

**El Tribunal Supremo británico
y el asunto *pemetrexed*:
El país donde a los equivalentes nunca
los llamaron así; hasta el día en que
decidieron decirle adiós a Europa**

Miguel Vidal-Quadras Trias de Bes

17.9.2018

Aspectos a abordar

1. La patente europea EP 1.313.508 de Lilly en relación con *pemetrexed* y la demanda de Actavis ¿Qué quería conseguir Actavis y cuál ha sido el resultado?
2. Interpretación del ámbito de protección e infracción del derecho. Ausencia de análisis de validez del derecho en el asunto *pemetrexed*. Renuncia de la apelación en la OEP por parte de Teva poco antes de que la decisión definitiva tuviera lugar
3. Un problema de interpretación del alcance de protección. Revisión de la jurisprudencia británica sobre la interpretación de la reivindicación, el ámbito de la protección y la infracción de la patente a día de hoy
4. Revisión de las *Protocol Questions: grasping the nettle* ¿Un acercamiento a Europa en tiempos de Brexit?
5. *Prosecution history*: ¿qué efecto tienen las decisiones tomadas como consecuencia de las negociaciones entre examinador y solicitante en la interpretación del ámbito de protección?
6. Análisis de la doctrina del Tribunal Supremo español sobre interpretación del ámbito de protección en los asuntos *olanzapina*, *venlafaxina* y *escitalopram*, y comparación con la doctrina *pemetrexed* del Tribunal Supremo británico

1. La patente europea EP 1.313.508

- Prioridades reivindicadas:
 - US20000215310P (30.06.2000)
 - US20000235859P (27.09.2000)
 - US20010284448P (18.04.2001)
- Solicitud: PCT/US2001/014860 (15.06.2001)
- Concesión: EP1313508 B1 (18.04.2007)
- Titular: ELI LILLY AND COMPANY

Reivindicaciones 1 y 2 EP 1 313 508

1. Uso de disodio pemetrexado en la fabricación de un medicamento para uso en terapia de combinación para inhibir el crecimiento de tumores en mamíferos, en el que el mencionado medicamento se ha de administrar en combinación con vitamina B12 o uno de sus derivados farmacéuticos, derivado farmacéutico de la vitamina B12 que es hidroxocobalamina, ciano-10-clorocobalamina, perclorato de acuocobalamina, perclorato de acuo-10-clorocobalamina, azidocobalamina, clorocobalamina o cobalamina.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el mencionado medicamento se ha de administrar en combinación con vitamina B12 o uno de sus derivados farmacéuticos, derivado farmacéutico de la vitamina B12 que es hidroxocobalamina, ciano-10-clorocobalamina, perclorato de acuocobalamina, perclorato de acuo-10-clorocobalamina, azidocobalamina, clorocobalamina o cobalamina, y un agente de unión a la proteína que fija folatos seleccionado entre ácido fólico, ácido (6R) -5-metil-5, 6, 7, 8-tetrahidrofólico y (6R) -5-formil-5, 6, 7, 8-tetrahidrofólico o una de sus sales o ésteres fisiológicamente aceptable.

