

**TRIBUNAL  
DE GRANDE  
INSTANCE  
DE PARIS**



3ème chambre 3ème  
section

**JUGEMENT  
rendu le 01 Juillet 2016**

N° RG : 15/05880

N° MINUTE : 7

Assignation du :  
28 Avril 2015

**DEMANDERESSE**

**SAS MYLAN**  
117 allée des Pars  
69800 SAINT PRIEST

représentée par Me Denis SCHERTENLEIB, avocat au barreau de  
PARIS,, vestiaire #A0948

**DÉFENDERESSES**

**S.A.S ASTRAZENECA, Intervenante Volontaire**  
1 Place Renault  
92500 RUEIL MALMAISON

**Société ASTRAZENECA AB**  
151 85 Sodertalje Vastra Malarehamnen 9  
SUEDE

représentées par Maître Sabine AGE de la SCP SCP D'AVOCATS  
VERON & ASSOCIES, avocats au barreau de PARIS vestiaire #P0024

**COMPOSITION DU TRIBUNAL**

Arnaud DESGRANGES, Vice-Président  
Carine GILLET, Vice-Président  
Florence BUTIN, Vice-Président

assisté de Marie-Aline PIGNOLET, Greffier

**DEBATS**

A l'audience du 21 Mars 2016  
tenue en audience publique

Expéditions  
exécutoires  
délivrées le 5/07/2016



## **JUGEMENT**

Prononcé publiquement par mise à disposition au greffe  
Contradictoire  
en premier ressort

---

## **FAITS, PROCÉDURE ET PRÉTENTIONS DES PARTIES**

### **Les parties**

La société suédoise ASTRAZENECA AB appartient au groupe ASTTRAZENECA PLC, laboratoire pharmaceutique international qui développe, fabrique, et commercialise des médicaments dans de nombreux domaines thérapeutiques.

La société ASTRAZENECA est une filiale du groupe chargée de la fabrication et la vente de produits pharmaceutiques en France.

La société MYLAN SAS est une filiale du groupe MYLAN, groupe pharmaceutique spécialisé dans la fabrication et la commercialisation de produits génériques.

### **Le domaine de l'invention**

La schizophrénie, maladie mentale de la catégorie des troubles psychotiques, se caractérise d'une part par des symptômes dits positifs car ils s'ajoutent aux comportements normaux, tels que notamment un sentiment de persécution, une mégalomanie, des idées délirantes, des hallucinations sensorielles, des comportements répétitifs, et d'autre part par des symptômes dits négatifs car ils traduisent un appauvrissement des comportements normaux comme un appauvrissement émotionnel et affectif, des difficultés de concentration, une pauvreté du langage qui entraînent une mise en retrait par rapport à l'entourage et à la société.

A la date du brevet concerné par la présente instance, il était identifié que la schizophrénie est notamment due à une dérégulation des récepteurs neurologiques, notamment ceux liés à la dopamine et à la sérotonine.

Le traitement s'appuie sur des médicaments anti-psychotiques agissant sur les récepteurs neurologiques notamment ceux liés à la dopamine et à la sérotonine qui sont des neuro-transmetteurs, c'est-à-dire qu'ils transmettent l'influx nerveux d'un neurone à un autre par l'intermédiaire d'une synapse.

Il consiste à bloquer les récepteurs D2 de la dopamine et 5-HT2A de la sérotonine, qui sont connus pour avoir une activité élevée en cas de schizophrénie.

Après une première génération de médicaments anti-psychotiques, qui agissaient principalement sur les symptômes "positifs" de la maladie et présentaient de lourds effets secondaires dont des troubles graves de la



motricité appelés “syndromes extrapyramidaux”, une deuxième génération de médicaments est apparue à partir de la fin des années 80 et dans les années 90, qui agissaient tout à la fois sur les symptômes positifs et négatifs et qui limitaient les effets secondaires extrapyramidaux.

La quiétapine, molécule ayant fait l’objet, dans une formulation à libération immédiate pour le traitement de la schizophrénie, d’un brevet britannique déposé le 27 mars 1986 puis d’un brevet européen n° 0 240 228 sous priorité du brevet britannique, déposé le 24 mars 1987 publié le 7 octobre 1987 et délivré le 7 novembre 1990, entre dans cette catégorie.

La société ASTRAZENECA AB est devenue titulaire de ce brevet européen n° 0 240 228 par le jeu des fusions dont est issu le groupe ASTRA-ZENECA PLC.

La société ASTRAZENECA a commercialisé au Royaume Unis et aux Etats-Unis un médicament couvert par ce brevet, dénommé Séroquel, suite à une autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue en septembre 1997. En revanche, elle n’a pas sollicité d’AMM en France et n’y a donc pas commercialisé ce médicament.

Ce brevet , qui n’a pas fait l’objet de certificat complémentaire de protection a expiré le 24 mars 2007.

La société ASTRAZENECA a par la suite, le 27 mai 1997, enregistré, sous priorité de la demande de brevet britannique déposée le 31 mai 1996, la demande de brevet européen n°0 907 364 (ci-après désigné “brevet 364”), objet de la présente instance, et intitulée “*compositions pharmaceutiques à libération prolongée contenant un dérivé de dibenzothiazepine*”, qui protège une formulation à libération prolongée de quétiapine comprenant un agent gélifiant, et son utilisation dans le traitement des états psychotiques chez l’homme.

La formulation à libération prolongée, par opposition à la formulation à libération immédiate, signifie que la forme pharmaceutique du médicament c’est-à-dire la forme sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer le médicament, permet que les principes actifs soient libérés à des doses plus faibles et plus régulières de manière la plus constante possible sur une période plus longue, tout en assurant une disponibilité biologique suffisante du principe actif pour avoir un effet thérapeutique.

Le brevet européen a été délivré le 14 août 2002 sans modification. Il n’a pas fait l’objet d’opposition. Il n’a fait en France l’objet d’aucun certificat complémentaire de protection et expirera le 27 mai 2017.

#### **Mise en oeuvre et contestation du brevet**

La société ASTRAZENECA AB a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France le 23 novembre 2010, pour des indications plus large que celle de la formulation à libération immédiate, puisque les



tests postérieurs à la demande de brevet ont révélé de manière inattendue que la formulation à libération prolongée permettait le traitement non seulement de la schizophrénie et des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires pour lesquels le Séroquel était déjà indiqué, mais également des épisodes dépressifs majeurs dans ces mêmes troubles et la prévention de la récurrence chez certains patients présentant un trouble bipolaire ainsi que le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez certains patients.

La société ASTRAZENECA AB et la société ASTRAZENECA bénéficiaire d'une licence du brevet, ont commercialisé ce médicament sur le marché français sous la dénomination Xeroquel LP à compter du 16 août 2011.

Plusieurs demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments génériques de la quétiapine à libération prolongée ont été déposées dont celles des sociétés ACCORD HEALTHCARE et MYLAN.

Plusieurs actions en nullité du brevet 364 ont été engagées par différentes sociétés pharmaceutiques devant les juridictions de plusieurs pays européens, qui ont majoritairement annulé le brevet pour défaut d'activité inventive.

C'est ainsi le cas du tribunal belge compétent en matière de brevet par décision du 20 décembre 2013, de la Cour d'appel de Barcelone en Espagne dans un arrêt du 22 octobre 2013, de la Cour d'appel des Pays-Bas par décision du 10 juin 2014, de la Cour d'appel fédérale d'Allemagne, le Bundespatentgericht, le 13 janvier 2015, de la High Court et la Cour d'appel britannique le 22 mars 2012, du tribunal de Turin en Italie le 1<sup>er</sup> juin 2015.

A l'inverse les tribunaux hongrois et portugais ont reconnu la validité du brevet et par ailleurs des mesures provisoires d'interdiction fondées sur le brevet 364 ont été ordonnées par les juridictions danoises et suédoises préalablement à un examen de l'affaire au fond.

Aux Etats-Unis où la validité du brevet américain correspondant n°5 948 437 était contestée, le juge américain de la District Court for District of New Jersey, a rejeté la demande de nullité de ce brevet en reconnaissant qu'il témoignait d'une activité inventive.

Par acte du 1er juillet 2014 les sociétés ACCORD HEALTHCARE LIMITED et ACCORD HEALTHCARE FRANCE ont fait assigner la société ASTRAZENECA AB devant ce tribunal en nullité de la partie française du brevet 364. (n°RG 14-10029)

Le 3 avril 2015 l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a délivré à la société MYLAN l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament générique Quétiapine Mylan Pharma LP (pour Libération Prolongée) dans cinq différents dosages et en a informé la société ASTRAZENECA qui a subséquemment obtenu à sa demande, comme le prévoit la procédure, les éléments du dossier



de demande expurgés des informations confidentielles.

C'est dans ces conditions que le 28 avril 2015, la société MYLAN a fait assigner la société ASTRAZENECA AB en nullité de la partie française du brevet 364 (RG n°15/05880) ce qui constitue la présente instance.

