

Cour fédérale



Federal Court

Date : 20130307

Dossier : T-1259-11

Référence : 2013 CF 245

[TRADUCTION FRANÇAISE CERTIFIÉE, NON RÉVISÉE]

Ottawa (Ontario), le 7 mars 2013

En présence de monsieur le juge Near

ENTRE :

**ASTRAZENECA CANADA INC. et
ASTRAZENECA UK LIMITED**

demandereses

et

**TEVA CANADA LIMITÉE ET
LE MINISTRE DE LA SANTÉ**

défendeurs

MOTIFS DU JUGEMENT ET JUGEMENT

[1] Les demandereses sollicitent une ordonnance interdisant à la ministre de la Santé de délivrer, en vertu du *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)*, DORS/93-133 [le Règlement AC], un avis de conformité à la défenderesse Teva Canada Limitée [Teva] à l'égard des comprimés de fumarate de quétiapine à libération prolongée [XR], et ce, jusqu'à l'expiration du brevet canadien n° 2 251 944 [le brevet 944]. Les demandereses ont présenté deux demandes

parallèles : la première se rapporte à l'avis d'allégation de Teva concernant les comprimés dosés à 50 mg (n° de dossier de la Cour T-1259-11), la seconde à l'avis d'allégation de Teva concernant les comprimés dosés à 150, 200, 300 et 400 mg (n° de dossier de la Cour T-1905-11).

[2] Pour les motifs qui suivent, la demande est rejetée.

Contexte

[3] AstraZeneca Canada Inc. [AstraZeneca] commercialise les comprimés brevetés de quétiapine à libération prolongée au Canada sous la marque SEROQUEL XR®. Ce médicament est utilisé pour le traitement de divers troubles psychiatriques, notamment la schizophrénie, le trouble bipolaire et le trouble dépressif majeur.

[4] Le brevet appartient à AstraZeneca UK Limited, il est inscrit sur le registre des brevets de Santé Canada. La demande, déposée au Canada le 27 mai 1997 [la date de dépôt], comportait une revendication de priorité fondée sur une demande déposée au Royaume-Uni le 31 mai 1996 [la date de revendication]. Le brevet a été délivré le 10 avril 2007 et il expire le 27 mai 2017.

[5] Teva a déposé des suppléments à une présentation abrégée de drogue nouvelle auprès de la ministre de la Santé afin d'obtenir la délivrance d'un avis de conformité pour ses versions de 50 mg et de 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg de fumarate de quétiapine à libération prolongée, TEVA-QUETIAPINE XR. Elle a signifié aux demanderesses ses avis d'avis d'allégation relatifs aux comprimés de 50 mg et aux comprimés de 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg le 20 juin 2011

et le 14 octobre 2011, respectivement. Dans ses avis d'allégation, Teva allègue l'absence de contrefaçon du brevet 944. Elle indique également que le brevet 944 est invalide pour plusieurs motifs, notamment pour cause d'évidence, d'inutilité, d'insuffisance et d'ambiguïté. Teva a depuis retiré son allégation d'absence de contrefaçon et a limité ses arguments relatifs à l'invalidité à (A) l'évidence et (B) l'ambiguïté.

Preuve d'expert

[6] AstraZeneca a signifié des affidavits souscrits par cinq témoins experts dans la présente instance (titres de compétences actualisés en date du contre-interrogatoire de chacun) :

- Le D^r Joseph Calabrese, psychiatre, dirige le programme de traitement des troubles de l'humeur au département de psychiatrie des hôpitaux universitaires de Cleveland et de l'Université Case Western Reserve. Il est également titulaire d'une chaire de recherche sur le trouble bipolaire et professeur de psychiatrie à la Faculté de médecine de l'Université Case Western Reserve.
- Le D^r Philip Seeman, chercheur dans le domaine des antipsychotiques, est professeur aux départements de pharmacologie et de psychiatrie de l'Université de Toronto.
- Monsieur Christopher Moreton, formulateur de compositions pharmaceutiques, est vice-président des sciences pharmaceutiques chez FinnBrit Consulting, une entreprise

établie au Massachusetts qui fournit des services de consultation à l'industrie pharmaceutique.

- Monsieur Robert Prud'homme, également formulateur de compositions pharmaceutiques, est professeur au Département de génie chimique et biologique et directeur du programme de génie biologique de l'Université de Princeton.

- Monsieur Jeffrey Hames est directeur principal du marketing de Seroquel XR® chez AstraZeneca.

[7] Pour sa part, Teva a signifié des affidavits souscrits par quatre témoins experts (titres de compétences également actualisés en date du contre-interrogatoire de chacun) :

- Le P^r Paul Harrison, psychiatre, enseigne la psychiatrie à l'Université d'Oxford en plus d'être conseiller honoraire en psychiatrie générale pour adultes pour l'Oxford Health Foundation NHS Trust et membre de la direction du collège Wolfson à Oxford.

- Le D^r Joel Sadavoy, également psychiatre, est titulaire d'une chaire en psychiatrie générale appliquée à l'Université de Toronto et à l'Hôpital Mount Sinai et est professeur de psychiatrie à l'Université de Toronto. Il occupe, entre autres, le poste de directeur des programmes de psychiatrie gériatrique et de psychiatrie communautaire à l'Hôpital Mount Sinai, un hôpital d'enseignement de l'Université de Toronto.

- Monsieur Ping Lee, formulateur de compositions pharmaceutiques, est professeur et titulaire de la chaire en pharmacie et en administration des médicaments à la Faculté de pharmacie Leslie Dan de l'Université de Toronto.

- La P^{re} Lea Katsanis enseigne au Département de marketing de l'École de gestion John-Molson de l'Université Concordia.

Les questions en litige

- [8] La question à trancher est de savoir si le brevet 944 est invalide pour cause :
- A. d'évidence; et/ou
 - B. d'ambiguïté.

Analyse

Le fardeau de preuve

[9] La Cour a expliqué plusieurs fois le fardeau de preuve lié aux affaires d'invalidité (voir *Pfizer Canada Inc c Apotex Inc*, 2007 CF 26, [2007] ACF n° 36 (conf. par 2007 CAF 195, autorisation d'interjeter appel refusée, [2007] CSCR n° 371), aux paragraphes 9 à 12; *Pfizer Canada Inc c Mylan Pharmaceuticals ULC*, 2011 CF 547, [2011] ACF n° 686 (conf. par 2012 CAF 103), au paragraphe 188; *GlaxoSmithKline Inc c Pharmascience Inc*, 2011 CF 239, [2011] ACF n° 287, au paragraphe 43; *Allergan Inc c Canada (Ministre de la Santé)*, 2012 CF 767, [2012] ACF n° 906 (conf. par 2012 CAF 308), au paragraphe 42). Il incombe à Teva de donner à

ces allégations d'invalidité un air de vraisemblance. Si elle y parvient, la présomption de validité du brevet sera réfutée et AstraZeneca devra alors établir, selon la prépondérance des probabilités, que les allégations d'invalidité avancées par Teva sont infondées.

[10] Si la preuve « s'équivaut [...] (ce qui est rare), le requérant (la première personne) n'aura pas réussi à démontrer l'absence de fondement de l'allégation d'invalidité et n'aura pas droit à la délivrance de l'ordonnance d'interdiction sollicitée » (*Eli Lilly Canada Inc c Apotex Inc*, 2009 CF 320, [2009] ACF n° 413, au paragraphe 38).

Interprétation des revendications

[11] L'interprétation des revendications doit précéder l'examen des allégations liées à la contrefaçon ou à la validité (*Whirlpool Corp c Camco Inc*, 2000 CSC 67, [2000] ACS n° 68 [*Whirlpool*], au paragraphe 43; *Laboratoires Servier c Apotex Inc*, 2009 CAF 222, [2009] ACF n° 821 (autorisation d'interjeter appel refusée, [2009] CSCR n° 403) [*Servier*], au paragraphe 58). Les brevets doivent recevoir une interprétation téléologique qui tient compte de l'entièreté de leur contenu – c'est-à-dire la description et les revendications –, de manière à dégager la nature de l'invention (*Servier*, précité, au paragraphe 58).

