

Cour fédérale



Federal Court

Date : 20150501

Dossier : T -772-13

Référence : 2015 CF 570

[TRADUCTION FRANÇAISE CERTIFIÉE, NON RÉVISÉE]

Montebello (Québec), le 1^{er} mai 2015

En présence de monsieur le juge O'Reilly

ENTRE :

**TAKEDA CANADA INC.
ET TAKEDA GMBH**

demandeurs

et

**LE MINISTRE DE LA SANTÉ
ET APOTEX INC.**

défendeurs

JUGEMENT ET MOTIFS

I. Aperçu

[1] Les demandeurs, Takeda Canada Inc et Takeda GmbH (Takeda), demandent une ordonnance interdisant à la société Apotex Inc de lancer sur le marché une version générique

d'un de leurs produits, OMNARIS®. OMNARIS est un vaporisateur nasal utilisé dans le traitement de certaines affections comme la rhinite allergique.

[2] L'ingrédient actif contenu dans OMNARIS est le ciclésonide (CS). Le premier brevet visant le CS a expiré en 2011 (brevet canadien n° 2,050,812).

[3] Takeda a inscrit au registre trois autres brevets visant son produit. Le brevet canadien n° 2,388,322 (le brevet 322) concerne une composition pharmaceutique du CS. Le brevet canadien n° 2,388,325 (le brevet 325) concerne une composition pharmaceutique aqueuse du CS. Le brevet canadien no 2,538,419 (le brevet 419) concerne l'utilisation du CS dans le traitement des maladies respiratoires chez les enfants.

[4] Au moyen d'un avis d'allégation, Apotex prétend que les trois brevets de Takeda sont nuls pour divers motifs, soit l'antériorité, l'évidence, le double brevet, le défaut d'utilité, la convenance et l'imprécision. Comme Apotex a présenté des preuves suffisantes pour soulever ces questions, Takeda a le fardeau d'établir que les allégations d'Apotex sont injustifiées.

[5] Je conclus que Takeda ne s'est pas acquittée de son fardeau de preuve quant à l'évidence pour les trois brevets. Je dois donc rejeter sa demande. Il n'est pas nécessaire d'examiner les autres allégations d'Apotex.

II. Description générale des brevets en litige

A. *Le brevet 322*

[6] Le brevet 322, publié le 26 avril 2001, est intitulé « Composition pharmaceutique à base de ciclésonide destinée à la muqueuse ». L'abrégé explique que l'invention concerne une composition pharmaceutique à faible pression osmotique, destinée à la muqueuse, qui contient du CS, une substance insoluble dans l'eau et/ou une substance peu soluble dans l'eau, ainsi qu'un milieu aqueux. On y indique également que ladite composition est supérieure aux autres compositions pharmaceutiques en ce sens qu'elle présente une rétentivité du CS et une perméabilité au CS qui facilitent la diffusion dans la sous-muqueuse ou le sang.

[7] Une description plus détaillée de l'invention cite l'art antérieur qui enseigne que l'application des agents médicamenteux directement sur la muqueuse, notamment à l'aide de vaporisateurs nasaux, peut être utile. En outre, l'art antérieur mentionne que l'absorption de médicaments peut être améliorée de diverses façons, notamment en variant la pression osmotique.

[8] Le brevet décrit le CS en tant que [TRADUCTION] «corticostéroïde lipophile de nouvelle génération ». Toutefois, les compositions de CS ont tendance à causer un égouttement, ce qui nuit au transport du médicament et à sa pénétration dans le tissu muqueux. L'utilisation d'un activateur d'absorption pourrait aider, mais il pourrait causer une irritation de la muqueuse nasale. En conséquence, le brevet mentionne qu'il est [TRADUCTION] «grandement souhaité »

de mettre au point une composition de CS appropriée qui permettrait le transport d'une quantité suffisante d'ingrédient actif à travers la muqueuse jusqu'à la sous-muqueuse, ou dans le sang.

[9] Ainsi, le brevet mentionne que l'invention est une composition pharmaceutique aqueuse dont la perméabilité au CS est considérablement efficace et élevée. Pour parvenir à cette invention, une composition à faible pression osmotique a été utilisée afin d'assurer une augmentation [TRADUCTION] « drastique » de l'absorption du CS. Les données contenues dans le brevet, d'après une étude réalisée sur des lapins, démontrent une meilleure rétention de CS à une pression osmotique de 5 mOsm comparativement à 330 mOsm. L'augmentation correspondante de la perméabilité signifierait que de bons résultats pourraient être obtenus à des doses relativement plus faibles, ce qui permettrait de réduire les effets secondaires.

[10] Le brevet revendique les compositions de CS à des pressions osmotiques variables, comprises entre 10 mOsm ou moins et 290 mOsm ou moins. Certaines des compositions contiennent un agent de régulation de la pression osmotique; d'autres contiennent des substances insolubles dans l'eau et/ou des substances peu solubles dans l'eau, et/ou un surfactant comme le polysorbate 80.

B. *Le brevet 325*

[11] Le brevet 325, également publié le 26 avril 2001, est intitulé « Composition pharmaceutique aqueuse à base de ciclésonide ». L'abrégé explique que l'invention concerne une composition pharmaceutique aqueuse contenant du CS et de l'hydroxypropylméthylcellulose

(HPMC). Le brevet souligne que ladite composition permet d'éviter les variations de concentration de CS et les diminutions de la récupération de CS pendant la production.

