



---

# Brevettabilità dei biomarcatori

**Workshop Netval 22 Ottobre 2018**

**Anne-Cécile Trillat**

[actrillat@desimonepartners.com](mailto:actrillat@desimonepartners.com)

Italian, French and European Patent Attorney

Pharmaceuticals - Life Sciences – Biotechnology

# Brevettabilità dei biomarcatori

---

- **Definizione**
- **Uso dei biomarcatori**
  - Diagnosi
  - Terapia
- **Brevettabilità (EPO)**
- **Dati sperimentali**
- **Brevettabilità (USPTO)**
- **Conclusioni**

# Biomarcatore: definizione

---

Biomarcatori o “marcatori biologici” sono **indicatori biologici**

- di processi fisiologici,
  - di processi patologici o
  - di risposte biologiche ad un intervento terapeutico
- metaboliti
  - mutazione genica/profilo genico
  - antigene
  - proteina

<http://www.agenziafarmaco.gov.it>

# Biomarcatore: definizione

---

- biomarcatore **diagnostico**
- biomarcatore **prognostico**
- biomarcatore **predittivo (o di risposta)**
- biomarcatore **farmacodinamico (o di attività)**

<http://www.agenziafarmaco.gov.it>

---

# Biomarcatore: definizione

---

## ➤ **Biomarcatore diagnostico**

caratteristica che distingue un individuo in base alla **presenza o all'assenza** di uno specifico **stato fisiologico, fisiopatologico o di una malattia**

Urol Oncol. 2018 Oct 12. pii: S1078-1439(18)30345-4. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.09.006. [Epub ahead of print]

## **A urinary microRNA (miR) signature for diagnosis of bladder cancer.**

Hofbauer SL<sup>1</sup>, de Martino M<sup>1</sup>, Lucca I<sup>1</sup>, Haitel A<sup>2</sup>, Susani M<sup>2</sup>, Shariat SF<sup>1</sup>, Klatte T<sup>3</sup>.

# Biomarcatore: definizione

---

## ➤ **Biomarcatore prognostico**

caratteristica che distingue i pazienti per grado di **rischio di insorgenza della malattia** o in base alla **progressione** di un aspetto specifico della malattia

(storia della malattia, indipendente del trattamento)

[Diagn Pathol](#). 2018 Oct 17;13(1):80. doi: 10.1186/s13000-018-0755-3.

**Increased expression of heat shock factor 1 (HSF1) is associated with poor survival in gastric cancer patients.**

Dai W<sup>1</sup>, Ye J<sup>1</sup>, Zhang Z<sup>2</sup>, Yang L<sup>1</sup>, Ren H<sup>3</sup>, Wu H<sup>1</sup>, Chen J<sup>1</sup>, Ma J<sup>4</sup>, Zhai E<sup>5,6</sup>, Cai S<sup>1</sup>, He Y<sup>7</sup>.

# Biomarcatore: definizione

---

## ➤ **Biomarcatore predittivo (o di risposta)**

caratteristica che distingue i pazienti sulla base della loro **probabilità di risposta** ad un **particolare trattamento** rispetto a nessun trattamento

[Clin Cardiol](#). 2018 Oct 15. doi: 10.1002/clc.23099. [Epub ahead of print]

**Troponin-I levels as a potential prognostic biomarker of sacubitril/valsartan treatment response in heart failure with reduced ejection fraction: Who will benefit most?**

[Nakou ES](#)<sup>1</sup>, [Marketou ME](#)<sup>1</sup>, [Chlouverakis GI](#)<sup>2</sup>, [Patrianakos AP](#)<sup>1</sup>, [Vardas PE](#)<sup>1</sup>, [Parthenakis FI](#)<sup>1</sup>.

# Biomarcatore: definizione

---

## ➤ **Biomarcatore farmacodinamico (o d'attività)**

è quel valore il cui cambiamento rivela una risposta biologica nel paziente sottoposto a intervento terapeutico, e per cui la misura del cambiamento è considerata pertinente alla risposta

Pressione arteriosa - Risposta ad un antipertensivo

Colesterolo LDL sierico - Risposta ad un agente ipolipemizzante o cambiamenti dietetici

# Biomarcatore: usi

---

➤ **Diagnosi**

➤ **Medicina personalizzata – Terapia**

**-selezione di malati** (risultati clinici interessanti o progressione rapida, biomarcatore prognostico)

**-identificazione/selezione di una sottopopolazione** con risposta specifica a una terapia (biomarcatore predittivo)

# Brevettabilità Biomarcatore in diagnosi

---

A. 45 (4) CPI e A. 53 (c) EPC

Non possono costituire oggetto di brevetto:

i metodi per il trattamento **chirurgico o terapeutico** del corpo umano o animale e i metodi di **diagnosi** applicati al corpo umano o animale

