

TGI PARIS 25 MARS 1998
The WELLCOME FOUNDATION Ltd (GB)
c. Sté APOTEX FRANCE et APOTEX Inc. (Canada)
PIBD 1998.659.III.402

DOSSIERS BREVETS 1998.IV.1

GUIDE DE LECTURE

- BREVETABILITE :
 - NOUVEAUTE D'UN PRODUIT PHARMACEUTIQUE *
 - NOTION DE PREMIERE INTRODUCTION EN THERAPEUTIQUE ***
 - CONDITIONS D'APPLICATION DE L'ARTICLE 54(5) CBE *

LES FAITS

- 14 mars 1998 : La société WELLCOME (ci-après : WELLCOME) dépose une demande de brevet européen n.88 101 790 9 sous le titre : "*utilisation de la 3'-azido 3'-désoxy thymidine ("AZI") pour le traitement ou la prophylaxie des infections humaines à rétrovirus*".
 - : Le brevet est délivré sous le numéro 291.633.
 - : Les sociétés APOTEX et APOTEX INC (ci-après : APOTEX) offrent en vente une spécialité pharmaceutique à base de ce produit.
 - : WELLCOME assigne APOTEX en contrefaçon.
 - : APOTEX réplique par une demande en nullité des revendications concernées.
- 25 mars 1998 : TGI Paris . rejette la demande en nullité, . fait droit à la demande en contrefaçon du brevet.

LE DROIT

PREMIER PROBLEME : (Nullité du brevet)

A – LE PROBLEME

1°) Prétention des parties

a) Le demandeur en annulation (APOTEX)

prétend que les travaux de recherche d'Ostertag de 1973 et 1974 **divulguent** l'idée d'une utilisation de l'AZT en thérapeutique puisque ce chercheur avait conclu :

- que "*l'AZT se distingue de la bromodésoxyuridine (BRDU) par son absence de toxicité et pourra probablement être utilisée pour inhiber la réplication du virus à ADN, sans affecter la viabilité cellulaire*",
- que "*l'AZT pourrait favorablement remplacer le BRDU pour le traitement médical des maladies provoquées par des virus à ADN*".

b) Le défendeur à l'annulation (WELLCOME)

prétend

- que les travaux d'Ostertag de 1973 et 1974 **ne divulguent pas** l'idée une utilisation de l'AZT en thérapeutique car, effectués sur des cellules chroniquement infectées, ils ne permettraient pas d'étudier l'action des composés testés sur les étapes précoces de l'infection par le rétrovirus et, notamment, l'étape de la transcription inverse de l'ARN viral en ADN viral;

- que l'auteur de ces travaux confondait les affections à virus à ADN et celles de virus à ARN.

2°) Enoncé du problème

La connaissance de l'activité antivirale de l'AZT **divulgue-t-elle** l'utilisation de l'AZT en thérapeutique ?

B – LA SOLUTION

1°) Enoncé de la solution

"Attendu que (...) la revendication 1 a pour objet le 3' -azido- 3' - desoxythymidine pour l'utilisation dans le traitement ou la prophylaxie d'une infection rétrovirale humaine;

Qu'elle a donc pour objet un produit, l'AZT, pour la mise en œuvre d'une méthode de traitement d'une affection rétrovirale humaine;

Qu'aucune utilisation thérapeutique de l'AZT n'était contenue dans l'état de la technique;

Que la revendication 1 ne porte donc pas sur une méthode de traitement du corps humain, mais sur un produit pour la mise en œuvre d'une telle méthode dont aucune utilisation thérapeutique n'était connue;

*Qu'elle est en conséquence brevetable en application de ces textes" (arts.52(4) et 54(5) CBE *).*

2°) Commentaire de la solution

Cette décision intéressera tous ceux qui sont concernés par la protection des produits pharmaceutiques.

(*) art. 52(4) CEB : *"Ne sont pas considérées comme des inventions susceptibles d'application industrielle au sens du § 1 les méthodes de traitement chirurgical ou thérapeutique du corps humain ou animal et les méthodes de diagnostic appliquées au corps humain ou animal. Cette disposition ne s'applique pas aux produits, notamment aux substances ou compositions, pour la mise en œuvre d'une de ces méthodes".*

Art.54(4) CBE : *"Les dispositions des § 1 à 4 n'excluent pas la brevetabilité, pour la mise en œuvre d'une des méthodes visées à l'article 52, § 4, d'une substance ou composition exposée dans l'état de la technique, à condition que son utilisation pour toute méthode visée audit § ne soit pas contenue dans l'état de la technique".*

Le jugement du TGI de Paris pose avant tout le problème de la définition de ce que constitue une première introduction en thérapeutique, ce "*concept de nouveauté particulier, inconnu dans d'autres domaines de la technique*" (*La jurisprudence des Chambres de recours de l'Office européen des brevets*, recueil OEB, 2^{ème} éd. 1996, p.85). Curieusement, cette notion n'avait encore fait l'objet, à notre connaissance, ni d'une étude doctrinale, ni d'une définition jurisprudentielle. La présente espèce constitue, donc, un premier cas dont les données font une véritable hypothèse d'école.

Un chercheur, Ostertag, fait état de ses travaux sur un produit dont il montre l'activité antivirale et dont il préconise l'emploi dans la lutte contre les maladies à virus, deux points que les recherches ultérieures confirmeront. Toutefois, ces recherches montreront aussi les lacunes et insuffisances de celles d'Ostertag et apporteront des précisions concrètes supplémentaires sur l'emploi du produit en thérapeutique.

Le Tribunal qui, dans la présente espèce, avait l'occasion de définir la notion de "*première application thérapeutique*" au sens de l'article 54(5) CBE ne le fait pas et ne semble pas faire la différence entre la nouveauté en général et celle de première introduction en thérapeutique. Le jugement se borne à dire qu'il n'y a pas eu de divulgation et que l'AZT est encore brevetable en tant que produit pharmaceutique nouveau. La décision paraît, en tout cas, exigeante dans l'appréciation de l'art antérieur mais on ne peut dénier sa logique.

En outre, il est regrettable que le demandeur en nullité se soit contenté de citer les travaux de la littérature sans produire aucune expertise à l'appui de sa thèse, comme le relève le Tribunal, alors que celle du défendeur en nullité était confortée par deux expertises.