[12] Une description plus détaillée de l'invention explique que le CS résiste au mouillage et tend à s'agréger dans une solution aqueuse. L'art antérieur décrit l'utilisation d'un agent mouillant, dont le surfactant polysorbate 80, ou d'une agitation vigoureuse pour résoudre ce problème. L'art antérieur démontre également que l'utilisation d'un polymère à base de cellulose comme la HPMC visait la remise en suspension, c'est-à-dire qu'elle devait pallier les écarts de concentration causés par la sédimentation pendant l'entreposage, et non pas assurer la dispersion du médicament pendant la production. Ce phénomène de dispersion décrit la migration du CS vers les bulles créées par l'agitation et l'absorption du CS par les parois des instruments utilisés pendant la production.

[13] Par conséquent, l'invention revendiquée dans le brevet 325 concerne l'utilisation de la HPMC pour parvenir à une concentration plus uniforme de CS dans la solution finale, et pour réduire la perte de CS à l'absorption pendant la production.

[14] Le brevet contient des données comparatives montrant les concentrations de CS obtenues avec différentes quantités de HPMC, de même que les taux de récupération pour les diverses compositions. Ces données ont été comparées à celles de compositions ne contenant pas de HPMC. Dans la plupart des cas (3 sur 5), les compositions contenant de la HPMC ont donné des concentrations uniformes de CS. Chacune de ces compositions a permis un taux de récupération

du CS d'environ 100 %. Les compositions ne contenant pas de HPMC ont révélé des variations de concentration de CS de même que des taux de récupération inférieurs (43 % et 78 %).

[15] Les inventeurs ont déduit de ces données que l'utilisation de la HPMC permettait d'éviter les variations de concentration de CS et la diminution de la récupération de CS pendant la production.

[16] Le brevet revendique les compositions de CS et de HPMC à diverses concentrations, ainsi que les compositions combinées à diverses substances solubles, insolubles et peu solubles dans l'eau, notamment la carboxyméthylcellulose sodique cristalline (un mélange de carboxyméthylcellulose sodique et de cellulose cristalline).

C. *Le brevet 419*

[17] Le brevet 419, publié le 24 mars 2005, est intitulé « Utilisation de ciclésone dans le traitement de maladies respiratoires ». L'abrégé explique que l'invention porte sur une nouvelle méthode de traitement des maladies respiratoires destinée en particulier à traiter les enfants asthmatiques.

[18] Une description plus détaillée de l'invention explique que les enfants atteints de maladies respiratoires peuvent être traités efficacement avec le CS, et que les effets secondaires courants associés à l'utilisation d'autres corticostéroïdes, y compris l'inhibition de la croissance, peuvent être réduits ou évités. Le brevet traite de divers modes d'administration du CS.

[19] Le brevet décrit une étude clinique réalisée chez des enfants asthmatiques dans le cadre de laquelle 24 patients, âgés de 6 à 12 ans, ont reçu diverses doses de CS. Les cliniciens ont conclu qu'il n'y avait aucune preuve de manifestation d'effets secondaires généralement associés à l'utilisation de composés similaires.

[20] Le brevet revendique de nombreuses compositions de CS destinées à une gamme d'utilisations, principalement chez les enfants.

III. Takeda a-t-elle montré que les allégations d'évidence d'Apotex étaient non fondées?

[21] Le critère de l'évidence est bien établi (*Apotex c Sanofi-Synthelabo Canada*, 2008 CSC 61, [2008] 3 RCS 265, paragraphe 67). Il consiste en une comparaison entre l'état de la technique et les connaissances générales courantes de la personne versée dans l'art, d'une part, et l'idée originale de la revendication du brevet, d'autre part. S'il n'y a pas de différence entre les deux comparatifs, les revendications sont évidentes. S'il existe une différence, les revendications sont évidentes si la personne versée dans l'art n'avait eu à entreprendre aucune étape inventive pour combler l'écart. Dans les affaires visant des produits pharmaceutiques, il est également souvent utile d'examiner si les étapes exécutées par les inventeurs constituaient des « essais allant de soi ». Les facteurs qu'il serait pertinent de prendre en considération comprennent notamment : la question de savoir s'il existe un motif pour trouver la solution que le brevet propose, la question de savoir s'il était plus ou moins évident que les étapes entreprises donneraient des résultats et la question de savoir si des essais de routine avaient simplement été effectués, contrairement à des expériences prolongées et ardues.

A. *Le brevet 322*

(1) La personne versée dans l'art

[22] Selon les experts, le brevet 322 est destiné à une personne qui est titulaire d'un baccalauréat ou d'une maîtrise en pharmacologie ou en chimie et qui possède de l'expérience dans l'industrie pharmaceutique, particulièrement en formulation de médicaments (Dr Russell Mumper et Dr Roland Bodmeier. Voir l'annexe A pour une description de la qualification des experts). Je suis d'accord avec ces opinions et j'ajouterais, comme le Dr Bodmeier l'a fait, que la personne versée dans l'art devrait aussi posséder de l'expérience dans la formulation de médicaments destinés à la muqueuse.

(2) L'idée originale

[23] L'idée originale des revendications du brevet 322 n'est pas sérieusement contestée. L'idée est clairement énoncée dans la description de l'invention : une composition pharmaceutique aqueuse destinée à la muqueuse et qui contient de la CS et une substance soluble et/ou peu soluble dans l'eau, ayant une pression osmotique inférieure à 290 mOsm. L'idée originale suppose une composition ayant une rétention du CS et une perméabilité au CS supérieures comparativement aux compositions classiques.

(3) L'état de la technique et les connaissances générales courantes

[24] La date pertinente pour l'examen de l'état de la technique et des connaissances générales courantes de la personne versée dans l'art est la date de revendication du brevet 322, soit le 20 octobre 1999.

