

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 29 avril 2022
Par Madame Louise KEDDAR

Cycle de vie du médicament et propriété industrielle

Membres du jury :

Président et Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur SERGHERAERT Éric,**
Professeur des Universités, Université de Lille

Assesseurs : **Madame le Docteur GOVAERT Marie,**
Docteur en Pharmacie, Conseil en Propriété Industrielle,
Lille
Madame BELLEVILLE Marie-Christine,
Pharmacien, Consultant expert en Affaires règlementaires,
Membre de l'Académie nationale de Pharmacie, Paris

Membres extérieurs : **Maître SCHERTENLEIB Denis,**
Avocat, Docteur en biologie moléculaire, Paris
Maître JONQUERES François,
Avocat, Docteur en Pharmacie, Paris

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82

M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87

M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86

M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85
----	---------	--------	------------------	----

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
-----	-------	---------	---	----

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Remerciements

À **Monsieur le Professeur Éric SERGHERAERT**, merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail en me laissant la liberté intellectuelle pour traiter le sujet, de m'avoir accordé votre temps dans ce projet et de me faire l'honneur de présider cette thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

À **Maître Denis SCHERTENLEIB**, merci pour votre accueil, la confiance que vous m'avez témoignée dès le premier stage et la responsabilité que vous m'avez accordée au cœur des dossiers. Je vous remercie de pouvoir vous compter parmi les membres de ce jury.

À **Madame Marie-Christine BELLEVILLE**, je suis très honorée de la disponibilité dont vous faites preuve en venant à Lille assister à ma soutenance pour juger mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À **Madame le Docteur Marie GOVAERT**, recevez ici l'expression de mes sincères remerciements pour l'attention portée à mon travail et vos conseils lors de la relecture, c'est un grand plaisir pour moi que vous siégiez parmi les membres de ce jury.

À **Maître François JONQUERES**, je vous remercie pour votre considération ainsi que l'attention portée à mon travail en dépit de vos activités multiples.

À **Monsieur Thomas MORGENROTH**, je vous remercie pour votre implication au sein de la faculté et l'instauration de ce double diplôme droit-pharma, à l'origine de mon orientation professionnelle actuelle.

À **Monsieur le Professeur Jean-Christophe GALLOUX**, merci de m'avoir acceptée dans votre Master qui n'a fait que renforcer mon intérêt pour la propriété industrielle. Merci pour votre enseignement approfondi et votre soutien continu.

À mes parents, si chers à mon cœur. Ma plus sincère reconnaissance vous revient. Votre soutien sans faille m'a portée et redonné de la force à chaque instant. Je ne serais pas celle que je suis devenue sans votre investissement, vos sacrifices et encouragements. Vous m'avez inculqué des valeurs et transmis le goût du travail bien fait. Merci d'être toujours présents.

À Baba pour nos moments de partage et coups de cœur « Couture » et Mémé et Pépé qui, je l'espère, sont fiers de leur petite-fille aujourd'hui. J'aurais tellement aimé vous avoir encore près de moi.

A l'ensemble de notre belle famille.

À mes amies d'enfance : Fanny, ma petite sœur de cœur, Amélie, mon binôme inconditionnel de PACES et Chloé avec qui j'ai continué sur les bancs de la faculté. Agathe & Eme, Mel, Claire, le Chalet, merci pour tous ces bons moments inoubliables qui ont fait de ces années d'université de très belles années. Sans oublier les innombrables heures perdues au téléphone avec Jerem !

C'est avec reconnaissance que je remercie toutes les personnes rencontrées au cours de mes stages tant officinal, hospitalier, industriel et en cabinet d'avocats, et tout au long de mon parcours universitaire, à la Faculté de Pharmacie de Lille et à l'Université Panthéon-Assas, vous avez, chacun à votre façon, participé à mon orientation de carrière.



Faculté de Pharmacie
de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



AVERTISSEMENT

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans cette thèse ; celles-ci sont propres à leur auteur.

SOMMAIRE

Remerciements	11
Liste des figures	19
Liste des abréviations utilisées.....	20
Introduction :.....	23
Partie I – Les grandes étapes de la vie du médicament.....	27
Section I – De la drug discovery jusqu’à sa mise sur le marché.....	27
§ 1. La recherche	29
a. Identification de la cible et validation	29
b. Identification des hits.....	29
c. Identification des leads	30
d. Optimisation des leads.....	31
e. La recherche préclinique	31
§ 2. Le développement.....	32
f. Les essais cliniques	32
g. La demande d’AMM	33
h. La fixation des prix et remboursement	33
i. Études post-autorisation et pharmacovigilance.....	34
Section II – Cadre réglementaire du médicament	36
§ 1. Protection administrative des données de l’AMM.....	37
A° Niveau international	37
B° Niveau Européen	37
▪ Particularité : Médicament orphelin	39
§ 2. Protection par la propriété intellectuelle.....	40
Section III – Vers l’Arrivée sur le marché du générique :	43
§ 1. Définition.....	43
§ 2. La demande d’AMM générique	43
§ 3. Conséquences de l’arrivée des génériques sur le marché.....	45
A° Fixation du prix et intérêt général	45
B° Droit de substitution :	46
Section IV – Repositionnement d’un médicament	48
§ 1. Les incitations au repositionnement	48
§ 2. Qu’entend-on par repositionnement de médicament ?	50
§ 3. L’extension d’indication : dossier d’AMM pour une nouvelle indication	50
Section V – Quelques données actuelles sur les secteurs innovants et la recherche pharmaceutique.....	52
§ 1. La croissance des brevets accordés dans le domaine pharmaceutique	52
§ 2. Les principales aires thérapeutiques objets des brevets et leur fondement.....	53
Partie II – L’obtention du brevet et ses atteintes	57
Section I – Conditions de brevetabilité :	57
§ 1. Nouveauté.....	57
§ 2. Activité inventive.....	58
§ 3. Application industrielle	58
§ 4. Suffisance de la description	59
Section II – Les atteintes au brevet : définition de la contrefaçon	60
§ 1. Point de vue de la santé publique	60
§ 2. Point de vue juridique.....	61
A° Contrefaçon de brevet	61
B° De l’exception d’usage expérimental vers les études et essais requis en vue de l’obtention d’une AMM 62	

Section III – Conséquences et enjeux de la chute du brevet pour les laboratoires innovants.....	66
Section IV – Chiffres relatifs aux contentieux de brevet et leur issue	68
Partie III – Les principales barrières à l’entrée des génériques sur le marché..	71
Section I – Patent clusters et follow-on patents.....	74
§ 1. L’incertitude juridique des tiers	74
§ 2. Des brevets douteux quant au respect des conditions, mais difficiles à rejeter.....	75
§ 3. Cas de l’affaire périndopril	77
§ 4. Le remplacement du produit initial par un produit de seconde génération.....	78
Section II – Demandes divisionnaires.....	79
§ 1. Conditions pour diviser une demande de brevet	79
§ 2. Enquête de la Commission	80
§ 3. Perspectives de limitation	81
Section III – Brevets de seconde application thérapeutique	82
§ 1. Historique de la brevetabilité d’une seconde application thérapeutique.....	82
A° Situation de l’OEB.....	83
B° Situation française.....	84
§ 2. Obtention d’une extension d’indication d’une AMM	84
§ 3. Skinny label, solution d’équilibre ?.....	85
A° Procédure réglementaire du RCP allégé	86
B° Une pratique contre les brevets dits de nouvelle application	87
C° Affaire Prégabaline	88
▪ TGI de Paris – Première ordonnance de référé-interdiction <i>Pfizer / Sandoz (143)</i> , 26 Octobre 2015	88
▪ TGI de Paris – Seconde ordonnance de référé-interdiction <i>Pfizer / Sandoz et autres</i> , 2 Décembre 2016	90
▪ Litiges étrangers.....	90
D° Parties potentiellement contrefactrices d’un brevet portant sur un usage médical ultérieur d’un produit connu	91
▪ Le fabricant :	91
▪ Le pharmacien :.....	92
▪ Le médecin :.....	92
▪ Le patient :	93
Section IV – Portée du brevet et contrefaçon équivalente.....	94
§ 1. L’interprétation des revendications et la définition de la portée du droit	95
A°La qualification de la contrefaçon par équivalence	96
1. Fonction	97
2. Résultat	97
B°Analyse de la théorie des équivalents dans le domaine pharmaceutique : affaire pemetrexed	98
§ 2. Les enjeux de la doctrine des équivalents dans le domaine pharmaceutique et chimique	101
A° Les équivalents techniques potentiels et leurs écueils	102
1. Formules de Markush	102
2. Modifications galéniques	103
3. Biosimilaires.....	105
4. Associations de principes actifs	106
B° Difficultés inhérentes à l’application de la doctrine dans le domaine pharmaceutique et chimique	108
1. La doctrine des équivalents et l’innovation.....	108
2. L’octroi de licences comme solution	109
3. Le défaut d’harmonisation entre les pays	110
▪ L’évidence	110
▪ L’intention.....	111
Section V – Certificats complémentaires de protection.....	113
▪ Formes pédiatriques.....	114
§ 1. Critères de délivrance	114
A° Cumul de protection	115
Conclusion	119

Liste des figures

Figure 1 : Genèse d'un médicament : les étapes dans le développement d'une nouvelle molécule.

Figure 2 : Protection administrative des données de l'AMM et protection par la propriété industrielle dans le cadre du développement d'une nouvelle entité chimique.

Figure 3 : De l'idée au produit : genèse d'un médicament.

Figure 4 : Taux de réussite des phases d'essais pour les médicaments dans toutes pathologies confondues.

Figure 5 : Taux de réussite des essais cliniques par aire thérapeutique en 2020.

Figure 6 : Nombre de brevets européens accordés par l'EPO dans le domaine pharmaceutique entre 2007 et 2016.

Figure 7 : Médicaments en phase de développement, vision du continent américain.

Figure 8 : Aires thérapeutiques des nouvelles substances actives en 2018.

Figure 9 : Ventes par aire thérapeutique en 2020.

Figure 10 : Répartition des dépenses par médicament dans le monde, selon le type de produit en 2020.

Figure 11 : Chute des ventes de princeps à l'arrivée des génériques sur le marché, vision des ISRS au Royaume-Uni entre 1996 et 2003.

Figure 12 : Représentation du pemetrexed disodique.

Figure 13 : Représentation du pemetrexed diacide.

Figure 14 : Répartition du temps entre le brevet et l'autorisation de mise sur le marché.

Figure 15 : CCP multiples portant sur un même produit dans le même pays.

Liste des abréviations utilisées

ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination

ADPIC : Accord sur les Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

API : Ingrédient Pharmaceutique Actif

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BSM : Brevet Spécial du Médicament

CA : Cour d'appel

CBE : Convention sur le Brevet Européen

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CI : Contre-Indication

CJUE : Cour de Justice de l'Union Européenne

CPI : Code de la Propriété Intellectuelle

CSP : Code de la Santé Publique

CT : Commission de la transparence

DCI : Dénomination Commune Internationale

DPI : Droits de Propriété Intellectuelle

EM : État Membre

EMA : Agence Européenne du Médicament

EPO/OEB : European Patent Office / Office Européen des Brevets

HAS : Haute Autorité de Santé

INPI : Institut National de la Propriété Industrielle

JO : Journal Officiel

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MTE : Marge Thérapeutique Étroite

NS : Non Substituable

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes

PI : Propriété Industrielle

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique

PK : Pharmacocinétique

PD : Pharmacodynamique

RCP : Résumé des Caractéristiques Produit

R&D : Recherche et Développement

SAR : Structure-Activity Relationship

SMR : Service Médical Rendu

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TFUE : Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne

TGI : Tribunal de Grande Instance

TJ : Tribunal Judiciaire

UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Introduction :

De dix mille molécules criblées à dix qui feront l'objet d'un dépôt de brevet et une qui parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques pour être commercialisée, l'aventure du médicament est coûteuse, risquée et longue. Il faut compter plus d'une dizaine d'années entre la découverte et la mise sur le marché d'une nouvelle molécule (1). En 2017, la part du chiffre d'affaires des entreprises pharmaceutiques en France consacré à la R&D était de 9,8%, représentant 4,5 milliards d'euros (2). Dans un contexte de concurrence mondialisée exacerbée, les entreprises du médicament cherchent à protéger leurs inventions. Plus la technologie est complexe et plus le brevet devient essentiel au processus d'innovation. Ayant à la fois une valeur défensive et stratégique, les brevets assurent un retour sur investissement aux laboratoires pharmaceutiques qui engagent des coûts de recherche et développement colossaux. Les industries pharmaceutiques sont donc particulièrement vigilantes au respect des droits que leur confèrent ces derniers. Bien souvent, après la recherche fondamentale et même au-delà une fois développé, le médicament continue à faire l'objet d'un travail de recherche en vue de son amélioration. Pourraient ainsi être testées avec succès une nouvelle composition pharmaceutique, une association ou d'autres formes galéniques. Il n'y aura donc pas un mais toute une série de brevets de produit ou de procédé déclinés autour du candidat médicament.

Véritable booster de l'innovation, le brevet est un titre de propriété industrielle délivré par une autorité publique - INPI en France - qui repose sur un principe simple : il confère à son titulaire l'exploitation exclusive de l'invention revendiquée (3) pour une durée déterminée et un territoire délimité. Les inventeurs détiennent le monopole d'exploitation sur la nouvelle création technologique dotée d'activité inventive et ont la possibilité d'autoriser des tiers à l'utiliser. En échange de ce monopole, le titulaire du brevet doit rendre publics les détails de l'invention, afin de permettre à d'autres d'en étudier le fonctionnement et d'utiliser les connaissances acquises pour développer d'autres innovations. Ces innovations technologiques constituent de précieux actifs pour une entreprise, le brevet revêt donc une place de premier plan. Son dépôt a lieu généralement bien en amont de la commercialisation de la nouvelle molécule, c'est une date stratégique pour maintenir à la fois un monopole qui soit le plus long possible tout en veillant à ne pas se faire doubler par de potentiels concurrents. Le médicament nécessite une autorisation de mise sur le marché pour être commercialisé, ce qui fait de lui un produit particulier qui ne bénéficiera jamais des 20 ans d'exploitation exclusive accordés par le brevet mais simplement d'une petite dizaine d'années (4). Pour compenser cela et les coûts astronomiques de R&D, a été conçu le certificat complémentaire de protection. Bien qu'un

générique ait obtenu son AMM, c'est uniquement une fois le brevet et son éventuel CCP tombés dans le domaine public qu'il pourra librement être commercialisé.

Dans ce contexte singulier, les laboratoires ayant mis au point des molécules de référence cherchent à rallonger leur monopole de manière parfois exagérée en faisant barrière à la commercialisation des génériques par le biais de demandes divisionnaires, de grappes ou maquis de brevets, ou d'autres stratégies regroupées sous le nom d'evergreening¹. Les laboratoires princes, regorgent effectivement d'astuces pour conserver leur exclusivité d'exploitation le plus longtemps possible en retardant le lancement du générique. Ces génériqueurs, peuvent aussi de bonne ou mauvaise foi enfreindre, violer les droits de brevet. En effet, face à certains titres fragiles, ils prennent parfois le risque, dès l'obtention de l'AMM, de lancer leur produit sans attendre l'expiration des titres de PI. Le simple gain d'une année de mise sur le marché d'un blockbuster peut rapporter suffisamment au laboratoire pour supporter les coûts des contentieux et éventuels dommages et intérêts.

Dans ce cadre, un problème demeure présent, comment rendre brevetables les secondes applications thérapeutiques tout en permettant la sortie du générique dans l'indication thérapeutique tombée dans le domaine public ? C'était l'objectif du skinny label ou étiquetage partiel pour ne pas entraver la pénétration sur le marché des génériques, qui semble aujourd'hui de moins en moins envisageable.

Le brevet n'accorde pas un droit d'utiliser l'invention mais octroie à son titulaire un droit d'empêcher les tiers de commettre certains actes. L'article L.613-3 du Code de la propriété intellectuelle, ci-après CPI, énumère différents actes prohibés et constitutifs de contrefaçon à défaut de consentement par le titulaire. Les articles L. 613-5 et L.613-6 déclinent une série d'exceptions. Selon l'INPI, les principaux actes de contrefaçon de brevet sont la fabrication du produit ou la mise en œuvre du procédé breveté ainsi que la vente ou l'importation du produit protégé sans autorisation (5). Dès lors, la prétendue victime d'un acte de contrefaçon de brevet peut intenter une action devant le tribunal judiciaire de Paris en vue de faire cesser ces actes. Dans la majorité des cas, le présumé contrefacteur se défendra en invoquant la nullité du brevet au regard des critères de brevetabilité. Ainsi, à la suite de l'examineur, le juge peut finalement être conduit à confirmer, invalider ou redéfinir la largeur d'un brevet, ce qui n'est pas sans risques pour le breveté qui peut voir son titre annulé et son monopole s'effondrer rendant la

¹ L'evergreening est une stratégie consistant à apporter continuellement de légères modifications à l'objet d'un brevet, justifiant le dépôt d'un nouveau brevet, et prolongeant ainsi la période d'exclusivité sur un même produit.

contrefaçon inexistante. A contrario, si le dénouement est en faveur du breveté, le contrefacteur devra lui payer des dommages et intérêts et sera interdit d'utiliser l'invention protégée.

Ainsi, qu'il s'agisse d'industriels estimant que le droit de propriété industrielle qu'on leur oppose est dépourvu de fondement juridique ou d'industriels qui pensent que leur produit n'entre pas dans le champ du monopole, faisant preuve de bonne ou mauvaise foi, le contentieux de la contrefaçon de brevet dans le secteur pharmaceutique, oppose le plus souvent les sociétés fabriquant les médicaments princeps contre les sociétés fabriquant les médicaments génériques. En outre, la protection ne se limite pas seulement à la reproduction littérale de l'ensemble des caractéristiques. Afin d'éviter que des tiers ne tirent indûment profit de l'invention en remplaçant un moyen par un autre différent mais hautement substituable et mettant en œuvre le même concept inventif, les tribunaux retiennent la contrefaçon par équivalence. Ainsi, la délimitation de la portée du brevet à travers l'interprétation des revendications revêt une importance primordiale tout particulièrement dans le domaine pharmaceutique, au sein duquel les équivalents techniques potentiels sont nombreux. La reconnaissance de contrefaçon par équivalence aura pour conséquence d'élargir encore l'étendue de la protection en faveur du breveté, ce qui peut empêcher des molécules de pénétrer le marché, pouvant avoir diverses conséquences comme le blocage de l'innovation et de la concurrence, un effet sur la santé publique, des conséquences économiques. Nous nous attacherons donc dans cette thèse aux principales stratégies mises en place par les laboratoires de molécules princeps et à la difficulté d'accès au marché des génériques qui en découle.

Dans notre société actuelle, le générique occupe une place extrêmement importante. Il se définit comme une spécialité ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées (6). Si en 2004, le taux de substitution par les pharmaciens s'élevait à 58%, il dépassait les 88% en 2018 (7)(8). Celui-ci n'a pu qu'augmenter avec les nouvelles règles applicables pour favoriser le recours aux médicaments génériques depuis le 1^{er} janvier 2020 en France (9). Pour cela, les génériqueurs cherchent à être présents le plus tôt sur le marché, ce qui bénéficiera in fine à l'assurance maladie étant donné que l'arrivée du premier générique entraîne une décote de 20% sur le prix du princeps. Le générique sera quant à lui fixé avec un prix inférieur de 60%. C'est dans cette recherche d'équilibre entre les droits des laboratoires princeps, la sécurité juridique des tiers et l'accès au marché des génériques, ainsi que les conséquences économiques retentissantes pour le pays, à ne pas négliger, que s'inscrit cette thèse.

Après avoir envisagé les grandes étapes de la vie du médicament (partie 1), nous détaillerons les conditions nécessaires à l'obtention du brevet ainsi que les droits conférés par ce dernier (partie 2) avant d'aborder les principales barrières à l'entrée des génériques sur le marché et les contentieux qui en découlent (partie 3).

Partie I – Les grandes étapes de la vie du médicament

Après avoir retracé la succession d'étapes scientifiques nécessaires pour obtenir un candidat médicament convaincant (section 1), nous évoquerons le cadre réglementaire qui régit ce médicament (section 2). Nous verrons ensuite le régime juridique du générique, les moteurs à son développement et ses conséquences sur le marché (section 3).

Parallèlement, les laboratoires portent aujourd'hui un intérêt croissant aux extensions d'indication. Nombreux sont ceux à se lancer dans le repositionnement de médicament, nous en expliquerons les raisons (section 4).

Enfin, nous analyserons statistiquement les données générales actuelles sur les secteurs innovants et l'activité de recherche pharmaceutique (section 5).

Section I – De la drug discovery jusqu'à sa mise sur le marché

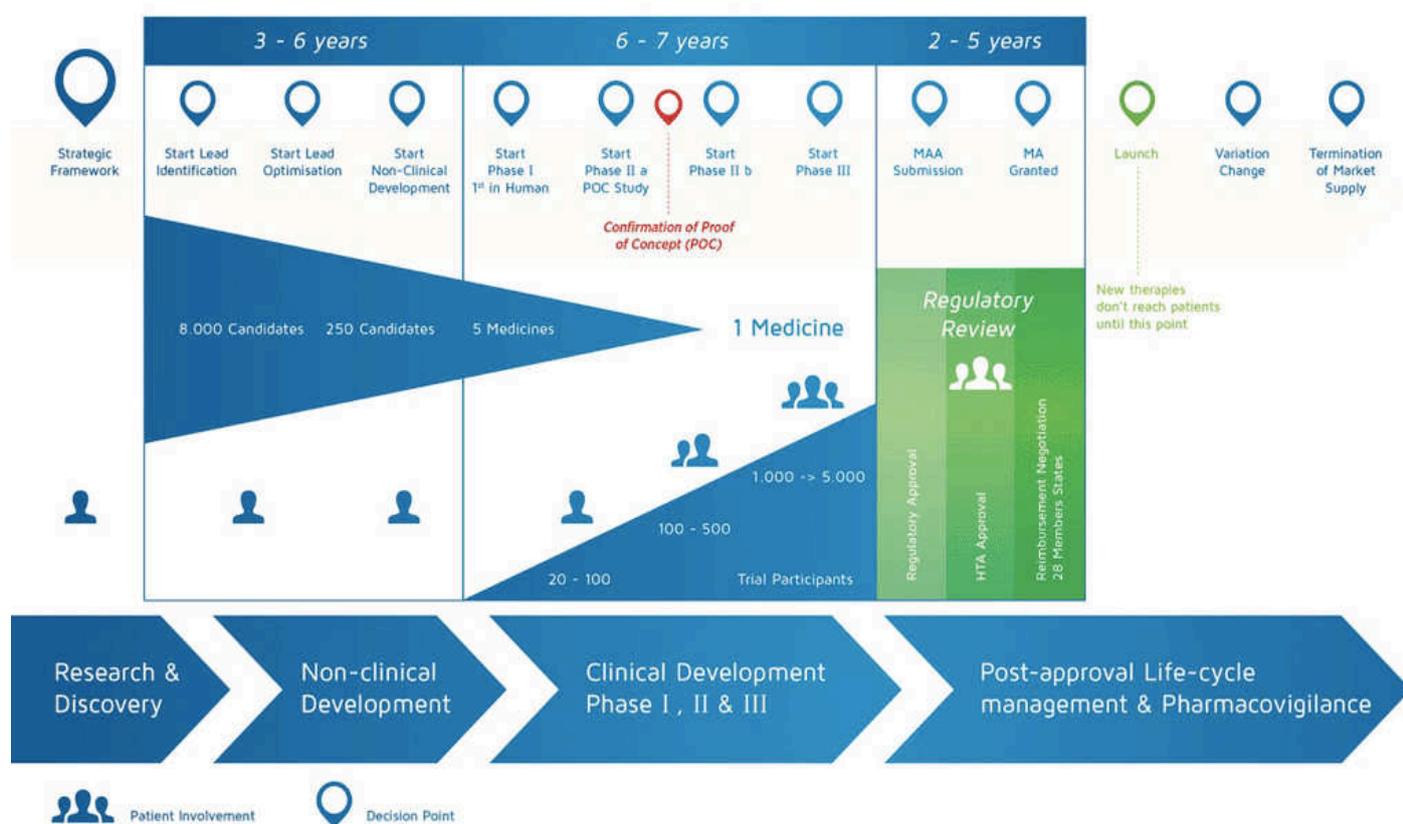
Lorsqu'il existe une maladie ou un état clinique pour lequel aucun produit médical approprié n'est disponible, un programme de découverte de médicament est lancé. C'est ce besoin clinique non satisfait qui est la motivation sous-jacente du projet. La découverte d'une nouvelle molécule est un processus multi-étapes ayant pour objectif l'identification d'une molécule chimique thérapeutiquement active pour traiter ladite maladie. Les premières données, fournies par la recherche initiale, permettent de sélectionner des cibles qui, activées ou inhibées, montreront un effet thérapeutique sur l'état pathologique étudié. Après validation de cette cible, s'ensuit la phase de découverte, une recherche intensive pour trouver des hits puis aboutir à un lead optimisé. Ce candidat médicament passera à la phase préclinique puis, en cas de succès, aux essais cliniques avant d'être commercialisé en cas de succès.

Ces différentes étapes en font un processus long et très coûteux en raison des budgets élevés de la R&D et des essais cliniques. Les coûts de R&D connaissent une véritable inflation, tandis que les percées thérapeutiques majeures se font plus rares. Pas moins de 10 à 15 ans sont généralement nécessaires pour développer une seule nouvelle molécule médicamenteuse, depuis le moment de sa découverte jusqu'à celui de sa mise sur le marché. Le coût moyen se chiffre à plus d'un milliard d'euros (10), en y incluant les nombreux échecs. En effet, sur une moyenne de 10.000 composés entrant dans le pipeline de recherche et de développement, seul un atteindra l'approbation. Il est estimé que la majorité des substances, environ 98%, en cours de développement n'arriveront jamais sur le marché (11), le risque est donc particulièrement

élevé. Cet ensemble permet de comprendre pourquoi les nouvelles molécules sont de moins en moins nombreuses et que les laboratoires concentrent leur recherche sur des molécules déjà présentes sur le marché pour en trouver des indications jusque-là méconnues.

Les étapes de la découverte et du développement de médicaments comprennent (12) :

1. L'identification de la cible et sa validation,
2. L'identification des hits,
3. L'identification des leads,
4. L'optimisation des leads,
5. La recherche préclinique,
6. Les essais cliniques,
7. La demande d'AMM,
8. La fixation du prix et du taux de remboursement,
9. Les études post-autorisation et pharmacovigilance.



Genèse d'un médicament : les étapes dans le développement d'une nouvelle molécule (11)

§ 1. La recherche

a. Identification de la cible et validation

La toute première étape de la drug discovery, pour répondre à un besoin clinique non satisfait, est donc d'identifier une cible. Ce terme « cible médicamenteuse » est un terme générique qui peut correspondre à toute une série d'entités biologiques tels une protéine, un peptide ou un acide nucléique, dont l'activité peut être modulée par un médicament (13). Comprendre précisément la physiopathologie de la maladie, les mécanismes moléculaires et le rôle exact exercé par la cible dans cette maladie sont des facteurs majeurs lors de la conception d'un traitement que l'on souhaite prometteur, à fort potentiel et commercialement viable.

L'exploration des données biomédicales disponibles, provenant de diverses sources, notamment de publications et d'informations sur les brevets, de données sur l'expression des gènes, de données protéomiques, de phénotypage transgénique et de données sur le profilage des composés a permis d'augmenter significativement l'identification de ces cibles biologiques. L'utilisation d'une approche bio-informatique aide non seulement à identifier, mais aussi à sélectionner et à hiérarchiser les cibles potentielles des maladies (14). Par la suite, il est nécessaire d'isoler la cible thérapeutique d'intérêt pour en définir sa structure et établir les mécanismes moléculaires visés par celle-ci. Une cible idéale doit être efficace, sûre, répondre aux exigences cliniques et commerciales et être « médicamentable », c'est-à-dire apte à devenir un médicament ou « druggable ».

Une fois caractérisée, il conviendra de certifier cette cible moléculaire grâce à divers outils techniques combinés pour accroître la confiance dans le résultat observé et les chances de succès. A partir de là, il faudra ensuite modeler le nouveau médicament en fonction de la cible pour qu'il lui soit spécifique. Mais alors, comment trouver les composés chimiques interagissant avec la cible afin d'induire l'effet thérapeutique désirable ?

b. Identification des hits

Grâce au couplage des outils informatiques et de la chimie, les scientifiques ont en leur possession des chimiothèques. Il s'agit d'une librairie moléculaire, base de données dans laquelle sont stockées des petites molécules d'origine organique, inorganique, organométallique et des macromolécules tels les protéines, ADN, ARN, polysaccharides et lipides. Chacun des éléments fait l'objet d'un criblage à haut débit par l'intermédiaire de tests.

Le résultat aboutit à des hits pouvant se définir comme des composés présentant une activité biologique souhaitée sur la cible d'intérêt (10)(15). A la suite de ce criblage, pas une, mais des centaines de molécules prometteuses et potentiellement intéressantes, principalement en termes d'activité et d'efficacité de liaison sont retenues. L'équipe de chercheurs a pour rôle de définir les meilleurs composés sur lesquels travailler pour poursuivre le développement. Les candidats se liant réversiblement à la cible sont préférés en vue d'une élimination facilitée, en revanche ceux ayant tendance à se lier trop facilement à tout, sans sélectivité, seront retirés.

La relation structure-activité est aussi étudiée pour regrouper fonctionnellement les hits tout en veillant à ce qu'un large éventail de classes chimiques soit représenté sur la liste des composés retenus (16).

c. Identification des leads

Les hits sélectionnés seront de nouveau soumis à divers tests *in vitro* conçus pour fournir des informations sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) ainsi que sur les paramètres pharmacocinétiques (PK), l'activité ou la sélectivité (17). La solubilité et la perméabilité sont également évaluées pour déterminer l'aptitude du composé à devenir un bon médicament. En effet, selon les besoins, celui-ci sera présenté sous forme injectable pour rejoindre directement la circulation sanguine, ou devra traverser des membranes et être adsorbé dans le système digestif. La déficience de l'un ou l'autre sera toutefois corrigible et participera à une première optimisation.

Au cours des tests, les hits montrant le meilleur potentiel d'action, la meilleure sélectivité, les meilleures propriétés pharmacocinétiques tout en possédant une toxicité réduite sont sélectionnés pour poursuivre l'aventure. Ils seront nommés leads, molécules chef de file issues de l'optimisation structurale effectuée à partir du hit (15). Ces molécules seront synthétiquement stables, réalisables à l'échelle industrielle et actives au cours des tests primaires et secondaires avec une spécificité, une affinité et une sélectivité acceptables pour le récepteur cible.

L'objectif de cette étape est d'affiner chaque série de composés pour essayer de les rendre plus puissants et plus sélectifs avec des propriétés pharmacocinétiques adéquates. En général, le travail consiste maintenant en des études SAR intensives autour de la structure de chaque composé principal, avec des mesures effectuées pour établir l'ampleur de l'activité et de la sélectivité de chacun des composés.

d. Optimisation des leads

L'objectif de cette phase finale de la drug discovery est de maintenir les propriétés favorables du lead tout en améliorant ses déficiences en agissant structurellement sur le ligand par le biais de programmes informatiques (18). En effet, les leads n'ont généralement qu'un effet faible. Les chimistes les corrigent alors en ajoutant ou supprimant certains éléments. En partant de 100 à 200 composés sélectionnés, des modifications seront apportées pour optimiser leurs propriétés physicochimiques, leur comportement pharmacocinétique et leur efficacité thérapeutique. Seulement une vingtaine sera finalement retenue avant d'être testée sur les animaux en recherche préclinique.

Dès lors, les propriétés physico-chimiques des ingrédients pharmaceutiques actifs survivants seront précisément caractérisées en termes de taille, forme, toxicité, activité biologique ou mécanisme d'action et ils pourront faire l'objet de transformation galénique en vue d'un médicament adapté à la pathologie et aux besoins du patient.

