di pesticidi, il quale aveva depurato il procedimento di fabbricazione, aumentando il grado di purezza della sostanza attiva. Nel 1967 le autorità olandesi concessero una prima autorizzazione di immissione in commercio del prodotto fitosanitario e, nel 1987, una seconda autorizzazione per il prodotto fitosanitario così come migliorato. Era stato altresì concesso un brevetto europeo per il nuovo procedimento di purificazione. La questione sottoposta al

giudizio della Corte concerneva la possibilità di richiedere un certificato protettivo complementare per il prodotto fitosanitario migliorato sulla base del brevetto di procedimento.

In altri termini, attraverso il rinvio pregiudiziale, il giudice del rinvio ha voluto accertare se due prodotti fitosanitari, che contengono la medesima sostanza attiva e la medesima impurità, devono essere considerati "prodotti" diversi ai sensi dell'art. 3, n. 1, del Regolamento laddove la sola differenza tra di essi consista nel fatto che uno contiene una percentuale maggiore della sostanza attiva rispetto all'altro in quanto fabbricato secondo un nuovo procedimento descritto in un brevetto detenuto dal produttore.

La Corte ha quindi statuito come la nozione di «prodotto» comprende gli «elementi chimici e i loro composti allo stato naturale o sotto forma di prodotti industriali, inclusa qualsiasi impurità derivante inevitabilmente dal procedimento di fabbricazione, che esercitino un'azione

generale o specifica sugli organismi nocivi o sui vegetali, parti di vegetali o prodotti vegetali».

Secondo la Corte, dunque, due prodotti che differiscono soltanto per la rapporto tra l'elemento chimico attivo e l'impurità che essi includono, devono essere considerati come il medesimo prodotto ai sensi dell'art. 3, Reg. CE n. 1610/96.

4.2 IL PROCEDIMENTO DI CONCESSIONE E LA DURATA DEL CERTIFICATO.

La domanda volta ad ottenere il certificato deve essere depositata entro il termine di sei mesi dalla concessione dell'autorizzazione in commercio, ovvero, nel caso in cui questa risalga ad una data anteriore alla concessione del brevetto, entro e non oltre sei mesi da tale concessione.

La domanda deve essere depositata avanti l'ufficio competente della proprietà industriale dello Stato membro che ha concesso o per il quale è stato concesso il brevetto di base e nel quale è stata ottenuta l'autorizzazione di immissione in commercio. Per quanto riguarda i requisiti

della domanda, questa deve contenere, in particolare, ai sensi dell'art. 7, il nome e l'indirizzo del richiedente, il numero del brevetto di base ivi incluso il titolo dell'invenzione, il numero e la data della prima autorizzazione di immissione in commercio: nel caso in cui non sia la prima autorizzazione di immissione in commercio nella Comunità, il numero e la data di detta autorizzazione. È inoltre necessario allegare alla domanda il riassunto delle caratteristiche del prodotto.

La durata del certificato protettivo complementare è disciplinata dall'art. 13, secondo cui il certificato ha validità a decorrere dal termine legale del brevetto di base per una durata uguale al periodo intercorso tra la data del deposito della domanda del brevetto di base e la data della prima autorizzazione di immissione in commercio nella Comunità, ridotto di cinque anni. In ogni caso, la durata del certificato non può essere superiore a cinque anni a decorrere dalla data in cui il certificato acquista efficacia. Quindi, in base all'art. 13, il calcolo che deve essere fatto

per valutare la durata del certificato è il seguente: [(data AIC – data deposito brevetto) – cinque anni]. Se:

i) il risultato è minore o uguale a zero, la durata del certificato è pari a zero;

ii) il risultato è compreso tra zero e cinque anni, la durata del certificato è pari al risultato;

iii) il risultato è maggiore o uguale a cinque, la durata del certificato è pari a cinque anni.

4.3 IL RILASCIO DEL CERTIFICATO PROTETTIVO SULLA BASE DI UN'AUTORIZZAZIONE PROVVISORIA DI IMMISSIONE IN COMMERCIO.

Ai sensi dell'art. 13, n. 3, si specifica che per il calcolo della durata del certificato si tiene conto di una prima autorizzazione provvisoria di immissione in commercio soltanto se essa è direttamente seguita da un'autorizzazione definitiva relativa allo stesso prodotto.

L'autorizzazione provvisoria a cui fa riferimento l'art 13, n. 3, è evidentemente quella di cui all'art. 8, n. 1, Dir. n.

91/414/CEE relativa all'immissione in commercio dei prodotti fitosanitari, ai sensi del quale gli Stati membri possono, al fine di consentire «una valutazione graduale delle proprietà delle nuove sostanze attive e facilitare la disponibilità per l'agricoltura di nuovi preparati», autorizzare, per un periodo limitato non superiore a 3 anni, l'immissione in commercio di prodotti fitosanitari contenenti una sostanza attiva.

L'art. 3, n. 1, lett. *b*), del Reg. CE n. 1610/96 fa riferimento ad un'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) rilasciata «a norma dell'articolo 4 della Direttiva 91/414». Tale formulazione potrebbe indurre a pensare che i prodotti che hanno ottenuto un'AIC provvisoria ai sensi dell'art. 8, n. 1, Dir. n. 91/414/CEE non possono dar luogo alla concessione di un certificato protettivo complementare, poiché tale facoltà non è esplicitamente prevista.

Seguire il ragionamento sopra esposto, secondo cui un certificato protettivo complementare potrebbe essere

rilasciato anche sulla base di un'autorizzazione provvisoria di immissione in commercio ai sensi dell'art. 8, n. 1, Dir. n. 91/414/CEE, comporterebbe rilevanti problemi interpretativi. Basti pensare, a mero titolo esemplificativo, al disposto di cui all'art. 7, Reg. CE n. 1610/96, in cui è stabilito un termine di sei mesi per la domanda di certificato. Nell'ipotesi in cui l'autorizzazione di immissione in commercio venga accordata dopo il rilascio del brevetto di base, il *dies a quo* del termine semestrale inizia a decorrere, ai sensi dell'art. 7, n. 1, a partire dalla data di rilascio dell'AIC, di cui all'art. 3, n. 1, lett. b). Se un'autorizzazione provvisoria ai sensi dell'art. 8, n. 1, Dir. n. 91/414/CEE fosse equiparabile come autorizzazione di immissione in commercio di cui all'art. 3, n. 1, lett. b), Reg. CE n. 1610/96, si porrebbe l'interrogativo se al titolare del brevetto di base spettino due termini di sei mesi per depositare la domanda di certificato, ossia un termine a partire dall'autorizzazione di cui all'art. 8, n. 1, ed un termine a partire

dall'autorizzazione di cui all'art. 4, Dir. n. 91/414/CEE.□

Sulla questione si è recentemente pronunciata C. Giust. UE, 11.11.2010, C-229/09. Attraverso il rinvio pregiudiziale, il giudice rimettente ha richiesto se l'art. 3, n. 1, lett. *b*), Reg. CE n. 1610/96 debba essere interpretato nel senso che osta al rilascio di un certificato protettivo complementare per un prodotto fitosanitario provvisto di un'AIC provvisoria concessa sulla base dell'art. 8, n. 1, Dir. n. 91/414/CEE.

Secondo a Corte, «se l'art. 3, n. 1, del regolamento n. 1610/96 dovesse essere interpretato nel senso che un certificato protettivo complementare può essere emesso solo sulla base di un'AIC definitiva, tale interpretazione potrebbe far sorgere difficoltà, nel caso in cui si prendessero in considerazione altre disposizioni di tale regolamento e del suo preambolo. Infatti, risulta da una lettura congiunta dell'undicesimo "considerando" e degli artt. 3, n. 1, lett. *c*), 13 e 19 di detto regolamento che, ai fini del rilascio di un certificato protettivo complementare,

l'AIC pertinente deve essere la prima AIC del prodotto nell'Unione in quanto prodotto fitosanitario». Ne discende dunque che un certificato protettivo complementare per prodotti fitosanitari può essere rilasciato anche sulla base di un'autorizzazione di immissione in commercio provvisoria ai sensi dell'art. 8, n. 1, Dir. n. 91/414/CEE.

La rilevanza dell'autorizzazione provvisoria ai fini dell'ottenimento del certificato è giustificata dalla considerazione che tra gli obiettivi del certificato complementare vi è quello di garantire al titolare del brevetto una tutela supplementare a quella assicurata dal brevetto stesso.

Non può dunque negarsi che l'interesse economico del richiedente ad ottenere tale tutela sussiste fin dal momento della prima autorizzazione di immissione in commercio, anche se provvisoria, posto che l'inizio dello sfruttamento commerciale della sostanza converge con il rilascio di tale autorizzazione. Non sarebbe infatti

concreta una protezione che venisse tutelata non a partire dal primo sfruttamento economico sul mercato, bensì solo a partire dal momento (necessariamente posteriore) dell'ottenimento di un'autorizzazione di immissione in commercio definitiva.

5. MEDICINALI IN COMBINAZIONE A DOSE

FISSA.

La combinazione di principi attivi con attività farmacologica complementare ha un potenziale considerevole nel fornire regimi terapeutici perfezionati a pazienti affetti da diverse patologie. I medicinali a combinazione fissa sono la combinazione di due diversi principi attivi in una singola forma di somministrazione farmaceutica. La dose di ciascun principio attivo all'interno del preparato in combinazione è fissa, da cui il termine combinazione a dose fissa (FDC)²⁶. Gli FDC possono offrire significativi benefici a pazienti affetti da

²⁶ M. Schafer-Korting and H. C. Korting (Eds.), *The Benefit/Risk Ratio: A Handbook for the Rational Use of Potentially Hazardous Drugs* (1998), Informa Healthcare, Chapter 5: P. Thürmann, J. Hasford, *Establishing the Benefit/Risk Ratio with Combination drugs*, pag.79

patologie infettive, asma e ipertensione. Ad esempio, si ritiene che gli FDC possano migliorare considerevolmente i regimi dei farmaci antivirali a lungo termine per il controllo dell'HIV, specialmente in paesi con risorse limitate. La soppressione della carica virale per mezzo di una terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) richiede la somministrazione di farmaci diversi multipli in combinazione (tre di media), con un conseguente aumento del numero totale di compresse che devono assumersi in una giornata (sei o più compresse al giorno a seconda della formulazione di ciascun singolo farmaco)²⁷. Per mettere in atto un regime semplificato, le società farmaceutiche Bristol-Myers Squibb e Gilead Sciences hanno costituito una *joint-venture* per lo sviluppo del primo prodotto antiretrovirale, denominato Atripla, in dose fissa a tre componenti, ossia una combinazione in dose fissa del Sustiva della Bristol-Meyers (efavirenz, un inibitore

²⁷ Herrick, Tara M., Million, Ryan P., Tapping the potential of fixed-dose combinations, *Nature Reviews Drug Discovery*, 6, 513-514 (July 2007), disponibile all'indirizzo che segue: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2334>

non nucleosidico della transcriptasi inversa) e il Truvada in dose fissa della Gilead (tenofovir e emtricitabina, due inibitori nucleosidi della transcriptasi inversa). Atripla è stato approvato nel 2006 dalla FDA e nel 2008 è diventato il farmaco antiretrovirale più prescritto ai pazienti che iniziano la terapia negli USA²⁸.

