

**COUR D'APPEL DE PARIS
ARRÊT DU 18 janvier 2022**

Pôle 5 - Chambre 1
(n°017/2022)

Numéro d'inscription au répertoire général: **20/17731 - N° Portalis
35L7-V-B7E-CCYM5**

Décision déferée à la Cour : Décision du 27 janvier 2020 - Institut National de la Propriété Industrielle - RG n° 16C0030

DÉCLARANTE AU RECOURS

Société HALOZYME INC

"Domestic Corporation" de droit californien,
Agissant poursuites et diligences de ses représentants légaux domiciliés ès qualités audit siège
11388 Sorrento Valley, San Diego, CA 92121 ETATS UNIS D'AMERIQUE, agissant poursuites et diligences de son président directeur général, ("Président" et "Chief Executive Officer" selon le droit américain), Madame Helen T, domiciliée en cette qualité audit siège

Elisant domicile au cabinet LINKLATERS LLP
Représenté par Pauline DEBRE 25, rue de Marignane
75008 PARIS

Représentée et assistée de M^e Pauline DEBRÉ du LLP LINKLATERS LLP, avocat au barreau de PARIS, toque : J030

EN PRESENCE DE :

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

15 rue des Minimes CS 50001
92677 COURBEVOIE CEDEX

Représenté par M^{me} Virginie LANDAIS, chargée de mission, munie d'un pouvoir général

COMPOSITION DE LA COUR :

L'affaire a été débattue le 23 novembre 2021, en audience publique, devant la Cour composée de :

M^{me} Isabelle DOUILLET, Présidente de chambre
M^{me} Françoise BARUTEL, Conseillère
M^{me} Déborah BOHEE, Conseillère

qui en ont délibéré.

Greffier, lors des débats : M^{me} Karine A

EN PRÉSENCE DU MINISTÈRE PUBLIC, auquel l'affaire a été communiquée, représenté lors des débats par Muriel FUSINA, avocat général, qui a fait connaître son avis,

ARRÊT :

- 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 Isabelle DOUILLET, Présidente de chambre et par Karine A, Greffière, à laquelle la minute de la décision a été remise par le magistrat signataire.

Vu la décision du 27 janvier 2020 par laquelle le directeur général de l'Institut National de la Propriété Industrielle (l'INPI) a rejeté la demande de certificat complémentaire de protection (CCP) n° 16C0030 (n°030) fondée sur le règlement CE n°469/2009, portant sur le produit suivant : "Rituximab et hyaluronidase humaine recombinante",

Vu le recours en annulation formé le 21 août 2020 contre cette décision par la société Halozyme Inc (Halozyme), et son dernier mémoire reçu au greffe le 29 octobre 2021,

Vu les observations écrites du représentant du directeur général de l'INPI reçues au greffe le 14 juin 2021,

La société Halozyme, la représentante de l'INPI entendues dans leurs observations orales reprenant leurs écritures, le ministère public entendu dans ses réquisitions,

SUR CE, LA COUR :

La société Halozyme a déposé, le 4 juillet 2016, la demande de certificat complémentaire de protection n° 16C0030 fondée sur le règlement CE n° 469/2009 portant sur le produit « Rituximab et hyaluronidase humaine recombinante ».

Le brevet de base invoqué est le brevet européen déposé le 5 mars 2004, publié sous le n° EP 2405015 (EP 015) et délivré le 6 janvier 2016 sous le titre « Glycoprotéine d'hyaluronidase soluble (sHASEGP), son procédé de préparation, utilisations et compositions pharmaceutiques le comportant ». Il porte sur une composition pharmaceutique comprenant un polypeptide hyaluronidase humain actif neutre soluble (sHASEGP) et un agent anti-cancéreux pour une utilisation dans le traitement d'une tumeur (revendication 1) et une composition pharmaceutique comprenant un polypeptide

hyaluronidase humain actif neutre soluble (sHASEGP) pour une utilisation dans l'administration d'agents biologiques à une tumeur (revendication 2).

Cette demande fait également référence à une extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM), initialement enregistrée le 2 juin 1998 sous le n° EU/1/98/067/003, soumise à l'Agence européenne des médicaments (EMA), le 3 décembre 2012 et octroyée le 21 mars 2014, sous le n° EU/1/98/067/003 C(2014) 2048 pour le médicament à usage humain "Mabthera - Rituximab" dont la dénomination est "Mabthera 1400 mg solution pour injection sous cutanée". Les indications thérapeutiques sont les lymphomes non-hodgkiniens, ainsi qu'en association avec une chimiothérapie, le lymphome folliculaire de stade III-IV et le lymphome non-hodgkiniens agressif, et en traitement d'entretien le lymphome folliculaire. Cette spécialité contient 1 400 mg/11,7 ml de Rituximab, un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique.