# Brevettabilità Biomarcatore in diagnosi

---

Art. 45 (5) CPI e Art. 54 (c) EPC

La disposizione del comma 4 non si applica ...ai prodotti, in particolare alle sostanze o composizioni, **per l'uso** di uno dei metodi nominati

# Brevettabilità Biomarcatore in diagnosi

---

➤ Diagnosi "*in vivo*"

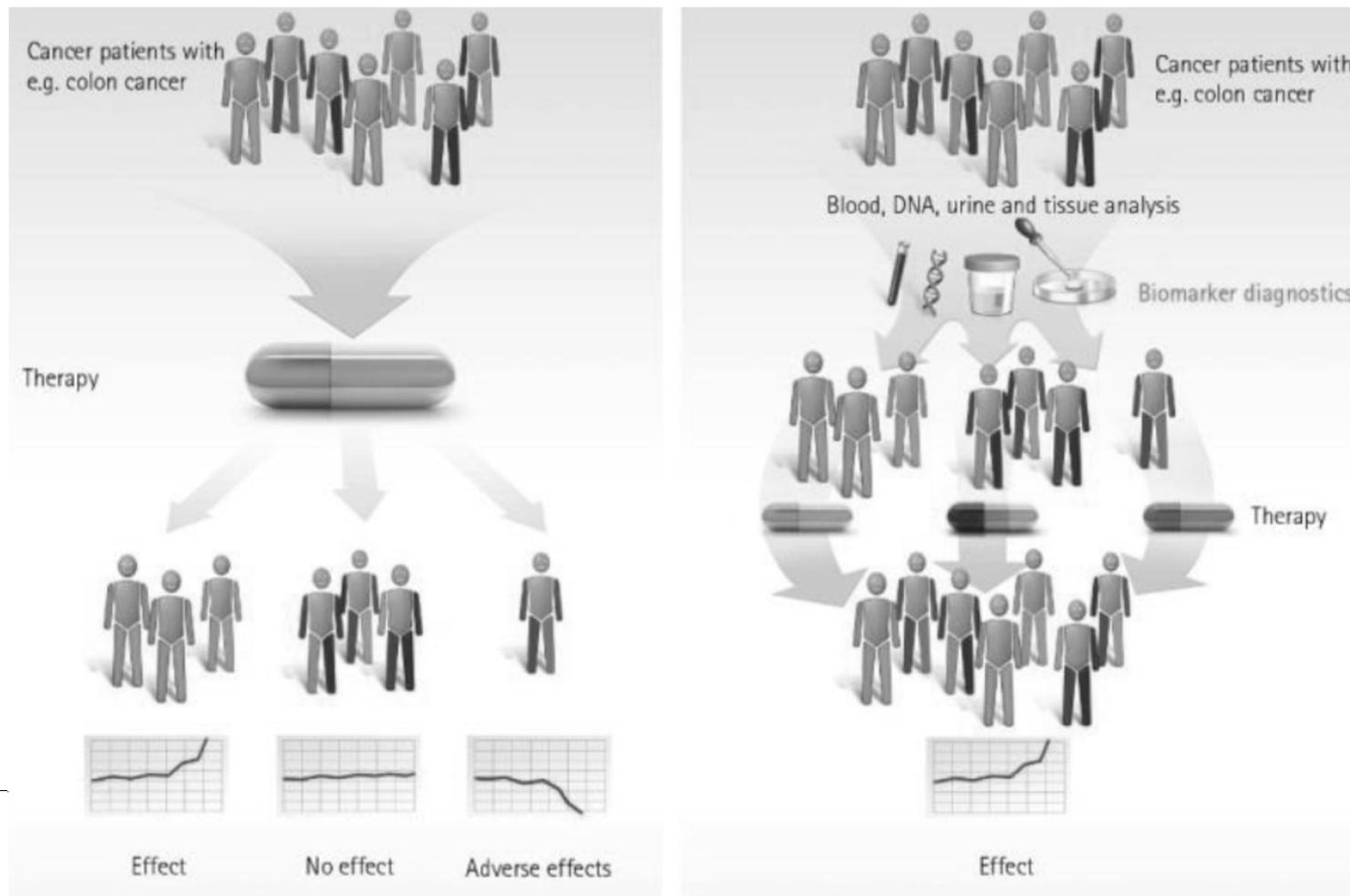
**Biomarcatore x per uso in un metodo per la diagnosi di Y**