Il trattamento delle malattie croniche dell'apparato respiratorio rappresenta un'altra importante area in cui si ritiene che i farmaci in combinazione possano comportare vantaggi significativi. L'Advair (Seretide al di fuori degli Stati Uniti), il farmaco contro l'asma di grande diffusione prodotto dalla GlaxoSmithKline, combina l'ICS fluticasone (Flovent) con il LABA salmeterolo (Serevent) ed è il prodotto a combinazione in dose fissa maggiormente venduto registrando un fatturato di USD 7,4 miliardi nel 2008²⁹. Il farmaco concorrente Symbicort

²⁸ Il prodotto ad associazione a dose fissa di Gilead Truvada è stato il farmaco antiretrovirale che ha registrato nel 2008 un fatturato globale di USD 2100 m, subito prima di quello di Atripla (USD 1500 m) in 2008, i risultati finanziari sono disponibili al seguente indirizzo: <http://investors.gilead.com/phoenix.zhtml?c=69964&p=irol-earnings>

²⁹ Relazione annuale di bilancio GlaxoSmithKline plc, tasso di cambio medio annuale GBP/USD=1,85, <http://www.gsk.com/investors/index.htm>

della AstraZeneca, una combinazione dell'ICS budesonide e del LABA formoterolo, è stato lanciato negli Stati Uniti nel 2007 (in Europa è disponibile dal 2001), ed ha raggiunto un fatturato di 2 miliardi di dollari nel 2008³⁰. Il campo delle malattie cardiovascolari rappresenta un'altra area di rilievo. Ad esempio, due individui ipertesi su tre richiedono due o più agenti antipertensivi selezionati da classi di farmaci differenti, quali diuretici, betabloccanti, ACE inibitori, antagonisti del recettore per l'angiotensina, e calcio-antagonisti. La combinazione di principi attivi con differenti effetti farmacologici consente una riduzione più efficace della pressione sanguigna rispetto ad un unico agente³¹. Con il fenomeno del potenziamento, un principio attivo viene combinato con un costituente terapeuticamente inattivo che aumenta l'effetto della sostanza attiva. Il farmaco Exforce della Novartis

³⁰ Relazione annuale di bilancio AstraZeneca, disponibile all'indirizzo che segue: <http://www.astrazeneca-annualreports.com/>

³¹ The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2004, disponibile all'indirizzo che segue: [//www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.htm)

combina il farmaco 'blockbuster' del Diovan (valsartan), un antagonista del recettore per l'angiotensina, e l'amlodipina calcio-antagonista, ed è stato lanciato negli Stati Uniti e in Europa nel 2007, con un fatturato di 406 milioni di dollari nel 2008³². La combinazione di tre farmaci Exforge-HCT (valsartan/amlodipina/idroclorotiazide) è stata approvata dalla FDA nel 2009.

Gli FDC, congiuntamente, sono più semplici da somministrare e consentono di ottemperare meglio alle prescrizioni di un trattamento. Ciò si rivela particolarmente importante nel campo delle malattie infettive e croniche, ove una miglior aderenza alle prescrizioni di trattamenti a lungo termine è necessaria per controllare con efficacia la malattia. E' molto importante il fatto che gli FDC sono in grado di fornire un profilo di moderata tossicità grazie ad una riduzione del dosaggio dei

³² Relazioni di bilancio annuale Novartis 2008, disponibile all'indirizzo che segue:http://ir2.flife.de/data/novartis/igb_html/index.php?bericht_id=1000001&lang=ENG

singoli costituenti. Una combinazione di principi attivi può altresì manifestare effetti farmacologici differenti in combinazione rispetto alla loro forma individuale.

5.1. PROROGA DEL PERIODO DI VALIDITÀ DEGLI FDC.

I prodotti in combinazione possono essere rivendicati come parte di un brevetto per un composto farmaceutico originale, o in un brevetto successivo qualora possa essere evidenziato un effetto inatteso, quale un incremento della sicurezza o dell'efficacia. Tale effetto inatteso può essere un sinergismo, o uno degli altri meccanismi discussi nel precedente paragrafo che possono aver luogo quando farmaci diversi vengono combinati in un prodotto FDC. E' interessante notare che gli FDC sono simili a nuove entità medicinali da un punto di vista normativo, indipendentemente dal fatto che i farmaci individuali siano stati prima approvati separatamente per essere commercializzati. Al fine di soddisfare i requisiti per ottenere un'approvazione normativa, l'effetto della

combinazione deve essere confrontata con quella dei singoli medicinali, che richiede almeno sperimentazioni a gruppi di tre o addirittura di quattro qualora venga incluso un placebo. La rigida impostazione normativa sugli FDC è necessaria per eliminare l'effetto negativo della combinazione, e per dimostrare che il nuovo medicinale comporti benefici per il paziente. Tale impostazione implica tuttavia che un FDC venga trattato come una nuova entità, nonostante il fatto che i singoli costituenti possano essere stati precedentemente messi in commercio. È pertanto di primaria importanza il fatto che FDC coperti da brevetto che comprendono costituenti già noti e approvati possano beneficiare dei regimi di proroga della durata brevettuale negli Stati Uniti e nell'Unione Europea.

6. DISPOSIZIONI LEGISLATIVE E GIURISPRUDENZA NEGLI STATI UNITI.

6.1. DEFINIZIONE DI ‘PRODOTTO’ AI SENSI DEL 35 USC § 156.

Secondo il 35 USC § 156(a) la durata di un brevetto verrà prorogata qualora, tra l'altro, il prodotto sia stato sottoposto ad un periodo di revisione normativa prima della sua distribuzione commerciale o impiego. Inoltre, §156(a)(5)(A) prevede che

“il permesso alla distribuzione commerciale o impiego del prodotto ... è il primo permesso alla distribuzione commerciale o impiego del prodotto conformemente alle disposizioni di legge ai sensi delle quali tale revisione normativa è stata effettuata”

Il termine ‘prodotto’ è ulteriormente definito al §156(f):

“(f) Ai fini del presente paragrafo:

(1) Con il termine “prodotto” si intende:

(A) Un medicinale ...

(2) Con il termine “medicinale” si intende il principio attivo di

(A) un nuovo farmaco, antibiotico o prodotto biologico umano (nella

misura in cui tali termini sono utilizzati nel Federal Food, Drug and Cosmetic Act e nel Public Health Service Act) ...inclusi sali ed esteri del principio attivo, come entità singola o in combinazione con un altro principio attivo.”

Nel contesto degli FDC, la definizione di ‘prodotto’ è stata applicata per la prima volta dall’USPTO nel 1994 per il medicinale “EMLA Crema Topica” che verrà esaminato nel paragrafo che segue.

6.2. CREMA TOPICA EMLA.

In una decisione del 1994, l’USPTO ha affrontato per la prima volta la questione delle proroghe del periodo di validità di combinazioni di principi attivi in cui ciascuno dei principi attivi era stato precedentemente approvato separatamente per la distribuzione commerciale³³. La società farmaceutica svedese AstraZeneca aveva presentato una domanda di proroga della durata del proprio brevetto US 4,529,601 per una miscela contenente lidocaina e prilocaina in specifiche proporzioni di peso,

³³ USPTO, Decisione Finale, 3 marzo 1994, estratto FDA n. 93E-0130, disponibile all’indirizzo che segue: http://www.regulations.gov/03-03-1994_Final_Determination

per la quale aveva ricevuto dalla FDA un'autorizzazione di immissione in commercio come crema topica (“crema EMLA”³⁴) per anestesia locale. I due principi attivi sono anestetici topici noti e hanno ricevuto in passato, indipendentemente uno dall'altro, un'autorizzazione di immissione in commercio. Astra aveva dichiarato che la crema EMLA conteneva lidocaina e prilocaina in proporzioni specifiche in modo che il punto di fusione dei due composti fosse ridotto al minimo, ottenendo così una miscela eutettica dei due composti che consentiva alla crema di trovarsi a temperatura ambiente allo stato liquido piuttosto che in forma cristallina. Tale particolare caratteristica consente infatti maggiori concentrazioni di principi attivi nella crema topica. AstraZeneca ha rivendicato che la specifica miscela dei due anestetici locali nella crema EMLA rappresenta un esempio di un chiaro e innovativo principio attivo. L'autorizzazione di immissione in commercio della crema EMLA

³⁴ abbreviazione di “Miscela Eutettica di Anestetico Locale”

costituirebbe pertanto la prima autorizzazione di immissione in commercio del prodotto così come previsto dal §156(a)(5)(A). L'USPTO ha stabilito il significato del termine 'prodotto' di cui al §156(a)(5)(A) che viene esplicitamente menzionato e subordinato alla definizione di cui al §156(f):

“(1) Con il termine “prodotto” si intende:

(A) Un medicinale ...

(2) Con il termine “medicinale” si intende il principio attivo di

(A) un nuovo farmaco ...

inclusi sali ed esteri del principio attivo, come entità singola o in combinazione con un altro principio attivo.”

L'USPTO ha statuito anzitutto che la norma fa riferimento al “*principio attivo*” e non ai “*principi attivi*”. La distinzione tra la forma singolare e plurale è un elemento chiave per interpretare il termine “principio attivo”, e suggerisce che ciascun principio attivo deve essere valutato separatamente in termini di autorizzazione all'immissione in commercio anteriore. Tale circostanza è

ulteriormente supportata dal fatto che un principio attivo può essere utilizzato “*in combinazione con un altro principio attivo*”. Ragionando a contrario si potrebbe infatti validamente argomentare che la miscela dei due principi attivi lidocaina e prilocaina fosse effettivamente un prodotto nuovo e non approvato precedentemente. In tal caso, la combinazione avrebbe potuto qualificarsi come nuovo prodotto in quanto l’autorizzazione di immissione in commercio era stata concessa solo per i singoli principi. Tuttavia, qualora il termine “*medicinale*” fosse interpretato come se contenesse più di un principio attivo, l’inclusione di “*sali o esteri del principio attivo*” non avrebbe senso, in quanto non vi può essere un sale o un estere per più di un principio.

È interessante notare che per la crema EMLA la FDA aveva rinunciato all’applicabilità nella normativa che richiede studi comparativi del prodotto in combinazione ai singoli principi attivi. Tuttavia tale rinuncia è da attribuire alla difficoltà di ottenere adeguati controlli del

singolo principio, e non al fatto che la FDA abbia ritenuto che la crema EMLA fosse una singola entità chimica. Con una precedente comunicazione la FDA aveva infatti esplicitamente respinto il carattere di singolo principio: “... la crema EMLA contiene i due farmaci precedentemente approvati lidocaina e prilocaina piuttosto che [...] una nuova entità chimica derivante da tali due principi attivi”. La miscela era pertanto considerata “sufficientemente unica” per garantire un’eccezione dalla sperimentazione comparativa, ma non costituiva un principio attivo nuovo secondo l’interpretazione della FDA. Secondo il sistema di classificazione dei farmaci della FDA³⁵, i farmaci di classe I vengono definiti come nuove entità chimiche, per esempio la metà attiva (quella parte del composto responsabile dell’effetto terapeutico) che non è stata mai messa prima in commercio negli Stati Uniti come farmaco individuale o in combinazione. I farmaci di tipo 1 vengono contrapposti ad altri tipi, quali nuovi sali, esteri, o

³⁵ Guida per il Personale FDA no. CDER 4820.3 del 22 gennaio 1992

derivati non covalenti di parti attive (Tipo 2), nuove formulazioni (Tipo 3), nuove combinazioni di farmaci non immessi in commercio insieme precedentemente (Tipo 4), nuovo produttore (Tipo 5), nuove indicazioni terapeutiche (Tipo 6) e farmaci già messi in commercio ma senza una NDA approvata (Tipo 7). L'USPTO ha evidenziato che la sola prova disponibile secondo cui la durata del brevetto era stata compromessa nel corso del periodo della revisione normativa era rappresentata dai dati della *“classe I, farmaci di nuova entità chimica”*. Ciò suggerisce, secondo l'USPTO, che la proroga della durata brevettuale può essere concessa solo per nuove entità chimiche e non per gli altri trovati chimici. Per poter beneficiare di tale proroga, il brevetto deve pertanto rivendicare il principio attivo di un nuovo farmaco, quale singola entità o in combinazione con un altro principio attivo. Il ripristino della durata brevettuale per la crema EMLA è stato dunque respinto.

6.3. ARNOLD PARTNERSHIP V. DUDAS (“VICOPROFEN”).

Un caso simile in cui la proroga della durata brevettuale veniva richiesta per una combinazione di due farmaci precedentemente approvati è stato deciso dalla Corte Federale d'Appello nel 2004³⁶. La Arnold Partnership era titolare del brevetto US 4,587,252 rivendicante una combinazione farmaceutica costituita da idrocodone oppioide semisintetico e da ibuprofene, farmaco antinfiammatorio non steroideo³⁷. La combinazione è stata commercializzata come Vicoprofen, ed è stata la prima combinazione di idrocodone e ibuprofene presente sul mercato. L'USPTO ha respinto la proroga della durata del brevetto US '252 in quanto Vicoprofen non soddisfaceva il requisito previsto dal §156(a)(5)(A) di “*prima autorizzazione all'immissione in commercio*”. L'USPTO ha infatti dedotto che sia l'idrocodone sia l'ibuprofene

³⁶ *Arnold Partnership v. Dudas*, 362 F.3d 1338 (24 March 2004) Rader, J.