[25] Le Dr Bodmeier mentionne qu'une personne versée dans l'art aurait trouvé difficile d'appliquer ses connaissances d'autres compositions pharmaceutiques à la création d'une préparation de CS à rétentivité et à perméabilité supérieures. Selon lui, l'art antérieur, tel que décrit dans le brevet, n'a fait qu'enseigner qu'une composition contenant un agent de libération d'hormone et ayant une pression osmotique de 290 mOsm serait efficace. De même, l'art antérieur informerait la personne versée dans l'art qu'une solution de sécrétine à une pression osmotique variant entre 290 et 1 450 mOsm était rapidement absorbée par la muqueuse. En outre, l'art antérieur a enseigné que les activateurs d'absorption pourraient améliorer l'absorption par la muqueuse.

[26] Je remarque que le Dr Bodmeier ne s'est appuyé que sur trois des documents d'antériorité mentionnés dans l'avis d'allégation d'Apotex et cités par le Dr Mumper. Le Dr Bodmeier n'a pas soulevé l'ensemble des antériorités et n'a jamais fait référence aux sources en format texte standard mentionnées dans l'avis et citées par le Dr Mumper. J'estime donc que pour ce qui est de l'état de la technique et des connaissances générales courantes, l'avis du Dr Mumper est plus utile.

[27] Le Dr Mumper n'a pas limité son avis à l'art antérieur cité dans le brevet. Ainsi, c'est seulement après avoir confirmé qu'une personne versée dans l'art appelée à formuler une composition de CS efficace aurait pu facilement trouver les renseignements pertinents, que le Dr Mumper a passé en revue l'art antérieur cité dans l'avis d'allégation d'Apotex. Avant de savoir en quoi consistait l'invention, le Dr Mumper a conclu que la personne versée dans l'art, en se fondant uniquement sur l'art antérieur et ses connaissances générales courantes, aurait préparé une composition aqueuse de CS contenant un agent favorisant la viscosité, comme un polymère à base de cellulose, et ayant une faible pression osmotique, semblable aux compositions revendiquées dans le brevet 322.

[28] Le Dr Mumper affirme qu'un formateur qualifié commencerait par effectuer des recherches dans la documentation sur les préparations de CS à partir de diverses bases de données, de textes standards, de revues scientifiques et de brevets. Manifestement, la personne versée dans l'art chercherait des renseignements portant précisément sur le CS, mais aussi relatifs à d'autres sujets, notamment ce qui suit : « corticostéroïde », « voies nasales », « administration », « rhinite allergique » et autres composés semblables au CS.

[29] Je suis d'avis que la méthode du Dr Mumper a permis de brosser un tableau utile de l'état de la technique et des connaissances générales courantes à la disposition de la personne versée dans l'art à l'époque pertinente. Il a fourni son opinion avant de connaître les revendications du brevet en litige. Cette approche a été favorisée dans d'autres affaires : *Astrazeneca Canada Inc c Apotex Inc*, 2014 FC 638, au paragraphe 321 et *Teva Canada Innovation c Apotex Inc*, 2014 FC 1070, au paragraphe 94.

[30] D'après le Dr Mumper, les renseignements obtenus à la suite d'une recherche raisonnablement diligente auraient révélé ce qui suit :

- Le CS est un glucocorticoïde anti-inflammatoire peu soluble dans l'eau;
- Le CS est utilisé dans des formulations destinées au traitement de la rhinite allergique;
- L'administration systémique des glucocorticoïdes a tendance à provoquer des effets secondaires comparativement à l'administration locale, de sorte que le mode d'administration du CS privilégié est l'application topique à la muqueuse;
- L'administration intranasale serait appropriée;
- La suspension aqueuse est à privilégier;
- Il faudrait chercher un moyen d'améliorer la rétention afin de prolonger la présence du médicament dans la cavité nasale;
- Les préparations à faible pression osmotique et à haute pression osmotique ont des taux d'absorption élevés;
- La rétention peut également être améliorée en augmentant la viscosité de la préparation et les polymères à base de cellulose servent d'agents favorisant la suspension et/ou la viscosité;
- Divers agents régulateurs de la tonicité étaient connus, y compris le dextrose et le chlorure de sodium; et
- Les suspensions aqueuses de CS (et des composés similaires) étaient déjà connues, notamment celles qui utilisaient des agents régulateurs de la tonicité (*p. ex.*, le chlorure de sodium) et des activateurs de viscosité.

[31] Les parties ne s'entendent pas sur la question de savoir si un article couramment appelé [TRADUCTION] « l'étude Dua » fait partie de l'état de la technique ou des connaissances générales courantes d'une personne versée dans l'art (*Dua et coll.*, « The influence of tonicity and viscosity on the intranasal absorption of salmon calcitonin in rabbits » (1997) 147:2 *International Journal of Pharmaceutics*, p. 233-242). Le Dr Bodmeier souligne que l'étude Dua examine la viscosité et la tonicité, mais ne mentionne pas le CS. L'étude a conclu que les composés à faible tonicité et à haute tonicité permettaient une plus grande biodisponibilité de l'ingrédient actif comparativement à un composé isotonique.

[32] Bien que l'étude Dua ne mentionne pas précisément le CS, je suis d'accord avec le Dr Mumper pour dire que l'étude énonce les avantages des deux composés (faible et haute tonicité). D'autre matériel d'art antérieur, notamment un brevet cité dans le brevet 322, a illustré les bienfaits de l'utilisation d'un composé ayant une faible pression osmotique. À mon avis, la personne versée dans l'art, d'après l'état de la technique et ses connaissances générales courantes, aurait été incitée à créer une préparation à faible tonicité.

(4) Conclusion au sujet de l'évidence

[33] À mon avis, selon ces preuves, Takeda n'a pas réussi à établir que l'allégation d'évidence d'Apotex était non fondée.