Les sociétés ASTRAZENECA ont de leur coté tenté d'obtenir une autorisation d'assigner la société MYLAN à jour fixe en contrefaçon du brevet 364 pour la commercialisation prévue de son médicament générique avant l'expiration de celui-ci. La requête a été rejetée le 5 juin 2015 en indiquant qu'il convenait de former des demandes reconventionnelles en contrefaçon dans la procédure en nullité du brevet 364 déjà engagée par la société MYLAN, ce que les sociétés ASTRAZENECA ont fait par conclusions du 9 juin 2015 par lesquelles d'une part la société ASTRAZENECA SAS est intervenue volontairement à l'instance et d'autre part, elles ont sollicité des mesures d'interdiction, de rappel et destruction du médicament générique, d'information de la clientèle et d'indemnisation à hauteur de 5.000.000 d'euros.

Le 26 juin 2015 la société MYLAN a obtenu la fixation d'un prix et d'un taux de remboursement par les caisses d'assurance maladie et l'inscription de ces médicaments sur la liste des médicaments remboursables et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et de divers services publics (dont notamment les hôpitaux).

La commercialisation des médicaments "*Quétiapine Mylan Pharma LP, comprimé à libération prolongée*" a débuté la semaine du 14 septembre 2015.

Par conclusions du 23 octobre 2015, la société MYLAN est par ailleurs intervenue volontairement dans l'instance n° RG14-10029 au soutien de la demande de nullité du brevet 364 des sociétés ACCORD HEALTHCARE.

Dans cette instance, suite à un accord intervenu, le désistement réciproques des sociétés ACCORD HEALTHCARE et ASTRAZENECA a été constaté par ordonnance du 22 janvier 2016, de sorte que l'instance entre la société MYLAN et les sociétés ASTRAZENECA sur la nullité et la contrefaçon de la partie française du brevet 364 s'est poursuivie exclusivement dans la présente instance.

Par ailleurs, par acte du 6 octobre 2015, les sociétés ASTRAZNECA ont assigné en référé devant le tribunal de commerce de Lyon , la société MYLAN pour concurrence déloyale afin d'obtenir notamment la cessation de la commercialisation en faisant valoir notamment que la commercialisation du médicament générique avant l'expiration du brevet constituait en soi un acte de concurrence déloyale.

Par ordonnance du 12 novembre 2015, le juge des référés du tribunal de commerce a ordonné sous astreinte à la société MYLAN de cesser la vente des produits génériques.



Par arrêt du 17 décembre 2015, la cour d'appel de Lyon a réformé la décision et a jugé que le tribunal de commerce n'était pas compétent au profit du seul tribunal de grande instance de Paris.

La société ASTRAZENECA a formé pourvoi en cassation contre cet arrêt, qui est toujours en cours.

Dans ses dernières écritures notifiées le 4 mars 2016 par voie électronique, la société MYLAN, après avoir réfuté les arguments des défenderesses, demande, en ces termes, au tribunal de :

- juger que la partie française du Brevet EP 0 907 364 B1 est nulle ;
- Annuler la partie française du Brevet EP 0 907 364 B1;
- En conséquence dire et juger que la société Mylan n'a pas commis d'actes de contrefaçon du Brevet EP 0 907 364 B1 ;
- En conséquence, débouter les sociétés ASTRAZENECA SAS et ASTRAZENECA AB de toutes leurs demandes, fins et conclusions ;
- Condamner in solidum les sociétés ASTRAZENECA SAS et ASTRAZENECA AB à payer 4.631.572 d'euros à la société Mylan SAS a titre de dommages-intérêts pour concurrence déloyale ;
- Condamner in solidum les sociétés ASTRAZENECA SAS et ASTRAZENECA AB à payer 711.742 € a la société Mylan SAS au titre des pertes subies par Mylan SAS du fait de l'exécution de l'ordonnance du tribunal de commerce de Lyon en date du 12 Novembre 2015;
- Condamner in solidum les sociétés ASTRAZENECA SAS et ASTRAZENECA AB à payer 2.187.466 euros à la société Mylan SAS a titre de dommages-intérêts pour sa perte d'image ;
- Enjoindre les sociétés Astrazeneca SAS et Astrazeneca AB sous astreinte de 10.000 euros par infraction, de s'abstenir de toute communication auprès du public ou des professionnels de santé faisant état de la prétendue contrefaçon du brevet EP 0 907 364 B1 par la société MYLAN SAS ou par les membres de son groupe ;
- Ordonner sous astreinte de 10.000 euros par jour de retard, que les sociétés ASTRAZENECA SAS et ASTRAZENECA AB communiquent au conseil désigné de la société Mylan, 8 jours après la signification du jugement, la liste de toutes les personnes a qui elles ont adressé des correspondances faisant état de la prétendue contrefaçon du brevet EP 0 907 364 B1 par la société Mylan ;
- Ordonner sous astreinte de 10.000 euros par jour de retard que les sociétés ASTRAZENECA SAS et ASTRAZENECA AB , fournissent à ces mêmes destinataires des communications en question, 8 jours après la signification du jugement, une correspondance reprenant les termes suivants : *"le brevet EP 0 907 364 B1 de la société AstraZeneca couvrant la quetiapine à libération prolongée a été annulé par une décision de première instance du tribunal de grande instance de Paris et en conséquence la quetiapine Mylan n'a jamais constitué une contrefaçon du brevet d'AstraZeneca"* ;
- Ordonner sous astreinte de 30.000 euros par jour de retard que les sociétés ASTRAZENECA SAS et ASTRAZENECA AB , procèdent a l'affichage sur les sites internet des sociétés ASTRAZENECA SAS et ASTRAZENECA AB et notamment [www.astrazeneca.com](http://www.astrazeneca.com) et [astrazeneca.fr](http://astrazeneca.fr), sur la partie supérieure de la page d'accueil du site de façon visible et au-dessus de la ligne de flottaison sans mention ajoutée,



- en police de caractères Times New Roman de taille 12, de couleur noire et sur fond blanc, en dehors de tout encart publicitaire, à leurs frais, d'un encart comportant le dispositif du jugement à intervenir ;
- Se réserver de liquider l'astreinte ordonnée conformément aux dispositions de l'article L.131-3 du code des procédures civiles d'exécution ;
  - Ordonner une mesure de publicité judiciaire dans 5 journaux au choix de la société MYLAN SAS, pour un montant de 100.000 € hors taxes par insertion, aux frais avancés des sociétés ASTRAZENECA SAS et ASTRAZENECA AB, portant extraits du jugement et indiquant que le brevet EP 0 907 364 B1 de la société ASTRAZENECA couvrant la Quétiapine à libération prolongée a été annulé par une décision de première instance du tribunal de grande instance de Paris et qu'en conséquence la Quétiapine Mylan ne constitue pas une contrefaçon du brevet d'ASTRAZENECA ;
  - Condamner in solidum les sociétés ASTRAZENECA SAS et ASTRAZENECA AB à payer 300.000 € à la société MYLAN SAS au titre de l'article 700 du code de procédure civile ;
  - Condamner les sociétés ASTRAZENECA SAS et ASTRAZENECA AB aux entiers dépens selon les dispositions de l'article 699 du code de procédure civile ;
  - Ordonner l'exécution provisoire de la décision à intervenir.

Dans leurs dernières conclusions notifiées le 14 mars 2016 par voie électronique, les sociétés ASTRAZENECA AB et ASTRAZENECA forment les demandes suivantes :

- Déclarer la société française ASTRAZENECA recevable et bien fondée à intervenir volontairement à la présente procédure aux côtés de la société ASTRAZENECA AB pour demander réparation de son préjudice ;
- Dire et juger que la partie française du brevet européen n° 0 907 364 témoigne d'activité inventive ;
- Débouter la société MYLAN de sa demande en nullité de la partie française du brevet européen n° 0 907 364 ;
- Dire et juger que l'importation, la fabrication, la détention, l'offre et la vente, en France, des spécialités génériques Quétiapine Mylan Pharma LP, comprimé à libération prolongée, quel que soit leur dosage, constitue une contrefaçon des revendications n° 1, 3, 12, 17 et 18 du brevet européen n° 0 907 364 de la société ASTRAZENECA AB ;
- Faire interdiction à la société MYLAN d'importer, de fabriquer, de détenir, d'offrir en vente et de vendre en France les spécialités génériques Quétiapine Mylan Pharma LP, comprimé à libération prolongée, quel que soit leur dosage, ou toute autre spécialité pharmaceutique reproduisant le brevet européen n° 0 907 364, et plus généralement de se livrer à tout acte de contrefaçon du brevet européen n° 0 907 364 de la société ASTRAZENECA AB ;
- Assortir cette interdiction d'une astreinte non comminatoire de 1.000 € par infraction constatée, dès la signification du jugement à intervenir, étant précisé que l'importation, la fabrication, la détention, l'offre ou la vente d'une seule boîte (conditionnement délivré au patient) de ces



spécialités génériques constituerait une infraction distincte ;  
- Ordonner que les comprimés des spécialités génériques Quétiapine Mylan Pharma LP, comprimé à libération prolongée, quel que soit leur dosage, ou de toute autre spécialité pharmaceutique reproduisant le brevet européen n° 0 907 364, se trouvant en possession de la société MYLAN, soient placés sous scellés et retenus dans leur lieu de stockage ou tout autre lieu sous son contrôle pour être détruits, sous astreinte de 100.000 € par jour de retard dès la signification du jugement à intervenir, le tout sous contrôle de tous huissiers du choix des sociétés ASTRAZENECA et aux frais de la société MYLAN ;  
- Ordonner le rappel et la destruction des produits contrefaisants et sous astreinte de 10.000 € par jour de retard à compter de la signification du jugement à intervenir, le tout sous contrôle de tous huissiers du choix des sociétés ASTRAZENECA et aux frais de la société MYLAN ;  
- Ordonner à la société MYLAN d'adresser à chacun des clients auxquels elle a offert à la vente, vendu ou livré des génériques contrefaisants d'adresser la lettre circulaire suivante par lettre recommandée avec accusé de réception sous astreinte de 10.000 € par jour de retard par client dès la signification du jugement à intervenir :  
« IMPORTANT ! 161 | Conclusions pour les sociétés AstraZeneca (mars 2016)

M:\PVE\20150016\Procédure\TGI Paris\2150016C4.docx

Cher [...],

Nous sommes dans l'obligation de vous informer que le tribunal de grande instance de Paris, par décision du [\_\_\_\_\_], a décidé que les spécialités génériques Quétiapine Mylan Pharma LP, comprimé à libération prolongée, quel que soit le dosage, que nous vous avons vendue, mettent en oeuvre le brevet européen n° 0 907 364 de la société ASTRAZENECA AB et que ces produits ne peuvent donc plus être vendus, livrés ou utilisés en France, ou proposés à la vente ou détenus en stock. Par la présente, nous vous demandons de retourner tous les produits mentionnés ci-dessus qui sont en votre possession et ce dans les meilleurs délais. Nous vous rembourserons immédiatement le prix d'achat ainsi que tous les frais liés au retour de ces produits.

