

# Clinical trials e brevetti due mondi da conciliare

Nel settore farmaceutico la brevettazione avviene già in fase preclinica, mentre nelle fasi cliniche diventa cruciale bilanciare innovazione e tutela dei dati. Ne parliamo insieme a Valeria Croce di Jacobacci & Partners

I brevetti, di prodotto o di processo, svolgono un ruolo fondamentale all'interno della filiera farmaceutica. Essi, infatti, sono lo strumento che tutela gli investimenti in R&D effettuati dalle aziende, garantendo la protezione del prodotto/metodo brevettato per un minimo di vent'anni, più eventuali estensioni a seguito della concessione di un Certificato di protezione complementare (SPC) o di altre forme di incentivi sulla proprietà intellettuale. La *prior art*, l'analisi dello stato dell'arte al momento del deposito della domanda di brevetto, è fondamentale per garantire la bre-



vettabilità del prodotto/processo, in quanto determina i prerequisiti di inventività e innovatività dell'invenzione. Questo tipo di analisi è relativamente semplice e routinaria a livello delle fasi pre-cliniche del percorso di R&D che porta a definire le caratteristiche da proteggere dell'invenzione, a livello di vie di sintesi e preparazione, purificazione, formulazione e meccanismi biologici alla base dell'attività terapeutica desiderata. La prassi vuole che il deposito della domanda di brevetto per una nuova sostanza attiva, formulazione farmaceutica o target terapeutico avvenga il prima possibile, tipicamente non appena siano disponibili sufficienti dati preclinici a supporto dei criteri di brevettabilità. Ma cosa avviene quando si passa allo sviluppo clinico? Gli ultimi anni hanno visto un acceso dibattito, e molte sentenze negli USA e in Europa, sul fatto che gli studi clinici possano o meno venire considerati *prior art* ai fini della brevettabilità, o rappresentino piuttosto ancora un uso sperimentale volto a meglio definire con precisione i precisi confini dell'invenzione. Approfondiamo questo argomento con **Valeria Croce**, mandataria brevettuale europea e partner di Jacobacci & Partners.

## Le invenzioni complesse

«Il mondo farmaceutico dal punto di vista brevettuale è complesso e offre sempre nuove sfide. D'altra parte, non mancano le critiche sulla brevettazione di farmaci e terapie. Critiche che bisogna rispettare, ma che spesso sono

## Una decisione mai scontata

Alcune sentenze negli USA hanno sottolineato che lo studio clinico serve a generare le informazioni necessarie a confermare l'attività del medicinale sotto esame e la stabilità della formulazione, e non si può avere quindi preventiva certezza circa l'effettiva efficacia della sua azione

sulla malattia. È bene, quindi, fare sempre mente locale sugli elementi da considerare per valutare, più nello specifico, il confine tra l'ovvia dell'invenzione e la ragionevole aspettativa di successo insita nell'avvio dello studio clinico ai fini della brevettabilità. «Questo è il terreno in cui il ruolo degli

avvocati esperti nel settore è più importante. Durante una causa relativa a un farmaco o a una terapia importante, ciascuna parte presenta le sue argomentazioni a sostegno della sua tesi. La decisione non è mai semplice, scontata o "facile" in casi simili», commenta Valeria Croce.



**Valeria Croce,**  
Jacobacci & Partners

frutto di pregiudizio o di una conoscenza non corretta del sistema brevettuale. La criticità più importante è però rappresentata dalle enormi difficoltà e dalle pesanti incertezze (e rischi) che gravano su una sperimentazione clinica - commenta Valeria Croce - In ogni caso, rimane valido il contesto: il sistema brevettuale è stato creato per incentivare l'R&D in tutti i settori della tecnologia, e quindi anche per i farmaci e le terapie». Come detto, il momento migliore per brevettare un farmaco o una terapia è normalmente il prima possibile. Una caratteristica particolare dello sviluppo farmaceutico, però, sono le famiglie di brevetti sviluppati in tempi successivi, che spesso coprono un medesimo medicinale o approccio terapeutico. «Un'invenzione com-