On ne peut s'empêcher de souhaiter, en raison de l'importance de cette notion de "*première introduction en thérapeutique*", que le débat judiciaire se poursuive et que la décision subisse l'épreuve de l'appel.

DEUXIEME PROBLEME (Contrefaçon du brevet)

Relevons une solution classique :

"L'importation et l'offre en vente d'un produit obtenu par un procédé breveté est constitutive de contrefaçon en application de l'article L.613-3 du Code de la Propriété Intellectuelle;

Qu'il s'ensuit qu'en offrant de fournir un médicament pour le traitement ou la prophylaxie des infections rétrovirales humaines, et plus particulièrement du SIDA, dans la fabrication duquel l'AZT est utilisé, les défenderesses ont commis des actes de contrefaçon de ces revendications, et ce même si ce médicament n'est pas fabriqué sur le territoire français".

MINUTE

TRIBUNAL DE GRANDE INSTANCE DE PARIS

3° CHAMBRE - 1° SECTION

JUGEMENT RENDU LE 25 MARS 1998

N° du Rôle Général

94/6951 /

Assignation du :

4 MARS 1994

CONTREFAÇON
INTERDICTION
SOUS ASTREINTE
PAIEMENT D.I.
PUBLICATION

N° 3

DEMANDEUR

- La Société de droit britannique dite : THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, ayant son siège à Unicorn House, 160 Euston Road, LONDRES NW1 2BP, Grande-Bretagne.

Représentée par :

Maître Yves TOURAILLE, Avocat, B.354. assisté de Maître Philippe COMBEAU, Avocat, D.109.

DEFENDEURS

- La Société APOTEX FRANCE dont le siège est 3 rue La Boétie 75008 PARIS.

- La Société de droit canadien dite : APOTEX Inc. dont le siège est 150 Signet Drive, WESTON, Ontario, Canada M9L 1 T9.

Représentées par :

PAGE PREMIERE

1 grosse délivrée le 11/5/98
à TOURAILLE
expédition le

3

2 copies le 11/5/98

M

UB

Maître Thierry MOLLET-VIEVILLE, Avocat, P.75.
de la SCP DUCLOS, THORNE et MOLLET-VIEVILLE.

COMPOSITION DU TRIBUNAL

Magistrats ayant délibéré
Odile BLUM, Premier Juge, faisant fonction
de Vice-Président,
Christian PAUL-LOUBIERE, Juge,
Bénédicte FARTHOUAT-DANON, Juge.

GREFFIER

Monique BRINGARD.

DEBATS :

A l'audience du 26 JANVIER 1998
tenue publiquement.

JUGEMENT :

- prononcé en audience publique
- contradictoire
- susceptible d'appel

X

X

X

La Société THE WELLCOME FOUNDATION
LIMITED a déposé le 14 mars 1986 une demande de
brevet européen n° 88 101 790 9 ayant pour titre
"utilisation de la 3'-Azido-3'-désoxythymidine
pour le traitement ou la prophylaxie des infections
humaines à rétrovirus", qui a été publiée sous
le numéro 0 291 633.

Cette demande est une division de la
demande publiée sous le numéro 0 196 185.

PAGE DEUXIEME

M

03

AUDIENCE DU
25 MARS 1998

Ce brevet a été délivré, et mention en a été faite dans le bulletin européen du 4 novembre 1992.

3° CHAMBRE
1° SECTION

La remise de la traduction française a été effectuée et publiée au BOPI du 15 janvier 1993.

N° 3

Reprochant aux Sociétés APOTEX et APOTEX Inc d'avoir, en offrant de fournir une spécialité pharmaceutique appelée "APOZIDOVUDINE", et en sollicitant une autorisation de mise sur le marché de cette spécialité, porté atteinte à ses droits, la Société WELLCOME a, après avoir fait procéder le 22 février 1994 à une saisie contrefaçon, assigné par acte du 4 mars 1994 ces dernières devant ce Tribunal aux fins de :

- voir valider la saisie-contrefaçon,
- voir constater que les défenderesses ont contrefait les revendications 1 à 10 et 12 à 21 du brevet n° 0 291 633,
- les voir condamner in solidum à lui payer la somme de 1 million de francs à titre de provision,
- voir ordonner une expertise comptable pour chiffrer son préjudice,
- voir ordonner les mesures habituelles d'interdiction, confiscation et publication,
- voir ordonner l'exécution provisoire,
- voir condamner les défenderesses au paiement de la somme de 100.000 F sur le fondement de l'article 700 du Nouveau Code de Procédure Civile.

Les défenderesses demandent au Tribunal par conclusions signifiées le 10 octobre 1994 de :

- déclarer nul le procès-verbal de saisie-contrefaçon,

- débouter la Société WELLCOME de l'ensemble de ses demandes,
- la condamner à leur payer la somme de 2 millions de francs chacune pour action abusive,
- ordonner la publication du jugement à intervenir,
- condamner la Société WELLCOME au paiement d'une somme de 100.000 F au titre de l'article 700 du Nouveau Code de Procédure Civile.

Elles soutiennent que les revendications 1 à 11 du brevet qui leur est opposé sont nulles pour défaut d'application industrielle, en application de l'article 52-1 de la Convention sur le brevet européen ; que les revendications 1 et 12 sont nulles pour défaut de nouveauté, Ostertag ayant divulgué en 1973 et 1974 l'activité antirétrovirale de l'AZT ; qu'en tout état de cause elles ne présentent pas d'activité inventive, de même que les revendications 2, 13, 3 à 10 et 14 à 21.

La Société WELLCOME conclut le 27 novembre 1995 à la validité du procès-verbal de saisie et au rejet des demandes reconventionnelles. Elle soutient que les revendications 1 à 11 sont susceptibles d'application industrielle ; que les objets des revendications 1 et 12 et de leurs "sous-revendications" sont nouveaux et présentent un caractère inventif, les documents OSTERTAG 1973 et 1974 qui lui sont opposés ne décrivant ni ne suggérant que l'AZT puisse être utilisé dans le traitement ou la prophylaxie d'infections rétrovirales.