Mylan » ;

- Ordonner à la société MYLAN d'envoyer aux avocats des sociétés ASTRAZENECA la copie des lettres adressées à leurs clients, ce sous astreinte de 10 000 € par jour de retard à compter de la signification du jugement à intervenir ;

- Se réserver de liquider l'astreinte ordonnée conformément aux dispositions de l'article L. 131-3 du code des procédures civiles d'exécution ;

- Condamner la société MYLAN à payer aux sociétés ASTRAZENECA AB et ASTRAZENECA des dommages-intérêts à fixer après expertise pour le préjudice causé et, dès à présent, par provision, la somme de 1.000.000 € ;

- Désigner tout expert qu'il plaira au tribunal aux fins de réunir les informations nécessaires à l'évaluation du préjudice subi par la société ASTRAZENECA AB et la société ASTRAZENECA du fait des actes de contrefaçon ;






- Dire et juger que les condamnations porteront sur tous les faits de contrefaçon commis jusqu'à la date du dépôt du rapport de l'expert ;
- Subsidiairement, surseoir à statuer sur l'évaluation du préjudice et rouvrir les débats sur ce point en ordonnant à la société MYLAN de communiquer une attestation de ses commissaires aux comptes précisant :
  - le nombre de boîtes de son médicament générique Quétiapine Mylan Pharma LP importées et vendues en France, en détaillant selon le dosage et le conditionnement ;
  - la part de ces ventes réalisée à destination des pharmacies de ville et celle réalisée à destination des hôpitaux et cliniques ;
  - le chiffre d'affaires et la marge brute dégagée sur la vente de ces boîtes ;
- Ordonner l'exécution provisoire du jugement à intervenir nonobstant appel, à tout le moins en ce qui concerne la mesure d'interdiction sous astreinte, l'expertise et la provision ;
- Débouter la société MYLAN de sa demande de condamnation des sociétés ASTRAZENECA pour concurrence déloyale du fait de l'envoi d'une lettre circulaire ;
- Débouter la société MYLAN de ses demandes en paiement de dommages-intérêts contre les sociétés ASTRAZENECA du fait de l'exécution partielle de l'ordonnance du président du tribunal de commerce de Lyon du 12 novembre 2015 ;
- Condamner la société MYLAN à payer aux sociétés ASTRAZENECA AB et ASTRAZENECA la somme de 300.000 € au titre de l'article 700 du code de procédure civile;
- Condamner la société MYLAN aux entiers dépens et dire qu'ils seront recouverts conformément à l'article 699 du code de procédure civile.

L'ordonnance de clôture a été rendue le 15 mars 2016 et l'affaire a été plaidée le 21 mars 2016.

### **MOTIFS**

#### **Présentation du brevet 364**

La partie descriptive du brevet indique que l'invention concerne une composition à libération prolongée comprenant de la quétiapine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci puis indique que dans le traitement d'un certain nombre de maladies, il est souhaitable de procurer l'ingrédient pharmaceutique actif sous une forme à libération prolongée, qui de façon souhaitable procure une vitesse de libération généralement uniforme et constante sur une période de temps prolongée, qui produit un taux sanguin (plasmatique) stable et souhaité de l'ingrédient actif sans la nécessité d'une administration fréquente du médicament.



Elle énonce qu'il existe de nombreuses formulations à libération prolongée connues de la technique qui emploient des agents gélifiants comme des hydroxypropylméthylcelluloses, mais qu'il s'est avéré difficile d'en élaborer pour des médicaments solubles comme la quétiapine pour plusieurs raisons :

- avec des ingrédients actifs qui sont solubles dans l'eau, de telles formulations prolongées ont tendance dans un premier à retarder la libération du principe actif, puis lorsque la libération a débuté, à connaître une vitesse de libération très élevée, phénomène connu sous le terme de libération massive de dose,
- il existe des fluctuations du taux plasmatique qui accroissent la susceptibilité d'une toxicité,
- il s'est avéré difficile de réguler la vitesse de libération du médicament et d'obtenir les profils de dissolution souhaités.

Il existe donc selon la partie descriptive du brevet un besoin de formulation à libération prolongée de médicament soluble comme la quétiapine qui surmonte ou atténue un ou plusieurs de ces inconvénients et qui procure l'avantage de permettre au médicament d'être administré moins fréquemment ( et non "plus fréquemment" comme l'indique par erreur la traduction française du brevet), par exemple une fois par jour, en produisant des taux plasmatiques similaires à ceux obtenus en administrant des doses plus faibles du médicament plus fréquemment, par exemple deux fois par jour ou plus.

IL comporte une revendication principale et 16 revendications dépendantes (revendication 1 à 17), une revendication d'indication thérapeutique (revendication 18) et deux revendications de procédés de préparation (revendications 19 et 20).

La revendication 1 qui énonce : "*Formulation à libération prolongée comprenant un agent gélifiant de la 11-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]-1-piperazinyl]dibenzo-[b,f][1,4]thiazepine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, conjointement avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables*", protège une formulation de quétiapine, caractérisée par le fait qu'elle est à libération prolongée et qu'elle comprend un agent gélifiant et des excipients compatibles.

La description du brevet précise que par agent gélifiant on entend toute substance, en particulier une substance hydrophile qui forme un gel par contact avec de l'eau.

La revendication 2, dépendante de la revendication 1, spécifie une vitesse de libération régulée de la quétiapine, de telle sorte que sur une période comprise entre 8 et 24 heures, au moins 60 % de cette molécule ait été libéré à la fin de cette période.

La revendication 3 dépendante, énonce que l'agent gélifiant est l'hydroxypropylméthylcellulose.



Les revendications 4 à 9 dépendantes spécifient la quantité d'agent gélifiant, sa viscosité et prévoit qu'il est choisi parmi différents types d'hydropropylméthylcellulose.

Les revendications 10 et 11 indiquent des quantités données de principes actifs et d'hydroxypropylméthylcellulose.

Les revendications 12 et 13 énoncent les catégories d'excipients acceptables dans lesquels le ou les excipients sont choisis et les proportions d'excipient.

Les revendications 14 et 15 prévoient que l'un des excipients est un modificateur de PH et notamment le citrate de sodium.

La revendication 16 spécifie que la substance active, la quétiapine, est sous la forme de son sel d'hémifumarate.

La revendication 17 prévoit une formulation enrobée.

La revendication 18 vise l'utilisation de la formulation pour l'élaboration d'un médicament destiné à "*traiter des états psychotiques ou une hyperactivité chez un animal à sang chaud*" dont la partie descriptive du brevet indique qu'il peut s'agir notamment d'un humain.

Les revendications 18 et 20 énoncent des procédés de préparation de la formulation selon l'une des revendications 1 à 17.

### **Sur la nullité du brevet**

L'article 52 de la Convention sur le brevet européen du 5 octobre 1973 dite Convention de Munich prévoit que :

*" 1. Les brevets européens sont délivrés pour toute invention dans tous les domaines technologiques, à condition qu'elle soit nouvelle, qu'elle implique une activité inventive et qu'elle soit susceptible d'application industrielle (...)"*

L'article 56 de la même convention énonce que :

*" Une invention est considérée comme impliquant une activité inventive si, pour un homme du métier, elle ne découle pas de manière évidente de l'état de la technique..."*

L'article 138 prévoit que "*(...) Le brevet européen ne peut être déclaré nul, avec effet pour un état contractant que si :*

*a) l'objet du brevet européen n'est pas brevetable aux termes des articles 52 à 57 :*

*..."*



Enfin, l'article L.614-12 du code de la propriété intellectuelle dispose que *“La nullité du brevet est prononcée en ce qui concerne la France, par décision de justice pour l'un quelconque des motifs visés à l'article 138, paragraphe 1 de la convention de Munich...”*.

La société MYLAN soutient que le brevet serait nul pour absence d'activité inventive.