Ainsi s'achève le processus de drug discovery qui consiste à choisir une cible, identifier des composés qui s'y lient, sélectionner les plus intéressants et les optimiser pour obtenir le principe actif d'un médicament.

e. La recherche préclinique

La drug discovery terminée, viennent alors les études précliniques dont l'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité du candidat médicament chez des espèces animales afin d'avoir des résultats prospectifs pour l'homme. Avant toute chose, les autorités réglementaires s'assurent que celles-ci sont menées de manière sûre et éthique et veillent au principe des 3 R : réduire le nombre d'animaux utilisés, les remplacer dans la mesure du possible par des méthodes in vitro et raffiner la méthodologie afin d'abroger les souffrances de l'animal. Des méthodes alternatives sont en cours de développement, plus économiques, financièrement, en temps passé et en vies animales épargnées. Elles ne peuvent néanmoins pas encore se substituer totalement aux expérimentations menées sur l'animal entier.

De nombreux essais sont réalisés afin de connaître le composé testé sur le plan pharmacologique d'une part : pour valider le mécanisme d'action et mesurer son activité ; le plan pharmacocinétique : pour comprendre le devenir du composé dans l'organisme vivant (paramètres ADME) ; et le plan toxicologique : pour déterminer les organes cibles et établir les

doses toxiques. Ces différentes informations seront nécessaires pour étayer l'utilisation du produit et fixer les doses à administrer à l'homme lors des essais cliniques (19).

A l'issue de cette phase, deux paramètres primordiaux doivent être établis : l'ADME et la demi-vie, déterminant le temps au bout duquel la moitié du médicament absorbé est éliminé afin de débiter sereinement les essais sur l'Homme. Vient alors la phase de développement.

§ 2. Le développement

f. Les essais cliniques

Le 31 janvier 2022 est entré en application le nouveau règlement européen 536/2014 portant sur les essais cliniques (20). Il fait suite à la directive 2001/20/CE. L'objectif dudit règlement est de créer un environnement favorable et harmonieux à la conduite d'essais cliniques dans l'UE, avec les normes de sécurité les plus élevées pour les participants et une transparence accrue des informations sur les essais (21).

Actuellement, avant de démarrer un essai clinique en France, celui-ci doit faire l'objet d'un avis favorable d'un comité de protection des personnes et d'une autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

Il s'agit ensuite de réaliser des études, déclinées en trois phases au cours desquelles différents paramètres seront testés, auprès de nombreux participants, patients ou volontaires sains, pour évaluer la sécurité et l'efficacité du nouveau médicament.

Tout d'abord, les essais de phase I portent généralement sur un petit nombre de volontaires sains, moins d'une centaine de personnes. Seuls les produits d'oncologie sont systématiquement présentés aux patients. Ces premières études permettent d'évaluer la sécurité du médicament, de vérifier qu'il atteint la zone ciblée et y reste suffisamment longtemps pour apporter un bénéfice thérapeutique. Elles donneront notamment des preuves préliminaires sur la posologie appropriée et jugée sans risques, les effets secondaires et le mode d'administration. Les études de phase II sont effectuées sur un plus grand nombre de patients, atteints de la pathologie d'intérêt, pour évaluer l'efficacité du candidat médicament. La phase IIa permet d'estimer la tolérance de la molécule sur un nombre limité de patients (de 100 à 200 sujets). La phase IIb permet de déterminer la dose thérapeutique de la molécule sur une plus grande échelle (de 100 à plus de 300 patients).

La troisième et dernière phase des essais cliniques consiste à étudier l'efficacité du médicament sur de grands groupes, composés de plusieurs centaines à plusieurs milliers de sujets. Cette ultime étape sert aussi à surveiller les effets indésirables et à recueillir plus de renseignements sur la sécurité du produit.

À chaque étape, l'essai clinique peut s'arrêter si le nouveau traitement ne répond pas aux critères d'évaluation fixés (22).

g. La demande d'AMM

Le principe d'une autorisation préalable à la mise sur le marché des médicaments appelée à l'origine visa, a été introduit en France par la loi du 11 septembre 1941 (23).

La délivrance d'une AMM est fondée sur l'examen de la balance bénéfice/risque du produit. Le laboratoire pharmaceutique doit présenter un dossier à l'autorité compétente, ANSM en France, comprenant les données collectées au cours des essais précliniques et cliniques. Il se doit de démontrer l'efficacité du médicament au regard de la pathologie d'une part, des patients auxquels il est destiné d'autre part et doit justifier la posologie recommandée. Ce document renseigne également des événements indésirables recueillis lors des essais et de la qualité exigée du produit fini. Il est indispensable que le produit respecte la réglementation en termes de sécurité, qualité, reproductibilité, conservation et enfin péremption. Même si le rapport bénéfice/risque n'est réellement connu qu'après une utilisation large du médicament, il faut s'assurer que celui-ci soit proche de celui des médicaments déjà présents sur le marché dans la même indication et qu'il n'y a pas, avec ce nouveau traitement, un risque de perte de chance pour le malade (24).

Sur la base de ces différents éléments, le directeur de l'ANSM décide d'octroyer ou non à la firme innovante l'autorisation de mise sur le marché, qui est ensuite publiée au Journal Officiel (25). En cas d'obtention, cette firme bénéficiera de 3 ans pour lancer le médicament, faute de quoi l'autorisation deviendra caduque. Cette AMM est délivrée pour une durée de 5 ans devant ensuite être renouvelée sans limitation de durée, sauf si les autorités décident de l'annuler.

h. La fixation des prix et remboursement

Après avoir obtenu l'AMM de la part de l'autorité compétente, le laboratoire souhaitant voir son médicament pris en charge par la Sécurité sociale doit en faire la demande au ministre chargé de la Santé et déposer un dossier auprès de la Commission de la transparence, au sein

de la Haute Autorité de Santé. C'est à cette dernière d'examiner l'amélioration du service médical rendu (ASMR) et le service médical rendu (SMR).

Ce premier critère est évalué en comparant le progrès thérapeutique apporté par le médicament innovant par rapport aux thérapeutiques existantes. La décision finale d'inscrire ou non le nouveau traitement sur la liste des médicaments remboursables sera prise par le ministre de la santé.

C'est également à cette Commission de donner son avis sur le second critère, le SMR, jugé en fonction de l'efficacité et des effets indésirables de l'innovation considérée, de la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, de sa place dans la stratégie thérapeutique et de l'intérêt pour la santé publique afin de déterminer l'accès au remboursement et le taux de remboursement. Ce dernier sera fixé par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam). La liste de spécialités admises au remboursement précise également les seules indications thérapeutiques pour lesquelles la prise en charge est autorisée.

Ainsi le pourcentage du remboursement du médicament fixé, l'industriel doit soumettre un second dossier auprès du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). Une négociation, tenant compte de l'ASMR, entre les deux parties aboutira à la fixation du prix du produit fini (26).

Les médicaments non remboursables sont, quant à eux, directement commercialisables après l'AMM, aux prix industriel et officinal libres.

Le prix ainsi que le taux de remboursement sont tous deux publiés au Journal officiel de la République française. De l'autorisation de mise sur le marché à la publication du prix au Journal Officiel, le parcours administratif du médicament peut durer jusqu'à 3 ans.

i. Études post-autorisation et pharmacovigilance

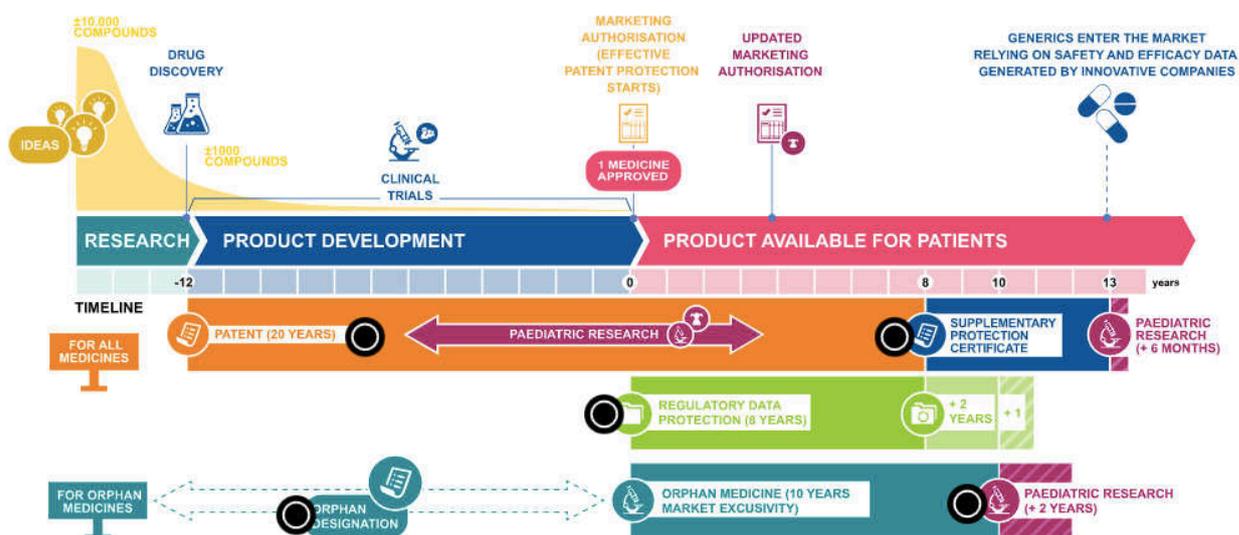
Enfin, après avoir reçu l'AMM et rempli toutes les formalités administratives, le médicament sera commercialisé et arriveront avec lui les études post-market et les essais de phase IV. En population générale, à présent sur une période plus longue et un effectif extrêmement large et hétérogène, ces études visent à évaluer plus précisément les effets secondaires, les risques et les effets bénéfiques du médicament. Elles doivent permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives afin d'adapter éventuellement l'AMM.

Les différentes étapes constitutives de la R&D rappelées sous l'angle scientifique, nous allons à présent évoquer les dispositifs réglementaires à la disposition du laboratoire innovant, fortement utiles pour protéger ses efforts de recherche.

Section II – Cadre réglementaire du médicament

Après avoir replacé les lourdes et rigoureuses étapes à suivre afin de voir arriver sur le marché un médicament, nous allons nous intéresser au cadre réglementaire le régissant. Avec 200 milliards d'euros investis dans le monde pour la R&D et seulement 30 à 40 nouveaux médicaments par an, dont certains ne sont que de simples améliorations (27)(28), une protection efficace est indispensable.

Protégés par les droits de propriété industrielle, dont la marque et le brevet sont principalement représentés dans le domaine pharmaceutique, il existe également une protection administrative des données de l'AMM dont bénéficient d'office tous les laboratoires sans avoir à en faire la demande et qui leur accorde une exclusivité automatique d'une durée néanmoins moindre par rapport aux DPI.



Protection administrative des données de l'AMM et protection par la propriété industrielle dans le cadre du développement d'une nouvelle entité chimique (29).

De telles protections, limitées dans le temps, sont essentielles pour inciter les investissements importants nécessaires à la démonstration de l'innocuité et l'efficacité des nouveaux médicaments et garantir que les concurrents n'accèdent pas au marché avant que les innovateurs n'aient la possibilité de couvrir les frais engagés, tout en permettant néanmoins à d'autres industriels d'enregistrer éventuellement leur produit sur la base de ces données (30).

§ 1. Protection administrative des données de l'AMM

A° Niveau international

L'accord ADPIC, signifiant Aspect des Droits de Propriété Intellectuelle qui touche au Commerce, harmonise au plan mondial les règles de la propriété intellectuelle et marque un changement historique dans le domaine du brevet du médicament. Cet accord ne fixe que des normes minimales à respecter, les États membres pouvant octroyer une protection plus grande que celle requise par l'accord. La protection des données est définie à l'article 39.3 de ledit accord, entré en vigueur en 1995 (31). Il la définit comme une période pendant laquelle les autorités réglementaires ne peuvent ni divulguer le dossier d'AMM, ni s'appuyer sur les résultats d'essais cliniques ou d'autres essais d'une société pour accorder une autorisation à une autre compagnie.

B° Niveau Européen

Selon l'article premier 8) de la Directive n° 2004/27/CE, modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement CE n°726/2004, une période de protection des données du dossier d'AMM est accordée pour une durée initiale 8 ans (32). C'est la date de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché du produit de référence qui conditionne le point de départ de la protection. Nul ne peut consulter ou même faire référence au dossier d'AMM pendant cette période (23)(33). Ces données relatives au produit princeps étant issues de recherches longues et coûteuses, il est normal qu'elles bénéficient d'une période de protection pendant laquelle on ne peut s'y référer. Vient ensuite s'ajouter une période de deux ans, soit un total de 10 ans à partir de l'AMM, pendant lesquels l'exclusivité commerciale du produit sera réservée au laboratoire innovateur. Le Professeur Galloux qualifie cette exclusivité des données de « proto-droit de propriété industrielle » (34).

La protection des données est indépendante de celle conférée par le brevet, elle empêche le fabricant de génériques de faire référence aux données contenues dans le dossier d'enregistrement du princeps. Les génériqueurs ont la possibilité, à compter de l'écoulement des 8 ans d'exclusivité des données, de réaliser des tests attestant de la bioéquivalence entre leur produit et le princeps. La démonstration de cela, en vue d'obtenir l'approbation de leurs produits via une demande d'AMM abrégée, passera par une comparaison avec les résultats des tests décrits dans le dossier d'AMM du médicament de référence. Ils devront toutefois attendre la fin des 10 ans pour être libres de commercialiser leur générique.

Ceci signifie qu'une firme spécialisée dans le développement de médicaments génériques peut constituer un dossier de demande d'AMM, en utilisant les résultats des essais cliniques réalisés pour évaluer le médicament princeps et le déposer auprès d'une autorité compétente dès la fin de la huitième année de protection des données. Il est essentiel de noter que seule l'autorité réglementaire est autorisée à se référer au dossier du médicament de référence et que le demandeur à la procédure abrégée n'aura jamais directement accès à celui-ci.

Il ne faut pas confondre ces deux périodes : la première fonde une exclusivité d'utilisation portant sur les données de l'AMM. Quant à la seconde, il s'agit d'une exclusivité de commercialisation qui n'interdit pas à un génériqueur de se servir de ces données, ni même de déposer une demande d'AMM. L'AMM délivrée, le laboratoire concurrent ne pourra toutefois commercialiser son produit que 10 ans après la date de délivrance de la première AMM.

Lorsqu'il y a une véritable innovation, une année supplémentaire de protection commerciale peut être accordée à la firme innovante. Pour cela, elle doit avoir obtenu une autorisation pour une ou plusieurs nouvelles indications thérapeutiques, ayant apporté un avantage clinique significatif par rapport aux thérapies existantes, pendant les 8 premières années de la commercialisation de son médicament. Là encore, le dossier d'AMM en vue de la mise sur le marché du générique peut être déposé mais la commercialisation ne pourra être effective légalement.

Il est possible de modifier l'AMM par exemple dans le cas d'une extension d'AMM. Se pose alors la question de savoir si le titulaire de l'AMM peut bénéficier de plusieurs périodes de protection. L'introduction dans la directive n°2004/27/CE du concept d'AMM globale donne une réponse partielle. La jurisprudence a souhaité préciser et réaffirmer le principe selon lequel une seule et unique protection des données ne sera octroyée par médicament et par titulaire d'AMM (35)(36).

La protection des données de l'AMM et l'exclusivité de marché qui s'ensuit s'inscrivent dans une volonté de préserver un équilibre entre la nécessité de protéger les investissements des laboratoires innovants et celle de développer les génériques tout en évitant la répétition d'essais inutiles sur les animaux et hommes (37).

▪ Particularité : Médicament orphelin

La législation européenne accorde classiquement aux médicaments orphelins² dix ans d'exclusivité de marché. A cela, s'ajoutent des frais réduits pour les activités réglementaires et des subventions pour le développement. Ces avantages sont utiles pour surmonter le problème de l'expiration de la propriété intellectuelle et ont permis de repositionner avec succès plusieurs composés pour des maladies rares. Une autre incitation, pour l'industrie, à repositionner un médicament dans une indication orpheline est le prix majoré, qui permet de générer des revenus importants malgré la petite taille du marché.

Si le titulaire de l'AMM d'un médicament orphelin a réalisé les études pédiatriques nécessaires, conformément à un PIP³ approuvé, il pourra bénéficier, en récompense, d'une exclusivité commerciale supplémentaire de deux ans (39) soit un total de 12 ans, comme le stipule l'article 37 du règlement (CE) N° 1901/2006 (38).

Cette protection administrative des données étant limitée, il était indispensable, par rapport aux coûts investis de pouvoir aller plus loin dans la protection des médicaments. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la recherche fondamentale de molécules thérapeutiques est conséquente, en termes de temps et d'argent. Il est donc nécessaire et essentiel pour les industriels de protéger leur découverte, afin d'avoir un juste retour sur investissement. Dès lors, s'est posée la question de brevetabilité des médicaments, controversée. Les favorables considéraient qu'il permettait un renfort des bénéfices au profit du laboratoire innovateur en octroyant un monopole pour une durée de 20 années. Des débats sont nés, opposant d'un côté le public n'acceptant pas de faire d'un produit indispensable pour la santé publique, un enjeu économique et financier, et de l'autre côté, l'industrie pharmaceutique revendiquant ses droits d'exploitation, considérés comme insuffisants. Le brevet ayant pour objet le produit pharmaceutique est donc arrivé tardivement. Même si des formalités doivent être entreprises pour l'obtenir, contrairement à la protection des données qui se veut automatique, tous les laboratoires déposeront généralement plusieurs demandes de brevet portant sur leurs innovations.

² Médicaments indiqués dans le traitement de maladies rares, pas plus de 5 personnes sur 10 000 sont touchées dans la Communauté et il n'existe pas encore de médicaments autorisés.

³ Plan d'investigation pédiatrique nécessaire avant toute demande d'AMM. Aujourd'hui, la plupart des médicaments donnés aux enfants sont identiques à ceux employés pour traiter les maladies adultes avec simplement une modification du dosage. Pourtant, des besoins spécifiques propres justifieraient l'existence de molécules adaptées. Certains sont même employés alors qu'ils n'auraient pas fait l'objet d'études cliniques pédiatriques, ce qui peut se révéler très dangereux. Pour remédier à cette situation, l'article 7 du règlement (CE) N° 1901/2006 (38) impose pour tout nouveau médicament une étude systématique des formes pédiatriques.

§ 2. Protection par la propriété intellectuelle

C'est en 1791 que le droit des brevets a été introduit en France mais le domaine de la pharmacie a, dès le départ, suscité des difficultés entre la propriété des inventions d'une part et le droit à la santé des personnes et l'accessibilité des produits de santé pour les malades d'autre part. Les législateurs estimaient qu'il n'était pas éthique de créer un monopole sur des produits nécessaires à la santé et dont l'intérêt était essentiel (40). On craignait de plus que la délivrance du brevet fournisse un gage d'efficacité ou soit un label de reconnaissance des scientifiques pour le médicament visé ; la réglementation des essais n'étant pas la même à cette époque.

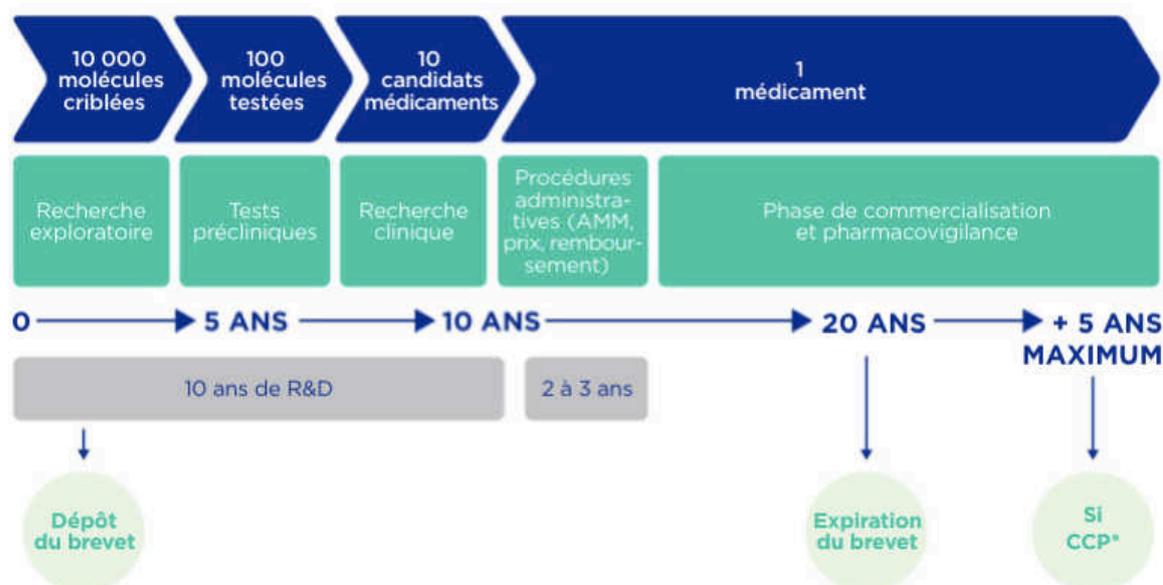
Pour ces raisons, « les compositions pharmaceutiques et remèdes de toute espèce » ont été expressément exclus du droit des brevets à compter de la loi de 1844, comme le dispose son article 3 (34). Le brevet de médicament n'est pas davantage reconnu dans d'autres pays européens. Les industriels parvenaient tout de même à contourner ces interdictions en protégeant leurs inventions par des brevets portant sur les procédés ou composés chimiques nouveaux, mais ne les présentant pas comme des médicaments (34); par des brevets portant sur la forme pharmaceutique (41) ou via les marques.

La levée effective de l'interdiction des brevets de médicament n'intervint, en France, qu'avec l'ordonnance n°59-250 du 4 février 1959 qui institua le Brevet Spécial de Médicament. Si l'interdiction totale de la brevetabilité ne correspond plus aux besoins des chercheurs, les réticences sur l'exclusivité demeurent. Il s'agit, via ce BSM, d'un compromis entre le souci de stimuler la recherche scientifique et celui de protéger l'intérêt de la santé publique.

Puis, le développement de la recherche pharmaceutique justifia une demande de renforcement de la propriété industrielle sur les inventions de médicament afin d'en protéger les fruits. Ainsi, les médicaments ont réintégré le droit commun des brevets avec la loi du 2 janvier 1968 (42). Il n'existe alors en France qu'un seul type de brevet susceptible de couvrir le médicament, le produit chimique constituant le principe actif du médicament et également les procédés et dispositifs utiles pour la préparation de ce médicament (40). Toutefois des exceptions furent maintenues comme la non-brevetabilité de la seconde application thérapeutique d'un médicament, finalement reconnue en 1984 par l'Office Européen des Brevets. Ce n'est qu'avec la loi du 13 juillet 1978, tendant à favoriser l'activité inventive que le médicament sera complètement soumis au droit commun (43).

Il est désormais traité comme n'importe quel produit industriel, sans aucune spécificité particulière. Pour les différents États membres signataires de l'accord ADPIC, le premier paragraphe de l'article 27 du précité accord leur impose d'offrir une protection par brevet pour toute invention de produit ou de procédé. Il est interdit de discriminer les objets en fonction de leur domaine technologique, lorsque ces inventions satisfont aux critères fondamentaux de brevetabilité. La possibilité pour les États membres d'aménager le champ de brevetabilité est toutefois laissée aux paragraphes 2 et 3.

Le médicament est soumis à trois conditions d'octroi du brevet : la nouveauté, l'activité inventive et l'application industrielle. La durée de protection offerte par le brevet est portée à vingt années au terme desquelles le certificat complémentaire de protection peut assurer la relève (44).



De l'idée au produit : genèse d'un médicament (45)

Comme nous le verrons, les laboratoires sont très enclins à déposer un brevet voire même plusieurs portant sur la même molécule afin d'en conserver le monopole le plus longtemps. Ainsi, depuis le XXe siècle, la durée de protection offerte aux laboratoires innovateurs en récompense de leur travail est de 20 ans, à condition d'en faire la demande. Néanmoins, une particularité demeure puisque le médicament n'est commercialisable qu'à compter de l'obtention de son AMM. Quasi systématiquement le dépôt de la demande de brevet – conditionnant le début de la durée de protection – sera faite bien avant le lancement du produit pharmaceutique. En effet, la R&D étant extrêmement longue, il est nécessaire dès le départ de protéger l'innovation. La commercialisation exclusive conférée par le brevet se trouve alors réduite par la durée des essais cliniques et des délais de traitement des dossiers d'AMM et ne sera jamais de 20 ans mais plus généralement comprise autour des 10 ans (4). Ce qui ne permet

pas, tenant compte des investissements astronomiques, de rentabiliser les divers frais engagés par le laboratoire du produit de marque.

Cela fait du domaine pharmaceutique, un secteur particulier, dans lequel bien choisir la date de dépôt de son brevet est primordial pour ne pas être doublé par des concurrents, tout en attendant le plus longtemps possible pour bénéficier de la plus longue exclusivité commerciale. C'est pour compenser cette durée écourtée d'exclusivité effective que les certificats complémentaires de protection ont été créés, uniquement dans le cadre de produits pharmaceutiques et phytopharmaceutiques pour lesquels la mise sur le marché est conditionnée.

Une fois l'expiration du titre de propriété industrielle et de l'éventuel CCP, le générique pourra librement pénétrer le marché. Pour y parvenir le plus rapidement après l'expiration et faire ainsi partie des premiers génériqueurs, il a intérêt à commencer les essais dès lors que les données de l'AMM ne sont plus protégées soit juste 8 ans après l'obtention de l'AMM princeps. Il aura donc obtenu sa propre AMM avant l'expiration du brevet et est donc parfaitement prêt à commercialiser son produit le lendemain de l'échéance de la protection. Parfois même, alléchés par l'appât du gain, les laboratoires de génériques sont prêts à enfreindre les droits de brevet et commercialiser leur produit avant que le titre ne tombe dans le domaine public en espérant augmenter leur chiffre d'affaires et doubler leur concurrent.

En effet la perte d'un brevet, peut faire dégringoler le chiffre d'affaires du laboratoire innovant de 15 à 50%. Et parfois davantage au fil du temps (46). Un an après l'entrée des génériques, les compagnies de produits de marque ont perdu 80 à 90% des parts de marché. Pour les entreprises qui dépendent d'un ou deux médicaments protégés par un brevet pour la majorité de leurs revenus, la concurrence des génériques peut être un réveil brutal (47).

Gard alors aux sanctions et procès en contrefaçon intentés par les princeps, qui, par le biais de demandes reconventionnelles en nullité peuvent se retourner contre eux.

Ces génériques sont véritablement perçus comme des diables pour les firmes innovantes. Mais alors, quels sont les enjeux du développement d'un générique, quels sont les tests à effectuer et les étapes réglementaires pour obtenir l'AMM ? Pourquoi souhaiter voir les génériques accéder au marché ? Quid des coûts de R&D engendrés et des conséquences pour les laboratoires princeps mais également pour la société avec les bénéfices pour le patient d'une part et les ressources économiques pour le pays d'autre part. Finalement, comment réussir à équilibrer tous ces aspects ?

Section III – Vers l'Arrivée sur le marché du générique :

L'introduction des médicaments génériques en France, au milieu des années 1990, est le fruit d'une volonté de l'État afin d'introduire la concurrence par les prix dans notre système de santé.

§ 1. Définition

D'après les articles L. 5121-1 du Code de la Santé Publique et 10§2 de la Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, un médicament générique est défini comme : « Tout médicament possédant la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec un médicament de référence ou princeps est démontrée par des études de biodisponibilités appropriées » (32). Il convient d'ajouter que différentes formes pharmaceutiques, toutes à libération immédiate orale, correspondent au sens de la définition du générique à une forme identique.

§ 2. La demande d'AMM générique

Tout médicament, que ce soit un générique ou un princeps, doit bénéficier d'un enregistrement ou d'une autorisation de mise sur le marché avant d'être commercialisé. Le dossier à remettre aux autorités pour évaluer l'efficacité et la sécurité des génériques peut être considéré comme allégé par rapport à ceux des médicaments princeps. L'article R.5121-28 du Code de la Santé Publique nous renseigne sur son contenu. Outre les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, le dossier de demande d'AMM portant sur un médicament générique d'un médicament de référence, autorisé depuis au moins 8 ans dans un état de l'Union Européenne, doit comporter les études de biodisponibilités démontrant la bioéquivalence avec le médicament d'origine (48)(49). Pour démontrer cela, il devra se référer au dossier de l'AMM princeps et obtenir les résultats des essais cliniques et précliniques qui ont été faits. Eu égard à la protection administrative des données de l'AMM princeps, évoqués ci-dessus, il faudra donc attendre 8 ans après la délivrance de ladite AMM (25).

Ainsi, le demandeur n'est pas tenu de divulguer les résultats des études toxicologiques, précliniques et cliniques réalisées sur le générique. Si cependant, le médicament ne répond pas à la définition du générique, ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée, le demandeur devra fournir, dans ce cas, des données précliniques et cliniques concernant son produit (32) (32).

Une fois établi, le Directeur de l'ANSM, en France, ou son homologue européen, Directeur de l'EMA délivrent les autorisations de mise sur le marché qui sont ensuite publiées au Journal Officiel (25). Ils auront également pour rôle d'informer, dans un délai d'un mois, le titulaire de l'AMM de la spécialité de référence de la délivrance d'une AMM pour une spécialité générique. Au terme d'un délai de soixante jours suivant cette information, le Directeur de l'Agence procède à l'inscription de la spécialité générique au répertoire des groupes génériques, inscription automatique depuis le décret n° 2004-394 du 5 mai 2004 (23).

C'est le décret n° 97-221 du 13 mars 1997 qui a créé un répertoire présentant les spécialités classées par groupe générique. Chaque groupe comprenant la spécialité de référence et ses génériques. Le répertoire indique, pour chaque spécialité, sa dénomination au sens de l'article R.5121-1, ainsi que le nom du titulaire de l'AMM et le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant la spécialité (s'il diffère du titulaire), ainsi que, le cas échéant, les excipients à effet notoire qu'elle contient.

A partir de ce moment, un problème se pose : les données à fournir pour obtenir cette AMM allégée sont à fortiori moins nombreuses, coûteuses et complexes que celles pour obtenir une AMM d'origine. Imposer aux génériques de constituer des dossiers aussi complets aurait sérieusement limité leur accès au marché. De surcroît, et c'est la raison majeure, ces essais ne sont pas exempts de risques au plan de la sécurité. Ces raisons font que le fabricant de génériques bénéficie d'une procédure abrégée en ce sens qu'il n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ni les résultats des essais cliniques, la molécule concernée ayant fait ses preuves d'efficacité, de sécurité et de fiabilité. Dans ce contexte, l'accès au marché ne serait alors-t-il pas facilité pour ces génériques ?

Face à ces dossiers allégés, les génériqueurs seront tentés d'arriver sur le marché sans attendre l'expiration des droits de brevet mais dès l'obtention de leur AMM. D'autant plus que l'inscription sur le répertoire des génériques est opérée de manière automatique. Mais attention, AMM ne signifie pas pour autant droit de commercialiser (50). Ainsi, cette mesure ne favoriserait-elle pas les contrefaçons de brevet ? En effet, si cette disposition est utile pour promouvoir le développement des génériques en leur permettant un accès plus rapide au marché, elle favorise aussi les atteintes aux droits de propriété intellectuelle sur les médicaments princeps.

Si le génériqueur décide tout de même de lancer son produit sur le marché et avec l'ampleur croissante du taux de substitution depuis 2020, les pharmaciens privilégieront la dispensation du générique et se trouveront peut-être inconsciemment contrefacteurs. Quand bien même le

laboratoire princeps intenterait une action en contrefaçon en vue de faire cesser la commercialisation du générique, il faudrait, en premier lieu, qu'il s'aperçoive de sa commercialisation et ensuite attende le jugement qui peut prendre plusieurs années avant d'être rendu.