Les Sociétés APOTEX répondent par écritures signifiées le 4 novembre 1996 qu'Ostertag a bien divulgué en 1973 l'idée d'employer l'AZT en thérapie comme antiviral. Elles en déduisent que les revendications 1 à 12 sont nulles pour défaut de nouveauté et d'application industrielle,

MINUTE

AUDIENCE DU
25 MARS 1998

3° CHAMBRE
1° SECTION

N° 3

en application des articles 52-4 et 54-5 de la Convention sur le brevet européen. Elles soutiennent que les revendications 12 à 21 qui sont des revendications de "seconde application thérapeutique", rédigée sous une forme "suisse", et qui ne visent qu'à détourner les articles cités ne sont pas davantage brevetables. Elles estiment que la contrefaçon n'est pas établie, dans la mesure où elles n'ont jamais offert d'utiliser de l'AZT pour fabriquer un médicament sur le territoire français.

La Société WELLCOME réplique par conclusions signifiées le 24 mars 1997 que les travaux d'Ostertag vont à l'encontre d'une possible utilisation thérapeutique de l'AZT. Elle soutient que les revendications 1 à 11 sont valables. Elle rappelle que les revendications 12 à 21 dites "de seconde application thérapeutique" n'ont été présentées par elle qu'à titre subsidiaire ; elle soutient que la brevetabilité de telles revendications doit être admise. Elle estime la contrefaçon constituée.

L'ordonnance de clôture a été prononcée le 26 mai 1997.

- Sur l'invention objet du brevet n° 291 633 :

Attendu que l'invention concerne selon le breveté "la 3'-azido-3'-désoxythymidine à utiliser pour le traitement ou la prophylaxie des infections rétrovirales humaines, et l'utilisation de la 3'-azido-3'-désoxythymidine dans la fabrication d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie d'une infection rétrovirale humaine" ;

Que la Société WELLCOME rappelle que les rétrovirus constituent un sous-groupe des virus à ARN qui, pour leur répllication, doivent d'abord opérer la "transcription réverse" de l'ARN de leur génome en ADN ;

Qu'elle expose qu'une fois sous forme d'ADN le génome viral est incorporé dans le génome de la cellule hôte, "ce qui lui permet de tirer pleinement parti de la machinerie de transcription/traduction de la cellule hôte pour les besoins de la répllication" ;

Qu'elle indique qu'après s'être incorporé, l'ADN viral est indiscernable de l'ADN de l'hôte ;

Qu'elle souligne les difficultés du traitement, du fait que le virus est invulnérable à l'attaque sous cette forme, et en déduit la nécessité pour tout traitement de viser un autre état du cycle viral (page 1 lignes 6 à 22) ;

Attendu que la Société WELLCOME décrit ensuite le virus du SIDA et ses manifestations cliniques connues et énumère les différents médicaments qui ont été jusqu'à présent proposés et qui soit sont toxiques, soit ne manifestent pas d'activité antirétrovirale marquée ;

Attendu qu'elle expose ensuite que certains mémoires ont décrit l'essai de composés contre les rétrovirus, et qu'Ostertag en particulier a mentionné dans les travaux publiés en 1974 que l'AZT "pourrait utilement remplacer la bromodésoxyuridine pour le traitement médical des affections provoquées par les virus à ADN" ;

Qu'elle souligne toutefois que De Clerq et ses collaborateurs ont établi 6 ans plus tard qu'elle n'avait pas d'activité appréciable contre les différents virus utilisés pour leurs essais (page 3 ligne 21 à page 4 ligne 3) ;

Attendu qu'elle indique avoir découvert que l'AZT avait une activité étonnamment puissante contre les rétrovirus humains, avec une activité particulièrement élevée contre le SIDA, ce qui rend ce composé utile pour le traitement des infections rétrovirales chez l'homme (page 4 lignes 4 à 12) ;

MINUTE

AUDIENCE DU
25 MARS 1998

3° CHAMBRE
1° SECTION

N° 3

Qu'elle décrit l'invention et précise les études et essais auxquels elle a procédé, et les effets et résultats constatés ;

Qu'elle précise avoir mis en évidence notamment :

- que l'AZT pouvait empêcher l'infection d'une lignée cellulaire à des concentrations aussi faibles que à 0,013 µg par ml jusqu'à 20 heures après l'infection (page 4 lignes 20 et 21),
- que l'activité de la transcriptase réverse était bloquée par l'AZT suivant un mécanisme d'inhibition compétitive (page 5 lignes 1 à 3),
- que l'AZT pouvait traverser la barrière hémato encéphalique en quantités cliniquement efficaces (page 5 lignes 4 à 9),
- qu'elle pouvait modifier l'évolution de la malignité induite par un rétrovirus (page 5 lignes 10 à 20),

Qu'après avoir donné des exemples d'infections rétrovirales humaines pouvant être traitées ou prévenues par l'AZT conformément à l'invention, elle décrit les modes d'administration possibles de l'AZT et le dosage approprié ;

Qu'elle décrit ensuite une composition pharmaceutique à base d'AZT, et ses différents modes d'administration ;

Qu'elle donne des exemples de réalisation ;

Attendu que la revendication 1 couvre :
- la 3'-azido-3'-désoxythymidine pour l'utilisation dans le traitement ou la prophylaxie d'une infection rétrovirale humaine.

Que les revendications 2 à 11 ont pour
objet :

R 2 : - la 3'-azido-3'-désoxythymidine pour l'uti-
lisation dans le traitement ou la prophylaxie du
SIDA.

R 3 : la 3'-azido-3'-désoxythymidine pour l'utili-
sation dans le traitement ou la prophylaxie de
la lymphodénopathie généralisée progressive.

R 4 : - la 3'-azido-3'-désoxythymidine pour l'uti-
lisation dans le traitement ou la prophylaxie des
manifestations accompagnant le SIDA.

R 5 : - la 3'-azido-3'-désoxythymidine pour l'uti-
lisation dans le traitement ou la prophylaxie d'une
infection à HTLV-III.

R 6 : - la 3'-azido-3'-désoxythymidine pour l'uti-
lisation dans le traitement ou la prophylaxie d'une
infection par le virus lymphotrope des cellules
T humaines.

R 7 : - la 3'-azido-3'-désoxythymidine pour l'uti-
lisation dans le traitement ou la prophylaxie d'une
infection à HTLV-I.