La estrategia de Actavis

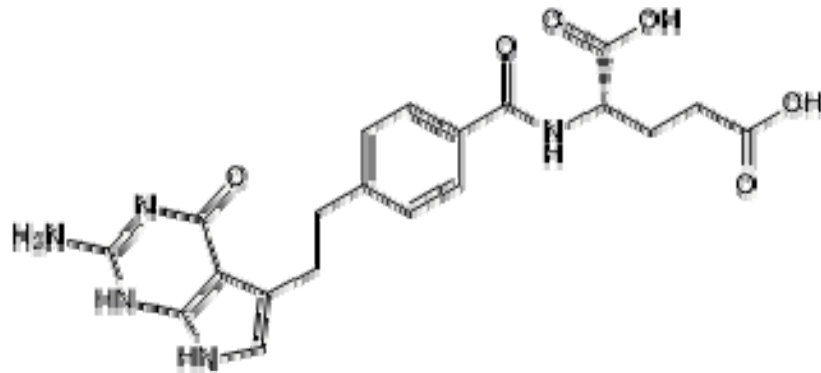
- Actavis's proposed products involve **pemetrexed compounds** being used **together with vitamin B12 for cancer treatment**. However, **rather than pemetrexed disodium**, the active ingredient in those products ("the Actavis products") is (a) **pemetrexed diacid**, (b) **pemetrexed ditromethamine**, or (c) **pemetrexed dipotassium**. In other words, *rather than including the disodium salt referred to in claim 1 of the Patent*, the Actavis products include as the active ingredient (a) *pemetrexed itself (ie the free acid)*, or *pemetrexed with the hydrogens on the two -CO₂H units replaced by* (b) *tromethamine*, or (c) *potassium*. Actavis contend that, **because they intend to use the Actavis products which do not include pemetrexed disodium, the claims of the Patent, which are expressed as involving the use of pemetrexed disodium, would not be infringed** [para 8 Sentencia].

Solicitud de no infracción

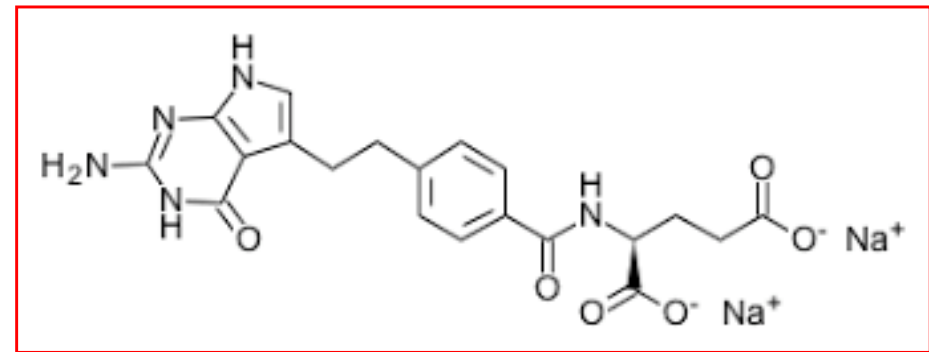
- Petición a los tribunales ingleses de no infracción para los siguientes territorios:
 - Gran Bretaña
 - Francia
 - Italia
 - España
- Discusión relativa al ámbito de protección e interpretación de la posible infracción:
 - Directa (comercialización de productos infractores)
 - Indirecta (preparación de productos antes de su administración)