Ces différentes remarques paraissent à première vue favorable au générique.

§ 3. Conséquences de l'arrivée des génériques sur le marché

A° Fixation du prix et intérêt général

Conçus sur la base de molécules présentes sur le marché, les génériques permettent de réaliser des économies sur la R&D, déjà amortis par le princeps. Les frais marketing et publicitaires sont également amoindris, ce qui explique un prix de vente inférieur tout en étant aussi qualitatif que les médicaments d'origine. La concurrence effective des génériques représente une importante source de concurrence par les prix sur les marchés pharmaceutiques et entraîne généralement ceux-ci à la baisse. De manière systématique, à la date d'expiration du brevet correspondant, le prix du médicament générique est fixé depuis 2012 avec une décote de 60 % par rapport au prix fabricant hors taxes (PFHT) de la spécialité princeps. Le médicament de marque subit quant à lui une baisse de prix de 20% à la commercialisation du premier générique (26)(51).

Ainsi, deviennent beaucoup plus accessibles les traitements anciens. Les économies réalisées sont réinjectées pour la prise en charge d'autres patients parfois délaissés, atteints notamment de maladies rares ou orphelines pour lesquelles la R&D peut effrayer les labos. Faisant partie des affections les plus difficiles et onéreuses pour une faible population impactée, les firmes risquent l'insuffisance de rentabilité. D'ailleurs, ces dernières années, des aides ont été mises en place pour attirer la recherche d'orphan drug. Pour pallier ce risque, les prix de ces spécialités sont exorbitants. De ce fait, même si des traitements sont parfois disponibles ils ne seront pas systématiquement accessibles, seulement proposés à quelques patients chez qui la guérison est la plus prometteuse. Les personnes âgées souffrant de comorbidités avec une balance bénéfice risque défavorable pourraient ne pas en bénéficier.

Mais grâce aux économies générées par les génériques, de nouveaux traitements souvent onéreux, à l'instar des traitements contre des pathologies graves comme les cancers, ont été pris en charge par l'assurance maladie et les patients français ont pu en bénéficier de façon précoce. Entre 2010 et 2014, les génériques ont permis d'économiser 7 milliards d'euros (51).

B° Droit de substitution :

Pour accroître ce bénéfice sociétal permis par la vente de génériques encore faudrait-il répandre la substitution. A tort, de nombreux patients doutent de la qualité du générique et demandaient à leur médecin d'inscrire la mention non substituable pour se voir délivrer la spécialité de référence. Le législateur est donc intervenu en rendant cette substitution systématique à l'exception de trois cas de figure.

Le droit de substitution par les pharmaciens est apparu en 1999 selon des règles précises : la mention non substituable ne doit pas avoir été apposée sur l'ordonnance par le médecin, la spécialité de substitution doit appartenir au même groupe générique que la spécialité prescrite initialement et cette substitution ne doit pas entraîner de dépenses supplémentaires pour l'assurance maladie. En cas de possibilité, le pharmacien indique sur l'ordonnance la dénomination du médicament qu'il a substitué face à celui prescrit pour éviter le risque de confusion par le patient et conserver une bonne observance. En outre, l'obligation pour les médecins de prescrire en DCI – c'est-à-dire avec le nom de la substance active contenue dans la spécialité – depuis le 1^{er} janvier 2015 renforce l'acte de substitution (52).

Soucieux de la qualité des génériques, les patients étaient nombreux à demander au prescripteur d'inscrire NS afin d'empêcher le pharmacien d'exercer son droit de substitution. Face à cela, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2019 a modifié les conditions de substitution des médicaments. L'article L.5125-23 du CSP rend obligatoire la justification médicale de la mention non substituable (53). Cette dernière peut être écrite en toute lettre par le médecin dans trois situations rappelées dans l'arrêté du 12 novembre 2019 (9) : dans le cas d'une prescription d'un médicament à marge thérapeutique étroite, d'une prescription pour un enfant de moins de 6 ans si aucun générique ne présente de forme galénique adaptée et que seul le princeps permet l'administration particulière ou enfin pour un patient présentant une contre-indication formelle et démontrée à un excipient à effet notoire présent dans le générique mais absent dans le médicament de référence.

En dehors de ces trois hypothèses, si le patient refuse tout de même la substitution, il devra s'acquitter, auprès de la pharmacie, du prix du médicament délivré. Le tiers payant pour le médicament ne sera pas possible. En l'absence de justification médicale imposant le princeps, le remboursement par l'assurance maladie sera fondé sur le prix du médicament générique le plus cher (54). Le patient préférant le médicament de marque gardera donc à sa charge le différentiel entre le princeps et le générique.

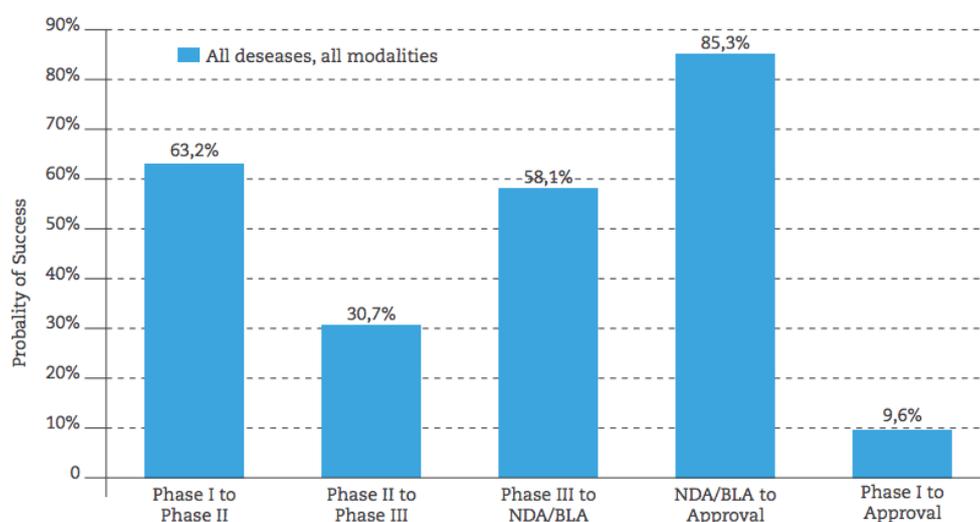
Outre l'attrait croissant pour les médicaments génériques, les laboratoires se tournent vers le repositionnement de molécules existantes comme nous le verrons dans la prochaine section. Les avantages financier et temporel se révèlent être de véritables atouts dans chacun des cas au même titre que la prise de risque mesurée.

Section IV – Repositionnement d’un médicament

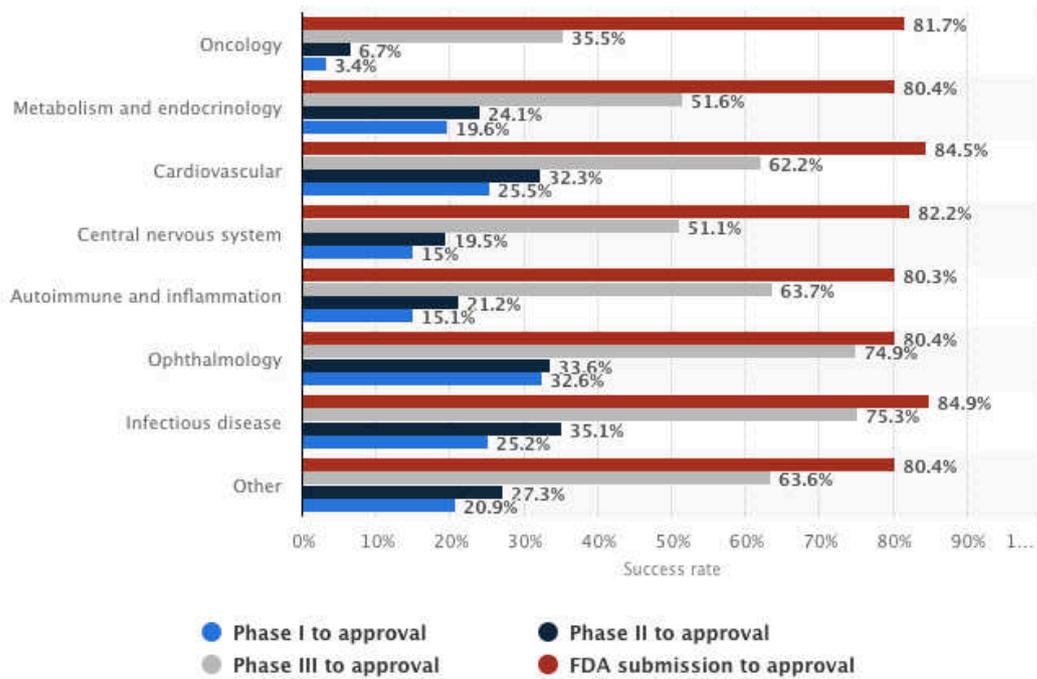
Parallèlement au développement de génériques, l’extension d’indication intéresse à ce jour de plus en plus de laboratoires. Avant de définir précisément le repositionnement de médicament, il convient de comprendre pourquoi certaines start-ups se consacrent exclusivement à ce type d’activité aujourd’hui. Un tel mécanisme offre la possibilité de réutiliser les résultats de la recherche effectuée par la firme innovante, lancer le médicament à des coûts modérés et qui plus est de bénéficier d’une protection par la propriété industrielle, chose impossible avec le générique.

§ 1. Les incitations au repositionnement

Intéressons-nous, afin de mieux comprendre, à 2 graphes. L’un portant sur le pourcentage de molécules toutes pathologies confondues et le second sur les statistiques de succès des composés classifiés en fonction des aires thérapeutiques, pour tous deux réussissant à passer vers une phase supérieure au cours des différentes étapes des essais cliniques.



Taux de réussite des phases d’essais pour les médicaments dans toutes pathologies confondues (55).



Taux de réussite des essais cliniques par aire thérapeutique en 2020 (56).

Ces 2 diagrammes rappellent l'importante difficulté de développer de nouveaux médicaments comme nous l'évoquions dans la première partie. En effet, quelle que soit la pathologie, le taux de succès du passage des molécules testées en phase I à la phase II est presque doublement supérieur à celui de la phase II vers la phase III qui n'est que de 30%. Une fois franchi ce palier plus complexe, dans presque 60% des cas, les essais de phase III aboutiront à un dépôt de demande d'AMM. Néanmoins, il en résulte qu'en moyenne, seulement 9,6% des molécules testées en phase 1 seront approuvées par les autorités de régulation pour être commercialisées. Chiffre encore plus faible en oncologie, secteur où la réussite de la R&D d'une molécule n'est que de 3,4%. C'est donc dans ce domaine que la recherche est la plus à risque, pourtant le nombre de patients en croissance chaque année justifie la volonté des laboratoires d'être présents dans cette aire thérapeutique. Ils rechercheront donc une compensation via un brevet et tenteront des stratégies pour prolonger leur monopole, d'autant que les prix de ces thérapies s'envolent. Ces traitements font donc l'objet de nombreux contentieux de brevet.

Face aux problématiques de découverte de nouvelles substances actives et par souci d'économie de temps et d'argent, les industries se penchent sur des médicaments déjà présents sur le marché ou qui ont fait l'objet d'essais cliniques parfois non concluants par manque d'efficacité dans l'indication initialement souhaitée : ils font ce que l'on appelle du repositionnement. Du côté de la propriété industrielle, ce mécanisme se traduit par l'arrivée massive de brevets de seconde application thérapeutique.

§ 2. Qu'entend-on par repositionnement de médicament ?

Cela fait de nombreuses années que les scientifiques ont remarqué que, bien souvent, une molécule n'a pas qu'une seule cible, ce qui explique d'ailleurs les effets secondaires. Une molécule indiquée dans une pathologie peut donc tout à fait être efficace pour traiter d'autres symptômes. En ce sens, un médicament présent sur le marché peut être repositionné dans le traitement d'une seconde maladie, ce qui présente de nombreux avantages (57).

Tout d'abord, une partie de la R&D a déjà été effectuée pour mettre au point le traitement dans la première indication. Les études précliniques de toxicité et d'évaluation de la tolérance chez l'homme ont déjà été menées, la biodisponibilité prouvée et les profils de sécurité connus, permettant de réduire les coûts engendrés par les essais et les délais du processus de R&D. Seule une démonstration de l'activité dans la nouvelle indication demeure indispensable. De plus, la molécule étant généralement déjà commercialisée, les études en population générale, post-market, ont permis d'en apprendre plus sur la tolérance du médicament dans une population hétérogène. Les scientifiques bénéficient donc d'une connaissance beaucoup plus large sur le profil de sécurité du produit, le taux d'échec sera donc considérablement limité (58).

Outre ce mécanisme de réutilisation d'une molécule déjà approuvée dans la prise en charge d'une autre maladie, le repositionnement peut consister à trouver une nouvelle indication pour un médicament dont le développement avait été interrompu faute d'efficacité. Dans ce cas, l'innocuité démontrée, on espère fortement qu'il puisse connaître plus de succès dans la nouvelle indication.

Le concept de repositionnement d'un médicament exclut néanmoins les substances qui n'ont pas encore fait l'objet d'une étude clinique ainsi que toute modification structurelle d'un médicament (57).

Comme tout projet, un effort de repositionnement nécessite un investissement initial, et il est notoirement difficile de persuader la direction d'investir dans des actifs qui n'ont pas eu de chance au départ (59).

§ 3. L'extension d'indication : dossier d'AMM pour une nouvelle indication

L'étude d'une extension d'indication permet d'ajouter une nouvelle indication à la molécule. L'objectif est de rentabiliser les coûts de R&D et d'améliorer la gestion de vie de la molécule.

En 2005, la notion d'AMM globale est apparue à l'article R.5121-41-1 du CSP (60) (61). Il en ressort que toute modification ou extension du dossier d'AMM initial, dont la découverte d'une nouvelle indication thérapeutique, une nouvelle forme galénique, ou encore un nouveau dosage d'un principe actif, doit être inclus dans le dossier de l'AMM initiale du médicament. Par ailleurs, ces modifications et extensions doivent faire l'objet d'une nouvelle demande d'AMM, et la nouvelle AMM telle que modifiée, doit être considérée avec l'AMM initiale, comme faisant partie d'une AMM globale.

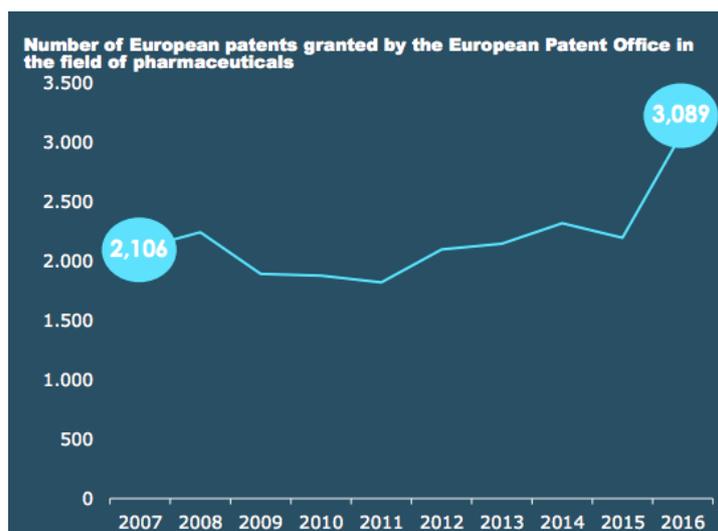
Lors de ces nouvelles demandes d'AMM, les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les résultats des essais précliniques et cliniques, relatifs aux changements ou ajouts apportés au produit précédemment autorisé seront transmis aux autorités pour faire l'objet d'une évaluation.

Pour rappel, ces extensions successives ne permettent pas au médicament de bénéficier à nouveau d'une protection des données de huit ans, par rapport à l'AMM initiale.

Section V – Quelques données actuelles sur les secteurs innovants et la recherche pharmaceutique

§ 1. La croissance des brevets accordés dans le domaine pharmaceutique

Selon l'EPO, il y a eu 568 demandes de brevet européen en 2020 d'origine française dans le secteur pharmaceutique contre 3229 aux US et 3443 à travers toute l'Europe (62) ; avec Hoffman-La Roche en tête du classement des plus innovateurs (63)(64). Les produits pharmaceutiques et les biotechnologies ont connu une croissance significative des demandes de brevet de 10,2 % et 6,2 % respectivement en 2020. Ce constat de progression du dépôt de demandes de brevet devant l'OEB se ressent depuis 2007. Cela en fait l'un des secteurs les plus créateurs, témoignant de l'importance des brevets (65). Les industries pharmaceutiques et biotechnologiques font en effet partie du top 10 pour les dépôts de brevet. Le secteur pharmaceutique obtient la sixième position et se hisse sur la première marche du podium, selon l'OEB, la technologie médicale (MedTech) (66).



Nombre de brevets européens accordés par l'EPO dans le domaine pharmaceutique entre 2007 et 2016 (67).

Pourquoi tant de brevets sont-ils déposés dans le domaine de la santé ?

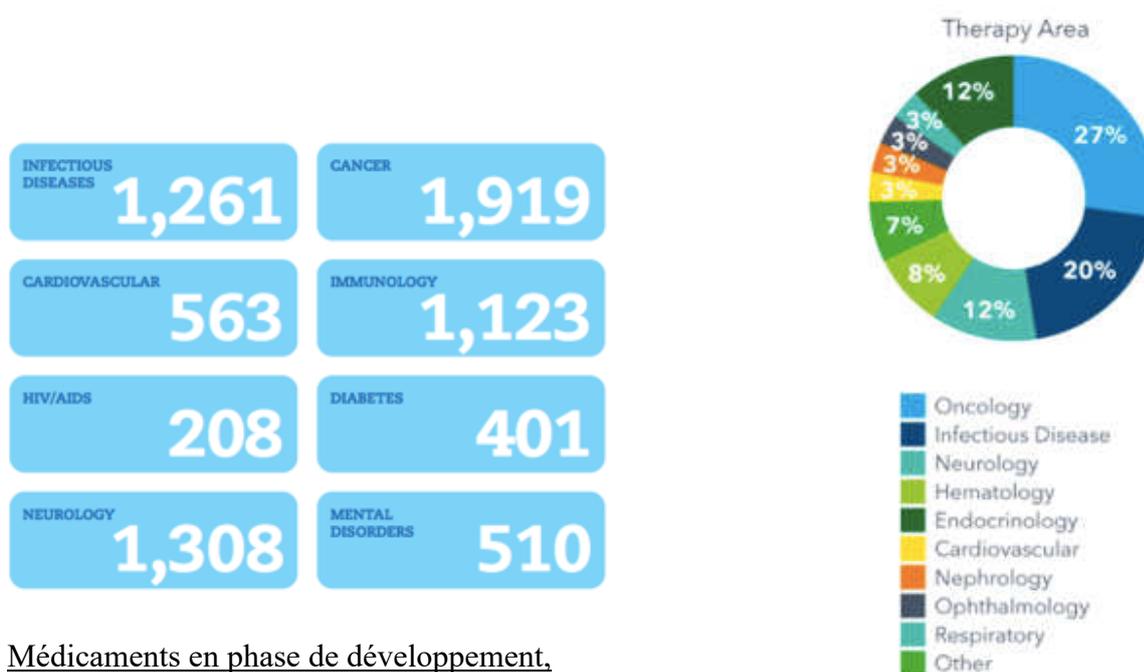
Une population vieillissante avec un allongement de la durée de vie et un niveau de vie plus élevé sont sans aucun doute des facteurs incitants ; les plus de 65 ans représentent environ 20% de la population d'Europe occidentale.

Les brevets jouent donc un rôle dans l'amélioration des soins de santé. Ils représentent un retour sur investissement pour les entreprises en santé en échange de quoi elles divulguent leurs inventions dans ce fascicule de brevet pour obtenir au maximum 20 ans de protection. Le

titulaire du brevet publie les résultats de la recherche scientifique qui ont conduit à l'innovation. La description de l'invention permet à d'autres entreprises de connaître et améliorer la technologie qui bénéficiera in fine aux patients. La publication de l'invention assure donc la continuité du progrès scientifique, chaque invention s'appuyant sur les précédentes. Chaque nouvelle invention est de facto immédiatement mise à disposition de la communauté internationale de la recherche.

§ 2. Les principales aires thérapeutiques objets des brevets et leur fondement

Comme le témoigne le tableau de gauche, l'oncologie fait partie du premier poste de recherche pour les laboratoires pharmaceutiques, suivie de près par la neurologie, puis les maladies infectieuses et l'immunologie. D'importants fonds y seront donc alloués. Même si ces données proviennent du continent américain, une corrélation avec les chiffres observés en Europe peut parfaitement être faite.



Médicaments en phase de développement, vision du continent américain (68).

Aires thérapeutiques des nouvelles substances actives⁴ en 2018 (69).

⁴ D'après ce graphique une nouvelle substance active correspond à une nouvelle entité moléculaire ou biologique ou une combinaison dont au moins un élément est nouveau.

En parfaite adéquation avec le tableau de gauche, selon le diagramme circulaire, l'oncologie puis les maladies infectieuses et la neurologie arrivant exæquo avec l'hématologie sont les domaines dans lesquels le plus de nouvelles substances actives ont été lancées. Cela est tout à fait logique avec la recherche et les molécules en phase d'essais.

Après avoir eu une notion des majeures aires thérapeutiques intéressant actuellement les laboratoires pour le développement de leurs nouvelles molécules. Voyons si cela se confirme dans les dépenses engagées par ceux-ci et dans les ventes réalisées.

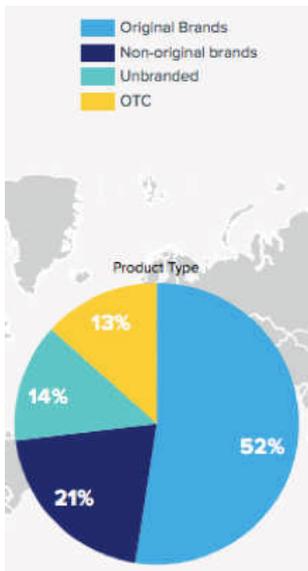


Ventes par aire thérapeutique en 2020 (70).

Le marché mondial est fortement concentré dans quelques catégories thérapeutiques, à savoir : l'oncologie, l'endocrinologie et l'immunologie.

Les affirmations des graphes ci-dessus sont en parfaite adéquation avec les ventes mondiales réalisées en 2020 au sommet desquelles l'oncologie domine. Tout à fait logique donc que les compagnies cherchent à investir dans ce domaine qui a rapporté 159 milliards de dollars dans le monde avec une croissance de 12% par rapport à l'année précédente.

L'immunologie représente également un vaste marché en termes de profit avec notamment les anticorps monoclonaux utiles en oncothérapie et dans beaucoup de maladies chroniques ; ces injections font partie des traitements les plus chers. La concentration de la recherche et les essais cliniques importants dans ces trois domaines principaux s'expliquent parfaitement par le rendement suscité.



Répartition des dépenses par médicament dans le monde, selon le type de produit en 2020 (71).

Enfin, en accord avec les motifs avancés précédemment, ce diagramme circulaire montre bien que les médicaments princeps utilisent plus de la moitié des financements accordés aux produits de santé. Leur coût est 2,5 fois plus élevé que les génériques. Il est donc logique d'offrir à ces entreprises une protection pour les efforts consentis.

Parallèlement, la prise en charge des médicaments de marque sera supérieure à celle des génériques par les institutions publiques.

Pour conclure, les classes thérapeutiques les plus représentées lors de cette étude, dans lesquelles les laboratoires innovants investissent de grosses sommes en raison de leur rentabilité et du fort potentiel de marché qu'elles concentrent feront l'objet des principaux contentieux de brevet. Ces contentieux pourront aussi bien être à l'initiative des laboratoires innovants, lors d'un procès en contrefaçon, au cours duquel le princeps soutiendrait qu'un génériqueur, de bonne ou mauvaise foi, viole ses droits non encore expirés en raison d'un produit entrant dans le champ de protection de son brevet. Il se pourrait également qu'avant toute commercialisation, le fabricant de génériques doute quant à la validité d'un brevet et demande au juge de statuer sur ce dernier afin de pouvoir pénétrer le marché en toute tranquillité. C'est ce dont nous allons parler dans la seconde partie.

Partie II – L’obtention du brevet et ses atteintes

Le système des brevets est né du souci de garantir à la fois la diffusion des connaissances au sein de la société, la rétribution de l’inventeur et l’équilibre de la concurrence. Le médicament est éligible à la brevetabilité comme nous avons pu le démontrer précédemment, néanmoins, l’invention doit remplir des critères pour être brevetée. Alors quels sont-ils ? C’est ce que nous aborderons premièrement (section 1). Nous verrons ensuite les atteintes qui peuvent être portées à ce brevet avec notamment la définition de la contrefaçon juridique, telle qu’elle ressort du CPI. Mais avant cela, il sera intéressant de regarder la définition donnée par l’organisation mondiale de la santé. Puisque comme nous le savons, la falsification de médicaments est devenue un phénomène d’ampleur planétaire, propagé par internet (section 2). Puis nous nous intéresserons aux enjeux auxquels doivent faire face les firmes innovantes lors de la chute de leur brevet (section 3). Nous terminerons enfin avec l’analyse de quelques chiffres portant sur les contentieux de brevet et l’issue de ces derniers (section 4).

Section I – Conditions de brevetabilité :

L’objet de la protection par le droit des brevets consiste en une invention. L’article L. 611-10 du CPI définit comme brevetables : « les inventions nouvelles impliquant une activité inventive et susceptibles d’application industrielle » (72). Faute de définition dans les législations des pays européens, plusieurs définitions ont été proposées par la doctrine et la jurisprudence. La jurisprudence de l’OEB insiste sur le caractère technique de l’invention comme suit : « Toute invention doit avoir un caractère technique : elle doit apporter une solution technique à un problème technique, être applicable sur le plan industriel et pouvoir être reproduite sans effort excessif » (73). Le brevet confère donc à son titulaire un ensemble de droits d’exclusivité sur une invention, décrits dans les revendications. Cet ensemble de droits donne au titulaire du brevet un avantage concurrentiel. Titre aux caractères temporaire et territorial, il s’éteindra au terme de la vingtième année à compter du jour du dépôt de la demande, après quoi l’invention qu’il protège tombera dans le domaine public. Les brevets peuvent faire l’objet de contrats de licence ou être par exemple cédés pour aider à créer ou financer une entreprise.

§ 1. Nouveauté

L’exigence de nouveauté est apparue dès la loi de 1968 : « une invention portant sur un médicament ne peut être valablement brevetée que si elle a pour objet un produit, une substance

ou composition présentée pour la première fois comme constituant un médicament au sens de l'article L. 511 du Code de la santé publique » (article 10) (43).

L'article L. 611-11 du CPI pose le principe selon lequel une invention, pour être brevetable, doit être nouvelle. Il poursuit en disant que ladite invention ne doit pas être comprise dans l'état de la technique pour être nouvelle. Il précise que l'état de la technique est constitué par tout ce qui a été rendu accessible au public avant la date de dépôt de la demande de brevet par une description écrite ou orale, un usage ou tout autre moyen. Nous retrouvons ces dispositions à l'article 54 de la CBE.

En d'autres termes, elle ne doit pas avoir été rendue accessible au public où que ce soit dans le monde ni par quelque moyen que ce soit.

En principe, l'antériorité destructrice de nouveauté se doit d'être suffisante, certaine, de toutes pièces et publique. Un élément isolé de l'état de la technique n'est pas suffisant pour détruire la nouveauté.

§ 2. Activité inventive

L'activité inventive est une condition de brevetabilité distincte de celle de la nouveauté et doit être appréciée séparément de celle-ci. L'article L. 611-14 du CPI dispose « qu'une invention est considérée comme impliquant une activité inventive si, pour un homme du métier, elle ne découle pas d'une manière évidente de l'état de la technique ». Cette exigence d'activité inventive est reprise à l'article 56 de la CBE.

Il s'agit de l'une des principales causes d'annulation d'un brevet, le défaut d'activité inventive est en effet souvent soulevé au cours d'un procès en nullité de brevet. La figure centrale est l'homme du métier, personnage fictif neutre, possédant les aptitudes ordinaires nécessaires à la réalisation de son métier et connaissances normales (théoriques et pratiques) de la technique considérée, aux fins de déterminer l'évidence ou non de l'invention en cause. L'activité inventive correspond donc à l'effort créateur apprécié par l'homme du métier *in abstracto*.

§ 3. Application industrielle

L'article L. 611-15 stipule « qu'une invention est susceptible d'application industrielle si son objet peut être fabriqué ou utilisé dans tout genre d'industrie, y compris l'agriculture ». Il n'est pas nécessaire que l'invention soit exploitée, dès lors qu'elle est exploitable. C'est par exemple l'hypothèse de la découverte d'une molécule sans que ses applications n'aient encore été clairement identifiées : il faudra que l'inventeur puisse prouver une utilité spécifique. Il ne

doit pas démontrer que l'invention est utile, fonctionnelle ni même qu'elle ait un quelconque intérêt mais simplement montrer qu'à priori, elle pourrait être développée de manière industrielle. Cette condition se trouve en pratique facilement remplie.

§ 4. Suffisance de la description

L'exigence de suffisance de description est mentionnée à l'article L.612-5 du CPI comme suit : « l'invention doit être exposée dans la demande de brevet de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme de métier puisse l'exécuter » (73). Il ne s'agit pas d'un critère de brevetabilité à proprement parler mais il n'en demeure pas moins important, étant discuté quasi systématiquement lors des contentieux. Il n'est pas exigé que la description permette à l'homme de l'art de réaliser parfaitement et à tous les coups l'invention. Il y aura toujours des améliorations à apporter. En outre, l'homme du métier peut être amené à produire des efforts voire à devoir s'y reprendre à plusieurs reprises pour obtenir le résultat revendiqué sans que l'insuffisance de description ne soit établie. Il faut toutefois que cela reste raisonnable et l'homme de l'art ne doit pas avoir à déployer d'activité inventive pour réaliser l'invention, faute de quoi la description sera reconnue insuffisante. Les Directives F-II 4.1 de l'OEB guident son appréciation.

La protection conférée par le droit des brevets n'est octroyée que moyennant le respect des formalités de dépôt et de délivrance du brevet. Le droit au brevet appartient au premier déposant. Sa durée de vingt ans débute à compter du jour du dépôt de la demande de brevet. Après avoir replacé les critères indispensables à l'obtention du brevet nous allons désormais définir la contrefaçon du brevet à la fois sous l'angle de la santé publique et sous l'angle juridique.

Section II – Les atteintes au brevet : définition de la contrefaçon

§ 1. Point de vue de la santé publique

La contrefaçon des médicaments comme l'explique l'OMS « est un sérieux problème de santé publique qui met en danger des vies humaines et affaiblit la crédibilité des systèmes de santé. Les produits médicaux contrefaits compromettent les progrès accomplis en santé publique et outre les effets nocifs directs pour les patients et les échecs thérapeutiques, ils ébranlent la confiance du public dans l'ensemble du système de santé » (75). La contrefaçon de médicaments n'est pas un problème de propriété intellectuelle, c'est un problème de Santé Publique d'abord. Les problèmes de propriété intellectuelle peuvent exister mais ils sont secondaires⁵.

Un faux médicament ne respecte pas les normes de sécurité, d'efficacité et de qualité auxquelles doit normalement répondre un médicament. La définition d'un médicament contrefait varie beaucoup d'un pays à un autre. Celle de l'OMS, établie en 1992 lors de la première réunion internationale sur les médicaments contrefaits, reste donc la plus adaptée à la situation actuelle et sert de référence : « Un médicament contrefait est un médicament qui est délibérément et frauduleusement muni d'une étiquette n'indiquant pas son identité et/ou sa source véritable. Il peut s'agir d'un produit de marque ou d'un générique. Les produits contrefaits peuvent contenir les bons ingrédients ou en contenir de mauvais, ne pas contenir de principe actif, contenir un principe actif en quantité insuffisante ou avoir un conditionnement qui a été falsifié » (76).