Elle fait valoir que l'état de la technique antérieur connu à travers le brevet européen n° 0 240 228 de la société ASTRAZENECA AB sous couvert duquel a été fabriqué et commercialisé le Séroquel enseignait déjà que la quétiapine était un anti-psychotique efficace, que dans plusieurs traités de pharmacie, étaient décrits les avantages et les caractéristiques de la formulation à libération prolongée pour différents types de médicaments en ce compris des anti-psychotiques et des médicaments solubles, et enfin que l'utilisation pour ces formulations à libération prolongée de matrice gélifiée et d'hydroxypropylmethylcelluloses, était également documentée.

Il s'ensuit, selon la demanderesse, que l'homme du métier qui peut être défini comme étant un binôme composé d'un pharmacien et d'un médecin psychiatre, était naturellement incité à rechercher une formulation à libération prolongée pour la quétiapine en raison des avantages connus qui en résultent, notamment la diffusion régulée de l'ingrédient actif et la réduction du nombre de prise quotidienne du médicament qui, avantageuse dans n'importe quel traitement pour le confort du patient ou de l'entourage, l'est particulièrement pour des malades psychotiques qui sont spécialement susceptibles de refuser ou d'oublier le traitement, alors que l'observance de celui-ci est un facteur décisif de son efficacité.

Contrairement à ce que soutiennent les défenderesses, la société MYLAN considère que l'homme du métier n'avait pas à combattre de préjugés ni à surmonter des difficultés particulières tenant à l'utilisation d'une formulation à libération prolongée comportant un gélifiant pour un médicament anti-psychotique et soluble, puisque l'état de la technique lui fournissait des exemples et solutions appropriés, et qu'il avait à sa disposition les moyens de concevoir la composition de la formulation en n'ayant à procéder qu'à des tests et des ajustements, qui sont de routine pour l'homme du métier, d'optimisation des dosages et proportions, ce qui ne suppose pas d'activité inventive.

En définitive, la société MYLAN considère que les sociétés ASTRAZENECA ont tenté de manière artificielle, alors qu'aucune nouvelle invention n'est intervenue, de prolonger par le brevet 364, dans une forme galénique plus attractive, la protection conférée par le brevet n° 0 240 228 sur la molécule de quétiapine.

Les sociétés AZTRAZENECA opposent que la question de l'activité inventive doit pour être jugée objectivement être examinée selon la méthode problème-solution utilisée par l'Office Européen des Brevets



et reprise par la majorité des juridictions européennes, qui implique d'identifier en premier lieu l'état de la technique le plus proche, de déterminer le problème technique objectif qui se posait à la date de priorité et d'évaluer si les solutions apportées traduisent une activité inventive.

Selon cette approche, elles font valoir que l'état de la technique le plus proche serait contenu dans la publication scientifique de Hirsch et Casey qui décrit les résultats des essais cliniques alors en cours sur le Séroquel, soit le médicament d'ASTRAZENECA comprenant la quétiapine dans une formulation à libération immédiate. D'après elles, le problème technique se posant à l'homme du métier serait non pas de concevoir une formulation à libération prolongée de la quétiapine, mais de développer un médicament antipsychotique efficace pour l'homme.

Elles soutiennent qu'à la date de priorité, rien n'incitait l'homme du métier à développer une formulation à libération prolongée du fait notamment que les études menées sur le Séroquel auraient conclu à l'intérêt d'augmenter les doses de quétiapine sous une formulation à libération immédiate avec une posologie de une à deux prises journalières, ce qui n'incitait pas à chercher une formulation à libération prolongée, et que l'étude des taux d'occupation des récepteurs D de la dopamine, considérés comme le mécanisme opérationnel du traitement, aurait tendu vers l'application de doses supérieures de quétiapine à libération immédiate.

Elles relèvent en outre que l'homme du métier n'avait aucune assurance qu'une formulation à libération prolongée procurerait une biodisponibilité efficace de la quétiapine, et que cet ingrédient actif apparaissait au contraire comme un mauvais candidat pour une formulation à libération prolongée du fait qu'il est particulièrement soluble, que son premier métabolisme dans le circuit digestif est important et que l'état de la technique suggérait qu'il aurait fallu, pour comporter la doses nécessaires de quétiapine, des comprimés trop importants pour être avalés aisément par les malades, et enfin parce que les données sur la demi-vie de la quétiapine, soit le temps nécessaire à la libération de la moitié de la quantité totale de principe actif, étaient trop incertaines pour envisager d'élaborer une formulation à libération prolongée pour laquelle cette donnée est essentielle.

Il s'ensuit d'après elles que l'homme du métier cherchant en mai 1996 à développer un médicament antipsychotique pour améliorer le traitement des maladies psychotiques ne se serait pas orienté naturellement vers le développement d'une formulation à libération prolongée de quétiapine, et que ce ne serait que par une approche a posteriori qu'il convient de prohiber que ce choix parait évident.

Les défenderesses relèvent en outre que les essais cliniques postérieurs à la date de priorité du brevet 364 ont révélé des résultats avantageux inattendus: une biodisponibilité améliorée de la quétiapine par rapport à la formulation à libération immédiate et des résultats thérapeutiques



inattendus pour le traitement adjuvant des troubles bipolaires, ce qui selon elles confirmerait l'activité inventive.

Sur ce

a) le problème technique

Après avoir rappelé que dans *“le traitement d'un certain nombre de maladie...il est souhaitable de procurer l'ingrédient pharmaceutique actif sous une forme à libération prolongée”*, et avoir énuméré les avantages des ce type de formulation qui *“procure une vitesse de libération généralement uniforme et constante sur une période de temps prolongé qui produit un taux sanguin (plasmatique) stable et souhaité de l'ingrédient actif sans la nécessité d'une administration fréquente du médicament”*, puis passé en revue les raisons pour lesquelles *“il s'est avéré difficile de formuler des formulations à libération prolongée des médicaments solubles et d'agents gélifiant tels que des hydroxypropylmethylcelluloses”*, la partie descriptive du brevet énonce que *“Par conséquent il existe un besoin de formulation à libération prolongée de médicaments solubles tel que la Quétiapine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci qui surmontent ou au moins atténuent une ou plusieurs des difficultés décrites ci-dessus et qui procurent en outre la propriété avantageuse de permettre au médicament actif d'être administré moins fréquemment, par exemple un fois pas jour, tout en produisant un des taux sanguins (plasmatiques) similaires à ceux obtenus en administrant des doses plus faibles plus fréquemment, par exemple deux à trois fois par jour ou plus”*.

Le problème technique tel que défini explicitement par le brevet est donc de proposer une formulation à libération prolongée pour la quétiapine permettant une diffusion efficace de cette molécule, à savoir une vitesse de libération régulière produisant le taux plasmatique souhaité de l'ingrédient actif de manière stable en permettant une administration moins fréquente du médicament.

Les défenderesses prétendent examiner la validité du brevet, s'agissant de l'activité inventive, en se fondant sur l'approche problème - solution préconisée par l'OEB dans ces directives d'examen et dans les décisions de la Chambre des recours.

Dans ce cadre elles estiment nécessaire de redéfinir de manière objective le véritable problème technique sans s'arrêter au problème exposé par le brevet. Ce faisant elles énoncent ainsi le problème posé à l'homme du métier à la date de priorité auquel répond selon elles le brevet : développer un médicament antipsychotique efficace pour l'homme, et non pas développer une formulation à libération prolongée pour la quétiapine.

Cependant, outre que l'approche problème-solution constitue seulement l'une des méthodologies de raisonnement utilisable, mais non exclusive, pour apprécier la validité d'un brevet au regard de l'exigence

d'activité inventive, la reformulation du problème technique proposée par les défenderesses procède en l'espèce d'une démarche artificielle destinée, en élargissant le champ du problème technique, à faire apparaître le choix même du brevet de se diriger vers une formulation à libération prolongée de la quétiapine comme une activité inventive.

Or il ressort des documents antérieurs à la date de priorité du brevet que la fabrication et l'utilisation de la quétiapine comme traitement de la schizophrénie chez l'homme sont déjà connues notamment par le brevet européen n° 0 240 228 qui a pour titre "*dérivés de thiazépine*" et qui concerne "*une dibenzothiazépine nouvelle utile pour son activité antidopaminergique, par exemple comme antipsychotique ou neuroleptique*" dont il n'est pas contesté qu'il protège la quétiapine conçue comme un nouvel antipsychotique atypique.

En outre, les études menées sur le médicament issu de ce brevet, le Séroquel, alors en phase de développement, tel que l'article d'Olivier Gefvert et alii publié en 1995 ou de l'étude de Fleischacker publié en 1995, ainsi que les communiqués d'ASTRAZENECA publiés en octobre 1995 pour informer des études de phase 3 de ce médicament, confirment son efficacité et précisent les posologies et doses en préconisant une prise deux fois par jour.

Ainsi, le problème technique que veulent retenir les défenderesses, ne se révèle nullement pertinent puisqu'à la date de priorité, était déjà connu un traitement antipsychotique efficace fondé sur la quétiapine.

Un communiqué de la société ASTRAZENECA a annoncé un an avant la date de priorité du brevet que dans le but de mettre au point une formule pharmaceutique du Séroquel permettant une prise quotidienne, elle avait signé un accord de recherche avec la société EURAND AMERICA laquelle indiquait également le communiqué a notamment pour spécialité les technologies d'administration des médicaments oraux et comporte parmi ses technologies de production des produits pharmaceutiques à libération prolongée. Sans être parfaitement explicite, ce communiqué ne pouvait toutefois que faire penser qu'il était envisageable de trouver une formulation à libération prolongée pour le Séroquel.