R 8 : - la 3'-azido-3'-désoxytymidine pour l'uti-
lisation dans le traitement ou la prophylaxie d'une
leucémie ou d'un lymphome HTLV-I-positif.

R 9 : - la 3'-azido-3'-désoxythymidine pour l'uti-
lisation dans le traitement ou la prophylaxie de
l'état de porteur de HTLV-III.

R 10 : - la 3'-azido-3'-désoxythymidine pour l'uti-
lisation dans le traitement d'un sujet humain ayant
des anticorps anti-HTLV-III.

R 11 : - la 3'-azido-3'-désoxythymidine suivant
l'une quelconque des revendications précédentes
pour l'utilisation en conjonction avec la 9-[[2-
hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxy] méthyl] guanine,
la 9-(2-hydroxyéthoxy-méthyl)guanine, la 2-amino-
9-(2-hydroxyéthoxyméthyl)purine, un interféron,
l'interleukine II ou le phosphonoformate.

MINUTE

AUDIENCE DU
25 MARS 1998

3° CHAMBRE
1° SECTION

Attendu que la revendication 12 porte sur l'utilisation de la 3'-azido-3'-désoxythymidine dans la fabrication d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie d'une infection rétrovirale humaine ;

N° 3

Que la revendication 13 couvre l'utilisation de la 3'-azido-3'-désoxythymidine dans la fabrication d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie du SIDA ;

Que les revendications 14 à 21 sont libellées comme suit :

R 14 : - utilisation de la 3'-azido-3'-désoxythymidine dans la fabrication d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie du lymphodénopathie généralisée progressive.

R 15 : - utilisation de la 3'-azido-3'-désoxythymidine dans la fabrication d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie des manifestations accompagnant le SIDA.

R 16 : - utilisation de la 3'-azido-3'-désoxythymidine selon la revendication 12, dans laquelle l'infection est une infection à HTLV-III.

R 17 : - utilisation de la 3'-azido-3'-désoxythymidine selon la revendication 12, dans laquelle l'infection est une infection par le virus lymphotrope des cellules T humaines.

R 18 : - utilisation de la 3'-azido-3'-désoxythymidine selon la revendication 12 dans laquelle l'infection est une infection à HTLV-I.

R 19 : - utilisation de la 3'-azido-3'-désoxythymidine selon la revendication 12, dans laquelle l'infection est une leucémie ou un lymphome HTLV-I-positif.

R 20 : - utilisation de la 3'-azido-3'-désoxythymidine dans la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'état de porteur de HTLV-III.

R 21 : - utilisation de la 3'-azido-3'-désoxythymidine dans la fabrication d'un médicament pour le traitement d'un sujet humain ayant des anticorps anti-HTLV-III.

1) SUR LA VALIDITE DU BREVET :

Attendu que les moyens de nullité soulevés par les Sociétés APOTEX reposent sur le postulat que l'utilisation thérapeutique de l'AZT en tant qu'agent antirétroviral était divulguée par les travaux d'Ostertag de 1973 et 1974 ou qu'à tout le moins ces derniers indiquaient que l'AZT pouvait être utilisée en thérapie ;

Attendu que la Société WELLCOME conteste les conclusions tirées par les défenderesses de ces documents dont elle souligne les incohérences et les contradictions ;

Attendu qu'il est donc nécessaire, préalablement à l'examen des différents motifs de nullité invoqués, d'analyser la portée de ces travaux ;

a) Sur la portée des travaux d'Ostertag :

Attendu que les travaux d'Ostertag de 1973, dont seules 8 pages sont traduites et versées aux débats ont pour objet la différenciation et la régulation de la malignité de cellules tumorales ;

Qu'il teste l'activité antitumorale de deux composés, la bromodésoxyuridine et l'AZT, sur des cellules de souris qui ont été infectées par le virus de la leucémie de Friend 5 années auparavant ;

MINUTE

AUDIENCE DU
25 MARS 1998

3° CHAMBRE
1° SECTION

N° 3

Qu'après avoir décrit l'observation d'une diminution de la libération des virus de la leucémie après addition de 250 micromolaires d'AZT, il relève que "l'AT se distingue de la BrdU par son absence de toxicité", et indique que "l'AT pourrait probablement être utilisée comme substance pour inhiber la réplication de virus à ADN, sans affecter la viabilité cellulaire" ;

Que dans ses travaux de 1974 il indique que "l'azidothymidine pourrait favorablement remplacer la BrdU pour le traitement médical de maladies provoquées par des virus à ADN" ;

- Sur la divulgation d'une utilisation thérapeutique de l'AZT comme agent antirétroviral :

Attendu que si l'auteur de ces travaux décrit avoir observé une diminution de la libération du virus de la leucémie de Friend, qui est un rétrovirus, après administration de 250 micromolaires d'AZT, il n'en déduit pas que l'AZT puisse avoir une activité thérapeutique antirétrovirale ;

Que la conclusion qu'il tire de ses expériences est en effet que l'AZT pourrait être utilisé pour le traitement médical de maladies provoquées par des virus à ADN ;

Que comme le souligne le professeur John COFFIN dans l'attestation produite aux débats par la Société WELLCOME, "ces affirmations excluent clairement et explicitement l'idée d'utiliser l'AZT dans le traitement d'infections à rétrovirus, étant donné que, comme tous les spécialistes de ce domaine le savaient déjà en 1973-1974, les rétrovirus sont des virus à ARN et non des virus à ADN" ;

Que selon lui "les auteurs eux-mêmes rejettent l'idée que l'AZT puisse être approprié en tant qu'agent thérapeutique pour le traitement d'infection à rétrovirus" ;

PAGE ONZIEME

71

03

Attendu qu'il ne saurait par ailleurs être déduit des expériences décrites dans les quelques pages produites et des résultats constatés que l'AZT pouvait être utilisé thérapeutiquement pour traiter des infections à rétrovirus ;

Attendu en effet que les conditions dans lesquelles l'expérimentation a été effectuée ne pouvaient permettre de mettre en évidence un agent antirétroviral ;

Que le système cellulaire utilisé - cellules chroniquement infectées - ne permettait pas d'étudier l'action des composés testés sur les étapes précoces de l'infection par le rétrovirus ;