Toutes les classes thérapeutiques sont touchées, allant des produits d'oncologie au simple analgésique couramment utilisé. Ces faux médicaments qui ne respectent pas les exigences de qualité circulent sur le territoire français, de l'Union européenne et à l'échelle mondiale. La contrefaçon ou falsification qui au départ se concentrait dans certaines régions du globe s'amplifie désormais géographiquement.

Il est important de ne pas assimiler les violations de brevets ou les litiges les concernant, à la contrefaçon/falsification de produits médicaux. Néanmoins, en matière de lutte contre le trafic de faux médicaments, les droits liés à la propriété intellectuelle peuvent être envisagés comme des moyens juridiques disponibles et efficaces parmi d'autres pour sauver des vies.

⁵ Amor Toumi, conseiller auprès de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous attacherons particulièrement à la définition juridique de la contrefaçon comprenant la violation d'un droit de propriété intellectuelle mais il me semblait important de rappeler la définition donnée par l'OMS.

§ 2. Point de vue juridique

Volontairement, nous n'évoquerons ici, en tant que droit de propriété intellectuelle, que le brevet et écarterons donc la marque ou le dessin et modèle qui peuvent faire l'objet de litiges également.

A° Contrefaçon de brevet

La contrefaçon est l'activité illicite d'un tiers qui porte atteinte aux droits du breveté en faisant, sans autorisation, ce que le breveté était l'unique à pouvoir faire en vertu de la loi. Pour que la contrefaçon soit vraisemblable, trois critères doivent être réunis. Il faut en effet cumulativement que : l'objet argué de contrefaçon entre dans le champ du brevet ; le contrefacteur ait commis un acte que la loi réserve au breveté et cet acte ait été commis sur le territoire où le brevet est en vigueur.

Les actes de contrefaçon sont définis à l'article L. 613-3 du CPI comme suit :

« Sont interdites, à défaut de consentement du propriétaire du brevet :

a) La fabrication, l'offre, la mise dans le commerce, l'utilisation, l'importation, l'exportation, le transbordement, ou la détention aux fins précitées du produit objet du brevet ;

b) L'utilisation d'un procédé objet du brevet ou, lorsque le tiers sait ou lorsque les circonstances rendent évident que l'utilisation du procédé est interdite sans le consentement du propriétaire du brevet, l'offre de son utilisation sur le territoire français ;

c) L'offre, la mise dans le commerce, l'utilisation, l'importation, l'exportation, le transbordement ou la détention aux fins précitées du produit obtenu directement par le procédé objet du brevet. »

Toute atteinte aux droits définis par le CPI est une contrefaçon engageant la responsabilité civile de son auteur comme l'édicte l'article L.615-1 du CPI. Certains actes demeurent toutefois possibles et ne sont pas constitutifs de contrefaçon, notamment les actes accomplis dans un cadre privé et à des fins non commerciales, ou encore ceux à visée expérimentale. Les différentes exceptions sont mentionnées à l'article L. 613-5 du CPI.

Pour apprécier la contrefaçon, il est utile de comparer l'invention protégée avec l'objet argué de contrefaçon (77). En principe, celle-ci s'apprécie par rapport aux ressemblances d'ensemble et non aux différences (78). Ce sont les revendications qui délimitent la portée de la protection juridique (79). Une reproduction identique n'est pas exigée, il suffit que l'ensemble des caractéristiques revendiquées dans une revendication se retrouve dans le procédé ou le produit du tiers ; les différences secondaires ou superficielles n'étant pas de nature à exclure la contrefaçon (80). Il est possible d'aller encore plus loin en vertu de la théorie des équivalents que nous détaillerons dans une section suivante et pour laquelle l'étendue de la protection offerte par le brevet est élargie aux objets comportant certaines différences avec l'objet breveté mais qui en constituent l'équivalent technique. Il est ainsi possible de caractériser de plusieurs façons la contrefaçon de brevet, notamment par reproduction ou par équivalence.

B° De l'exception d'usage expérimental vers les études et essais requis en vue de l'obtention d'une AMM

Nous allons nous intéresser ici spécifiquement aux actes relevant du domaine pharmaceutique. Comme précité, les demandes d'AMM ont pour but de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité clinique du médicament par le biais d'études. Lorsqu'elles portent sur un médicament générique, il faut alors comparer ce générique avec sa référence, déjà sur le marché. La protection administrative des données impose un délai de 8 ans après l'obtention de l'AMM de référence pour déposer un dossier de demande d'AMM générique. Qu'en est-il si un brevet porte sur ladite molécule ? La protection dont bénéficie le titulaire permet-elle au génériqueur de déposer une demande d'AMM sans qu'il ne soit tenu responsable de contrefaçon ?

Force est de constater que la quasi-totalité des molécules est protégée par un brevet. Le fabricant du générique risque par conséquent d'être coupable de contrefaçon, même s'il avait l'intention d'attendre l'expiration de ce brevet pour commercialiser son générique (81). Nous avons alors soulevé la question de la portée du brevet avec notamment la possibilité d'entreprendre des études portant sur la molécule brevetée. En effet, la demande d'AMM générique exige un comparatif entre les données du princeps et du générique, cela est-il possible malgré la protection par un brevet, non expiré, du produit de référence ?

Selon l'article L. 613-5 du CPI, les actes accomplis à titre expérimental qui portent sur l'objet de l'invention brevetée ne sont pas considérés comme une violation des droits de brevet. Cette exception pose question s'agissant des essais cliniques effectués par un producteur d'un produit

générique avant l'expiration des droits de propriété industrielle. S'agit-il d'actes de contrefaçon ou d'actes accomplis à titre expérimental ?

De telles études n'ont, en général, pas pour objet d'acquérir des connaissances nouvelles sur l'objet de l'invention. D'ailleurs le CSP, en son article L.5121-10 autorise parfaitement la délivrance d'une AMM avant l'expiration des droits qui s'attachent à la spécialité de référence (82). Il accorde même à ce générique, l'inscription au répertoire des groupes génériques au terme d'un délai de 60 jours après que l'ANSM ait informé le titulaire des droits de la délivrance de l'AMM. Il en ressort que l'accomplissement des formalités administratives préalables par le génériqueur ne suffit pas à caractériser une atteinte imminente. Au contraire, des actes positifs démontrant la volonté de commercialisation avant l'expiration des droits doivent être rapportés.

Pour effacer les doutes, l'article du CPI a donc été complété en 2007. L'exception concerne à la fois les essais qui visent à mettre sur le marché une substance équivalente à celle revendiquée et les essais visant à la recherche de nouvelles applications thérapeutiques de la molécule.

Ainsi, selon ledit article L.613-5, les droits conférés par le brevet ne s'étendent pas (83) :

b) Aux actes accomplis à titre expérimental qui portent sur l'objet de l'invention brevetée ;

c) « A la préparation de médicaments faite extemporanément et par unité dans les officines de pharmacie, sur ordonnance médicale, ni aux actes concernant les médicaments ainsi préparés ; »

d) (L. n° 2007-248 du 26 févr. 2007, art.10) « Aux études et essais requis en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament, ainsi qu'aux actes nécessaires à leur réalisation et à l'obtention de l'autorisation ; »

Toutes les préparations magistrales⁶ ou officinales⁷ peuvent selon la loi être réalisées librement par tous pharmaciens. En cas par exemple d'une rupture de stock d'un médicament disposant d'une AMM, le pharmacien serait autorisé à le préparer dans son officine de façon extemporanée conformément à la prescription du médecin pour soigner un patient donné, sans qu'il ne soit contrefacteur. En effet, le médicament est un produit particulier comme nous l'avons déjà exprimé ci-dessus, et dans ce cadre, l'intérêt du patient prime. Cette exception ne

⁶ Une préparation magistrale est définie par l'article L.5121-1 1° du CSP comme tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché (84).

⁷ Une préparation officinale est définie par l'article L.5121-1 3° du CSP comme tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (84).

permet en aucune manière au pharmacien de fabriquer des médicaments, même à petite échelle, pour approvisionner son officine (79), qui serait dans ce cas de nature contrefaisante.

Le breveté ne peut pas interdire à autrui de se servir de son invention pour faire de la recherche scientifique qui vise à acquérir des connaissances nouvelles, c'est l'exception d'usage expérimental. La jurisprudence française, jusqu'en 2001, n'entendait par exception d'usage expérimental que les actes visant à expérimenter de nouveaux procédés ou de nouvelles applications. Les essais de bioéquivalence menés pour démontrer qu'un générique a les mêmes propriétés que le médicament breveté n'étaient donc pas admis. Ainsi le monopole du breveté était plus large et on lui garantissait une exclusivité commerciale, rendant impossible le développement d'un générique (85)(79)(86).

Dans une affaire américaine, opposant les laboratoires Roche à Bolar Pharmaceutical (87) devant la Cour d'appel Fédérale en 1984, celle-ci a refusé d'appliquer l'exception d'usage expérimental pour des essais de bioéquivalence réalisés sur un générique d'un médicament protégé par un brevet. Selon elle, les essais étaient réalisés dans un but commercial et non scientifique ; elle donne raison au laboratoire Roche.

Quelques mois plus tard, le législateur américain légalise l'exception Bolar (65). Les essais en vue de l'obtention de l'AMM d'un générique sont autorisés au travers de la loi Hatch-Waxman Act pour faciliter l'introduction rapide sur le marché des génériques (79)(88).

Les nuances jurisprudentielles justifiaient l'intervention du législateur. Le législateur français a également envisagé d'introduire une telle exception dans son droit national. C'était l'objet de la rédaction d'origine de l'article 31 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour l'année 2000. Cependant, le texte voté en décembre 1999 fut jugé non conforme à la Constitution par le Conseil constitutionnel (89)(90).

En 2001, le tribunal de grande instance de Paris a jugé, à plusieurs reprises, que des essais réalisés dans le cadre d'une demande d'AMM ne constituaient pas un acte de contrefaçon (91) (92).

Depuis la nouvelle Directive européenne 2004/27/CE de mars 2004, la clause Bolar permet aux génériqueurs de commencer à réaliser les essais nécessaires à une demande d'AMM pendant la durée de vie du brevet de l'innovateur (43). Elle instaure comme suit l'exception en son article 10§6 : « La réalisation des études et des essais nécessaires en vue de l'application des paragraphes 1, 2, 3 et 4 et les exigences pratiques qui en résultent ne sont pas considérées comme contraires aux droits relatifs aux brevets et aux certificats complémentaires de

protection pour les médicaments » (32). Elle vient ajouter que le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament générique pourra effectuer les essais nécessaires au dépôt du dossier avant la fin de la période d'exclusivité sans pour autant enfreindre la réglementation relative à la protection de la propriété industrielle et commerciale. Cette disposition a pour but d'éviter qu'une grande partie des essais requis ne soit effectuée hors de l'Union et se trouve dans l'intérêt de la santé publique, sans pour autant influencer la date d'arrivée des génériques sur le marché.

Par la suite, l'article 10 de la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine des médicaments a modifié l'article L. 613-5 du CPI en y insérant l'exception Bolar. Elle permet de mettre sur le marché le produit concurrent dès la chute du brevet.

Aussi, la jurisprudence a considéré que la préparation de la commercialisation des spécialités génériques n'est pas interdite et que la production de supports informatiques et publicitaires doit être considérée comme la simple préparation de la commercialisation (79). Le brevet ne constitue donc évidemment pas un frein à la recherche et au développement : il ne s'oppose qu'au passage à l'acte commercial.

Toutefois, la déchéance anticipée du titre intéresse les concurrents mais sera lourde de conséquences pour son titulaire, c'est ce que nous allons à présent évoquer.

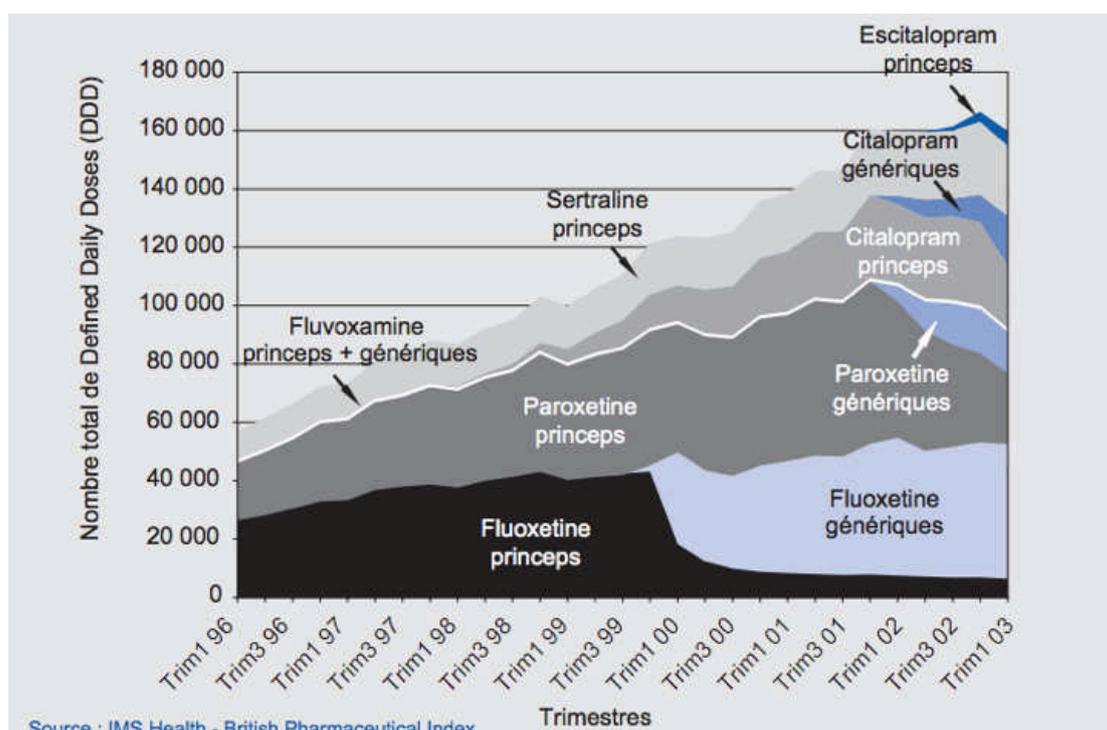
Section III – Conséquences et enjeux de la chute du brevet pour les laboratoires innovants

Avec une grande évolution du marché, renforcée depuis les modifications législatives de 2000 par l'extension du droit de substitution, des coûts de production et de recherche amoindris et des conditions d'obtention d'AMM simplifiées, il semble plus avantageux pour un industriel de se tourner vers le générique.

En outre, les mesures favorables à l'arrivée anticipée des génériques sur le marché sont à la fois conformes à l'objectif général de santé publique et à celui plus économique de régulation des dépenses pharmaceutiques (93).

Ces dispositions renforcent donc la volonté de faciliter l'accès au marché des génériques et pour certaines même les favorisent. Dans ce contexte, les risques de contrefaçon de brevet sont particulièrement présents.

Pour illustrer ces propos, le graphique ci-dessous illustre les conséquences de l'arrivée d'un générique pour le laboratoire princeps. L'étude s'intéressait aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine mais un constat identique peut être établi pour tout type de traitement. En outre, cette étude a été réalisée entre 1996 et 2003 ; depuis, le taux de substitution n'a fait qu'augmenter au fil des années et les pertes pour les laboratoires princeps se sont encore alourdies, d'où des tentatives de prolonger leur DPI.



Chute des ventes de princeps à l'arrivée des génériques sur le marché, vision des ISRS au Royaume-Uni entre 1996 et 2003 (94).

Malgré la diversité des actions entreprises par les firmes pharmaceutiques, actions en justice, dépôts incrémentiels de brevets, extensions de gamme et d'indication, mise sur le marché de leurs propres génériques, passage en automédication, développement de molécules dérivées, etc... la chute des ventes du princeps paraît inexorable dans les mois suivant l'arrivée des génériques sur le marché. La perte d'un brevet portant sur un blockbuster peut même engendrer la faillite de l'industrie à cause d'une perte de chiffre d'affaires démentielle.

Dans une enquête sectorielle menée par la Commission européenne, la moitié des princeps affronte l'entrée des génériques au cours de la première année suivant la perte d'exclusivité avec une durée moyenne de 7 mois voire même 4 mois pour les médicaments les plus lucratifs (95).

Par ailleurs, les génériques avec leur prix attractif et la nouvelle législation en leur faveur vont récupérer une grande majorité du marché du princeps qu'ils copient. La régulation entre les producteurs de spécialités princeps et ceux de génériques constitue un enjeu économique et financier majeur. Ces tensions irriguent très largement l'application du droit de la propriété industrielle au domaine sanitaire et sont à l'origine des principales affaires jugées devant les tribunaux.

Section IV – Chiffres relatifs aux contentieux de brevet et leur issue

On estime à environ 150 les affaires portées devant les tribunaux de première instance chaque année en France. La France est le quatrième pays derrière les États-Unis, la Chine et l'Allemagne à connaître le plus de contentieux en matière de brevet. Les industries de la santé constituent une part importante de ce contentieux (96).

En 10 ans à compter de 2009, les juridictions françaises ont rendu, toutes confondues (action en nullité de brevet ou CCP et en contrefaçon), 110 décisions portant sur les brevets pharmaceutiques. Sur cet ensemble de 110 contentieux, 72% ont été rendues en première instance, 22% devant la Cour d'appel et 6% en cassation (97).

Dans 69 cas, le breveté avait intenté une action en contrefaçon contre un fabricant de médicaments génériques, qui à son tour invoquait une demande reconventionnelle en nullité de brevet pour sa défense. Les génériqueurs qui n'ont rien investi dans la recherche, profitent de la chute du brevet pour occuper le marché sans frais. Ils sont donc la première cible des firmes innovantes. Dans ce cadre, il a été identifié que dans presque la majorité des cas de contentieux en contrefaçon, soit 47%, le juge de première instance avait invalidé de manière partielle ou totale le brevet à l'origine du procès, ne retenant que rarement la contrefaçon. Ce qui démontre bien la fragilité d'un brevet et l'importance de sa rédaction ainsi que l'intérêt pour les génériqueurs de tenter une commercialisation anticipée de leur produit, après un examen du brevet litigieux. C'est alors le rôle de l'avocat que de conseiller son client sur un potentiel lancement.

Il a été identifié que dans un peu plus d'un tiers des cas, 38%, les génériqueurs initiaient un contentieux en nullité de brevet dans l'espoir de voir annuler ledit brevet et pouvoir librement commercialiser leur produit, sans risque, tout en accélérant leur arrivée sur le marché. Dans ce présent cadre, les juges prononcent quasi systématiquement la nullité du brevet. Quelle qu'en soit l'issue, la multiplication de procédures juridiques parvient à retarder l'entrée du générique.

Enfin, lorsque l'affaire est portée devant les Cours d'appel, 71% des arrêts rendus confirment le jugement de première instance. Dans l'ensemble il convient donc de réfléchir pour le breveté avant d'agir. D'autant qu'il peut être demandé par la partie adverse victorieuse de publier la décision de justice, véritable sanction qui peut gravement nuire à l'image de l'entreprise innovante. Le brevet nul, sans fondement, sera perçu comme un moyen de bloquer l'accès à ces médicaments au coût raisonnable, dans le but de préserver ses profits.

En cas de perte du procès, les titulaires réfléchissent donc à des règlements amiables de résolution de litiges pour s'accorder avec le génériqueur et conserver leur monopole. Ces accords débouchent généralement sur une compensation de la part de la société innovatrice, incitant les fabricants de génériques à renoncer à leur entrée sur le marché et à la contestation du brevet.

Face à l'ensemble de ces données discutées tout au long des parties précédentes, nous comprenons la tentation des génériqueurs d'arriver toujours plus tôt sur le marché. Pour empêcher cela, les laboratoires princeps font preuve d'ingéniosité afin de conserver l'exclusivité commerciale voire même d'en abuser et c'est ce que nous allons développer dans la dernière partie.

Partie III – Les principales barrières à l’entrée des génériques sur le marché

Confrontés à la rentabilité décroissante de la R&D et face aux pressions concurrentielles et réglementaires accrues, les laboratoires, qui se singularisent par des noms de marque choisis discrétionnairement, cherchent à optimiser l’exploitation commerciale de leurs médicaments bien au-delà de la durée de vie du brevet. Afin d’atténuer l’impact de l’entrée sur le marché des génériques, réduisant de ce fait considérablement les revenus tirés des médicaments originaux à succès commercial, les compagnies princeps ont recours à un éventail de stratégies. Nous verrons ainsi comment elles parviennent à limiter la concurrence des génériques en prolongeant le cycle de vie de leurs médicaments plus anciens (98).

Diverses tactiques sont mises en place par les firmes pharmaceutiques afin de protéger leurs produits, de sauvegarder leurs parts de marché et d’accroître la portée et la durée de la protection conférées par leurs brevets. Parmi celles-ci, nous pouvons citer l’alignement ou la baisse du prix du médicament de marque sur celui du générique, l’introduction d’actions en justice pour violation de brevet, les accords amiables de report d’entrée d’un générique sur le marché, le barrage à des matières de base ou le développement de nouveaux procédés pour prolonger la durée de vie d’un brevet (99). Autant de manœuvres compréhensibles à la simple lecture, sur lesquelles nous ne nous attarderons pas dans ce travail.

Une enquête sectorielle relative à la concurrence dans le secteur pharmaceutique a été réalisée par la Commission européenne et a donné lieu à un rapport préliminaire en décembre 2008, suivi d’un rapport définitif paru en juillet 2009 ; il est le fruit d’une analyse de 28.750 brevets pharmaceutiques et 698 contentieux relatifs à ces brevets. Cette enquête fait suite à un double constat d’inefficience de la concurrence dans ce domaine : le nombre de brevets déposés et octroyés ne cesse d’augmenter alors que la quantité de nouveaux médicaments diminue sensiblement (100). De plus, l’entrée des médicaments génériques sur le marché apparaît très lente et difficile, en moyenne ils n’apparaissent que 7 mois après l’expiration des brevets couvrant le princeps. Un des objectifs était de vérifier si certaines firmes pharmaceutiques ne créaient pas des barrières artificielles dans le but d’empêcher l’entrée des génériques sur le marché. Ces barrières se définissent comme tout facteur qui a pour effet de bloquer ou dissuader l’entrée d’une firme potentielle sur le marché.

Le rapport insiste en effet sur les stratégies défensives d’enregistrement de brevet que les entreprises innovantes mettent en œuvre (101). Il observe par ailleurs que les entreprises

innovantes ont changé leurs stratégies en matière de brevet (95). Nous nous focaliserons donc plus précisément sur certaines de ces pratiques particulières touchant à la propriété industrielle.

Une stratégie communément utilisée est de déposer un nombre important de brevets portant sur le même médicament pour constituer des patent clusters ou grappes de brevets dont l'objectif est d'effrayer le concurrent et l'empêcher d'empiéter sur le monopole. Les titres fournis mais pourtant parfois fragiles créent une incertitude juridique, l'adversaire préfère ne pas s'y aventurer. D'autant que certains dépôts de brevet peuvent avoir lieu très tard dans le cycle de vie du médicament, les génériqueurs sont alors perdus quant à savoir le moment où ils seront libres de commencer à développer sans enfreindre les DPI. C'est ce que nous examinerons dans une première section.

Dans cette enquête, les firmes à l'origine des inventions confirment qu'elles cherchent à développer des stratégies afin d'accroître la portée et la durée de la protection conférées par leurs brevets, passant notamment par les demandes divisionnaires pour anéantir leurs concurrents et augmenter l'incertitude juridique (section 2) ou par le biais de demandes de certificat complémentaire de protection prolongeant l'exclusivité d'une durée maximale de cinq ans dans le respect de conditions strictes (section 5). Nous verrons successivement ces instruments et les détournements que peuvent en faire les créateurs.

En outre, les brevets de seconde application thérapeutique, avec leur attractivité croissante, font suite à l'expansion du repositionnement de médicament dont nous avons parlé dans la partie précédente. C'est alors une façon de perpétuer le monopole du breveté, de manière déguisée certes, et dans le cas où la seconde application a été développée par le laboratoire princeps. Même s'il est parfaitement normal d'octroyer une protection pour cette nouvelle application, il apparaît disproportionné d'interdire le générique pour l'indication tombée dans le domaine public. Il est toutefois difficile pour les pharmaciens officinaux de savoir l'indication dans laquelle le médicament est prescrit sans violer le secret médical. Il peut donc s'agir d'une manœuvre pour écarter le générique du marché, qu'importe l'indication. C'est ce que nous aborderons au cours de la section 3.

Enfin, la reconnaissance de contrefaçon par équivalence permet encore d'accroître la portée du brevet. Par ce biais, des produits non visés expressément dans le brevet peuvent se voir réintégrer dans l'objet de la protection. Ces dernières années la retenue par le juge de ce type de contrefaçon s'est développée dans le secteur des produits de santé et est même devenue possible au Royaume-Uni pour la première fois dans l'affaire pemetrexed il y a 5 ans, en 2017.

Nous analyserons donc dans une quatrième section les risques et enjeux liés à l'application de cette doctrine.

L'ensemble des pratiques sus mentionnées est donc bien employé à tort, pour barrer la route aux génériques. Le laboratoire innovant les perçoit comme une cible à combattre. Au-delà de ces génériques, le princeps doit être vigilant aux autres laboratoires concurrents qui, jaloux d'un médicament enregistrant un succès commercial, concevraient une molécule me too. Nous entendons par là une substance active appartenant à la même classe que l'originale bénéficiant d'innovations et de modifications mineures suffisantes. Ces produits doivent passer par toutes les phases d'essais cliniques et ne sont donc pas considérés comme génériques (102). Ils n'empiètent en aucun cas sur le brevet, ce qui en fait de dangereux candidats pour les princeps. Cette concurrence reste toutefois limitée par de nombreuses barrières à l'entrée, tant économiques que réglementaires (103).

Face à ces abus et désireux d'entrer sur le marché en premier de manière à acquérir une position de leader, les génériqueurs n'hésitent pas à lancer leur produit avant l'expiration des DPI. Les contentieux seront donc fréquents dans cette industrie, multipliés par dix par rapport à la moyenne (104).

Section I – Patent clusters et follow-on patents

On considère que 84 % des brevets de base dans l'industrie pharmaceutique sont déposés à un stade précoce, généralement bien avant la réalisation d'essais cliniques. Il n'y a, à ce moment, encore rien de certain quant à leurs résultats ni à l'issue à donner à cette molécule. Il est alors évident que d'autres revendications, élaborées au cours du processus de développement du médicament, suivront probablement (105). C'est pourquoi il est normal de trouver de nombreux dépôts de brevets échelonnés dans le temps portant sur le même produit, attention toutefois à ne pas en abuser (106).

Dans l'industrie pharmaceutique, il est devenu courant pour les brevetés de blockbusters de tenter d'étendre le monopole commercial au-delà de la durée initialement accordée. L'utilisation de brevets successifs portant sur des caractéristiques non essentielles est une pratique connue sous le nom d'evergreening. Cette notion fait référence aux différentes façons dont les détenteurs de brevets profitent indûment de la loi et du processus réglementaire associé pour étendre leur monopole de propriété intellectuelle (4). En particulier, il est suggéré que les règles du droit de la concurrence sur l'abus de position dominante, en vertu de l'article 102 du TFUE, devraient être applicables à l'accumulation stratégique de brevets (107) lorsque cette pratique élimine la concurrence générique et a un impact négatif sur le bien-être des consommateurs.

§ 1. L'incertitude juridique des tiers

L'Enquête de la commission a d'ailleurs relevé que les blockbusters, très lucratifs, sont protégés par des brevets ou demandes de brevet pendantes pouvant atteindre le nombre de 1.300 à travers l'Union (95). Les créateurs déposent de nombreuses demandes de brevet complémentaire dans l'espoir qu'au moins l'une d'entre elles soit accordée et survive à un litige. En faisant valoir plusieurs brevets autour d'un médicament, un laboratoire innovant réduit le risque d'une invalidation totale, tout en augmentant du côté des génériqueurs la menace d'un procès pour violation de brevet. Menace qui, à elle seule, peut suffire à dissuader un génériqueur d'entrer sur le marché. En effet, ne pouvant évaluer correctement l'étendue du portefeuille de PI de l'innovateur, le fabricant de génériques n'a que deux options : soit attendre que tous les brevets aient expiré ou demander une AMM avant de commercialiser son produit en courant le risque d'un litige. De telles pratiques peuvent donc avoir pour effet de limiter la concurrence.

Une dernière solution s'offre à lui, il peut intenter un procès en nullité de brevet pour écarter tout risque au moment de sa commercialisation mais les délais de procédures juridiques

retarderont, dans le meilleur des cas, sa mise sur le marché au bénéfice, toujours, du breveté (98).

Ces brevets secondaires peuvent notamment couvrir les ingrédients complémentaires d'un médicament, les procédés de fabrication, une forme polymorphe ou un sel simple de la substance pharmaceutique active ou encore les intermédiaires de synthèse utilisés dans la fabrication (108). Ainsi, lorsque le brevet de base sur une molécule arrive à échéance, un brevet auxiliaire continue à couvrir un ou plusieurs éléments essentiels à la fabrication générique, de façon à proroger l'exclusivité commerciale de l'original. C'est généralement juste avant l'échéance du brevet initial que l'entreprise en obtient un nouveau sur une modification mineure de la molécule de marque, qui prolonge la durée totale de la protection du brevet, ce qui contribue finalement à son monopole (107).

§ 2. Des brevets douteux quant au respect des conditions, mais difficiles à rejeter

Face à ce nombre conséquent de brevets déposés, nous avons pu constater à travers l'Enquête que beaucoup ne sont pas exploités, ce ne sont en fait que des brevets à visée défensive. D'ailleurs un examen plus poussé en révélerait plusieurs invalides. En effet, un nombre significatif de ces titres présente des faiblesses qui ne seront pourtant pas nécessairement à l'origine d'un rejet de la part des offices des brevets, en raison d'un contrôle partiel des conditions de délivrance (101).

Un brevet ne bénéficie que d'une présomption simple de validité et peut toujours se voir annuler devant les tribunaux pour défaut de nouveauté ou d'activité inventive au regard de l'art antérieur, ou encore pour insuffisance de description. À ce titre, bon nombre de brevets secondaires possèdent une validité douteuse, comme le note le rapport de la Commission.

Toutefois, les follow-on patents sont très difficiles à examiner. Il est complexe pour un examinateur de soulever des objections quant à la nouveauté. Sauf à considérer que le titulaire du brevet du médicament original ait lui-même prépublié des informations sur les améliorations progressives, il est très peu probable que les examinateurs trouvent des publications qui anticipent clairement un polymorphe, un niveau de pureté particulier ou une formulation.

Dans le cas où des tiers auraient travaillé de leur côté sur le produit, il serait néanmoins difficile pour eux d'écrire sur le sujet. En effet, des normes éditoriales sont à respecter dans le cadre de publications scientifiques et médicales et beaucoup des changements progressifs réalisés au

cours des travaux ne pourront être considérés comme du contenu approprié à la publication, ne présentant pas un enseignement supplémentaire du domaine technique. Il sera donc rare de trouver un document de nature à en faire une antériorité.

En ce qui concerne la question de l'activité inventive dans le domaine pharmaceutique, une partie du travail de mise au point de médicaments découle de méthodes et de pratiques largement utilisées et généralement comprises d'un professionnel du secteur considéré. Pour rappel, les critères de l'activité inventive exigent qu'une invention ne soit pas évidente à la lumière de l'art antérieur, afin d'empêcher l'attribution d'un monopole à de petites modifications apportées à des inventions existantes. Malheureusement, certains examinateurs sont parfois dépourvus des compétences techniques nécessaires pour apprécier cette condition notamment par manque de compréhension des connaissances générales communes.

Évidemment, il existe des examinateurs tout à fait capables de faire une évaluation correcte de l'activité inventive, encore faut-il qu'ils osent rejeter la demande de brevet sur la base du défaut d'activité inventive (109).