³⁷ No commercial break for combination treatment, *Nature Reviews Drug Discovery* (3) p.380 (2004), disponibile all'indirizzo che segue: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd1390>

avessero ricevuto in precedenza l'autorizzazione di immissione in commercio singolarmente o in combinazione con altri principi attivi³⁸. L'idrocodone bitartrato era stato precedentemente commercializzato in combinazione con altri principi attivi, inclusi acetaminofene e aspirina, mentre l'analgesico ibuprofene era stato commercializzato come farmaco singolo. La Arnold quindi intentò una causa avanti al *District Court for the Eastern District of Virginia* ai sensi dell'*Administrative Procedure Act*³⁹ contestando il rifiuto alla proroga della durata brevettuale. Il Tribunale Distrettuale accolse comunque l'interpretazione dell'USPTO e confermò il diniego della proroga del brevetto⁴⁰. La Arnold presentò quindi appello avanti al *Court of Appeals for the Federal Circuit* (CAFC), sostenendo che la normativa vigente in materia esamina un prodotto medicinale nella sua

³⁸ USPTO, Decisione Finale, 20 nov 2000, estratto FDA n. 98E-0792, disponibile all'indirizzo che segue: <http://www.PTO.gov>

³⁹ 5 U.S.C. Comma II, disponibile all'indirizzo che segue: <http://www.archives.gov/federal-register/laws/administrativeprocedure/>

⁴⁰ *Arnold Partnership v. Rogan*, Eastern District Court of Virginia, 246 F. Supp. 2d 460 (2003)

interrezza e non “*componente per componente*”, e pertanto la combinazione di idrocodone e ibuprofene era un principio attivo ai sensi del significato previsto dal §156. Il CAFC tuttavia confermò che la formulazione letterale della norma prevede che il brevetto di un prodotto possa essere suscettibile di proroga “*componente per componente, o principio per principio*”. Ciò è supportato dalla frase finale del comma 156(f): “*inclusi sali ed esteri del principio attivo, come entità singola o in combinazione con un altro principio attivo*”. La norma fa pertanto riferimento ad un prodotto medicinale sulla base di “*componente per componente, non nella sua interezza*”. In particolare, la Corte ha specificato che la congiunzione disgiuntiva era utilizzata per dimostrare che il medicinale poteva essere costituito o da un principio attivo singolo o da un principio attivo in combinazione con un altro principio attivo, collocando “*un medicinale con due principi attivi, A e B, nella medesima categoria di un medicinale con un principio attivo singolo*”. Inoltre, il Paragrafo 1 del Titolo 1 dello *United States Code* prevede alcune linee guida generali

per il significato del *Code*, tra cui “*i termini indicati al singolare includono e vengono applicati a diverse persone, parti o cose*”. Tali linee guida generali includono tuttavia nel medesimo paragrafo la seguente eccezione, “*salvo il contesto non indichi altrimenti*”. In tal caso, la Corte ha ritenuto che il contesto di §156 non consentisse che il termine singolare “*principio attivo*” comprendesse anche il plurale.

Inoltre, sebbene la FDA apparentemente valuti i farmaci in combinazione nella loro interezza per determinare la loro sicurezza ed efficacia, l'*Hatch-Waxman Act* consente la proroga della durata brevettuale solo in relazione al principio attivo del medicinale che riceve l'approvazione della FDA. Il CAFC ha respinto l'opinione secondo cui il ‘prodotto’ dovrebbe fare riferimento al particolare medicinale che la FDA ha approvato, e non a un singolo principio attivo. Tale interpretazione potrebbe essere stata suggerita dal termine ‘prodotto approvato’ di cui al §156(c), anche perché la FDA considera i farmaci in combinazione come *New Drug Application* nel valutare la

loro sicurezza ed efficacia. Tuttavia, a causa del “*linguaggio ambiguo nel rimando del paragrafo*”, il termine ‘prodotto’ come definito dal §156(f) ha un significato differente e non deve necessariamente coincidere con il prodotto come approvato dalla FDA. Secondo la Corte la lettura del §156 non si “*sovrappone perfettamente*” alla pratica e ai regolamenti della FDA, che considera le *fixed dose combination drugs* (FDC) al pari di nuove entità medicinali. Tuttavia, poiché il *Patent Act* e il *Food, Drug, and Cosmetic Act* non manifestano una perfetta sovrapposizione di linee di condotta e protezioni, non è necessario che il §156 fornisca le medesime protezioni per farmaci in composizione come accade invece per i farmaci non in composizione.

Anche il CAFC ha affrontato brevemente la questione se i brevetti di medicinali in combinazione sinergica soddisfano i requisiti per una proroga della durata brevettuale ai sensi del §156. Nello specifico US ‘252 descrive quanto segue:

“La combinazione [di idrocodone e ibuprofene] fornisce un effetto analgesico maggiore di quello ottenuto aumentando il dosaggio di uno o l'altro costituente amministrato da solo. Gli effetti negativi prodotti da tale combinazione vengono considerati minori di quelli prodotti da un dosaggio equi-analgesico di uno dei costituenti”.

Il CAFC tuttavia dichiara “... dubbi che effetti sinergici siano una distinzione inadeguata per le prassi di proroga della durata, in particolare ove il linguaggio legale non distingue affatto tutte le combinazioni sinergiche e quelle non sinergiche”.

Nonostante un effetto sinergico e una riduzione degli effetti collaterali negativi venissero indicati nel brevetto, la Corte ha ritenuto che il fenomeno del sinergismo non fosse un criterio adatto per valutare l'ammissibilità di una proroga della durata brevettuale di un FDC.

6.4. FISONS V. QUIGG – UNA DOMANDA DI PROROGA DEL PERIODO DI VALIDITÀ PER UNA NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA?

La società farmaceutica britannica Fisons plc aveva inoltrato una richiesta di proroga per il prodotto denominato “Opticom 4%”, ossia una soluzione acquosa di sodio cromoglicato per il trattamento di malattie allergiche degli occhi. La sperimentazione clinica e un periodo supplementare di tre anni di revisione da parte della FDA avevano ridotto la durata effettiva del brevetto di otto anni. L’USPTO respinse tuttavia la domanda con la motivazione che il principio attivo aveva già ricevuto l’autorizzazione di immissione in commercio per il trattamento di broncospasmo, ossia per un’altra e diversa malattia. Effettuando un’esaustiva revisione della genesi legislativa del §156, il Tribunale Distrettuale ha ritenuto che il Titolo II dell’*Act* era da interpretare nel senso di *“creare un nuovo incentivo per l’aumento delle spese di ricerca e sviluppo di determinati prodotti che sono soggetti ad un’approvazione*

governativa prima della loro immissione in commercio ⁴¹”. Nello specifico, il ripristino della durata di un brevetto sembrava essere limitato ai soli farmaci c.d. ‘pionieri’. Una relazione dell’Ufficio Congressuale di Accertamento Tecnologico trasmessa al 97° Congresso⁴², fatta propria dal Tribunale, ha fornito la base fattuale per la limitazione dei benefici del ripristino del brevetto alle sole nuove entità chimiche affermando che *“Sebbene importanti innovazioni farmaceutiche possano derivare da nuove applicazioni terapeutiche di sostanze chimiche esistenti ... molte delle conquiste farmaceutiche realizzate sono derivate da ricerche di NCE (nuove entità chimiche) e lo sviluppo di NCE ha in generale richiesto investimenti maggiori di tempo e denaro rispetto alle altre tipologie di innovazione e ha comportato rischi maggiori. La House Committee on Energy and Commerce ha illustrato che il progetto di legge “richiede che le proroghe si basino sulla prima approvazione del prodotto in quanto la sola prova disponibile per il Congresso che indichi che la durata del brevetto si sia deteriorata è rappresentata*

⁴¹ H.R.Rep. No. 98-857

⁴² H.R.Rep. No. 97-696

dalla cosiddetta I classe, farmaci di nuove entità chimiche”⁴³. Il Tribunale Distrettuale ha dunque puntualizzato che l'intento del Congresso era quello di ripristinare la durata brevettuale solo per le NCE, che trova riflessi diretti nella definizione restrittiva di ‘prodotto’ di cui al §156(f). Tuttavia, il Tribunale ha rilevato che la proposta legislativa che ha portato alla formulazione del §156 è stata oggetto di critiche per il fatto di non estendere il ripristino del brevetto a più tipi di prodotti brevettati, in particolare brevetti che coprono nuovi dosaggi e indicazioni terapeutiche. L'industria farmaceutica, in particolare, ha criticato il fatto che il disegno di legge “*non viene applicato a nuovi impieghi per i farmaci, nuove forme di dosaggio o formulazioni innovative, le quali richiedono tutte nuove domande complete di farmaco. Tali innovazioni sono frequentemente importanti e contribuiscono molto alla salute pubblica come i principi attivi coperti ai sensi della disposizione*”. Inoltre, la normativa “*limiterebbe indebitamente le tipologie di farmaci e brevetti che beneficerebbero di*

⁴³ H.R.Rep. No. 98-857

un ripristino della durata brevettuale [...]: prodotti con brevetti multipli [e] migliorie significative per brevetti esistenti” non verrebbero coperti. “Tale risultato viene raggiunto attraverso restrizioni dettagliate e complicate sulle tipologie di brevetti che possono ottenere un ripristino”. Circa il fatto che le nuove indicazioni terapeutiche non sarebbero tutelate dall’*Act*, degno di nota è il caso del Blocadren. La Merck aveva ottenuto un brevetto nel 1972 per il composto Blocadren, e sebbene questo venne approvato e utilizzato ampiamente in Europa, ricevette l’autorizzazione all’immissione in commercio negli Stati Uniti nel 1981, con una durata brevettuale residua di appena otto anni. Nello specifico, la Merck aveva scoperto che il composto riduceva la pressione intraoculare dell’occhio e, se utilizzato in forma di collirio, poteva avere una buona efficacia per il trattamento del glaucoma. Il Blocadren era stato commercializzato come collirio con il nome commerciale di Timoptic ed era considerato un farmaco innovativo, che in molti casi eliminava la necessità di un

intervento chirurgico. Tuttavia poiché il principio attivo del Timoptic era rivendicato nel brevetto precedentemente rilasciato per il Blocadren, esso non aveva i requisiti per un ripristino della durata brevettuale. D'altra parte, il Blocadren non era stato approvato sino al 1981 mentre il Timoptic ricevette l'autorizzazione nel 1978. Pertanto la normativa impedisce di ottenere il ripristino di Blocadren in quanto il Timoptic era stato approvato per primo. Nella causa *Fisons v. Quigg*, il Tribunale Distrettuale ha puntualizzato che l'esempio del farmaco Blocadren era “*straordinariamente simile*” alla situazione lamentata dalla parte attrice. Tuttavia, dedusse che “*mettendo in atto e non modificando il Paragrafo 156 a tale riguardo, il Congresso implicitamente, ma chiaramente, respingeva le istanze dell'industria chimica per ridotte condizioni di ammissibilità*”. Il Tribunale ha ritenuto inoltre particolarmente degno di nota la circostanza che il Congresso abbia respinto le critiche del presidente dell'USPTO, il quale affermava che la normativa vigente

in materia non premia gli investitori che sviluppano nuovi impieghi per i propri prodotti già brevettati. Diversi membri del Congresso hanno tuttavia avanzato critiche affermando che le norme “*discriminerebbero le società che apportano innovazioni in settori quali nuove forme di dosaggio, nuovi sistemi di consegna, e formulazioni creative ... Ad esempio, una forma di dosaggio innovativo per attenuare gli effetti collaterali non sarebbe protetta. Le innovazioni di prodotti medicinali dovrebbero ricevere la medesima protezione prevista per le nuove identità chimiche.*”⁴⁴ Le disposizioni del ripristino brevettuale sarebbero “*così restrittive che il loro effetto potrebbe essere ampiamente illusorio...in quanto la legge è ben lontana dal fornire incentivi per l’innovazione che pretende di raggiungere. Non è naturalmente necessario che ogni brevetto abbia i requisiti per ottenere una proroga perché esistano ragionevoli incentivi all’innovazione. La legge dovrebbe piuttosto prevedere il ripristino della durata brevettuale per tutte le innovazioni rilevanti, sia nella scoperta di nuove entità chimiche, nuove forme di dosaggio, nuovi*

⁴⁴ H.R.Rep. No. 98-857

*impieghi o specie di sostanze precedentemente coperte da brevetti di ampio genere.*⁴⁵” Nonostante le sopra citate critiche, la Camera ha respinto qualsiasi proposta di modifica avanzata. Il promotore della riforma legislativa, il Deputato William J. Hughes, ha dichiarato:

“La prassi attuale prevede che il deposito di un brevetto implichi generalmente una di tre differenti tipologie di brevetto: un brevetto relativo a un prodotto di maggior valore, un brevetto per una particolare tipologia di utilizzo e/o un brevetto per il procedimento tramite il quale venga eseguito qualcosa ... Ciò che accade di norma è che una persona riceve un brevetto relativo a un prodotto e un brevetto relativo ad un impiego particolare di tale prodotto. In un tempo successivo, viene scoperto un nuovo impiego e si ottiene un nuovo brevetto. Ai sensi della normativa vigente non è possibile ricevere una proroga per il nuovo impiego scoperto ma solo per il primo brevetto emesso. Tale pratica disincentiva la ricerca e l'innovazione.”