[12] En l'espèce, l'interprétation des revendications n'est pas contestée. Les parties conviennent que le brevet 944 revendique une formulation de quétiapine à libération prolongée constituée des éléments suivants : i) un gélifiant, l'hydroxypropylméthylcellulose [HPMC]; ii) du sel

d'hémifumarate de quétiapine; iii) un ou de plusieurs excipients de qualité pharmaceutique. Les revendications en litige dans la présente instance sont reproduites à l'Annexe A.

[13] Malgré les protestations d'AstraZeneca, l'analyse ne s'arrête pas toujours là (voir *Apotex Inc c Sanofi-Synthelabo Canada Inc*, 2008 CSC 61, [2008] ACS n° 63 [*Sanofi*], au paragraphe 77). Lorsque le concept inventif faisant l'objet des revendications est indissociable des revendications elles-mêmes parce qu'elles consistent en une simple formule chimique, comme en l'espèce, la Cour doit examiner le mémoire descriptif du brevet pour déterminer la nature dudit concept (*Sanofi*, précité, au paragraphe 77; *Servier*, précité, au paragraphe 58; *Teva Canada Ltée c Pfizer Canada Inc*, 2012 CSC 60, [2012] ACS n° 60 [*Teva c Pfizer*], au paragraphe 50). La Cour suprême et la Cour d'appel fédérale ont toutes deux récemment réaffirmé le principe selon lequel il faut « examiner le mémoire en entier, revendications comprises, pour établir la nature de l'invention » (*Teva c Pfizer*, précité, au paragraphe 50; *Allergan Inc c Canada (Ministre de la Santé)*, 2012 CAF 308, [2012] ACF n° 1467, au paragraphe 73). La Cour n'a pas pour autant carte blanche pour interpréter les revendications aussi libéralement ou étroitement qu'elle le souhaite. Le breveté a « le droit de voir la question de l'évidence tranchée en fonction de sa revendication et non d'une vague paraphrase fondée sur l'étendue de sa divulgation dans la description » (*Servier*, précité, au paragraphe 69; *Angiotech Pharmaceuticals Inc v Conor Medsystems Inc*, [2008] UKHL 49, au paragraphe 19).

[14] Voici, par conséquent, les précisions contenues dans le mémoire descriptif du brevet 944 :

[TRADUCTION]

Dans le traitement d'un certain nombre de maladies, il est souhaitable, tant sur le plan thérapeutique que sur le plan prophylactique, de fournir le principe actif sous une forme

pharmaceutique à libération prolongée. La libération prolongée procure une vitesse de libération généralement uniforme et constante pendant une longue période, ce qui permet d'obtenir, de façon stable, la concentration sanguine (plasmaticque) souhaitée du principe actif sans qu'une administration fréquente du médicament soit nécessaire.

Bien que l'on connaisse, dans le domaine, de nombreuses formulations à libération prolongée constituées de gélifiants tels que l'hydroxypropylméthylcellulose, il s'est avéré difficile de préparer des formulations à libération prolongée associant des médicaments solubles à des gélifiants comme l'hydroxypropylméthylcellulose, et ce, pour plusieurs raisons. Premièrement, les principes actifs solubles dans l'eau ont tendance à donner un produit à libération prolongée sensible au phénomène de libération massive. Ainsi, la libération du principe actif est retardée pendant un certain temps, mais lorsqu'elle commence à se produire, la vitesse de libération est très élevée. De plus, les concentrations plasmaticques du principe actif ont tendance à fluctuer, ce qui augmente le risque de toxicité. On a également observé une certaine variation diurne de la concentration plasmaticque du principe actif. Enfin, il s'est révélé difficile d'obtenir les profils de dissolution souhaités ou de contrôler la vitesse de libération du médicament soluble.

On constate donc la nécessité d'élaborer des formulations à libération prolongée de médicaments solubles comme [la quétiapine] ou un sel de qualité pharmaceutique qui permettent d'éliminer ou du moins d'atténuer une ou plusieurs des difficultés susmentionnées et qui présentent également l'avantage de permettre une administration moins fréquente du médicament actif, p. ex., une fois par jour, et d'obtenir des concentrations sanguines (plasmaticques) semblables à celles obtenues par l'administration plus fréquente de plus petites doses du médicament, p. ex. au moins deux fois par jour.

[Non souligné dans l'original]

[15] La Cour conclut donc, d'après une lecture téléologique et complète du brevet, que les éléments clés du concept inventif revendiqué par le brevet 944 sont une réduction de l'incidence des libérations massives et un schéma posologique à doses moins fréquentes.

A. *Évidence*Principes généraux

[16] L'article 28.3 de la *Loi sur les brevets*, LRC 1985, c P-4 énonce que l'objet d'un brevet ne doit pas être évident :

Objet non évident

28.3 L'objet que définit la revendication d'une demande de brevet ne doit pas, à la date de la revendication, être évident pour une personne versée dans l'art ou la science dont relève l'objet, eu égard à toute communication :

a) qui a été faite, plus d'un an avant la date de dépôt de la demande, par le demandeur ou un tiers ayant obtenu de lui l'information à cet égard de façon directe ou autrement, de manière telle qu'elle est devenue accessible au public au Canada ou ailleurs;

b) qui a été faite par toute autre personne avant la date de la revendication de manière telle qu'elle est devenue accessible au public au Canada ou ailleurs.

Invention must not be obvious

28.3 The subject-matter defined by a claim in an application for a patent in Canada must be subject-matter that would not have been obvious on the claim date to a person skilled in the art or science to which it pertains, having regard to

(a) information disclosed more than one year before the filing date by the applicant, or by a person who obtained knowledge, directly or indirectly, from the applicant in such a manner that the information became available to the public in Canada or elsewhere; and

(b) information disclosed before the claim date by a person not mentioned in paragraph (a) in such a manner that the information became available to the public in Canada or elsewhere.

[17] Comme l'indique l'arrêt *Beloit Canada Ltd c Valmet Oy*, 8 CPR (3d) 289 (CAF),

[1986] ACF n° 87, à la page 294, « [I]a pierre de touche classique de l'évidence de l'invention est le

technicien versé dans son art mais qui ne possède aucune étincelle d'esprit inventif ou d'imagination ». Dans l'arrêt *Sanofi*, précité, la Cour suprême, mettant à jour l'approche des tribunaux canadiens en matière d'évidence, a adopté un outil d'analyse en quatre étapes pour donner plus de flexibilité à cette partie du droit canadien des brevets (voir *Sanofi*, précité, au paragraphe 67) :

[67] [...]

[...]

- 1) a) Identifier la « personne versée dans l'art »;
b) Déterminer les connaissances générales courantes pertinentes de cette personne;
- 2) Définir l'idée originale de la revendication en cause, au besoin par voie d'interprétation;
- 3) Recenser les différences, s'il en est, entre ce qui ferait partie de « l'état de la technique » et l'idée originale qui sous-tend la revendication ou son interprétation;
- 4) Abstraction faite de toute connaissance de l'invention revendiquée, ces différences constituent-elles des étapes évidentes pour la personne versée dans l'art ou dénotent-elles quelque inventivité?

[18] La quatrième étape, celle de l'« essai allant de soi », peut nécessiter une analyse plus approfondie. Pour conclure qu'une invention « allait de soi », « le tribunal doit être convaincu selon la prépondérance des probabilités qu'il allait plus ou moins de soi de tenter d'arriver à l'invention. La seule possibilité d'obtenir quelque chose ne suffit pas » (*Sanofi*, précité, au paragraphe 66). Le terme « évident » s'entend dans le sens de « très clair » (*Sanofi*, précité, au paragraphe 66).

