

Cour fédérale



Federal Court

Date : 20150226

Dossier : T-2194-12

Référence : 2015 CF 247

[TRADUCTION FRANÇAISE CERTIFIÉE, NON RÉVISÉE]

Ottawa (Ontario), le 26 février 2015

En présence de monsieur le juge Barnes

ENTRE :

JANSSEN INC.

demanderesse

et

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

défendeurs

et

MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

défenderesse titulaire du brevet

JUGEMENT ET MOTIFS PUBLICS

[1] La demanderesse, Janssen Inc. [Janssen], sollicite une ordonnance fondée sur le *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)*, DORS/93-133 (en sa version

modifiée), interdisant au ministre de la Santé [le ministre] de délivrer un avis de conformité [AC] à Teva Canada Limited [Teva] relativement au composé bortézomib, et ce, jusqu'à l'expiration du brevet canadien 2 203 936 [le brevet 936]. Janssen vend le bortézomib au Canada sous le nom commercial VELCADE pour le traitement de deux formes de cancer, le myélome multiple et le lymphome à cellules du manteau. Le brevet 936 appartient à Millennium Pharmaceuticals, Inc. [Millennium].

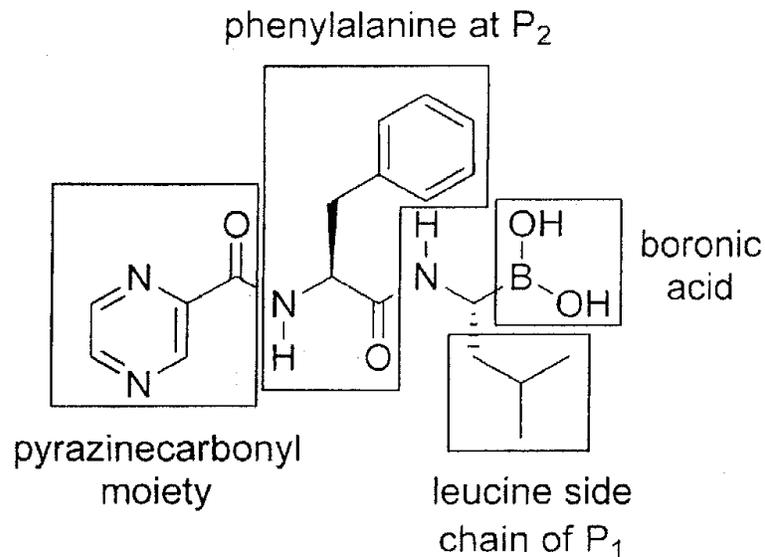
[2] La présente instance se rapporte à l'avis d'allégation [AA] dans lequel Teva fait valoir l'invalidité du brevet 936 pour cause d'anticipation, d'évidence, de sélection invalide et d'absence de démonstration ou de prédiction quant à l'utilité. Teva a retiré depuis ses allégations d'anticipation et d'absence de prédiction valable. Pour les motifs qui suivent, seule la question de l'évidence doit être tranchée.

[3] Il est admis que le fardeau ultime de la preuve en l'espèce incombe à Janssen selon la prépondérance des probabilités.

I. Contexte

[4] Le bortézomib, ou l'acide *N*-(2-pyrazine)carbonyl-*L*-phénylalanine-*L*-leucine boronique, est un inhibiteur du protéasome. Le protéasome est un complexe protéique dont il est établi qu'il intervient dans un mécanisme de contrôle du cycle cellulaire de telle sorte que son inhibition pourrait s'avérer utile dans le traitement de maladies cellulaires prolifératives comme le cancer.

[5] Le bortézomib est un composé d'acide boronique dont la structure moléculaire est illustrée ci-après :



[phénylalanine en P₂
fraction pyrazinecarbonyle
acide boronique
chaîne latérale de leucine de P₁]

[6] Janssen fait uniquement valoir les revendications qui concernent le composé bortézomib. La revendication 69 se rapporte à ce composé ou à ses sels ou esters acceptables sur le plan pharmaceutique. La revendication 78 concerne une quantité de bortézomib, de ses sels ou de ses esters, efficace sur le plan thérapeutique pour traiter le cancer chez un patient. La revendication 135 concerne une solution de bortézomib pouvant être administrée à un patient. Le composé bortézomib est le dénominateur commun de toutes les revendications invoquées. Il est convenu que la date pertinente aux fins de l'évaluation de l'évidence de ces revendications est le 16 mai 1995.

[7] Nul ne conteste l'interprétation des revendications invoquées et je souscris à celle que M. Kloetzel avance au paragraphe 75 de son affidavit :

[TRADUCTION] 75. Ayant lu cet essai à titre de personne versée dans l'art, j'estime que la revendication 69 se rapporte au composé bortézomib, la revendication 78 à l'utilisation du bortézomib pour traiter le cancer et la revendication 135 à une forme pharmaceutique unitaire de ce composé.

[8] Le bortézomib est l'un des nombreux dipeptides revendiqués dans le brevet 936. Millennium a revendiqué séparément des tripeptides et des térapeptides d'acide boronique dans un brevet complémentaire relativement à la même utilité. Tous les composés revendiqués par le brevet 936 sont considérés comme des inhibiteurs efficaces du protéasome.

[9] Tel qu'il est illustré au paragraphe 5 ci-dessus, le bortézomib possède cinq caractéristiques structurales qui sont importantes au regard de l'analyse de l'évidence :

- a. il s'agit d'un dipeptide (avec les fractions P₁ et P₂);
- b. la fraction P₁ comprend une unité d'acide boronique;
- c. il contient une fraction pyrazinecarbonyle *N*-terminale;
- d. la fraction P₁ possède une chaîne latérale de leucine;
- e. la fraction P₂ est un groupe phénylalanine.

[10] Le brevet 936 revendique un large éventail de composés d'esters et d'acides boroniques réputés inconnus jusque-là. Un autre aspect de l'invention est censé concerner la découverte que les acides aminés ainsi que les esters et acides peptidyl-boroniques revendiqués, en général, sont des inhibiteurs puissants et extrêmement sélectifs du protéasome et qu'ils ont donc des applications pratiques sur les plans thérapeutique et prophylactique.

[11] Le brevet 936 identifie dans la description de la technique connexe d'autres brevets, désignés comme les brevets 082, 948 et 904. Le brevet 936 reconnaît que ces antériorités avaient démontré, avec d'autres, que les composés d'esters et d'acides peptidyl-boroniques *N*-terminaux inhibaient certaines enzymes protéolytiques et, de ce fait, la croissance des cellules cancéreuses. En fait, le brevet 904 allait plus loin en divulguant que les composés d'acides boroniques qu'il revendiquait pouvaient inhiber le protéasome (décrit comme la « protéase multicatalytique ») et qu'ils étaient à cet égard substantiellement plus puissants que tout inhibiteur décrit jusque-là [voir la page 51].

II. Évidence – Principes juridiques

[12] Suivant l'article 28.3 de la *Loi sur les brevets*, LRC 1985, c P-4, l'objet que définit la revendication d'une demande de brevet ne doit pas être évident pour une personne versée dans l'art ou la science dont relève l'objet.

[13] Dans l'arrêt *Apotex c Sanofi*, 2008 CSC 61, [2008] 3 RCS 265, la Cour suprême du Canada a énoncé un critère à quatre volets pour évaluer l'évidence :

- a. identifier la « personne versée dans l'art » et déterminer les connaissances courantes pertinentes de cette personne;
- b. définir l'idée originale de la revendication en cause, au besoin par voie d'interprétation;
- c. 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;

- d. 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?

[14] La quatrième étape de l'examen concernant l'évidence peut appeler une analyse de « l'essai allant de soi » que la Cour a présentée en ces termes dans l'arrêt *Sanofi* :

- a. 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?
- b. 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?
- c. L'antériorité fournit-elle un motif de rechercher la solution au problème qui sous-tend le brevet?

[15] Une contestation fondée sur l'évidence ne peut être accueillie si les antériorités établissent seulement qu'un essai pourrait être fructueux. D'un autre côté, une garantie de succès n'est pas requise. Le critère consiste à déterminer s'il existe des chances raisonnables de succès : voir l'arrêt *Apotex c Pfizer*, 2009 CAF 8, au paragraphe 8, [2009] 4 RCF 223.