La modifica, sebbene supportata dal Ministero del

⁴⁵ Disponibile in <http://www.archives.gov>

Commercio, dall'Ufficio Brevetti e Marchi, dall'*American Intellectual Property Law Association*, e da diverse associazioni forensi, è stata respinta. La relazione della Commissione ha illustrato che la modifica è stata bocciata in quanto “*solo il prodotto brevettato che subisce un sostanziale ritardo normativo è il primo brevetto del prodotto ... Pertanto, ... i brevetti successivi relativi a prodotti medicinali approvati non hanno spesso la medesima rilevanza o portata innovativa come accade per il brevetto iniziale.*” La Commissione ha concluso che “*per motivi di politica pubblica e politica sanitaria ... dovrebbe ricevere la proroga solo il primo brevetto di un prodotto di tipo medicinale.*” L'iter legislativo indica chiaramente che il Congresso ha inteso che il ripristino della durata brevettuale fosse limitato alle sole NCE. Il tribunale Distrettuale ha pertanto respinto la tesi della Fisons e ha respinto il ripristino della durata brevettuale per una nuova indicazione terapeutica.

6.5. DOMANDA DI PROROGA DEL PERIODO DI VALIDITÀ PER UN FDC SINERGICO: IL CASO “SYMBICORT”.

Il caso più recente relativo ad una domanda di concessione di un periodo di proroga per un FDC risale al 2008 e riguarda il prodotto medicinale in combinazione della AstraZeneca, il Symbicort. Il brevetto US 5,674,860, depositato nel 1991, rivendicava un medicinale in combinazione per il trattamento di malattie croniche dell'apparato respiratorio commercializzato in tutto il mondo con il nome commerciale di Symbicort. Sebbene i principi attivi formoterolo fumarato diidrato, un broncodilatatore beta-2 antagonista a lunga durata d'azione, e il budesonide, un corticosteroide antiinfiammatorio, siano stati approvati precedentemente come agenti distinti, il Symbicort è stato il primo FDC di due principi attivi presente sul mercato. L'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della FDA è stata concessa solo nel 2006, il che ha comportato un lungo

periodo di sviluppo di circa quindici anni. L'USPTO ha respinto la richiesta di proroga, sebbene il prodotto in combinazione Symbicort fosse nuovo sul mercato, sulla base del precedente, sopra esaminato, *Arnold v. Dudas* affermando che il primo requisito alla distribuzione commerciale non era stato soddisfatto. La AstraZeneca ha tuttavia argomentato che la combinazione dei due principi attivi aveva un effetto sinergico inatteso. Nella richiesta di proroga del brevetto, è stata presentata evidenza di un'azione più che additiva della combinazione formoterolo fumarato diidrato dai due studi di riferimento sub nn. 716 e 717 che hanno costituito la base dell'approvazione da parte della FDA⁴⁶. In tali studi, il picco di flusso espiratorio (PEF), un parametro per la funzione polmonare, è stato misurato per pazienti asmatici con sintomi da leggeri a moderati in un gruppo (studio 716), e con sintomi da moderati a gravi in un altro gruppo

⁴⁶ Domanda di proroga di durata brevettuale ai sensi di 35 U.S.C. § 156, Brevetto U.S. n. 5,674,860, 19 settembre 2006, AstraZeneca AB, disponibile all'indirizzo che segue: <http://portal.PTO.gov/external/portal/pair>

(studio 717), come indicato alla Figura 1, pagina 4, della domanda PTE di AstraZeneca.

AstraZeneca ha argomentato che entrambi gli studi hanno dimostrato che il PEF è maggiore rispetto alla somma delle sostanze monoattive prese singolarmente. In particolare, i dati dimostravano che i valori combinati di PEF per budesonide e formoterolo erano notevolmente inferiori (circa 30%) rispetto alla combinazione budesonide-formoterolo. Tali effetti sono stati inoltre ulteriormente supportati da una Dichiarazione Giurata depositata da uno dei co-inventori per dimostrare l'attività inventiva nel corso del procedimento di brevettazione. AstraZeneca ha dichiarato che la combinazione di formoterolo e budesonide non ha mostrato il solito sviluppo di tolleranza entro le prime settimane di trattamento e quindi, una diminuzione dell'iniziale effetto benefico nei pazienti. Symbicort dovrebbe pertanto essere trattato come un principio attivo singolo ai fini della proroga della durata brevettuale ai sensi del §156.

È interessante notare che AstraZeneca ha inoltre dichiarato che il Manuale di Procedura d'Esame dei Brevetti (MPEP), che descrive l'applicazione delle leggi e dei regolamenti nella procedura d'esame brevettuale, include la dichiarazione del Paragrafo 2751 secondo la quale *“un prodotto approvato con due principi attivi, che non vengano indicati avere un effetto sinergico o un'interazione farmacologica, non verranno considerati avere un singolo principio attivo costituito dai due principi attivi.”*⁴⁷ L'implicazione negativa di tale dichiarazione sarebbe costituita dal fatto che due principi attivi che indichino sinergismo potrebbero essere ritenuti un principio attivo singolo. L'USPTO ha tuttavia respinto tale argomentazione affermando che *“La dichiarazione contenuta nel MPEP non prevede che l'Ufficio Brevetti e Marchi tratti un presunto prodotto medicinale in combinazione sinergica con due principi attivi come un singolo principio attivo costituito dai due principi attivi ai fini della proroga della durata brevettuale. Piuttosto, l'MPEP § 2751*

⁴⁷ MPEP 2751, disponibile all'indirizzo che segue: http://www.PTO.gov/web/offices/pac/mpep/documents/2700_2751.htm#sect2751

illustra semplicemente che un prodotto con due principi attivi, senza sinergia, non verrà trattato come un singolo principio attivo". Una dimostrazione di sinergia non implica pertanto che la combinazione di principi attivi venga considerata quale singolo principio attivo al fine di ottenere la proroga. L'USPTO ha pertanto respinto la richiesta di proroga per il Symbicort⁴⁸.

⁴⁸ E' interessante notare, quale ragione alternativa per il rifiuto della domanda di PTE, che l'Ufficio Brevetti e Marchi ha sostenuto che AstraZeneca avesse ritardato di un giorno il periodo di sessanta giorni richiesto per il deposito della richiesta di ripristino della durata brevettuale e che tale circostanza non ha reso ammissibile la richiesta.

**7. DISPOSIZIONI LEGISLATIVE E
GIURISPRUDENZA NELL'UNIONE EUROPEA**
**7.1. DEFINIZIONE DI 'PRODOTTO' AI SENSI
DEL REGOLAMENTO n. 469/2009.**

Nell'ambito dell'Unione Europea, il Regolamento n. 469/2009 ha coordinato i due campi distinti del diritto brevettuale e del diritto relativo all'approvazione normativa del farmaco. Pertanto, un SPC concede al suo titolare i medesimi diritti che vengono concessi da un brevetto, con l'importante limitazione che la protezione venga concessa solo rispetto al 'prodotto' per cui sia stata ottenuta l'autorizzazione di immissione in commercio⁴⁹ di un prodotto medicinale. Si tratta di uno dei fondamenti del Regolamento ed è previsto dall'Articolo 2:

“Ogni prodotto protetto da un brevetto nel territorio di uno Stato membro e soggetto, in quanto medicinale, prima dell'immissione in commercio ad una procedura di autorizzazione amministrativa ...

⁴⁹ Ai sensi della Direttiva 2001/83/CE relativa a medicinali per uso umano, del 6 novembre 2001 e del Regolamento 726/2004/EC che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinari e che istituisce altresì l'agenzia europea per i medicinali, del 31 marzo 2004

può formare oggetto di un certificato alle condizioni e secondo le modalità previste nel presente Regolamento”

L'Articolo 3 del Regolamento prevede inoltre le condizioni che devono essere soddisfatte per ottenere un SPC:

“Il certificato viene rilasciato se, nello Stato membro nel quale è presentata la domanda ..., e alla data di tale domanda:

- (a) il prodotto è protetto da un brevetto di base in vigore;*
- (b) per il prodotto in quanto medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in vigore di immissione in commercio a norma - secondo il caso - della direttiva 65/65/CEE o della direttiva 81/851/CEE⁵⁰;*
- (c) il prodotto non è già stato oggetto di un certificato;*
- (d) l'autorizzazione di cui alla lettera (b) è la prima autorizzazione di immissione in commercio del prodotto in quanto medicinale”.*

In particolare, la definizione del termine ‘prodotto’ è di fondamentale importanza per determinare l'ammissibilità

⁵⁰ Direttiva 81/851/CEE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati Membri relative ai medicinali veterinari, 28 settembre 1981.

di un SPC, ed è stato esaminato da Katzka (2008)⁵¹. I termini ‘medicinali’ e ‘prodotto’ vengono definiti all’Articolo 1 del Regolamento:

“(a) ‘medicinale’, ogni sostanza o composizione presentate come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane o animali, nonché ogni sostanza o composizione da somministrare all'uomo o all'animale allo scopo di stabilire una diagnosi medica o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale;

(b) ‘prodotto’, il principio attivo o la composizione di principi attivi di un medicinale [sottolineatura aggiunta]”.

Pertanto, un ‘prodotto’ viene definito ‘principio attivo’ o ‘combinazione di principi attivi’ di un ‘medicinale’. L’esplicita menzione che il termine ‘prodotto’ non si limiti a designare un singolo principio attivo, ma si estenda a una combinazione di principi attivi è di fondamentale importanza per determinare se un prodotto possiede i

⁵¹ C. Katza, Interpretazione del termine ‘prodotto’ nei Regolamenti del Consiglio dell’UE nn. 1768/92 e 1610/96 relativi ai Certificati di Protezione Complementare, *Journal of Intellectual Property Law & Practice*, 5 agosto 2008

requisiti per ottenere un SPC. L'Articolo 3(d) prevede che l'autorizzazione di immissione in commercio deve essere la prima autorizzazione di un prodotto. Qualora il termine 'prodotto' venga applicato alla combinazione di principi attivi, tale combinazione deve naturalmente essere considerata un prodotto a sè stante. Quindi, qualora si dovesse determinare la prima autorizzazione di immissione in commercio, una combinazione di principi attivi approvata successiva costituisce un prodotto diverso rispetto ai principi attivi singoli approvati precedentemente. Contrariamente alla prassi americana, il SPC può quindi essere ottenuto per una combinazione di principi attivi noti che abbiano già ricevuto precedentemente un'autorizzazione di immissione in commercio su base individuale. Ad esempio, il Symbicort della AstraZenca, a cui è stata negata una PTE come sopra esaminato, ha ricevuto un SPC nel Regno Unito con una durata massima sino al 2015⁵².