Pemetrexed

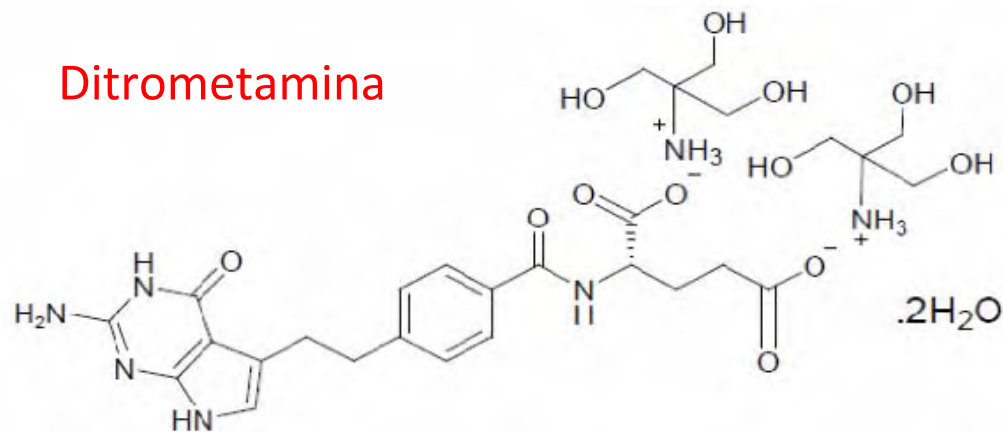
Diácido



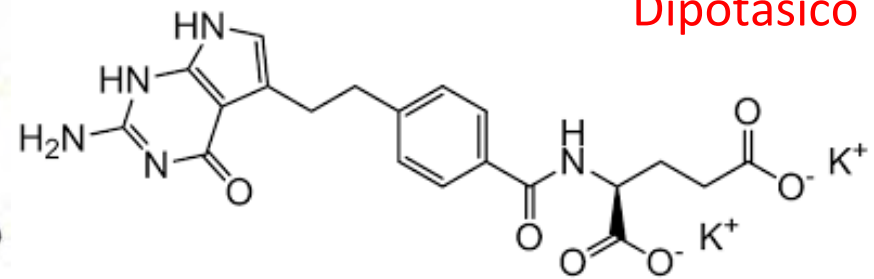
Disódico



Ditrometamina



Dipotásico



Reivindicaciones iniciales

1. Use of a methyImalonic acid lowering agent in the preparation of a medicament useful in lowering the mammalian toxicity associated with an antifolate, and the medicament is administered in combination with an antifolate.
2. Use of a methyImalonic acid lowering agent in the preparation of a medicament useful in lowering the mammalian toxicity associated with an antifolate, and the medicament is administered in combination with an antifolate and a FBP binding agent.

Reivindicaciones propuestas en diciembre de 2004

1. Use of pemetrexed in the manufacture of a medicament for use **in combination therapy for inhibiting tumour growth in mammals** wherein said medicament is to be administered in combination with vitamin B12 or a pharmaceutical derivative thereof.
2. Use according to claim 1 wherein said medicament is to be administered in combination with vitamin B12 or a pharmaceutical derivative thereof and a folic binding protein binding agent [which was then defined].

Resultado en primera y segunda instancia

- Primera instancia (Arnold J., 15.5.2014):
 - Ninguno de los productos propuestos por Actavis infringiría ni de forma directa ni indirecta en ninguna de las 4 jurisdicciones: declaración de no infracción
- Tribunal de Apelación (Floyd LJ, 25.6.2015):
 - No habría infracción directa
 - Existiría infracción indirecta en las 4 jurisdicciones
- Recurso ante el Tribunal Supremo:
 - Lilly: por la desestimación de la infracción directa
 - Actavis: por la estimación de la infracción indirecta

2. Interpretación del ámbito de protección e infracción del derecho

- Análisis del contenido de la patente en la Sentencia:
 - Descripción y ejemplos (paras 12 a 19)
 - Reivindicaciones independientes 1 y 12 (para 20)
 - Hechos aceptados en la instancia sobre lo que el experto al que va dirigida la patente conocía (paras 21 a 26):
 - Sal sódica: preferida;; primera opción
 - Sal potásica: generalmente soluble, toxicidad potencial
 - Sal trometamina: pocos ejemplos de su uso; se conocía que podía ser demasiado soluble
 - Ácido libre: puede administrarse así, pero a menudo era necesario convertir a sal, entre otras razones solubilidad

Normativa considerada

- Artículo 69.1 CPE
 - *El alcance de la protección que otorga la patente europea o la solicitud de patente europea estará determinado por las reivindicaciones. No obstante, la descripción y los dibujos servirán para interpretar las reivindicaciones*
 - El único pemetrexed incluido en las reivindicaciones es la sal sódica
- Sobre el Protocolo de interpretación del art. 69 CPE [para 33]:
 - La descripción y los dibujos no deben tomarse en consideración solo cuando hay dudas respecto de la ambigüedad de los términos de la reivindicación
 - ¿Hasta qué punto puede ir un tribunal más allá del lenguaje de la interpretación?
 - Art. 2 sobre equivalentes: “*hay al menos potencialmente*” una diferencia entre interpretación y extensión de la protección de la reivindicación
 - Al analizar el alcance de protección deben tomarse en consideración los equivalentes