[19] Les facteurs à prendre en compte au moment d'évaluer si une invention « allait de soi » sont les suivants (voir *Sanofi*, précité, au paragraphe 69) :

[...]

1. Est-il plus ou moins évident que l'essai sera fructueux? Existe-t-il un nombre déterminé de solutions prévisibles connues des personnes versées dans l'art?
2. Quels efforts - leur nature et leur ampleur - sont requis pour réaliser l'invention? Les essais sont-ils courants ou l'expérimentation est-elle longue et ardue de telle sorte que les essais ne peuvent être qualifiés de courants?
3. L'art antérieur fournit-elle un motif de rechercher la solution au problème qui sous-tend le brevet?

[20] La Cour peut aussi prendre en considération les mesures concrètes qui ont abouti à la réalisation de l'invention, surtout lorsque les compétences des inventeurs équivalent à celles de la personne fictive versée dans l'art (*Sanofi*, précité, au paragraphe 70). La Cour suprême a bien indiqué dans l'arrêt *Sanofi*, précité, que ces facteurs n'étaient pas exhaustifs, que leur application dépendait des faits de chaque affaire (paragraphe 69), qu'ils appelaient la prudence et n'étaient qu'un élément utile parmi d'autres pour statuer sur l'évidence (paragraphe 64).

[21] Comme le prévoit la *Loi sur les brevets*, la date pertinente du point de vue de l'évidence est celle de la revendication – soit en l'espèce le 31 mai 1996 –, eu égard aux renseignements disponibles un an avant la date de dépôt au Canada – soit, le 27 mai 1996.

Application aux faits présents

- 1) L'état de la technique
 - a) La personne versée dans l'art

[22] Les parties et les témoins experts s'entendent pour dire que la personne fictive versée dans l'art engloberait à la fois i) une personne dont la formation et l'expérience sont liées à la formulation [le formulateur] et ii) un clinicien ayant une expérience pertinente en matière d'antipsychotiques ou un chercheur connaissant bien les antipsychotiques, leur mécanisme d'action et leur utilisation dans le traitement des psychoses [le clinicien] (voir le mémoire des faits et du droit d'AstraZeneca Canada Inc [mémoire d'AstraZeneca] au paragraphe 31).

- b) Connaissances générales courantes
Schizophrénie et antipsychotiques

[23] La personne versée dans l'art savait, à la date pertinente, que la schizophrénie est un type de psychose, un trouble psychiatrique grave, qui provoque des symptômes positifs et des symptômes négatifs. Bien que la cause exacte de la schizophrénie demeure inconnue, la théorie dominante, en 1996, était la théorie dopaminergique, selon laquelle le trouble est associé à la libération d'une trop grande quantité de dopamine, un neurotransmetteur, dans certaines régions du cerveau. Malgré que des théories divergentes, comme la théorie de l'occupation des récepteurs 5HT₂, commençaient à être formulées en 1996, les experts reconnaissent qu'il est généralement admis que pour avoir un effet antipsychotique, un médicament doit entraver, dans une certaine mesure, la neurotransmission dopaminergique. J'estime que c'est là une conclusion de fait suffisante aux fins de la présente

décision et qu'il n'est donc pas nécessaire de se prononcer sur les divergences observées dans les éléments de preuve présentés par le P^r Harrison et le D^r Seeman quant aux particularités de l'occupation des récepteurs dopaminergiques nécessaires pour que les antipsychotiques soient efficaces.

[24] La première génération d'antipsychotiques a été élaborée au début des années 1950. Il s'agit des antipsychotiques « classiques ». Ces derniers n'étaient cependant pas efficaces chez tous les patients et causaient des effets secondaires neurologiques moteurs et non moteurs débilissants appelés symptômes extrapyramidaux. Ces symptômes consistent en des tremblements, une lenteur des mouvements, une torsion du cou, un dos voûté, des mouvements involontaires de la langue, de la tête ou des membres et des distorsions chroniques de la posture (voir le mémoire des faits et du droit de Teva Canada Limitée [mémoire de Teva] au paragraphe 9). Naturellement, en raison de ces effets secondaires, il arrivait souvent que les patients ne suivent pas le traitement prescrit.

[25] L'élaboration et l'introduction de la deuxième génération d'antipsychotiques ont commencé dans les années 1960. Le premier antipsychotique « atypique », ainsi nommé en raison de l'absence de symptômes extrapyramidaux, a été la clozapine. Toutefois, ce médicament causait souvent l'agranulocytose, une affection du sang pouvant entraîner la mort. En mai 1996, les seuls antipsychotiques atypiques offerts sur le marché étaient la clozapine et la rispéridone, et les antipsychotiques le plus souvent prescrits demeuraient ceux de type classique.

[26] Dans certains cas de schizophrénie, on avait recours à une méthode d'ajustement rapide de la dose d'antipsychotique administrée. Cette méthode « massue » consistait à administrer une

certaine dose de médicament, puis à augmenter rapidement la dose afin d'obtenir le plus vite possible une concentration plasmatique maximale permettant de calmer le patient. Ce traitement n'était utilisé que dans des circonstances très particulières, notamment à un moment précis de la phase aiguë de la maladie associé à des manifestations de violence.

[27] La personne fictive versée dans l'art savait également que la sédation n'était pas prioritaire au cours de la phase chronique de la maladie. Il fallait plutôt se concentrer sur le maintien, ainsi que sur l'efficacité et la tolérabilité à long terme (voir le dossier de la demande vol. 18, onglet 26, affidavit du P^f Harrison, aux paragraphes 77 et 78).

[28] L'art antérieur révèle que la fréquence d'administration recommandée pour de nombreux antipsychotiques était d'au moins deux fois par jour. Cependant, elle indique également que de nombreux antipsychotiques pouvaient être administrés une fois par jour, dans certaines circonstances, en raison de la longue demi-vie de la plupart des antipsychotiques à libération immédiate offerts. Le P^f Harrison a affirmé dans son contre-interrogatoire que, toutes choses étant égales par ailleurs, la personne fictive versée dans l'art se serait fiée au schéma posologique recommandé pour déterminer la prescription. Dans bon nombre de cas, il s'agissait d'une fréquence d'au moins deux fois par jour.

Quétiapine

[29] La personne versée dans l'art savait, en mai 1996, que la version à libération immédiate de la quétiapine avait été étudiée dans des essais cliniques de phase II et de phase III. Il était

généralement admis que la quétiapine avait des propriétés antipsychotiques et une moindre propension à causer des symptômes extrapyramidaux. L'art antérieur révèle également les propriétés suivantes de la quétiapine :

- (i) *Dose efficace* – On a étudié et établi l'efficacité antipsychotique de la quétiapine à des doses allant de 300 mg/jour à 750 mg/jour. Bien qu'AstraZeneca souligne qu'aucune des études réalisées jusqu'à la date pertinente n'avait permis de déterminer la dose optimale de quétiapine, il ressort clairement de la preuve – AstraZeneca l'affirme elle-même – que le médicament était efficace à des doses aussi faibles que 300 mg/jour (voir le mémoire d'AstraZeneca, aux paragraphes 17 et 44).

AstraZeneca s'appuie principalement sur des études menées par Wetzel et Fabre pour étayer son argument selon lequel des doses élevées de quétiapine sont nécessaires (voir le mémoire d'AstraZeneca, au paragraphe 17). Wetzel, en particulier, laisse entendre que des doses supérieures à 750 mg devraient être évaluées. Néanmoins, l'étude de Wetzel était de faible envergure, et ce dernier a indiqué dans son article qu'on ne pouvait tirer de conclusion définitive sur l'efficacité antipsychotique de la quétiapine. Le D^f Calabrese a reconnu que la personne versée dans l'art n'aurait pas considéré qu'on puisse tirer de conclusion définitive de l'étude de Wetzel (voir le recueil (volume 2) de Teva Canada Limitée, onglet 42, contre-interrogatoire du D^f Calabrese, à la question 367).