Dès lors, au vu de l'état de la technique et de la présentation faite dans le brevet de l'invention, il apparaît que le problème technique qu'entend solutionner le brevet consiste à trouver une formulation à libération prolongée pour la Quétiapine produisant le taux plasmatique recherché de l'ingrédient actif et assurant une libération régulière et stable de celui-ci .

Ainsi, l'existence de l'activité inventive de l'homme du métier ne saurait être recherchée comme le voudrait les défenderesses, en évaluant si ce dernier étant ou non naturellement incité au regard l'état de la technique à se tourner vers une formulation à libération prolongée de la quétiapine, mais doit être appréciée en recherchant si les formulations



à libération prolongée décrites dans le brevet découlaient naturellement pour l'homme du métier de ses connaissances et de l'état de la technique.

b) l'homme du métier

L'homme du métier de ce brevet possède à la fois un savoir de médecin spécialisé en psychiatrie et un savoir de pharmacien ayant notamment des compétences particulières sur la galénique et les processus de biodisponibilité. Il peut s'agir comme l'exposent les parties d'une équipe ayant à sa tête un pharmacien et un médecin, la question de la hiérarchie entre l'un et l'autre longuement débattue par les défenderesses, étant sans portée réelle, dès lors qu'il y a lieu de retenir que l'homme du métier ainsi défini tient à la fois compte des données disponibles de la médecine psychiatrique pour traiter les psychoses et de celles de la pharmacie sur les questions de galénique et de diffusion des principes actifs des médicaments.

L'homme du métier, ainsi constitué est tenu informé des publications portant sur les études et résultats de recherche des traitement des psychoses, et aussi de celles portant sur les formulations à libération prolongée et d'une manière générale sur les questions de galéniques et de libération des principes actifs des médicaments.

c) l'état de la technique

Les documents invoqués par la demanderesse comme constituant l'état de la technique et des connaissances de l'homme du métier à la date de priorité, enseignent les éléments suivants :

Le manuel de pharmacie Remington publié en 1985 enseigne, outre, ainsi qu'il a été dit, l'intérêt de la formulation à libération prolongée qui permet de prolonger la concentration thérapeutique du médicament dans le sang ou le tissu sur une période prolongée, que peuvent faire l'objet de ce type de formulation, les médicaments ayant une demi-vie moyenne comprise entre 2H et 8H, ce qui est précisément le cas de quétiapine. Il énonce que ce type formulation présente en outre l'intérêt d'éviter les problèmes d'observance par les patients en permettant des prises moins fréquentes, une réduction des effets indésirables, le besoin d'utiliser moins de principe actif et l'amélioration de la biodisponibilité.

De surcroît, il décrit des formulations à libération prolongée de type matrices gélifiées pour lesquelles sont utilisés notamment des polymères hydrophiles parmi lesquels l'hydroxypropylmethylcellulose, et fournit des exemples de composés formulés dans des formats de libération prolongée portant notamment sur la thorazine et la pherphénazine qui sont des antipsychotiques, comme la quétiapine.

Le manuel Aulton paru en 1988, présente les mêmes avantages de la formulation à libération prolongée et retient que les médicaments ayant une demi-vie comprise entre 4 et 6h font de bons candidats à ce type de



formulation. Il rappelle que l'administration d'une seule dose quotidienne présente des avantages avec les patients psychiatriques qui oublient généralement de prendre régulièrement leurs médicaments.

Il apparaît ainsi que l'état de la technique loin de dissuader l'homme du métier d'appliquer les avantages procurés par la formulation à libération prolongée au traitement anti-psychotique, lui procurait au contraire les éléments pour le faire.

Par ailleurs de nombreux documents antérieurs à la date de priorité du brevet 363, fournissent à l'homme du métier, des indications précises pour l'emploi d'agent gélifiant dans une formulation à libération prolongée et en particulier de l'hydroxypropylméthylcellulose.

- La brochure commerciale publiée en 1995 par la société DOW CHEMICAL COMPANY établit que l'usage de matrice d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), est pratiqué depuis 20 ans et qu'elle présente l'avantage d'être extrêmement résistante aux libérations irrégulières et massives et que les systèmes matriciels sont relativement aisés à formuler, notamment grâce à l'expérience et aux données acquises avec de nombreux produits. Ce gélifiant est présenté comme étant souvent employé en tant qu'agent de libération prolongée dans les systèmes matriciels.

Un schéma explicatif du fonctionnement montre la formation suite à l'hydratation du médicament, d'une couche de gel et précise que le dispositif fonctionne que le principe actif soit soluble ou non.

Le document énonce en outre les divers facteurs et variables qui agissent sur l'efficacité de la formule du système matriciel utilisant le HPMC et propose diverses combinaisons et agencement de ces facteurs en ayant recours aux produits Méthocel premium que commercialise la société DOW CHEMICAL INDUSTRY dans ses différentes combinaisons.

- Le brevet US 4 389 393 publié le 21 juin 1983 divulgue que les systèmes de matrice à base d'agents gélifiants tels que l'HPMC sont adaptés pour les formulations de diverses substances actives et enseigne le choix de différentes qualités d'HPMC de manière à modifier la viscosité du gel et le profil de libération qui en résulte pour obtenir une libération contrôlée selon les souhaits de l'homme du métier.

- L'article de revue par Alderman publié en 1984 intitulé "*A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms*" soit "une revue des éthers de cellulose dans les matrices hydrophiles pour formes posologiques à libération contrôlée à usage oral" présente l'état des connaissances sur la technique de l'utilisation et la formation des gels dans des comprimés destinés à permettre une libération contrôlée ou prolongée. Il examine les différents facteurs à l'oeuvre dans le processus de formation du gel puis de libération du principe actif et conclut que "*Les interactions qui se produisent à*



*l'intérieur d'une matrice hydrophile peuvent être très compliquées. Toutefois, chacun des mécanismes d'interaction peut être expliqué et anticipé lors de la formulation de la matrice grâce à une compréhension des propriétés des polymères. Comme une hydratation rapide du polymère liant est critique pour une bonne action de libération prolongée dans la plupart des formulations, l'utilisation d'HPMC est préférée. Des systèmes de matrice à libération prolongée peuvent être développées pour des formes posologiques en comprimés ou en capsules."*

- L'article de Ranga Rao publié en 1990 dans le "journal of Controlled Release" qui présente les résultats d'une étude sur la libération de 23 médicaments, soit peu solubles soit extrêmement solubles par une matrice d'HPMC, enseigne que certains médicaments très solubles ont été libérés suivant une libération linéaire c'est-à-dire régulière en fonction du temps, ce qui est recherché pour des formulations à libération prolongée. Ainsi il apparaît que la solubilité importante d'un principe actif, comme c'est le cas de la quétiapine, ne constitue pas un obstacle à la mise au point d'une formulation à libération prolongée.

A la date de priorité, l'état de la technique résultant de ces études et documents présentait la formulation à libération prolongée comme un moyen connu et pratiqué pour des médicaments très différents aux caractéristiques variées. Il enseignait également que le recours à un hydrogel et particulièrement à l'HPMC, constituait un moyen efficace pour obtenir la libération prolongée et que les façons de faire varier les paramètres influant les conditions de libération du médicament étaient répertoriées et étudiées.

d) activité inventive

La défenderesse invoque des obstacles à surmonter tenant à l'incertitude sur l'obtention d'une biodisponibilité satisfaisante sur le plan thérapeutique et clinique par une formulation à libération prolongée qui se comporte différemment dans le processus digestif d'une formulation à libération immédiate, à la taille du comprimé ou de la gélule nécessaire pour comporter la quantité de principe actif requise, qui peuvent rendre son absorption délicate et perturber le cheminement dans le parcours gastro-intestinal.

Elle soutient également que les caractéristiques de la quétiapine liées à sa solubilité, à son métabolisme de "premier passage", à la taille attendue du comprimé et à sa demi-vie, n'en faisait pas, a priori, un bon candidat pour une formulation à libération prolongée obtenant des résultats de biodisponibilité satisfaisants.

Elle s'appuie notamment sur une consultation de Messieurs DO et CEOLIN, respectivement maître de conférence et professeur émérite en PHARMACIE, rendue à sa demande pour la présente instance, qui expose notamment que l'homme du métier ne pouvait avoir aucune certitude en l'état des connaissances de parvenir à obtenir une

formulation à libération prolongée présentant une concentration efficace sur le plan thérapeutique et un même rapport dose-efficacité que la formulation à libération immédiate, en raison en particulier de ce que le parcours dans le tractus gastro-intestinal d'un médicament à libération prolongée est très différent en ce que l'allongement du délai de libération fait qu'elle s'opère dans des zones du système digestif plus avancées et rencontre des conditions de pH, de métabolisme et d'environnement bactérien différents, ce qui porte effet sur la libération du principe actif, sur le métabolisme de ce dernier et la perméation du principe actif à travers la paroi intestinale.

S'agissant des difficultés liées à la dose de médicament, les défenderesses ne démontrent pas qu'il aurait été établi et connu à la date de priorité que les particularités de la quétiapine impliquaient nécessairement d'avoir à employer, pour une formulation à libération prolongée, des doses supérieures aux doses utilisées dans une formulation à libération immédiate pour obtenir une efficacité équivalente.