[34] Pour Takeda, le Dr Bodmeier a conclu que l'art antérieur n'aurait pas aidé une personne versée dans l'art à arriver à l'invention faisant l'objet du brevet 322. Toutefois, comme mentionné précédemment, le Dr Bodmeier n'a pas recensé l'entièreté des renseignements sur

l'état de la technique et les connaissances générales courantes de la personne versée dans l'art à l'époque pertinente.

[35] Le Dr Mumper a déduit que, selon l'état de la technique et ses connaissances générales courantes à ce moment, le [TRADUCTION] «formulateur qualifié aurait été en mesure de préparer une suspension aqueuse de [CS] micronisé avec viscosité accrue en y ajoutant des agents favorisant la viscosité comme les polymères à base de cellulose,... et ayant une pression osmotique faible ». Là encore, le Dr Mumper en est arrivé à cette opinion avant d'avoir pris connaissance du brevet 322. Sans surprise, le Dr Mumper conclut que la seule différence entre l'idée originale du brevet 322 et l'art antérieur et les connaissances générales courantes est que l'art antérieur ne mentionne pas explicitement de préparation de CS à faible pression osmotique.

[36] L'absence de preuve d'une étude ou d'essais prolongés des inventeurs vient appuyer la conclusion du Dr Mumper. Le brevet mentionne simplement un test de routine comparant deux préparations à des pressions osmotiques différentes. Le test a pu se faire en quelques heures. Comme prévu, la préparation à faible pression osmotique a donné de meilleurs résultats qu'une formulation légèrement hypertonique. Par conséquent, la différence entre l'idée originale du brevet 322 et l'état de la technique et les connaissances générales courantes ne repose pas, selon le Dr Mumper, sur des étapes inventives.

[37] Selon la prépondérance de la preuve, une personne versée dans l'art serait arrivée à la formulation décrite dans le brevet 322 simplement en examinant les publications pertinentes facilement utilisables et en utilisant ses connaissances générales. L'idée originale du brevet 322

et l'état de la technique, pris dans leur ensemble, sont coextensifs. Il n'y avait pas d'écart à combler et aucune étape inventive n'a été entreprise.

B. *Le brevet 325*

(1) La personne versée dans l'art

[38] Les experts conviennent que le brevet 325 est destiné à une personne titulaire d'un diplôme en pharmacologie ou en chimie, qui possède de l'expérience en formulation de médicaments, particulièrement la formulation de médicaments en suspension (Dr Bodmeier et Dr Pardeep Gupta).

(2) L'idée originale

[39] L'idée originale des revendications du brevet 325 est clairement énoncée dans le brevet en soi et n'est pas contestée. L'idée concerne une composition pharmaceutique contenant du CS et de la HPMC dans un milieu aqueux. La composition évite les variations de concentration de CS et les diminutions de la récupération de CS pendant la production.

(3) L'état de la technique et les connaissances générales courantes

[40] La date pertinente pour l'examen de l'état de la technique et des connaissances générales courantes de la personne versée dans l'art est la date de revendication du brevet 325, soit le 20 octobre 1999.

[41] Le Dr Bodmeier explique que la personne versée dans l'art aurait pu difficilement utiliser ses connaissances à propos d'autres composés non apparentés pour produire une composition de CS qui aurait permis d'éviter les variations de concentration de CS et les diminutions de la récupération de CS pendant la production. Bien que le CS soit reconnu en tant que composé pharmaceutique actif, les connaissances à propos de la façon d'éviter les variations de concentration de CS et les diminutions de la récupération de CS pendant la production demeurent limitées. Cependant, la HPMC est un excipient connu et le surfactant polysorbate 80 est reconnu pour aider à augmenter la dispersivité. L'utilisation de polysorbate 80 est mentionnée dans les références de l'art antérieur citées dans le brevet 325. Une autre référence de l'art antérieur traite de la remise en suspension après l'entreposage (et non pas de la mise en suspension pendant la production) et, par conséquent, selon le Dr Bodmeier, elle ne serait pas utile au formulateur qualifié pour aborder le problème résolu dans le brevet 325.

[42] Une fois encore, sur ce point, je suis persuadé par l'opinion contraire du Dr Gupta. Sa démarche est similaire à celle du Dr Mumper. Il reconnaît que le formulateur qualifié à qui l'on aurait demandé de préparer une formulation de CS en 1999 aurait commencé par effectuer une recherche dans la documentation. Ce faisant, le formulateur aurait trouvé tous les documents d'art antérieur cités dans l'avis d'allégation d'Apotex. En outre, le formulateur qualifié aurait eu accès aux connaissances générales courantes portant sur le CS, les excipients, les agents de conservation, les stabilisants, les agents régulateurs de tonicité, les agents mouillants, les modificateurs de viscosité et les agents dispersants.

[43] Je suis d'avis que l'approche du Dr Gupta a fourni un aperçu utile de l'état de la technique et des connaissances générales courantes à la disposition de la personne versée dans l'art. Il a fourni son opinion avant de connaître les revendications du brevet en litige.

[44] Le Dr Gupta conclut que le formateur qualifié saurait ce qui suit :

- Le CS est un stéroïde anti-inflammatoire administré de diverses façons, y compris par inhalation nasale, pour le traitement de conditions nasales ou pulmonaires;
- Le CS est peu soluble dans une solution aqueuse, de sorte qu'il serait probablement utilisé dans une suspension aqueuse, comme l'art antérieur l'a déjà mentionné;
- Des agents de viscosité sont souvent utilisés pour améliorer l'uniformité de la concentration d'un ingrédient actif contenu dans une formulation;
- L'un des agents de viscosité les plus couramment utilisés dans les formulations de médicaments, y compris les formulations de glucocorticostéroïdes, est la HPMC;
- D'autres formulations de corticostéroïdes utilisent des agents dispersants, notamment Avicel qui combine la cellulose microcristalline et la carboxyméthylcellulose sodique;
- Un agent dispersant peut également être ajouté aux formulations qui contiennent des particules en suspension afin d'aider à réduire l'agglomération des particules et l'absorption des particules par les parois des contenants; et
- La HPMC est un agent dispersant connu.