La procédure d'examen de l'INPI a abouti, après notification d'un projet de décision de rejet du 4 octobre 2018 et observations de la société Halozyme, à une décision, en date du 27 janvier 2020, de rejet de la demande de CCP n° 16C0030 aux motifs que :

- la combinaison « Rituximab et hyaluronidase humaine recombinante » n'est pas un produit au sens de l'article 1 b) du règlement CE) n°469/2009, le produit, objet du CCP ne pouvant être que le principe actif apparaissant dans l'AMM soit le Rituximab ;
- l'AMM invoquée n'est pas la première AMM pour le produit, deux AMM antérieures EU/1/00/645/001 et EU/1/00/645/002 existant antérieurement pour le Rituximab.

Il n'est plus contesté que la composition "Hyaluronidase humaine recombinante et Rituximab" est protégée par le brevet EP 015, sur lequel est basée la demande de CCP, le seul point restant en litige étant de savoir si la combinaison de Rituximab et Hyaluronidase humaine recombinante est un produit au sens de l'article 1 b) du règlement CE) n°469/2009, et en conséquence si l'AMM invoquée est la 1^{ère} AMM au sens de l'article 3d) du règlement.

La demande formée par la société Halozyme est fondée sur le règlement CE n°469/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments (le règlement).

L'article 1 de ce règlement intitulé "définitions" dispose : "Aux fins du présent règlement, on entend par : (...) b) "produit" : le principe actif ou la composition de principes actifs d'un médicament".

L'article 2 intitulé "champ d'application" énonce que "Tout produit protégé par un brevet sur le territoire d'un État membre et soumis, en tant que médicament, préalablement à sa mise sur le marché, à une procédure d'autorisation administrative (...) peut, dans les conditions et selon les modalités prévues par le présent règlement, faire l'objet

d'un certificat".

Selon l'article 3 intitulé "conditions d'obtention du certificat" : "le certificat est délivré, si, dans l'État membre où est présentée la demande 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".

L'article 4 intitulé "objet de la protection" énonce : "Dans les limites de la protection conférée par le brevet de base, la protection conférée par le certificat s'étend au seul produit couvert par l'autorisation de mise sur le marché du médicament correspondant, pour toute utilisation du produit, en tant que médicament, qui a été autorisée avant l'expiration du certificat".

Les notions de "principe actif et de "composition de principes actifs" au sens de l'article 1 b) du règlement ne sont pas définies par ledit règlement.

Elles doivent être interprétées à la lumière des décisions de la CJUE, et notamment de :

- l'arrêt MIT C-431/04 du 4 mai 2006 dans lequel la CJUE a dit pour droit : " (...) la notion de «composition de principes actifs» d'un médicament n'inclut pas une composition constituée de deux substances dont l'une seulement est dotée d'effets thérapeutiques propres pour une indication déterminée et dont l'autre permet d'obtenir une forme pharmaceutique du médicament qui est nécessaire à l'efficacité thérapeutique de la première substance pour cette même indication" ;

- l'ordonnance Glaxosmithkline C-210/13 du 14 novembre 2013 dans laquelle la CJUE a dit pour droit : " L'article 1^{er} sous b) du règlement (...) doit être interprété en ce sens que de même qu'un adjuvant ne relève pas de la notion de «principe actif» au sens de cette disposition, une composition de deux substances dont l'une est un principe actif doté d'effets thérapeutiques qui lui sont propres tandis que l'autre, un adjuvant, permet d'accroître ces effets thérapeutiques tout en étant dépourvue, en elle-même, d'effet thérapeutique propre, ne relève pas de la notion de «composition de principes actifs» au sens de ladite disposition".

- l'arrêt Bayer C-I 1/13 du 19 juin 2014 dans lequel la CJUE a dit pour droit : "La notion de «produit», figurant à l'article 1^{er}, point 8, et à l'article 3, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 1610/96 du Parlement européen et du Conseil, du 23 juillet 1996, concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les produits phytopharmaceutiques, ainsi que la notion de «substances actives», figurant à l'article 1^{er}, point 3, de ce règlement, doivent être

interprétées en ce sens que peut relever de ces notions une substance destinée à un usage phytoprotecteur, dès lors qu'elle exerce une action toxique, phytotoxique ou phytopharmaceutique propre".