Protocolo de Interpretación art. 69 CPE

- 1. Principios generales.** El art. 69 no deberá interpretarse en el sentido de que el **alcance** de la protección que otorga la patente europea haya de entenderse según el significado estricto y literal del texto de las reivindicaciones y que la descripción y los dibujos sirven únicamente para disipar las ambigüedades que pudieran tener las reivindicaciones. Tampoco debe interpretarse en el sentido de que las reivindicaciones sirven únicamente de línea directriz [pauta] y que la protección se extiende también a lo que, según opinión de una persona de oficio que haya examinado la descripción y los dibujos, el titular de la patente haya querido proteger. El artículo 69 debe, en cambio, interpretarse en el sentido de que define, entre esos extremos, una posición que asegure a la vez una protección equitativa al solicitante y un grado razonable de certidumbre a los terceros.
- 2. Equivalentes.** Para determinar la **extensión** de la protección conferida por una patente europea, debe tenerse en cuenta cualquier elemento que sea equivalente a un elemento especificado en las reivindicaciones.

Versión inglesa

- **General principles.** Article 69 should not be interpreted as meaning that the **extent** of the protection conferred by a European patent is to be understood as that defined by the strict, literal meaning of the wording used in the claims, the description and drawings being employed only for the purpose of resolving an ambiguity found in the claims. Nor should it be taken to mean that the claims serve only as a guideline and that the actual protection conferred may extend to what, from a consideration of the description and drawings by a person skilled in the art, the patent proprietor has contemplated. On the contrary, it is to be interpreted as defining a position between these extremes which combines a fair protection for the patent proprietor with a reasonable degree of legal certainty for third parties.
- **Equivalents.** For the purpose of determining the extent of protection conferred by a European patent, due account shall be taken of any element which is equivalent to an element specified in the claims.

Interpretación



y equivalencia



Ausencia de análisis de validez de la patente en el asunto *pemetrexed*

- Actavis no plantea la nulidad de la patente
- El Tribunal interpreta la patente de acuerdo con lo que dice el solicitante en la patente:

"[0005] Surprisingly and unexpectedly, we have now discovered that certain toxic effects such as mortality and non-hematologic events, such as skin rashes and fatigue, caused by antifolates, as a class, can be significantly reduced by the presence of a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12, without adversely affecting therapeutic efficacy. The present invention thus generally relates to a use in the manufacture of a medicament for improving the therapeutic utility of antifolate drugs by administering to the host undergoing treatment with a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12. We have discovered that increased levels of methylmalonic acid is a predictor of toxic events in patients that receive an antifolate drug and that treatment for the increased methylmalonic acid, such as treatment with vitamin B12, reduces mortality and nonhematologic events, such as skin rashes and fatigue events previously associated with the antifolate drugs. Thus, the present invention generally relates to a use in the manufacture of a medicament for reducing the toxicity associated with the administration of an antifolate to a mammal by administering to said mammal an effective amount of said antifolate in combination with a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12.

[0006] Additionally, we have discovered that the combination of a methylmalonic acid lowering agent as vitamin B12 and folic acid synergistically reduces the toxic events associated with the administration of antifolate drugs. Although, the treatment and prevention of cardiovascular disease with folic acid in combination with vitamin B12 is known, the use of the combination for the treatment of toxicity associated with the administration of antifolate drugs was unknown heretofore."