Plusieurs documents antérieurs à la date de priorité indiquent en effet que l'un des avantages généraux des formulations à libération prolongée est au contraire de permettre une réduction de la quantité totale de médicament administrée pendant la période de traitement (traité Aulton, traité de Liebermann).

Au demeurant, la publication de Casey qui a compilé les résultats des études menées sur le Séroquel énonce que la dose optimale serait de 300 mg par jour, de sorte que même s'il fallait augmenter le dosage pour passer à une libération prolongée, cette augmentation n'aboutirait pas à des doses telles qu'elles poseraient des problèmes évidents de taille de comprimés ou de risque pour le patient.

Enfin, s'agissant de la taille du comprimé, il n'est pas démontré que cette difficulté ne puisse être résolue par la division de la dose journalière à prendre en deux comprimés pris quasi- simultanément.

Concernant le taux d'occupation des récepteurs dopaminérgiques D2 dont le niveau élevé nécessaire à l'efficacité du traitement impliquerait selon les défenderesses une difficulté à surmonter par l'homme du métier en l'incitant à délivrer des doses plus élevées de médicament, d'une part l'article Gefvert, seul document de l'art antérieur à avoir procédé à une mesure des taux d'occupation de ces récepteurs avec un traitement par Quétiapine, ne met pas en évidence la nécessité de taux d'occupation élevé pour parvenir à une efficacité thérapeutique.

Au demeurant il n'est pas démontré que cette question qui n'est en rien abordée dans le brevet, constitue un obstacle pour une formulation à libération prolongée, par rapport à une formulation à libération immédiate.



En ce qui concerne les caractéristiques de la quétiapine tenant à sa nature soluble et aux variations particulières de celle-ci par rapport aux variations de pH, aux incertitudes concernant la demi-vie qui selon les défenderesses dissuaderaient l'homme du métier de réaliser une formulation à libération prolongée, il apparaît contrairement à ce qu'elles prétendent, que la durée de la demi-vie de la quétiapine est bien documentée à la date de priorité par les documents Gevert, Wong et Casey et que ceux-ci n'aboutissent pas à des écarts considérables puisqu'elle est comprise entre 5.3 heures et 6.9 heures et que la moyenne de 6 heures qu'on peut retenir est parfaitement compatible avec les données connues de formulation à libération prolongée.

Les variations particulièrement sensibles de solubilité en fonction du pH générant une libération non souhaitée de principe actif n'est démontrée par les défenderesses que par un document postérieur à la date de priorité, dont par définition l'homme du métier n'avait pas connaissance à cette date. L'importance de cette variabilité paraît en outre contredite par un avis d'expert produit par elles-mêmes dans le cadre de l'instance devant la juridiction britannique selon lequel cette variation ne serait pas aussi importante. Au demeurant la brochure DOW énonce des moyens connus de lutter contre les variations de pH de l'environnement du médicament par l'ajout d'acide organique ou de tampon à la matrice.

Le métabolisme de premier passage, c'est-à-dire la métabolisation du principe actif qui s'effectue dans les parois intestinales et dans le foie avant le passage dans le sang et qui limitent sa biodisponibilité, serait selon les défenderesses important dans le cas de la quétiapine. Il était selon elles connu en 1996 que dans le cas de fort métabolisme de premier passage, les principes actifs avaient une plus faible biodisponibilité lorsqu'ils sont libérés à des doses réduites pendant une durée prolongée, ce qui s'expliquerait par le fait que seules les quantités de principe actifs échappant à la métabolisation après saturation de celle-ci sont acheminées dans le sang et que la quantité de principe actif au delà du seuil de saturation est plus importante dans le cas d'une libération immédiate.

Toutefois, outre que cette difficulté n'est pas mentionnée dans le brevet, il ressort du document Casey que dans le cas d'administration du médicament sous libération à formulation immédiate, la progression de la biodisponibilité du principe actif de la quétiapine est linéaire de sorte qu'une augmentation de la dose administrée induit une augmentation proportionnelle de la biodisponibilité sans que de ce fait ne soient mis en évidence les effets du métabolisme de premier passage qui impliqueraient une progression de la biodisponibilité irrégulière du fait d'une augmentation accélérée de celle-ci après dépassement du seuil de saturation.

Ainsi, il résulte de cet enseignement de l'art antérieur, que l'homme du métier n'est pas détourné de concevoir une formulation à libération prolongée en raison de ce phénomène qui apparaît avoir des effets



limités et qui même à les supposer plus marqués dans le cas de formulation à libération prolongée apparaissent pouvoir être combattus efficacement par l'adaptation des dosage pour parvenir à la biodisponibilité attendue.

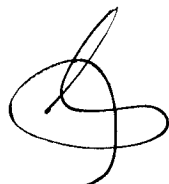
Au total , il apparaît que l'avis de Messieurs DO et CEOLIN, qui est du reste en grande partie contredit par l'expert Peter RUE désigné dans la procédure britannique, insiste sur des incertitudes qui accompagnent selon eux la réalisation d'une formulation à libération prolongée. Or, comme il vient d'être démontré par l'examen des différents aspects soulevés, l'homme du métier s'appuyant sur l'état de la technique disposait de la connaissance des mécanismes à l'oeuvre lui permettant en procédant par des tests et des essais de routine, et en jouant sur les dosages et les facteurs influents connus de parvenir à une formulation à libération prolongée pour la quétiapine sans avoir à combattre de préjugés ou d'obstacle apparemment dirimant.

Il apparaît au contraire qu'en l'état de la technique l'homme du métier était naturellement conduit à envisager l'emploi d'une formulation à libération prolongée pour la quétiapine, et qu'au vu des études réalisées, il disposait des éléments nécessaires pour naturellement y parvenir en conservant une libération régulée et suffisante du principe actif, par le moyen notamment d'une matrice à base d'hydrogel et spécialement de HPMC.

Les sociétés ASTRAZENECA soutiennent que la révélation inattendue par les tests et essais cliniques effectués postérieurement à la délivrance du brevet d'une meilleure biodisponibilité de la formulation à libération prolongée de la quétiapine que celle de la formulation à libération immédiate et des indications thérapeutiques plus larges, démontrerait une activité inventive.

Toutefois, les indications thérapeutiques inattendues, n'étant nullement mentionnées dans le fascicule du brevet comme un objectif ou un problème à régler et en l'absence de démonstration que ces résultats sont causés par la formulation à libération prolongée tel que décrite par le brevet, ces résultats ne peuvent être utilisés pour identifier une activité inventive au moment de la date de priorité du brevet.

L'amélioration de la biodisponibilité résulte d'une optimisation passant par l'ajustement de la posologie qui est un travail de routine. En outre des documents antérieurs comme le manuel Remington ou la brochure commerciale DOW mentionnait que le passage à une formulation à libération anticipée peut améliorer la biodisponibilité. Aussi aucune activité inventive n'est démontrée de ce chef.



Ainsi en l'absence d'activité inventive, toutes les revendications du brevet 363 sont nulles :

- la revendication 1 qui prévoit une formulation à libération prolongée de la quétiapine ou un sel pharmaceutiquement acceptable comprenant un gélifiant et des excipients, puisque la réalisation d'une formulation à libération prolongée de la quétiapine ne se heurtait pas à des difficultés connues et que l'emploi de gélifiant pour une formulation à libération prolongée était évidente pour être bien connu et pratiqué comme le montre notamment la brochure commerciale DOW ;

- la revendication 2 qui spécifie une vitesse de libération du principe actif d'au moins 60% entre 8 et 24 heures, alors que l'état de la technique fournissait tous les éléments pour moduler la vitesse de libération du principe actif ;

- la revendication 3 qui prévoit l'utilisation du HPMC comme agent gélifiant ce qui était bien connu dans l'état de la technique qui le désignait comme le plus utilisé pour des formulations à libération prolongée ;

- les revendications 4 à 9 qui détaillent les qualités de gélifiant HPMC utilisables seul en ou mélange en spécifiant leur viscosité et leur poids en méthyl, et la quantité en poids du gélifiant dans la formulation, ce qui constitue des ajustements de routine du gélifiant utilisé, la variation des paramètres comme l'usage des mélanges étant répertoriés dans l'état de la technique ;

- les revendications 10 et 11 qui énoncent les quantités en poids et proportion du principe actif dans la formulation, ce qui relève de l'exécution sans activité inventive ;

- les revendications 12 et 13 qui prévoient les adjuvants utilisés et leurs proportions ; or les adjuvants sont couramment employés et nécessairement connus de l'homme du métier qui sait comment les employer et déterminera les quantités par ajustements par un travail de routine ;

- les revendications 14 et 15 qui exposent que l'un des adjuvants est un modificateur de pH qui peut être le citrate de sodium, possibilité mentionnée dans la brochure DOW, le citrate de sodium étant en outre un acide faible communément utilisé dans l'industrie pharmaceutique notamment comme solution tampon pour réguler le pH ;

- la revendication 16 qui spécifie que la quétiapine est sous forme de son sel d'hémifumarate ce qui était décrit dans le brevet 228 dans lequel ce sel était mentionné comme son mode de réalisation préférée ;

- la revendication 17 qui prévoit que le comprimé sera pelliculé, ce qui est un détail d'exécution communément utilisé pour des médicaments et est en outre présenté dans le manuel DOW comme un moyen de minimiser l'effet de libération massive ;

- la revendication 18 qui vise le traitement des états psychotiques, ce qui est simplement l'utilisation de la quétiapine décrite dans le brevet 228 et démontrée par les tests répertoriés dans le document Gefvert ;

- la revendication 19 qui définit la préparation de la composition par le simple mélange de ses composants et la revendication 20 qui décrit les étapes du procédé qui sont celles applicables à tout médicament sous forme de comprimé, ce qui est parfaitement connu de l'homme du métier.