plessa come quella nell'ambito Life Sciences, infatti, si caratterizza per molti aspetti innovativi: la produzione, la preparazione del prodotto, ovvero la sintesi o la realizzazione di un'opportuna formulazione. Questi aspetti possono emergere anche negli anni successivi al deposito della prima domanda di brevetto sul farmaco, perché si continua a studiarlo. In generale, quindi, la risposta a questa domanda è che il momento migliore per brevettare è in realtà il risultato di un compromesso tra diverse necessità», spiega Croce. Un'altra caratteristica della ricerca in campo farmaceutico è il desiderio di "battere la concorrenza" e arrivare per primi a pubblicare o a depositare una domanda di brevetto per un nuovo API, formulazione, processo di produzione o approccio terapeutico. «Il sistema brevettuale premia il primo deposito della domanda di brevetto, vi è di base una certa "fretta" giustificata dalla necessità di battere la concorrenza. Si sa, infatti, che spesso una nuova terapia è allo studio da parte di diversi gruppi scientifici o aziende. La fretta non si concilia però sempre con la necessità di raccogliere dati ed evidenze sperimentali solide sulla

questione - sottolinea Croce - Bisogna anche tenere conto di altre necessità determinate da funzioni aziendali come il marketing, che vorrebbe pubblicizzare il prodotto il più presto possibile, o il regolatorio, che invece si occupa di tutte quelle pratiche molto complesse e lunghe temporalmente che fanno parte a tutti gli effetti dello stesso progetto di sviluppo della terapia che s'intende brevettare. Si brevetta, quindi, quando tutte queste funzioni si sono confrontate e coordinate tra di loro e hanno deciso di procedere con la tutela brevettuale».

## L'importanza dei dati

Un'invenzione brevettabile si fonda su evidenze e dati sperimentali ma, nel senso normativo e quindi di un brevetto, non è richiesto di fornire i dati di uno studio clinico, spiega Croce. «Anche i dati raccolti dalle prove *in vitro* e i dati *in silico* sono accettati in tali casi per dimostrare che l'invenzione funziona - aggiunge - Non dimentichiamo, inoltre, che certi dati clinici non sono sempre disponibili al momento del deposito della domanda di brevetto inerente a un nuovo farmaco. Il percorso di sviluppo inizia, infatti, diversi anni prima dell'inizio degli studi clinici. Ai fini della domanda di brevetto è richiesto di fornire informazioni sufficienti a spiegare la correlazione diretta tra la terapia oggetto d'invenzione e il meccanismo biologico coinvolto direttamente nella patologia, ad esempio il ruolo svolto nell'inibizione di un preciso enzima. È, quindi, sufficiente che i

## Dopo il deposito della domanda

«Circa le evidenze sperimentali ottenute successivamente al deposito della domanda di brevetto, queste sono certamente utili - spiega Valeria Croce - I dati ottenuti dopo il deposito possono essere impiegati nel corso della procedura brevettuale per "convincere" l'esaminatore della bontà dell'invenzione. È consentito usare i nuovi dati che, di fatto, confermano quanto già

inizialmente ipotizzato. In ciò, occorre analizzare i dati per evitare il possibile rischio che questi dimostrino, in realtà, un'altra invenzione, peraltro realizzata, o quanto meno di cui ci si è accorti, dopo il deposito. Circostanza che è punita con l'invalidità della domanda di brevetto per insufficienza della descrizione. Potrebbe accadere, ad esempio, che ci si accorga di un effetto

che inizialmente non era stato osservato. Questo è una circostanza grave, perché rischia di mettere a repentaglio la validità del brevetto. Il suggerimento essenziale è di vagliare sempre le pubblicazioni scientifiche sulle ricerche fatte anche dopo il deposito, al fine di verificarne la coerenza dei contenuti. È chiaro, inoltre, che tali pubblicazioni non devono descrivere nuovi aspetti inventivi che non siano ancora brevettati».

dati presentati riflettano l'effetto terapeutico in modo chiaro. Aggiungerei anche in modo diretto e "vicino". L'esempio portato da Croce è relativo alla difficoltà di brevettare un nuovo composto o una nuova miscela che vanti un'attività contro malattie degenerative del sistema nervoso centrale (SNC) sulla base di dati di attività antiossidante. «La contestazione che spesso viene sollevata è di un legame non sufficientemente stretto tra le proprietà antiossidanti e l'attività degenerativa del SNC. Ma nel momento in cui una domanda di brevetto vada a tutelare aspetti molto specifici di una terapia, com'è l'effetto su una sotto-popolazione di pazienti che si caratterizzano per alcuni parametri fisiologici o per una mutazione genetica particolare, oppure quando si vuole tutelare una specifica posologia, ad esempio per una forma asmatica, ecco che in questi casi si parla di studi avanzati sul medicinale. In questo caso, i dati clinici potrebbero essere gli unici a fornire una base

solida e coerente per sostenere la brevettazione. Queste sono considerazioni generali, ogni caso è a sé. La giurisprudenza, più che la normativa, fornisce le linee guida. Nel caso di una lite, di una causa legale, il concorrente tenderà ovviamente a utilizzare qualunque argomentazione a suo vantaggio».