Ces quelques raisons expliquent que des brevets incertains quant au respect des conditions de brevetabilité ne sont pas toujours sanctionnés par le rejet. Les concurrents du même domaine technique n'auront pas forcément les moyens de les détailler et préféreront s'écarter. Il est financièrement et humainement lourd et complexe d'étudier avec précision les brevets d'un secteur spécifique. Si en plus aucune certitude n'est assurée, le risque semble démesuré. D'ailleurs, l'OMS a demandé à ce titre de différencier les « innovations incrémentales qui débouchent sur de véritables améliorations » de celles qui n'apportent « aucun bénéfice thérapeutique véritable », précisant que « cela est capital pour éviter que les brevets ne soient utilisés pour faire obstacle à une concurrence légitime » (106).

Bien qu'en principe, les brevets octroyés sur de nouvelles inventions ou améliorations d'un produit antérieur ne peuvent étendre ni la portée ni la durée de la protection du brevet antérieur, afin de se limiter simplement aux nouvelles inventions pour ne pas empêcher les tiers d'exploiter le brevet expiré ; il en est tout autre en pratique.

Le dépôt d'une multitude de brevets d'amélioration, recherché aux fins de l'exclusivité d'une invention, peut produire une interdépendance : les brevets secondaires bloquent l'exploitation du brevet principal et vice versa. A l'expiration du brevet de base, le génériqueur souhaitant entrer sur le marché risquera d'enfreindre l'un des brevets secondaires dépendants détenus par le princeps, avec la menace de devoir faire face à une action en contrefaçon. Ainsi le brevet secondaire va prolonger la durée de vie du brevet expiré (110).

La stratégie d'accumulation de brevets portant sur la même technologie est donc de plus en plus employée par les entreprises pharmaceutiques.

§ 3. Cas de l'affaire périndopril

L'affaire périndopril est un exemple classique d'accumulation stratégique de brevets à des fins d'exclusion (111).

Pour replacer les faits, Servier, laboratoire pharmaceutique, a acquis des brevets concernant le périndopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine utilisé dans le traitement des maladies cardiovasculaires. Il a également obtenu de nombreux brevets de procédés et de forme cristalline sur son médicament phare.

La Commission européenne a estimé que le laboratoire fabricant ledit médicament avait violé le droit de la concurrence par le biais de cette stratégie anti-génériques.

En situation normale, les génériques auraient dû arriver en France en mars 2005 au terme du brevet et CCP, et ce n'est qu'en 2008 que Sandoz a pu proposer son produit.

La protection initiale par brevet du périndopril reposait sur plusieurs titres clés couvrant son composé de base, ainsi que ses procédés de production et de synthèse. Ces derniers décrivaient des procédés spécifiques par lesquels produire l'IEC (Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion). Conscient de la capacité des concurrents à développer d'autres procédés de production afin d'être non contrefaisants, le laboratoire innovant a décidé d'utiliser ou plutôt de manipuler la propriété industrielle pour les bloquer. L'objectif stratégique était de neutraliser l'arrivée des génériques en bloquant toutes les alternatives non contrefaisantes qui pouvaient potentiellement être industrialisées. Ils ont donc fait le choix de former un pool de brevets autour de l'IEC spécifique couvrant tous les aspects associés à la molécule, ses voies de synthèse alternatives, ses procédés de production, ses formes polymorphes. L'étude a révélé que sur 33 brevets de procédés, 21 étaient connus en interne comme des brevets de blocage, dont trois étaient nuls pour défaut d'activité inventive, attestant donc de la mauvaise foi du laboratoire Servier. Malgré tout, chaque brevet a été accordé par l'OEB.

La Commission a conclu dans sa décision que « ces demandes de brevet et les brevets qui en découlent ont rendu plus difficile, plus coûteux et plus long pour les entrants potentiels d'identifier l'étendue de la protection par brevet valide des laboratoires Servier et donc de développer un produit viable pour une entrée potentielle » (110).

Cette affaire révèle bien l'objectif principal de l'accumulation des brevets par un laboratoire princeps : le souhait pour celui-ci de maintenir son monopole sur le marché et d'étouffer la concurrence en bloquant l'entrée des génériques.

Il existe beaucoup d'autres exemples d'affaires qui peuvent être citées et dans lesquelles les médicaments ont été surprotégés. C'est le cas par exemple du citalopram dont le brevet détenu par Lundbeck arrivait à échéance en 2002. Le laboratoire a donc fait le choix de déposer une trentaine de demandes de brevet portant sur la préparation et la composition de cet ISRS afin de faire barrage aux concurrents (109).

Il arrive cependant que les modifications soient de vraies inventions nouvelles et pas simplement des améliorations déguisées ou fictives, attention donc à ne pas généraliser.

§ 4. Le remplacement du produit initial par un produit de seconde génération

Une fois le brevet de base tombé dans le domaine public, le produit devient désormais libre d'être copié. Le laboratoire peut alors faire le choix stratégique de retirer son premier produit et de le remplacer par un proche dit de seconde génération, nouvellement breveté. Il évitera ainsi tout risque. Le laboratoire pourra compter sur l'aide de ses visiteurs médicaux pour informer les médecins de ce changement et il s'appuiera également sur la force du marketing. Par ce biais, les laboratoires invitent les médecins à prescrire le médicament de seconde génération. D'ailleurs nous avons pu constater que la cétirizine a été en partie oubliée au profit de la lévocétirizine (106) ; l'ésoméprazole est également préféré à son dérivé oméprazole (47). Le premier est simplement l'isomère lévogyre du racémique oméprazole. Indiqué dans le traitement des brûlures gastriques, les médecins ne sont pas convaincus de la valeur ajoutée de l'ésoméprazole. Les études sont elles aussi douteuses (112).

De même le cipramil[®] susmentionné comprenant du bromhydrate de citalopram a été remplacé par le ciprallex[®] à base uniquement d'escitalopram. Lundbeck en a fait la promotion revendiquant une meilleure efficacité, encourageant les médecins à préférer prescrire ce second médicament breveté.

Sur un échantillon prélevé pour une étude dans le cadre de l'Enquête, 40% des médicaments ayant perdu leur exclusivité se sont vus remplacés par des médicaments de seconde génération. Ce lancement a été généralement opéré par les laboratoires princeps dans l'année précédant la perte d'exclusivité du produit de première génération.

Près de 60% des contentieux de brevet opposant les firmes innovantes et les génériqueurs, examinés pour l'enquête, concernaient des médicaments sujets à un passage de première à seconde génération de produits (95).

Section II – Demandes divisionnaires

Un second instrument utilisé par les entreprises innovantes apparaît être le dépôt de demandes de brevet divisionnaire, prévues par l'article 76 de la CBE (113) et spécifiquement aux articles L.612-4 et R.612-35 et suivants du CPI (114) (115).

Avant même d'être délivré, un brevet a un impact significatif sur le développement des génériques. En effet dès le dépôt de la demande, le génériqueur risque à tout moment de voir le titre être accordé. Conscients de cela, les laboratoires innovants peuvent conserver une série de demandes divisionnaires en attente afin de maintenir l'incertitude. A cet égard, quand bien même le génériqueur réussirait à casser une demande mère, il courrait toujours le risque qu'un brevet, couvrant substantiellement le même objet, soit délivré à partir d'une demande divisionnaire en instance dans la même famille et qui pourrait lui être opposé (109).

Les demandes de brevet divisionnaire sont des instruments autorisant le déposant à séparer une demande parente. L'absence d'unité de l'invention est une raison de division d'une demande afin d'obtenir un brevet pour toutes les inventions (116) ; l'OEB vient d'ailleurs le réaffirmer (117). En outre, à la place de retirer les revendications problématiques, le demandeur peut préférer diviser la demande initiale en une ou plusieurs demandes de brevet plus étroites. Ces divisionnaires sont généralement utilisées à des fins stratégiques, pour obtenir une couverture globale équivalente à celle de la demande initiale excessivement large qui n'aurait pas pu faire l'objet d'un brevet.

§ 1. Conditions pour diviser une demande de brevet

La demande divisionnaire ne peut s'étendre au-delà de la portée de la demande mère. Elle conservera la même date de dépôt ou de priorité que la demande principale. Ces brevets divisionnaires sont considérés comme étant protégés rétroactivement à partir de la date de dépôt du brevet parent. Ils seront toutefois soumis à de nouvelles procédures d'examen et, s'ils sont accordés, à de nouvelles périodes d'opposition, indépendamment du résultat de la demande du parent (118). Cette protection rétroactive est un véritable avantage puisqu'elle signifie que tout ce qui est publié entre la date de dépôt/priorité et la date à laquelle le demandeur dépose une demande divisionnaire ne peut être invoqué pour invalider ce brevet.

Tant qu'est en instance la demande de brevet, il est parfaitement possible de déposer des demandes divisionnaires. L'examen de ces dernières continue même si la demande parente est retirée ou déboutée, et également si le génériqueur a déposé sa propre demande d'AMM ou

même déjà lancé son produit, ce qui augmente l'insécurité juridique pour les entreprises génériques (119).

Selon Lemley et Moore, dans l'industrie pharmaceutique, il est très courant de garder les demandes divisionnaires en attente pendant toute la durée de vie du brevet original (120). Ces demandes divisionnaires, utilisées de manière stratégique peuvent donc avoir des effets préjudiciables. Chaque divisionnaire est considérée comme une demande nouvelle, indépendante et distincte de la précédente et il est parfaitement possible de diviser de nouveau des divisionnaires. Les demandeurs peuvent déposer autant de demandes divisionnaires qu'ils le souhaitent tant que la demande mère est en instance.

Il est tout à fait envisageable qu'une société de génériques réussisse à faire invalider le brevet parent, néanmoins elle ne sera pas à l'abri qu'un brevet couvrant substantiellement le même objet soit délivré par une demande divisionnaire en cours, l'incertitude pour les tiers est donc permanente et entraîne avec elle l'exclusion des concurrents (105).

Ainsi, les demandes divisionnaires représentent un outil utile pour obtenir la protection de ses inventions.

§ 2. Enquête de la Commission

La Commission a ouvert sa première enquête formelle le 4 mars 2021 sur des excès potentiels liés à l'utilisation abusive des procédures de brevet dans l'industrie pharmaceutique. Teva est une société pharmaceutique mondiale qui possède un médicament vedette connu sous le nom de marque Copaxone[®], largement utilisé pour le traitement de la SEP, une maladie chronique qui affecte la vie quotidienne de plus de 500.000 Européens (121). Le brevet portant sur la substance active, l'acétate de glatiramère, a expiré en 2015 permettant la commercialisation des génériques.

Au travers de cette enquête, la Commission souhaite notamment examiner si, après l'expiration du brevet, Teva a tenté d'obtenir une extension artificielle de l'exclusivité commerciale de son produit en déposant et en retirant stratégiquement des demandes de brevet divisionnaire, contraignant ses concurrents génériqueurs à systématiquement les contester judiciairement. Ce qui aurait eu comme effet de leur bloquer l'accès au marché (122).

Un second point analysé par l'UE sera la campagne de communication menée par le laboratoire. Elle devra nous dire si Teva a cherché à dénigrer les produits concurrents auprès des professionnels de santé en rapportant des risques non avérés quant à la sécurité de leur utilisation (123).

§ 3. Perspectives de limitation

Les sociétés génériques se lamentent depuis longtemps du dépôt inflationniste de demandes de brevet divisionnaire à des fins stratégiques. Leur utilisation détournée est un instrument qui crée de l'incertitude jusqu'à la fin de la durée de vie du brevet, soit vingt ans, et nuit d'autre part au processus concurrentiel. Ce comportement est susceptible de constituer un abus de position dominante au sens de l'article 102 du TFUE (123).

Ce débat, déjà présent depuis quelque temps, est remonté à la surface en 2009 dans le rapport définitif de la Commission et très récemment, l'année dernière, avec son enquête contre Teva. Pour empêcher le dépôt tardif de demandes divisionnaires, une solution envisageable serait d'imposer une date limite pour le dépôt de toute demande divisionnaire. En offrant un délai raisonnable pour la recherche d'une division, cela limiterait les potentiels abus (124). En 2010, l'OEB a d'ailleurs instauré un délai de vingt-quatre mois pour déposer les demandes divisionnaires, à compter de la première notification de la division d'examen (125). Une décision du conseil d'administration de l'OEB datant de 2014⁸ a toutefois supprimé ces restrictions. Une élévation des frais a été adoptée en compensation au sein de la règle 38 (4) de la CBE (126)(127).

Les demandes divisionnaires sont essentielles et constituent une méthode légale et légitime pour couvrir des inventions qui se chevauchent. Mais comme toutes les stratégies que nous abordons au cours de cette partie, il est primordial d'y avoir recours de façon raisonnée. Il faut toujours conserver à l'esprit ce principe d'équilibre entre la reconnaissance des efforts consentis par la société créatrice et la sécurité juridique des tiers, avec pour point d'orgue le patient et les pouvoirs publics.

⁸ Décision du conseil d'administration du 16 octobre 2013 modifiant les règles 36, 38 et 135 du règlement d'exécution de la Convention sur le brevet européen – Affaire CA/D 15/13

Section III – Brevets de seconde application thérapeutique

Le coût de la recherche augmente très fortement en raison des budgets élevés de la R&D et des essais cliniques toujours plus longs et, corrélativement, le nombre de produits nouveaux qui voit le jour chaque année diminue, une quarantaine en moyenne au cours des dernières années. Cela permet aisément de comprendre pourquoi les laboratoires concentrent leur recherche sur des molécules déjà présentes sur le marché pour en trouver des indications jusque-là méconnues. Le repositionnement de médicaments dans une indication thérapeutique autre que celle pour laquelle ils ont été initialement commercialisés est une tendance croissante. Elle a l'avantage d'accélérer la mise sur le marché grâce à la disponibilité des études déjà effectuées tout en réduisant les coûts de R&D.

Les principaux défis résident dans la protection relativement faible de la propriété intellectuelle accordée à ces médicaments, qui peut réduire leur retour sur investissement et décourager les entreprises à les développer. Bien qu'elles puissent se voir octroyer un brevet portant sur une seconde application thérapeutique, il sera plus étroit et ne pourra pas toujours empêcher que des génériques du même principe actif soit prescrit off-label dans l'indication brevetée. La faiblesse relative de la protection offerte par ces brevets peut néanmoins être compensée par certains autres avantages accordés aux entreprises.

§ 1. Historique de la brevetabilité d'une seconde application thérapeutique

Comme vu dans les conditions de brevetabilité, l'article L.611-11 du CPI pose le principe selon lequel une invention, pour être brevetable, doit être nouvelle. Cette exigence de nouveauté a eu pour conséquence d'exclure de la brevetabilité la deuxième application thérapeutique d'un médicament, soit l'utilisation d'une substance déjà connue dans la thérapeutique d'autres pathologies.

L'exclusion de la brevetabilité de la deuxième application thérapeutique figurait déjà pour le BSM. En effet, elle était décrite au sein de l'article 3 du décret du 30 mai 1960. Cette disposition a été reprise dans la loi du 2 janvier 1968, en son article 10, d'une façon explicite (128). Selon la loi de 1968, le médicament ne pouvait être breveté que s'il était présenté pour la première fois comme ayant des propriétés thérapeutiques (40). Ainsi des auteurs tels que Azéma ou Chavanne étaient unanimes à considérer que la découverte d'une nouvelle propriété thérapeutique d'un médicament déjà connu n'était pas brevetable. On considérait que toute propriété déjà énoncée pour un médicament, le propulsait automatiquement dans l'état de la

technique ; le privant ainsi de nouveauté, y compris lors de la mise en évidence d'applications nouvelles (129). Cette interdiction de brevetabilité a été renforcée par le souhait d'empêcher la prolongation de la protection d'un médicament tombé dans le domaine public.

Avec le temps et la prise de conscience qu'une nouvelle application d'un médicament connu de l'art antérieur participait au progrès médical au bénéfice de la société, le législateur s'est penché sur la question de la brevetabilité d'une deuxième application thérapeutique. En effet, la découverte d'une importante propriété nouvelle d'un médicament connu est une invention aussi utile que la découverte d'un médicament nouveau, comme le soulignait Mathély.

A° Situation de l'OEB

De prime abord restrictif, l'OEB a admis les revendications portant sur des nouvelles applications thérapeutiques depuis 1984 (130).

La révision de la CBE 2000, entrée en vigueur en 2007, marque la reconnaissance de la brevetabilité des secondes applications thérapeutiques, octroyée pour toute nouvelle utilisation comme le stipule la nouvelle rédaction de l'article 54 alinéa 5, d'ailleurs repris à l'alinéa 4 de l'article L.611-11 du CPI.

Selon une décision rendue par la grande chambre de recours de l'OEB en 2010, lorsque l'utilisation d'un médicament pour traiter une maladie est déjà connue, l'article 54 alinéa 5 de la CBE n'exclut pas que ce médicament soit breveté pour son utilisation dans un traitement thérapeutique différent de la même maladie (131).

Auparavant, un brevet qui portait sur une deuxième application thérapeutique devait être délivré, conformément à la jurisprudence, sous la forme d'une revendication de type suisse : « utilisation d'une substance A pour le traitement d'une maladie B » (130). Depuis 2010, ces revendications sont caduques (131).

On pourra rédiger comme suit les revendications : « Produit X pour utilisation dans le traitement de la maladie Y » (125) à condition de satisfaire les conditions de nouveauté et d'inventivité pour ladite application.

La brevetabilité est admise dès lors que l'application thérapeutique est basée sur une nouvelle voie d'administration (132) ou si elle concerne un groupe de sujets nouvellement identifiés (133) ou encore si la nouvelle propriété induit un effet technique nouveau (134). Il est indifférent que la première application ait ou non eu du succès. Ces dispositions sont également retrouvées dans notre droit national.

B° Situation française

Vingt ans après, la France s'est alignée sur l'OEB comme on peut le constater dans un arrêt de la Cour d'appel de Paris de 2004 (135).

Le CPI prévoit expressément l'éligibilité au brevet des secondes et énièmes applications thérapeutiques depuis la loi du 4 août 2008, année de la transposition en droit français (43). L'article L.611-11 du CPI en son quatrième alinéa reprend une formulation de l'article 54 de la CBE indiquant que « les alinéas précédents n'excluent pas la brevetabilité d'une substance ou composition comprise dans l'état de la technique pour la mise en œuvre des méthodes visées à l'article L.611-16, à condition que son utilisation pour l'une quelconque de ces méthodes ne soit pas comprise dans l'état de la technique » (136).

On peut en effet découvrir de nouvelles propriétés d'un médicament, des années après sa commercialisation. Par exemple, la zidovudine a été initialement indiquée dans des pathologies cancéreuses sur lesquelles portait le premier brevet, valide jusqu'en 1974. Puis c'est son activité antirétrovirale, intéressante dans le traitement du VIH, qui a fait l'objet d'un dépôt de brevet en 1985 reconnu valide par les tribunaux (137).

En France, depuis janvier 2011, l'INPI n'accepte plus les revendications de type suisse pour protéger les utilisations médicales ultérieures d'un produit connu. Il a donc une nouvelle fois suivi l'avis de l'OEB. Seules les revendications du type « substance X pour son utilisation dans le traitement de la maladie Y » sont désormais acceptées (128) (138).

Dans tous les cas, les revendications sont limitées à une application thérapeutique qui doit être nouvelle et inventive. Le domaine pharmaceutique est donc particulièrement complexe puisqu'en fonction, certaines indications rentreront parfaitement dans le champ de la brevetabilité alors que d'autres découleront simplement de manière évidente de l'état de la technique et ne justifieront pas une protection supplémentaire. Tout ceci n'est toutefois pas évident pour des personnes extérieures et la référence à l'homme de l'art revêt une nouvelle fois une importance primordiale.

§ 2. Obtention d'une extension d'indication d'une AMM

Une fois l'autorisation de mise sur le marché délivrée, il reste possible de la modifier dans certains cas, comme pour une extension d'indication ou suite à un changement de composition ou de forme d'administration. Ce sera au laboratoire de solliciter les autorités. Les

modifications peuvent aussi être imposées par les organes publics comme pour ajouter un effet indésirable, suite aux études de phase IV par exemple.

Dans ce contexte, intéressons-nous à la première situation. Il s'agit d'une modification qualifiée de majeure, type II selon le règlement (CE) N°1234/2008 (61). Le titulaire devra la notifier simultanément à tous les États membres concernés, l'autorité compétente ou l'EMA, selon la procédure d'AMM initiale. Il devra fournir les données à l'appui de la modification proposée, une lettre d'accompagnement dûment remplie⁹, selon les cas des résumés de la qualité, d'études cliniques ou non cliniques, et éventuellement, si la modification a une incidence dessus, le RCP l'étiquetage et la notice mis à jour. Généralement un délai de soixante jours est accordé pour l'évaluation.

Dans le cadre d'une procédure par reconnaissance mutuelle, l'État membre de référence évalue le dossier puis élabore un projet de rapport d'évaluation et une décision concernant la demande qu'il transmet aux États membres concernés. A leur tour, ces derniers émettent des observations. Au terme de la période d'évaluation, l'État membre de référence finalise son rapport d'évaluation et sa décision et les soumet aux autres EM concernés. Ceux-ci disposent alors de trente jours pour reconnaître la décision et le faire savoir au Référént. Il avisera ensuite le titulaire de l'acceptation ou du rejet de la modification.

En cas de retour positif et si tous les documents ont été transmis, l'AMM sera modifiée dans les 2 mois et pourra être mise en œuvre le mois suivant l'information du titulaire de l'acceptation de modification (139).

Pour une procédure centralisée, ce sera au comité des médicaments à usage humain de l'Agence de réaliser l'évaluation.

§ 3. Skinny label, solution d'équilibre ?

Quand le brevet de base portant sur l'application thérapeutique initiale tombe dans le domaine public, il est possible de voir arriver un second brevet protégeant une nouvelle indication, au bénéfice du même titulaire bien souvent.

Des coûts sont à prévoir pour les essais relatifs à cette seconde application. En outre, le repositionnement participe au progrès scientifique, il est donc normal pour le laboratoire innovant de bénéficier d'une récompense. Il faut cependant trouver un équilibre entre la reconnaissance des efforts consentis par le titulaire et la possibilité pour les tiers, génériqueurs, d'exploiter le brevet expiré. Il doit être en mesure de commercialiser librement la substance active indiquée dans l'initiale application thérapeutique, tombée dans le domaine public.

⁹ Voir Annexe 1

Comment peut-il faire pour ne pas violer les droits sur le second usage médical ?

C'est dans cet objectif que le skinny label ou étiquetage partiel a été développé afin de ne pas outrepasser les droits de l'inventeur. La possibilité de revendiquer un second usage médical conduit souvent à des droits de monopole injustifiés et à une incertitude juridique, d'autant plus que l'OEB et les tribunaux nationaux ont des points de vue divergents quant à la portée de telles revendications.

L'un des principaux avantages du skinny label est qu'il ouvre considérablement le marché aux génériques, des années avant qu'ils ne puissent autrement être disponibles. Cela signifie que les patients ont un accès plus précoce aux génériques – des versions moins coûteuses des médicaments – qui permettent aux patients comme aux institutions publiques de faire des économies considérables. On tient tout de même compte de l'existence de brevets et de la nécessaire protection de l'innovation. Cette solution semble stable pour obtenir un équilibre entre les différents acteurs (140).

L'affaire prégabaline représente un contentieux majeur et récent traitant de ces aspects, des risques et intérêts de l'utilisation du skinny label. Les magistrats se sont d'ailleurs penchés sur la constitution potentielle d'une contrefaçon par fourniture de moyens au travers de la mise sur le marché d'un générique dont l'AMM ne mentionne pas l'indication brevetée ; nous nous intéresserons plus précisément à ce litige dans le paragraphe C°.

A° Procédure réglementaire du RCP allégé

A cet égard, le cadre législatif prévoit un mécanisme en deux étapes pour supprimer les parties du RCP du générique faisant référence à une indication encore protégée par brevet. En France, c'est la transposition de la directive 2001/83/CE telle que modifiée qui prévoit la suppression, des indications, des formes et des dosages encore protégées. La législation européenne, à travers la Directive CE/2004/27, permet aux fabricants de génériques de supprimer lesdites informations de la notice d'information destinée aux patients (32).

L'article L. 5121-10 alinéa 4 du CSP indique que le titulaire de l'AMM générique doit informer le Directeur Générale de l'ANSM des indications, formes pharmaceutiques et dosages de la spécialité de référence pour lesquels les droits de propriété intellectuelle n'ont pas expiré (82). Il s'agit donc de la première étape à accomplir par le titulaire.

Dans un second temps, l'autorité de régulation, en France l'ANSM, supprimera les parties du RCP de l'AMM générique qui continuent à être protégées par un brevet comme le mentionne l'article R. 5121-29-2 du CSP (128).

Ces dispositions semblent donc idéales pour permettre au générique de pénétrer le marché en toute légalité.

C'est un droit permettant de rééquilibrer la balance entre le titulaire de brevet et le fabricant de génériques. Mais attention, comment faire pour s'assurer de la protection de l'application toujours brevetée ?

B° Une pratique contre les brevets dits de nouvelle application

Comme nous l'avons vu, cette possibilité d'alléger le RCP et ainsi voir commercialiser le générique uniquement dans les indications tombées dans le domaine public pose problème.

En effet, l'un des premiers problèmes est le fait que le gouvernement incite les médecins à prescrire en DCI et non plus en nom de marque. A ce titre, l'article L. 5125-23 du CSP dispose que « la prescription libellée en DCI est obligatoire pour les spécialités figurant dans un groupe générique mentionné au 5° de l'article L. 5121-1 ». Lorsque l'AMM générique est inscrite au répertoire, le médecin est dans l'obligation de prescrire en dénomination commune, quand bien même des indications encore couvertes par un brevet auraient été supprimées du RCP.

En occident, la pratique consistant à limiter l'AMM aux indications non protégées séduit. On parle à ce sujet d'une « AMM carve out » (141). Si l'on y associe le skinny label, la balance entre le fabricant de princeps et de génériques semble rééquilibrée. Pourtant, sur le répertoire, l'AMM mentionne toutes les indications du produit et ne fait pas mention de celles qui auraient pu être supprimées du RCP par respect des droits de propriété industrielle.

Aucune disposition n'aborde spécifiquement la situation dans laquelle la spécialité de référence porterait sur des indications non autorisées pour les spécialités génériques.

Cette situation est exacerbée par la substitution devenue presque obligatoire¹⁰, exceptée dans trois conditions strictes, depuis la nouvelle législation de 2020. A cela s'ajoute le fait que les ordonnances ne précisent jamais l'indication pour laquelle le traitement est prescrit. Ni le médecin ni le patient ne divulguent cette information confidentielle. Le pharmacien officinal ne sera donc pas en mesure de savoir pour laquelle il dispense, dans le cas d'une thérapie à

¹⁰ Voir partie 1, section III, §3, B°

plusieurs indications dont certaines sont dans le domaine public et d'autres non. Il délivrera donc au comptoir une spécialité appartenant au groupe générique correspondant. Or, dans la mesure où le répertoire des groupes génériques ne fait pas apparaître les indications, formes et dosages supprimés du RCP, le pharmacien peut donc délivrer une spécialité générique à un patient pour une indication encore protégée par brevet et qui a été supprimée du RCP (128).

Ajoutons que le brevet semble être un souci relativement mineur et éloigné pour les pharmaciens officinaux, ils dispenseront dès que possible le générique sans se préoccuper de la propriété intellectuelle. En outre, il est courant que les médecins les considèrent comme égaux et prescrivent donc le générique pour des utilisations brevetées afin de faire économiser de l'argent à leurs patients (142).

Tout cela montre donc que les dispositions permettant la suppression du RCP des indications encore protégées s'avèrent relativement dépourvues d'efficacité en pratique. En effet, il semble possible de délivrer des génériques pour des indications qui ne figurent pas dans leur AMM. En raison du cadre réglementaire français en matière de prescription et de délivrance des médicaments génériques, force est de reconnaître que l'AMM carve out et le skinny label, bien qu'en apparence respectueux des droits de brevet couvrant les indications, formes et dosages du médicament de référence, ne permettent pas de trouver l'équilibre parfait.

Est-il donc utile que les génériqueurs envoient des lettres indiquant les indications libres de droit et celles qui ne le sont pas aux officinaux ? C'est en effet une des solutions que proposent certains tribunaux actuellement.

C° Affaire Prégabaline

- **TGI de Paris – Première ordonnance de référé-interdiction *Pfizer / Sandoz* (143), 26 Octobre 2015**

Les juridictions françaises ont accueilli un contentieux en octobre 2015 opposant le laboratoire Pfizer contre le génériqueur Sandoz. La spécialité Lyrica® composée du principe actif prégabaline est un blockbuster de la compagnie Pfizer. Cette dernière a obtenu une AMM initiale¹¹ le 6 juillet 2004 pour la spécialité dans deux indications : l'épilepsie et le TAG. L'AMM a par la suite fait l'objet d'une extension d'indication pour le traitement des douleurs neuropathiques centrales en septembre 2006.

¹¹ AMM centralisée n° EU/1/04/279

De son côté, la société Sandoz a obtenu, selon la procédure abrégée, deux AMM le 19 juin 2015. La première couvre les trois indications du Lyrica® et la seconde a été limitée selon le mécanisme du “carve out” aux seules indications de l'épilepsie et du TAG (143) accompagnée d'un skinny label excluant l'indication encore protégée.

Le brevet européen n° EP0641330 tombé dans le domaine public en mai 2013 couvrait la prégabaline en tant que telle (144). Son CCP est également déchu. Toutefois un autre brevet n° EP 0934061 détenu par la société Warner-Lambert, elle-même acquise par la société Pfizer, a été délivré en 1997 et maintenu en vigueur jusqu'en juillet 2017, couvrant le traitement de la douleur (145).

Ce brevet EP 061 couvre une nouvelle application thérapeutique car il divulgue l'utilisation de la prégabaline, principe actif connu, pour la préparation d'une composition pharmaceutique dans le traitement de la douleur. C'est ainsi que se lit la première revendication : « *Utilisation de l'acide (S)-3-(aminométhyl)-5-methylhexanoïque ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour traiter la douleur* ». La seconde et troisième sont respectivement rédigées comme suit : « *Utilisation selon la revendication 1 dans laquelle la douleur est une douleur inflammatoire* ».

« *Utilisation selon la revendication 1 dans laquelle la douleur est une douleur neuropathique* ».

Les laboratoires génériques ont lancé, comme ils en avaient la possibilité, la prégabaline Sandoz par le moyen d'une AMM carve out associée à un skinny label ne mentionnant que l'épilepsie et le TAG.

Le litige est né en raison des problèmes avancés précédemment au B° ; notamment suite au constat selon lequel les prescriptions de prégabaline générique excédaient la part de marché des prescriptions visant les indications dans le traitement de l'épilepsie et du TAG. Les tribunaux ont dû déterminer si les génériques pour lesquels l'indication brevetée n'apparaissait ni sur l'AMM ni sur la notice et l'emballage étaient ou non contrefaisants du brevet en vigueur. Le demandeur alléguait une contrefaçon directe à titre principal et par fourniture de moyens à titre subsidiaire.

Les magistrats ont raisonné comme suit : l'AMM était allégée et avait exclu l'indication protégée soit le traitement de la douleur neuropathique. De plus, ils ont tenu compte du fait que le génériqueur avait formellement informé les professionnels de santé, médecins et pharmaciens, par l'envoi de courriers afin de rappeler les droits exclusifs du breveté, encore

viables, lors de la prescription de prégabaline en tant qu'antidouleur. Il a par ailleurs avisé la HAS et le CEPS de la distinction entre son produit et celui de référence.

Le tribunal estime donc dans ce cas que ce n'est pas le fabricant de génériques qui est contrefaisant. Il a mis en place toutes les mesures de précaution pour éviter l'irrespect des droits de brevet. Ce sont les praticiens qui, en connaissance de cause, ne les ont pas respectés (140).