À mon avis, les études sur lesquelles s'appuie Teva sont plus convaincantes. Premièrement, les études de Borison et l'étude de Link sont de beaucoup plus grande envergure que celle de Wetzel. Aucun expert n'a nié que les études plus vastes sont habituellement considérées comme étant plus fiables que les études de moindre envergure. Deuxièmement, bien qu'AstraZeneca affirme que les études de Borison ne visaient pas à évaluer la dose optimale de quétiapine, elles ont néanmoins permis d'établir que ce médicament est efficace à des doses aussi faibles que 250 mg ou 300 mg. Étant donné qu'AstraZeneca admet ce fait dans son mémoire, j'estime qu'il n'est pas nécessaire d'approfondir davantage notre analyse sur cette question.

- (ii) *Métabolisation* – Il avait été établi que la quétiapine subit une forte métabolisation, ce qui signifie qu'elle est rapidement éliminée par l'organisme.
- (iii) *Rapport de distribution* – Le rapport de distribution d'un médicament indique si ce dernier est plus soluble dans l'eau ou dans une phase huileuse. Cette caractéristique particulière de la quétiapine n'avait pas été divulguée dans l'art antérieur à la date pertinente.
- (iv) *Durée d'action* – Il était connu que la quétiapine avait une courte demi-vie se situant entre 3 heures et 6 heures. Les autres antipsychotiques couramment prescrits en 1996 avaient, en comparaison, des demi-vies plus longues.
- (v) *Solubilité* – Comme dans le cas du rapport de distribution, l'art antérieur n'avait pas révélé la solubilité de la quétiapine.

Autres connaissances générales

[30] La personne versée dans l'art savait également que le schéma posologique prescrit était généralement mieux respecté lorsque les doses étaient plus espacées. Alors que les parties ne s'entendent pas sur la signification statistique, dans l'art antérieur, de la différence entre les avantages d'une administration du médicament une fois par jour et deux fois par jour, la Cour est d'avis que la preuve montre une différence significative entre l'administration trois ou quatre fois par jour, d'une part, et l'administration une ou deux fois par jour, d'autre part. En effet, l'article de Greenberg mentionné par les deux parties indique un taux d'observance croissant qui passe de 42 % (quatre fois par jour) à 52 % (trois fois par jour), puis à 70 % (deux fois par jour) et finalement à 73 % (une fois par jour). À mon avis, il n'est pas nécessaire de déterminer la signification de la différence entre l'administration deux fois par jour et une fois par jour.

[31] Enfin, la personne versée dans l'art aurait su que, même si un grand choix de gélifiants existait pour élaborer une formulation à libération prolongée à l'aide d'une matrice hydrophile, l'HPMC était couramment utilisée. Comme la Cour l'a affirmé dans *Apotex Inc c. Syntex Pharmaceuticals International Ltd*, [1999] ACF n° 548, au paragraphe 64, l'HPMC était, à la date pertinente – soit en 1983 dans cette affaire – « l'une des substances les plus populaires et les plus utilisées pour contrôler la libération des ingrédients actifs dans les préparations en comprimés ». La brochure de Dow révélait la même chose et indiquait que plusieurs qualités d'HPMC étaient offertes. Monsieur Moreton a précisé que la personne versée dans l'art aurait su que le fait de changer la viscosité ou la qualité du gélifiant, l'HPMC dans ce cas-ci, modifierait la vitesse de

dissolution de la formulation à libération prolongée (voir le dossier de la demande, vol. 26, onglet 34, contre-interrogatoire de M. Richard Moreton, à la question 667). Il était aussi généralement reconnu que la formulation de comprimés à libération prolongée dépendait des propriétés particulières du médicament en question (voir le recueil des demanderesses prévu pour l'audience, partie 2C : *Invention Not Self-Evident*, onglet 2, tiré de *Remington : The Science and Practice of Pharmacy, volume II*).

(2) Idée originale

[32] Comme il est décrit ci-dessus, l'invention est une formulation d'hémifumarate de quétiapine à libération prolongée constituée d'un gélifiant, l'HPMC, et d'un ou de plusieurs excipients, visant à réduire le phénomène de libération massive et à permettre une administration moins fréquente.

(3) Différences entre (1) et (2)

[33] La différence entre l'art antérieur et l'idée originale est une formulation à libération prolongée pour le médicament en question, soit la quétiapine.

(4) Étapes évidentes?

[34] La question déterminante en l'espèce est de savoir s'il allait plus ou moins de soi que la personne versée dans l'art obtiendrait une formulation de quétiapine à libération prolongée en combinant de la quétiapine avec une formulation connue à libération prolongée. Dans *Laboratoires*

Servier c Apotex Inc, 2008 CF 825, [2008] ACF n° 1094 (conf. par 2009 CAF 222, précité)

[*Servier* (CF)], la juge Judith Snider a fait les remarques suivantes au paragraphe 254 (voir aussi

Biovail Corporation c Canada (Ministre de la santé), 2010 CF 46, [2010] ACF n° 46 [*Biovail*], au paragraphe 84) :

[254] [...] il est possible de réunir une mosaïque de réalisations antérieures afin de faire en sorte qu'une revendication soit évidente. On suppose que même des techniciens non inventifs versés dans l'art lisent différentes revues professionnelles, participent à différents congrès et appliquent les enseignements tirés d'une source à un autre contexte ou qu'ils combineraient même les sources. Toutefois, ce faisant, la partie faisant valoir l'évidence doit être en mesure de montrer non seulement l'existence de réalisations antérieures, mais aussi la manière dont la personne normalement versée dans l'art aurait été amenée à combiner les éléments pertinents provenant de la mosaïque des réalisations antérieures.

[35] Les parties conviennent à cet égard que le critère de l'essai allant de soi trouve à s'appliquer en l'espèce. La Cour est du même avis.

[36] Cependant, les parties ne s'entendent pas sur les éléments constitutifs de ce critère.

AstraZeneca insiste sur les résultats des expériences, et affirme qu'il doit être évident que les expériences produiront des résultats positifs avant même qu'elles ne soient tentées. Teva défend une position moins rigoureuse et prétend qu'un brevet est évident s'il allait plus ou moins de soi, pour citer *Sanofi*, de « tenter d'arriver à l'invention » ou, pour reprendre les termes employés par la défenderesse, de mener des expériences courantes ayant une chance raisonnable de succès.

[37] J'estime que l'interprétation de Teva s'accorde davantage avec les faits en présence. Le juge lord Lewison a récemment fait remarquer que dans de nombreuses affaires intéressant le critère de l'invention « allant de soi », c'est l'idée même de l'essai qui constitue l'étape inventive

(Medimmune Ltd v Novartis Pharmaceuticals UK Ltd & Ors [2012] EWCA Civ 1234

[Medimmune], au paragraphe 184, cité avec approbation dans *Pfizer Canada Inc c*

Pharmascience Inc, 2013 CF 120, [2013] ACF n° 111, au paragraphe 189). L'argument

d'AstraZeneca aurait pu être davantage convaincant si l'invention consistait à essayer d'obtenir une formulation de quétiapine à libération prolongée. Cependant, comme il a déjà été établi, le concept inventif concerne en l'espèce le produit final – une formulation physique de quétiapine à libération prolongée. Le juge lord Lewison a confirmé que [TRADUCTION] « l'évidence évoque une chose susceptible de traverser immédiatement l'esprit de la personne versée dans l'art désireuse d'accomplir la fin recherchée » (*Medimmune*, précité, au paragraphe 184, souligné par le juge lord Lewison). J'estime qu'il est tout à fait conforme au droit canadien issu de l'arrêt *Sanofi* que d'avancer qu'un brevet peut être jugé évident s'il va plus ou moins de soi de tenter de parvenir à l'invention (*Sanofi*, précité, au paragraphe 66). Bien entendu, la jurisprudence a pris garde à ne pas élargir cette notion et a donc limité le champ d'application de cette catégorie en énonçant les facteurs non exhaustifs liés au critère de l'invention « allant de soi », sur lequel je me pencherai à présent. À mon avis, la motivation est le facteur déterminant en l'espèce.