[45] Le Dr Bodmeier a réfuté la pertinence de certains documents d'antériorité mentionnés dans l'avis d'allégation d'Apotex et cités par le Dr Gupta, particulièrement bon nombre de brevets ou demandes de brevets. Il ne les a toutefois pas tous examinés et n'a jamais fait

référence aux sources de texte standard mentionnées dans l'avis d'allégation et citées par le Dr Gupta. Je conclus donc que, sur le sujet de l'état de la technique et des connaissances générales courantes, l'opinion du Dr Gupta est plus utile.

(4) Conclusion au sujet de l'évidence

[46] D'après l'art antérieur et les connaissances générales courantes, le Dr Gupta conclut qu'un formateur qualifié aurait préparé une composition de CS dans une suspension aqueuse stable et, afin d'optimiser le processus de fabrication, aurait sélectionné des excipients appropriés, notamment la HPMC, qui sert à la fois d'agent de suspension et d'agent de dispersion. En d'autres mots, le formateur qualifié, en se basant uniquement sur l'art antérieur et sur ses connaissances générales, en serait arrivé à la prétendue invention mentionnée dans le brevet 325.

[47] Par conséquent, selon la prépondérance de la preuve liée à l'état de la technologie et aux connaissances générales courantes, une personne versée dans l'art serait arrivée à la formulation décrite dans le brevet 325 simplement en examinant les publications pertinentes et en utilisant ses connaissances générales. Il n'y a pas de différence entre la technique pertinente et l'idée originale du brevet 325.

C. *Le brevet 419*

(1) La personne versée dans l'art

[48] Selon le Dr David Skoner, le brevet 419 s'adresse à un médecin, une personne expérimentée dans le traitement des allergies et des conditions respiratoires à l'aide de corticostéroïdes, principalement chez les enfants. Cette personne versée dans l'art devrait avoir au moins cinq ans d'expérience dans ce domaine. Cependant, le Dr Skoner reconnaît que certains aspects du brevet 419 concernent des enjeux de formulation et de chimie thérapeutique, surtout en ce qui a trait au CS.

[49] En revanche, le Dr Gary Rachelefsky croit que la personne versée dans l'art devrait être vue comme une équipe fictive qui comporte un médecin expérimenté dans l'élaboration et l'application de traitements pour les conditions respiratoires chez les adultes et les enfants, ainsi qu'un pharmacologue participant à l'étude des propriétés des médicaments, notamment des corticostéroïdes comme le CS.

[50] Le Dr Leslie Hendeles, un pharmacien clinicien, mentionne que le brevet 419 s'adresse à des personnes participant à l'élaboration de traitements pour les conditions allergiques pédiatriques. Ces personnes seraient des médecins, des formulateurs et des pharmaciens cliniciens travaillant dans le domaine.

[51] Je conviens que le brevet 419 s'adresse à la fois à des médecins expérimentés dans le traitement de conditions respiratoires, principalement chez les enfants, et à des personnes bien informées à propos du CS et des composés connexes, qu'il s'agisse de formulateurs, de chimistes ou de pharmaciens cliniciens.

(2) L'idée originale

[52] Même si le brevet revendique une vaste gamme de compositions de CS, de modes d'administration et de dosages, le Dr Skoner interprète l'idée originale des revendications du brevet comme la simple utilisation quotidienne d'une préparation aqueuse de CS dans un vaporisateur intranasal pour le traitement sûr de la rhinite chez les enfants. Le Dr Rachelefsky a une opinion similaire, mais il ajoute que l'idée originale comporte la réduction ou la prévention des effets secondaires depuis longtemps associés aux corticostéroïdes, notamment l'inhibition de la croissance chez les enfants exposés au médicament à long terme. Le Dr Hendeles, en effet, est d'accord avec le Dr Rachelefsky.

[53] De même, je suis d'accord avec le Dr Rachelefsky – l'idée originale du brevet 419, selon la description fournie, concerne l'utilisation du CS pour le traitement d'enfants atteints de conditions respiratoires chroniques, assortie de la réduction ou de la prévention des effets secondaires courants associés à l'utilisation d'autres corticostéroïdes, notamment l'inhibition de la croissance.

(3) L'état de la technique et les connaissances générales courantes

[54] La date pertinente pour l'analyse de l'évidence du brevet 419 est le 15 septembre 2003.

[55] Le Dr Skoner affirme qu'une personne versée dans l'art serait rompue à l'utilisation de traitements stéroïdiens et non stéroïdiens pour les maladies respiratoires. Le CS ferait partie des traitements stéroïdiens. La personne versée dans l'art connaîtrait aussi la gamme de modes d'administration possibles, dont les vaporisateurs nasaux. La personne serait aussi rompue aux techniques de surveillance et d'ajustement des doses, y compris le titrage et la panoplie d'effets

secondaires systémiques associés à l'utilisation des corticostéroïdes comme la suppression surrénale et l'inhibition de la croissance. La personne versée dans l'art connaîtrait aussi les tests offerts pour la détection de l'inhibition de la croissance, notamment la stadiométrie et la knémométrie, sans pour autant être en mesure de procéder à des tests de stadiométrie pertinents. Seuls quelques grands chercheurs dans le monde peuvent procéder à des tests de knémométrie. En outre, la personne versée dans l'art n'aurait pas été en mesure d'interpréter les résultats des tests d'inhibition de la croissance.