Les juges du TGI ont donc rejeté les demandes en condamnation pour contrefaçon du génériqueur. Ils ont conclu à l'absence de contrefaçon, par un générique comprenant un étiquetage partiel, du brevet portant sur une nouvelle application thérapeutique.

Pour eux, les moyens mis en œuvre étaient suffisants pour ne pas confondre le princeps et son générique lors de la dispensation.

De plus la société Warner Lambert n'a pas rapporté de preuves suffisantes de ce que les professionnels de santé ne respectaient pas les dispositions en vigueur au cours de leurs actes (146).

- **TGI de Paris – Seconde ordonnance de référé-interdiction *Pfizer / Sandoz et autres*, 2 Décembre 2016**

Après avoir été débouté de ses demandes par ordonnance de référé du 26 octobre 2015, Pfizer a assigné l'année suivante plus d'une douzaine de laboratoires génériques, sollicitant leur condamnation conjointe à des mesures d'interdiction provisoire et d'information (147).

La Cour a maintenu sa position précisant qu'il n'y avait pas de contrefaçon par fourniture de moyens, les génériqueurs ayant pris toutes les mesures pour empêcher la délivrance des génériques dans les indications protégées.

La Cour vient ajouter que les pharmaciens étant particulièrement bien informés, ils différencieront et ne délivreront pas le générique dans l'indication encore protégée. En outre, les dispositions du CSP relatives à la substitution permettent suffisamment aux praticiens et pharmaciens de dispenser les spécialités dans le respect des droits de brevet (140). Selon les juges, il est parfaitement possible pour le prescripteur d'inscrire la mention non substituable.

Il nous semble, dans le cas d'espèce, que le tribunal conserve une vision quelque peu idéalisée des professionnels de santé quant à leur connaissance des titres de propriété industrielle.

- **Litiges étrangers**

Les mêmes faits ont été jugés devant les juridictions de multiples pays notamment aux Pays-Bas, en Belgique, Allemagne, Italie, Espagne ou encore au Royaume-Uni (148). Ce dernier est venu amener plus de contraintes, bien que les juges aient conclu à la non-contrefaçon. Ils ont

trouvé que les médecins et pharmaciens manquaient d'information pour être absolument certains de l'absence de contrefaçon, soit de ne pas substituer dans l'indication brevetée malgré le skinny label.

La High Court of Justice a ordonné au National Health Service (NHS) anglais d'émettre des directives afin que les médecins prescrivent la spécialité Lyrica® pour le traitement de la douleur en nom de marque et non en DCI et d'ajouter des notices d'information dans les systèmes de prescription électroniques (140) (146).

Les juges anglais semblent donc plus douteux quant à l'éviction absolue de toute contrefaçon et préfèrent apporter un peu plus de sécurité. L'ouverture croissante du droit des brevets aux nouvelles applications thérapeutiques ne signifie donc pas que chaque réticence ait disparu.

D° Parties potentiellement contrefactrices d'un brevet portant sur un usage médical ultérieur d'un produit connu

Comme nous avons pu l'aborder précédemment¹², le monopole sur l'invention conféré par l'article L.615-1 CPI permet au breveté de s'opposer tant à la contrefaçon directe, définie à l'article L.613-3 CPI, qu'à celle par fourniture de moyens, prévue à l'article L.613-4 1) CPI, en vue de réaliser l'invention brevetée.

Les mêmes règles s'appliquent aux revendications de deuxième application thérapeutique.

Voyons successivement la situation des différents acteurs (128).

▪ Le fabricant :

Dans ce cas précis, la simple fabrication du produit ne peut, en tant que telle, systématiquement engager sa responsabilité. Si le laboratoire pharmaceutique fabricant la spécialité, commercialise son médicament en sachant qu'il est utilisé dans la seconde application thérapeutique brevetée alors sa responsabilité est engagée ; il sera reconnu comme contrefacteur. Il en est de même pour n'importe quelle partie, que ce soit l'importateur qui introduit le produit breveté en connaissance de cause, la société qui vend son produit au grossiste répartiteur ou le grossiste qui livre les pharmacies.

Évidemment, si le fabricant le commercialise uniquement dans la ou les indication(s) libre(s) de droit, il ne devrait pas être inquiété.

De même, le laboratoire qui fait de la R&D en dehors de toute commercialisation et qui effectue des essais, y compris en vue de l'obtention d'une AMM, ne pourra être considéré comme contrefacteur.

¹² Partie II, Section II, §2, A°

▪ **Le pharmacien :**

Le pharmacien qui délivre un médicament décrivant une utilisation couverte par brevet risque d'être déclaré auteur d'une contrefaçon au titre de la contrefaçon directe.

Quid de la dispensation du médicament, fourni d'un skinny label, dans l'indication brevetée, le pharmacien est-il contrefacteur ? Au titre de la contrefaçon par fourniture de moyens, il faudra amener la preuve qu'il a commis l'acte en connaissance de cause. Comme nous l'évoquions, le pharmacien officinal ne connaît normalement pas la pathologie de son patient et donc pas l'indication du traitement, afin de respecter le principe de confidentialité. L'acte médical tout comme l'acte pharmaceutique n'impliquent pas de faire connaître l'indication. De plus, il a l'obligation de dispenser un générique dans la majorité des cas. Il est ainsi difficile de le reconnaître coupable de contrefaçon. D'ailleurs, en pratique, aucune décision statuant sur la responsabilité du pharmacien délivrant un médicament n'a été prononcée en France.

▪ **Le médecin :**

Selon la formulation des revendications, on pourrait soutenir que le médecin prescrivant le médicament avec une notice sur laquelle figure l'indication protégée puisse être contrefacteur. Si elle est rédigée comme suit : X pour utilisation dans le traitement de Y ; le médecin utilise bien la substance revendiquée pour le but revendiqué. Or l'utilisation d'un produit breveté est une activité interdite (149).

L'acte de prescription ne peut cependant être considéré comme un acte de mise dans le commerce, le médecin ne devrait ainsi pas être inquiété.

Des lacunes de protection demeurent quant à l'usage off label (149). Le prescripteur n'est pas tenu d'indiquer sur l'ordonnance la pathologie pour laquelle il prescrit la spécialité, bien au contraire, cela relève du secret médical. De plus il doit l'inscrire en DCI.

Par ailleurs, il reste libre de prescrire hors AMM ou « off label », c'est un phénomène répandu qui touche de nombreux aspects du droit pharmaceutique et en l'occurrence ne garantit au breveté aucun respect de ces droits. En effet, via le mécanisme du carve out, bien que soient supprimées dans l'AMM les indications protégées, une fois sur le marché, les génériques pourraient être prescrits et utilisés off label pour toutes les utilisations approuvées pour la version de référence (47). C'est là toute l'inquiétude du fabricant de médicaments de marque.

▪ **Le patient :**

Pour rappel, pour être susceptible de contrefaçon, l'acte doit être commis dans la vie des affaires. Les actes accomplis dans un cadre privé ou à des fins non commerciales ne seront pas constitutifs de contrefaçon. A cet égard, la responsabilité du patient qui dans un cadre privé, utilise un médicament dans l'indication protégée, ne sera pas engagée.

Sans surprise, les grandes sociétés pharmaceutiques sont moins enclines à cet étiquetage partiel. Ces laboratoires innovants soutiennent que ledit instrument « met effectivement fin à leur monopole lucratif sur le médicament » qui leur est nécessaire pour « récupérer le coût exorbitant du développement de nouveaux médicaments, des essais cliniques et du processus d'approbation ». Les génériqueurs auront en effet tendance à récupérer tout le marché sans qu'une distinction puisse être aisément faite entre l'indication protégée et celle tombée dans le domaine public.

En contrepartie, les fabricants de génériques attestent qu'en utilisant des dérogations, ils ne commercialisent les génériques que pour les usages non brevetés et, en tant que tels, ils « n'affectent pas l'exclusivité des fabricants de produits marqués » (142).

Toutefois, nous avons bien vu que l'usage du skinny label en officine est difficile et incertain d'autant plus avec l'utilisation off label alors que faire pour les indications protégées ? L'arrêt de ces pratiques n'aboutirait-il pas à une interdiction excessive du générique dans les différentes indications ? Comment alors trouver un équilibre plus sûr permettant à chacun d'exploiter paisiblement et loyalement son produit ?

Section IV – Portée du brevet et contrefaçon équivalente

Il est possible de caractériser de différentes façons la contrefaçon de brevet, notamment par reproduction ou par équivalence. La première suppose que toutes les caractéristiques essentielles de la revendication soient reproduites. Néanmoins, la protection ne se limite pas seulement à la reproduction littérale de l'ensemble des caractéristiques. Afin d'éviter que des tiers ne tirent indûment profit de l'invention en remplaçant un moyen par un autre différent mais hautement substituable et mettant en œuvre le même concept inventif, les tribunaux retiennent la contrefaçon par équivalence. Cette doctrine des équivalents tient son origine des États-Unis (150), il s'agit d'une construction jurisprudentielle reprise ensuite par d'autres pays et qui a tendance à accroître la largeur du brevet en interprétant l'esprit plutôt que l'exacte écriture de la revendication.

L'OEB délivre les brevets européens, mais leur interprétation et leur application sont laissées à l'appréciation des juridictions nationales. Chaque partie nationale d'un brevet européen est donc indépendante. L'article 69 de la CBE stipule que l'étendue de la protection conférée par le brevet européen est déterminée par les revendications. La description et les dessins sont utilisés pour les interpréter. Redoutant des divergences d'interprétation de l'article de la CBE entre les États membres, un protocole interprétatif¹³ a été adopté afin d'harmoniser l'étendue de la protection conférée par le brevet européen (151). Entre l'école allemande et sa tendance à faire une interprétation extensive de la revendication et les britanniques se référant au sens étroit et littéral du texte des revendications, se trouve la position française. L'objectif final était de trouver un compromis pour assurer une protection équitable au breveté tout en conservant un degré raisonnable de sécurité juridique pour les tiers.

Dans un souci d'amélioration, un second article faisant expressément référence à la doctrine des équivalents a été ajouté lors de la révision dudit protocole, le 29 novembre 2001¹⁴. De nombreux pays reconnaissent la contrefaçon par équivalence, toutefois l'harmonisation n'étant

¹³ Article premier (Principes généraux) du protocole interprétatif de l'article 69 de la CBE : L'article 69 ne doit pas être interprété comme signifiant que l'étendue de la portée conférée par le brevet européen est déterminée au sens étroit et littéral du texte des revendications et que la description et les dessins servent uniquement à dissiper les ambiguïtés que pourraient recéler les revendications. Il ne doit pas davantage être interprété comme signifiant que les revendications servent uniquement de ligne directrice et que la protection s'étend également à ce que, de l'avis d'un homme du métier ayant examiné la description et les dessins, le titulaire du brevet a entendu protéger. L'article 69 doit, par contre, être interprété comme définissant entre ces extrêmes une position qui assure à la fois une protection équitable au titulaire du brevet et un degré raisonnable de sécurité juridique aux tiers.

¹⁴ Article 2 du protocole interprétatif de l'article 69 de la CBE : « Pour la détermination de l'étendue de la protection conférée par le brevet européen, il est dûment tenu compte de tout élément équivalent à un élément indiqué dans les revendications ».

pas totale entre les différents États-Membres, il arrive que des actions similaires portant sur le même brevet aboutissent à une sanction de contrefaçon par équivalence dans certains pays membres mais pas dans d'autres.

La délimitation de la portée du brevet à travers l'interprétation des revendications revêt une importance primordiale tout particulièrement dans le domaine pharmaceutique au sein duquel les équivalents techniques potentiels sont nombreux. La reconnaissance de contrefaçon par équivalence a pour conséquence d'élargir l'étendue de la protection en faveur du breveté, ce qui peut empêcher des molécules de pénétrer le marché, pouvant avoir diverses conséquences comme le blocage de l'innovation et de la concurrence, un effet sur la santé publique ou encore des conséquences économiques.

§ 1. L'interprétation des revendications et la définition de la portée du droit

Les revendications remplissent une fonction primordiale. A leur lecture, les opérateurs économiques sont informés du droit privatif, à l'intérieur duquel ils ne peuvent pénétrer, mais aussi des champs d'activités dans lesquels ils peuvent librement s'engager sans enfreindre les droits antérieurs. Devant satisfaire tant les standards du domaine juridique que scientifique, leur rédaction est un art complexe. Il appartiendra au conseil en propriété industrielle de faire un choix judicieux des mots employés, afin qu'il y ait le moins de difficultés d'interprétation, rendant l'issue du litige prévisible.

Comme le stipule l'article 69 de la CBE, les revendications définissent le monopole du breveté. Dans 99% des cas, elles sont composées de deux parties, le préambule et la partie caractérisante (152). Ce préambule désigne l'objet de l'invention et mentionne ses caractéristiques techniques connues dans l'état de la technique, ainsi une reproduction de ladite partie ne sera pas qualifiée de contrefaçon. En revanche, la partie caractérisante est essentielle dans le contentieux de la contrefaçon. Ne reconnaissant que la contrefaçon littérale, il serait aisé pour des tiers de contourner le libellé des revendications tout en étant en mesure de concurrencer le breveté par l'offre d'un produit hautement substituable mettant en œuvre le même concept inventif. Pour cela, il est donc admis qu'une revendication de brevet puisse être violée à la fois littéralement et de manière équivalente.

A° La qualification de la contrefaçon par équivalence

Un grand nombre de pays accorde au monopole conféré par un brevet une protection plus large que la portée littérale des revendications (153). En effet, l'approche littérale risque d'exclure des variantes insignifiantes, appelées équivalents. De manière très générale, on peut entendre par équivalent une variation non substantielle d'un produit ou d'un procédé, mettant en jeu efficacement le concept inventif breveté, sans violer littéralement la revendication. Le produit ou le procédé se situe en dehors de la revendication, interprétée de manière stricte.

Cette doctrine est reconnue dans de nombreux pays, mais son application diffère d'un pays à l'autre en dépit de la tentative d'harmonisation du Protocole interprétatif de l'article 69 de la CBE s'imposant à tous les États membres. En effet, l'article 2 du Protocole prévoit que les tribunaux doivent prendre en compte tout élément équivalent à un élément spécifié dans les revendications pour déterminer l'étendue de la protection. Il n'explique cependant pas comment ces variantes doivent être prises en compte.

L'article 69 de la CBE est codifié en droit français par l'article L.613-2 du Code de la propriété intellectuelle (154). La théorie des équivalents n'est pas codifiée, la doctrine est venue apporter des règles, précisées par la jurisprudence. Selon Paul Roubier, « il y a un équivalent toutes les fois qu'un appareil réalise le même résultat que celui du brevet, par des moyens analogues remplissant la même fonction et tendant au même but » (153). La définition classique de Paul Mathély reprenant des propos similaires insiste sur « l'identité de fonction qui caractérise l'équivalence » (155)(156).

Sa première application en France remonte à 1969 (157). Depuis, la théorie des équivalents a été largement adoptée et fréquemment appliquée par les tribunaux, venant préciser les conditions à remplir pour bénéficier de l'extension de la protection.

Lors de l'interprétation des revendications, les juges vont chercher à comprendre le problème technique résolu par le brevet et les moyens enseignés pour résoudre ce problème, y compris leur fonction. Ils doivent être vigilants d'un côté à ce que l'interprétation d'une revendication n'entraîne pas l'ajout d'une caractéristique qui ne faisait pas partie de l'invention, mais ne doivent pas non plus en omettre une, clairement comprise dans l'invention. Les moyens revendiqués et les moyens prétendument contrefaisants – dont la question est de savoir s'ils sont équivalents – doivent être considérés non seulement en tenant compte de leur structure mais également selon leur fonction et leurs résultats.

Ainsi, plusieurs conditions sont exigées pour parler de moyens équivalents : le moyen incriminé bien que différent du moyen breveté peut être considéré comme équivalent, dès lors que, malgré sa forme différente, il exerce la même fonction en vue de parvenir au même résultat, pour autant que la fonction soit protégeable (158).

1. Fonction

L'identité de fonction exercée par le moyen argué de contrefaçon et le breveté est l'élément déterminant de la doctrine française des équivalents. On parle de fonction ou d'effet technique premier (159) qui peut être défini comme l'effet direct et immédiat produit par la mise en œuvre du moyen. Cela ne doit pas être confondu avec le résultat que permet d'obtenir l'effet technique primaire. Le résultat n'est pas protégeable, les moyens techniques en revanche sont parfaitement brevetables.

Cumulativement, il est nécessaire que cette fonction soit nouvelle (160). A ce titre, le moyen revendiqué en cause doit être nouveau non seulement par sa structure mais également par la fonction qu'il remplit (161). Cela n'est exigé que lorsque la revendication porte sur un moyen unique¹⁵.

Si la revendication porte sur un moyen particulier qui assure une fonction déjà connue de l'art antérieur, la portée de la revendication se limitera à la structure revendiquée, sans reconnaissance de la doctrine des équivalents (162).

2. Résultat

Le second critère est relatif au résultat : il faut que les moyens en cause exercent la même fonction en vue d'un résultat de même nature et de qualité et d'efficacité identiques. Auparavant, le résultat pouvait être d'une qualité différente, supérieur ou inférieur au résultat obtenu par le moyen breveté (163). Depuis un arrêt de la Cour d'appel de Lyon, cela semble avoir changé : l'équivalence, pour être retenue, nécessite que les moyens conduisent à un résultat de mêmes nature et qualité (164).

De ce qui précède, en France, on peut résumer le test de contrefaçon par équivalence de la manière suivante (165) :

¹⁵ La situation sera différente lorsque l'on sera en présence d'une invention de combinaison

1. Le moyen essentiel du brevet dont la forme n'est pas reproduite¹⁶ remplit-il une fonction nouvelle ?
2. Les moyens contestés remplissent-ils la même fonction ?
3. Les moyens contestés donnent-ils le même résultat ?

L'obtention de 3 réponses affirmatives caractérise la contrefaçon équivalente (166).

En outre, l'équivalent ne doit pas nécessairement exister à la date de priorité mais peut être créé ultérieurement (167). Un équivalent n'existant pas au moment de la délivrance du brevet peut tout de même être contrefaisant (168). Autrement, la protection conférée serait restreinte au cours du temps et c'est plutôt l'objectif inverse que souhaite atteindre la doctrine. Cette « réintégration » permet de tenir compte de l'apport fait par le brevet à l'état de la technique qui serait ultérieurement à l'origine de l'invention d'un concurrent.

L'équivalence est appréciée de manière purement objective. L'intention du présumé contrefacteur comme celle du breveté quant à sa volonté ou non de protéger les équivalents ne sont pas évaluées par les tribunaux français. Ces derniers ne se réfèrent pas non plus à l'homme du métier pour prendre en compte l'évidence de l'équivalent.

Enfin, le moyen en cause doit être équivalent à un élément constitutif essentiel de l'invention, c'est-à-dire nouveau, inventif et nécessaire pour résoudre le problème technique. Un moyen présentant une modification mineure ou lié à une caractéristique mineure ne serait pas pris en compte (169).

B° Analyse de la théorie des équivalents dans le domaine pharmaceutique : affaire pemetrexed

Lilly est titulaire du brevet européen n° EP 1313508, ci-après brevet EP 508 dont la demande a été déposée le 15 juin 2001 (170). Il porte sur une administration combinée du médicament Alimta® - pemetrexed disodique - avec de la vitamine B12 et éventuellement de l'acide folique pour traiter deux types de cancer du poumon. Le pemetrexed est une molécule acide appartenant au groupe des antifolates. C'est un anticancéreux puissant couramment utilisé en chimiothérapie malgré une toxicité sévère, car son effet antimétabolique est susceptible d'inhiber la croissance tumorale. La balance bénéfice/risque est donc largement favorable. Lilly a découvert qu'une réduction de la toxicité était observée en présence de vitamine B12. En effet, constaté de manière surprenante et inattendue, la vitamine B12 abaisse l'acide

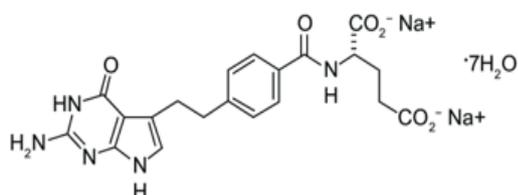
¹⁶ Si la forme était reproduite il s'agirait donc d'une contrefaçon littérale et non plus par équivalence.

méthylmalonique, prédicteur des manifestations toxiques, sans pour autant affecter l'efficacité thérapeutique de l'antifolate.

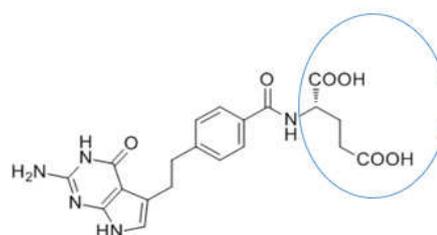
De même, la combinaison jusqu'alors inconnue, de la vitamine B12 et d'un agent de liaison tel que l'acide folique associés à des antifolates, réduit significativement la toxicité de ces derniers (171). Telle est donc définie la portée de l'invention.

Lilly a dû, au cours de la demande européenne, réduire sa portée aboutissant à la revendication première suivante : « *Utilisation du pemetrexed disodique dans la fabrication d'un médicament pour une utilisation dans une thérapie en combinaison destinée à inhiber la croissance tumorale chez des mammifères auxquels ledit médicament doit être administré en combinaison avec la vitamine B12 ou un dérivé pharmaceutique de celle-ci, ledit dérivé pharmaceutique de la vitamine B12 étant l'hydroxocobalamine, la cyano-10-chlorocobalamine, le perchlorate d'aquocobalamine, le perchlorate d'aquo-10-chlorocobalamine, l'azidocobalamine, la chlorocobalamine ou la cobalamine* »¹⁷. Pour rappel, il était généralement admis, avant l'invention de Lilly, que le pemetrexed disodique était la seule forme relativement efficace et raisonnablement sûre.

L'oncologie est un domaine en plein essor dans lequel de nombreux laboratoires souhaitent être actifs. Ainsi des génériqueurs tels que Actavis, Frésenius, Zentiva ou Hikma se sont rapidement penchés sur ledit brevet afin de développer leur propre molécule. D'autres sels de pemetrexed ont été commercialisés par les concurrents : Actavis utilise la forme diacide, le sel dipotassique ou trométhamine de pemetrexed ; Fresenius a opté pour le pemetrexed trométhamine ou diacide. Dans ce cadre, le titulaire est venu tenter un nombre inégalé d'actions en contrefaçon de son brevet européen dans divers pays.



Pemetrexed disodique



Pemetrexed diacide

Une des questions était donc de savoir si les laboratoires génériqueurs pouvaient être accusés de contrefaçon par reproduction ou du moins par équivalence. Dans un premier temps, il n'y a pas eu d'objection sur le fait que les différents génériques commercialisés n'enfreignaient pas

¹⁷ A l'origine, la revendication se lisait comme suit : « méthode d'administration d'un antifolate en combinaison avec un agent abaissant l'acide méthylmalonique ».

de façon littérale le composé revendiqué par Lilly. Cela pourrait encore se discuter en considérant d'un point de vue technique que le pemetrexed est le principe actif responsable de l'effet thérapeutique et des effets indésirables et que la salification ne participe qu'à l'obtention d'une meilleure solubilité en vue d'une absorption augmentée (172). La réalisation d'un sel détermine donc indirectement l'effet de l'ingrédient actif mais néanmoins les contre-ions seuls n'entraîneront rien. Rappelons qu'un sel en pharmacie fait référence à une association d'anions – le pemetrexed – et de cations afin d'obtenir un composé neutre.

Laissons de côté cette interprétation, une question demeure toutefois, à savoir si ces différentes formes salines sont équivalentes au pemetrexed disodique revendiqué. En effet, le point central de l'affaire porte sur la signification de l'expression pemetrexed disodique. Peut-on considérer que la portée de la revendication s'étend au pemetrexed dipotassique, diacide ou encore trométhamine ? Les tribunaux européens ont tour à tour tenté de répondre à cette question en appliquant leur jurisprudence respective relative à la théorie des équivalents.

Récemment, c'est en France que l'affaire a été jugée. Fresenius Kabi a obtenu en 2016 une AMM pour un générique d'Alimta[®], le Pemetrexed Fresenius Kabi[®]. Ce générique se trouve sur le marché français depuis. Le 11 septembre 2020 c'était au tour du Tribunal judiciaire de Paris de rendre son jugement sur la contrefaçon de la partie française du brevet EP 508. Le principe actif de Fresenius se présente sous forme diacide et non disodique comme revendiqué, en l'espèce les cations hydrogènes H⁺ sont remplacés par des cations sodium Na⁺. Autrement, les monographies mentionnent une administration combinée avec de la vitamine B12 comme indiqué dans le brevet en cause.

Le TJ de Paris s'appuie sur l'article 69 de la CBE pour interpréter la portée du brevet. Il y est expressément stipulé que la description sert à l'interprétation des revendications. Étant donné que seul l'anion de pemetrexed produit un effet technique, qu'importe la modification de forme, de matière ou de disposition par l'emploi d'un sel distinct. La variante diacide à la place de disodique est indifférente, dès lors qu'il s'agit d'un antifolate combiné à la vitamine B12 et éventuellement B9. L'homme du métier ne s'arrêterait pas au libellé littéral des revendications mais serait parfaitement en mesure de comprendre que la formulation de pemetrexed disodique est synonyme du pemetrexed en général. Ainsi, après lecture de la description, le tribunal entend que la protection couvre toutes les formes de pemetrexed pharmaceutiquement acceptables (sels ou autres) utilisées en combinaison avec de la vitamine B12 et éventuellement l'acide folique et leurs dérivés. En l'espèce tous les moyens essentiels de l'invention sont reproduits et le tribunal a conclu que le produit Fresenius violait ledit brevet par reproduction.

Quelques années avant au Royaume-Uni, ce même contentieux opposait le géant Lilly à Actavis. Le Tribunal britannique a répondu à une série de questions établies dans sa jurisprudence pour savoir si la variante était comprise dans la revendication. Il a d'abord été jugé par le Tribunal des brevets (173) une absence de contrefaçon par équivalence : il n'était pas évident pour l'homme du métier que la variante – le pemetrexed diacide ou dipotassique – n'aurait pas d'effet significatif sur le fonctionnement de l'invention. Des opinions différentes entre l'oncologue et le chimiste ont été relayées à ce titre. L'affaire a été renvoyée devant la Cour d'appel (174) qui, à son tour, a approuvé l'approche adoptée par la juridiction inférieure. La Cour Suprême (175) a finalement été saisie, instaurant un nouveau test en trois étapes (176)(177). Cela a fondamentalement changé l'évaluation de la contrefaçon (178), elle est en effet revenue sur les décisions précédentes et les a contredites. Cette décision marque l'histoire, elle constitue un renversement de situation et ancre fermement une doctrine d'équivalents dans le droit britannique des brevets (179).

Aujourd'hui, la plupart des tribunaux et des experts européens acceptent que la portée de la protection du brevet puisse être étendue, au-delà des revendications, à des solutions équivalentes du problème technique sous-jacent à l'invention. Cependant, en pratique, de nombreux tribunaux n'y ont recours qu'en dernier lieu pour éviter un résultat inéquitable, notamment quand ils trouvent que les défendeurs ont utilisé l'essence de l'invention, même s'ils ont évité la formulation des revendications.

§ 2. Les enjeux de la doctrine des équivalents dans le domaine pharmaceutique et chimique

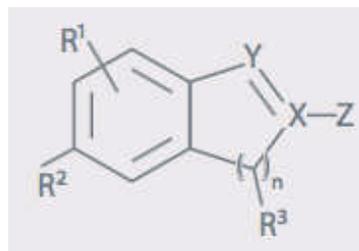
En raison des limites inhérentes à la langue et du problème selon lequel un littéralisme strict permettrait aux copistes d'exploiter injustement les failles des revendications, est née la doctrine des équivalents. Ces difficultés se retrouvent dans tous les domaines industriels mais sont particulièrement présentes dans le secteur pharmaceutique. Constamment, les molécules connues font l'objet de recherche en vue de les améliorer, leur découvrir de nouvelles propriétés, les combiner, réaliser des génériques ou biosimilaires. Autant de stratégies développées permettant au patient d'avoir une thérapie la plus adaptée. Face à ces modifications, comprendre la portée de la doctrine, ses limites et ses nuances est essentiel. D'une part, pour éviter la contrefaçon et d'autre part pour ne pas renoncer par inadvertance à la protection de variantes.

A° Les équivalents techniques potentiels et leurs écueils

Il est possible que des éléments soient protégés même s'ils ne sont directement divulgués. C'est pourquoi, il est essentiel de repérer les moyens techniques qui pourraient être qualifiés d'équivalents afin de prédire l'étendue de la portée du brevet. Parmi eux, les formules de Markush mais aussi les modifications galéniques d'un principe actif telles que la réalisation d'un sel ou le changement d'excipients sont à prendre en compte dans le domaine pharmaceutique. Les biosimilaires peuvent être impactés par la doctrine des équivalents tout comme les combinaisons de molécules.

1. Formules de Markush

Les revendications de type Markush sont fortement répandues en chimie. Elles permettent de protéger à titre d'invention la structure générale d'une famille de molécules, une molécule particulière ainsi que, le cas échéant, un nombre fini d'équivalents fonctionnels de cette structure, cette molécule, ou partie de cette molécule (180). Plusieurs composés seront donc couverts par une simple revendication. Le TGI de Paris a défini en 2019 les formules de Markush (181). En pratique, la structure représentant le cœur invariable de la molécule – pharmacophore – est généralement dessinée. Au bout des chaînes latérales sont inscrits des sigles R1, R2 etc. illustrant la partie variable. Sur le côté, tous les groupements moléculaires pouvant être substitués sont listés face au sigle correspondant. La revendication de type Markush entend parfaitement protéger le breveté en vertu de la doctrine des équivalents puisqu'elle permet de revendiquer des variantes qui sont en quelque sorte définies, sans toutefois être expressément nommées ni identifiées. Il sera donc très important pour les tiers de vérifier qu'ils n'enfreignent aucun droit antérieur, la délimitation de la portée du droit peut être ambiguë augmentant leur insécurité.



Ce type de revendication soulève des questions complexes car un seul brevet peut potentiellement bloquer la R&D et la commercialisation de plusieurs millions de molécules (182).

En s'appuyant sur l'affaire précitée opposant Searle à Sandoz (181), le premier est titulaire d'un brevet européen n° EP 0810209 déposé en 1993 portant sur des inhibiteurs de protéase utiles dans le traitement du VIH (183). Il a obtenu en 2008 un CCP concernant le darunavir ou l'un de ses sels, esters ou précurseurs pharmaceutiquement acceptables. Avant son expiration, Sandoz a mis sur le marché un générique du darunavir. Même s'il s'agit d'un recours en contrefaçon

de CCP, la question était de savoir si le composé actif, darunavir, était couvert par le brevet de base, sur lequel se fonde le CCP. Il convient donc en quelque sorte d'apprécier l'étendue de la protection offerte par les revendications de type Markush. Selon Sandoz, l'homme du métier ne pouvait pas comprendre que le principe actif était visé par le brevet de base car ni la description, ni les revendications de ce brevet n'y faisaient explicitement référence, de sorte que le CCP se heurtait à une contestation sérieuse. Le juge a comparé la structure du darunavir avec les revendications et s'est aperçu qu'avec le pharmacophore revendiqué et les substituants listés également revendiqués, il était parfaitement possible de reconstituer ledit PA. De sorte que l'homme du métier comprendrait que le composé actif était visé par le brevet. Le juge a ainsi conclu que le CCP était parfaitement valide et la contrefaçon vraisemblable.

Dans ce cas d'espèce, si la contrefaçon littérale n'est pas reconnue en raison de cette forme de puzzle à reconstituer. Il serait évident pour l'homme de l'art de comprendre que le breveté n'entendait pas se restreindre à la stricte formulation littérale des revendications mais voudrait englober les, bien souvent, très longues listes de radicaux substituables, permettant tout au moins la contrefaçon équivalente. Une telle interprétation traduirait donc d'un monopole considérablement large en faveur du titulaire du brevet lorsqu'il comporte des revendications de type Markush.