Qu'en particulier il ne permettait pas d'étudier l'étape essentielle de la transcription inverse de l'ARN viral en ADN viral ;

Que la Société WELLCOME a montré 11 ans plus tard que c'est à ce stade, non examiné par Ostertag, que l'AZT agissait ;

Attendu par ailleurs que l'affirmation, dans le document de 1973, de l'absence de toxicité du produit n'est pas supportée par l'étude ;

Que les tableaux de la référence 1974 révèlent contrairement à ce qu'indique l'auteur une certaine toxicité du produit aux doses utilisées ;

Qu'il s'ensuit que, du fait de cette toxicité pour les cellules hôtes, l'effet de l'AZT relevé dans les travaux invoqués n'aurait pu être considéré par l'homme du métier comme un effet thérapeutique ;

MINUTE

AUDIENCE DU
25 MARS 1998

3° CHAMBRE
1° SECTION

NNNN° 3

Attendu que c'est ce qu'affirme le professeur COFFIN qui précise dans son attestation que :

- "Ostertag utilise des techniques expérimentales qui ne permettraient pas d'identifier facilement un agent anti rétroviral qui pourrait convenir pour une utilisation thérapeutique ; par exemple dans les deux références, Ostertag utilise un système dit système cellulaire infecté de façon chronique par un virus, c'est-à-dire un système artificiel qui ne peut être assimilé à une infection naturelle de cellules par des virus."

"- Dans les cellules utilisées par Ostertag, le virus est fait d'informations dérivées d'ADN déjà présent dans le noyau des cellules et le système ne peut pas, pour cette raison, identifier un agent qui est efficace contre le processus d'infection des cellules par le virus, ce qui est pourtant une condition essentielle."

"- Dans les cellules utilisées par Ostertag, la réplication du virus ne comprend pas l'étape dite de "reverse transcription" qui est une étape spécifique du rétrovirus."

- "Les résultats fournis dans les travaux de 1974... montrent que l'AZT a une toxicité significative vis-à-vis de cellules non infectées".

- "La référence OSTERTAG 1974 comporte des auto incohérences" ;

Qu'il conclut "En résumé, les références OSTERTAG non seulement écartent toute conclusion que l'AZT ait une activité significative contre des rétrovirus mais encore de façon plus significative montrent qu'aux concentrations utilisées l'AZT est toxique pour les cellules" ;

Attendu qu'il résulte clairement de ces éléments que l'utilisation thérapeutique de l'AZT en tant qu'agent antirétroviral n'était aucunement divulguée par les travaux invoqués ;

- Sur la divulgation d'une utilisation thérapeutique à l'égard du virus à ADN :

Attendu que les défenderesses soutiennent qu'à tout le moins les travaux d'Ostertag divulguent une utilisation thérapeutique de l'AZT ;

Attendu qu'il est en effet indiqué que l'AZT pourrait "inhiber la réplication des virus à ADN" et "remplacer la Brdurd pour le traitement médical de maladies provoquées par des virus à ADN ;

Attendu que les professeurs COFFIN et DE CLERCQ relèvent toutefois dans les attestations produites aux débats que ces indications concernent des virus à ADN, alors que les expériences décrites portent sur des cellules infectées par des virus à ARN ;

Que le professeur COFFIN en déduit que ces affirmations sont "incohérentes et non supportées par le reste de la référence concernée" ;

Qu'il ajoute : "en tant que virologue, je n'aurais donc pas accepté que ces seules affirmations puissent suggérer que l'AZT ait un quelconque effet pratique vis-à-vis des virus à ADN" ;

Attendu que le professeur DE CLERCQ a effectué pour sa part en 1980 des travaux dont les résultats ont été publiés dans la revue "Biochemical Pharmacology" ;

Qu'il a testé lors de ces travaux l'AZT vis-à-vis de deux virus à ADN, le virus de l'herpès simple et le virus de la vaccine ;

Qu'il en a conclu que l'AZT n'avait pas d'activité significative vis-à-vis de ces virus ;

MINUTE

AUDIENCE DU
25 MARS 1998

3° CHAMBRE
1° SECTION

N° 3

Qu'il expose dans sa déclaration du 25 novembre 1995, communiquée dans le cadre de la présente procédure ainsi qu'il résulte des conclusions du 24 mars 1997: "Cette absence d'activité contre l'HSV, virus à ADN le plus commun et le plus répandu, m'a amené à conclure que le composé n'avait pas d'activité contre des virus à ADN."

Qu'il ajoute :

"L'absence d'activité antivirale significative de l'AZT... est confirmée par l'observation de la toxicité cellulaire du composé... En d'autres termes, le composé montre une toxicité cellulaire plutôt qu'une activité antivirale. De tels résultats sont inacceptables pour un agent antiviral potentiel qui doit avoir un effet sélectif, c'est-à-dire qui doit présenter une activité antivirale à une concentration où l'on n'observe pas de toxicité" ;

Qu'il précise qu'à la suite de ses travaux, il n'a eu connaissance "d'aucune autre étude d'une autre évaluation de l'AZT en vue d'une thérapie anti virus à ADN ou en réalité d'une quelconque autre application thérapeutique avant la première date de priorité de WELLCOME en 1985" ;

Attendu qu'il résulte clairement de ces attestations émanant de spécialistes incontestés de la virologie, exerçant leur spécialité depuis plus de vingt ans et donc particulièrement bien placés pour apprécier, dans leur contexte, la portée des travaux invoqués, qu'Ostertag n'avait fait qu'émettre une hypothèse sur l'utilisation possible de l'AZT pour le traitement de maladies à virus à ADN ;

Que cette hypothèse, qui n'était selon les mêmes attestations pas supportée par les expériences décrites, a été invalidée par les travaux ultérieurs du professeur DE CLERCK ;

Attendu que les Sociétés APOTEX qui ne produisent aucune attestation contraire et n'invoquent pas d'autres travaux que ceux d'Ostertag, ne rapportent pas la preuve, qui leur incombe, que l'on savait en mars 1985, première date de priorité du brevet WELLCOME, que l'AZT pouvait être utilisé effectivement en thérapie ;

b) Sur le grief de défaut de nouveauté des revendications 1 et 12 :