- l'arrêt F C-631-13 du 15 janvier 2015 dans lequel la CJUE a dit pour droit : "3) L'article 1^{er}, sous b), du règlement n° 469/2009 doit être interprété en ce sens qu'une protéine vectrice conjuguée à un antigène polysaccharidique au moyen d'une liaison covalente ne peut être qualifiée de «principe actif», au sens de cette disposition, que s'il est établi que celle-ci produit un effet pharmacologique, immunologique ou métabolique propre couvert par les indications thérapeutiques de l'autorisation de mise sur le marché, ce qu'il incombe à la juridiction de renvoi de vérifier au regard de l'ensemble des circonstances de fait caractérisant le litige au principal".

Il convient enfin de relever que le législateur européen a défini les notions de substances actives et d'excipient. Ainsi l'article 1^{er} 3bis de la directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil, du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain définit la substance active comme "toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif dudit médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical".

Le point 3ter du même article définit un excipient comme "tout composant d'un médicament, autre qu'une substance active et les matériaux d'emballage".

Il résulte de ces développements qu'un excipient ne constitue pas un principe actif au sens de l'article 1 sus visé du règlement, ce point n'étant pas contesté.

Sur la désignation de la hyaluronidase humaine recombinante en tant qu'excipient dans l'AMM

La société Halozyme soutient au visa des arrêts MIT C-431/04, GSK C-210/13, Bayer C-11/13 et F C-631/13 de la CJUE qu'une substance qui n'est pas désignée comme un principe actif dans l'AMM peut faire l'objet d'un CCP, le règlement ne conditionnant pas la protection par un CCP à la présentation de la substance en cause comme un principe actif dans l'AMM correspondante ; que la qualification de principe actif doit être appréciée par les juridictions nationales au regard de l'ensemble des éléments factuels et scientifiques pertinents, et que le principe actif au sens de l'article 1 b) du règlement doit être doté, soit, d'un effet thérapeutique propre sur la pathologie objet de l'AMM c'est à dire un effet pharmacologique, immunologique ou métabolique relevant de l'indication thérapeutique couverte par l'AMM, soit, d'un effet physiologique sur l'organisme des patients lorsqu'il est associé à

un autre principe actif.

Elle en déduit que le fait que la hyaluronidase humaine recombinante est présentée comme un excipient dans l'AMM n° EU/1/98/067/003 C(2014) 2048 et non comme un principe actif est indifférent pour déterminer si elle est un principe actif au sens du règlement CCP.

Le directeur de l'INPI oppose qu'un excipient, par définition, n'est pas un principe actif ; qu'en l'espèce la hyaluronidase humaine recombinante est expressément définie dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM comme un excipient, et qu'il n'a pas les pouvoirs de remettre en cause les termes de l'AMM du fait de documents externes alors que la procédure de délivrance d'un CCP doit faire appel à des données objectives et faciles à vérifier dans un cadre juridique simple et transparent.

La cour constate que l'Annexe 1 intitulée Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM n° EU/1/98/067/003 C(2014) 2048 ne cite que le Rituximab, anticorps monoclonal chimérique obtenu par génie génétique, dans la partie 2 intitulée "composition qualitative et quantitative du médicament" laquelle renvoie à la rubrique 6.1 pour la liste complète des excipients, la hyaluronidase humaine recombinante rHuPH20 figurant en tête de ladite liste des excipients, la rubrique 5.1 sur les propriétés pharmacodynamiques présentant la hyaluronidase recombinante humaine comme une "enzyme utilisée pour augmenter la diffusion et l'absorption des substances co-administrées simultanément par voie sous-cutanée".

Ces informations, qui ne sont pas contestées, sont reprises sur l'emballage extérieur du médicament tel que précisé dans le RCP, la hyaluronidase humaine recombinante figurant dans la liste des excipients.

La société Halozyme, considérant que le règlement ne conditionne pas la protection par un CCP à la présentation de la substance en cause comme un principe actif dans l'AMM correspondante, prétend à tort qu'il importe peu que la hyaluronidase humaine recombinante soit présentée comme un excipient dans l'AMM.

Il résulte au contraire de l'article 4 du règlement intitulé "objet de la protection" que "(...) la protection conférée par le certificat s'étend au seul produit couvert par l'autorisation de mise sur le marché du médicament correspondant (...)".