## Tra confidenzialità e divulgazione

Uno degli aspetti più dibattuti sulla brevettabilità dei dati ottenuti dagli studi clinici riguarda gli aspetti di confidenzialità delle informazioni e di divulgazione delle stesse e come tali dati vadano a configurarsi rispetto alla possibile *prior art*. «Non è semplice conciliare questi due aspetti - sottolinea Croce - Disegnare e avviare uno studio clinico è già di per sé molto complesso. A seconda delle fasi, aumenta la complessità dei dati che devono essere raccolti, del numero di pazienti arruolati e dei soggetti». Non ci sarebbero, invece, accortezze particolari da prendere nella gestione



dei dati brevettuali a seconda della fase clinica specifica in cui si acquisiscono i nuovi dati: valgono gli stessi principi di base. Vari sono gli aspetti da considerare, nel cercare il giusto equilibrio tra confidenzialità e necessità di divulgare certe informazioni. I pazienti coinvolti nello studio, ad esempio, pur non essendo nella maggior parte dei casi a conoscenza dei dettagli circa il medicinale che gli viene somministrato, devono necessariamente potersi confrontare sulla terapia ricevuta con i medici e con gli altri operatori sanitari che li affiancano. «La gestione della confidenzialità non può essere trascurata - rimarca Croce - Il tipo di informazioni che occorre mantenere riservate, tuttavia, dipende dalle specifiche circostanze. Lo studio clinico, infatti, potrebbe investigare una nuova forma farmaceutica di un composto già noto, oppure un prodotto nuovo o una nuova posologia. Quindi, il tipo di informazione confidenziale dipende dall'oggetto dell'inven-

**I pazienti di uno studio, anche senza conoscerne i dettagli, devono potersi consultare sulla terapia con i medici e gli altri operatori sanitari**

zione». Se gli sperimentatori clinici sono quasi sempre legati a un accordo di confidenzialità a protezione dei dati che vengono generati nel corso degli studi, non altrettanto si può dire dei pazienti. Questi sono chiamati a firmare un consenso informato, all'interno del quale dovrebbero essere presenti anche clausole di confidenzialità. «È necessario prevedere accordi a conferma del fatto che il passaggio di informazioni è avvenuto sotto confidenzialità e, quindi, non è opponibile. Se vi è diffusione al di fuori dei soggetti legati dal vincolo di confidenzialità, la novità è persa», spiega

Croce. Un altro aspetto da considerare riguarda i lotti di medicinali sperimentali inviati al centro di sperimentazione, necessariamente corredati per legge da un dettagliato certificato di analisi che ne attesti la composizione. «Accordi specifici con il centro clinico che li riceve devono disciplinare la confidenzialità di quanto fatto e prevedere vincoli comportamentali sulle parti (e le eventuali penali)», aggiunge l'esperta.

**Attenzione ai particolari**

«È sempre essenziale il coordinamento tra le funzioni aziendali e la valutazione dell'impatto delle varie attività sulle procedure brevettuali. In alcuni casi, il titolo dello studio clinico potrebbe corrispondere all'invenzione. Bisogna tenere sempre presente che gli eventuali errori o leggerezze dovute alla sottovalutazione di alcuni aspetti procedurali possono essere colti da un concorrente, che ha tutto l'interesse a far cadere il brevetto e a compromettere la strategia brevettuale che era stata costruita. I competitor prestano sempre grande attenzione nell'indagare le procedure attuate dall'innovatore. Gli studi clinici, inoltre, alle volte possono suggerire ulteriori ipotesi, che potrebbero essere oggetto di brevettagione. Come si concilia ciò con quanto riportato nella descrizione del brevetto?», argomenta Croce. La chiave di tutto va ricercata in che cosa è stato divulgato prima del deposito di un brevetto, perché è questo che determina l'intensità della barriera tra innovatività e inventività. «Mentre il requisito di

## Il progetto PerfeTTO

Realizzata nell'ambito del PNC al PNRR, Ecosistema Innovativo della Salute E. 3, con un investimento pubblico di 15 milioni di euro, PerfeTTO è un'Associazione Temporanea di Scopo comprensiva di 54 diversi enti di eccellenza italiani, tra cui IRCCS pubblici e privati, università ed enti di ricerca (<https://www.networkperfetto.com>). Il coordinamento del progetto, partito ad aprile 2023 e che si concluderà il 30 settembre 2026, è stato affidato al Centro Cardiologico Monzino IRCCS di Milano.