Attendu que ces revendications couvrent "la 3'-azido-3'-désoxythymidine pour l'utilisation dans le traitement ou la prophylaxie d'une infection rétrovirale humaine" et "l'utilisation de la 3'-azido-3'-désoxythymidine dans la fabrication d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie d'une infection rétrovirale humaine" ;

Attendu que les Sociétés APOTEX soutiennent en premier lieu qu'elles sont dépourvues de nouveauté, OSTERTAG ayant divulgué l'activité antirétrovirale de l'AZT ;

Attendu qu'il a toutefois été démontré qu'une telle activité de l'AZT n'était nullement décrite par OSTERTAG ;

Que le grief de défaut de nouveauté invoqué n'est donc pas établi ;

c) Sur le grief d'absence d'activité inventive des revendications 1 à 10 et 12 à 21 :

Attendu que les défenderesses soutiennent qu'en tout état de cause les revendications 1, 2, 12 et 13 sont nulles pour défaut d'activité inventive ;

Qu'en effet, il était selon elles, évident pour l'homme du métier, qui connaissait par les travaux d'Ostertag l'activité antirétrovirale de l'AZT, et qui savait par les travaux

MINUTE

AUDIENCE DU
25 MARS 1998

3° CHAMBRE
1° SECTION

de BARRE-SINOUSSE de 1983, et par les travaux de BRODER et GALLO de 1984 qu'un rétrovirus était responsable du SIDA, d'employer l'AZT pour le traitement du SIDA ;

N° 3

Que les revendications 3 à 10 et 14 à 21, qui ne sont qu'une récitation des affections connues liées au SIDA, ne présentent pas davantage d'activité inventive ;

Attendu toutefois que les travaux d'OSTERTAG n'enseignaient pas à l'homme du métier que l'AZT pouvait être utilisé thérapeutiquement comme agent antirétroviral ;

Que connaissant ces travaux, il n'était aucunement incité à utiliser l'AZT pour le traitement d'infections rétrovirales, et en particulier pour le traitement du SIDA et des pathologies qui y sont liées ;

Qu'il ne pouvait au contraire ainsi que le souligne le professeur COFFIN qu'être dissuadé d'une telle utilisation ;

Qu'en effet ;

- les travaux d'Ostertag concernent le virus de la leucémie de Friend qui présente quant à son groupe, son génome et ses effets des différences fondamentales avec le virus du SIDA, de sorte que l'homme du métier n'était pas incité à transposer ce qui pouvait lui être enseigné pour l'un de ces virus à l'autre,

- la conclusion tirée par Ostertag, qui s'est révélée infondée, d'une possible utilisation de l'AZT pour traiter des maladies provoquées par des virus à ADN, ne pouvait ~~a posteriori~~ inciter l'homme du métier à l'utiliser pour un rétrovirus,

+ a fortiori

MB

MB

MB

03

- l'utilisation par Ostertag d'un système cellulaire infecté de façon chronique n'était pas de nature à permettre d'isoler un agent antirétroviral,
- Ostertag a observé, parallèlement à la diminution de la libération des particules virales de type C, une augmentation des particules virales de type A intercisternales, dont l'homme du métier savait qu'elles étaient susceptibles de provoquer une diminution des défenses immunitaires,
- ces travaux révélaient malgré les affirmations de l'auteur une toxicité du produit aux doses utilisées, toxicité qui a été confirmée par les travaux de DE CLERCK en 1980 ;

Attendu que l'ensemble de ces éléments ne pouvait que dissuader l'homme du métier d'utiliser l'AZT dans le traitement du SIDA ;

Attendu qu'OSTERTAG lui-même a d'ailleurs déclaré dans la déposition effectuée dans le cadre du litige opposant aux Etats-Unis la Société WELLCOME aux Sociétés NOVOPHARM avoir "pris connaissance des travaux du docteur GALLO associant le SIDA avec un rétrovirus en mai 1984", mais n'avoir entendu parler qu'en 1986 des "possibilités de l'AZT en tant que thérapie du SIDA" et n'avoir jamais suggéré entre mai 1984 et 1986 que l'AZT puisse être une thérapie pour le SIDA ;

Que l'auteur même des travaux invoqués à titre d'antériorité n'a donc pas été conduit à préconiser d'utiliser l'AZT pour le traitement du SIDA ;

Attendu que la Société WELLCOME a démontré par ses expériences, effectuées dans des conditions différentes de celles d'OSTERTAG, sur des cellules humaines en culture considérées comme saines, que l'AZT pouvait être utilisée dans le traitement thérapeutique du SIDA et que :

MINUTE

AUDIENCE DU
25 MARS 1998 *M*

3° CHAMBRE
1° SECTION

N° 3

- l'AZT se révélait être un inhibiteur compétitif de la transcriptase reverse du SIDA (pages 5 et 19), ce qui n'avait pu aucunement être mis en évidence par Osterdag du fait des techniques mises en oeuvre par ce dernier,

- elle permettait, à ce stade, de prévenir l'infection à des concentrations extrêmement faibles, ce qui était essentiel compte tenu de la toxicité observée du produit aux dosages précédemment testés (page 4 lignes 15 à 21, page 19),

- elle permettait d'agir de façon très précoce, certaines expérimentations ayant été effectuées 20 heures après l'infection (page 4 ligne 21, page 19) ;

Attendu qu'en découvrant ces effets de l'AZT, et en préconisant en conséquence de l'utiliser dans le traitement des infections rétrovirales, et plus particulièrement du SIDA, elle a fait preuve d'activité inventive ;

Attendu que les revendications 1, 2, 12 et 13, qui couvrent l'utilisation de l'AZT dans le traitement ou la prophylaxie d'une infection rétrovirale, son utilisation dans le traitement du SIDA, et son utilisation dans la fabrication d'un médicament pour le traitement de ces affections, présentent un caractère inventif ;

Qu'il en est de même des revendications 16 à 19 qui sont dépendantes de la revendication 12 ;

Que les revendications 3 à 10 portent sur l'utilisation de l'AZT dans le traitement ou la prophylaxie de diverses infections rétrovirales, la revendication 4 ayant plus particulièrement pour objet le traitement des manifestations accompagnant le SIDA ;