Il résulte en outre de la Proposition de Règlement du Conseil concernant la création d'un Certificat complémentaire de protection sur la base de laquelle a été adoptée le règlement CE n°469/2009 fondant la demande de CCP litigieuse que le point 48 de l'exposé des motifs relatif à l'examen des différentes dispositions indique " Quant

au contenu de la demande, (...) Peu de documents sont exigés. A part, la requête elle-même, une copie de la première autorisation de mise sur le marché du produit dans l'Etat concerné. Elle permet d'identifier le produit. (...) La demande doit contenir un résumé des propriétés pharmacologiques du produit. Ce sont ces propriétés qui permettent de caractériser le produit en tant que médicament, par conséquent elles contribuent à une meilleure description du produit en tant que médicament. Il s'agit en outre d'une exigence facile à satisfaire une fois que toutes les expériences sur le produit aient été réalisées", étant précisé que le document ainsi désigné sous le terme « résumé des propriétés pharmacologiques du produit » a été finalement intitulé "résumé des caractéristiques du produit (RCP)" et constitue l'Annexe 1 de la décision d'octroi d'une AMM.

Enfin, il ne ressort pas de la jurisprudence de la CJUE, contrairement aux allégations de la société Halozyme, qu'il n'y a pas lieu de tenir compte pour la définition du produit, objet du CCP, des qualifications contenues dans l'AMM et le RCP qui y est annexé relatives aux caractéristiques du médicament correspondant au produit fondant la demande de CCP.

Ainsi, dans son arrêt F C-631/13 du 15 janvier 2015, pour répondre à la question relative à la possibilité de délivrer un CCP pour une substance (la protéine D) lorsque l'AMM désigne cette substance comme étant le vecteur du principe actif véritable, que cette substance renforce l'effet de ce principe actif en tant qu' "adjuvant", mais que cet effet n'est pas expressément mentionné dans l'AMM du médicament (Synflorix), la CJUE a procédé à l'examen des termes même de l'AMM et du rapport européen public d'évaluation qui relate les étapes de la procédure relative à la demande d'autorisation de mise sur le marché, et précisé :

"42- Il convient toutefois de relever qu'il ressort des termes de l'AMM du Synflorix, en particulier de son annexe I, ainsi que des pages 8, 13 et 14 du rapport européen public d'évaluation que, dans ce médicament, le phosphate d'aluminium est utilisé comme adjuvant à des fins d'adsorption et que le chlorure de sodium ainsi que l'eau pour préparations injectables sont utilisés comme excipients. Nonobstant les vérifications à effectuer par la juridiction de renvoi, il découle ainsi des termes de l'AMM du Synflorix, dont la validité n'est pas en cause, que la protéine D n'est utilisée dans ce médicament ni en tant qu'excipient ni en tant qu'adjuvant".

Elle en a déduit au considérant 43 que la protéine D n'étant pas un adjuvant, aux termes de l'AMM, la réponse à la question préjudicielle posée ne pouvait être déduite de l'ordonnance Glaxosmithkline C- 210/13 ayant dit pour droit, que de même qu'un adjuvant ne relève pas de la notion de principe actif, une composition de deux substances dont l'une est un principe actif doté d'effets thérapeutiques qui lui sont propres tandis que l'autre, un adjuvant, permet d'accroître ces effets thérapeutiques tout en étant dépourvue, en elle-même, d'effet

thérapeutique propre ne relève pas de la notion de «composition de principes actifs».

C'est au visa de ces considérations qu'elle a dit pour droit que :

"3) L'article 1^{er}, sous b), du règlement n° 469/2009 doit être interprété en ce sens qu'une protéine vectrice conjuguée à un antigène polysaccharidique au moyen d'une liaison covalente ne peut être qualifiée de «principe actif», au sens de cette disposition, que s'il est établi que celle-ci produit un effet pharmacologique, immunologique ou métabolique propre couvert par les indications thérapeutiques de l'autorisation de mise sur le marché, ce qu'il incombe à la juridiction de renvoi de vérifier au regard de l'ensemble des circonstances de fait caractérisant le litige au principal".

L'arrêt Bayer C-11/13 invoqué par la société Halozyme ne permet pas davantage à la société Halozyme d'alléguer que la caractérisation d'une substance dans l'AMM est indifférente pour l'appréciation de la notion de produit au sens du règlement, la nature de l'isoxadifène, objet de la demande de CCP dans ledit arrêt, n'étant pas mentionnée dans l'AMM.

