

Grosses délivrées **RÉPUBLIQUE FRANÇAISE**

aux parties le : AU NOM DU PEUPLE FRANÇAIS

COUR D'APPEL DE PARIS

Pôle 5 - Chambre 1

ARRÊT DU 19 DÉCEMBRE 2017

(n° , 5 pages)

Numéro d'inscription au répertoire général : **16/17848**

Décision déferée à la Cour : Décision du 24 Mai 2016 -Institut National de la Propriété Industrielle de - RG n° 07C0065

APPELANTE

Société LOYOLA UNIVERSITY OF CHICAGO

ayant son siège social 820 North Michigan Avenue, Chicago, ILLINOIS 60611, Etats Unis d'Amérique

Elisant domicile chez Me Thomas CUCHE - SCP DTMV

Avocats à la cour - 164, rue du Faubourg Saint Honoré

75008 PARIS

prise en la personne de son représentant légal domicilié en cette qualité audit siège

Représentée par Me Thomas CUCHE de la SCP DUCLOS THORNE MOLLET-VIEVILLE, avocat au barreau de PARIS, toque : P0075

INTIMÉ

MONSIEUR LE DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

ayant ses bureaux 15, rue des Minimes

CS 50001

92677 COURBEVOIE CEDEX

Régulièrement représenté

COMPOSITION DE LA COUR :

L'affaire a été débattue le 07 Novembre 2017, en audience publique, devant la Cour composée de :

Monsieur David PEYRON, Président de chambre

Madame Isabelle DOUILLET, Conseillère

Monsieur François THOMAS, Conseiller

qui en ont délibéré

Greffier, lors des débats : Mme Karine ABELKALON

MINISTERE PUBLIC :

L'affaire a été communiquée au ministère public, représenté lors des débats par Madame Brigitte GARRIGUES, Substitute Générale, qui a fait connaître son avis.

ARRET :

- contradictoire

- par mise à disposition de l'arrêt au greffe de la Cour, les parties en ayant été préalablement avisées dans les conditions prévues au deuxième alinéa de l'article 450 du code de procédure civile.

- signé par Monsieur David PEYRON, président et par Madame Cyrielle BURBAN, greffière à qui la minute de la décision a été remise par le magistrat signataire.

FAITS ET PROCÉDURE

La cour rappelle que le 14 décembre 2007, le laboratoire LOYOLA UNIVERSITY OF CHICAGO (ci-après le laboratoire LOYOLA) a déposé une demande de certificat complémentaire de protection n° 07C0065 portant sur le produit : 'particule de type viral de la protéine recombinante L1 du papillomavirus humain de type 16" ;

Que cette demande était basée :

- sur le brevet de base européen n° 95 934 663.6, déposé le 9 octobre 1995, publié sous le n° 0 809 700 et délivré le 10 mai 2006 sous le titre "Particules semblables au virus du papillome, protéines de fusion et leur procédé de production",

- sur une autorisation de mise sur le marché (AMM) communautaire octroyée le 20 septembre 2007 sous le n° EU/1/07/419/001-009 pour un médicament dénommé CERVARIX, ayant comme principes actifs "Protéine L1 de Papilloma virus humain de type 16 et protéine L1 de Papilloma virus humain de type 18" ;

Qu'après une procédure d'examen, au cours de laquelle, en réponse aux notifications d'irrégularités de l'INPI, le laboratoire LOYOLA présentait des observations comportant notamment de nouvelles rédactions de l'intitulé du produit, le 16 juillet 2008, 'Particule de type viral de la protéine recombinante L1 du papillomavirus humain de type 16 *telle qu'exprimée par une cellule d'insecte*', puis, le 6 juillet 2012, 'Particule de type viral de la protéine recombinante L1 du papillomavirus humain de type 16 *dans laquelle une section de la protéine L1 est supprimée*', par décision du 24 mai 2016, notifiée le 30 mai 2016, le directeur général de l'INPI a rejeté la demande ;

Vu le recours formé le 25 août 2016 contre cette décision par le laboratoire LOYOLA et le mémoire reçu au greffe le 23 septembre 2016 ;

Vu la convocation à l'audience du 21 mars 2017 adressée au directeur général de l'INPI et au laboratoire LOYOLA par lettres recommandées du 5 janvier 2017 ;

Vu le renvoi contradictoire à l'audience du 7 novembre 2017 ;

Vu les observations écrites du directeur général de l'INPI reçues les dernières le 28 février 2017 ;

Vu le mémoire déposé au greffe le 5 octobre 2017 par le laboratoire LOYOLA ;

Le conseil du Laboratoire LOYOLA et le représentant de l'INPI entendus en leurs observations et le Ministère Public entendu en ses réquisitions.