Cependant, le seul fait de changer un radical voire un atome en fin de chaîne latérale peut sembler infime mais représente parfois un avantage considérable, un effet indésirable éliminé, ou une administration améliorée et plus pratique pour le patient. Dans ce cadre, pourrait-on en conclure une contrefaçon par équivalence ? Cela ne serait-il pas trop pénalisant pour les tiers notamment si l'on aboutit à une variante dont les particularités non évidentes tendent à la distinguer de façon inventive des autres dérivés appartenant à la même famille thérapeutique ? Devrait-on lui conférer le statut d'invention distincte ?

2. Modifications galéniques

Par modifications galéniques, comprenons le changement d'excipients, la réalisation de sels d'un principe actif, l'élaboration de liposome ou d'une prodrug en vue de modifier la pharmacocinétique initiale de la molécule. En outre, des traitements combinés intégrés dans une seule pilule ou des reformulations qui optimisent la demi-vie ou la biodisponibilité du composé actif peuvent aider à rendre les schémas thérapeutiques moins complexes et à améliorer l'observance du patient. Cela peut être crucial dans la prise en charge de certaines

maladies, où le strict respect du schéma thérapeutique est requis pour fournir un traitement efficace.

Ces modifications, de différentes natures, pourraient-elles constituer des équivalents si les variantes exercent la même fonction et permettent un résultat identique ? Comment apprécier cela afin de conserver une équité entre le monopole dont dispose le breveté et qui représente une sorte de récompense pour les investissements de recherche qu'il a consentis, et d'autre part l'élaboration de ce que l'on pourrait nommer des améliorations ou perfectionnements mais pas nécessairement évidents par les tiers.

Le produit pharmaceutique n'est pas n'importe quel bien et la prise en compte de l'apport pour le patient dans sa qualité de vie, son espérance de vie ou sa prise en charge thérapeutique semble être aussi au cœur de la discussion. De sorte que la reconnaissance de contrefaçon par équivalence pourrait dans certains cas évincer un produit exerçant la même fonction pour obtenir le même résultat, dont les différences non substantielles au sens juridique, pourraient être considérées inversement par le patient. Dans ce contexte arriverait-on à la conclusion d'un résultat différent ? Je pense par exemple à un médicament composé de lactose auquel certains sont intolérants, comment serait apprécié le changement de cet ingrédient inactif ?

Revenons à l'affaire pemetrexed, les sels diffèrent mais certains experts axent pour deux produits équivalents au motif que le principe actif est le seul responsable à la fois de l'effet thérapeutique et des effets indésirables. Ce PA est identique entre la référence et le générique, seuls les contre-ions, n'ayant pas de conséquence à ce niveau, sont remplacés. Mais tout de même ce contre-ion formant un sel avec le composé actif va indirectement impacter son administration. Pourquoi alors considérer que deux sels différents sont équivalents ? Pouvons-nous retenir la même définition entre équivalence au sens juridique et au sens technique ?

Cela fait réfléchir à la prise en compte de l'amélioration par la théorie. Une des particularités de la doctrine française des équivalents est de considérer que l'amélioration d'un moyen breveté peut constituer une contrefaçon : si elle reproduit la fonction de l'invention brevetée et permet d'obtenir un résultat similaire même avec une structure différente de l'invention brevetée. Heureusement, toute amélioration ne constitue pas une contrefaçon. L'amélioration qui mettrait en œuvre des moyens différents, avec une fonction différente, afin d'obtenir un meilleur résultat, ne constituerait pas une contrefaçon.

On peut donc espérer que tous les effets de l'amélioration d'un produit pharmaceutique soient pris en compte pour juger de la portée du titre et n'aboutissent pas à l'appréciation d'un résultat similaire.

Dans la course aux brevets, afin d'éviter de faire trop d'essais pas forcément concluants qui retarderaient l'obtention du titre avec le risque qu'un concurrent ne brevète plus rapidement, et dans un souci de réduction des coûts de rédaction, les revendications peuvent être peu inclusives. Le breveté n'est pas toujours en mesure d'identifier toutes les variantes capables de mettre en œuvre le concept inventif ni de formuler des revendications de manière optimale ; la doctrine se veut de compenser ces écueils. Elle doit cependant être mesurée et raisonnable pour ne pas trop favoriser le titulaire au détriment des tiers. Cela soulève un problème : les titulaires pourraient donc utiliser un langage plus étroit pour pallier les critères de brevetabilité, comme la nouveauté ou l'activité inventive, et être assurés qu'ils bénéficieront de la protection maximale possible en vertu de la doctrine des équivalents. En outre, cela leur permettrait de gagner du temps pour breveter leur invention sans avoir réalisé tous les essais confirmant l'étendue de leur brevet. Il est donc nécessaire que les tribunaux tiennent compte de tout le contexte technique pour pondérer les effets.

3. Biosimilaires

En France, les premiers biosimilaires sont apparus il y a une vingtaine d'années et leur importance ne cesse de croître dans la pratique clinique, compte tenu des affections graves et chroniques qu'ils traitent. Un médicament biosimilaire est produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci (184). Compte tenu de la variabilité naturelle de la source biologique et du procédé de fabrication propre à chaque fabricant, quelques différences peuvent se manifester entre le biosimilaire et le produit de référence. Elles ne seront pas cliniquement significatives en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité, par ailleurs des études cliniques devront être fournies pour le confirmer.

La doctrine des équivalents crée de l'incertitude quant à la portée des brevets et c'est peut-être encore plus vrai pour les brevets biologiques. La complexité de la technologie des produits biologiques peut rendre les limites des brevets douteuses et la doctrine des équivalents ne fait que l'accroître. Elle pourrait représenter une arme de premier choix pour les contentieux les impliquant. En effet, les critères de la doctrine se concentrent sur la question de savoir si le produit argué de contrefaçon fait sensiblement la même chose de manière similaire, critères également demandés par les autorités administratives pour qu'ils soient approuvés. Un médicament biosimilaire n'est pas considéré comme un générique d'un médicament biologique, ils peuvent néanmoins se rejoindre. Les fabricants de génériques comme ceux de

biosimilaires doivent faire face, d'une part, aux réglementations sur la bioéquivalence¹⁸ ou la biosimilarité¹⁹ qui limitent les différences avec leur référence et d'autre part, à la doctrine des équivalents, qui limite le degré de similitude entre les deux produits. Ils sont confrontés au paradoxe de créer un produit bioéquivalent mais non équivalent sur le plan juridique. Qu'en sera-t-il du médicament biosimilaire, qui intrinsèquement possède des variabilités par rapport à la molécule de référence ? Les tribunaux constateront-ils que les moyens invoqués remplissent la même fonction aux fins du même résultat mais avec des variabilités considérées comme mineures selon l'homme du métier, rendant vraisemblable la contrefaçon ?

Par ailleurs, la pénétration du biosimilaire a aussi un impact économique. Son prix est diminué de 30 % par rapport à celui de la spécialité de référence. Ce dernier se voit appliquer une décote de 15 % à l'arrivée du biosimilaire. Sur des médicaments de plusieurs milliers d'euros cela n'est pas négligeable.

Beaucoup de réflexions et d'interrogations peuvent être soulevées sur l'adaptation de la doctrine face à ces thérapies. La doctrine des équivalents ne bloquera certainement pas purement et simplement les biosimilaires malgré les efforts des innovateurs pour la transformer en arme (185). Bien que quasiment aucune jurisprudence n'existe en matière de biosimilaires, les tribunaux pourraient faire des parallèles avec les nombreuses décisions en matière de génériques. Cela représentera un atout pour les fabricants de biosimilaires qui pourront s'en inspirer. Nous pouvons espérer que les tribunaux tiennent compte des aspects technique, économique, bien être du patient, impactés par les biosimilaires afin d'ajuster la jurisprudence.

4. Associations de principes actifs

Une substance déjà connue pour un usage médical, peut toujours faire l'objet d'un brevet pour le traitement de la même affection, à condition que la combinaison spécifique de produits actifs soit nouvelle et inventive. Une invention de combinaison n'est donc pas qu'une simple juxtaposition de moyens. Au titre de l'activité inventive, l'association de principes actifs doit présenter un effet synergique potentialisateur et pas simplement additif ; un effet technique inattendu (186).

¹⁸ Pour être bioéquivalent, le générique et le médicament de référence administrés dans des conditions similaires, libèrent la substance active dans le corps au même rythme et dans les mêmes quantités.

¹⁹ La biosimilarité se fonde sur des études de comparabilité entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence pour démontrer une forte similarité au niveau de la structure chimique, de la fonction biologique, de l'efficacité, de la sécurité et de l'immunogénicité.

La combinaison de composés actifs est un fondement clé de la médecine moderne, en particulier dans le traitement de maladies multifactorielles complexes comme le cancer ou la quasi-totalité des maladies chroniques. Cela demande des efforts de recherche et souvent des études cliniques approfondies pour démontrer l'apport face aux options de traitements existants. Il est donc normal de leur offrir le bénéfice de la protection par le brevet.

Selon la doctrine française, la théorie ne s'applique qu'en cas d'identité et de nouveauté de la fonction. Lorsqu'il s'agit de moyens de combinaison, la jurisprudence française n'exige pas que la fonction exercée par le moyen revendiqué soit nouvelle, pour autant que le moyen argué de contrefaçon remplisse, dans la combinaison, la même fonction que le moyen revendiqué (187). Ceci pour éviter que la combinaison ne soit trop exposée à la contrefaçon.

Dans une affaire récente, la question principale était de savoir si le générique commercialisé par Biogaran, constituait une contrefaçon par équivalence du brevet Orion/Novartis (188). Le brevet n° EP 1189608 portait sur une préparation pharmaceutique à base de lévodopa /carbidopa /entacapone (189). Le traitement existant comprenait la lévodopa + carbidopa dans un comprimé et séparément l'entacapone. L'invention réside dans le fait que les trois PA sont combinés, mais une partie substantielle de la carbidopa est séparée de l'entacapone/lévodopa. Il n'est pas défini ce que signifie « partie substantielle », mais c'est toujours une séparation totale de la carbidopa qui est mentionnée dans les modes de réalisation. Dans les deux cas, l'effet thérapeutique est le même pour un traitement dans la maladie de Parkinson.

Le demandeur ne reprochait pas une contrefaçon littérale mais une contrefaçon équivalente puisque la carbidopa n'est pas séparée de l'entacapone et de la lévodopa dans le médicament argué de contrefaçon. En effet, Biogaran se défend en montrant que son générique contient la carbidopa + la lévodopa comprimées avec un granulé constitué de lévodopa + entacapone, rassemblés dans un comprimé unique. Après avoir rappelé la théorie des équivalents, le tribunal définit le critère de la fonction de séparation de la carbidopa pour améliorer sa biodisponibilité. Or celle-ci n'étant pas démontrée par les tests réalisés dans le brevet, le tribunal ne peut établir l'infraction équivalente d'un moyen qui ne met pas en œuvre la fonction qu'il revendique. Il vient ajouter qu'en tout état de cause, la fonction n'était pas nouvelle (190). De ce que nous avons exposé, la première argumentation semble tout à fait juste, en revanche la décision semble critiquable au titre de l'examen de la nouveauté qui n'est pas pris en compte au regard d'une combinaison de moyens.

Tout de même, il conviendra d'être vigilant à ce que les tiers, dans ce type d'invention, ne substituent pas un moyen par un autre similaire sans être inquiétés.

B° Difficultés inhérentes à l'application de la doctrine dans le domaine pharmaceutique et chimique

La doctrine est une exception aux règles classiques de contrefaçon de brevet, elle représente une forte adhésion à la théorie incitative des brevets. Les inventeurs sont incités à faire des investissements spécifiques, par le biais d'une promesse selon laquelle ils pourront pleinement percevoir les gains sur leur création technologique. Même si en apparence, elle semble être en faveur de l'innovation encore faut-il qu'elle soit appliquée en pratique. Imprévisible, la doctrine entraîne des incertitudes quant à l'étendue du brevet. Il est important de comprendre les véritables enjeux qu'elle représente, à la fois pour le breveté et pour les tiers, afin de trouver l'équilibre le plus juste. Face à cette incertitude, les concurrents peuvent se retrouver bloqués par un titre ambigu et ne préfèrent parfois pas prendre le risque de se lancer dans le même domaine technologique. Dans ce cas, l'octroi de licences pourrait pallier ce problème. Mais les titulaires accepteront-ils d'en consentir ? Enfin, le défaut d'harmonisation de l'application de la doctrine à travers les différents pays, marque une incertitude supplémentaire puisque l'acte de contrefaçon avéré dans un pays ne sera pas nécessairement transposé dans un autre, même si les deux sont européens et les faits reprochés identiques. Toutes ces difficultés doivent être d'autant plus considérées qu'elles interviennent dans un domaine vital pour la santé publique.

1. La doctrine des équivalents et l'innovation

Les brevets ne sont peut-être pas indispensables pour stimuler l'innovation, mais ils sont néanmoins nécessaires car ils incitent à divulguer des inventions qui seraient autrement restées secrètes. En fait, cette doctrine comporte aussi bien des avantages que des inconvénients pour la liberté d'entreprendre et d'innover. Savoir pour le breveté que les investissements consentis seront couronnés de récompense par l'octroi d'un monopole, qui pourra encore être élargi grâce à la doctrine des équivalents, est encourageant. Elle offre aux titulaires un recours pour se prémunir contre la conduite inéquitable des copieurs qui contourneraient la protection en apportant des modifications sans importance et non substantielles aux dispositifs brevetés. Ainsi, plutôt que de conserver son savoir-faire secret, l'inventeur aura tendance à le revendiquer. En contrepartie, tous les autres opérateurs économiques du même secteur pourront y avoir accès et utiliser cet enseignement pour développer de nouvelles technologies. Dans un premier temps, cela semble tout à fait favorable et bénéfique aussi bien pour le breveté que pour les tiers.

Mais c'est sans compter l'incertitude que comprendra le brevet délivré quant à l'étendue des revendications et à la portée du droit. Alors que les tiers auraient accès à l'enseignement

technique et souhaiteraient développer de nouveaux produits, une reconnaissance excessive de la doctrine pourrait les freiner et les bloquer. En effet, s'engager leur demanderait des efforts financiers, humains pour mettre au point des technologies qui, une fois commercialisées, seraient interdites par le breveté car contrefaisantes. Cela pourrait empêcher de nombreux innovateurs potentiels d'entrer sur le marché, et le manque d'innovation qui en résulterait pourrait nuire aux consommateurs qui bénéficieraient autrement d'une plus grande sélection de produits moins coûteux et plus efficaces.

Avec cette doctrine, le monopole du breveté n'est-il pas sans limite, au détriment de la concurrence nécessaire dans toutes les industries ? Là encore c'est aux tribunaux de s'adapter au mieux à la situation, de tenir compte du contexte et du secteur industriel car chaque cas est spécifique. Dans des domaines comme celui de la santé, il paraît fortement intéressant de développer la concurrence et bénéficier de produits hautement substituables mettant en œuvre le même concept inventif. En effet, l'offre d'alternatives thérapeutiques dans les maladies multifactorielles améliorera la prise en charge du patient, en raison d'une forte variabilité de réponse interindividuelle. Il semble donc important pour les contentieux pharmaceutiques de trouver un équilibre entre les intérêts des différents acteurs : breveté, tiers, patient et institutions publiques.

2. L'octroi de licences comme solution

L'insécurité pour les tiers étant accrue, ils ne sont pas à l'abri d'un litige inattendu. Outre les fonds rassemblés pour mettre au point une invention, ils risquent à tout moment d'être assignés en contrefaçon de DPI et de devoir se défendre, engendrant des coûts supplémentaires, pour risquer finalement de tout perdre. Certains choisiront donc la prudence. Dans de nombreuses situations, ce type de litige est résolu par le recours à des accords de licence. Le titulaire concède une licence d'utilisation à une autre partie. Encore faut-il qu'il soit prêt à en octroyer une. Généralement, les entreprises sont fortement intéressées par les licences croisées qui offrent un avantage réciproque : elles ont besoin des brevets de leurs concurrents autant que ces derniers ont besoin des leurs (191). Cependant, dans nos domaines spécifiques, ils peuvent être réticents à concéder des licences sur des technologies précieuses, en particulier à des concurrents potentiels de la même industrie. Cette solution semble être limitée également pour une autre raison : les coûts de transaction. L'imprévisibilité des droits de brevet amène à une exacerbation des coûts concernant l'octroi de licences pour des brevets potentiellement bloquants. Rencontrant des difficultés pour définir précisément les limites du brevet, objet de la licence, les parties ne s'accorderont pas sur sa valeur. Par conséquent, même si un titulaire de brevet était disposé à concéder une licence sur sa technologie à un concurrent, cela pourrait empêcher

les parties de conclure un accord. Le titulaire croyant que son brevet couvre plus de matière qu'il ne le fait en réalité et le licencié potentiel se persuadant que quelques changements sur son produit pourraient lui permettre d'échapper au grief de contrefaçon.

3. Le défaut d'harmonisation entre les pays

Les tests anglais et allemand sont plus complexes dans leur présentation, mais au fond, l'analyse est sensiblement la même entre ces 3 pays. Quelques particularités demeurent.

▪ L'évidence

En France, une distinction est faite entre les critères de brevetabilité que sont la nouveauté, l'activité inventive et l'application industrielle, des critères de contrefaçon dont l'équivalence fait partie (192). La question de savoir si l'équivalent était évident pour l'homme du métier, ne joue aucun rôle en droit français. Elle ne sera prise en compte que pour juger de l'activité inventive.

La situation est toute autre en Allemagne et au Royaume-Uni. Les tests comprennent une condition qui tend à vérifier si la variante était évidente pour l'homme du métier, à la lecture de la revendication. Les variantes qui ne sont pas évidentes à la date pertinente ne seront pas protégées et le breveté ne pourra finalement pas s'appuyer sur les équivalents. Cette prise en compte ou non peut conduire à des divergences d'appréciation.

Les approches allemande et britannique se réfèrent donc à l'homme de l'art qui se demande si l'utilisation d'un terme spécifique a été voulue par le breveté pour exclure des variantes mineures connues à la date de publication et qui ne pourraient pas avoir d'effet significatif sur le fonctionnement de l'invention. Lorsqu'il est confronté à une formulation étroite des revendications, il réfléchit aux raisons. Pourquoi le breveté n'a-t-il pas choisi une formulation incluant les équivalents connus à la date pertinente ? Il ne peut supposer à la légère que la variante omise ne tombe pas dans le champ d'exclusion du brevet, à moins qu'il n'y ait une indication que le breveté avait des raisons de l'exclure. Le breveté doit tout de même être vigilant quant à la rédaction de ces revendications car toute ambiguïté est, dans certaines Cours, au détriment du titulaire.

Selon la France, admettre qu'un moyen équivalent ne soit pas contrefaisant au seul motif qu'il n'aurait pas été évident, pourrait permettre à un tiers de déposer un brevet second ne variant que

légèrement de l'initial ou n'étant qu'une amélioration, un perfectionnement. Cela serait trop risqué pour le titulaire. En revanche les allemands comme les britanniques le prennent en compte dans leur test respectif. La situation française, n'empêche-t-elle pas la délivrance d'un titre pour un moyen exerçant certes la même fonction en vue du même résultat mais qui aurait demandé à son créateur des efforts inventifs ? Il faut toujours s'interroger sur la balance entre la protection du breveté et les risques pour les tiers.

▪ **L'intention**

Voulant encore se démarquer, les tribunaux français ne prennent pas non plus en compte l'intention du présumé contrefacteur, ni celle du breveté quant à sa volonté ou non de protéger les équivalents (153). Ils apprécient de manière purement objective l'équivalence. Tout de même, si le titulaire exclut délibérément une variante du champ de la protection sans ambiguïté, son exploitation par un tiers ne sera pas considérée comme une infraction équivalente.

Ce critère est considéré dans l'approche allemande. Finalement son examen ne limiterait-il pas l'extension de la revendication ? La Cour fédérale a souligné qu'en cas de contradiction entre les revendications et la description, en particulier lorsque plusieurs réalisations sont décrites mais qu'une seule n'est revendiquée, l'homme du métier devrait en tenir compte de sorte que la protection soit limitée au seul moyen revendiqué. Sur ce fondement, dans deux arrêts récents (193)(194), la Cour fédérale a jugé qu'une contrefaçon équivalente ne pouvait être retenue. Le breveté est alors supposé ne pas avoir demandé de protection pour des variantes qu'il connaissait, les ayant explicitement mentionnées dans la description.

Il ressort ainsi que les tests adoptés par les différents pays sont proches néanmoins certaines spécificités peuvent amener à une divergence dans les décisions à travers l'Europe. La création d'une Cour commune pourrait pallier ce défaut d'harmonisation relatif aux contentieux de brevets européens. Si chaque litige portant sur une partie nationale d'un brevet européen pouvait se voir appliquer le même jugement, la sécurité pour les tiers serait considérablement renforcée. Il appartiendra aux juges de tenir compte de nombreux éléments supplémentaires, comme évoqués, afin d'équilibrer les intérêts de chaque partie. D'autant que la déclaration ou non de contrefaçon aura des répercussions significatives.

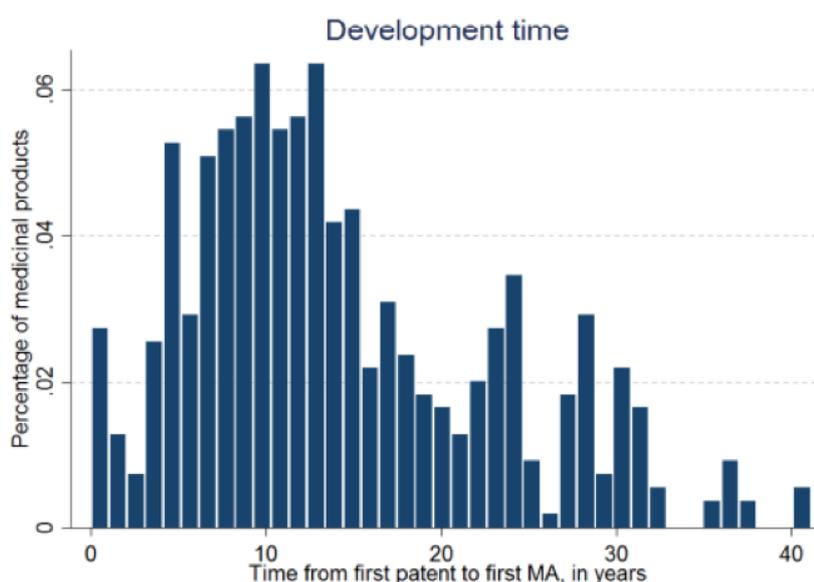
Les secteurs pharmaceutique et chimique, très liés, amènent à de nombreuses difficultés de compréhension, d'application, d'adaptation. Avant de chercher à savoir si les variantes sont ou non équivalentes, il faudra que les magistrats comprennent les technologies souvent complexes

et considèrent toutes les particularités techniques. Dans ces domaines, il peut être délicat d'apprécier la réalité de l'effet technique ou de déterminer la fonction qui sont davantage des questions pratiques que théoriques. Cela pourrait être responsable de désaccords.

En toute hypothèse, même si le Protocole n'a pas parfaitement harmonisé l'étendue de la protection conférée par le brevet européen dans les différents états, il aura été une première étape importante, permettant aux juges nationaux de commencer à faire converger leur style d'interprétation.

Section V – Certificats complémentaires de protection

En France, la loi du 25 juin 1990 *tendant à rendre identique pour les médicaments et les autres produits la durée effective de la protection assurée par les brevets*, a énoncé pour la première fois, la notion de Certificat Complémentaire de Protection pour les spécialités pharmaceutiques (195). Le CCP communautaire a été instauré par le règlement n°1768/92 du 18 juin 1992 et a vocation à se substituer au CCP français. Après l'entrée en vigueur dudit règlement, le 2 janvier 1993, aucun CCP français n'a plus été accordé. Il convient donc de s'attacher exclusivement au CCP communautaire désormais régi par le règlement européen n° 469/2009 du 6 mai 2009 (196).



Répartition du temps entre le brevet et l'autorisation de mise sur le marché (67).

Ce premier graphique précise le temps nécessaire entre l'obtention du premier brevet et la première autorisation de mise sur le marché. On remarque que la moyenne se concentre autour des douze ans. Ainsi, sur les vingt ans théoriques de monopole exclusif octroyés par le brevet, il y en a plus de dix pendant lesquels le candidat médicament se trouve toujours en développement, ne pouvant profiter réellement que de huit ans d'exclusivité de marché. Sur ces quelques années d'exploitation, on aura peu de possibilités de rentabilisation. Cela explique donc que les firmes pharmaceutiques cherchent à compenser pour partie cette période d'attente de l'AMM et à allonger la durée de leur monopole passant par les CCP.

Dans le secteur pharmaceutique, des recherches et tests approfondis sont nécessaires et une approbation réglementaire est requise avant que le médicament puisse être mis sur le marché. Ces certificats complémentaires de protection sont destinés à compenser les titulaires de brevet

pour le temps qui s'écoule entre la délivrance d'un brevet et l'octroi de l'AMM, le but poursuivi étant d'octroyer un monopole effectif de quinze ans à l'inventeur. Ce sont des titres destinés à permettre la prolongation de l'essentiel des effets d'un brevet qui vient de tomber dans le domaine public, exclusivement pour les produits pharmaceutiques et les phytopharmaceutiques regroupant les pesticides, insecticides, fongicides et herbicides.

Il n'entre en vigueur qu'après l'expiration du brevet correspondant, sa portée est une combinaison entre les revendications du brevet de base et le produit autorisé dans le cadre de l'AMM. Le CCP ne vise que ce qui est dans l'AMM même si le brevet était plus large.

Les titulaires de brevet disposent de six mois pour déposer leur demande de CCP à compter de la date de d'obtention de l'AMM – si elle est accordée après le brevet – ou de la date de délivrance du brevet – si l'AMM a été accordée avant. La durée de validité de celui-ci dépend de la date de délivrance de la première AMM dans l'Espace économique européen. Il prendra le relais à l'expiration du brevet pour une durée égale à la période écoulée entre le dépôt de la demande de brevet et la date d'octroi de l'AMM réduite de cinq ans, sous réserve qu'elle n'excède pas les cinq ans.

Les années récupérées grâce au CCP sont particulièrement productives d'un point de vue financier d'où l'intérêt très fort pour ce système.

- **Formes pédiatriques**

Dans le domaine spécifique des médicaments à usage pédiatrique, il faut se référer au règlement (CE) N° 1901/2006 du 12 décembre 2006. Son article 7 impose, à chaque innovateur d'un nouveau médicament, de rechercher des formes pédiatriques pour augmenter les spécialités disponibles et mieux prendre en charge cette population jeune. L'article 36 rend ces nouveaux médicaments et ceux déjà sur le marché mais encore couverts par des DPI, éligibles à 6 mois d'extension du CCP (29), si le titulaire fournit les résultats des études réalisées selon un plan d'investigation pédiatrique approuvé dans son dépôt d'AMM. Il n'est pas nécessaire que l'AMM possède une indication pédiatrique (197).

§ 1. Critères de délivrance

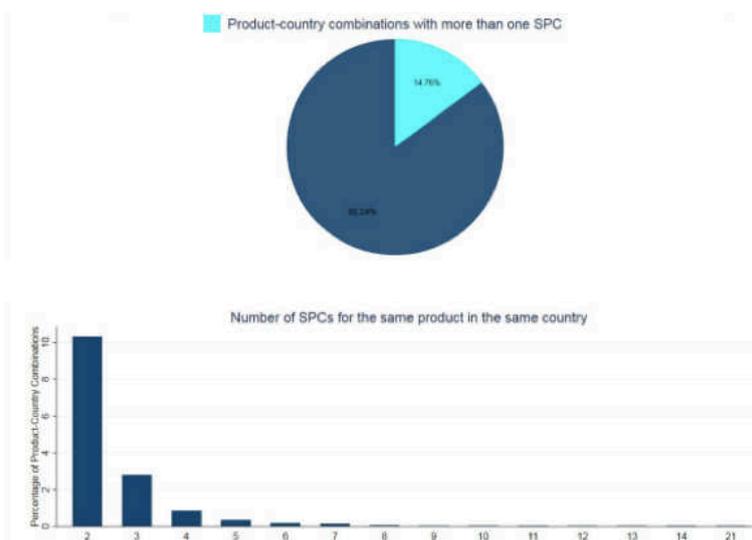
L'article 3 du règlement européen n° 469/2009 précise les conditions pour obtenir un certificat complémentaire de protection. Il faut premièrement que le produit, un principe actif ou une composition de principes actifs, soit protégé par un brevet en vigueur, qu'il n'ait pas encore fait l'objet d'un CCP et qu'il bénéficie d'une AMM en cours de validité ; cette AMM devant être la première du produit en tant que médicament.

Cette dernière condition a fait l'objet d'une jurisprudence fournie de la CJUE. Effectivement, il arrive souvent dans le secteur pharmaceutique, qu'une même substance active fasse l'objet de plusieurs applications thérapeutiques, sollicitant pour chacune la délivrance d'AMM distinctes. Quelle AMM est alors à prendre en compte pour la détermination de la durée du CCP, dans le respect du règlement précité ?

Si chaque AMM respective constitue une première AMM au sens de l'article 3, la même substance active pourrait bénéficier d'autant de CCP que d'applications thérapeutiques, mais cela est-ce possible ? L'enjeu économique est important car le deuxième CCP fondé sur une AMM ultérieure permettra de conserver un monopole sur l'application concernée après l'expiration du premier CCP.

A° Cumul de protection

En jouant sur les revendications du brevet visées dans les demandes de CCP, certains principes actifs réussissent à se faire protéger par plusieurs CCP (198).



CCP multiples portant sur un même produit dans le même pays (67).

Près de 15% des produits ont obtenu plus d'un CCP. En effet, ce diagramme nous apprend que plusieurs CCP portant sur un même produit peuvent être octroyés. 10% des produits seront protégés par 2 CCP et cela peut aller jusqu'à 7 exceptionnellement. Ceci peut aisément s'expliquer par les formulations ou indications nouvelles qui font généralement l'objet de brevets secondaires, comme nous en discutons dans les première et troisième sections (119).

Ainsi, il arrive de trouver des CCP multiples délivrés pour le même produit, mais est-ce vraiment légal ?

L'octroi de CCP peut être exploité pour créer des barrières à l'entrée sur le marché pour les concurrents génériques ou biosimilaires. Un membre de Medicines for Europe a noté « qu'un abus est la manipulation de ce système par la demande de multiples CCP pour le même produit ». Ayant répondu dans l'affaire Neurim, la Cour acceptait cette possibilité, réaffirmant que « la seule existence d'une autorisation de mise sur le marché antérieure obtenue pour le médicament à usage vétérinaire ne s'oppose pas à ce que soit délivré un certificat complémentaire de protection pour une application différente du même produit pour laquelle a été délivrée une autorisation de mise sur le marché, pourvu que cette application entre dans le champ de la protection conféré par le brevet de base invoqué à l'appui de la demande de certificat complémentaire de protection » (199). A cet égard, il était possible de cumuler des CCP portant sur différentes indications d'une même substance active, à condition que l'application nouvelle entre dans le champ de protection du brevet de base. Toutefois, la portée de cet arrêt avait ouvert la porte à plusieurs interprétations, donnant lieu à des pratiques nationales divergentes. La Cour de justice de l'Union européenne a récemment apporté des éclaircissements en confirmant, dans l'arrêt Santen, que les CCP ne peuvent être accordés dans le cas d'un nouvel usage médical d'un produit existant (200). Cependant, une incertitude demeure quant à savoir s'il existe des hypothèses pour lesquelles des CCP multiples peuvent néanmoins être accordés (124).