### **Sur la contrefaçon**

La partie française du brevet 363 étant annulée, les demandes reconventionnelles au titre de la contrefaçon de ce brevet seront rejetées.

### **Sur les actes de concurrence déloyale**

La société MYLAN soutient que les sociétés ASTRAZNECA auraient en premier lieu commis des actes de concurrence déloyale par l'envoi après l'été 2015, de courriers et de courriels selon elle menaçants et déloyaux au regard des usages du commerce, à des centrales d'achats de médicaments pour officines ou des établissements hospitaliers, ainsi qu'aux pharmaciens d'officine ou hospitaliers et ce afin de les dissuader de référencer ou d'acheter, en invoquant le risque de commettre des actes contrefaisants, le générique de la quétiapine produit par la société MYLAN sous différents dosages 300, 400 et 50 mg, pour lesquels cette dernière avait obtenu une autorisation de mise sur le marché et l'inscription au répertoire des génériques et à la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités locales et de divers services publics.

Cependant, dès lors que la partie française du brevet protégeant la quétiapine était toujours valide, les sociétés ASTRAZNECA n'ont commis aucune faute en rappelant l'existence de ce brevet, en informant les clients de l'existence d'un contentieux tant sur la contrefaçon que sur la validité du brevet, dès lors que le contenu des divers écrits incriminés invoqués par la société MYLAN ne sont ni dénigrants, ni orientés de manière malveillante mais restent dans les limites d'une information objective sur la situation légale des médicaments en présence et des risques encourus à commercialiser un médicament générique alors que le brevet couvrant le médicament princeps est en cours de validité.



En effet, s'agissant de la concurrence entre un médicament princeps et son générique, la matérialité de la contrefaçon est peu contestable. Celle-ci s'efface certes si le brevet est déclaré nul, mais tant que la nullité n'est pas prononcée le breveté est légitime à défendre le monopole couvert par le brevet. En outre la lettre circulaire adressée aux intervenants du marché rappelait en des termes objectifs l'existence de la contestation de la validité du brevet.

Le laboratoire fabricant de génériques qui choisit de prendre le risque de lancer la commercialisation de son produit avant que le brevet du médicament princeps ait expiré ou ait été annulé, ne saurait reprocher au titulaire du brevet de défendre son monopole auprès de ses clients. Par ailleurs la circonstance que le brevet a été annulé de manière définitive dans d'autres pays européens ne confèrent pas une portée juridique amoindrie à la partie française du brevet tant que celle-ci est valide.

Enfin les sociétés ASTRAZENECA ne peuvent être tenues responsables des courriels émanant semble-t-il d'une caisse d'assurance maladie faisant état du retrait à venir du générique de la société MYLAN et prohibant de recommander la substitution, alors qu'il n'est nullement établi qu'elles aient été à l'origine du contenu de ce courriel.

En conséquence les agissements ainsi visés ne sont pas constitutifs d'actes de concurrence déloyale et la société MYLAN sera déboutée de ses demandes à ce titre.

En second lieu, la société MYLAN au visa de l'article L. 110-10 du code des procédures civiles d'exécution qui dispose que "*Sous réserve des dispositions de l'article L. 311-4, l'exécution forcée peut être poursuivie jusqu'à son terme en vertu d'un titre exécutoire à titre provisoire. L'exécution est poursuivie aux risques du créancier. Celui-ci rétablit le débiteur dans ses droits ou par équivalent si le titre est ultérieurement modifié*", demande à être indemnisée des préjudices résultant de l'exécution de l'ordonnance du 12 novembre 2015 du juge des référés du tribunal de commerce de Lyon saisi sur assignation des sociétés ASTRAZENECA, qui a :

- fait interdiction à la société Mylan de poursuivre la commercialisation de ses génériques,
- ordonné de procéder au rappel de documents publicitaires ayant trait à ses génériques et
- ordonné de publier le dispositif de l'ordonnance dans quatre journaux dont des journaux nationaux, cette décision ayant été infirmée en toutes ses dispositions par la Cour d'appel de Lyon statuant en appel à jour fixe le 17 décembre 2015, au motif que le juge des référés du tribunal de commerce n'était pas compétent et avait excédé ses pouvoirs.





La société MYLAN fait valoir que la saisine du juge du commerce de Lyon en vue de voir prononcer une interdiction de ses médicaments génériques en invoquant la concurrence déloyale et l'article L. 5121-10 du code de la santé publique en visant la commercialisation de son générique malgré le brevet toujours valide, était en réalité destinée à contourner la compétence nationale du tribunal de grande instance de Paris en matière de brevet pour obtenir les mesures d'interdiction sans qu'il soit statué par la juridiction spécialisée sur la validité du brevet.

Elle énonce que son préjudice résultant des ventes manquées suite à l'interdiction s'établit comme suit :

- 172.351 euros au titre de la perte de marge sur les ventes directes aux officines et les ventes aux grossistes ;
- 44.677 euros au titre des perte de marge sur les ventes aux hôpitaux ;
- 482.901 euros au titre de la perte de marge sur les ventes manquées du fait de la perte d'un appel d'offre auprès du groupement UNIHA causée par la mesure d'interdiction ;

Les calculs des marges perdues sont fondés sur un taux de marge de 50%.

Elle invoque également un préjudice de 11.813 euros résultant des frais de remboursement qu'elle a du verser à ses clients en vertu du code des marchés publics qui prévoit qu'en cas de rupture d'approvisionnement du fait du fournisseur celui-ci doit assumer les frais différentiels exposés par le client pour pallier cette défaillance.

Enfin elle soutient avoir subi un préjudice d'image lié à la suspicion générée auprès de ses clients tant par les courriers et courriels adressés par le sociétés ASTRAZENECA que par la mesure d'interdiction, qui rejait sur l'ensemble de ses ventes. Elle réclame à ce titre une somme de 2.187.466 correspondant à 0.25 % du chiffre d'affaires globale réalisé en France par la société MYLAN, soit 1.749.972.980 euros auquel est appliqué un taux de marge de 50%.

Les sociétés ASTRAZENECA font valoir que leur action devant le tribunal de commerce de Lyon n'était pas abusive et contestent l'existence d'un préjudice lié à des ventes manquées en exposant qu'il n'y aurait pas eu de baisse des ventes du générique de la quétiapine par les officines aux particuliers car les grossistes et les officines auraient constitué des stocks importants avant la mesure d'interdiction de sorte qu'il n'y aurait pas eu de rupture d'approvisionnement et que ces derniers auraient en outre "rattrapé" après la mesure d'interdiction les achats non effectués pour reconstituer les stocks.

Elles considèrent que la cessation des ventes aux hopitaux a été compensée par des ventes plus importantes à ceux-ci avant la mesure d'interdiction.



Elle conteste le taux de marge de 50% retenu par Mylan qu'aucune pièce ne vient démontrer, ainsi que le nombre retenu de boîtes de médicaments non vendus aux grossistes et aux pharmacies d'officine pendant la mesure d'interdiction puisque l'obtention de ce chiffre ne serait pas expliquée.

Selon elles, il n'est pas établi que la société MYLAN aurait nécessairement remporté l'appel d'offre qu'elle affirme avoir finalement perdu à cause de l'interdiction car elle n'était pas seule sur le marché.

Le préjudice lié à la dégradation de l'image de la société MYLAN ne serait pas démontré faute d'établir que des ventes ont été manquées ou que des clients auraient été perdus en raison de cette dégradation alléguée. En outre des ruptures d'approvisionnement sur le marché du médicament étant, pour des motifs divers, fréquents, la suspension des approvisionnements pendant la mesure d'interdiction n'a pas généré de perte d'image.

Sur ce

Il est constant que conformément à l'article L.110-10 du code des procédures civiles d'exécution celui qui fait exécuter une décision de justice assortie de l'exécution provisoire le fait à ses risques et doit rétablir celui qu'il a contraint à exécuter la décision dans ses droits, lorsque cette décision est ensuite infirmée.

En conséquence, cette obligation de réparer le préjudice résultant de l'exécution n'est pas conditionnée par le caractère abusif de l'action qui a conduit à la décision en cause.

En l'espèce l'ordonnance de référé de la juridiction des référés du tribunal de commerce de Lyon est de droit exécutoire par provision.

L'ordonnance du tribunal de commerce a été signifiée par les sociétés ASTRAZENECA à la société MYLAN le 13 novembre 2015. Elle a été infirmée par arrêt de la Cour d'appel de Lyon du 17 décembre 2015.

Il s'ensuit que les sociétés ASTRAZENECA sont tenues de réparer les préjudices résultant de l'interdiction de commercialisation qui a été effective entre le 13 novembre 2015 et le 17 décembre 2015.

Les sources permettant d'évaluer les ventes perdues communiquées par les parties sont d'une part le recensement effectué par la société GERS des ventes des médicaments génériques concernés réalisées par la société MYLAN aux grossistes et aux officines entre le 2 novembre 2015 et janvier 2016, et d'autre part un tableau récapitulatif des ventes des médicaments quétiapine princeps et génériques d'une part aux officines et d'autre part aux particuliers effectuées par les sociétés ASTRAZENECA et la société MYLAN et leurs parts de marché respectives.