SUR CE,

Considérant que selon l'article 3 du règlement (CE) n° 469/2009, intitulé 'Conditions d'obtention du certificat' :

Le certificat est délivré, si, dans l'État membre où est présentée la demande visée à l'article 7 et à la date de cette demande :

a) le produit est protégé par un brevet de base en vigueur ;

b) le produit, en tant que médicament, a obtenu une autorisation de mise sur le marché en cours de validité conformément à la directive 2001/83/CE ou à la directive 2001/82/CE

suivant les cas ;

c) le produit n'a pas déjà fait l'objet d'un certificat ;

d) l'autorisation mentionnée au point b) est la première autorisation de mise sur le marché du produit, en tant que médicament ;

Que pour rejeter la demande de certificat complémentaire déposée par le laboratoire LOYOLA, le directeur général de l'INPI a considéré qu'une autorisation de mise sur le marché antérieure du 20 septembre 2006 avait été octroyée pour un autre médicament dénommé GARDASIL, ayant également pour principe actif, entre autres, la protéine L1 de Papillomavirus humain de type 16 ; que dès lors, l'autorisation du 20 septembre 2007 n'était pas la première autorisation de mise sur le marché du produit, en tant que médicament, au sens de l'article 3 d) du règlement 469/2009 précité ;

Que pour demander le rejet du recours, le directeur de l'INPI soutient que les deux AMM ont pour principe actif la protéine L1 de papillomavirus humain de type 16 ; qu'elles portent sur des spécialités ayant les mêmes fonctions thérapeutiques, à savoir un vaccin prévenant notamment les pathologies liées au papillomavirus humain de type 16 ; qu'en tout état de cause la troncature de la protéine dont se prévaut le requérant n'aboutit pas à un produit différent ;

Que pour demander l'annulation de la décision du directeur de l'INPI, le laboratoire LOYOLA soutient que l'AMM pour le CERVARIX comporte une protéine L1 du papillomavirus humain de type 16 *tronquée*, différente de celle, *non tronquée*, contenue dans le médicament GARDASIL ; qu'il s'agit donc de produits différents ;

Considérant, ceci étant exposé, qu'il ressort des extraits des annexes 1 des autorisations de mise sur le marché du CERVARIX et du GARDASIL, produits par l'INPI en pièce n° 3, que ces médicaments comportent d'abord tous deux, dans le paragraphe composition, une *Protéine de Papillomavirus Humain de type 16* ;

Qu'ensuite, le paragraphe dénomination du médicament mentionne, pour le premier, *Cervarix, suspension injectable, Vaccin Papillomavirus Humain [types 16, 18] (recombinant, avec adjuvant, absorbé)*, et pour le second, *Gardasil, suspension injectable..., Vaccin Papillomavirus Humain [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, avec adjuvant, absorbé)* ;

Qu'enfin, le paragraphe indications thérapeutiques précise, pour le premier, qu'il est indiqué *pour la prévention des néoplasies intrapithéliales cervicales de haut grade et du cancer de l'utérus dus aux Papillomavirus Humains de types 16 et 18* et le second *pour la prévention des ... lésions génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve et du vagin), lésions anales précancéreuses, du cancer du col de l'utérus et du cancer anal dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV)* ;

Qu'il résulte de ce qui précède, et qu'il n'est d'ailleurs pas contesté, que ces deux médicaments, qui comportent tous deux comme principe actif une *Protéine de Papillomavirus Humain de type 16*, sont des vaccins ayant pour objet de prévenir les pathologies liées au papillomavirus humain de type 16, dont le cancer de l'utérus ;