⁵² Ufficio Brevetti Britannico, SPC/GB02/033. Nel 2007 tuttavia il Brevetto europeo n. EP0613371 che è servito da base per l'SPC è stato revocato dall'Ufficio Brevetti

7.2. DEFINIZIONE DI ‘PRINCIPIO ATTIVO’.

Una questione di primaria importanza che deriva dall’Articolo 1(b) è cosa esattamente viene escluso dalla definizione del termine ‘principio attivo’, poiché tale termine non viene definito nel Regolamento. Tuttavia, secondo il Regolamento sui Medicinali Orfani n. 847/2000, per ‘principio attivo’ si intende una sostanza, ad esempio un composto chimico, che espleta attività fisiologiche o farmacologiche sulle quali è basato l’effetto terapeutico⁵³. Tale concetto deve essere distinto da quello di ‘eccipiente’, che viene definito come una sostanza ausiliare che generalmente è terapeuticamente inerte ed è necessaria per la produzione, amministrazione o conservazione del principio attivo. La sua funzione è quella di fungere da vettore o veicolo del principio attivo, apportando quindi il proprio contributo a determinate

Europeo.

⁵³ Articolo 3(3)(a): “... (a) per ‘principio attivo si intende una sostanza che espleta attività fisiologiche o farmacologiche, del regolamento 847/2000/CE che stabilisce le disposizioni di applicazione dei criteri previsti per l’assegnazione della qualifica di medicinale orfano, 27 aprile 2000.

proprietà del prodotto, quali la sua stabilità, forma galenica o accettabilità per il paziente⁵⁴. Nel 1996, l'Ufficio Brevetti Britannico ha respinto una domanda di SPC per una nuova formulazione aerosol a polvere secca, una combinazione del principio attivo Serevent e 1,1,1,2-tetrafluoroetano, nonostante il farmaco fosse stato distribuito prima come sospensione in un erogatore aerosol. Inoltre, nel 1999, la questione relativa alla possibilità di ottenere una proroga della durata brevettuale di nuove formulazioni era stata affrontata nel caso Claritromicina davanti al Tribunale Federale Tedesco dei Brevetti. La decisione riguardava una domanda per l'antibiotico Claritromicina e sorbato di potassio. Un'autorizzazione di immissione in commercio era stata concessa per la combinazione nel 1991, mentre nel 1994 era stato rilasciato un certificato per il solo principio attivo claritromicina. Il Tribunale ritenne che il sorbato di potassio fosse un conservante e non un principio attivo.

⁵⁴ Definita nell'elenco di riferimento della Farmacopea Europea, disponibile all'indirizzo che segue: <http://www.edqm.eu>, cit.

Poiché il principio attivo claritromicina era stato commercializzato prima e il sorbato di potassio era un eccipiente, la domanda non avrebbe violato il requisito secondo cui solo un certificato può essere concesso per prodotto come previsto dall'Articolo 3(c). Una nuova formulazione, vale a dire una combinazione di un principio attivo e un nuovo eccipiente non soddisfa pertanto i requisiti per ottenere un SPC. Analogamente, la Corte d'Appello di Parigi ha respinto l'ammissibilità di un SPC per una nuova combinazione di beta bloccante timiliolo e di gomma di gellano per il trattamento del glaucoma⁵⁵. Il Tribunale ha rilevato che la gomma di gellano rappresentava semplicemente un eccipiente e che vi era una violazione dell'Articolo 3(d) in quanto la sostanza attiva timilolo aveva già ricevuto una prima autorizzazione di immissione in commercio nel 1978. È interessante notare che un certificato per la medesima combinazione era stato concesso in diversi paesi europei,

⁵⁵ Merck & Co v. INPI, Courd'Appel de Paris, 4èmeChambre, 6 novembre 2002

tra cui Belgio, Finlandia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Norvegia e Svezia, mentre era stato respinto nel Regno Unito.

7.3. LA SENTENZA GLIADEL DELLA CORTE DI GIUSTIZIA EUROPEA.

Nel 2006, la Corte di Giustizia Europea ha affrontato nuovamente la questione in merito a ciò che costituisce un principio attivo ai sensi dell'Articolo 1(b)⁵⁶. Il *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) aveva sviluppato e ottenuto un brevetto per l'eccipiente polimero biodegradabile polifeprosan che consentiva un rilascio lento e costante di sostanza attiva biologicamente. Il polifeprosan era commercializzato in combinazione con il farmaco chemioterapeutico già noto, carmustina, con la denominazione commerciale Gliadel per il trattamento di tumori cerebrali ricorrenti. La carmustina è un agente alchilante altamente tossico ed era già stato utilizzato da tempo nella terapia tumorale intravenosa per tumori

⁵⁶ Massachusetts Institute of Technology, ECJ, C-431/04, 4 maggio 2006.

cerebrali. Tuttavia, il trattamento con carmustina non era in grado di aumentare significativamente la sopravvivenza di malati di cancro e poteva altresì portare al sopraggiungere di importanti effetti collaterali. Gliadel, la combinazione di carmustina e wafer biodegradabile polifeprosan consentiva l'impianto diretto nel punto tumorale durante l'intervento chirurgico a pazienti affetti da tumore al cervello. Fu così possibile massimizzare l'efficacia per mezzo di una continua e localizzata erogazione di carmustina proporzionale al tasso di degradazione del polimero, e riducendo al minimo l'esposizione al farmaco sistemico. Lo studio di riferimento che era stato utilizzato come base per l'approvazione dell'FDA ha indicato che il Gliadel aveva aumentato in maniera significativa la sopravvivenza di pazienti con glioblastoma multiforme ricorrente a intervalli di sei mesi per il 56% (rispetto al 36% dei pazienti trattati con placebo). Il Gliadel era protetto dal brevetto europeo EP 0260415 che alla rivendicazione 8

recitava “*composizione costituita da una matrice ad alto peso molecolare ... e da una sostanza biologicamente attiva*”. Il brevetto fu depositato dal MIT in data 29 luglio 1987, e la prima autorizzazione di immissione in commercio del Gliadel fu concessa in Germania il 3 agosto 1999. Il MIT presentò domanda per il rilascio del certificato presso l’Ufficio Brevetti Tedesco che venne respinta in quanto la carmustina aveva già ricevuto un’autorizzazione di immissione in commercio e in quanto il polifeprosan non costituiva un ‘principio attivo’ ai sensi della definizione del termine ‘prodotto’ riportata all’Articolo 1(b). L’Ufficio Brevetti Tedesco sentenziò inoltre che un certificato non poteva essere concesso solo per la carmustina in quanto questa aveva ricevuto l’autorizzazione di immissione in commercio molti anni prima⁵⁷. Dopo l’appello al Tribunale Federale dei Brevetti, il MIT presentò un ricorso presso la Corte Suprema Federale⁵⁸, che rilevò che

⁵⁷ La prima autorizzazione di immissione in commercio della carmustina fu concessa il 6 marzo 1972 negli Stati Uniti

⁵⁸ BGH, X ZB 5/03, 29 giugno 2004, disponibile all’indirizzo che segue: <http://www.bundesgerichtshof.de>

il testo dell'Articolo 1(b) non implicava necessariamente che ciascuno dei principi attivi dovesse avere un'attività farmacologica propria. In particolare, la definizione data all'Articolo 1(b) non menziona una combinazione di principi attivi (individuali), ma parla bensì di un "*Wirkstoffzusammensetzung eines Arzneimittels*".

Secondo la Corte, quest'ultima terminologia dovrebbe includere un particolare componente di un medicinale che arrivi al suo effetto terapeutico solo attraverso la sua interazione con altri componenti, ma non individualmente. In tal caso, tale componente particolare non costituirebbe semplicemente un eccipiente, di cui si dovrebbe avere conoscenza per la corretta somministrazione di un farmaco, ma che si deve conoscere al fine di ottenere l'effetto terapeutico specifico del principio attivo. Tale interpretazione sarebbe supportata dalla relazione esplicativa della Commissione delle Comunità Europee sulla Proposta di Regolamento, in cui si specifica che qualsiasi ricerca effettuata in campo

farmaceutico che possa essere brevettata deve essere incoraggiata, sia che si tratti di un prodotto nuovo, di un nuovo processo di ottenimento di un prodotto, nuovo o già noto, di una nuova applicazione di un prodotto, o di una nuova composizione contenente un prodotto nuovo o già noto. E' pertanto possibile avanzare l'ipotesi che la combinazione di un nuovo eccipiente con una sostanza attiva nota soddisfi i requisiti per ottenere un SPC, qualora da tale combinazione derivi un nuovo prodotto medicinale in cui gli effetti terapeutici del principio attivo siano definiti e controllati dalla sostanza addizionale. È importante sottolineare che tale interpretazione era già stata adottata da alcuni stati membri della Comunità, poiché Francia e Regno Unito avevano concesso un certificato per il prodotto Gliadel⁵⁹. Il Tribunale deferì due questioni alla Corte di Giustizia Europea per un'ordinanza preliminare relativa al significato dei termini 'principio

⁵⁹ La Gliadel ha ricevuto un SPC in Francia (concesso il 7 luglio 2000) e nel Regno Unito (concesso come SPC/GB01/013 il 16 gennaio 2003 con un periodo massimo con scadenza 28 luglio 2012)

attivo' e 'combinazione di principi attivi', e ciò che poteva rientrare nel loro ambito di definizione:

“1. Se il concetto di “composizione di principi attivi di un medicinale” ai sensi dell’art. 1, lett. b), del regolamento [n. 1768/92] presupponga che gli ingredienti dai quali è costituita tale composizione siano, ciascuno di per sé considerato, principi attivi con effetti medicinali”.

2. Se una “composizione di principi attivi di un medicinale” si abbia anche nel caso di composizione costituita da due ingredienti, dei quali l’uno è una nota sostanza attiva dotata di effetti medicinali per una determinata indicazione terapeutica e l’altro rende possibile una forma farmaceutica del medicinale che comporta una mutata efficacia di tale medicinale per la suddetta indicazione terapeutica (impianto in vivo con rilascio controllato del principio attivo al fine di evitare effetti tossici)”.

La prima domanda è direttamente relativa alla definizione di ‘principio attivo’ e chiede se questo possa includere un componente che non abbia un effetto terapeutico proprio.

La seconda domanda riguarda nello specifico la situazione

in cui un componente venga aggiunto ad un principio attivo che accresca specificatamente l'efficacia dell'ultimo.

7.3.1. LE CONCLUSIONI DELL'AVVOCATO GENERALE.

Nel caso in questione, l'Avvocato Generale Léger ha sostenuto⁶⁰ che *“se in linea di principio il dettato dell'art. 1, lett. b), del regolamento n. 1768/92 indica una composizione costituita da due o più principi attivi, non ritengo che un'interpretazione puramente letterale di tale disposizione escluda che si possa qualificare come «prodotto», ai sensi del detto regolamento, una composizione comprendente un principio attivo ed un eccipiente, nell'ipotesi particolare in cui quest'ultimo è indispensabile all'efficacia medicinale del principio attivo”*.

L'Avvocato Generale ha ritenuto pertanto che la combinazione di un principio attivo e un eccipiente rientri nel significato letterale della definizione di 'prodotto' data dall'Articolo 1(b). Questa interpretazione non dovrebbe essere contraria alle alle altre traduzioni del Regolamento,

⁶⁰ Opinione dell'avvocato Generale Léger, Massachusetts Institute of Technology, ECJ, C-431/04, 24 novembre 2005.

poiché le versioni francese (‘composition de principes actifs d’un médicament’) tedesca (‘Wirkstoffzusammensetzung eines Arzneimittels’), spagnola (‘composición de principios activos de un medicamento’), italiana (‘composizione di principi attivi di un medicinale’) e olandese («samenstelling van werkzame stoffen van een geneesmiddel») sono simili alla versione inglese. Il Regolamento ha stabilito inoltre un sistema di protezione “supplementare” a quello concesso dal brevetto di base. Esso associa il SPC al brevetto di base e ciò è particolarmente evidente nell’Articolo 5 del Regolamento che specifica che un certificato conferisce non solo gli stessi diritti che vengono attribuiti dal brevetto di base, ma è altresì soggetto alle stesse limitazioni e agli stessi obblighi. L’Avvocato Generale ha rilevato che un’interpretazione restrittiva della clausola non sarebbe coerente con la ‘ratio’ del Regolamento:

“A mio avviso, non basta incentivare la ricerca e lo sviluppo di nuovi principi attivi per garantire un costante miglioramento dei

trattamenti sanitari. Come il MIT e la Commissione (27), ritengo che sia necessario promuovere la ricerca di nuove applicazioni di principi attivi esistenti tramite lo sviluppo di sostanze ausiliarie che rendano possibile il loro impiego o il potenziamento delle loro proprietà farmacologiche per una determinata indicazione terapeutica ... ciò consentirebbe non solo di ipotizzare nuove forme di somministrazione più adeguate alle specifiche esigenze del paziente (28) e di ottenere una potenziata efficacia delle associazioni medicinali, ma altresì di garantire una maggiore sicurezza d'impiego grazie alla riduzione degli effetti indesiderati (29) . In assenza di simili ricerche, ritengo che molti pazienti si dovrebbero accontentare di un trattamento che non sarebbe ottimale.”