Ad esso si affiancano come centri *speak* di primo livello l'Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" IRST e l'ente ospedaliero specializzato in Gastroenterologia "Saverio de Bellis" IRCCS di Castellana Grotte (BA). Gli altri 51 centri TTO partecipano al progetto in qualità di centri *speak* di secondo livello, con l'obiettivo di erogare, implementare e condividere attività formative, *best practices*, linee guida, modelli operativi, database nazionali e internazionali e

progettualità di valorizzazione della ricerca. Il tutto anche grazie all'implementazione di una piattaforma informatica con funzionalità di AI e la realizzazione di un programma di accelerazione rivolto ai TTO per finanziare l'avanzamento di progetti di ricerca ad alto potenziale di trasferimento tecnologico. Al termine del progetto, si dovrebbe così aver dato vita a una rete nazionale di TTO di riferimento nell'ambito delle Scienze della Vita.

Fonte: Centro Cardiologico Monzino

novità richiede un'esplicita e puntuale anticipazione, non è così per l'inventività - sottolinea Croce - Per quanto riguarda la prima, uno studio su pazienti con determinate problematiche, ad esempio derivanti da parametri fisiologici, non anticipa i risultati ottenuti su un sottogruppo di pazienti che si caratterizzano per specifici valori di questi parametri. Il requisito di inventività, invece, è più critico, perché può essere valutato anche in combinazione con altre forme di divulgazione, quali le pubblicazioni scientifiche a firma degli stessi inventori o di altri inventori. L'inventività giustifica la brevettagione a fronte di un'invenzione non ovvia. Ma proprio a seguito della complessità legata all'interpretazione dei dati degli studi clinici, e soprattutto ai meccanismi biologici, non ci sono risposte valide in tutti i casi. Ogni circostanza deve essere considerata parte, a iniziare dal fatto che predire con certezza l'effetto di un farmaco o di un trattamento è impossibile.

La descrizione di uno studio clinico avanzato potrebbe non dare alcuna anticipazione sui possibili effetti osservati, oppure alcune evidenze preliminari potrebbero non essere sufficienti per giustificare uno studio clinico. Tutto dipende dal tipo di invenzione, se è molto diversa da quanto già reso pubblico, se le circostanze di utilizzo sono molto diverse, se l'invenzione ha oggetto, ad esempio, una *small molecule* già nota oppure un prodotto biologico complesso. Sono tutte considerazioni molto diverse, il giudizio sull'inventività deve essere calato sulle circostanze specifiche».

### Una cultura carente

Tutto quanto detto finora presuppone una forte sensibilità verso il brevetto da parte degli sperimentatori clinici. Elemento culturale che storicamente è risultato spesso carente, soprattutto in Italia, dove i ricercatori accademici sono spesso più interessati alle pubblicazioni scientifiche che

non alla brevettazione dei risultati ottenuti. «La cultura brevettuale spesso manca, dipende da Paese a Paese. In alcuni c'è una cultura più consolidata, perché si investe maggiormente, e da più tempo, nella ricerca a livello accademico e di riflesso anche nelle aziende. Vediamo che all'estero, negli USA e anche nel Regno Unito, brevettono moltissimo. In Italia ci sono ancora ritrosie, che vanno rispettate e che forse sono il frutto di poca conoscenza. Certo, ci sono anche ben noti centri di ricerca italiani che hanno scelto d'investire nella brevettazione e lo fanno in modo strutturato. È doveroso citare il progetto PerfeTTO, ad esempio, che è volto a mettere in rete gli uffici di trasferimento tecnologico degli IRCCS italiani e di alcune università impegnate nella ricerca nel campo Life Sciences. L'obiettivo è formare e creare cultura sulla proprietà intellettuale e industriale. Si deve comprendere che brevettare non vuol dire impedire l'uso e lo sviluppo di un'invenzione, bensì significa controllarne l'uso. Non dimentichiamo che un'invenzione brevettata potrebbe non essere sfruttata, addirittura impedendo ad altri di attuarla seppure rappresenti un avanzamento importante nel settore. Brevettare e controllare lo sfruttamento dell'invenzione mediante opportuni accordi di licenza, invece, vuol dire mettere a disposizione la conoscenza sviluppata, anche e soprattutto quando non si hanno a disposizione i mezzi economici e strutturali per farlo», commenta Valeria Croce in conclusione. ●