Considérant que pour soutenir néanmoins qu'il ne s'agirait pas du même produit au sens de l'article 3 d) précité, le laboratoire LOYOLA fait valoir que l'AMM pour le CERVARIX comporte une protéine L1 du papillomavirus humain de type 16 *tronquée*, différente de celle, *non tronquée*, contenue dans le médicament GARDASIL ;

Que cependant l'examen de l'article 1 de la décision portant autorisation de mise sur le marché communautaire du 20 septembre 2007 fait ressortir que celle-ci a été octroyée *au médicament 'Cervarix - Protéine L1 de Papillomavirus Humain-16 et Protéine L1 de Papillomavirus Humain-18', dont les caractéristiques sont résumées à l'annexe 1 de la présente décision* ; que la lecture de cette annexe 1 à laquelle il est renvoyé, déjà examinée ci-dessus, résume les caractéristiques du produit sur 17 pages et en six parties, intitulées dénomination du médicament, composition qualitative et quantitative, forme pharmaceutique, propriétés pharmacologiques et données pharmaceutiques ; qu'à aucun endroit, ni dans la décision elle-même, ni dans son annexe 1, il n'est d'une quelconque manière fait état de ce que la protéine L1 du papillomavirus humain de type 16 serait tronquée, ce qui permet dès ce stade du raisonnement de s'interroger sur l'importance que le demandeur portait alors à cette caractéristique ;

Considérant qu'il est vrai qu'à l'audience, le conseil du requérant, au soutien de ses écritures, a justement fait observer que la décision du 20 novembre 2017 comportait un visa se référant à *l'avis de l'Agence européenne des médicaments, formulé le 19 juillet 2007 par le comité des médicaments à usage humain* ; que cette pièce, de 56 pages en langue anglaise, comporte un paragraphe en page 2 traduit librement dans les termes suivants : *2 - aspects qualitatifs (...) Principe actif. La substance médicamenteuse se compose de deux antigènes monovalents en vrac contenant chacun des versions tronquées à l'extrémité C-terminale des protéines majeures de capsid L1 de type HPV-16 ou HPV-18. Ces protéines sont fabriquées (...) en utilisant la lignée cellulaire d'insectes (...)* ;

Que cependant cette pièce, si elle permet effectivement de constater que la protéine revendiquée est tronquée, n'exprime nullement en quoi cette caractéristique serait importante pour ce médicament ;

Considérant que le Laboratoire LOYOLA fait alors valoir dans ses écritures reprises à l'audience, notamment au vu d'un article publié au mois de mai 2010 par Deschuyteneer et al. dans une revue Landes Bioscience :

- que la protéine L1 de HPV 16 présente dans le médicament CERVARIX diffère de la protéine L1 de HPV 16 présente dans le médicament GARDASIL au moins par sa séquence d'acides aminés, puisqu'elle présente une troncature de 34 acides aminés à son extrémité C-terminale, alors que la séquence présente dans le médicament GARDASIL est complète ; qu'une telle différence au niveau

de la séquence d'acides aminés montre que les deux protéines sont structurellement distinctes ; que cette différence porte sur 34 acides aminés d'une protéine qui, à l'état natif, en comporte 505 ; qu'elle concerne donc plus de 6,7 % de la séquence native, ce qui représente une différence importante ; que cette différence structurelle a nécessairement un impact sur la structure dans l'espace de la protéine et, a fortiori, sur la structure des assemblages de protéines L1 que sont les VLP ;

- qu'il peut être ajouté que cette différence de structure entraîne des différences au niveau des propriétés des VLP obtenues ;

- que les effets de la troncature de la protéine L1 de HPV 16 présente dans le médicament CERVARIX sont mentionnés dans le brevet de base EP'700 et ont été étudiés en détail dans la publication de Deschuyteneer et al ;

- qu'ainsi, les différences structurelles entre la protéine L1 de HPV 16 tronquée et la protéine L1 de HPV 16 non tronquée ont un impact sur l'immunogénicité des VLP ;

- que l'article Deschuyteneer et al. relève en effet que les différences structurales inhérentes à la protéine tronquée et/ou les différences d'adjuvant peuvent impacter, au moins en partie, l'immunogénicité des VLP, comme l'hypothèse a été faite antérieurement ;

- qu'il relève également, au titre des effets de la troncature de la protéine L1 de HPV 16, que les VLP ne se forment pas dans le noyau et peuvent être obtenues avec un niveau élevé de pureté ;