Qu'elles présentent pour les mêmes motifs un caractère inventif de même que les revendications 14, 15, 20 et 21 qui ont pour objet l'utilisation de l'AZT dans la fabrication d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie d'une lymphodénopathie généralisée progressive, le traitement des manifestations accompagnant le SIDA, le traitement de l'état de porteur de HTLV-III, et le traitement d'un sujet humain ayant des anticorps anti-HLVT-III ;

d) Sur la validité des revendications 1 à 10 et 12 à 21 au regard des dispositions des articles 52-4 et 54-5 de la Convention sur le brevet européen :

Attendu que les Sociétés APOTEX soutiennent que l'idée d'utiliser l'AZT en thérapie était à tout le moins divulguée par les travaux d'OSTERTAG ;

Qu'elles en déduisent que les revendications 1 à 10 ne sont pas brevetables en application des articles 52-4 et 54-5 de la Convention sur le brevet européen car elles portent sur une méthode de traitement du corps humain au moyen d'un produit dont une utilisation thérapeutique était déjà connue ;

Que les revendications 12 à 21, dites "de seconde application thérapeutique", rédigées selon une forme déclarée acceptable par la Grande Chambre des Recours de l'Office Européen des Brevets, ne visent selon elles qu'à détourner les dispositions de ces textes et ne sont pas davantage brevetables ;

Attendu que l'article 52-4 de la Convention sur le brevet européen pose le principe que "les brevets européens sont délivrés pour les inventions nouvelles impliquant une activité inventive et susceptibles d'application industrielle";

MINUTE

AUDIENCE DU
25 MARS 1998

3° CHAMBRE
1° SECTION

Qu'il énonce en son paragraphe 4 que "Ne sont pas considérées comme susceptibles d'application industrielle les méthodes de traitement chirurgical ou thérapeutique du corps humain ou animal et les méthodes de diagnostic appliquées au corps humain ou animal." ;

N° 3

Qu'il est précisé à la fin du même paragraphe que "cette disposition ne s'applique pas aux produits, notamment aux substances ou compositions, pour la mise en oeuvre de ces méthodes" ;

Que l'article 54-5 consacré à la nouveauté énonce par ailleurs que "les dispositions des paragraphes 1 à 4 n'excluent pas la brevetabilité, pour la mise en oeuvre d'une des méthodes visées à l'article 52, paragraphe 4, d'une substance ou composition exposée dans l'état de la technique, à condition que son utilisation pour toute méthode visée audit paragraphe ne soit pas contenue dans l'état de la technique" ;

Attendu qu'en l'espèce, la revendication 1 a pour objet "la 3'-azido-3'-désoxythymidine pour l'utilisation dans le traitement ou la prophylaxie d'une infection rétrovirale humaine" ;

Qu'elle a donc pour objet un produit, l'AZT, pour la mise en oeuvre d'une méthode de traitement thérapeutique, le traitement d'une infection rétrovirale humaine ;

Qu'aucune utilisation thérapeutique de l'AZT n'était contenue dans l'état de la technique ;

Que la revendication 1 ne porte donc pas sur une méthode de traitement du corps humain, mais sur un produit pour la mise en oeuvre d'une telle méthode, dont aucune utilisation thérapeutique n'était connue ;

Qu'elle est en conséquence brevetable en application de ces textes ;

Attendu qu'il en est de même de la revendication 2, qui a pour objet l'utilisation de l'AZT dans le traitement ou la prophylaxie du SIDA, et des revendications 3 à 10 qui ont pour objet l'utilisation de l'AZT dans le traitement ou la prophylaxie de diverses infections rétrovirales, et des manifestations accompagnant le SIDA ;

Attendu que les revendications 12 à 21 couvrent l'utilisation de l'AZT dans la fabrication d'un médicament pour le traitement ou la prophylaxie d'une infection rétrovirale humaine, pour le traitement du SIDA, et des pathologies qui y sont liées ;

Attendu qu'aucune utilisation thérapeutique de l'AZT n'avait été divulguée avant la première date de priorité du brevet ;

Que l'utilisation de l'AZT pour la préparation d'un médicament n'était donc pas connue ;

Qu'il s'ensuit que ces revendications, qui sont nouvelles et susceptibles d'application industrielle, sont valables ;

2) SUR LA CONTREFAÇON

- Sur la validité des opérations de saisie contrefaçon :

Attendu que les Sociétés APOTEX soutiennent que le procès-verbal de saisie du 22 février 1994 serait nul, "car les opérations de recherche, de fouilles et de prélèvement de pièces n'ont pas été effectuées par l'huissier autorisé par l'ordonnance du 17 février 1994, ni postérieurement à la signification de l'ordonnance" ;

MINUTE

AUDIENCE DU
25 MARS 1998

3° CHAMBRE
1° SECTION

N° 3

Attendu toutefois que la Société
WELLCOME verse aux débats l'acte de signification
de l'ordonnance sur requête du 22 février 1994 ;
que l'huissier instrumentaire énonce par ailleurs
dans le procès-verbal de saisie-contrefaçon, dont
les mentions font foi jusqu'à inscription de faux,
que cette signification qui a été effectuée à 15
heures 30 a précédé ses opérations de saisie ;

Attendu par ailleurs, qu'il ne résulte
pas des énonciations du procès-verbal que l'huissier
n'ait pas conduit lui-même ces opérations ;

Que la mention selon laquelle Monsieur
Stalla Bourdillon et Madame Gaitz auraient prélevé
des pièces émane non de l'huissier mais du saisi ;

Que l'huissier indique pour sa part
que toutes les opérations ont été faites entièrement
sous son contrôle ;

Qu'il n'est pas démontré par les défendeurs
que les conseils en brevet dont la présence
avait été prévue dans l'ordonnance autorisant la
saisie, aient dépassé les limites de leur rôle ;

Que le procès-verbal de saisie-contrefaçon
est donc valable ;

- Sur la contrefaçon :

Attendu qu'il résulte des documents
saisis :

- que la Société APOTEX France a procédé à l'envoi
à différents organismes publics de courriers, par
lesquels elle offre de fournir une spécialité pharmaceutique
dénommée APO ZIDOVUDINE, ayant pour principe actif l'AZT,
pour le traitement du SIDA,