Ni la véracité de ces deux tableaux ni les présentations graphiques qui en sont faites dans les écritures des parties ne sont contestées.

Les évolutions des parts du marché de la vente aux officines respectives établissent sans conteste que la progression en parts de marché de la société MYLAN s'infléchit nettement au moment de la période d'interdiction concernée avec un décalage de deux semaines et ne retrouvent les niveaux antérieurs à l'interdiction qu'en janvier 2016. La même évolution est du reste observable sur le marché de la vente par les officines aux particuliers.

Il en résulte que pendant la période concernée s'est opéré manifestement un phénomène de substitution des ventes de génériques par les médicaments princeps de la société ASTRAZENECA. Ainsi des ventes ont bien été perdues par la société MYLAN en raison de l'interdiction.

En outre le surstockage antérieur invoqué par les sociétés ASTRAZENECA pour conclure à l'absence de préjudice n'est pas retrouvé dans les chiffres de vente. En revanche, le niveau moyen des ventes aux officines et aux grossistes nettement plus élevé après l'interdiction qu'avant celle-ci, conduit à retenir qu'un rattrapage partiel des ventes s'est opéré.

La société MYLAN établit le nombre de boîtes dont la vente a été manquée à partir d'un extrait de tableau intégré dans ses conclusions montrant pour la période concernée la différence entre la moyenne des ventes journalières estimée et la moyenne des ventes réellement effectuées, sans que ne soient précisées ni les origines et ni les modalités d'établissement de ces chiffres. Elle aboutit ainsi à un total de 300 boîtes par jour pour les ventes directes aux pharmacies et de 497 boîtes par jour pour les ventes aux grossistes pour un prix moyen par boîtes de 17,3 euros. S'agissant des ventes aux hôpitaux, elle expose que les ventes perdues correspondent à 150 boîtes par jour vendues au prix moyen de 25,50 euros.

Cela étant l'examen du tableau des chiffres de ventes aux officines versées au débat par les défenderesses en procédant à une comparaison entre les chiffres de vente précédant la mesure d'interdiction et ceux pendant la période établit que la vente perdue de 300 boîtes par jour constitue une base de calcul raisonnable. En revanche en l'absence de chiffres précis récapitulant les ventes journalières aux grossistes, et au vu du tableau récapitulatif des conclusions MYLAN, il apparaît que le nombre de 500 boîtes dont la vente aurait été perdue est excessif et doit être ramené à 300 boîtes. S'agissant de la vente aux hôpitaux le nombre moyen par jour de 150 boîtes est compatible avec les chiffres de ventes produits.

Les prix de ventes moyens utilisés par MYLAN dans son calcul de préjudice ne sont pas contestés.



La marge de 50% avancée par la demanderesse n'est établie par aucun document comptable.

Les sociétés AZTRAZENECA ont exposé à l'appui de leur demandes d'indemnisation de la contrefaçon alléguée qu'elle réalisait un taux de marge de 30 %.

Il y a ainsi lieu de retenir ce taux puisque le taux de marge pratiqué par les laboratoires commercialisant des médicaments génériques par rapport à celui des sociétés exploitant le médicament princeps est certes affecté à la baisse par les prix de ventes inférieurs pratiqués par les génériqueurs, mais ceci est compensé par les charges inférieures qui pèsent sur eux, notamment en recherche et développement.

En conséquence les préjudices s'établissent comme suit, en retenant 30 jours ouvrés dans la période concernée :

- ventes perdues aux officines et aux grossistes :  $300 \times 2 \times 30 \times 17.3 \times 0.30 = 93.420$  euros

- ventes perdues aux hôpitaux :  $150 \times 30 \times 25,54 \times 0.30 = 34.479$  euros  
soit un total de 127.899 auquel il convient d'affecter une décote de 20 % liée au processus de rattrapage mis en évidence qui limite le préjudice de sorte que celui-ci est fixé à la somme de 102.319 euros.

S'agissant de l'appel d'offre émanant de l'UNIHA, les courriers adressés par cette dernière versés au dossier établissent que l'offre de la société MYLAN en a été exclue en raison de la décision du tribunal de commerce de Lyon.

Cela étant la perte subie ne peut s'analyser que comme la perte d'une chance d'obtenir ce marché puisque rien n'établit que la société MYLAN aurait nécessairement remporté celui-ci face aux sociétés ASTRAZENECA.

L'offre portait sur une valeur de 965.802 euros générant une marge de 289.740 euros (taux de marge retenu de 30%).

Il convient en conséquence d'évaluer la perte de chance, en tenant compte de ce que seul ASTRAZENECA et MYLAN étant en mesure de soumettre une offre pour le lot portant sur les médicaments quétiapine, à la somme de 100.000 euros.

Les factures émises par la société MYLAN qu'elle verse aux débats pour établir qu'elle a du procéder à une indemnisation de ces clients dont les achats sont régis les marchés publics du fait de la rupture de livraison ne permettent pas du fait de leur libellé de démontrer ce point. La demande à ce titre sera donc rejetée.

La société MYLAN ne démontre pas non plus que la mesure d'interdiction ait eu un impact sur les ventes de produits autre que celui direct précédemment évoqué. En particulier, le contenu des courriels de clients demandant des informations sur la situation d'autres médicaments



de MYLAN au regard de médicament princeps du point de vue des droits du brevet, n'établit pas que cette demande d'information ait été motivée par la mesure d'interdiction prononcée par le tribunal de commerce de Lyon.

Elle ne produit aucun document qui établirait que l'exécution de la mesure d'interdiction de commercialisation ait porté atteinte à son image.

En conséquence le demande à ce titre sera rejetée.

Ainsi les sociétés ASTRAZENECA sont condamnées à verser à la société MYLAN au titre de la réparation du préjudice résultant de l'exécution de l'ordonnance de référé du tribunal de commerce de Lyon, la somme de 202.319 euros (102.319 +100.000).

### **Sur les autres demandes**

Il n'y a pas lieu d'ordonner la publication de la décision.

Les sociétés ASTRAZENECA, parties perdantes, seront condamnées in solidum aux dépens qui seront recouverts conformément aux dispositions de l'article 699 du code de procédure civile.

La société MYLAN demande que lui soit allouée au titre de l'article 700 du code de procédure civile, une somme de 300.000 euros.

En l'absence de justificatifs des sommes exposées mais au vu des conclusions qui justifient d'un travail conséquent et des nombreuses traductions de pièces effectuées, ainsi que du fait que les sociétés adverses réclamaient, comme la demanderesse, une somme à ce titre de 300.000 euros, il est équitable de fixer l'indemnité due par les sociétés ASTRAZENECA au titre de l'article 700 du code de procédure civile à la somme de 150.000 euros.

L'objet de la décision s'agissant de l'annulation d'un brevet ne justifie pas le prononcé de l'exécution provisoire.

### **PAR CES MOTIFS**

Le Tribunal, statuant publiquement, par mise à disposition au greffe, par jugement contradictoire et rendu en premier ressort :

- ANNULE toutes les revendications de la partie française du brevet européen n°0 907 364 ;

- ORDONNE la transmission de la décision devenue définitive à l'Institut National de la Propriété Industrielle (I.N.P.I.) aux fins d'inscription au Registre National des Brevets et de transmission à l'Office Européen des Brevets, sur réquisition du Greffier ou sur requête de la partie la plus diligente, en application de l'article R.613-54 du code de la propriété intellectuelle;



Décision du 01 Juillet 2016  
3ème chambre 3ème section  
N° RG : 15/05880

- CONDAMNE in solidum la société ASTRAZENECA AB et la société ASTRAZENECA à payer à la société MYLAN une somme de 202.319 euros au titre du préjudice résultant de l'exécution de l'ordonnance de la juridiction des référés du tribunal de commerce de Lyon du 12 novembre 2015 ;

- CONDAMNE in solidum la société ASTRAZENECA AB et la société ASTRAZENECA aux dépens qui pourront être recouverts conformément aux dispositions de l'article 699 du code de procédure civile ;

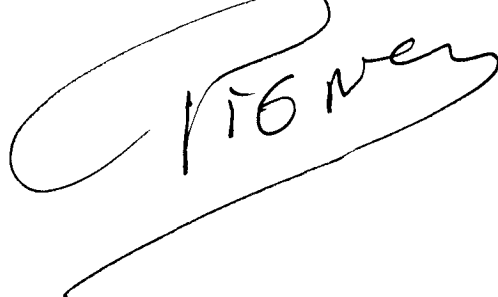
- CONDAMNE in solidum la société ASTRAZENECA AB et la société ASTRAZENECA à payer une somme de 150.000 euros à la société MYLAN au titre de l'article 700 du code de procédure civile ;

- REJETTE le surplus des demandes ;

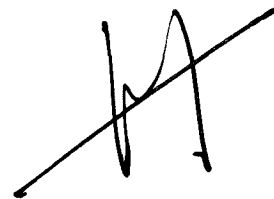
- DIT n'y avoir lieu à l'exécution provisoire de la présente décision.

**Fait à PARIS le 1 er juillet 2016**

**LE GREFFIER**

A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to read '116 mes'.

**LE PRÉSIDENT**

A handwritten signature in black ink, consisting of a few bold, sweeping strokes.