[16] Tout comme le juge Roger Hughes dans la décision *Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. c Teva Canada Limited.*, 2013 CF 283, au paragraphe 161, 2013 ACF n° 303 (QL), je souscris à la description de l'évidence et de l'essai allant de soi proposée par le juge Kitchin dans l'extrait suivant de la décision *MedImmune Ltd. v Novartis Pharmaceuticals UK*, [2012] EWCA Civ 1234 :

[TRADUCTION]

90. Il peut y avoir lieu de se demander s'il allait de soi de se lancer sur une voie particulière pour obtenir un produit ou un procédé amélioré. Il n'y a peut-être aucune garantie de succès, mais la personne versée dans l'art peut néanmoins l'estimer suffisamment probable pour justifier un essai. Cela pourrait suffire dans certains cas à rendre une invention évidente. Il existe par ailleurs des domaines technologiques, comme les sciences pharmaceutiques et la biotechnologie, qui dépendent grandement des recherches et dans lesquels plusieurs avenues possibles sont ouvertes à l'exploration des inventeurs, sans qu'ils sachent cependant si l'une d'elles sera fructueuse. Ils s'y engagent néanmoins dans l'espoir de trouver de nouveaux produits utiles. Il est clair qu'ils ne se lanceraient pas dans ces travaux si les chances de succès étaient minces au point de ne pas en valoir la peine. Cependant, refuser dans tous ces cas la protection d'un brevet aurait un effet dissuasif important sur la recherche.

91. Pour ces raisons, les jugements des cours d'Angleterre et du pays de Galles et ceux des chambres de recours de l'OEB révèlent souvent un examen mené par le tribunal afin de déterminer s'il allait de soi de s'engager dans des travaux particuliers avec des chances raisonnables ou bonnes de succès, par opposition à un espoir de succès. Les chances raisonnables ou bonnes de succès d'une voie dépendent de toutes les circonstances, notamment la capacité de prédire rationnellement des résultats favorables, la durée possible du projet, la mesure dans laquelle le domaine est inexploré, la complexité des expériences à réaliser, la possibilité de réaliser ces expériences par des moyens courants et la prise d'une série de décisions correctes par la personne versée dans l'art tout au long des travaux. Lord Hoffmann a résumé sa position comme suit dans *Conor*, au paragraphe 42 :

« À la Cour d'appel, le juge Jacob a traité de façon exhaustive de la question de savoir quand une invention peut être considérée comme évidente parce qu'il s'agit d'un essai allant de soi. Il a résumé correctement les autorités, en commençant par la décision du juge Diplock dans *Johns-Manville Corporation's Patent* [1967] RPC 479, en disant que la notion d'essai allant de soi n'est que lorsque les chances de succès sont bonnes. Et les chances dépendent des faits particuliers de l'affaire. »

92. Par ailleurs, la question de savoir si une voie va ou non de soi n'est qu'un des nombreux facteurs qu'il pourrait être approprié

pour la Cour de considérer. Dans *Generics (UK) Ltd c H Lundbeck*, [2008] EWCA Civ 311, [2008] RPC 19, au paragraphe 24, et dans *Conor* [2008] UKHL 49, [2008] RPC 28, au paragraphe 42, Lord Hoffmann a souscrit à l'énoncé de principe que j'ai formulé en première instance dans *Lundbeck* :

« La question de l'évidence doit être examinée en s'appuyant sur les faits de chaque affaire. La Cour doit déterminer le poids à accorder à chaque facteur particulier à la lumière de toutes les circonstances pertinentes, par exemple la motivation à trouver une solution au problème dont traite le brevet, le nombre et l'étendue des possibles avenues de recherche, les efforts déployés pour l'exploration de ces avenues et les chances de succès. »

93. Au bout du compte, la Cour doit évaluer toutes les circonstances pertinentes afin de répondre à une seule question relativement simple sur les faits : allait-il de soi pour la personne versée dans l'art mais dénuée de toute imagination à qui s'adresse le brevet de fabriquer un produit ou de réaliser un procédé qui tombe sous le coup de la revendication...

Voir également : *Eli Lilly and Company c Janssen Alzheimer Immothrapy*, [2013] EWHC 1737, au paragraphe 232.

[17] La capacité de prédire le succès est importante au regard de l'analyse concernant l'essai allant de soi, et pas nécessairement le caractère connu des moyens ou des méthodes employés pour parvenir au résultat. Le recours à des essais courants ou connus pour parvenir à une solution est néanmoins un élément pertinent, comme l'a reconnu le juge Pelletier dans l'extrait suivant de l'arrêt *Apotex Inc. c Sanofi-Aventis*, 2013 CAF 186, [2013] ACF n° 856 (QL) :

81 Comme le juge de première instance a suivi le critère de l'évidence consacré par la jurisprudence *Plavix*, et qu'il l'a appliqué aux mêmes faits importants présentés devant la Cour suprême, il aurait dû parvenir à la même conclusion. Son erreur vient de ce qu'il n'a pas reconnu que les propriétés inconnues des énantiomères du PCR 4099, ou des autres composés du brevet 875, faisaient échouer l'analyse de l'« essai allant de soi ». En d'autres

termes, l'écart entre les connaissances générales courantes et l'idée originale du brevet 777 ne pouvait être comblé par des expériences de routine puisque les résultats à venir étaient incertains. Le fait que les inventeurs, dont les connaissances étaient supérieures à celles de la personne moyennement versée dans l'art, aient tenté de résoudre un certain nombre d'autres composés avant de s'attaquer au PCR 4099, le confirme d'ailleurs : voir les motifs, aux paragraphes 752 à 759. [Non souligné dans l'original.]

[18] Il est bien établi en droit qu'un composé relevant d'un genre de composés déjà revendiqué peut être revendiqué à nouveau au titre d'une sélection valide pour autant qu'il n'ait pas déjà été réalisé (c.-à-d. qu'il est nouveau) et qu'il possède une propriété particulière et imprévue par rapport aux autres composés du genre : voir *Sanofi* (précité), aux paragraphes 9 et 10. Il est également bien établi que la validité d'un brevet de sélection doit être évaluée de la même manière que celle de tout autre brevet, c'est-à-dire qu'elle « peut être contestée suivant les motifs prévus par la Loi [sur les brevets] », mais aucun autre : voir *Eli Lilly Canada Inc. c Novopharm Ltd*, 2010 CAF 197, au paragraphe 33, [2013] 1 RCF 349. En d'autres mots, qualifier un brevet de brevet de sélection influera sur l'évaluation relative à l'évidence. Lorsqu'il est question d'un brevet de sélection, « les avantages allégués sont toujours en cause » : voir *Eli Lilly*, précité, au paragraphe 31.

III. Qui est la personne versée dans l'art?

[19] Les compétences de la personne versée dans l'art ne soulèvent aucun désaccord important. Messieurs Kloetzel et Wilk conviennent tous deux qu'il s'agit d'un chimiste détenant un diplôme d'études supérieures en biochimie, en chimie médicinale ou dans un domaine connexe. De plus, cette personne doit avoir travaillé avec les acides boroniques et comprendre la biochimie du protéasome, et connaître en particulier les méthodes d'évaluation de son activité et

de son inhibition. Quoique l'affidavit de M. Bachovchin ne mentionne pas spécifiquement le protéasome, cette exigence semble découler implicitement de sa description de la personne versée dans l'art.

IV. Concept inventif

[20] Je ne pense pas que le concept inventif de la revendication 69 du brevet 936 se limite au composé bortézomib. Dans de nombreux paragraphes du mémoire descriptif, les composés de l'invention sont caractérisés d'après leur fonction d'inhibiteurs du protéasome ou décrits simplement comme des « inhibiteurs ». Il m'apparaît qu'au paragraphe 88 de son affidavit, M. Wilk reconnaît cette fonctionnalité comme partie intégrante du concept inventif. À mon sens, cette propriété constitue très clairement un aspect du concept inventif. Cependant, je conviens avec Teva que ce concept n'englobe aucun aspect lié à la puissance ou à la sélectivité améliorée, et que le brevet ne fait valoir aucun avantage relatif de ce type. Je souscris ici à la preuve non contestée que M. Bachovchin a avancé aux paragraphes 63 et 161 :

[TRADUCTION]

63. Rien dans le brevet 936 n'indique que « ce qui était essayé » par les inventeurs était [caviardé -----] inhibiteur du protéasome, et les données du brevet 936 ainsi que celles invoquées par M. Plamondon n'étaient pas la conclusion voulant qu'il s'agisse de ce que les inventeurs ont découvert. En fait, il ressort clairement du brevet 936 que les essais consistaient simplement à produire un composé qui s'avérerait un inhibiteur puissant et sélectif du protéasome. Compte tenu des enseignements des antériorités, il aurait été évident en 1995 pour la personne versée dans l'art qu'un tel inhibiteur pouvait être produit simplement en sélectionnant un composé parmi les catégories de composés divulguées dans les antériorités.