1. Évident?

[38] AstraZeneca énumère quelques-unes des caractéristiques qui faisaient de la quétiapine un [TRADUCTION] « candidat médiocre » pour une formulation à libération prolongée, et soutient que l'art antérieur incitait à s'en détourner. Elle ajoute qu'un certain nombre d'autres formulations auraient aussi pu être retenues. De ce point de vue, le choix de l'HPMC comme gélifiant n'était pas évident.

[39] Teva soutient pour sa part que les facteurs invoqués par AstraZeneca intéressent davantage le sujet de la motivation. Je suis d'accord. La question de savoir si certaines propriétés pharmacocinétiques du médicament étaient de nature à décourager la personne fictive versée dans l'art sera donc évoquée plus loin dans la section concernant la motivation.

[40] Teva avance un autre argument relativement à l'analyse sur l'« évidence ». S'appuyant sur *Sanofi*, précité, elle fait valoir que les deux questions à trancher se rapportent à des domaines dans lesquels les avancées procèdent d'expérimentations, comme dans l'industrie pharmaceutique : premièrement, il s'agit de savoir si les expériences menées étaient courantes; et deuxièmement, s'il existait une chance raisonnable de succès. J'estime que cette approche constitue une excellente description utile du droit, mais j'aborderai le caractère courant des expériences dans le paragraphe suivant.

[41] La décision *Pfizer Canada Inc c Apotex Inc*, 2009 CAF 8, [2009] ACF n° 66 [*Pfizer c Apotex*] invite la Cour à adopter la norme des « chances raisonnables de succès ». Au paragraphe 44, la Cour d'appel fédérale estime que les solutions « prévisibles », et donc évidentes, équivalent à des « solutions qui comportent [TRADUCTION] “des chances raisonnables de succès” » (*Pfizer c Apotex*, précité). La Cour a également souscrit à cette norme. Dans *Pfizer Canada Inc c Ratiopharm Inc*, 2010 CF 612, [2010] ACF n° 748, par exemple, la Cour a décidé qu'il était évident ou manifeste que le médicament en cause avait une chance raisonnable de parvenir à la solution décrite dans le brevet, compte tenu de l'art antérieur (voir le paragraphe 171).

[42] En l'espèce, je juge convaincant le témoignage suivant de M. Lee :

[TRADUCTION]

153. Comme je l'ai déjà indiqué, un gélifiant - et en particulier, l'HPMC - dans les quantités revendiquées, aurait été le premier choix pour obtenir une formulation de quétiapine à libération prolongée, et la personne versée dans l'art aurait eu une grande chance de succès. L'usage de gélifiants dans les formulations à libération prolongée associées aux caractéristiques revendiquées en l'occurrence était connu et conventionnel à la date pertinente.

[Non souligné dans l'original.]

[43] Bien qu'AstraZeneca soutienne, à titre d'exemple, que la personne versée dans l'art

[TRADUCTION] « ne serait pas en mesure de prédire avec certitude les quantités et qualités précises d'HPMC à utiliser » (mémoire d'AstraZeneca, au paragraphe 75), le critère qui doit être appliqué pour apprécier l'évidence ne concerne pas la [TRADUCTION] « prédiction certaine », mais plutôt les « chances raisonnables de succès ». Compte tenu de la preuve, je conclus donc qu'il était évident ou manifeste qu'une formulation de quétiapine à libération prolongée composée d'HPMC avait des chances raisonnables de succès.

2. Nature et ampleur des efforts requis pour réaliser l'invention

[44] Le critère de l'arrêt *Sanofi* permet de penser que lorsque l'expérimentation est « longue et ardue », donc pas courante, l'invention est moins susceptible d'aller de soi (voir *Sanofi*, précité, au paragraphe 69). Inversement, si l'expérimentation est courante, il est plus probable que l'invention ira de soi.

[45] Il est notable qu'aucun élément de preuve se rapportant spécifiquement à la difficulté des essais relatifs à la formulation de quétiapine à libération prolongée n'a été soumis. Il est toutefois bien établi en droit que la découverte de propriétés de substances connues ne constitue pas une invention (*Biovail*, précitée, au paragraphe 85; *Pfizer Canada Inc c Canada (Ministre de la Santé)*, 2006 CAF 214, [2006] ACF n° 894 (autorisation d'interjeter appel refusée [2006] CSCR n° 335), au paragraphe 24).

[46] AstraZeneca fait remarquer qu'au moins deux propriétés de la quétiapine étaient inconnues à la date pertinente, à savoir le rapport de distribution et la solubilité, en particulier la solubilité en fonction du pH. Elle affirme que les expériences visant à déterminer ces propriétés de la quétiapine ne relevaient pas de l'expérimentation courante. Teva soutient pour sa part que la personne versée dans l'art aurait facilement pu découvrir les deux propriétés en question grâce à l'expérimentation courante. La preuve présentée par Teva me satisfait sur ce point et j'estime que de tels essais auraient relevé de l'expérimentation courante pour la personne fictive versée dans l'art. Même si la découverte de ces propriétés n'avait pas relevé de l'expérimentation courante, ce facteur n'aurait pas été déterminant compte tenu du principe énoncé dans la décision *Biovail*, précitée.

[47] Ce volet du critère de l'invention « allant de soi » repose donc plus directement sur la question de savoir si le choix de l'HPMC découlait d'expériences courantes ou bien longues et ardues. AstraZeneca fait valoir que ce processus est difficile et complexe, et que la personne versée dans l'art ne serait pas en mesure de [TRADUCTION] « prédire avec certitude » les quantités et qualités précises d'HPMC à utiliser (mémoire d'AstraZeneca, au paragraphe 75). Teva soutient qu'il s'agissait d'expériences simples et courantes nécessitant des outils usuels.

[48] Monsieur Lee a indiqué que le choix du type de formulation et de gélifiant, ou celui de la quantité et de la qualité d'HPMC à utiliser dans une formulation à libération prolongée, était un [TRADUCTION] « exercice courant » pour la personne versée dans l'art (voir le dossier de la demande, vol. 21, deuxième onglet 30, affidavit de M. Ping Lee, au paragraphe 38). Dans le cadre de son contre-interrogatoire, M. Moreton a corroboré cette déclaration et reconnu que les dispositifs de fabrication de matrice hydrophile étaient [TRADUCTION] « simples. Le procédé était connu et ne nécessitait pas d'investissement coûteux » (voir le recueil (volume 3) de Teva Canada Limitée, onglet 97, contre-interrogatoire de M. Richard Moreton, à la question 651). Comme il est déjà établi que la personne versée dans l'art pouvait savoir que l'altération de la viscosité ou de la qualité du gélifiant, tel que l'HPMC, aurait permis d'ajuster la vitesse de dissolution d'une formulation à libération prolongée, j'estime que le choix de l'HPMC et de ses qualités spécifiques auraient découlé d'expériences courantes.

3. Motivation

[49] La motivation est pertinente pour « décider si la personne versée dans l'art est justifiée de rechercher des solutions [TRADUCTION] “prévisibles” ou des solutions qui comportent [TRADUCTION] “des chances raisonnables de succès” » (*Pfizer c Apotex*, précité, au paragraphe 44).

[50] Le premier point en litige entre les parties concerne l'identité de la personne versée dans l'art aux fins de la motivation. AstraZeneca affirme que la Cour doit, à cet égard, reconnaître cette qualité au clinicien pour les besoins de la motivation, et l'accorder en priorité au formulateur pour

les besoins de l'évidence de l'invention. Je ne puis accepter cet argument. S'il est vrai que le clinicien et le formulateur font tous deux parties de l'« équipe » qui consiste en la personne fictive versée dans l'art en l'espèce, c'est cette personne qui doit concentrer sur elle les attributs de l'équipe réelle, et non une équipe fictive versée dans l'art. C'est pourquoi le clinicien et le formulateur ont la même importance à chaque étape du critère de l'invention « allant de soi ».