- qu'une autre conséquence de la troncature C-terminale de la protéine L1 dans le médicament CERVARIX est qu'elle permet de diminuer le risque que l'ADN cellulaire soit encapsidé (i.e., intégré) dans les VLP ; qu'en effet, l'article de Deschuyteneer et al. précise que « l'enlèvement de la séquence C-terminale présente un autre avantage possible, puisqu'il pourrait minimiser le risque d'encapsidation d'ADN cellulaire pendant la production des VLP de L1 » ;

- qu'il convient de noter également que la troncature de la protéine L1 de HPV 16 a pour effet d'obtenir des VLP plus stables que les VLP contenant la protéine L1 de HPV 16 complète, telle que celle du GARDASIL ; que Deschuyteneer et al. ont étudié la stabilité des VLP obtenues à des températures élevées et ont ainsi pu observer que les VLP de type HPV 16 obtenues avec la protéine L1 tronquée présentent une stabilité très différente de celles des VLP contenant la protéine L1 de HPV 16 complète ;

- que dans ces conditions, le principe actif L1 de HPV 16 tronqué couvert par l'AMM'419 est un principe actif différent, de par sa structure et de par plusieurs de ses propriétés, du principe actif L1 de HPV 16 non tronqué couvert par l'AMM'357 du GARDASIL, contrairement à ce qu'a retenu la décision contestée ;

Mais considérant que selon l'article 1 b) du règlement (CE) n° 469/2009, on entend par 'produit' le principe actif d'un médicament ; qu'il ressort de la jurisprudence communautaire que la réglementation des CCP est limitée aux nouveaux médicaments ; qu'il ne peut être délivré qu'un seul CCP par produit, le produit étant entendu au sens strict de substance active ; que des changements mineurs apportés au médicament, tels un nouveau dosage, l'emploi d'un sel ou d'un ester différent, une forme pharmaceutique différente, ne sont pas susceptibles de donner lieu à un nouveau CCP ;

Qu'en l'espèce, les médicaments GARDASIL et CERVARIX, qui comportent tous deux comme principe actif une *Protéine de Papillomavirus Humain de type 16*, sont des vaccins ayant pour objet de prévenir les pathologies liées au papillomavirus humain de type 16 ; qu'ils ne diffèrent que par le fait que dans le premier médicament, la protéine est complète, cependant que dans le second elle est tronquée, en lien avec sa fabrication qui utilise la lignée cellulaire d'insectes ; que cependant, c'est avec pertinence que l'INPI soutient que ce changement est mineur au sens des textes précités ; qu'en

effet, de première part, ni la décision du 20 septembre 2007 portant autorisation de mise sur le marché du médicament CERVARIX, ni son annexe 1, ne font état de cette troncature, ce qui en montre l'intérêt mineur ; que, de deuxième part, si l'avis de l'Agence européenne des médicaments du 19 juillet 2007 en fait mention, il n'en précise nullement l'importance ; que, de troisième part, si le laboratoire requérant, sur la base de l'article Deschuyteneer et al., revendique une structure et des propriétés différentes, il n'établit pas que ces changements soient autres que mineurs dès lors que le principe actif reste le même et que son objet préventif demeure identique ; qu'à juste titre l'INPI relève qu'un accroissement de la capacité à former des VLP, un rendement plus élevé, un niveau de pureté plus élevé, une forme plus régulière, une réduction du risque que l'ADN cellulaire soit encapsidé ou même une plus grande stabilité, changements qui ne modifient pas la nature du principe actif ni son objet préventif, ne permettent pas de conclure à des produits différents ;

Considérant que le recours sera, par voie de conséquence, rejeté ;

PAR CES MOTIFS :

La cour,

REJETTE le recours formé par le laboratoire LOYOLA UNIVERSITY OF CHICAGO à l'encontre de la décision rendue le 24 mai 2016 par le directeur général de l'INPI ;

DIT que la présente décision sera notifiée, par lettre recommandée avec accusé de réception et par les soins du greffe, au laboratoire LOYOLA UNIVERSITY OF CHICAGO ainsi qu'au directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle.

LA GREFFIÈRE LE PRÉSIDENT

C. BURBAN D. PEYRON