Oposición a la patente ante la OEP

- **15.6.2001** Solicitud; **18.4.2007** Concesión; **27.12.2010** Oposición
- **5.5.2011** Teva presenta recurso de apelación
 - Serias dudas de validez de la patente
 - Ensayos clínicos previos sobre la combinación
 - Sugerencia de uso combinado de pemetrexed y vitamina B12 en el estado de la técnica
- Teva adquiere Actavis en **julio de 2015**
 - [Haaratz 17.12.2017](#): *“In July 2015 Teva made the ill-fated decision to acquire Actavis, and it did so without anyone on the board asking hard questions and is now paying the price”*
- **23.6.2015** vista oral prevista para el **16.11.2015** (*interés público*)
- **28.10.2015** Teva retira su recurso de apelación dos semanas antes de la vista oral:
 - Si la patente se revocaba, todos los competidores podían salir al mercado
- Si Actavis ganaba su pleito en UK, los competidores con sal sódica pendientes de la apelación no podían salir al mercado

4. *Protocol Questions: grasping the nettle*

- Actavis introduce oficialmente la **doctrina de los equivalentes** en el Reino Unido
 - Busca armonizar una solución en el seno de la UE
 - Implica identificar no solo el significado de las palabras de la reivindicación sino si el **alcance de la protección** debe extenderse más allá de él
 - Requiere identificar el **concepto inventivo** subyacente
 - Asesoramiento de la infracción por equivalencia basado en la evidencia
- Reformulación de las cuestiones formuladas en Improver

Protocol Questions

- 1) Does the variant have a material effect upon the way the invention works? If yes, the variant is outside the claim. If no -
- 2) Would this (ie that the variant had no material effect) have been obvious at the date of publication of the patent to a reader skilled in the art? If no, the variant is outside the claim. If yes -
- 3) Would the reader skilled in the art nevertheless have understood from the language of the claim that the patentee intended that strict compliance with the primary meaning was an essential requirement of the invention? If yes, the variant is outside the claim.

Pregunta (1) reformulada:

1) Does the variant **have a material effect upon the way the invention works?** If yes, the variant is outside the claim. If no –

1) Notwithstanding that it is not within the literal meaning of the relevant claim(s) of the patent, does the variant **achieve substantially the same result in substantially the same way as the invention**, i.e. the inventive concept revealed by the patent?

Conclusiones del Tribunal

- La cuestión relativa a cómo funciona la invención debería implicar que el tribunal centrara su atención en [para 60]:
 - *“the problem underlying the invention”, “the core of the invention” or “the inventive concept”* según la terminología utilizada en las diferentes jurisdicciones.
- La cuestión sería si la invención alcanza el mismo resultado / sustancialmente en la misma forma que la invención.
 - *“If the answer is yes, then it provides a a sound initial basis for concluding that the variant may infringe”*

Problemas derivados de la reformulación

- Limita el análisis al “concepto inventivo”:
 - ¿La reivindicación deja de ser el centro del análisis de infracción?
 - ¿Elementos equivalentes a los reivindicados o solo a los que respondan al “concepto inventivo”?
 - ¿Necesidad de cuestionar el concepto inventivo para defender la no infracción?
 - La OEP de Patentes no aplica el art. 69 en el examen
 - ¿Protección de la “*Erfinderische Idee*” o de las reivindicaciones?

Pregunta (2) reformulada:

2) Would this (ie that the variant **had no material effect**) have been **obvious** at the date of publication of the patent to a reader skilled in the art? If no, the variant is outside the claim. If yes -

2) Would it be **obvious to the person skilled in the art**, reading the patent at the priority date, but knowing that the variant **achieves substantially the same result as the invention**, that it does so **in substantially the same way as the invention**?

Conclusiones del Tribunal

- *“Issue (ii) squarely raises the principle of equivalents, **but** limits its ambit to those variants which contain immaterial variations from the invention” [para 54]*
 - Cuestión (i): cuestión de interpretación [para 58]
 - Cuestión (ii): se responderá normalmente con base en los hechos y en la prueba de experto [para 59]
- *“It seems to me that the second Improver question should be asked in the assumption that the notional addressee knows that the variant works to the extent that it actually does work” [para 62]*
 - Se aplicaría a variantes posteriores a la prioridad aunque el experto al que se dirige considere la segunda cuestión en la fecha de prioridad [para 63]
 - Por pragmatismo: *“while the notional addressee may answer the reformulated second question affirmatively even where the variant was unforeseeable at the priority date, he is less likely to do so than in relation to a variant which was unforeseeable as at that date”* [para 63]