Il MIT ha inoltre puntualizzato che le chemioterapie disponibili per il trattamento del tumore cerebrale erano inefficaci in quanto i farmaci somministrati per via intravenosa non erano in grado di passare la barriera sangue-cervello. Ingenti sforzi sono stati pertanto dedicati allo sviluppo di nuove tecniche di somministrazione, incluse le matrici biodegradabili come il polifeprosan.

Nonostante non avesse alcuna proprietà terapeutica in sé, il polifeprosan ha aumentato l'efficacia della carmustina e ne ha diminuito notevolmente la tossicità attraverso la propria progressiva dissoluzione. L'Avvocato Generale ha pertanto ritenuto che la combinazione di carmustina e polifeprosan “... attribuisca al principio attivo proprietà totalmente nuove in termini di efficacia e di sicurezza d'impiego” e inoltre che “la circostanza che l'eccipiente sia indispensabile a garantire l'efficacia terapeutica del principio attivo ... deve costituire la discriminante che consente di stabilire se l'associazione di tali due sostanze ricada nella nozione di ‘composizione di principi attivi.’” Per tale ragione, alle domande del giudice del rinvio dovranno essere date risposte affermative, e la combinazione di carmustina e polifeprosan dovranno avere i requisiti per ottenere la concessione di un SPC.

7.3.2. LA SENTENZA DEFINITIVA.

Nella propria sentenza definitiva, la Corte è giunta tuttavia ad una conclusione differente⁶¹. Ha ritenuto che nell'espressione 'principio attivo', considerata nella sua accezione comune in farmacologia, non rientrano le sostanze incluse nella composizione di un medicinale che non esercitano un'azione propria sull'organismo umano o animale. La Corte ha sottolineato che il punto 11 della Relazione Esplicativa sulla proposta di Regolamento del Consiglio è limitata ai nuovi medicinali. Non si tratta di rilasciare un certificato per ogni specialità medicinale brevettata che abbia ottenuto l'autorizzazione a essere immessa in commercio. Può essere, infatti, rilasciato un solo certificato per prodotto, intendendo quest'ultimo nel senso stretto di sostanza attiva; eventuali modifiche di minore importanza apportate al medicinale, come un nuovo dosaggio, l'utilizzo di un sale o di un estere diversi, una forma farmaceutica diversa, non renderebbero

⁶¹ Massachusetts Institute of Technology, ECJ, C-431/04, 24 novembre 2005

necessario un certificato.

Risulterebbe pertanto evidente dalla Relazione che la forma farmaceutica del medicinale a cui un eccipiente può contribuire non rientrerebbe nella definizione di ‘prodotto’. Secondo la Corte il termine ‘prodotto’ deve essere inteso con una ‘sostanza attiva’ o un ‘principio attivo’ in senso stretto. Occorrerebbe inoltre fare riferimento al Regolamento 1610/93 sull’istituzione di un certificato protettivo complementare per i prodotti fitosanitari⁶², sopra esaminato, in cui alla premessa 4 dell’introduzione viene dichiarato che l’innovazione nel settore fitosanitario richiede un livello di protezione equivalente a quello concesso ai medicinali in forza del Regolamento del Consiglio. Ai sensi dell’Articolo 1(8) del regolamento n. 1610/96, il ‘prodotto’ viene definito come la sostanza attiva o la combinazione di sostanze attive di un prodotto fitosanitario. Una sostanza attiva, ai sensi dell’Articolo 1(3), viene definita come una sostanza avente

⁶² Regolamento (CE) n. 1610/96 del Parlamento europeo e del Consiglio sull’istituzione di un certificato protettivo complementare per i prodotti fitosanitari, 23 luglio 1996.

un'azione generale o specifica sugli organismi nocivi o sui vegetali. A tale riguardo, il punto 68 della Relazione Esplicativa sulla proposta di Regolamento del Consiglio relativa all'istituzione di un SPC per prodotti fitosanitari⁶³ implica deliberatamente una definizione più precisa di 'prodotto':

“- non sarebbe accettabile, tenuto conto dell'equilibrio necessario fra gli interessi in gioco, che la durata totale della protezione attribuita dal CPC e dal brevetto per uno stesso prodotto sia oltrepassata;

- ciò avverrebbe se lo stesso prodotto potesse essere oggetto di più CPC successivi;

- questo implica una definizione rigorosa del prodotto;

- nella misura in cui la sostanza attiva stessa avrà già beneficiato di un CPC, essa non potrà, qualunque siano i cambiamenti intervenuti in relazione ad altri elementi del prodotto fitosanitario (impiego di sale differenti, eccipienti differenti, presentazione differente, ecc.), dare luogo ad un nuovo CPC;

⁶³ Proposta di Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio Regolamento (CE) sull'istituzione di un certificato protettivo complementare per i prodotti fitosanitari, 9 dicembre 1994, COM(94) 579 definitivo, cit. in FN110 punto 23

- riassumendo, va rilevato che, mentre una stessa sostanza può formare oggetto, in uno stesso Stato membro, di più brevetti e di più AIC, il CPC sarà rilasciato per tale sostanza soltanto sulla base di un solo brevetto e in occasione di una sola AIC, ossia la prima nel tempo per lo Stato membro considerato”.

Lo stesso Articolo 3(2) del Regolamento 1610/96 prevede inoltre che il titolare di più brevetti riguardanti lo stesso prodotto non può ottenere più certificati per tale prodotto, a sostegno di una precisa interpretazione della sua definizione. Come indicato alla premessa 17 dell'introduzione, le norme dettagliate dell'Articolo 3(2), in particolare, sono altresì valide per l'interpretazione dell'Articolo 3 del Regolamento. La combinazione di una sostanza con una sostanza che non abbia effetti terapeutici propri non può pertanto dar luogo a una 'combinazione di principi attivi' ai sensi dell'Articolo 1(b) del Regolamento. Il carattere necessario a garantire l'efficacia terapeutica del principio attivo di una sostanza che non esercita alcun effetto terapeutico proprio non può essere considerato un

criterio con un contenuto sufficientemente determinato e potrebbe introdurre un elemento d'incertezza giuridica nell'applicazione del Regolamento n. 1768/92, contrastante con l'obiettivo di una soluzione uniforme a livello comunitario e prevenire in tal modo un'evoluzione eterogenea delle legislazioni nazionali.

7.4. DOPO LA SENTENZA GLIADEL.

7.4.1. NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA – YISSUM UNIVERSITY.

A seguito della sentenza *Gliadel*, la Corte di Giustizia Europea ha emesso un'importante ordinanza relativa a nuove indicazioni terapeutiche⁶⁴. La Yissum University deteneva un brevetto di base per un secondo uso terapeutico di una composizione farmaceutica contenente calcitriolo per applicazione dermatologica. La Corte di Giustizia Europea ha ritenuto che: “[*Il Regolamento del CPC*] dev'essere interpretato nel senso che, nel caso in cui il brevetto di base tuteli un secondo uso terapeutico di un principio attivo, tale

⁶⁴ Yissum R&D Company of the Hebrew University of Jerusalem v. Comptroller-General of Patents, ECJ, C- 202/05, 17 aprile 2007

uso non costituisce parte integrante della definizione del prodotto.”

La Corte si è attenuta alla precedente sentenza *Pharmacia Italia*⁶⁵, in cui si ritenne che *“il criterio decisivo per il rilascio del certificato non è la destinazione del medicinale e ... la protezione conferita dal certificato ha ad oggetto ogni utilizzazione del prodotto in quanto medicinale, senza che si debba distinguere l'utilizzazione del prodotto in quanto medicinale ad uso umano da quella veterinaria.”* La Corte aveva quindi respinto la domanda di SPC di *Pharmacia Italia* per il principio attivo cabergolina come medicinale ad uso umano, in quanto la stessa sostanza attiva aveva ricevuto in precedenza un'approvazione per uso veterinario. Per tale ragione, il SPC non si estende a nuove indicazioni terapeutiche, un altro campo in cui le innovazioni incrementali giocano un ruolo chiave.

⁶⁵ *Pharmacia Italia*, ECJ, C-31/03, paragrafo 20, 19. ottobre 2004

7.4.2. COMBINAZIONE DI SOMATOTROPIN E ISTIDINA – NOVO NORDISK

Nel 2008, la Corte d'Appello francese di Parigi applica la sentenza *Gladel* della Corte di Giustizia Europea a una richiesta di SPC da parte della società farmaceutica Novo-Nordisk relativa a una formulazione farmaceutica per l'ormone della crescita Somatotropin e l'aminoacido istidina⁶⁶. L'aggiunta di istidina stabilizza e protegge efficacemente il proteoormone dalla deamidazione, ossidazione e segmentazione di legami peptidici, per cui è stato concesso nel 2002 il Brevetto Europeo EP 0618807. Un certificato era già stato rilasciato alla società Genentech per un processo di produzione di Somatotropin che, quale prodotto diretto di tale processo, doveva includere il principio attivo. La Corte di Appello confermò la decisione dell'INPI secondo cui la richiesta di una protezione complementare non poteva essere concessa in quanto l'istidina era un eccipiente e non un

⁶⁶ *Novo Nordisk, v. INPI*, Cour d'Appel de Paris, 4èmeChambre, 11 April 2008, pubblicato in PIBD 2008, 876, III, p. 355

principio attivo. In questo modo venne negata l'emissione di un SPC per una per una nuova formulazione di Somatotropin.

7.5. LA DEFINIZIONE DI “PROTETTO DA UN BREVETTO DI BASE IN VIGORE”.

Per i prodotti in combinazione è di particolare importanza definire il significato di “*protetto da un brevetto di base in vigore*” ai sensi dell'Articolo 3(a) del Regolamento. In linea generale, si pone la domanda se sia sufficiente che un principio attivo A venga rivendicato in combinazione con “*un altro principio attivo*”, o se la seconda sostanza attiva venga menzionata esplicitamente (es. A in combinazione con B). Inoltre, ulteriori problemi sorgono qualora il brevetto protegga solo i principi attivi della combinazione e non rivendichi la combinazione in sé. In tal caso, una combinazione comprendente il principio attivo protetto potrebbe violare il brevetto. Finora, tale questione è stata presa in considerazione da due sentenze consecutive - *Takeda* e *Gilead* - pronunciate dall'Alta Corte britannica

rispettivamente nel 2003 e nel 2008.

7.5.1. TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES.

Nella causa *Takeda*⁶⁷, il tribunale doveva pronunciarsi in merito alla possibilità di concedere un certificato per una combinazione di principi attivi, sebbene solo un principio attivo fosse rivendicato dal brevetto, e non la combinazione in sé. La Takeda Chemical Industries Ltd. era titolare di un brevetto per un inibitore della pompa protonica lansoprazolo, per cui è stato concesso il certificato. Un'ulteriore ricerca ha dimostrato che il nuovo composto poteva essere efficacemente combinato con alcuni altri antibiotici contro l'ulcera gastrica, ed il certificato venne così modificato per includere tale nuova indicazione terapeutica. La richiesta di un SPC da parte di Takeda per la combinazione venne tuttavia respinta dallo *Hearing Officer* che ritenne che solo un elemento della combinazione, il lansoprazolo, veniva rivendicato nel brevetto, ed il testo brevettuale né rendeva noto né

⁶⁷ Takeda, England and Wales High Court, 2003 EWHC 649(Pat), 2 aprile 2003

suggeriva che i prodotti dell'invenzione potevano essere utilizzati in combinazione con altri principi attivi. Si ritenne pertanto che la combinazione non dovesse essere protetta ai sensi dell'Articolo 3(a). In sede di ricorso, l'Alta Corte si pronunciò affermando che il fatto che la combinazione poteva violare il brevetto era irrilevante, in quanto *“la cosiddetta ‘combinazione’ di lansoprazolo e antibiotico costituirebbe violazione a causa della presenza del lansoprazolo. In verità, la combinazione non è, in quanto tale, ‘protetta da un brevetto di base in vigore’”*. Il noto Giudice Jacob fece altresì riferimento alla sentenza *Hässle AB* pronunciata dal Tribunale Amministrativo Supremo svedese in merito a una combinazione di due principi attivi, in cui solo un principio attivo veniva rivendicato nel brevetto, e non la combinazione in sé⁶⁸. L'Alta Corte britannica sentenziò pertanto che non tutto ciò che costituisce violazione debba essere protetto in quanto tale ai sensi dell'Articolo 3(a) e respinse il ricorso della Takeda.