[...]

161. Au paragraphe 34 de son affidavit, M. Plamondon déclare qu'au cours de ses recherches [caviardé -----]

-----]. C'est exactement ce qu'une personne versée dans l'art aurait prédit et attendu en se basant sur l'état des connaissances à l'époque. [Caviardé] était attendu, car [caviardé] était connu pour inhiber [caviardé] ainsi que [caviardé -----], alors qu'il était déjà notoire que l'acide boronique présentait [caviardé -- -----], mais qu'il n'était pas aussi efficace contre [caviardé -----].

[21] Monsieur Wilk avance le même argument au paragraphe 132 de son affidavit :

[TRADUCTION] 132. Le brevet 936 ne révèle pas la raison pour laquelle les composés revendiqués, y compris le bortézomib, ont été sélectionnés à partir du groupe antérieurement divulgué d'inhibiteurs du protéasome à base d'acide peptidyl-boronique. Rien dans le brevet 936 n'indique que le bortézomib possède des propriétés particulières ou qu'il s'est avéré le « meilleur » inhibiteur du protéasome. Bien que les données du brevet 936 montrent qu'il s'agit d'un inhibiteur puissant et sélectif, d'autres composés semblent avoir des propriétés substantiellement analogues, et les données comparatives sont insuffisantes pour conclure que le bortézomib a des propriétés particulières.

[22] Cet élément de preuve n'a pas été contesté durant le contre-interrogatoire de M. Wilk.

V. Évidence – La preuve

[23] Les témoins de Teva étaient généralement mieux qualifiés que ceux de Janssen pour décrire les données scientifiques pertinentes. Par exemple, bien qu'il soit indubitablement un chimiste compétent, M. Wuest a une expérience limitée en ce qui concerne les acides boroniques ou d'autres inhibiteurs du protéasome. Monsieur Kloetzel est manifestement un biochimiste qualifié mais, comme il l'a admis, il n'a pas l'expertise nécessaire en chimie médicinale pour bien évaluer les antériorités ayant trait à la synthèse du bortézomib.

[24] En comparaison, M. Bachovchin est un chimiste médical ayant une expérience considérable dans le domaine de la chimie de l'acide boronique et de l'utilisation des acides boroniques comme inhibiteurs des protéases. Je ne pense pas que l'expérience de M. Bachovchin se limite à l'étude des sérines protéases, comme le prétend Janssen de manière réductrice. Comme l'a déclaré l'avocat de Teva, [TRADUCTION] « cela revient à couper les cheveux en quatre », d'autant plus que M. Bachovchin n'a pas été contre-interrogé au sujet de ses qualifications. Je conviens que ce dernier est éminemment qualifié pour s'exprimer sur les inhibiteurs des acides peptidyl-boroniques, y compris ceux qui concernent le protéasome. Monsieur Wilk est tout autant qualifié. Il est un des découvreurs du protéasome et l'auteur d'un certain nombre d'antériorités citées dans l'AA de Teva. Son expertise n'est pas contestée par Janssen.

[25] Tous ces témoins sont qualifiés pour avancer les avis qu'ils ont exprimés; cependant, pour les motifs qui suivent, je privilégie généralement les témoignages de MM. Wilk et Bachovchin lorsqu'il y a divergence avec ceux de MM. Kloetzel et Wuest.

[26] La contestation principale de Teva en ce qui concerne l'évidence repose sur les enseignements des brevets 082, 948 et 904. Teva fait valoir que ces antériorités décrivent tous les éléments requis pour produire la molécule de bortézomib qui sera utilisée comme inhibiteur puissant du protéasome. Suivant l'argument de Teva, les revendications du brevet 936 relatives au bortézomib équivalent à une sélection à partir du genre de composés revendiqué dans ces brevets antérieurs en vue d'une utilisation identique. Teva affirme que pour venir à bout de son argument concernant l'évidence, Janssen doit établir que le bortézomib offre un avantage

substantiel par rapport à la catégorie de composés précédemment décrite. Il suffit, aux fins de l'analyse qui suit, d'examiner la question de l'évidence relativement au seul brevet 904.

[27] Je conviens avec Teva que le brevet 904 divulgue un genre de composés comprenant le bortézomib. Le brevet divulgue également que les composés peptidiques de boronate qu'il revendique sont des inhibiteurs puissants du protéasome. Le brevet 936 est donc une sélection issue du brevet 904.

[28] Aux paragraphes 46 à 51 de son affidavit, M. Bachovchin explique les recouvrements entre les brevets 904 et 936 :

[TRADUCTION]

46. Brevet *WO 904* : Le brevet WO 904 divulgue des inhibiteurs peptidiques des protéases de type chymotrypsine, notamment des inhibiteurs du protéasome à base d'acide boronique (désignés dans le brevet WO 904 comme « la protéase multicatalytique »). Le brevet WO 904 précise à la page 10, lignes 1 à 5 :

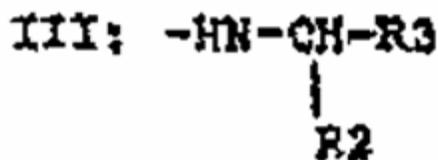
Dans son quatrième aspect, l'invention porte sur l'inhibiteur d'une protéase dont la formule II est la suivante :

II : R-A4-A3-A2-Y

où R, A4, A3 et A2 sont tels que décrits précédemment, et Y désigne un groupe qui réagit avec le site actif de la protéase.

47. Le brevet WO 904 divulgue que le groupe fonctionnel « Y » C-terminal peut être une boroleucine (de la page 10, ligne 32 à la page 11, ligne 15) :

Y peut être dérivé d'un analogue Y-H d'acide aminé dans lequel Y correspond à la formule III :



[...] Des exemples de groupes R2 adéquats incluent [...] isobutyle [...]

Des exemples de groupes R3 adéquats incluent [...] des résidus d'acide boronique, p. ex. -B(OH)₂ [...]

48. Lorsque le groupe R2 est un isobutyle et le groupe R3 un acide boronique, « Y » est une boroleucine. Le bortézomib contient une boroleucine à la position correspondante.

49. Le brevet WO 904 divulgue que A2 peut être un acide aminé sélectionné à partir du groupe contenant une phénylalanine (à la page 9, lignes 17-19), lequel peut être lié directement au groupe bloquant N-terminal (à la page 9, lignes 13-15). Le bortézomib contient une phénylalanine directement liée au groupe bloquant N-terminal à la position correspondante.

50. Le brevet WO 904 divulgue que le groupe bloquant N-terminal R peut être un groupe arylcarbonyle ou un équivalent connu pour protéger les molécules de la dégradation par les aminopeptidases. Le groupe pyrazinecarbonyle dans le bortézomib est un groupe bloquant N-terminal connu pour protéger les molécules de la dégradation par les aminopeptidases. Au paragraphe 77 de son affidavit, M. Wuest affirme que le groupe pyrazinecarbonyle ne relève pas de la catégorie des arylcarbonyles. C'est inexact. Le groupe pyrazinecarbonyle est un groupe hétéroarylcarbonyle (contenant de l'azote). D'après la nomenclature admise de l'IUPAC, les groupes hétéroaryles sont habituellement compris dans le terme « aryle ».

51. En résumé, le composé de la formule (II) divulgué dans le brevet WO 904 est le bortézomib où :

- a) R est un groupe pyrazinecarbonyle;
- b) A³ et A⁴ sont des liaisons covalentes;
- c) A² est une phénylalanine;
- d) Y est une boroleucine (c.-à-d., R2 est un isobutyle et R3, un acide boronique).

Le témoignage de M. Wilk aux paragraphes 130 et 131 de son affidavit va dans le même sens :

[TRADUCTION]

130. Par exemple, le brevet WO 904 divulgue un genre d'inhibiteurs du peptidyl-protéasome comprenant un groupe qui réagit avec le site actif de la protéase et une chaîne latérale d'acides aminés lipophiles (le groupe réactif à base d'acide boronique est identifié en page 11, ligne 15; la chaîne latérale de leucine (isobutyle) est identifiée en page 11, ligne 9), un acide aminé en position P2 (une phénylalanine est identifiée en page 9, ligne 17) et tout groupe protecteur *N*-terminal (ce qui inclut le groupe pyrazinecarbonyle).