Problemas derivados de la reformulación

- Análisis fáctico que se deja en manos de la interpretación del experto en la fecha de la infracción pero tomando como referencia la fecha de prioridad
- Ámbito de protección eventualmente mutante:
 - ¿Se sitúa en la fecha de prioridad pero considera si la variación habría sido obvia para el experto en la fecha actual?
 - ¿Variará el ámbito de protección según la fecha en que se sitúe el experto?
 - Lo que hoy no es obvio, mañana puede serlo

Pregunta (3) reformulada:

3) Would the reader skilled in the art nevertheless have understood **from the language of the claim** that the patentee intended that strict compliance with the primary meaning was an **essential requirement of the invention**? If yes, the variant is outside the claim.

3) Would such a reader of the patent have concluded that the patentee **nonetheless** intended that strict compliance with the **literal meaning of the relevant claim(s)** of the patent was an **essential requirement of the invention**?

Conclusiones del Tribunal

- Para aplicar adecuadamente el test, tener en cuenta [para 65]:
 1. Aunque el texto de la reiv. es importante, no excluir la descripción ni el conocimiento propio del experto en la materia.
 2. Que el lenguaje de la reiv. no cubra la variante no es suficiente para responder a la tercera cuestión.
 3. Resulta apropiado preguntarse si el elemento controvertido es una parte “esencial” del producto o proceso en su conjunto, del concepto inventivo.
 4. Considerar si la variante habría sido obvia en la fecha de infracción más que en la de prioridad
 - Es necesario que el experto tenga más información que la de la fecha de prioridad

Problemas derivados de la reformulación

- En esta cuestión el tribunal aplica dos conceptos que ha introducido en la respuesta a las anteriores preguntas:
 - a) Considera como fecha para el análisis de la infracción la de infracción, no la de prioridad
 - ¿Prioridad solo para la interpretación de las reivindicaciones?
 - b) Establece como elemento subjetivo de apreciación del elemento si este es esencial en relación con el concepto inventivo
 - ¿Diferente si son elementos esenciales o no esenciales?

Problemas surgidos del caso concreto

- Caso pemetrexed: *artificio* que se plantea como un *ejercicio teórico*, sobre tres posibles alternativas
 - No subyace una realidad industrial concreta
 - ¿Vuelta a las *patentes sobre el papel* en versión *declaración de no infracción*?
- El ejercicio de análisis de las alternativas impide analizar cada una de ellas en su individualidad, sino lo que tienen en común todas ellas
- Se desvirtúa el sentido de la aplicación del Protocolo de Interpretación del art. 69
 - No se concibió para llevar a cabo un *ejercicio de especulación*

El caso planteado por Actavis podría reformularse de la siguiente manera

- Lo que en realidad subyace a la petición:



“Vamos, en el fondo lo que Ud. quiere es que le diga que lo que no es sal sódica de pemetrexed, no está incluido en la patente”

Aplicación del test al caso [para 68]

1. No hay duda que los productos:
 - a) operan **en la misma dirección** que la patente
 - b) implican un **medicamento que contiene el anión de pemetrexed y vitamina B12**
- Conclusión: dan lugar al **mismo resultado en sustancialmente la misma forma** que la invención

Aplicación del test al caso [para 69]