⁶⁸ Hässle AB, Corte Suprema Amministrativa svedese, Causa N. 3248-1996, 2 febbraio 2000

7.5.2. GILEAD SCIENCES INC.

Nel 2008, l'Alta Corte britannica riprese in considerazione il significato dell'Articolo 3(a) del Regolamento in relazione a prodotti in combinazione⁶⁹. La Gilead Sciences Inc. aveva avanzato una richiesta per un certificato per una combinazione dei due composti antiretrovirali tenofovir ed emtricitabina. La rivendicazione 1 del brevetto Gilead copriva una determinata categoria di composti antiretrovirali, mentre la rivendicazione 25 era specificatamente relativa al tenofovir in sè. Contrariamente a *Takeda*, il brevetto di base Gilead era relativo alla combinazione in quanto tale. La rivendicazione 27 recita: “*Un composto farmaceutico costituito da un composto secondo le rivendicazioni da 1 a 25 insieme a un vettore farmaceuticamente accettabile e a discrezione altri principi terapeutici.*” Lo *Hearing Officer* ha tuttavia invocato *Takeda* secondo cui non tutto ciò che costituisce violazione del

⁶⁹ Gilead, England and Wales High Court, 2008 EWHC 1902 (Pat), 31 luglio 2008

brevetto viene protetto ai sensi dell'Articolo 3(a), e la specifica del brevetto dovrebbe almeno fornire un "chiaro indice" rispetto agli altri principi attivi della combinazione (sebbene i principi attivi non debbano essere rivendicati specificatamente). In sede di appello, il Giudice Kitchen prese in considerazione la prima tesi di Gilead secondo cui Takeda era inesatta e che il prodotto non era solamente protetto dalla rivendicazione 27 (rispetto alla combinazione), ma anche dalle rivendicazioni da 1 a 25 (rispetto al solo tenofovir). Rispetto a questo punto particolare, il Giudice Kitchen respinse la tesi e confermò l'opinione in Takeda, in quanto ciò significherebbe che il titolare di un brevetto di base potrebbe dapprima ottenere un certificato per il principio attivo oggetto del brevetto, concedendogli (forse) in questo modo una protezione di qualche anno oltre la durata del brevetto e successivamente, alcuni anni più tardi, ottenere un altro certificato per una combinazione dello stesso principio con un altro principio attivo, riuscendo così ad ottenere

una ulteriore protezione di cinque anni oltre la vita del brevetto. Ciò, secondo la giurisprudenza inglese, è contrario al Regolamento che intende fornire un efficace periodo di protezione all'invenzione oggetto del brevetto e quindi incoraggiare la ricerca, e non fornire una proroga di protezione sulla base dell'adozione di un altro, possibilmente differente, principio.

In sostanza, il tribunale ha respinto l'idea che possa essere rivendicato un monopolio attraverso un SPC che non trova riscontro nel brevetto. Tuttavia, il Giudice Kitchen ha indicato che la sentenza *Farmitalia* della Corte di Giustizia Europea non era stata “*interamente approfondita*” dall'ordinanza *Takeda*, in cui la Corte di Giustizia Europea aveva ritenuto che se una combinazione è protetta da un brevetto di base ai sensi dell'Articolo 3(a) del Regolamento, essa deve essere determinata dal diritto nazionale sui brevetti. Ciò però lascia ancora aperta una questione, vale a dire come l'Art. 3(a) debba essere interpretato secondo l'insegnamento della sentenza

Farmitalia. Il caso Gilead era tuttavia diverso da quello Takeda, in quanto le combinazioni di tenofovir con altri principi attivi erano rivendicate nella rivendicazione 27 del brevetto. Il Giudice Kitchin ha inoltre respinto il c.d. “*clearer pointer test*” che lo *Hearing Officer* aveva desunto dalla sentenza *Takeda* in quanto un requisito di informazione non ha fondamento nel Regolamento, ed ha formulato un nuovo test:

“Ritengo pertanto che da Takeda emerga un test chiaro e che può essere applicato senza difficoltà a un prodotto costituito da una combinazione di principi attivi. Si devono identificare i principi attivi del prodotto che abbiano rilevanza nel considerare se il prodotto rientri nell’ambito di una rivendicazione del brevetto di base. Sono questi principi, e solamente questi principi, che possono essere considerati protetti ai sensi di quanto previsto dal Regolamento. Quindi, nel caso di un prodotto composto da una combinazione di ingredienti A e B e un brevetto di base che rivendichi A, è solo A che porta la combinazione entro l’ambito del monopolio. Per tale ragione è A che è protetto e non la combinazione di A e B.”

Il tribunale ha ritenuto che il prodotto fosse protetto dal brevetto in quanto la combinazione di tenofovir e un altro principio attivo veniva rivendicata nel brevetto. E' importante sottolineare che, a differenza di *Takeda*, la combinazione deve essere rivendicata, ma non specificatamente descritta nel brevetto di base. Il Giudice Kitchen ha poi puntualizzato tuttavia che tale *test* potrebbe portare a risultati 'stridenti' in determinate circostanze, ad esempio, quando un produttore di farmaci decida di commercializzare un nuovo principio attivo solo in combinazione con altri principi attivi. Qualora la combinazione non venga rivendicata nel brevetto, il prodotto non sarebbe infatti protetto ai sensi dell'Art. 3(a).

8. CONCLUSIONI.

Gli FDC possono avere notevoli vantaggi rispetto ai farmaci singoli. Ad esempio, essi sono in grado di fornire una migliore conformità, una ridotta tossicità e una maggiore aderenza alla terapia rispetto ai regime di trattamento con farmaci singoli. Gli FDC sono inoltre generalmente trattati come nuovi medicinali dalle autorità regolatorie e richiedono sperimentazioni cliniche di ampia portata che spesso vanno oltre i requisiti previsti per le nuove entità medicinali, in quanto la combinazione, di norma, deve essere comparata a ciascuno dei singoli farmaci in relazione a sicurezza ed efficacia. Da tale punto di vista sembra di primaria importanza chiedersi se gli FDC possiedano i requisiti per ottenere una proroga della durata brevettuale. Le società farmaceutiche innovatrici dipendono più dalla brevettazione piuttosto che da qualsiasi altro settore industriale per recuperare gli investimenti associati all'identificazione e allo sviluppo di nuovi farmaci. In particolare, poiché l'industria

farmaceutica *research-based* perderà la tutela brevettuale per una parte notevole dei propri prodotti meglio diffusi sul mercato entro i prossimi anni, ottenere una protezione brevettuale per innovazioni incrementalì quali gli FDC, nuove formulazioni e nuove indicazioni terapeutiche, potrà diventare una strategia sempre più importante per garantire un flusso costante di profitti per il finanziamento di ricerca e sviluppo.

Negli Stati Uniti viene seguita un'impostazione restrittiva rispetto alla concessione di proroghe di durata brevettuale per gli FDC con principi attivi già approvati. Tale circostanza è stata dimostrata da una serie di casi giurisprudenziali a iniziare con la decisione dell' USPTO, EMLA crema topica, del 1994, in cui l'Ufficio ha respinto il ripristino della durata brevettuale per un FDC di due anestetici locali, sebbene questo avesse proprietà uniche formando una miscela eutettica. Sebbene tale effetto non sia sinergico in sè, tuttavia consente concentrazioni maggiori di metà attive e potenzia l'efficacia del farmaco

finale. In *Arnold v. Dudas*, la proroga della durata brevettuale dell'FDC Vicoprofen è stata respinta, sebbene il fascicolo del brevetto indicasse un'azione sinergica. Inoltre, nella sentenza *Symbicort* dal 2008, l'USPTO ha respinto una richiesta di proroga, nonostante il richiedente fosse in grado di dimostrare l'esistenza di un sinergismo nelle sperimentazioni cliniche. È importante sottolineare che l'USPTO ha respinto le argomentazioni secondo cui il “prodotto” debba includere entrambi i principi attivi a causa dell'azione sinergica dei prodotti combinati. L'USPTO ha invocato il caso *Arnold v. Dudas*, in cui si è decretato che il sinergismo non può costituire un criterio valido per giudicare l'esistenza di requisiti per la concessione del certificato. Si tratta di un'obiezione che sembra essere ragionevole, in quanto la formulazione letterale della norma, come sopra analizzato, non consente un'interpretazione estensiva. Tuttavia, qualora nel corso della procedura di esame del brevetto, per far fronte ad obiezioni di ovvietà, l'*applicant* invochi la presenza di

effetti inattesi, ci si può legittimamente chiedere perché il medesimo criterio utilizzato per la brevettazione non dovrebbe essere applicato alla proroga del termine dello stesso brevetto. In un'azione sinergica è insito il fatto che gli elementi perdono una parte della propria distinzione individuale, e pertanto la combinazione può essere considerata un'entità nuova. E' pertanto possibile sostenere che una combinazione sinergica possa costituire un nuovo prodotto. Tale opinione non trova tuttavia riflesso nel §156 dell'*US Patent Act*. La genesi legislativa dell'*Hatch-Waxman Act* sembra tuttavia indicare chiaramente che il ripristino della durata brevettuale sia stata deliberatamente limitata alle “*nuove entità chimiche*”.

Va tenuto presente che la proposta iniziale di un ripristino della durata brevettuale negli Stati Uniti aveva incontrato pesanti critiche da diverse *lobbies*, e quando l'*Act* ha ricevuto la definitiva approvazione da parte del Congresso, questo non si limitava a contenere la proposta iniziale di ripristino della durata brevettuale ma anche un

nuovo ed efficace paragrafo relativo ad un ingresso facilitato di farmaci generici. Nonostante la natura di compromesso dell'*Act* sia stato da molti salutato con favore, il medesimo è stato altresì pesantemente criticato: l'industria farmaceutica impegnata in intensive ricerche ha infatti criticato la circostanza che l'ambito del ripristino della durata brevettuale non fosse sufficientemente di vasta portata, in quanto a prima vista non prorogava la protezione a nuove formulazioni e indicazioni terapeutiche. I dibattiti del Congresso nel corso della genesi legislativa dell'*Act* indicano chiaramente che i membri del Congresso e i rappresentanti dell'industria farmaceutica erano già all'epoca consapevoli di tale limitazione. L'accordo degli opposti interessi sembra essere riflesso nell'ambito relativamente ristretto del 35 U.S.C. §156. Pertanto, la proroga della durata del brevetto deve escludersi per gli FDC che sono costituiti da composti già noti, in quanto per ottenere la proroga almeno un composto della combinazione deve essere

nuovo.