131. Il appert ainsi que les revendications du brevet 936 concernent un inhibiteur sélectionné à partir du genre divulgué dans les antériorités. À cet égard, tous les « choix » des éléments constitutifs du bortézomib sont spécifiquement identifiés dans les antériorités. Quoique le groupe pyrazinecarbonyle du bortézomib ne soit pas spécifiquement mentionné dans le brevet WO 904, il s'agissait d'un groupe bloquant *N*-terminal notoirement utilisé dans les inhibiteurs des peptidyl-protéases, et il relève donc de la catégorie des groupes protecteurs *N*-terminaux du brevet WO 904.

[29] Exception faite de la question du groupe bloquant *N*-terminal évoqué ci-dessus, aucun des témoins experts de Janssen ne s'est opposé au témoignage précité, et celui-ci n'a pas été contesté en contre-interrogatoire.

[30] Monsieur Wuest a rejeté la pertinence du brevet 904 au motif qu'il ne divulgue pas spécifiquement le bortézomib et que tous les éléments structuraux ne sont expressément identifiés nulle part. Cependant, il ne conteste pas qu'au moins quatre des cinq éléments structuraux du bortézomib sont compris dans le genre visé par le brevet 904, ni que les composés qui s'y trouvent revendiqués servent à inhiber le protéasome.

[31] Monsieur Wuest déclare au paragraphe 54 que [TRADUCTION] « la mention de toutes les composantes dans un document ne revient pas à divulguer la bonne molécule dans son ensemble.

La sélection de toutes les bonnes composantes et leur agencement dans le bon ordre ont nécessité d'importants tâtonnements ».

[32] Monsieur Bachovchin répond en ces termes à M. Wuest :

[TRADUCTION]

60. Il est vrai que les antériorités divulguaient une vaste catégorie de composés comprenant le bortézomib. La personne versée dans l'art désireuse d'élaborer un composé *spécifique* appartenant à cette catégorie devait nécessairement en « choisir » un. Les références issues des antériorités enseignaient que tous les choix requis pour produire le bortézomib fonctionneraient. La leucine est spécifiquement divulguée comme un groupe P₁ utilisable. La phénylalanine est spécifiquement divulguée comme un groupe P₂ utilisable. Et *tout* groupe protecteur d'acides aminés est divulgué comme un groupe protecteur *N*-terminal utilisable. Dès lors, il serait évident pour la personne versée dans l'art qui applique les enseignements des antériorités que tout « choix » de composés parmi la catégorie divulguée par celles-ci fonctionnerait.

61. Comme nous l'aborderons plus en détail ci-après, M. Wuest fait valoir la non-évidence au motif que les antériorités n'indiquaient pas que certains groupes fonctionnels ou substitutions du bortézomib seraient ceux qui « fonctionne[raient] le mieux ». Le brevet 936 ne déclare nulle part que la leucine est l'acide aminé qui « fonctionne le mieux » comme groupe P₁, que la phénylalanine est l'acide aminé qui « fonctionne le mieux » comme groupe P₂, ou que la fraction pyrazinecarbonyle est le groupe qui « fonctionne le mieux » comme groupe protecteur *N*-terminal. Au contraire, le brevet 936 divulgue qu'une vaste catégorie d'esters et d'acides peptidyl-boroniques sont tous efficaces comme inhibiteurs du protéasome.

Voir également les paragraphes 130 à 132 de l'affidavit de M. Wilk.

[33] Nonobstant les enseignements du brevet 904, les témoins de Janssen affirment que la personne versée dans l'art devait encore résoudre les difficultés concernant les choix requis pour

produire la molécule de bortézomib. D'après M. Wuest, ces choix portaient notamment sur les éléments structuraux suivants du bortézomib :

- a. un dipeptide (avec les fractions P₁ et P₂);
- b. un acide boronique;
- c. présence d'un groupe pyrazinecarbonyle *N*-terminal;
- d. où P₁ possède une chaîne latérale de leucine;
- e. et où P₂ est un groupe phénylalanine.

[34] Monsieur Wuest soutient que le choix d'un dipeptide était inventif, car les antériorités n'étaient pas unanimes sur le type de molécule peptidique (p. ex. di-, tri- ou tétra-) qui

[TRADUCTION] « fonctionne le mieux ».

[35] D'après M. Wuest, les antériorités invitaient à se détourner de l'utilisation d'acides boroniques comme inhibiteurs et favorisaient plutôt les aldéhydes.

[36] Le choix du groupe protecteur pyrazinecarbonyle n'était pas évident, car les antériorités ne signalaient aucune préférence et que [TRADUCTION] « absolument rien n'indiquait que le groupe pyrazinecarbonyle fonctionnerait d'une manière particulière et bien définie » (voir le paragraphe 180).

[37] Monsieur Wuest affirme en outre que le choix d'une chaîne latérale de leucine en P₁ était inventif étant donné que les antériorités signalaient d'autres préférences et que la leucine n'était pas sélective à l'égard du protéasome.

[38] La sélection d'une phénylalanine en P₂ n'était pas non plus évidente parce que les antériorités n'enseignaient pas clairement que cet acide aminé était l'option privilégiée. D'autres options connues incluaient l'arginine et la leucine.

[39] Monsieur Wuest a ainsi résumé son témoignage :

[TRADUCTION]

187. Pour les motifs résumés plus haut, aucun enseignement clair ne se réfère à l'un des cinq éléments composant le bortézomib. Aucun de ces éléments n'était prédéterminé lorsque les inventeurs ont mené les recherches qui ont abouti à la découverte du bortézomib.

188. Il est relativement facile d'examiner la représentation d'une structure moléculaire comme celle du bortézomib et de déduire rétrospectivement la voie que les inventeurs ont suivie pour découvrir ce composé particulier. La situation est tout à fait différente pour l'inventeur, qui doit ouvrir le chemin sans savoir où il mène, et encore moins comment y arriver.

[40] Cette opinion a ceci de fondamentalement problématique que le brevet 904 fournissait à la personne versée dans l'art une feuille de route claire pour parvenir au bortézomib. Même s'il fallait encore faire des choix concernant tous les éléments relevés par M. Wuest, l'enseignement du brevet 904 les rendait évidents. La personne versée dans l'art savait qu'un inhibiteur puissant du protéasome résulterait des diverses substitutions reconnues par ce brevet. Elle ne fait rien d'inventif lorsqu'elle retient des options proposées dans les antériorités pour produire une molécule dont elle s'attend qu'elle fonctionne. Les assertions de M. Wuest selon lesquelles la personne versée dans l'art saurait lequel de ces choix fonctionnerait le [TRADUCTION] « mieux » ou d'une manière « particulière » ne sont pas pertinentes puisque le brevet 936 ne revendique rien de tel. En effet, le brevet 936 ne prétend pas que seule une combinaison spécifique d'éléments s'avérera fructueuse ou que les choix requis pour obtenir le bortézomib étaient les

[TRADUCTION] « meilleurs » parmi ceux qui étaient possibles. Le brevet revendique des millions de composés produits à partir d'un large éventail d'options structurales censées toutes aboutir à des inhibiteurs puissants du protéasome. Sur ces questions, j'accepte le témoignage suivant de M. Bachovchin, aux paragraphes 60 et 61 de son affidavit :

[TRADUCTION]

60. Il est vrai que les antériorités divulguaient une vaste catégorie de composés comprenant le bortézomib. La personne versée dans l'art désireuse d'élaborer un composé *spécifique* appartenant à cette catégorie devait nécessairement en « choisir » un. Les références issues des antériorités enseignaient que tous les choix requis pour produire le bortézomib fonctionneraient. La leucine est spécifiquement divulguée comme un groupe P₁ utilisable. La phénylalanine est spécifiquement divulguée comme un groupe P₂ utilisable. Et *tout* groupe protecteur d'acides aminés est divulgué comme un groupe protecteur *N*-terminal utilisable. Dès lors, il serait évident pour la personne versée dans l'art qui applique les enseignements des antériorités que tout « choix » de composés parmi la catégorie divulguée par celles-ci fonctionnerait.

61. Comme nous l'aborderons plus en détail ci-après, M. Wuest fait valoir la non-évidence au motif que les antériorités n'indiquaient pas que certains groupes fonctionnels ou substitutions du bortézomib seraient ceux qui « fonctionne[raient] le mieux ». Le brevet 936 ne déclare nulle part que la leucine est l'acide aminé qui « fonctionne le mieux » comme groupe P₁, que la phénylalanine est l'acide aminé qui « fonctionne le mieux » comme groupe P₂, ou que la fraction pyrazinocarbone est le groupe qui « fonctionne le mieux » comme groupe protecteur *N*-terminal. Au contraire, le brevet 936 divulgue qu'une vaste catégorie d'esters et d'acides peptidyl-boroniques sont tous efficaces comme inhibiteurs du protéasome.