➤ Diagnosi "*in vitro*"

**Metodo in vitro per la diagnosi di Y comprendente misurare il livello del biomarcatore x in un campione biologico**

# Biomarcatore: Terapia

## Medicina personalizzata



# Biomarcatore: Terapia

---

➤ Obiettivi:

- Il trattamento giusto
- Con la dose giusta
- Per il paziente giusto
- Al tempo giusto
- Per il risultato giusto
- Con i minimi effetti avversi

## **Trattamenti su misura**

➤ Strumenti:

- Genotipizzazione di polimorfismi genetici (SNP)
- Analisi dell'espressione genica/proteica
- Analisi del profilo di metilazione/acetilazione genica ecc...

# Biomarcatore: Terapia

Attualmente solo circa il 10 % dei farmaci sul mercato fornisce informazioni o suggerisce test genetici per un trattamento ottimale

## Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm>

Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling

Drug	Therapeutic Area*	Biomarker <sup>†</sup>	Labeling Sections
Abacavir	Infectious Diseases	HLA-B	Boxed Warning, Dosage and Administration, Contraindications, Warnings and Precautions
Abemaciclib (1)	Oncology	ESR (Hormone Receptor)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
Abemaciclib (2)	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
Ado-Trastuzumab Emtansine	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies

# Biomarcatore: Terapia

---

## **Trastuzumab (Herceptin®)**

Herceptin is a HER2/neu receptor antagonist indicated for:

- The treatment of HER2-overexpressing breast cancer. (1.1, 1.2)
- The treatment of HER2-overexpressing metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. (1.3)

Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Herceptin (1, 2.1).

**For intravenous (IV) infusion only. Do not administer as an IV push or bolus. (2.2)**

Do not substitute Herceptin (trastuzumab) for or with ado-trastuzumab emtansine. (2.2)

Perform HER2 testing using FDA-approved tests by laboratories with demonstrated proficiency. (1, 2.1)

# Biomarcatore: Terapia

---

## **Selezione della popolazione di pazienti**

- una migliore definizione della malattia e/o della sua prognosi
- escludere i pazienti ad alto rischio
- per predire la risposta al farmaco

# Brevettabilità Biomarcatore in terapia

---

## **Esempio**

Nella domanda di brevetto viene mostrato che il genotipo AA aumenta dell'80% l'effetto del composto X sul cancro Y

# Brevettabilità Biomarcatore in terapia

---

## Characteristic formulations of the “pharmacogenomic” 2<sup>nd</sup> medical use claims

### Claim type I

Claim without diagnostic step

*Compound X for use in a method of treatment of disease Y characterised in that the patient **has** the allele A / genotype AA of SNP Z.*

### Claim type II

Claim without active diagnostic step

*Compound X for use in a method of treatment of disease Y wherein the patient treated has allele A / genotype AA of SNP Z characterised in that the patient **has been selected** to have allele A / genotype AA.*

### Claim type III

Claim with active diagnostic step

*Compound X for use in a method of treatment of disease Y wherein the patient treated has allele A / genotype AA of SNP Z characterised in that the method **comprises the diagnostic step of determining whether or not the patient has** allele A / genotype AA.*

# Brevettabilità Biomarcatore in terapia

---

## **Rivendicazione**

Composto X per uso nel trattamento del cancro Y in un paziente con genotipo AA

## **Tecnica anteriore**

Pazienti con il cancro Y sono trattati con composto X. Nessuna selezione del genotipo viene effettuata.

**La rivendicazione è nuova**

# Brevettabilità Biomarcatore in terapia

---

## **Tecnica anteriore**

Un paziente testimonia che ha il genotipo AA e che è stato trattato con il composto X per il cancro Y

## **La rivendicazione è nuova**

se il paziente non è stato selezionato sulla base del genotipo AA nella tecnica anteriore

# Brevettabilità Biomarcatore in terapia

---

## Dati sperimentali necessari

➤ un farmaco già usato nella popolazione generale

⇒ migliorare il tasso di risposta in un gruppo selezionato

**numero statisticamente sufficiente** di pazienti esaminato

Modelli animali o linee cellulari **non sono** generalmente sufficienti

tecnica anteriore => tasso di risposta accettabile nella popolazione generale

# Brevettabilità Biomarcatore in terapia

---

## Dati sperimentali necessari

- identificazione di un biomarcatore che consente di prevedere se i pazienti avranno o meno effetti collaterali

tecnica anteriore => farmaco può essere usato con effetti collaterali accettabili nella popolazione umana generale

i dati **devono** essere ottenuti **da pazienti**

Dati su modelli animali e linee cellulari possono soltanto prevedere con un certo grado di speculazione la gravità degli effetti collaterali nei pazienti