[51] Cependant, la question de savoir si l'art antérieur incitait à créer une formulation de quétiapine à libération prolongée est au cœur du désaccord entre les parties relativement à l'évidence. Teva soutient que (i) l'art antérieur justifiait de diminuer la fréquence d'administration de la quétiapine. De son côté, AstraZeneca articule ses observations concernant la motivation en deux grandes parties : (ii) premièrement, l'art antérieur montrait qu'un certain nombre de caractéristiques faisaient de la quétiapine un [TRADUCTION] « candidat médiocre » pour une formulation à libération prolongée, ce qui détournait donc de l'invention; (iii) deuxièmement, un certain nombre d'autres formulations auraient pu être retenues et la personne versée dans l'art n'aurait pas été spécialement encline à choisir l'HPMC comme gélifiant.

(i) Posologie

[52] Teva soutient que l'art antérieur offrait un motif à la fois général et spécifique de créer une formulation à libération prolongée, soit la réduction de la fréquence posologique. La Cour a déjà conclu que la personne versée dans l'art aurait su qu'une posologie à doses moins fréquentes – c'est-à-dire à raison de b.i.d. ou q.d. au lieu de t.i.d. ou q.i.d. – était bénéfique du point de vue de l'observance. Teva renvoie à l'article de M. Gefvert pour montrer qu'il existait une raison

spécifique de diminuer la fréquence posologique de la quétiapine : [TRADUCTION] « Compte tenu de l'importance de l'observance du traitement médicamenteux chez les schizophrènes, un schéma posologique plus commode offrirait des avantages » (voir le recueil des demanderesse soumis à l'audience, partie 2B, onglet 48). J'estime que cet élément de preuve est convaincant.

[53] Dans les observations de vive voix qu'elle a présentées en réponse, AstraZeneca a contesté que Teva s'appuie sur l'article de M. Gefvert pour invoquer l'existence d'un motif spécifique justifiant une administration moins fréquente de la quétiapine, car (i) Teva n'a pas renvoyé à l'article dans son avis d'allégation, et (ii) l'argument n'a pas été soulevé dans son mémoire. Il est bien établi qu'une seconde personne (c'est-à-dire Teva) « ne peut présenter une preuve et une argumentation visant une question qui déborde le cadre de l'avis d'allégation »

(*GlaxoSmithKline Inc c Pharmascience Inc*, 2011 CF 239, [2011] ACF n° 287 [*GlaxoSmithKline*], au paragraphe 40; *Abbott Laboratories c Canada (Ministre de la Santé)*, 2007 CAF 83, [2007] ACF n° 270, au paragraphe 25). Par ailleurs, « au cours de l'instance, la seconde personne ne peut pas changer de motifs ou soulever un nouveau motif qui n'a pas été soulevé dans son avis d'allégation » (*GlaxoSmithKline*, précitée, au paragraphe 40; *Pfizer Canada Inc. c. Canada (Ministre de la Santé)* 2006 CF 1471, [2006] ACF n° 1848, aux paragraphes 70 et 71).

[54] Après avoir examiné les avis d'allégation, je suis convaincu que la question du motif spécifique incitant à créer une version de la quétiapine à libération prolongée y a directement été soulevée (voir le dossier de la demande, volume 3, onglet 3 à la page 706, et onglet 4 à la page 772; *Pfizer Canada Inc c Novopharm Ltd*, 2009 CF 638, [2009] ACF n° 688 (conf. par 2010 CAF 242, infirmée par 2012 CSC 60 pour d'autres motifs) [*Novopharm*], au paragraphe 95). En outre, il est

admis en droit qu'une seconde personne peut répondre à des questions soulevées par un demandeur dans le cadre d'une instance relative à un avis de conformité (*AstraZeneca AB c Apotex Inc*, 2004 CF 313, [2004] ACF n° 386 [*Apotex*], au paragraphe 48; *Novopharm*, précité, aux paragraphes 95 et 96). Cette réponse ne revient pas à élargir le fondement juridique et factuel de l'avis d'allégation (*Apotex*, précitée, au paragraphe 48). Je fais remarquer que le D^r Seeman, l'un des témoins d'AstraZeneca, a mentionné l'article de M. Gefvert dans son affidavit (voir le recueil des demanderesses soumis à l'audience, partie 2B : absence de motivation, onglet 49, affidavit de Philip Seeman, M.D., Ph. D.). Teva était donc tout à fait en droit de répliquer dans ses observations à l'argument fondé sur cette publication.

[55] Enfin, AstraZeneca a tort de prétendre que Teva a soulevé cet argument pour la première fois dans sa plaidoirie, quand en vérité, celle-ci a traité à fond la question du schéma posologique à doses moins fréquentes aux paragraphes 67 à 76 de ses observations écrites. Il semble qu'elle n'ait pas invoqué l'article de M. Gefvert pour étayer cet argument précis, mais les règles régissant la présentation de nouveaux arguments entrent en jeu lorsqu'il s'agit de modifier des motifs de réparation ou d'en soulever de nouveaux, et non de s'appuyer sur la preuve au dossier pour faire valoir un motif dont il est déjà question.

Propriétés pharmacocinétiques de la quétiapine

[56] En tentant de démontrer que les allégations d'invalidité de Teva ne sont pas justifiées, AstraZeneca invoque cinq caractéristiques de la quétiapine qui auraient dissuadé la personne versée dans l'art d'essayer d'obtenir une formulation à libération prolongée du médicament : a) les doses

élevées; b) la solubilité; c) le rapport de distribution; d) l'ampleur de la métabolisation; e) la durée d'action. Je ne crois pas que l'une ou l'autre de ces propriétés aurait empêché l'exploration d'une formulation à libération prolongée. La personne versée dans l'art n'aurait pas considéré ces caractéristiques comme des « lions sur le chemin », mais plutôt comme des tigres de papier, pour paraphraser le lord juge Jacob dans l'arrêt *Pozzoli SPA c BDMO SA*, [2007] EWCA Civ 588, au paragraphe 126, comme l'a fait le juge Arnold dans l'arrêt *Teva UK Ltd & Ors c AstraZeneca AB*, [2012] EWHC 655 (Pat).

a) *Dose élevée*

[57] AstraZeneca affirme que puisque la quétiapine est un [TRADUCTION] « antipsychotique de faible puissance », une dose élevée se traduirait par un gros comprimé difficile à avaler. Son argument repose sur l'hypothèse qu'une dose se rapprochant de 750 mg serait nécessaire pour que le comprimé présente une efficacité antipsychotique. Cependant, comme cela a été mentionné plus haut, il a été établi que la quétiapine est efficace à des doses aussi faibles que 300 mg. Je suis convaincu que même si une dose de 750 mg avait été nécessaire, la personne versée dans l'art aurait été incitée à fractionner la dose en deux comprimés plus petits à prendre en même temps. Le moins que l'on puisse dire est que cela n'aurait pas constitué un « lion sur le chemin » de la personne versée dans l'art.

b) *Solubilité en fonction du pH*

[58] Les arguments relatifs à la solubilité de la quétiapine sont liés à son profil de pH. AstraZeneca soutient que ni l'un ni l'autre de ces éléments ne constituait une propriété connue à la date pertinente et que la personne versée dans l'art se serait laissé dissuader par ce manque de connaissances. Comme il a déjà été démontré, la détermination de ces propriétés aurait relevé de l'expérimentation courante. De plus, la brochure de Dow révélait que : [TRADUCTION] « La viscosité du gel qui se forme à la surface du comprimé et la vitesse d'hydratation sont relativement indépendantes du pH du milieu. La vitesse de libération des médicaments ne sera pas touchée par le pH à moins que la solubilité de ces derniers varie considérablement au-delà de la plage normale du pH » (voir le recueil (volume 3) de Teva Canada Limitée, onglet 85, affidavit de M. Ping Lee, au paragraphe 171). Monsieur Prud'homme a confirmé dans son contre-interrogatoire que la personne versée dans l'art aurait consulté les brochures de Dow puisqu'on y fait référence même dans les brevets déposés à l'époque visée (voir le recueil de Teva Canada Limitée, volume 3, onglet 85, contre-interrogatoire de M. Robert Prud'homme à la question 1024). Je ne suis donc pas convaincu que la solubilité de la quétiapine en fonction du pH aurait dissuadé la personne versée dans l'art de poursuivre l'élaboration d'une formulation à libération prolongée de ce médicament.