[56] Le Dr Skoner explique que la personne versée dans l'art connaîtrait le CS, et ses propriétés, en tant que promédicament à action locale plutôt que générale. La personne versée dans l'art serait aussi sensibilisée aux préoccupations d'innocuité entourant l'utilisation des corticostéroïdes chez les enfants, notamment le risque d'inhibition de la croissance. Cependant, la documentation décrit aussi l'utilisation sûre de certains corticostéroïdes, dont le budésonide, à des doses relativement faibles. Toutefois, en général, la classe des corticostéroïdes est reconnue comme ayant le potentiel de causer l'inhibition de la croissance. C'est pourquoi la FDA a exigé l'émission d'une mise en garde à l'égard de tous les corticostéroïdes.

[57] Le Dr Skoner a lui-même mené des études vers la fin des années 1990, lesquelles ont conclu que, à certaines doses, les corticostéroïdes causent une inhibition de la croissance avec le temps, même en l'absence d'une suppression surrénale. D'autres études ont donné des résultats similaires.

[58] Le Dr Rachelefsky est d'avis contraire. Selon lui, en 2003, une personne versée dans l'art aurait su que certains corticostéroïdes réputés pouvaient être administrés à des enfants de façon sûre à des doses allant jusqu'à 200 µg ou plus. De plus, une personne versée dans l'art aurait été rompue au CS et à son coefficient thérapeutique élevé et aurait mis au point une préparation de CS qui aurait pu être administrée de façon sûre à des enfants.

[59] Les Drs Rachelefsky et Hendeles sont d'avis que la personne versée dans l'art appelée à mettre au point ou à prescrire des corticostéroïdes pour le traitement de conditions respiratoires, notamment chez les enfants, aurait commencé par effectuer une recherche dans la documentation afin d'obtenir des renseignements sur le CS, les corticostéroïdes, les effets secondaires systémiques, l'administration intranasale, etc. Les Drs Rachelefsky et Hendeles confirment tous les deux que l'art antérieur cité dans l'avis d'allégation d'Apotex aurait été trouvé après une recherche raisonnablement diligente.

[60] Selon moi, cette approche fournit un aperçu utile de l'état de la technique et des connaissances générales courantes à la disposition de la personne versée dans l'art. Les deux experts ont fourni leur opinion sur cette question avant de connaître les revendications du brevet en litige.

[61] Se fondant sur ces documents et sur les connaissances générales courantes de l'époque, le Dr Rachelefsky a conclu que la personne versée dans l'art aurait connu les faits suivants :

- L'asthme mal contrôlé peut affecter la croissance;
- La rhinite allergique provoque une inflammation de la muqueuse nasale;

- Les corticostéroïdes ont des propriétés anti-inflammatoires et leur pertinence est depuis longtemps reconnue pour le traitement de l'asthme et de la rhinite allergique;
- Les corticostéroïdes, administrés par voie orale, étaient connus pour causer des effets secondaires systémiques et des chercheurs ont exploré des moyens de les administrer localement à l'aide de vaporisateurs nasaux;
- En 2003, les corticostéroïdes par inhalation étaient considérés comme le traitement le plus efficace pour l'asthme et la rhinite allergique. Plusieurs corticostéroïdes par inhalation étaient déjà offerts sur le marché;
- Des préoccupations relatives à l'inhibition de la croissance par les corticostéroïdes ont incité la FDA américaine à exiger que les compagnies pharmaceutiques émettent des mises en garde à l'intention des utilisateurs;
- Les médecins utilisaient la stadiométrie pour mesurer le taux de croissance chez les patients. En 2003, personne d'autre que le Dr Skoner n'utilisait la knémométrie;
- L'inhibition de la croissance était considérée comme étant liée à la suppression surrénale de sorte que les médicaments à faible incidence surrénale n'étaient pas mis en cause dans l'inhibition de la croissance;
- Le CS était considéré comme un promédicament dont le mode d'action réduisait les risques de causer des effets secondaires;
- En 1993, une étude à long terme d'un corticostéroïde par inhalation (budésonide) n'avait révélé aucun effet d'inhibition de la croissance chez des enfants. En 1995, une étude similaire en était venue à la même conclusion;

- Dès 2003, les corticostéroïdes par inhalation à des doses de 400 µg ou moins étaient largement reconnus pour être sans danger pour les enfants. Les effets sur la croissance, le cas échéant, étaient considérés comme étant minimes et transitoires;
- Dès 1992, le CS était reconnu pour son efficacité anti-inflammatoire élevée et sa faible incidence sur le système en général;
- En 2002, le CS faisait l'objet d'essais cliniques de phase III et des vaporisateurs nasaux étaient mis au point; et
- Le CS était considéré comme étant supérieur au budésonide à des doses inférieures, avec moins de risques d'effets secondaires.