# Brevettabilità Biomarcatore in terapia

---

Includere dati nella domanda di brevetto per dimostrare che:

- esiste un **legame** tra la presenza o l'assenza del biomarcatore e il miglioramento del trattamento (efficacia o sicurezza) e
- la presenza/assenza di biomarcatore distingue la popolazione di pazienti dal punto di vista di uno **stato fisiologico o patologico**

# Biomarcatori : USPTO

---

35 U.S.C. § 101

“Whoever invents or discovers any new and useful process, machine, manufacture, or composition of matter, or any new and useful improvement thereof, may obtain a patent therefor, subject to the conditions and requirements of this title.”

➤ **ampia protezione**

Interpretazione della US Supreme Court

# Biomarcatori : USPTO

---

*Mayo Collaborative Servs. v. **Prometheus** Labs., Inc.*, 132 S.Ct. 1289 (2012)

Rivendicazioni di metodo per il trattamento di malattie autoimmune basate sui livelli di metabolita del farmaco somministrato al paziente

Un metodo che comprende un passaggio naturale (la relazione tra la concentrazione di un metabolita nel sangue e l'efficacia di un farmaco)

**non è** materia brevettabile

# Biomarcatori : USPTO

---

*Association for Molecular Pathology v. **Myriad** Genetics,*  
133 S.Ct. 2107 (2013)

Mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2 aumentano il rischio per tumori alla  
mamella /ovaie

“1. An isolated DNA comprising an altered BRCA1 DNA having at  
least one of the alterations set forth in Tables 12A, 14, 18 or 19  
[*note: identified patient mutations*] with the proviso that the  
alteration is not a deletion of four nucleotides corresponding to  
base numbers 4184-4187 in SEQ. ID. NO:1.’

“un frammento di DNA esistente naturalmente è un  
prodotto della natura e non è materia brevettabile per il  
solo fatto di essere stato isolato ....”

“...il cDNA è materia brevettabile perchè non esiste  
naturalmente.”

---

# Biomarcatori : USPTO

---

## May 2016 life sciences examples issued by the USPTO

1. A method of detecting JUL-1 in a patient, said method comprising:
  - a. obtaining a plasma sample from a human patient; and
  - b. detecting whether JUL-1 is present in the plasma sample by contacting the plasma sample with an anti-JUL-1 antibody and detecting binding between JUL-1 and the antibody.
  
2. A method of diagnosing julitis in a patient, said method comprising:
  - a. obtaining a plasma sample from a human patient;
  - b. detecting whether JUL-1 is present in the plasma sample by contacting the plasma sample with an anti-JUL-1 antibody and detecting binding between JUL-1 and the antibody; and
  - c. diagnosing the patient with julitis when the presence of JUL-1 in the plasma sample is detected.



# Biomarcatori : USPTO

---

4. A method of diagnosing juitis in a patient, said method comprising:
  - a. obtaining a plasma sample from a human patient;
  - b. detecting whether JUL-1 is present in the plasma sample by contacting the plasma sample with antibody mAb-D33 and detecting binding between JUL-1 and antibody mAb-D33; and
  - c. diagnosing the patient with juitis when the presence of JUL-1 in the plasma sample is detected.
  
6. A method of diagnosing and treating juitis in a patient, said method comprising:
  - a. obtaining a plasma sample from a human patient;
  - b. detecting whether JUL-1 is present in the plasma sample;
  - c. diagnosing the patient with juitis when the presence of JUL-1 in the plasma sample is detected; and
  - d. administering an effective amount of anti-tumor necrosis factor (TNF) antibodies to the diagnosed patient.



June 7, 2018 Memorandum issued by USPTO

---

# Conclusioni

---

Evidenze (dati sperimentali) nella domanda di brevetto e nella tecnica anteriore **sono fondamentali** per la valutazione della brevettabilità

“Despite many pitfalls and hurdles, the **possibilities** for obtaining second medical indication type patents for Applicants with **experimental data** at the EPO have **never been better**”

S. Pelling  
Senior Expert, Biopharmacy, EPO, Oct. 2018



---

# Grazie

**Anne-Cécile Trillat**  
actrillat@desimonepartners.com

Italian, French and European Patent Attorney

Pharmaceuticals - Life Sciences – Biotechnology