[41] Au paragraphe 202 de son affidavit, M. Wuest déclare :

[TRADUCTION]

202. Lorsque certains éléments sont choisis parmi la liste des possibilités, et surtout s'ils ne sont pas des éléments privilégiés, il est faux de dire que le bortézomib s'y trouve, et donc que le brevet le rend évident. Une telle affirmation suppose de revenir en arrière du point de vue du résultat souhaité, le bortézomib. La personne versée dans l'art à qui l'on demanderait de choisir parmi la liste

des possibilités n'aurait aucune raison de choisir les éléments du bortézomib.

[42] Le raisonnement qui précède présente bien entendu une faille. La conclusion inévitable en est que le composé relevant d'une catégorie brevetée, mais non illustrée pourrait être revendiqué une nouvelle fois à l'égard de la même utilité, qu'il s'agisse ou non d'une sélection valide ayant des propriétés particulières.

[43] À mon avis, M. Bachovchin décrit correctement, au paragraphe 53 de son affidavit, le principe de sélection tel qu'il s'applique à la présente affaire :

[TRADUCTION]

53. Aux paragraphes 290 à 292, sous le titre « Le bortézomib n'est pas une sélection », M. Wuest affirme que le bortézomib n'est pas une espèce appartenant aux genres divulgués ou revendiqués dans les brevets WO 904, US 082, US 060, US 655 ou US 948. Je ne suis pas d'accord. Comme je l'ai expliqué plus haut, les références des antériorités divulguaient clairement une catégorie d'inhibiteurs à base d'acide dipeptidyl-boronique pouvant comporter la leucine et la phénylalanine en positions P₁ et P₂, et tout groupe bloquant N-terminal. C'est là une description exacte du bortézomib, et il s'agit clairement d'une espèce sélectionnée à partir du genre antérieur.

[44] Dans l'arrêt *Sanofi* (précité), une différence importante a été établie entre le brevet de genre et le brevet de sélection qui lui était postérieur. Le premier revendiquait un racémate et le second un isomère avantageux de ce racémate. La présente situation n'est pas la même. Le bortézomib relève du genre de composés revendiqués par le brevet 904 et qui sont tous censés être des inhibiteurs extrêmement puissants et sélectifs du protéasome. Le brevet 936 revendique le bortézomib relativement au même emploi. Ce composé ne possède pas de « [...] propriété particulière imprévue » ni [TRADUCTION] « d'avantage important par rapport au genre à partir duquel il a été sélectionné »; voir : *Ratiopharm Inc. c Pfizer*, 2009 CF 711, aux paragraphes 176

à 179, [2009] ACF n° 967. D'ailleurs, même en le comparant à d'autres composés, le bortézomib ne semble offrir aucun avantage particulier.

[45] Dans la décision *Alcon Canada Inc. c Apotex Inc.*, 2014 CF 699, 122 CPR (4th) 109, la juge Catherine Kane s'est penchée sur une situation très analogue concernant un brevet de genre qui revendiquait une myriade de composés et un brevet subséquent qui revendiquait un composé relevant génériquement du genre. La juge Kane a appliqué les principes classiques relatifs à l'évidence au cas dont elle était saisie et a conclu que le brevet subséquent était invalide. Il vaut la peine de reproduire son analyse :

[459] En l'espèce, l'analyse de l'évidence repose sur l'idée originale présentée dans les revendications. Pour répondre aux allégations d'évidence, Alcon soutient que l'idée originale comporte deux aspects. M. deLong, expert pour le compte d'Alcon, appuie l'approche à deux aspects, et sa preuve est axée sur les résultats étonnants par rapport au composé 16-phénoxy des essais menés dans les modèles animaux; il considère que ces résultats ne sont pas évidents, ne vont pas de soi et demandent que l'on effectue un nombre relativement élevé d'essais pour déterminer si le profil d'effets indésirables et la diminution de la pression intraoculaire sont supérieurs par rapport au composé 16-phénoxy.

[460] Il ne s'agit toutefois pas de l'idée originale. La preuve de M. deLong doit faire l'objet d'un examen minutieux, parce que celui-ci se concentre sur les résultats des essais effectués dans des modèles animaux.

[461] Comme je l'ai jugé précédemment, l'idée originale est l'utilisation d'une quantité thérapeutiquement efficace de travoprost ou d'une composition ophtalmique contenant une quantité thérapeutiquement efficace de travoprost pour le traitement du glaucome avec un profil d'effets indésirables acceptable. Autrement dit, l'invention est le fait que le travoprost sera efficace dans le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire.

[462] L'efficacité thérapeutique ou un profil thérapeutique acceptable ne signifient pas que la diminution de la PIO doit être

considérablement supérieure à celle observée avec les composés étudiés dans le cadre du brevet 417 tout en entraînant des effets indésirables moindres, mais plutôt que la diminution doit être acceptable, ou tout aussi acceptable que celle observée dans le brevet 417.

[463] Les différences entre l'« état de la technique » et cette idée originale sont ce sur quoi repose l'analyse de l'évidence.

[...]

[467] La preuve présentée par M. deLong, expert pour le compte d'Alcon, au paragraphe 207 de son affidavit était liée à son opinion selon laquelle l'idée originale était la promesse restreinte des résultats des essais. Il a pris soin de préciser que [traduction] « [p]ar conséquent, il n'allait pas de soi que les résultats des essais menés avec l'ester isopropylique du fluprostenol correspondraient à ceux qui étaient présentés dans le brevet 287 ou que le composé serait utile à des fins thérapeutiques, comme l'avaient prévu de façon raisonnable les inventeurs ».

[468] Il pourrait bien en être ainsi, mais l'idée originale n'est pas la série de résultats surprenants ou précis que l'on a obtenus dans le cadre des essais réalisés sur des animaux.

[469] L'idée originale est uniquement l'efficacité thérapeutique, et, en ce sens, il n'y a aucune différence par rapport à l'état de la technique.

[470] À la lumière de la preuve présentée par MM. Mittag et Wolff en qualité d'experts, qui avaient compris que l'idée originale était l'utilisation d'une quantité thérapeutiquement efficace de travoprost ou d'une composition ophtalmique contenant une quantité thérapeutiquement efficace de travoprost pour le traitement du glaucome avec un profil d'effets indésirables acceptable, il n'y a aucune différence entre l'état de la technique, les connaissances générales courantes et l'invention telle qu'elle est revendiquée.

[471] Selon la preuve qu'ils présentent, et que j'accepte, bien qu'il n'y ait eu aucune certitude que le travoprost serait efficace pour traiter le glaucome et l'hypertension oculaire et qu'il aurait un profil thérapeutique acceptable, la personne versée dans l'art ferait cette prédiction en ayant des attentes relativement élevées quant aux chances de succès.

[472] Cette position est fondée sur les enseignements du brevet 417 et, s'il est besoin de l'étayer davantage, sur les travaux

de M. Woodward. Le brevet 417 révélait des résultats d'essais acceptables pour le composé 16-phénoxy, de sorte que la personne versée dans l'art s'attendrait à ce que le travoprost ait un profil d'effets indésirables favorable ou, à tout le moins, acceptable.

[473] Bien que, en 1993, M. Woodward n'ait pas cherché à caractériser les effets indésirables, les experts se sont tous entendus pour dire qu'il cherchait des médicaments contre le glaucome. Il était également notoire qu'il fallait tenir compte des préoccupations relatives aux effets indésirables dans le cas des médicaments visant à traiter le glaucome.

[474] Il était évident de tenter de produire le travoprost. Comme il a été mentionné précédemment, il allait plus ou moins de soi que cela fonctionnerait. Bien qu'il ne se soit pas agi d'une certitude absolue, cela était bien plus que quelque chose « valant d'être tenté », étant donné les résultats présentés dans le brevet 417, l'état de la technique et les connaissances générales courantes.

[...]

[481] Il semble donc que les essais que devait mener Alcon étaient courants, tout comme le feraient d'autres inventeurs en ayant de bonnes attentes quant aux chances de succès pour confirmer que le travoprost est utile dans le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire.