En l'espèce, ainsi qu'il a été dit, il ressort des termes exprès du résumé des caractéristiques du produit constituant l'annexe 1 de l'AMM que l'hyaluronidase humaine recombinante est un excipient.

Cette qualification d'excipient résulte également du rapport d'évaluation versé au débat se rapportant à la procédure d'AMM litigieuse, et dont la traduction libre partielle de l'INPI n'est pas contestée. Ainsi la rubrique « Aspects qualité » (point 2.2.1.) mentionne: "Une nouvelle forme galénique de MabThera pour injection sous-cutanée a été développée et Roche sollicite son approbation avec cette demande d'extension. La nouvelle formulation SC contient rHuPH20, une hyaluronidase humaine recombinante qui permet l'injection sous-cutanée de grands volumes et agit comme un activateur de perméation. (...) Cette extension de gamme s'appuie sur l'expérience existante avec la substance médicamenteuse rituximab (...).

La hyaluronidase (rhuPH20) (...) est un nouvel excipient et des informations détaillées sur la fabrication et le contrôle sont présentées dans le dossier".

De même, il est indiqué dans la rubrique 2.2.3 se rapportant au produit médicinal fini : "le rHuPH20 est considéré comme un nouvel excipient (conforme à la demande récente de trastuzumab) et le demandeur a également fourni un dossier complet avec les détails de fabrication, de caractérisation et de contrôle. L'objectif du programme de développement de formulation était de développer une formulation liquide stable à haute concentration pour l'administration sous-cutanée de rituximab (...). Le choix et les concentrations des excipients ont été adéquatement justifiés par des études de formulation approfondies. (...) Nouvel excipient : hyaluronidase

humaine recombinante (rHuPH20). Le rHuPH20 dégrade l'hyaluronane dans des conditions physiologiques et agit comme un facteur de propagation in vivo. Ainsi, lorsqu'il est combiné ou co-formulé avec certains médicaments injectables, rHuPH20 facilite l'absorption et la dispersion de ces médicaments en dégageant temporairement un chemin à travers le tissu conjonctif dans l'espace sous-cutané. (...)"

Nonobstant les termes clairs de l'AMM dont la validité n'est pas contestée et du rapport d'évaluation sur la qualité d'excipient de l'hyaluronidase humaine recombinante, la société Halozyme produit les deux documents suivants pour tenter de démontrer que l'hyaluronidase humaine recombinante aurait cependant un effet thérapeutique propre et serait donc un principe actif au sens du règlement :

- un résumé de quelques lignes du compte rendu d'une réunion annuelle de l'association américaine de recherche sur le cancer d'octobre 2014 intitulé "l'hyaluronidase humaine recombinante pégylée PH20 (PEGPH20) améliore l'efficacité du cétuximab dans les xénogreffes de cancer du pancréas humain BxPC-3/HAS3" relatant très succinctement des études menées sur des souris qui ne concernent pas l'indication thérapeutique de l'AMM litigieuse à savoir le traitement des lymphomes non hodgkiniens ;

- un article de février 2002 intitulé "L'hyaluronidase humaine recombinante pégylée PH20 réduit les xénogreffes du cancer du sein humain chez les souris DICS" relatant une étude effectuée sur des souris en 2002, qui n'est pas davantage relative à l'indication thérapeutique de traitement de lymphomes, et mentionne au conditionnel que l'élimination de l'hyaluronane par l'administration de l'hyaluronidase pourrait réduire l'agressivité de la tumeur, avant de conclure à la nécessité de mener une étude plus poussée pour confirmer la relation de cause à effet entre la perte de hyaluronane et la réduction de la tumeur, étude dont il n'est pas justifié.

Ainsi que l'a retenu pertinemment le directeur de l'INPI, ces documents ne caractérisent pas en tout état de cause des éléments scientifiques pertinents établissant un effet pharmacologique, immunologique ou métabolique propre de la rHuPH20 pour le traitement en particulier des lymphomes non-hodgkiniens.

La société Halozyme prétend également, nonobstant les termes clairs de l'AMM et du rapport d'évaluation sur la qualité d'excipient de l'hyaluronidase humaine recombinante, justifier d'un effet physiologique de l'hyaluronidase en association avec le rituximab, résultant de ce qu'en dégradant la hyaluronane, l'hyaluronidase humaine recombinante permet d'ouvrir l'espace sous-cutané pour augmenter la dispersion et l'absorption du Rituximab.