[62] Se fondant sur ces mêmes documents et sur les connaissances générales courantes de l'époque, le Dr Hendeles a conclu que la personne versée dans l'art aurait connu les faits suivants :

- Le traitement type de l'asthme se faisait à l'aide de corticostéroïdes par inhalation;
- Le traitement type de la rhinite allergique se faisait avec des anti-histaminiques par voie orale, bien que les cas graves étaient traités avec des stéroïdes intranasaux;
- Les corticostéroïdes par inhalation permettaient de réduire ou de prévenir les effets secondaires systémiques associés aux traitements par voie orale et constituaient le traitement le plus efficace offert pour la rhinite allergique. À ce moment, plusieurs produits étaient déjà sur le marché;
- L'inhibition de la croissance et la suppression surrénale étaient rares chez les enfants recevant des doses faibles, mais efficaces, de corticostéroïdes par inhalation;

- À une exception près, les stéroïdes nasaux ne provoquaient aucun effet secondaire, ni inhibition de la croissance, chez les enfants;
- Certains corticostéroïdes, si administrés à long terme à des enfants prépubères, causaient une inhibition de la croissance et une suppression surrénale. De faibles doses de corticostéroïdes par inhalation n'avaient pas cet effet. Malgré cela, la FDA exige que les corticostéroïdes soient assortis d'une mise en garde;
- Le CS était connu pour avoir un coefficient thérapeutique élevé et devrait donc causer moins d'effets secondaires systémiques;
- L'administration prolongée d'un autre corticostéroïde, le budésonide, s'est avérée bénéfique et sans danger pour les enfants – sans causer d'effet à long terme sur la croissance;
- Des corticostéroïdes par inhalation à des doses de 800 µg administrés sur une période de 1 à 5 ans n'avaient pas eu d'incidence sur la croissance des os chez les enfants;
- De faibles doses de budésonide (moins de 400 µg) avaient un effet antiasthmatique marqué sans causer d'effets secondaires systémiques;
- L'opinion générale voulait que les corticostéroïdes par inhalation à des doses relativement faibles, mais efficaces, ne causent pas d'effets secondaires systémiques;
- Le CS était reconnu pour avoir un profil pharmacologique supérieur aux autres corticostéroïdes;
- Les corticostéroïdes par inhalation constituaient le traitement anti-inflammatoire de premier choix pour l'asthme. Des doses de 100 à 200 µg de corticostéroïdes par inhalation étaient très efficaces et sûres pour les enfants;

- Des essais cliniques sur le CS avaient démontré une activité anti-asthmatique sans effets secondaires pertinents du point de vue clinique à des doses allant de 100 à 1 600 µg; et
- Des essais cliniques de phase II et III sur le CS avaient révélé une bonne efficacité sans causer d'effets secondaires systémiques. Les doses inférieures à 400 µg semblaient être sûres pour les enfants.

[63] Le Dr Hendeles a également examiné les brevets 322 et 325 ainsi que les divulgations qu'ils contenaient à titre d'éléments de l'état de la technique et des connaissances générales courantes aux fins du brevet 419.

(4) Conclusion au sujet de l'évidence

[64] D'après l'art antérieur et les connaissances générales courantes, le Dr Rachelefsky conclut que l'invention décrite dans le brevet 419 était simplement conforme à ce qu'une personne versée dans l'art aurait prévu – que les compositions de CS par inhalation intranasale seraient efficaces et n'auraient aucune incidence sur la croissance des enfants aux doses prescrites de 20 à 200 µg. Selon le Dr Rachelefsky, manifestement, les compositions de CS décrites dans le brevet 419 résultent d'un essai allant de soi. Un essai clinique de routine, comme celui qui est décrit dans le brevet, aurait suffi pour confirmer ce qu'une personne versée dans l'art aurait pu prévoir. Les doses de CS appropriées pour les enfants pourraient facilement être établies par un médecin qualifié, en fonction des études portant sur les corticostéroïdes chez les adultes.

[65] Le Dr Rachelefsky aborde précisément l'avis contraire du Dr Skoner. Selon le Dr Rachelefsky, le Dr Skoner a ignoré la preuve montrant l'opinion favorable accordée au CS pendant la période en cause. En fait, en 2000, le Dr Rachelefsky a co-écrit le rapport d'une étude réalisée avec le Dr Skoner, étude que le Dr Skoner cite comme preuve de l'inhibition de la croissance par un corticostéroïde (dipropionate de béclo méthasone). Le Dr Rachelefsky souligne que cette étude portait sur une dose relativement élevée (336 µg) comparativement aux doses revendiquées dans le brevet 419. En outre, une personne versée dans l'art aurait su que le CS avait un profil pharmacologique supérieur à celui du médicament à l'étude. Le Dr Rachelefsky exprime la même opinion à l'égard d'une étude réalisée en 2000 sur le budésonide.

[66] Le Dr Hendeles a également conclu qu'il n'y avait pas de différence entre l'idée originale des revendications du brevet 419 et l'état de la technique. De plus, aucun apport inventif n'aurait été nécessaire pour arriver à l'idée originale du brevet 419.

[67] Par conséquent, selon la prépondérance de la preuve liée à l'état de la technologie et aux connaissances générales courantes, une personne versée dans l'art aurait su que l'administration du CS dans l'éventail des doses établies dans le brevet 419 ne causerait pas d'effets secondaires systémiques. Il n'y a donc pas de différence entre les éléments pertinents de l'état de la technique et l'idée originale du brevet 419.

IV. Conclusion et décision

[68] Les trois brevets en litige correspondent à l'état de la technique et aux connaissances générales courantes des personnes versées dans l'art à l'époque pertinente pour chacun des

brevets. Même s'il y a des écarts entre l'art antérieur et les idées originales du brevet, aucune étape inventive n'aurait été nécessaire pour les combler. Takeda ne m'a donc pas convaincu que les allégations d'évidence d'Apotex étaient injustifiées. Je dois donc rejeter la présente demande avec dépens.

JUGEMENT

LA COUR STATUE que la demande est rejetée avec dépens.