[46] La preuve ne confirme pas que les choix retenus par les inventeurs du brevet 936 qui ont abouti au bortézomib étaient les meilleurs possible, ainsi que le suggèrent les témoins experts de Janssen. D'ailleurs, le témoignage de M. Plamondon en contre-interrogatoire allait effectivement dans le sens contraire :

[TRADUCTION]

300 Q. [caviardé-----]. Aviez-vous synthétisé d'autres composés qui étaient aussi puissants et sélectifs en dehors du bortézomib?

R. Il y avait [caviardé]. Encore une fois, après avoir essayé toutes les différentes catégories au fil des ans, à un moment donné – Velcade s'est avéré l'un des nombreux choix possibles. Nous avons probablement [caviardé -----] des molécules qui auraient pu aller jusqu'à l'étape clinique. Par ailleurs, [caviardé] cela se résumerait à d'autres aspects, notamment [caviardé -----]

-----]. En fin de compte, Velcade est devenu le premier
choix et nous avons persisté dans ce sens, [caviardé -----
-----].

[...]

320 Q. Donc vous avez décidé de continuer avec le
bortézomib sur la base de [caviardé]. Quelles étaient les
considérations [caviardé] qui ont dicté cette démarche?

R. Il s'agissait de [caviardé -----

-----] Donc, à notre
avis, nous disposions d'une bonne molécule que nous pouvions
produire facilement.

[47] Les témoignages de MM. Kloetzel et Wuest indiquent seulement que les inventeurs
avaient démontré que le bortézomib était un inhibiteur puissant et sélectif du protéasome. Ils
n'ont pas soutenu dans leurs affidavits que cette molécule s'était avérée étonnamment plus
puissante ou sélective que le genre de composés revendiqué par le brevet 904, ni même par
rapport à la multitude de composés revendiqués par le brevet 936.

[48] Le témoignage de M. Bachovchin sur ce point figure au paragraphe 62 de son affidavit et
n'a pas été contesté en contre-interrogatoire :

[TRADUCTION]
62. Bien que M. Plamondon affirme dans son affidavit (au
paragraphe 6) [caviardé -----
-----], le brevet 936 signale (au
tableau II) que de nombreux autres composés testés se sont avérés
plus puissants que le bortézomib. De plus, seuls quatre autres
composés ont été testés relativement à la sélectivité et les résultats
ont démontré que deux d'entre eux étaient aussi sélectifs que le
bortézomib. Le brevet 936 n'indique nulle part que cette molécule
est celle qui « fonctionne le mieux », et le petit groupe de
composés testés aux fins de la sélectivité est simplement
insuffisant pour étayer la conclusion voulant que le bortézomib

possède les meilleures propriétés globales parmi tous les composés relevant du genre divulgué dans les antériorités.

[49] D'après M. Wilk, le profil de sélectivité du bortézomib était inattendu, compte tenu des antériorités [voir l'affidavit de M. Wilk, aux paragraphes 123 à 128]. Ce témoignage n'a pas non plus été contesté en contre-interrogatoire.

[50] Janssen maintient que le brevet 936 ne porte pas sur une sélection issue du brevet 904. Elle adopte vraisemblablement cette thèse parce qu'elle ne peut pas prouver que le bortézomib présente des propriétés étonnantes ou inattendues au-delà de celles qui sont communes au genre visé par le brevet 904.

[51] L'argument de Janssen voulant que le bortézomib ne soit pas une sélection issue du genre de composés visé par le brevet 904 repose principalement sur le fait que ce brevet ne divulgue pas de groupe pyrazinecarbonyle comme groupe bloquant *N*-terminal potentiel. En ce qui a trait au brevet 904, Janssen soutient que la définition du groupe bloquant *N*-terminal est clairement établie. D'après cet argument, le terme pertinent « aryle » ne comprend pas les hétéroaryles comme les pyrazines. Monsieur Bachovchin est censé avoir concédé ce point dans l'échange suivant :

[TRADUCTION]

11 Q. La définition des « aryles » qui figure ici n'inclut pas les « hétéroaryles »; est-ce exact?

R. Eh bien, voyons voir.

(Le témoin parcourt le document.)

Eh bien, ici, cette phrase 15 à – 15 à – exactement dans cette partie, n'inclut pas les « hétéroaryles ».

12 Q. Bien. Et donc, à partir de la ligne 26, nous avons des exemples. Aucun des groupes mentionnés n'est un hétéroaryle; est-ce exact?

R. C'est exact; aucun de ces groupes n'est un groupe hétéroaryle.

[52] Je ne pense pas que l'échange ci-dessus montre que M. Bachovchin a concédé que la définition des « aryles » dans le brevet 904 exclut nécessairement les « hétéroaryles » ni, plus important encore, qu'il s'est rétracté du paragraphe 50 de son affidavit. Tout ce qu'il a reconnu est que le terme « hétéroaryles » n'était pas mentionné dans cette partie du brevet 904 qui lui a été présentée. En réinterrogatoire, M. Bachovchin a confirmé son témoignage par affidavit durant l'échange suivant :

[TRADUCTION]

44 Q. Professeur Bachovchin, vous souvenez-vous que M. Mills vous a fait consulter le brevet WO 904, à l'onglet 11 de l'affidavit de Cindy Sue Potter?

R. Oui.

45 Q. Il vous a demandé si la définition des « aryles » apparaissant à partir de la ligne 12 —

R. Oui.

46 Q. — comprenait les « hétéroaryles ». Et vous avez répondu que le terme « hétéroaryles » n'était pas défini dans cette partie de l'affidavit, ou du brevet; vous souvenez-vous de cet échange?

R. Oui. Oui.

47 Q. Je vous demanderais d'examiner le paragraphe 50 de votre affidavit. Je vous demanderais d'abord de le lire.

R. « Le brevet WO — »

48 Q. Non, à voix basse.

R. D'accord.

(Le témoin parcourt le document.)

Oui, d'accord. Donc —

49 Q. Donc, compte tenu de la réponse que vous avez fournie à M. Mills, pouvez-vous expliquer votre témoignage au paragraphe 50 lorsque vous affirmez :

« Le groupe pyrazinecarbonyle est un groupe hétéroarylecarbonyle (contenant de l'azote). D'après la nomenclature admise de l'IUPAC, les groupes hétéroaryles sont habituellement compris dans le terme "aryle" ».

Pouvez-vous expliquer la différence entre ce témoignage et ce que vous avez dit à M. Mills?

R. Oui. Il n'y a pas de différence. La pyrazine est un composé hétéroaryle et un composé aryle. Les hétéroaryles sont un sous-groupe des aryles.

[53] Janssen soutient que M. Bachovchin n'a étayé ce point par aucune référence [voir le paragraphe 97 du mémoire des faits et du droit de Janssen], mais il a cité l'IUPAC comme source et n'a pas été questionné plus avant sur sa fiabilité.

[54] Je ne souscris pas à l'argument voulant que la définition des « aryles » dans le brevet 904 exclue les « hétéroaryles ». J'accepte plutôt le témoignage de M. Bachovchin selon lequel les groupes hétéroaryles sont communément inclus dans la catégorie plus générale des aryles et qu'ils seraient compris ainsi par la personne versée dans l'art. En outre, la définition du groupe bloquant N-terminal à la page 8 du brevet 904 comprend une référence très générale à [traduction] « d'autres équivalents connus de la personne versée dans l'art de la synthèse peptidique, et dont il est établi qu'ils protègent les molécules de la dégradation ». Compte tenu de ce qui précède, la personne versée dans l'art n'exclurait pas les hétéroaryles de la définition des groupes bloquants N-terminaux, ouvrant ainsi largement la voie à une solution aisée. Il

s'ensuit que le brevet 904 inclut les groupes hétéroaryles comprenant les pyrazinecarbonyles dans la catégorie plus générale des « groupes bloquants N-terminaux » et que tous les éléments structuraux du bortézomib peuvent donc être considérés comme relevant de la classe des composés revendiqués dans le brevet 904.

[55] Par conséquent, le genre de composés revendiqués par le brevet 904 comme des inhibiteurs puissants du protéasome comprend tous les éléments structuraux du bortézomib tels qu'ils sont décrits dans les revendications 69, 78 et 135 du brevet 936. Le fait que le brevet 904 ne décrive pas spécifiquement le bortézomib est sans importance. Il suffit que ce composé soit inclus dans le genre de composés précédemment revendiqués pour qu'il ne puisse être revendiqué à nouveau si aucun avantage particulier ou inattendu ne justifie de le privilégier.