La cour rappelle que dans l'affaire déjà citée C-210/13 Glaxosmithkline (GSK) du 14 novembre 2013, dans laquelle le laboratoire GSK,

comme la société Halozyme dans la présente instance, prétendait qu'un adjuvant avait "un effet physiologique sur le corps, lequel effet consiste à renforcer l'effet thérapeutique de l'antigène" (point 17), la CJUE a rappelé :

"36 Une telle distinction entre «principe actif» et «adjuvant» ressort également explicitement du point 3.2.2.1 figurant dans la partie 1, intitulée «Exigences du dossier standardisé de demande d'autorisation de mise sur le marché», de l'annexe I de la directive 2001/83, telle que modifiée par la directive 2003/63, laquelle annexe énumère les renseignements et les documents devant être présentés à l'appui d'une demande d'AMM conformément, notamment, à l'article 8, paragraphe 3, de cette directive, telle que modifiée.

37 Ce point 3.2.2.1 exige ce qui suit:

«Une description du produit fini et de sa composition est à fournir. Cette information comprend la description de la forme pharmaceutique et de la composition avec tous les composants du produit fini, leur quantité par unité, la fonction des composants de :

- la ou les substances actives,
- du ou des composants de l'excipient, quelle que soit la nature ou la quantité utilisée, y compris les colorants, conservateurs, adjuvants, stabilisants, épaississants, émulsifiants, aromatisants et correcteurs de goût, etc.,
- les éléments de mise en forme pharmaceutique, destinés à être ingérés ou en général administrés au malade, (capsules dures, capsules molles, capsules rectales, dragées, comprimés pelliculés, pastilles, etc.),

(...)

38 Ainsi, dans le contexte de la directive 2001/83, telle que modifiée par la directive 2003/63, les notions de «substance active» et d'adjuvant sont clairement distinctes et il doit en être également ainsi, dans le contexte du règlement n° 469/2009, s'agissant de la notion de «principe actif», laquelle ne saurait inclure en tant que telle un adjuvant".

Eu égard notamment à ces considérations, la CJUE a dit pour droit que " (...) de même qu'un adjuvant ne relève pas de la notion de «principe actif» (...), une composition de deux substances dont l'une est un principe actif doté d'effets thérapeutiques qui lui sont propres tandis que l'autre, un adjuvant, permet d'accroître ces effets thérapeutiques tout en étant dépourvue, en elle-même, d'effet thérapeutique propre ne relève pas de la notion de «composition de principes actifs» au sens de ladite disposition".

En l'espèce, la cour constate qu'en page 14 du rapport d'évaluation de l'AMM figure, ainsi qu'il a été dit, un paragraphe intitulé, "Nouvel excipient : hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)" qui précise que "Le rHuPH20 dégrade l'hyaluronane dans des conditions physiologiques et agit comme un facteur de propagation in vivo. Ainsi, lorsqu'il est combiné ou co-formulé avec certains médicaments injectables, rHuPH20 facilite l'absorption et la dispersion de ces

médicaments en dégageant temporairement un chemin à travers le tissu conjonctif dans l'espace sous-cutané. (...)"

Il résulte de ces éléments que l'excipient qu'est l'hyaluronidase humaine recombinante permet d'accroître les effets thérapeutiques du principe actif en facilitant son absorption et sa dispersion au travers du tissu conjonctif de l'espace sous-cutané. Cela ne permet pas, contrairement aux allégations de la société Halozyme, de qualifier la combinaison de Rituximab et de hyaluronidase humaine recombinante de combinaison de principes actifs au sens de l'article 1 b) du règlement tel qu'interprété par la CJUE.

Il résulte de l'ensemble des développements qui précèdent que la combinaison de Rituximab et Hyaluronidase humaine recombinante pour laquelle la demande de CCP litigieuse a été déposée n'est pas un produit au sens de l'article 1 b) du règlement CE) n°469/2009, que le Rituximab a déjà fait l'objet de deux AMM antérieures de sorte que l'AMM invoquée n'est pas la 1^{ère} pour ce produit au sens de l'article 3d) du règlement, et que le directeur de l'INPI a dès lors dit ajuste titre que cette demande ne satisfait pas aux conditions requises par le règlement, de sorte que le recours contre la décision du directeur de l'INPI doit être rejeté.

PAR CES MOTIFS

LA COUR,

Rejette le recours formé par la société Halozyme à l'encontre de la décision du directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle du 27 janvier 2020 ;

Dit que le présent arrêt sera notifié par le greffe aux parties et au directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle, par lettre recommandée avec accusé de réception.

LA GREFFIÈRE, LA PRÉSIDENTE