« James W. O'Reilly »

Juge

Traduction certifiée conforme,
Evelyne Swenne, traductrice-conseil

Annexe A

Listes des experts

Dr Roland Bodmeier

Le Dr Roland Bodmeier est formulateur et professeur. Il a publié de nombreux articles dans le domaine de l'administration et de la formulation de médicaments et agit à divers titres auprès de nombreuses revues spécialisées. En plus de superviser une vaste communauté étudiante et d'autres recherches, le Dr Bodmeier effectue des recherches variées, notamment sur les modes d'administration des médicaments, les préparations pour l'administration de médicaments nasaux et bioadhésifs, de même que les technologies d'enrobage et la solubilisation des médicaments. Il agit aussi à titre d'expert-conseil de l'industrie pharmaceutique.

Dr Pardeep Gupta

Le Dr Pardeep Gupta est formulateur et professeur. Il est auteur et co-auteur d'articles, de chapitres de livres et de résumés de recherche portant sur les solutions médicamenteuses, les émulsions et la chimie pharmaceutique inorganique. Outre ses responsabilités d'enseignement dans les universités et l'industrie en matière de système de libération contrôlée de médicaments, de solubilité des médicaments et de préparations pharmaceutiques, le Dr Gupta mène des recherches sur la formulation de divers médicaments, notamment les compositions pharmaceutiques aqueuses et plus particulièrement, sur la formulation et l'évaluation de gels nasaux muco-adhésifs.

Dr Leslie Hendeles

Le Dr Leslie Hendeles est pharmacien clinicien, professeur et membre fondateur de l'American College of Clinical Pharmacy. Au cours de sa carrière, le Dr Hendeles s'est engagé dans les soins prodigués aux enfants asthmatiques, et ses recherches actuelles portent sur l'amélioration de l'observation du traitement pour l'asthme et sur l'administration des médicaments par inhalation chez les enfants. Il a été l'investigateur principal de plusieurs études sur les médicaments par inhalation pour l'asthme et est l'auteur de 175 publications portant principalement sur le traitement de l'asthme. Il est éducateur qualifié en matière d'asthme et a été nommé pour participer à un certain nombre de comités consultatifs relatifs aux conditions pulmonaires et allergiques.

Dr Russell Mumper

Le Dr Russell Mumper est formateur, professeur et fondateur du Center for Nanotechnology in Drug Delivery. Il est auteur ou co-auteur de plus de 300 publications, bon nombre portant sur l'administration de médicaments aux tissus muqueux. Il a participé à la mise au point de nombreux médicaments, y compris ceux qui sont associés à l'administration par la muqueuse nasale. Les recherches du Dr Mumper portent sur les systèmes d'administration des médicaments, notamment par voie transmucoale et orale, de même que sur les formes pharmaceutiques nasales et d'autres aspects de l'élaboration de médicaments.

Dr Gary Rachelefsky

Le Dr Gary Rachelefsky est allergologue pédiatrique et professeur. Depuis de nombreuses années, son travail porte sur les allergies et l'immunologie chez les enfants et les adultes et il a publié plus de 100 articles, chapitres de livres et lignes directrices dans ces domaines. Il a également été l'investigateur principal d'autant d'essais cliniques sur les conditions allergiques et non allergiques. Le Dr Rachelefsky est membre de nombreux ordres professionnels relatifs aux allergies, aux conditions respiratoires, à l'immunologie et à la pédiatrie et a contribué à l'élaboration de lignes directrices pour le diagnostic et le traitement de l'asthme. En outre, il est membre fondateur de deux fondations de recherche à but non lucratif pour l'éducation des professionnels de la santé sur les maladies respiratoires et leurs traitements.

Dr David Skoner

Le Dr David Skoner est allergologue pédiatrique, professeur et directeur de la division Allergy, Asthma, and Immunology du Allegheny Health Network. Il possède une vaste expérience clinique dans le domaine des maladies respiratoires chez l'enfant et supervise une vaste communauté d'étudiants, de boursiers et de résidents en formation dans ce domaine. En plus d'avoir publié plus de cinquante articles portant principalement sur les traitements pharmaceutiques des maladies respiratoires pédiatriques, il a publié d'innombrables autres articles, livres, chapitres de livres et résumés dans son domaine. Les recherches du Dr Skoner portent entre autres sur l'efficacité et l'innocuité des stéroïdes par inhalation, de même que sur les mesures de la croissance par stadiométrie et knémométrie chez les enfants. Il a également reçu de prestigieux prix pour ses contributions et fondé une société à but non lucratif qui vient en aide aux patients asthmatiques.

COUR FÉDÉRALE

AVOCATS INSCRITS AU DOSSIER

DOSSIER : T -772-13

INTITULÉ : TAKEDA CANADA INC. et TAKEDA GMBH c LE
MINISTRE DE LA SANTÉ et APOTEX INC.

LIEU DE L'AUDIENCE : OTTAWA (ONTARIO)

DATE DE L'AUDIENCE : DU 16 AU 20 FÉVRIER 2015

MOTIFS DU JUGEMENT : LE JUGE O'REILLY

DATE DES MOTIFS : LE 1^{ER} MAI 2015

COMPARUTIONS :

Christopher Van Barr
Kiernan Murphy
William Boyer

POUR LES DEMANDEURS

Andrew Brodtkin
Richard Naïberg
Jenene Roberts

POUR LA DÉFENDERESSE – APOTEX INC.

Non représenté

POUR LE DÉFENDEUR – LE MINISTRE DE LA
SANTÉ

AVOCATS INSCRITS AU DOSSIER :

Gowling Lafleur Henderson LLP
Avocats
Ottawa (Ontario)

POUR LE DEMANDEUR

Goodmans LLP
Avocats

POUR LA DÉFENDERESSE – APOTEX INC.

William F. Pentney
Sous-procureur général du Canada
Ottawa (Ontario)

POUR LE RÉPONDANT – LE MINISTRE DE LA
SANTÉ