[56] Même si j'avais tort quant à la question de savoir si le brevet 904 couvre l'usage d'un groupe pyrazinecarbonyle comme groupe bloquant *N*-terminal, il aurait été évident pour la personne versée dans l'art de le sélectionner à cette fin. Je souscris également aux témoignages de MM. Bachovchin et Wilk selon lesquels ce choix n'ajoutait rien à la puissance ou à la sélectivité du bortézomib [voir le paragraphe 121 de l'affidavit de M. Wilk et le paragraphe 54 de l'affidavit de M. Bachovchin]. La preuve établit clairement que le choix du groupe bloquant pyrazinecarbonyle ne demandait pas d'ingéniosité inventive.

[57] J'accepte la preuve présentée par M. Bachovchin selon laquelle l'utilisation de groupes pyrazinecarbonyles pour protéger les peptides en *N*-terminal était connue dans les antériorités – ce que reconnaît M. Wuest au paragraphe 263 de son affidavit. L'affidavit de M. Kloetzel indique semblablement que [TRADUCTION] « [l]es connaissances générales issues des ouvrages »

veulent que les peptides requièrent une stabilisation « généralement assurée par un certain groupe protecteur » [paragraphe 223]. Monsieur Wilk affirme également au paragraphe 84 de son affidavit que « [l]es connaissances générales courantes incluaient le fait que les peptides, et les analogues peptidiques des inhibiteurs des protéases, devaient être protégés des aminopeptidases, et que cette protection était traditionnellement assurée par un groupe protecteur amino-terminal ».

[58] La question qu'il reste à trancher est celle de savoir s'il était inventif de sélectionner un groupe protecteur pyrazinecarbonyle comme élément du bortézomib. Une question secondaire consiste à déterminer si la fraction pyrazinecarbonyle offre des avantages allant au-delà de sa fonction protectrice connue.

[59] La suggestion de Janssen selon laquelle le choix d'un groupe protecteur pyrazinecarbonyle constituait une étape inventive est démentie en partie par la définition de la « fraction protectrice du groupe amino » dans le brevet 936. Cette définition autorise une multitude de sélections de groupes bloquants relevant des [TRADUCTION] « groupes protecteurs amino-terminaux normalement employés en synthèse organique, et en particulier dans la synthèse de peptides » et qui plus est, « n'importe laquelle des catégories connues de groupes protecteurs peut être employée ». Je conviens avec l'avocat de Teva que cette définition large révèle une indifférence significative à l'égard du choix du groupe bloquant et contredit largement l'argument selon lequel le choix d'un groupe bloquant particulier était inventif¹.

¹ Cette indifférence ressort également des antériorités. D'après le brevet 082, les [TRADUCTION] « groupes protecteurs N-terminaux » désignent « divers groupes protecteurs amino-terminaux commodément employés dans la synthèse de peptides » [voir la page 828].

[60] Selon M. Bachovchin, il aurait également été évident pour la personne versée dans l'art [TRADUCTION] « que la plupart des groupes bloquants fonctionneraient » étant donné que « les protéases tendent à se montrer relativement insensibles à la composition précise du groupe bloquant N-terminal » [voir le paragraphe 70 de l'affidavit de M. Bachovchin]. Monsieur Wilk souligne aussi que le groupe protecteur pyrazinecarbonyl a été utilisé à cette fin avec des inhibiteurs peptidiques d'autres protéases, ce qui était connu dans les antériorités [voir le paragraphe 119 de l'affidavit de M. Wilk]. Messieurs Wuest et Kloetzel affirment dans leurs affidavits que ces références issues des antériorités concernaient l'inhibition des protéases autres que le protéasome et qu'elles seraient ignorées pour cette raison de la personne versée dans l'art. Monsieur Wuest a toutefois déclaré prudemment que le choix du groupe pyrazinecarbonyl [TRADUCTION] « n'était pas clairement enseigné par les antériorités » [voir les paragraphes 263 et 264] [non souligné dans l'original]. En contre-interrogatoire, M. Kloetzel s'est rétracté de son point de vue initial durant l'échange suivant :

[TRADUCTION]

585 Q. Les groupes bloquants utilisés pour les inhibiteurs des protéases, qui inhibent des protéases autres que celles du protéasome, pouvaient également être utilisés sur les inhibiteurs du protéasome?

R. Oui, sur tout peptide que vous cherchez à protéger d'une dégradation N-terminale.

586 Q. Et il n'y a aucune raison d'écarter un groupe bloquant ayant été utilisé avec un inhibiteur des protéases parce que celui-ci n'était pas un inhibiteur du protéasome?

R. Du moins pas à première vue. En dehors du fait que j'ai précisé avoir sans doute travaillé avec une enzyme qui n'était pas si bien décrite à l'époque, contrairement à d'autres sérines protéases, on serait possiblement un peu plus prudent pour choisir l'un d'eux de manière, vous savez, à voir si vous constatez une interférence avec l'activité de votre composé. Je pense que c'est une prudence et une exhaustivité normales à cet égard et en plus,

vous voyez, une démarche scientifique solide. Ce n'est pas quelque chose que l'on craindrait trop.

[61] Monsieur Wuest pousse son argument en soulignant que l'utilisation précédemment rapportée d'une fraction pyrazinecarbonyle comme groupe protecteur était assez peu fréquente. Je conviens ici avec M. Bachovchin que la personne versée dans l'art n'ignorerait pas les antériorités pertinentes au motif que [TRADUCTION] « le nombre de mentions » était limité. La personne versée dans l'art apprendrait des antériorités que les groupes pyrazinecarbonyles avaient été employés avec succès pour protéger des acides aminés et des peptides en *N*-terminal, et je souscris au témoignage de M. Bachovchin selon lequel les antériorités n'enseignent nullement à éviter de les utiliser avec le bortézomib.

[62] Je considère également comme exact le témoignage de M. Wilk au paragraphe 120 de son affidavit selon lequel la personne versée dans l'art s'attendrait à ce que le groupe pyrazinecarbonyle fonctionne tout aussi bien pour un inhibiteur du protéasome que pour un inhibiteur d'autres protéases.

[63] Je préfère de loin les témoignages de MM. Wilk et Bachovchin en ce qui concerne les enseignements des antériorités. Il s'agit des experts les mieux qualifiés dans ce domaine et leur témoignage est resté largement incontesté durant le contre-interrogatoire. En outre, ni M. Wuest ni M. Kloetzel n'ont pu ou n'ont voulu expliquer pourquoi la personne versée dans l'art écarterait les références issues des antériorités invoquées par Teva. Il ne suffit tout simplement pas de conclure catégoriquement que la personne versée dans l'art rejetterait les antériorités parce qu'elles divulguaient l'utilisation de groupes pyrazinecarbonyles avec des protéases autres

que le protéasome. Compte tenu du témoignage des témoins de Teva à l'effet contraire, cette thèse doit s'appuyer sur une justification scientifique et aucune n'a été avancée.

[64] Monsieur Wuest laisse entendre dans son affidavit que parce qu'il subsiste dans le produit final, le groupe pyrazinecarbonyl est sélectionné en tant que partie fonctionnelle de l'inhibiteur et qu'il n'offre pas seulement une protection de l'extrémité *N*-terminale. Au paragraphe 262 de son affidavit, il affirme en outre :

[TRADUCTION] Cependant, l'utilisation d'un groupe protecteur dans la synthèse d'une molécule se distingue très nettement de l'emploi de groupes dans des médicaments actifs comme le bortézomib visant à les soustraire à une dégradation indésirable dans le corps humain. De plus, non seulement la fraction pyrazinecarbonyl protège le bortézomib de la dégradation, mais elle remplit aussi d'autres fonctions, notamment en assurant la spécificité de liaison au protéasome que le bortézomib inhibe. Ces autres mécanismes relèvent davantage des compétences d'un biochimiste, mais j'en ai aussi connaissance en tant que chimiste ayant de l'expérience en chimie médicinale.

Monsieur Wuest faisait sans doute référence à cette fonctionnalité additionnelle au paragraphe 180 de son affidavit.