c) *Rapport de distribution*

[59] Le rapport de distribution de la quétiapine était également inconnu à la date pertinente. Là encore, j'estime que l'établissement de cette propriété particulière du médicament aurait nécessité des expériences courantes, et donc n'aurait pas découragé la personne versée dans l'art d'élaborer

une formulation à libération prolongée, d'autant que cela ne semble pas avoir posé de problème pour la formulation à libération immédiate du même médicament.

d) *Métabolisation*

[60] AstraZeneca prétend que la forte métabolisation de la quétiapine laissait croire, à la date pertinente, que les chances de parvenir à élaborer une formulation à libération prolongée de ce médicament pourraient être minces. Cela s'explique par le fait que plus un médicament est métabolisé rapidement par l'organisme, plus la quantité nécessaire à l'atteinte d'une concentration sanguine thérapeutique est élevée (voir le mémoire d'AstraZeneca au paragraphe 66). Malgré ces préoccupations, et comme il a été précédemment établi, la quétiapine s'est révélée thérapeutiquement efficace à des doses d'environ 300 mg. Monsieur Prud'homme l'a d'ailleurs confirmé au cours de son contre-interrogatoire (voir le recueil de Teva Canada Limitée, volume 3, onglet 89, contre-interrogatoire de M. Robert Prud'homme à la question 717). Monsieur Lee a fait remarquer que si la forte métabolisation de la quétiapine ne posait pas de problème pour la version à libération immédiate, on ne se serait pas attendu à ce qu'elle pose un problème dans la version à libération prolongée (voir le recueil de Teva Canada Limitée, volume 3, onglet 88, affidavit de M. Ping Lee, au paragraphe 200). Je conclus qu'il s'agit là d'une explication rationnelle et je suis d'avis que la forte métabolisation de la quétiapine ne dissuaderait pas la personne versée dans l'art de formuler une version à libération prolongée de ce médicament.

e) *Durée d'action*

[61] AstraZeneca soutient qu'un médicament à forte dose et ayant une courte demi-vie ne conviendrait pas pour une formulation à libération prolongée. Cet argument est une variante de celui qui concerne les doses élevées, que j'ai déjà rejeté (voir le mémoire d'AstraZeneca, au paragraphe 67). Par ailleurs, l'on pourrait soutenir que la courte demi-vie de la quétiapine incitait en fait à créer une formulation à libération prolongée (voir le recueil (volume 3) de Teva Canada Limitée, onglet 90, affidavit de M. Ping Lee, aux paragraphes 195 et 228).

(iii) *Autres formulations*

[62] Le fait qu'il existait d'autres formulations possibles, comme l'avance AstraZeneca, ne veut pas dire que l'invention alléguée n'est pas évidente (*Biovail*, précitée, au paragraphe 100; *Shire Biochem Inc c Canada (Ministre de la Santé)*, 2008 CF 538, [2008] ACF n° 690, au paragraphe 79). L'HPMC était l'un des gélifiants les plus répandus. Ces connaissances issues de l'art antérieur, combinées au procédé de fabrication relativement simple de l'HPMC, que nous avons évoqué plus tôt, indiquaient qu'il y avait des raisons d'opter pour ce gélifiant.

4. *Mesures concrètes*

[63] La Cour apprend d'ailleurs de l'arrêt *Sanofi*, précité, qu'elle peut examiner, dans certains cas, les mesures concrètes prises par les inventeurs : « Par exemple, le fait pour l'inventeur et les membres de son équipe de parvenir à l'invention rapidement, facilement, directement et à

relativement peu de frais, compte tenu de l'art antérieur et des connaissances générales courantes, pourrait étayer une conclusion d'évidence, sauf lorsque leurs efforts et leurs connaissances se sont révélés plus grands que ceux attribués à la personne versée dans l'art. » (*Sanofi*, précité, au paragraphe 71).

[64] Bien qu'il ne s'agisse pas d'un élément essentiel à mes conclusions touchant l'évidence, je trouve révélateur qu'AstraZeneca n'ait présenté aucun élément de preuve relativement à la durée ou à la difficulté des essais menés, ou à la question de savoir si leurs inventeurs possédaient une base de connaissances supérieure à celle qu'on attribue à la personne versée dans l'art en l'espèce. Comme je suis convaincu que Teva a donné à ses allégations d'invalidité un air de vraisemblance, je tire une inférence défavorable du fait qu'AstraZeneca n'ait pas présenté d'élément de preuve sur ces points.

Conclusions sur l'évidence

[65] [TRADUCTION] « [L]'évidence évoque une chose susceptible de traverser immédiatement l'esprit de la personne versée dans l'art désireuse d'accomplir la fin recherchée » (*Medimmune*, précitée, au paragraphe 184). Le résultat, ou le concept inventif en l'espèce est une formulation de quétiapine à libération prolongée destinée à réduire au maximum les libérations massives ainsi que la fréquence posologique. La personne versée dans l'art aurait été amenée à combiner de cette manière les connaissances issues de l'art antérieur pour parvenir à ce résultat : premièrement, l'art antérieur – en particulier l'article de M. Gefvert – donnait à la personne versée dans l'art des motifs de rechercher la solution au problème qui sous-tend le brevet (voir *Sanofi*, précité), c'est-à-dire de

diminuer la fréquence posologique et d'éviter les libérations massives. Deuxièmement, l'art antérieur montrait clairement que l'utilisation des formulations à libération prolongée était courante à cette fin, l'HPMC étant le gélifiant le plus répandu dans de telles formulations, notamment à cause de son procédé de fabrication relativement simple. Il aurait alors été évident de choisir une formulation à libération prolongée en se servant de l'HPMC pour aboutir au résultat revendiqué à l'égard de la quétiapine.

[66] Je conclus qu'il était plus ou moins évident d'essayer d'obtenir une formulation de quétiapine à libération prolongée à l'aide de l'HPMC, et que la personne versée dans l'art aurait eu des chances raisonnables de succès. Compte tenu de ma conclusion concernant les principaux facteurs de l'arrêt *Sanofi*, précité, je ne juge pas nécessaire d'examiner les arguments des parties ayant trait aux considérations secondaires (c'est-à-dire succès commercial et bienfaits inattendus).

B. *Ambiguïté*

[67] Par ailleurs, compte tenu de mes conclusions concernant l'évidence, il n'y a pas lieu d'envisager les éléments de preuve et les arguments limités relatifs à l'ambiguïté soumis par Teva. Il est important de rappeler les commentaires du juge Roger Hughes dans la décision *Pfizer Canada Inc c Canada (Ministre de la Santé)*, 2005 CF 1725, [2005] ACF n° 2155, selon laquelle il est difficile de déclarer un brevet invalide pour cause d'ambiguïté : « En résumé, l'ambiguïté n'est véritablement invoquée qu'en dernier recours, sinon jamais » (paragraphe 53; voir aussi les paragraphes 51 et 52). Ces commentaires me paraissent particulièrement pertinents dans le cas présent.

Conclusion et dépens

[68] Je conclus que les allégations de Teva selon lesquelles il était plus ou moins évident de tenter d'obtenir une formulation de quétiapine à libération prolongée ont un air de vraisemblance. AstraZeneca n'a pas établi que ces allégations d'invalidité sont infondées, sa demande d'ordonnance d'interdiction est donc rejetée.