PAGE VINGT TROISIEME

174

63

- qu'elle a sollicité le 10 septembre 1992 pour cette spécialité une autorisation de mise sur le marché, que cette autorisation lui a été refusée par lettre du 2 février 1993 ; qu'elle a formé un recours contre cette décision de rejet le 20 avril 1993,

- que la Société APOTEX inc a adressé au directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux le 28 octobre 1992 une lettre par laquelle il propose la fourniture d'APO ZIDOVUDINE, et s'engage à l'indemniser ainsi que l'Assistance Publique des frais et dommages intérêts qu'elle pourrait être amenée à supporter si elle était poursuivie pour ce fait;

Attendu qu'en proposant d'utiliser de l'AZT pour le traitement ou la prophylaxie des infections rétrovirales humaines, et plus particulièrement du SIDA, les Sociétés APOTEX France et APOTEX Inc ont commis des actes de contrefaçon des revendications 1 et 2 du brevet n° 291 633, ainsi que des revendications 3 à 10 ;

Attendu qu'elles ont par ailleurs également contrefait les revendications 12 et 13 de ce brevet, ainsi que les revendications 14 à 21 ;

Qu'en effet, l'importation et l'offre en vente d'un produit obtenu par un procédé breveté est constitutive de contrefaçon en application de l'article L 613-3 du Code de la Propriété Intellectuelle ;

Qu'il s'ensuit qu'en offrant de fournir un médicament pour le traitement ou la prophylaxie des infections rétrovirales humaines, et plus particulièrement du SIDA, dans la fabrication duquel l'AZT est utilisé, les défenderesses ont commis des actes de contrefaçon de ces revendications, et ce même si ce médicament n'est pas fabriqué sur le territoire français ;

APOTEX

AUDIENCE DU
25 MARS 1998

3° CHAMBRE
1° SECTION

N° 3

3) SUR LES MESURES REPARATRICES :

Attendu que la Société APOTEX France n'a pu obtenir l'autorisation de mise sur le marché ;

Qu'elle n'a en conséquence procédé à aucune vente ;

Attendu que la Société WELLCOME n'a donc subi aucun préjudice commercial du fait des actes de contrefaçon ;

Que la mesure d'instruction sollicitée n'apparaît en conséquence pas nécessaire ;

Attendu que compte tenu des éléments dont il dispose, le Tribunal peut évaluer à la somme de 150.000 F le préjudice résultant pour la Société WELLCOME des atteintes à ses droits sur son brevet ; que les Sociétés APOTEX seront condamnées in solidum au paiement de cette somme ;

Attendu qu'à titre de réparation complémentaire, il convient d'ordonner la publication de la décision, selon les modalités précisées au dispositif ;

Attendu que les actes de contrefaçon ont cessé ; qu'il convient toutefois de faire droit en tant que de besoin aux mesures d'interdiction sollicitées, selon les modalités précisées au dispositif ;

Attendu que le produit n'ayant jamais été commercialisé, la confiscation demandée ne sera pas ordonnée ;

Attendu que les demandes principales étant fondées, la demande reconventionnelle en dommages et intérêts formée par les Sociétés APOTEX sera rejetée ;

Attendu que l'exécution provisoire sera ordonnée en ce qui concerne la seule mesure d'interdiction ;

Attendu qu'il convient d'allouer à la Société WELLCOME la somme de 40.000 F au titre de ses frais irrépétibles ; que les Sociétés APOTEX qui succombent seront condamnées in solidum aux paiement de cette somme ;

PAR CES MOTIFS

Le Tribunal, statuant publiquement par jugement contradictoire et en premier ressort,

Rejette les moyens de nullité du brevet n° 0 291 633 formée par les Société APOTEX ;

Rejette l'exception de nullité du procès-verbal de saisie contrefaçon ;

m Dit que les Sociétés APOTEX France et APOTEX Inc en offrant, en France, une spécialité pharmaceutique, l'APO ZIDOVUDINE, pour le traitement ou la prophylaxie des affections rétrovirales humaines et plus particulièrement du SIDA, dans la fabrication de laquelle entre l'AZT, sans l'autorisation de la Société WELLCOME, ont commis des actes de contrefaçon des revendications 1, 2, 3 à 10, 12, 13, 14 à 21 du brevet EP 291 633 dont la Société WELLCOME est propriétaire ;

Interdit aux Sociétés APOTEX de poursuivre les actes de contrefaçon, dès la signification du présent jugement, sous peine d'une atteinte de 5.000 F par infraction constatée ;

MINUTE

AUDIENCE DU
25 MARS 1998

3° CHAMBRE
1° SECTION

N° 3

Dit que le présent Tribunal sera com-
pétent pour liquider l'astreinte ;

Condamne in solidum la Société APOTEX
France et la Société APOTEX Inc à payer à la Socié-
té WELLCOME la somme de CENT CINQUANTE MILLE FRANCS
(150.000 F) à titre de dommages et intérêts ;

Autorise la Société WELLCOME à faire
procéder à la publication du dispositif du présent
jugement dans trois journaux ou revues de son
choix, aux frais in solidum des défenderesses,
sans que le coût de ces publications excède, à
la charge de ces dernières, la somme hors taxes
de 60.000 F ;

Ordonne l'exécution provisoire de la
mesure d'interdiction ;

Condamne in solidum la Société APOTEX
France et la Société APOTEX Inc à payer à la So-
ciété WELLCOME la somme de QUARANTE MILLE FRANCS
(40.000 F) en application des dispositions de l'ar-
ticle 700 du Nouveau Code de Procédure Civile ;

Rejette le surplus des demandes ;

Condamne in solidum la Société APOTEX
France et la Société APOTEX Inc aux dépens, qui
pourront être recouverts directement par Maître
TOURAILLE, en application des dispositions de l'ar-
ticle 699 du Nouveau Code de Procédure Civile.

Fait et jugé à PARIS, LE 25 MARS MIL
NEUF CENT QUATRE VINGT DIX HUIT./.

LE GREFFIER

LE PRESIDENT

Monique BRINBARD



Approuvé "A. mot rayé nul"

Approuvé "A. ligne rayée nulle"

2 mots corrigés

Approuvé "A. renvoi en marge"

rn