[65] Au paragraphe 121 de son affidavit, M. Wilk conteste catégoriquement l'opinion de M. Wuest :

[TRADUCTION]
121. Au paragraphe 262, M. Wuest affirme que la fraction pyrazinecarbonyl « remplit aussi d'autres fonctions, notamment en assurant la spécificité de liaison au protéasome que le bortézomib inhibe ». Je ne suis pas d'accord avec cette conclusion. Rien dans le brevet 936 ne suggère ni n'établit que la fraction pyrazinecarbonyl remplit une fonction particulière, notamment en assurant la spécificité de la manière indiquée par M. Wuest. La fraction pyrazinecarbonyl n'est en rien supérieure (le composé MG-341 a une valeur K_i de 0,6 nM) aux autres groupes

protecteurs, y compris un simple groupe benzyle (le composé MG-353 a une valeur K_i de 0,15 nM) ou le Cbz d'usage courant (dans le composé MG-356, le carboxybenzyle a une valeur K_i de 0,13 nM) et parfois désigné comme « carbobenzyloxy » ou « benzyloxycarbonyl ».

Ce point a été confirmé durant l'échange suivant dans le cadre du contre-interrogatoire de

M. Wilk :

[TRADUCTION]

Q Juste pour comprendre la partie où vous évoquez le groupe protecteur pyrazinecarbonyl. Vous affirmez qu'il est évident qu'il aurait pu être utilisé. D'après ce que j'en saisis, il serait évident que vous puissiez l'essayer, mais s'il fonctionnait vraiment, vous auriez eu à le tester pour vous assurer qu'il fonctionne; est-ce exact?

R Le tester comme groupe protecteur? Je ne suis pas sûr de comprendre votre question.

Q Pour produire la molécule proprement dite avec ce groupe protecteur et vous assurer que vous avez une sélectivité et une puissance suffisantes.

R Je ne pense pas que la sélectivité et la puissance dépendent le moins du groupe protecteur pyrazinecarbonyl. Ce groupe remplit une fonction protectrice, mais n'offre ni sélectivité ni puissance. Et cela ressort clairement des tableaux du brevet 936.

Q J'en déduis alors que vous convenez que d'autres groupes pourraient aussi être utilisés?

R Oui, certainement.

[66] Le témoignage de M. Bachovchin au paragraphe 108 de son affidavit va dans le même sens :

[TRADUCTION]

108. Monsieur Wuest affirme aussi au paragraphe 180 qu'« absolument rien dans les antécédents n'indique que le groupe pyrazinecarbonyl fonctionnerait de manière particulière ». Cependant, rien dans le brevet 936 n'indique que le groupe pyrazinecarbonyl fonctionne d'une telle manière. Au contraire, le

brevet 936 établit que le groupe pyrazinecarbonyle ne fonctionne pas de manière particulière. À cet égard, les données du tableau II du brevet 936 montrent que l'activité du bortézomib (MG-341), qui comprend le groupe pyrazinecarbonyle, a une valeur K_i de 0,6. Le composé MG-356 ne se distingue du bortézomib que par l'inclusion du groupe protecteur Cbz en lieu et place du groupe pyrazinecarbonyle, et sa valeur K_i est de 0,13. Comme je l'ai déjà noté, le groupe Cbz est un groupe bloquant standard couramment utilisé.

[67] Même M. Kloetzel n'a pas souscrit à l'avis de M. Wuest selon lequel la fraction pyrazinecarbonyle remplit davantage qu'une fonction protectrice dans la molécule [voir son témoignage, aux pages 3884 à 3887]. De même, M. Plamondon n'a pas soutenu que le choix d'un groupe protecteur reposait sur une propriété particulière ou inattendue.

[68] Il me semble que M. Wuest est sorti de son domaine d'expertise en suggérant que la fraction pyrazinecarbonyle permettait d'améliorer l'efficacité de la partie active de la molécule de bortézomib, et je rejette cette partie de son témoignage.

[69] D'après la preuve présentée par M. Plamondon, la sélection du groupe pyrazinecarbonyle bloquant ne demandait pas une perspicacité particulière. La décision a été laissée aux chimistes [TRADUCTION] « à partir de ce qui était disponible ou catalogué » [pages 4373 et 4374]. Monsieur Plamondon n'a pas pu dire qui en a eu l'idée et il a reconnu que l'acide pyrazinecarbonyle était l'une des nombreuses possibilités viables. Son témoignage aux pages 4381 à 4383 décrit le choix en ces termes :

[TRADUCTION]

Vous avez dit plus tôt que vous ignoriez à ce moment-là que [caviardé -----].

R. C'est exact.

377 Q. [caviardé -----]
-----]?

R. [caviardé -----]

-----].

378 Q. La raison pour laquelle je vous pose cette question est que je vous ai renvoyé plus tôt au composé MG-309 et la seule différence concernait le groupe bloquant. Il s'agissait de morpholine(O) et non de pyrazinecarbonyle.

R. C'est exact.

379 Q. Si je regarde les données du brevet 936 concernant les valeurs de cIC50 et les données sur l'activité et la sélectivité, elles semblent très, très proches, des composés MG-309 et MG-341. [caviardé -----]
-----]?

R. Nous avons essayé de nombreuses voies différentes et [caviardé -----]
-----], mais finalement, nous avons sélectionné le 341 qui comportait l'acide pyrazinecarboxylique.

380 Q. La morpholine(O) n'est-t-elle pas un groupe bloquant plus souvent utilisé que le pyrazinecarbonyle?

R. Il s'agit d'un groupe amide, un groupe protecteur. À mon avis, un groupe protecteur sert à protéger, puis il est retiré à un moment donné.

381 Q. Je vois.

R. L'un des avantages que nous avons perçus à l'époque était que la pyrazine comportait un atome d'azote de base que nous pouvions étudier en vue de produire une forme solide au besoin. Nous n'aurions pas pu faire cela avec le composé 309.

382 Q. C'était une des considérations.

R. C'était en raison des [caviardé -----] rencontrés. Nous pensions que nous pouvions peut-être jouer avec ça. Du moins, ça semblait logique [caviardé -].

383 Q. Ce facteur n'est pas divulgué dans le brevet 936, n'est-ce pas?

R. Non.

Cette preuve n'appuie pas l'argument de Janssen selon lequel les démarches suivies pour sélectionner le groupe protecteur pyrazinecarbonyle étaient ardues et truffées de difficultés.

[70] Par conséquent, même si le brevet 904 ne comprend pas de groupe bloquant pyrazinecarbonyle comme élément du genre de composés d'acide boronique revendiqués, la sélection de cet élément par les inventeurs du brevet 936 était évidente. Ces derniers ont tout simplement sélectionné un groupe bloquant parmi un ensemble d'options disponibles en s'attendant à ce qu'il offre la protection requise à la partie active de la molécule de bortézomib. Cette étape n'est pas inventive. Elle a justement été confiée aux chimistes pour qu'ils trouvent une solution, et cela demandait des recherches de routine.

[71] Pour les motifs qui précèdent, la présente demande est rejetée. La question des dépens est mise en délibéré en attendant que les parties présentent d'autres observations écrites relativement à la présente affaire et à l'instance connexe dans *Janssen Inc. c Teva Canada Limited et al.*, dossier T-2195-12. Ces observations ne doivent pas dépasser dix pages.

JUGEMENT

LA COUR STATUE que la présente demande est rejetée. La question des dépens est mise en délibéré en attendant que les parties présentent d'autres observations écrites.

« R.L. Barnes »

Juge

Traduction certifiée conforme
Mylène Boudreau, B.A. en trad.

COUR FÉDÉRALE

AVOCATS INSCRITS AU DOSSIER

DOSSIER : T-2194-12

INTITULÉ : JANSSEN INC.
c
TEVA CANADA LIMITED ET LE MINISTRE DE LA
SANTÉ
c
MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

LIEU DE L'AUDIENCE : OTTAWA (ONTARIO)

DATE DE L'AUDIENCE : DU 8 AU 12 SEPTEMBRE 2014

JUGEMENT ET MOTIFS : LE JUGE BARNES

DATE DES MOTIFS LE 26 FÉVRIER 2015

COMPARUTIONS :

Jamie Mills
Chantal Saunders
Beverly Moore
Ryan Steeves

POUR LA DEMANDERESSE

David Aitken
Bryan Norrie
Jeffery Warnock

POUR LA DÉFENDERESSE
TEVA CANADA LIMITED

AVOCATS INSCRITS AU DOSSIER :

Borden Ladner Gervais, s.r.l.
Ottawa (Ontario)

POUR LA DEMANDERESSE
ET POUR LA DÉFENDERESSE TITULAIRE D'UNE
LICENCE ET SOUS-CONCÉDANTE DE LICENCE

Aitken Klee LLP
Ottawa (Ontario)

POUR LA DÉFENDERESSE
TEVA CANADA LIMITED

William F. Pentney
Sous-procureur général du Canada

POUR LE DÉFENDEUR