È degno di nota il fatto che la limitazione relativa agli FDC non è così rigida nell'Unione Europea, in quanto gli SPC possono essere concessi per FDC che non contengano un nuovo principio attivo. Nell'Unione Europea l'attenzione è piuttosto rivolta a ciò che costituisce un principio attivo, e la sentenza Gliadel pronunciata dalla Corte di Giustizia Europea ha adottato un approccio rigido su ciò che può rientrare in tale definizione. La sentenza della Corte di Giustizia Europea *Yissum University*, immediatamente successiva alla Gliadel, ha anch'essa escluso il SPC per nuove indicazioni terapeutiche. Tale prospettiva è ancora molto simile a quella dell'USPTO e dei tribunali americani. L'industria farmaceutica *research-based* affronta tuttavia importanti cambiamenti, in quanto la scoperta di nuove molecole è diventata sempre più difficoltosa, e un numero considerevole di farmaci *blockbuster* perderanno la tutela brevettuale nei prossimi anni. La perdita di ricavi derivante

dalla diminuzione delle vendite di tali farmaci avrà un impatto sui costosissimi processi di ricerca e sviluppo di nuovi medicinali. Tale circostanza sembra indicare che la ricerca potrebbe cambiare ulteriormente rotta per perfezionare regimi di trattamento noti cercando nuove indicazioni terapeutiche o nuove combinazioni per composti già noti. Un'impostazione troppo restrittiva nella concessione di proroghe della durata brevettuale potrebbe costituire un ostacolo e limiterà i fondi disponibili per lo sviluppo di nuove terapie. Ci si potrebbe pertanto chiedere se le profonde modifiche legislative relative al ripristino della durata brevettuale, incominciate venticinque anni fa con l'introduzione dell'*Hatch-Waxman Act*, siano ancora in grado di prevedere incentivi sufficienti per la ricerca e lo sviluppo nel settore medico. Le preoccupazioni sembrano giustificate dal fatto che un approccio troppo restrittivo si aggiungerà alla sfida che il settore sanitario dovrà affrontare e, quindi, potrà avere nel futuro un impatto negativo sull'offerta di regimi di

trattamento nuovi e perfezionati. L'attuale giurisprudenza, su entrambe le sponde dell'Atlantico, è tuttavia a favore di una visione ampia di ciò che costituisce una prima autorizzazione di immissione in commercio e quindi le disposizioni relative ai farmaci in composizione e altre innovazioni incrementali hanno generalmente una portata ridotta. Una questione ancora irrisolta rispetto agli FDC riguarda poi il requisito per cui il prodotto per cui si richiede un SPC deve essere tutelato da un brevetto di base in vigore. Nello specifico, cosa deve essere esattamente indicato nel brevetto per garantire una proroga della durata brevettuale per mezzo di un SPC? Secondo la più recente sentenza emessa da un tribunale britannico, la decisione *Gilead*, il brevetto deve contenere una rivendicazione per una combinazione ma gli altri principi attivi non devono essere necessariamente identificati. La strategia ottimale per rivendicare una combinazione potrebbe risultare tuttavia difficile da mettere in atto. Da una parte, rivendicando la

combinazione nel brevetto si potrebbe correre il rischio che la rivendicazione della combinazione non sia sufficientemente specifica per ottemperare all'Articolo 3(a) del Regolamento, ossia che il farmaco in composizione non sia considerato tutelato da un brevetto di base. Dall'altra, la rivendicazione di una combinazione in un brevetto successivo potrebbe comportare il fatto che i requisiti di brevettabilità, novità e attività inventiva, non vengano soddisfatti. La combinazione potrebbe inoltre essere inavvertitamente divulgata nel corso delle sperimentazioni cliniche presso i centri ospedalieri di sperimentazione clinica, aggiungendo così il rischio che l'FDC non venga più ritenuto brevettabile.

Nel caso Takeda viene inoltre proposto un altro indice, nel senso che deve sussistere una chiara indicazione (o meglio descrizione) rispetto all'identità degli altri composti nella combinazione per cui viene richiesto il SPC. Nell'insieme, non è ancora stato deciso come l'Art. 3(a) debba essere univocamente interpretato. Una soluzione

ragionevole è indicata dalla sentenza Gilead che prevede che la combinazione venga rivendicata nel brevetto, ma respinge il requisito della descrizione della precedente decisione Takeda. È pertanto necessario valutare in che modo i regimi di ripristino della durata brevettuale vengano applicati ai prodotti farmaceutici basati su composti medicinali singoli già commercializzati, come nel caso dei farmaci in combinazione a dose fissa. L'idoneità per la proroga della durata brevettuale ai sensi del 35 U.S.C. §156 è tuttavia limitata negli Stati Uniti, in quanto almeno uno dei principi attivi non deve avere ricevuto in precedenza l'autorizzazione alla vendita. Al contrario, nell'Unione Europea, i Certificati di Protezione Complementare sono disponibili per farmaci in combinazione a dose fissa, indipendentemente dal fatto che i principi attivi siano stati prima commercializzati singolarmente. Tuttavia, la definizione di ciò che costituisce un principio attivo è tuttora limitativa e comprende esclusivamente entità molecolari che sono

terapeuticamente attive singolarmente. Inoltre, l'interpretazione dell'Art. 3(a) del Regolamento, che prevede che un prodotto debba essere protetto da un brevetto di base in vigore, non è ancora stata completamente risolta a livello comunitario, come le sentenze sopra menzionate dimostrano.

BIBLIOGRAFIA

Albertini, *Sul dies a quo per richiedere il certificato protettivo complementare dei farmaci*, in *GC*, 2000, I;

Bianchetti, *I certificati complementari di protezione dei farmaci in Europa*, in *DInd*, 1998;

Bosshard, *Problemi di coordinamento tra la disciplina europea del certificato protettivo complementare per i medicinali (CPC) e disciplina nazionale del certificato complementare di protezione per i medicinali (CCP)*, in *RDI*, 1998, I;

De Benedetti, *I certificati complementari di protezione: la storia continua*, in *DInd*, 2003, 2;

Del Corno, *Brevetti farmaceutici e certificati protettivi complementari*, in *RDI*, 1998, I;

FDA Staff Manual Guide No. CDER 4820.3, 22 gennaio 1992;

Floridia, Lamandni, *Rifiuto di licenza e abuso di posizione dominante: lezioni dall'esperienza dei certificati complementari di protezione*, in *DInd*, 2006, 3;

Frassi, *Alcune osservazioni in margine alla legge 91/349*, in *RDI*, 1991, I; Id., *Commento alla proposta di regolamento Cee C 114/10 del 3 aprile 1990*, 1991, I;

Galli-Gambino (a cura di), *Codice ipertestuale della proprietà industriale*, UTET, 2012;

Galli, «Bolar Clause» e presentazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci generici dopo la revisione del Codice della Proprietà Industriale, in *RDI*, 2011;

Id., *Certificato protettivo complementare: tra legge interna e disciplina comunitaria*, in *DPS*, 1999, n. 17;

Id., *L'uso sperimentale dell'altrui invenzione brevettata*, in *RDI*, 1998, I;

Galli, Bianchetti, *La disciplina del certificato complementare e gli usi leciti dell'invenzione*, in Galli (a cura di), *Codice della Proprietà Industriale: la riforma 2010*, Milano, 2010;

Ghidini, De Benedetti, *Codice della proprietà industriale*, Milano, 2006;

Jacchia, *Le licenze volontarie per l'esportazione dei principi attivi sotto ccp. Esaurimento comunitario e riflessi antitrust*, in www.dejalex.com;

Herrick, Tara M., Million, Ryan P., Tapping, *The potential of fixed-dose combinations*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 6,

513-514 (July 2007), available at
<http://dx.doi.org/10.1038/nrd2334>;

Liuzzo, *Ampliamento della tutela dei farmaci in Italia: il certificato complementare di protezione*, in RDI, 1993, I;

Mangiafico, *Durata dei certificati complementari di protezione: la consulta dichiara inammissibile la questione di legittimità costituzionale*, in DInd, 2006, 1;

Mossinghoff, *Overview of the Hatch-Waxman Act and its impact on the drug development process*, Food and Drug Law Journal, 54(2), 1999,188;

Pallini, *Invenzioni farmaceutiche: dal brevetto al Certificato Complementare*, in DInd, 1994;

Pardolesi, Colangelo, *Estensione temporale della protezione brevettuale e concorrenza sleale: il caso dei certificati complementari*, in *CorG*, 2004;

Pernotti, *I certificati complementari di protezione e la loro vicenda giurisprudenziale rivista*, in *DInd*, 2008, 3;

Permanand, *EU pharmaceutical regulation*, Manchester Univ. Press, 2006,96;

Sandri, Fassi, *Certificato complementare e termine di decadenza*, in *DInd*, 1997, 12;

Scuffi, Franzosi, Fittante, *Il codice della proprietà industriale*, Padova, 2005;

Sena, *I brevetti per invenzione e modello*, 4^a ed., Milano, 2011;

Id., *La durata della protezione brevettuale, i certificati di protezione complementari ed una importante decisione della commissione dei ricorsi (n. 2004 del 22.7.2003)*, in *RDI*, 2003, II;

Schacht, 'Thomas, *Hatch-Waxman Related Provisions of the Medicare Prescription Drug Bills (H.R. 1 and S. 1): A Side-by-Side Comparison*, updated September 15, 2003, CRS Report for Congress, available at <http://www.law.umaryland.edu/marshall/crsreports/crsdocuments/RL32003.pdf>;

Schennen, *Die Verlängerung der Patentlaufzeit für Arzneimittel im Gemeinsamen Markt*, 1993, *Bundesanzeiger*;

Suchy, *Patentrestlaufzeit neuer pharmazeutischer Wirkstoffe*, *GRUR* 1987 (Jahrgang 89 Heft 5), 268;

ID, *Patentrestlaufzeit neuerer pharmazeutischer Wirkstoffe*, *GRUR* 1992, 7;

Wertheimer, *Morisson, Combination Drugs: Innovation in Pharmacotherapy*, 2002, Vol. (1), p.44-49

Annual Report, GlaxoSmithKline,
<http://www.gsk.com/investors/index.htm>;

Annual Report, AstraZeneca <http://www.astrazeneca-annualreports.com/2008/>;

Novartis Annual Report,
http://ir2.flife.de/data/novartis/igb_html/index.php?bericht_id=1000001&lang=ENG;

Katzka, *Interpretation of the term 'product' in EU Council Regulations 1768/92 and 1610/96 on Supplementary Protection Certificates*, *Journal of Intellectual Property Law & Practice*, 5 Agosto 2008

DECISIONI CITATE

USPTO, Final Determination, March 3 1994, FDA Docket No. 93E-0130, [http://www.regulations.gov/03-03-1994_Final Determination](http://www.regulations.gov/03-03-1994_Final%20Determination);

USPTO, Final Determination, Nov 20,2001, FDA Docket No. 98E-0792, <http://www.PTO.gov>;

Arnold Partnership v. Dudas, 362 F.3d 1338 (24 March 2004)

Rader, J;

5 U.S.C. Subchapter II,
<http://www.archives.gov/federalregister/laws/administrativeprocedure/>;

Arnold Partnership v. Rogan, Eastern District Court of Virginia, 246 F. Supp. 2d 460 (2003);

Fisons v. Quigg, United States Court of Appeals for the Federal Circuit, 57 USLW 2708; 10 U.S.P.Q.2d 1869; 876 F.2d 99, 16 May 1989;

Garcia v. United States, 469 U.S. 70, 75 (1984);

Fisons v. Quigg, United States Court of Appeals for the Federal Circuit, 57 USLW 2708; 10 U.S.P.Q.2d 1869; 876 F.2d 99, 16 May 1989;

Application for extension of patent term under 35 U.S.C. § 156, U.S. Patent No. 5,674,860, Sept. 19, 2006, AstraZeneca AB, <http://portal.PTO.gov/external/portal/pair>;

Merck & Co v. INPI, Courd'Appel de Paris, 4èmeChambre, 6 Novembre 2002 ;

Massachusetts Institute of Technology, ECJ, C-431/04, 4 May 2006, <http://curia.europa.eu>;

BGH, X ZB 5/03, 29 June 2004,

<http://www.bundesgerichtshof.de>;

Opinione dell' Avvocato Generale Léger, *Massachusetts Institute of Technology*, ECJ, C-431/04, 24 November 2005;

Massachusetts Institute of Technology, ECJ, C-431/04, 24 Novembre 2005;

Yissum R&D Company of the Hebrew University of Jerusalem v. Comptroller-General of Patents, ECJ, C- 202/05, 17 Aprile 2007;

Pharmacia Italia, ECJ, C-31/03, paragrafo 20, 19. Ottobre 2004;

Novo Nordisk, v. INPI, Cour d'Appel de Paris, 4èmeChambre, 11 Aprile 2008, PIBD 2008, 876, III, p. 355;

Takeda, England and Wales High Court, 2003 EWHC 649(Pat), 2 Aprile 2003;

Hässle AB, Swedish Administrative Supreme Court, Case No. 3248-1996, 2 Febbraio 2000;

Gilead, England and Wales High Court, 2008 EWHC 1902 (Pat), 31 Luglio 2008;