[69] Les dépens sont adjugés à Teva au taux habituel dans ce type d'instance, c'est-à-dire conformément au milieu de la fourchette de la colonne IV du tarif B.

JUGEMENT

LA COUR STATUE que la demande est rejetée. Les dépens sont adjugés à Teva conformément au milieu de la fourchette de la colonne IV du tarif B.

« D.G. Near »

Juge

Traduction certifiée conforme
Linda Brisebois, LL.B.

ANNEXE « A »

Revendications du brevet canadien 2 251 944

[TRADUCTION]

1. Formulation à libération prolongée comprenant un gélifiant et de la 11-[4-[2-(2-hydroxyéthoxy)éthyl]-1-pipérazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazépine, ou un de ses sels de qualité pharmaceutique, de même qu'un ou plusieurs excipients de qualité pharmaceutique.
2. Formulation à libération prolongée selon la revendication 1, dans laquelle la 11-[4-[2-(2-hydroxyéthoxy)éthyl]-1-pipérazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazépine, ou un de ses sels de qualité pharmaceutique, est libérée de la formulation de façon contrôlée pendant une période de 8 heures à 24 heures et où au moins 60 % de la 11-[4-[2-(2-hydroxyéthoxy)éthyl]-1-pipérazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazépine, ou un de ses sels de qualité pharmaceutique, a été libérée à la fin de la période.
3. Formulation à libération prolongée selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le gélifiant est une hydroxypropylméthylcellulose.
4. Formulation à libération prolongée selon la revendication 3, comprenant de 5 % à 50 % environ, en poids, d'une hydroxypropylméthylcellulose choisie parmi le groupe constitué de : a) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 40 cps à 60 cps environ, une teneur en méthoxy de 28 % à 30 % environ, en poids, et une teneur en hydroxypropoxy de 7 % à moins de 9 % environ, en poids; b) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 3 500 cps à 5 600 cps environ, une teneur en méthoxy de 28 % à 30 % environ, en poids, et une teneur en hydroxypropoxy de 7 % à 12 % environ, en poids; c) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 80 cps à 120 cps environ, une teneur en méthoxy de 19 % à 24 % environ, en poids, et une teneur en hydroxypropoxy de 7 % à moins de 9 % environ, en poids; d) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 3 500 cps à 5 600 cps environ, une teneur en méthoxy de 19 % à 24 % environ, en poids, et une teneur en hydroxypropoxy de 7 % à 12 % environ, en poids, ou leurs mélanges.
5. Formulation à libération prolongée selon la revendication 3, comprenant de 5 % à 50 % environ, en poids, d'une hydroxypropylméthylcellulose choisie parmi le groupe constitué de : a) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 40 cps à 60 cps environ, une teneur en méthoxy de 28 % à 30 % environ, en poids, et une teneur en hydroxypropoxy de 7 % à moins de 9 % environ, en poids; b) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 3 500 cps à 5 600 cps environ, une teneur en méthoxy de 28 % à 30 % environ, en poids, et une teneur en hydroxypropoxy

de 7 % à 12 % environ, en poids; c) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 80 cps à 120 cps environ, une teneur en méthoxy de 19 % à 24 % environ, en poids, et une teneur en hydroxypropoxy de 7 % à moins de 9 % environ, en poids; d) une hydroxypropylméthylcellulose ayant une viscosité de 3 500 cps à 5 600 cps environ, une teneur en méthoxy de 19 % à 24 % environ, en poids, et une teneur en hydroxypropoxy de 7 % à 12 % environ, en poids, ou leurs mélanges, à la condition que si la formulation comprend une hydroxypropylméthylcellulose définie au point d) ci-dessus, la quantité totale d'hydroxypropylméthylcellulose présente dans la formulation doit être supérieure à 25,8 %, en poids.

6. Formulation à libération prolongée selon la revendication 4 ou 5, comprenant de 5 % à 40 % environ, en poids, d'une hydroxypropylméthylcellulose choisie parmi le groupe constitué de a), b), c), d) et de leurs mélanges.
7. Formulation à libération prolongée selon la revendication 6, comprenant de 8 % à 35 % environ, en poids, d'une hydroxypropylméthylcellulose choisie parmi le groupe constitué de a), b), c), d) et de leurs mélanges.
8. Formulation à libération prolongée selon la revendication 7, comprenant de 10 % à 30 % environ, en poids, d'une hydroxypropylméthylcellulose choisie parmi le groupe constitué de a), b), c), d) et de leurs mélanges.
9. Formulation à libération prolongée selon la revendication 8, comprenant de 15 % à 30 % environ, en poids, d'une hydroxypropylméthylcellulose choisie parmi le groupe constitué de a), b), c), d) et de leurs mélanges.
10. Formulation à libération prolongée selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 9, dans laquelle la
11-[4-[2-(2-hydroxy-éthoxy)éthyl]-1-pipérazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazépine, ou un de ses sels de qualité pharmaceutique, est présente dans une proportion de 35 % à 65 % environ, en poids.

[...]

13. Formulation à libération prolongée selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 10, où l'un des excipients figurant parmi le ou les excipients de qualité pharmaceutique est un régulateur de pH.

14. Formulation à libération prolongée selon la revendication 13, dans laquelle le régulateur de pH est le citrate de sodium.
15. Formulation à libération prolongée selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 14, dans laquelle la 11-[4-[2-(2-hydroxy-éthoxy)éthyl]-1-pipérazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazépine se trouve sous la forme d'un sel d'hémifumarate.
16. Formulation à libération prolongée selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 15, dans laquelle la formulation est enrobée.
17. Formulation à libération prolongée selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le gélifiant est hydrophile.
- [...]
20. Formulation à libération prolongée selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 19, sous une forme pharmaceutique unitaire comprenant 50 mg, 200 mg, 300 mg ou 400 mg de 11-[4-[2-(2-hydroxy-éthoxy)éthyl]-1-pipérazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazépine ou de ses sels de qualité pharmaceutique.
21. Formulation à libération prolongée selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 20, sous forme de comprimé.
22. Utilisation d'une formulation à libération prolongée selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 21 pour le traitement des états psychotiques chez un animal à sang chaud.
- [...]
24. Utilisation d'une formulation à libération prolongée selon l'une ou l'autre des revendications 1 à 19 pour l'élaboration d'un médicament destiné au traitement des états psychotiques chez un animal à sang chaud.
- [...]
26. Utilisation selon l'une ou l'autre des revendications 22 à 25 où ledit animal à sang chaud est l'humain.

COUR FÉDÉRALE

AVOCATS INSCRITS AU DOSSIER

DOSSIER : T-1259-11

INTITULÉ : ASTRAZENECA CANADA INC. ET AL c
TEVA CANADA LIMITÉE ET AL

LIEU DE L'AUDIENCE : Toronto

DATE DE L'AUDIENCE : Du 21 au 23 janvier 2013

**MOTIFS DU JUGEMENT
ET JUGEMENT :** LE JUGE NEAR

DATE DES MOTIFS : Le 7 mars 2013

COMPARUTIONS :

Yoon Kang
Colin B. Ingram
Andrew Mandlsohn
POUR LES DEMANDERESSES

David W. Aitken
Marcus Klee
POUR LA DÉFENDERESSE
TEVA CANADA LIMITÉE

Aucune comparution
POUR LE DÉFENDEUR
LA MINISTRE DE LA SANTÉ

AVOCATS INSCRITS AU DOSSIER :

Smart & Biggar
Avocats
Toronto (Ontario)
POUR LES DEMANDERESSES

Osler Hoskin & Harcourt, s.r.l.
Avocats
Ottawa (Ontario)
POUR LA DÉFENDERESSE
TEVA CANADA LIMITÉE

William F. Pentney
Sous-procureur général du Canada
Toronto (Ontario)
POUR LE DÉFENDEUR
LA MINISTRE DE LA SANTÉ