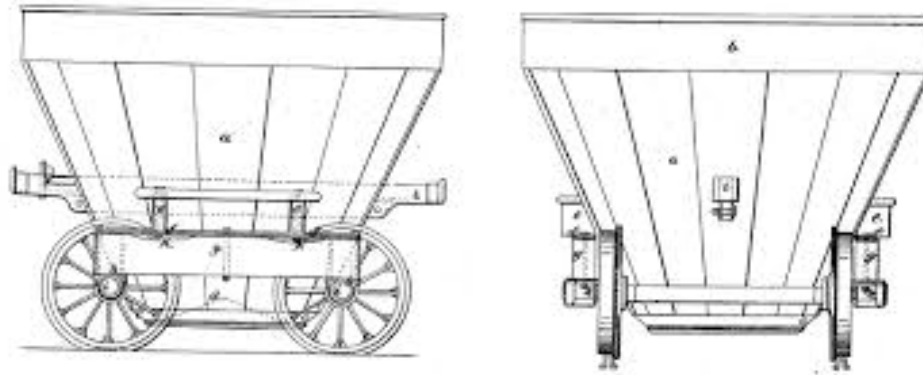
2. El experto medio en la fecha de la prioridad de la patente habría sabido:

- Que **cada uno de los tres productos** propuestos por Actavis **actuaba de la misma manera** en un medicamento con Vitamina B12
- Que **la investigación con los tres productos** propuestos por Actavis habría sido un **ejercicio puramente rutinario**

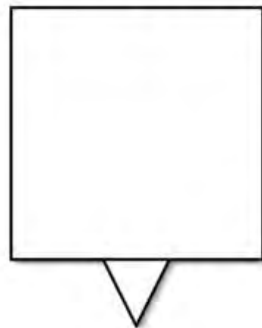
Aplicación del test al caso [paras 70-74]

3. ¿La patente estaba claramente limitada a la sal disódica y no se extendía a las tres propuestas por Actavis?
- La cuestión relativa a la **interpretación** es **distinta del alcance de protección**
 - Partir del lenguaje de la reivindicación
 - En la descripción no hay ninguna referencia a sales de pemetrexed como clase
 - “No se ha dado ninguna justificación plausible por la que un titular racional quisiera introducir una limitación tan restrictiva a su invención” (Catnic)
 - La **única razón para limitar** las reivs. fue que era la única sal con la que se llevaron a cabo los experimentos
 - Se confunde el objeto de descripción con alcance de protección
 - Es **muy inverosímil que el experto fuera a concluir que el titular tenía la intención de excluir** del ámbito de protección **otras sales diferentes**, o incluso el **ácido** de pemetrexed

El origen de la doctrina de los equivalentes: *Winans v Denmead* (1853)



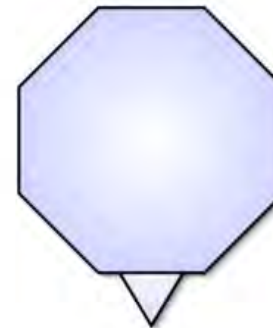
Prior Art



Winans



Denmead



5. *Prosecution history*: efectos en la interpretación del alcance de protección

- Redacción inicial: “uso del agente que rebaja el ácido metilmalónico / con un antifolato / y un agente de unión de FBP
 - Examinador: protección de demasiadas combinaciones; objeciones con base en arts. 83 y 84
- Limitación Dic. 2014: “pemetrexed /vitamina B12 y un agente de unión a la proteína que fija folatos
 - “*in order to expedite the application proceeding to be granted*”; sin perjuicio de una o más solicitudes divisionales
 - Mayo 2005: el examinador considera que solo hay una referencia a “pemetrexed” seguido de una referencia a “pemetrexed disódico”.
 - Incertidumbre al menos de a qué pemetrexed de refiere.
- Marzo 2006: limitación de reivs. Pemetrexed disódico

¿Puede hacerse uso del historial?

- *Actavis*: del historial se desprende una exclusión clara de otras sales de pemetrexed, incluido el ácido libre
- *Tribunal*: obligado a dar respuesta a dos cuestiones:
 1. *¿Puede acudirse al historial de la patente cuando se considera que una variante infringe una patente?*
 - Actitud escéptica a que en materia de interpretación o infracción pueda hacerse referencia al historial de la patente
 - Circunstancias bajo las cuales confiar en el historial de la patente para determinar el alcance de una patente: deben ser limitadas
 - Solo apropiado acudir al expediente de la patente:
 - Cuando el objeto de discusión no es claro si nos confinamos al texto de la patente y el historial de la patente resuelve sin ambigüedad la discusión
 - Si ignorar esos contenidos fuera contrario al interés público
 - » P. ej., si el solicitante hubiera dicho que no quería protección sobre variantes que luego acusara de infracción

¿Puede hacerse uso del historial?

2. ¿El historial de la patente altera en el caso la conclusión provisional del tribunal?

- Razón expresada por el examinador: el texto de la patente no se extendía expresamente a otros antifolatos
- *Tribunal*: la cuestión no es si cualquier sal cae o no dentro del alcance de la patente
- ***Doctrina de los equivalentes***: permite extender el ámbito de protección más allá de las reivs., interpretadas bajo principios normales de interpretación.

Reacción de los tribunales británicos en casos posteriores

- Hasta la fecha no hay pronunciamientos en los que la variante estuviera fuera de las reivindicaciones como resultado de una “*normal interpretation*” de la patente.
- Lord Hoffmann (*Kirin Amgen*) se ha pronunciado en contra de la decisión, considerando correcta la de apelación.

6. Interpretación de la patente y doctrina de los TS español y británico

- Doctrina relativamente reciente
- Atrae al ámbito jurídico el aspecto interpretativo
- Supera la antigua doctrina de la esencialidad
- Centra el análisis en las reivs. y en sus elementos
- Concretado en tres sentencias de patente químicas:
 - Olanzapina (2011); aplicación del art. 69 CPE
 - Venlafaxina (2014); interpretación de la patente
 - Escitalopram (2015); doctrina de los equivalentes

Olanzapina (STS 10.5.2011)

- Se limita a constatar que:
 - en el régimen del CPE no rige el sistema del tenor literal
 - es aplicable la doctrina de los equivalentes, que no es contraria al principio de seguridad jurídica
- Da por válida la aplicación de las tres preguntas *Improver* en un asunto de infracción de patente
 - Se discute sobre la 3ª pregunta, a propósito de examinar lo que ha sido objeto de renuncia o limitación durante la tramitación
 - Se señala que la exclusión no obedece a una renuncia expresa e inequívoca, que debe interpretarse en términos restrictivos
- Elementos concurrentes en el caso:
 - Procedimiento de alquiler en dos pasos equivalente al reiv.
 - No está en la reiv, pero sí lo estaba en una patente anterior
 - Esa exclusión no obedece a una renuncia expresa

Venlafaxina (7.11.2014)

- Interpretación espiritualista del significado de las reivindicaciones
 - Búsqueda del significado de su contenido, más allá de las palabras
 - Puede dar lugar a un alcance más estricto
- Interpretación básicamente objetiva
 - Identificar y situar la invención en el estado de la técnica a partir de las reivs.
 - Preguntarse cuál es el problema técnico al que pretende dar solución la invención
- Elementos concurrentes en el caso:
 - el papel de uno de los compuestos (adición de HPMC a celulosa microcristalina) está ausente en la realización cuestionada

Escitalopram (29.4.2015)

- Pasos a considerar en el análisis de protección:
 1. Determinar el ámbito de protección
 2. Comparar la invención patentada con la realización cuestionada elemento por elemento (se han de reproducir todos los elementos)
 3. Aplicación del test *Catnic-Improver*. La discusión se centra en la aplicación de la 2ª pregunta
 - La sustitución de un elemento por otro que realice la misma función:
 - a) ha de ser obvia en la fecha de prioridad
 - b) para que sea obvia no basta una mera probabilidad de éxito, sino que ha de ser predecible que la alternativa funcionará
- Elementos concurrentes en el caso:
 - Coincidencia en los peritos en que el proceso de resolución de un racemato es empírico e impredecible
 - Existían prejuicios técnicos que comportaban un *teaching away*