En l'espèce, dans l'affaire Santen, le laboratoire éponyme est titulaire d'un brevet européen n° EP 057959306 déposé en 2005 et protégeant notamment une émulsion ophtalmique de type submicronique comprenant un agent immunosuppresseur sélectionné parmi la ciclosporine, le sirolimus et le tacrolimus. Il a obtenu le 19 mars 2015, une AMM pour l'Ikervis®, un collyre composé de ciclosporine indiqué dans le traitement de la kératite sévère chez des patients adultes présentant une sécheresse oculaire. Le 3 juin 2015 a été déposée pour ladite indication une demande de CCP.

Une première AMM pour la ciclosporine avait été délivrée dans son utilisation en solution buvable pour prévenir le rejet de greffes et le traitement d'uvéïte endogène, connue sous le nom de marque Sandimmun®.

En considérant la jurisprudence de l'époque il était recevable de délivrer un autre CCP nonobstant la délivrance d'une AMM antérieure, puisqu'il s'agissait d'une application

différente de la ciclosporine et qui plus est couverte par le brevet initial. C'est ce qu'avait apporté l'arrêt Neurim comme retranscrit ci-dessus (199).

L'INPI a cependant rejeté la demande du fait de l'existence de l'AMM antérieure. C'est la notion d'application différente qui a soulevé quelques questions d'interprétation. L'INPI retient tout d'abord une interprétation stricte de cette notion. Selon elle, pour bénéficier d'un CCP, la nouvelle AMM doit relever d'un champ thérapeutique nouveau. Ce qui n'est pas le cas ici puisque chacune relève du domaine ophtalmologique. Ou sinon il faut démontrer un mécanisme d'action différent, qui n'est pas non plus prouvé dans ce cas présent.

L'affaire a donc été portée devant la Cour d'appel de Paris en 2018 (201) qui a soumis deux questions préjudicielles à la CJUE afin de clarifier la notion d'application différente, qui a soulevé quelques questions d'interprétation.

Elle a commencé par demander s'il fallait entendre cette notion de manière stricte. Dans ce cadre, on pourrait par exemple imaginer que le PA doive exercer une action différente entre les AMM ou qu'il est requis d'avoir une indication nouvelle par rapport à la première AMM, comme l'a retenu l'INPI. Il peut également être nécessaire qu'une application soit humaine et l'autre vétérinaire (202).

Ou faut-il l'entendre de manière plus extensive en incluant les indications thérapeutiques et maladies différentes mais aussi les formulations, posologies et modes d'administration différents.

A noter que dans ce cas d'espèce, les indications diffèrent : uvéite puis kératite, tout comme les formulations avec une solution buvable et un collyre et les posologies 100mg/ml contre 1mg/ml.

En outre, la seconde question posée était la suivante : est-ce que cette « notion d'application entrant dans le champ de protection conféré par le brevet de base » comme le mentionne l'arrêt Neurim implique que la portée du brevet de base concorde avec celle de l'AMM invoquée et, par conséquent, se limite à la nouvelle utilisation médicale correspondant à l'indication thérapeutique de ladite AMM.

Dans sa décision du 9 juillet 2020, la CJUE traite ces deux questions conjointement et appuie son raisonnement sur une analyse littérale de l'article 3(d) du règlement 469/2009. Elle revient radicalement sur la solution et refuse l'interprétation théologique de l'arrêt Neurim : « l'article 3, sous d), du règlement (CE) n° 469/2009 [...] doit être interprété en ce sens qu'une

autorisation de mise sur le marché ne peut pas être considérée comme étant la première autorisation de mise sur le marché, au sens de cette disposition, lorsque celle-ci porte sur une nouvelle application thérapeutique d'un principe actif, ou d'une combinaison de principes actifs, qui a déjà fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché pour une autre application thérapeutique » (203).

Dans l'affaire Santen, le traitement indiqué dans la seconde application thérapeutique, la kératite, n'a pas été commercialisé sur la base de la première AMM. Il a été nécessaire de demander et d'attendre la délivrance d'une seconde AMM pour commercialiser l'Ikervis®. Le laboratoire a donc vu sa durée de protection amputée de la durée nécessaire pour obtenir cette nouvelle AMM, sans que celle-ci ne puisse donner lieu à une protection complémentaire à l'expiration du brevet de base.

La Cour en déduit que la première AMM délivrée pour le produit comportant le principe actif est toujours celle de référence, il est indifférent que le médicament fasse l'objet d'une nouvelle AMM pour une nouvelle application thérapeutique (128).

En prenant en considération la première AMM délivrée pour l'utilisation du principe actif concerné, la CJUE limite de fait substantiellement la protection octroyée aux titulaires de brevet qui adoptent des approches de repositionnement de médicaments.

Comme l'a rappelée à juste titre la CJUE, le CCP a été institué dans le but d'amortir les investissements de R&D nécessaires à la mise au point de nouveaux principes actifs, dont le brevet seul ne pouvait suffisamment couvrir. Le législateur a décidé de favoriser la recherche conduisant à la première AMM du principe actif et non pas à toute la recherche pharmaceutique. L'abstraction de l'AMM délivrée antérieurement pour une autre application thérapeutique du même principe actif porterait atteinte à l'objectif susmentionné. Il ne faut pas occulter les autres intérêts en jeu en élargissant à tort le champ de compétence du CCP.

La Cour tend par là-même occasion à opérer une distinction entre la protection des efforts de recherche portant sur le repositionnement et ceux relatifs à la découverte de nouvelles molécules.

Conclusion

L'industrie du médicament est née au milieu du XIX^e siècle, lorsque les industries chimiques se dotèrent d'importants départements de R&D. Ce n'est qu'un siècle après qu'elle s'est réellement développée. Au fil des années, elle a évolué et avec elle, le cadre réglementaire comme le juridique, se sont métamorphosés. Nous sommes passés de l'exclusion de la brevetabilité des médicaments pour préserver la santé publique, à aujourd'hui la surprotection et le détournement parfois opéré par les laboratoires innovants pour faire barrage aux génériques.

L'aspect politique s'est lui aussi transformé : il y a quelques années encore peu de personnes se préoccupaient des génériques, qui sont devenus depuis le milieu des années 1990 une priorité pour le gouvernement (204). D'ailleurs, le premier ministre présentait en 1995 le développement des génériques comme un axe majeur de la réforme de la Sécurité sociale et une absolue nécessité (205).

D'apparence équilibré, le système des brevets offre une récompense pour les efforts consentis par le laboratoire innovant. Une partie des bénéfices de l'exclusivité commerciale sera réinjectée dans la R&D de nouvelles molécules pour in fine profiter au patient et améliorer l'innovation médicale. En effet, la délivrance de ce titre moyennant divulgation de l'invention est reconnue participer à l'innovation et permettre à d'autres d'avoir le savoir scientifique pour améliorer le progrès technique. Il s'efforce de prendre en compte les intérêts des diverses parties et de favoriser le bien-être du patient.

Mais est-il suffisant et approprié pour assurer le développement de nouveaux médicaments ? Et d'autre part, l'afflux massif de brevets n'engendre-t-il pas un blocage du progrès scientifique ?

A ce titre, s'affrontent la position des firmes innovantes et leur rival copieur, les génériqueurs. De nombreuses technologies médicales sont coûteuses à développer mais relativement peu coûteuses à reproduire, ce système protège logiquement les Big Pharma créatrices. En outre, la régulation des prix opérée en France par l'État ne leur permet pas, quelle que soit la durée de l'exclusivité du brevet, de fixer librement leur prix et d'obtenir la valeur réelle de leurs produits. Aussi, le nouveau règlement sur les essais cliniques, entré en vigueur le 31 janvier dernier, accentue le risque d'auto-antériorisation exigeant toujours plus de transparence et de données divulguées.

En face, le génériqueur « pompe » toutes les informations avec des coûts de recherche insignifiants, un risque presque nul et des coûts de commercialisation bas.

Dans la mesure où la protection de la propriété intellectuelle consiste à octroyer le droit d'exclure autrui, elle peut entraver certaines formes de concurrence et compromettre l'innovation. Toutefois le ralentissement de l'innovation contesté n'est pas dû uniquement au système des brevets et à son instrumentalisation potentielle en vue de décourager des concurrents. Il faut conserver à l'esprit que la recherche devient de plus en plus lourde et coûteuse à force d'encadrement strict. A cette fin, des sommes colossales sont mobilisées et le lancement d'une molécule s'avère toujours aléatoire, certains laboratoires préfèrent donc raison garder ; les médicaments les plus simples ont forcément déjà été inventés, il ne reste que les plus complexes. L'existence de brevets bloquants n'est donc pas la seule entrave à l'innovation médicale.

Le générique a tout autant ses torts en raison de son impact sur le chiffre d'affaires des molécules de référence, notamment les blockbusters (9). Cette influence négative sur les bénéfiques fragilise la situation financière du laboratoire et menace les programmes de R&D (206).

Par ailleurs, la mise en place progressive de la juridiction unifiée des brevets aura-t-elle un retentissement en assurant une meilleure sécurité juridique aux tiers ?

Bibliographie

1. Mestre-Ferrandiz, J., Sussex, J. and Towse, A. The R&D Cost of a New Medicine. 2012. (OHE Monograph).
2. Bilan économique du secteur du médicament - édition 2020 [Internet]. LEEM, Direction des affaires économiques; 2020 sept. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-09/BilanEco2020correc.pdf>
3. Code de la propriété intellectuelle, article L.611-1 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018939962
4. Tuominen N. Patenting Strategies of the EU Pharmaceutical Industry. Crossroad between Patent Law and Competition Policy. 2011.
5. INPI. Valoriser Faire face à la contrefaçon [Internet]. Disponible sur: www.inpi.fr/fr/valoriser-vos-actifs/faire-face-la-contrefacon/quest-ce-quune-contrefacon
6. Code de la Santé Publique, article L.5121-1, al.5 [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/
7. Thelliez B. Substitution, stop ou encore ? [Internet]. 2019 [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/article-print/substitution-stop-ou-encore>
8. Règles de dispensation et de substitution [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/dispensation-prise-charge/medicaments-generiques/regle-dispensation-substitution-medicaments-generiques>
9. Arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039393124>
10. Hughes J, Rees S, Kalindjian S, Philpott K. Principles of early drug discovery. *Br J Pharmacol* [Internet]. mars 2011 [cité 25 nov 2021];162(6):1239-49. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
11. EUPATI. Making a medicine. Step 3 and 4: Choosing a molecule or lead [Internet]. 2015 [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/making-a-medicine-step-3-and-4-choosing-a-molecule-or-lead/>
12. Deore AB, Dhumane JR, Wagh R, Sonawane R. The Stages of Drug Discovery and Development Process. *Asian J Pharm Res Dev* [Internet]. 15 déc 2019 [cité 23 nov 2021];7(6):62-7. Disponible sur: <http://www.ajprd.com/index.php/journal/article/view/616>
13. Gashaw I, Ellinghaus P, Sommer A, Asadullah K. What makes a good drug target ? *Drug Discov Today* [Internet]. févr 2012 [cité 25 nov 2021];17:S24-30. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644611004351>

14. Yang Y, Adelstein SJ, Kassis AI. Target discovery from data mining approaches. *Drug Discov Today*. févr 2009;14(3-4):147-54.
15. Bouliou R. *Initiation à la connaissance du médicament : le médicament, de sa conception à son bon usage*. 2e éd. Paris: Ellipses; 2013. (PACES).
16. Keserü GM, Makara GM. Hit discovery and hit-to-lead approaches. *Drug Discov Today* [Internet]. août 2006 [cité 26 nov 2021];11(15-16):741-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644606002285>
17. Rousseau P. Protéger l'innovation au sein de l'industrie pharmaceutique : quelles marges de manœuvre ? Point de vue d'un praticien. *Cah Droit Sci Technol* [Internet]. 31 mai 2010 [cité 1 févr 2022];(3):327-35. Disponible sur: <https://journals.openedition.org/cdst/265?lang=en>
18. Silverman RB, Holladay MW. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. Academic Press; 2014. 537 p.
19. Le développement préclinique ou la première évaluation [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation>
20. Règlement (UE) N° 536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>
21. Clinical Trials Regulation [Internet]. 2018 [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>
22. Bégaud B, Cortot C, Hébert J-C, Hirsch F, Lachapelle F. Développement du médicament · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
23. Le régime juridique du médicament générique. In Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2009. p. 49-72. (Que sais-je ?). Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-medicament-generique--9782130580522-p-49.htm>
24. Mouly S, Delcey V, Diemer M, Bergmann J-F. Évaluation de l'efficacité d'un médicament : de la découverte à la mise sur le marché. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. janv 2008 [cité 7 déc 2021];31(1):75-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0181551208703383>
25. Safon M-O, Suhard V. La politique du médicament en France : Aspects historiques et réglementaires [Internet]. 2021. Disponible sur: www.irdes.fr/documentation/syntheses/historique-de-la-politique-du-medicament-en-france.pdf
26. Jacquet LR, Toulemon L, Raimond V, Degrasat-Théas A, Rochaix L, Paubel P. Le prix des médicaments en France : présentation synthétique des évolutions récentes du système français de fixation des prix. *Rev Francaise Aff Soc* [Internet]. 16 nov 2018 [cité 27 nov 2021];(3):47-67. Disponible sur: <https://www-cairn-info.docelec-u-paris2.idm.oclc.org/revue-francaise-des-affaires-sociales-2018-3-page-47.htm>

27. Deprez B. Une approche radicale pour soigner les maladies rares. 2021.
28. Borel T. L'accès au marché des médicaments - LEEM [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://dpc.sorbonne-universite.fr/wp-content/uploads/sites/12/2019/02/BOREL.pdf>
29. EFPIA. Intellectual Property [Internet]. 2020 [cité 1 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/about-medicines/development-of-medicines/intellectual-property/>
30. Ellis J. Encourager l'innovation dans les médicaments de nouvelle génération [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: https://www.wipo.int/wipo_magazine/fr/2017/03/article_0007.html
31. OMC | propriété intellectuelle - Partie II: Normes concernant l'existence, la portée et l'exercice des droits de propriété intellectuelle [Internet]. Disponible sur: https://www.wto.org/french/docs_f/legal_f/27-trips_04d_f.htm
32. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 [Internet]. OPOCE; Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004L0027&from=fr>
33. Michaux G. Les droits intellectuels, Protection des médicaments. Larcier;
34. Cassier M. Brevets pharmaceutiques et santé publique en France : opposition et dispositifs spécifiques d'appropriation des médicaments entre 1791 et 2004. *Entrep Hist* [Internet]. 2004 [cité 30 nov 2021];36(2):29-47. Disponible sur: <https://www-cairn-info.docelec-u-paris2.idm.oclc.org/revue-entreprises-et-histoire-2004-2-page-29.htm>
35. Arrêt de la Cour (cinquième chambre) 3 décembre 1998 - Affaire C-368/96, [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=43759&pageIndex=0&doclang=FR&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=205213>
36. Arrêt de la Cour (sixième chambre) 29 avril 2004 - Affaire C-106/01 [Internet]. [cité 23 janv 2022]. Disponible sur: <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=49137&pageIndex=0&doclang=FR&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=210122>
37. Berthet E, Lamure C. Bilan sur la protection des données de l'AMM et l'exclusivité de marché des médicaments dans l'Union Européenne et aux Etats-Unis. *Rev Générale Droit Médicale Panor Droit Pharm* [Internet]. 2019; Disponible sur: file:///Users/louisekeddar/Downloads/Panorama_de_droit_pharmaceutique_2019.pdf
38. RÈGLEMENT (CE) No 1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 décembre 2006 [Internet]. [cité 23 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.sedlex.fr/wp-content/uploads/2015/08/r%C3%A8glement-ce-n%C2%B019012006-du-parlement-europ%C3%A9en-et-du-conseil-du-12-d%C3%A9cembre-2006.pdf>
39. Boone B. La réglementation sur les médicaments pédiatriques : un jeu d'enfant ? 2009;6. Disponible sur: <https://www.crowell.com/PDF/La-r%C3%A9glementation-sur-les-m%C3%A9dicaments-p%C3%A9diatriques.pdf>
40. De Haas M. Brevet et médicament en droit français et en droit européen. Paris: Librairies techniques; 1981. 589 p. (Collection du C.E.I.P.I).

41. Rasmussen A. Les enjeux d'une histoire des formes pharmaceutiques : La galénique, l'officine et l'industrie (XIXe – début XXe siècle). *Entrep Hist* [Internet]. 2004 [cité 30 nov 2021];36(2):12-28. Disponible sur: <https://www-cairn-info.docelec-u-paris2.idm.oclc.org/revue-entreprises-et-histoire-2004-2-page-12.htm>
42. Loi n°68-1 du 2 janvier 1968 sur les brevets d'invention - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGISCTA000006083685>
43. Dussol A. La notion de médicament générique. In Presses Universitaires de France; 2009. p. 15-48. (Que sais-je ?). Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-medicament-generique--9782130580522-p-15.htm>
44. Chauveau S. Contrefaçons et fraudes sur les médicaments (XIXe-XXe siècles) [Internet]. Librairie Droz; 2007 [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-cairn-info.docelec-u-paris2.idm.oclc.org/fraude-contrefacon-contrebande-de-l-antiquite-a-no--9782600010696-page-711.htm>
45. Recherche et développement [Internet]. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
46. Boukris S. Médicaments génériques : la grande arnaque. Editions du moment; 2013. 206 p.
47. Feldman R, Frondorf E. Drug wars: how big pharma raises prices and keeps generics off the market. New York, NY: Cambridge University Press; 2017. 151 p.
48. Article R5121-28 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000023529857/
49. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 25 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
50. Barbier G. Conditions de commercialisation des médicaments génériques - Sénat [Internet]. JO Sénat 2005. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2005/qSEQ05060781S.html>
51. Ministère des Solidarités et de la Santé. Enjeux autour du médicament générique [Internet]. 2021 [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/enjeux-autour-du-medicament-generique>
52. Ministère des Solidarités et de la Santé. Prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) [Internet]. 2021 [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/prescription-en-denomination-commune-internationale-dci>
53. Section 7 : Dispositions diverses (Articles L5125-23 à L5125-32) - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000036400913/#LEGISCTA000036404810
54. Ministère des Solidarités et de la Santé. Mise en œuvre de la réforme relative à la prise

- en charge des médicaments pour lesquels il existe des génériques [Internet]. 2021 [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/mise-en-oeuvre-de-la-reforme-relative-a-la-prise-en-charge-des-medicaments-pour>
55. Clinical Development Success Rates 2006-2015 - BIO, Biomedtracker, Amplion 2016.pdf [Internet]. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.bio.org/sites/default/files/legacy/bioorg/docs/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>
 56. Mikulic M. Clinical trial success rates by therapeutic area 2020 [Internet]. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.statista.com/statistics/1201162/clinical-trial-success-rates-by-therapeutic-area/>
 57. Jourdan J-P, Bureau R, Rochais C, Dallemagne P. Drug repositioning: a brief overview. *J Pharm Pharmacol* [Internet]. 10 août 2020 [cité 7 déc 2021];72(9):1145-51. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jpp/article/72/9/1145-1151/6132671>
 58. Novac N. Challenges and opportunities of drug repositioning. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. mai 2013 [cité 29 nov 2021];34(5):267-72. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016561471300045X>
 59. Le repositionnement de médicaments [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/informer-sur-la-recherche/actus/le-repositionnement-de-medicaments/>
 60. Article R5121-41-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000030773843/
 61. Journal officiel de l'Union européenne. RÈGLEMENT (CE) N°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32008R1234&from=FR>
 62. Statistics & Trends Centre | Epo.org. European patent applications [Internet]. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://new.epo.org/en/statistics-centre?ct=pie&ect=1&type=661&country%5B%5D=876&country%5B%5D=736&country%5B%5D=862&country%5B%5D=756&field%5B%5D=678&year%5Bmin%5D=2020&year%5Bmax%5D=2020>
 63. Office EP. Brevets européens : la santé, principal moteur de l'innovation en 2020 [Internet]. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: https://www.epo.org/news-events/news/2021/20210316_fr.html
 64. Infographie: Pharma & Biotech : les leaders de l'innovation en Europe [Internet]. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/24587/pharmacie-biotechnologies-leaders-innovation-nombre-demandes-brevets-europeens/>
 65. De Beer D, Gutwirth S, Stengers I. Brevet, santé publique et accès aux médicaments: une fin du droit ? Bruxelles: Bruylant; 2011. (Collection du Centre des droits de l'homme de l'Université catholique de Louvain).

66. Pullicino E. Medical technology most patented subject matter at EPO in 2020 - HGF [Internet]. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.hgf.com/healthcare-scanner/medical-technology-most-patented-subject-matter-at-epo-in-2020/>
67. European Commission. Directorate General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs. Study on the economic impact of supplementary protection certificates, pharmaceutical incentives and rewards in Europe: final report. [Internet]. LU: Publications Office; 2018 [cité 23 déc 2021]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2873/886648>
68. THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND GLOBAL HEALTH - FACTS AND FIGURES 2017. IFPMA [Internet]. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf>
69. The Changing Landscape of Research and Development [Internet]. [cité 23 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-changing-landscape-of-research-and-development>
70. Le marché du médicament : bilan 2020 et perspectives 2021 [Internet]. 2021 avr 13. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/france/presentation/le-marche-du-mdicament-bilan-2020-et-perspectives-2021.pdf>
71. Aitken M., Kleinrock M. Global Medicines Use in 2020, IMS Institute for Healthcare Informatics [Internet]. [cité 22 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020>
72. Article L611-10 - Code de la propriété intellectuelle - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019298703/
73. Journal Officiel OEB. Décisions des divisions d'opposition et d'examen - Décision de la division d'opposition en date du 8 décembre 1994 - Howard Florey Institute [Internet]. Disponible sur: http://archive.epo.org/epo/pubs/oj1995/p373_460.pdf
74. Article L612-5 - Code de la propriété intellectuelle - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006279429
75. Organisation Mondiale de la Santé. Produits médicaux contrefaits Rapport du Secrétariat - [Internet]. 2008. Disponible sur: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB124/B124_14-fr.pdf
76. LEEM. Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/DP-contrefacon-06-07-2017.pdf>
77. Leca J-B. Droit de la propriété industrielle des produits de santé et de l'innovation médicale. Bordeaux: LEH Édition; 2020. 242 p.
78. Cour d'appel de Paris, Pôle 5, 12 décembre 2012, n° 2010/19186 [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/CA/Paris/2012/INPIB20120163>
79. Cassiers V, Remiche B. Droit des brevets d'invention et du savoir-faire. Créer, protéger et partager les inventions au XXIème siècle [Internet]. Larcier; 2010. 742 p. (Mauels Larcier). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2078/113956>

80. Azéma J, Galloux J-C. Droit de la propriété industrielle. Dalloz. 7ème édition; 2012.
81. Tridico A, Jacobstein J, Wall L. Facilitating generic drug manufacturing: Bolar exemptions worldwide [Internet]. 2014 [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: https://www.wipo.int/wipo_magazine/en/2014/03/article_0004.html
82. Article L5121-10 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950965/
83. Article L613-5 - Code de la propriété intellectuelle - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018939960
84. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043896320/
85. Véron P. Contrefaçon de brevet d'invention, usage expérimental et essais cliniques. Situation législative et jurisprudentielle dans les principaux pays industriels. 2016 [Internet]. Disponible sur: https://www.veron.com/wp-content/uploads/2016/01/Contrefacon_de_brevet_d_invention_usage_experimental_Gazette_du_Palais.pdf
86. Cour d'appel de Paris, 14e chambre, 27 janvier 1999. Wellcome Foundation / Parexel International et Flamel [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/CA/Paris/1999/INPIB19990191>
87. Roche Products, Inc. Appellant, v. Bolar Pharmaceutical Co., Inc., Appellee, 733 F.2d 858 (Fed. Cir. 1984) [Internet]. [cité 19 déc 2021]. Disponible sur: <https://law.justia.com/cases/federal/appellate-courts/F2/733/858/459501/>
88. 35 USC 271: Infringement of patent, (e) [Internet]. Disponible sur: [https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=\(title:35%20section:271%20edition:prelim\)](https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=(title:35%20section:271%20edition:prelim))
89. Véron P. Les médicaments entre logiques de santé, d'innovation et de concurrence : L'exception d'usage expérimental et l'exception Bolar. Propriétés intellectuelles, IRPI. 2016 [Internet]. (59). Disponible sur: https://www.veron.com/wp-content/uploads/2017/01/2015-11-24_Pierre_Veron_Exception_Bolar_IRPI_Colloque_Medicaments_article_Proprietes_Intellect_59.pdf
90. Passa jérôme. Entre droit des brevets et droit de la santé publique : tentatives judiciaires pour faire interdire des médicaments génériques. Propr Intellect. janv 2006;
91. Tribunal de grande instance de Paris, 3e chambre section 02, 12 octobre 2001. Science Union et Laboratoires Servier / AJC Pharma [Internet]. [cité 20 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/TGI/Paris/2001/INPIB20010207>
92. OMAR AMINE Y. Revue Francophone de la Propriété Intellectuelle. La remise en cause de l'industrie pharmaceutique en Égypte : les grands défis de la « licence obligatoire » et du « patent linkage ». déc 2016; Disponible sur: <http://revue-rfpi.com/wp-content/uploads/2019/07/RFPI-2016-N3.pdf>
93. Guesmi A, Farjat G. Le médicament à l'OMC: droit des brevets et enjeux de santé. [Bruxelles]: Larcier; 2011. (Droit-économie international).
94. Grandfils N, Paris V, Sermet C. Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des

- génériques : quelles stratégies pour quels effets ? Institut de recherche et documentation en économie de la santé. 2004;(84). Disponible sur: <https://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes84.pdf>
95. Commission Européenne. Enquête Sectorielle dans le domaine pharmaceutique [Internet]. 2008. Disponible sur: https://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/archive/exec_summary_fr.pdf
 96. Véron P. Patent Litigation in France - Statistical study 2000-2009. 2010;54. Disponible sur: https://www.veron.com/veron/publications/Colloques/Patent_litigation_France_Stats_2000-2009_Veron_Associes.pdf
 97. Fillon M, De Chezelles L. Quelques chiffres sur le contentieux des brevets pharmaceutiques en France - Cabinet Dechert. 2 avr 2019 [cité 21 déc 2021]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/blogs/cabinet-dechert/quelques-chiffres-sur-le-contentieux-des-brevets-pharmaceutiques-en-france.N825600>
 98. Combe E, Haug H. Les laboratoires pharmaceutiques face à la concurrence des génériques : quels enjeux pour l'antitrust ? :22.
 99. Caucheteux L. Les moteurs et les freins au développement des médicaments génériques. Reflets Perspect Vie Econ [Internet]. 3 mai 2011 [cité 29 déc 2021];(1):141-50. Disponible sur: <https://www-cairn-info.docelec-u-paris2.idm.oclc.org/revue-reflets-et-perspectives-de-la-vie-economique-2011-1-page-141.htm>
 100. Kroes N. Sector inquiry into pharmaceuticals [Internet]. 2008 [cité 21 déc 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/SPEECH_08_18
 101. Gaumont-Prat H. Contrefaçon, médicaments falsifiés et santé publique : actes du colloque organisé le 22 novembre 2013 au Conseil supérieur du notariat. Paris: LGDJ-Lextenso éditions; 2015. (Grands colloques).
 102. Abecassis P, Coutinet N. Économie du médicament. Reperes [Internet]. 6 déc 2018 [cité 4 janv 2022];3-6. Disponible sur: <https://www.cairn.info/economie-du-medicament--9782707196149-page-3.htm>
 103. Commission européenne. Rapport de la commission au conseil et au parlement européen. Application du droit de la concurrence dans le secteur pharmaceutique (2009-2017). [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/report2019/execsumm_fr.pdf
 104. Campart S, Pfister E. Les conflits juridiques liés à la propriété industrielle : le cas de l'industrie pharmaceutique et biotechnologique. Rev D'économie Ind [Internet]. 2002 [cité 19 janv 2022];99(1):87-106. Disponible sur: https://www.persee.fr/doc/rei_0154-3229_2002_num_99_1_1828
 105. Minn M. Strategic patenting decisions in the European pharmaceutical industry: the use of divisional applications and follow-on patenting practices. J Intellect Prop Law Pract [Internet]. août 2016 [cité 5 janv 2022];11(8):619-27. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jiplp/article-lookup/doi/10.1093/jiplp/jpw099>
 106. Berthet E. Point d'actualité sur les freins au développement des médicaments génériques en France. Panor Droit Pharm. 2019;(5).

107. Kumar A, Nanda A. Evergreening in Pharmaceuticals: Strategies, Consequences and Provisions for Prevention in USA, EU, India and Other Countries. *Pharm Regul Aff.* 2017;6.
108. Rook K, Pike J, Brown A, Becker S. Patent-related Barriers to Market Entry for Generic Medicines in the European Union. *European generic medicines association* [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2009/06/EGA-IP_Barriers_web.pdf
109. Mallo L, Rook K, Pike J, Brown A, Becker S, Thaler G. Patent-Related Barriers to Market Entry for Generic Medicines in the European Union: A Review of Weaknesses in the Current European Patent System and their Impact on Market Access of Generic Medicines. *J Generic Med Bus J Generic Med Sect* [Internet]. juill 2008 [cité 5 janv 2022];5(4):255-80. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1057/jgm.2008.24>
110. Gurgula O. Strategic Accumulation of Patents in the Pharmaceutical Industry and Patent Thickets in Complex Technologies – Two Different Concepts Sharing Similar Features. *IIC - Int Rev Intellect Prop Compet Law* [Internet]. juin 2017 [cité 5 janv 2022];48(4):385-404. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40319-017-0551-8>
111. Arrêt du tribunal (neuvième chambre élargie) du 12 décembre 2018 - Affaire T-691/14. *Servier c/ Commission européenne* [Internet]. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?docid=208862&doclang=FR>
112. Dwivedi G, Hallihosur S, Rangan L. Evergreening: A deceptive device in patent rights. *Technol Soc* [Internet]. nov 2010 [cité 1 févr 2022];32(4):324-30. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160791X1000076X>
113. European Patent Office. Article 76 de la Convention sur le brevet européen. [Internet]. Disponible sur: <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/2020/f/ar76.html>
114. Article L612-4 - Code de la propriété intellectuelle - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006279427
115. Article R612-35 - Code de la propriété intellectuelle - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006280433
116. European Patent Office. *European Patent Guide* [Internet]. [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: https://www.epo.org/applying/european/Guide-for-applicants/html/e/ga_c5_8.html
117. Office EP. *European Patent Guide – How to get a European patent* [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.epo.org/applying/european/Guide-for-applicants.html>
118. Medicines for Europe. *The Issue of Abuses of Divisional Patent Application* [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2021/04/Medicines-for-Europe-Position-Paper-on-Divisional-Patents-Mar-2021.pdf>
119. Miglierini G. *Barriers to generic and biosimilar entry on the market* [Internet]. 2020 [cité 4 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmaworldmagazine.com/barriers-to-generic-and-biosimilar-entry-on-the-market/>

120. Lemley MA, Moore KA. Ending Abuse of Patent Continuations. 2004.
121. Herbert Smith Freehills. First time EU Commission pursues case relating to divisional patent filing and litigation strategies [Internet]. 2021 [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://hsfnotes.com/crt/2021/03/04/first-time-eu-commission-pursues-case-relating-to-divisional-patent-filing-and-litigation-strategies/>
122. Fountoukakos K, Moore S, Geurickx K. The EU Commission investigates for the first time a case relating to divisional patent filing and litigation strategies in the pharmaceutical sector (Teva). E-Compet Bull [Internet]. 4 mars 2021 [cité 27 janv 2022];(February 2021). Disponible sur: <https://www.concurrences.com/fr/bulletin/news-issues/february-2021/the-eu-commission-investigates-for-the-first-time-a-case-relating-to-divisional>
123. Chevalier D. Commission opens first investigation into potential abuse of patent procedures in the pharmaceutical industry [Internet]. Fieldfisher. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fieldfisher.com/en/services/intellectual-property/intellectual-property-blog/commission-opens-first-investigation-into-potential>
124. Vidal R, Drew C, Lavin B, Ellis B, Bruce E. A review of barriers to generic and biosimilar market entry and the use of competition law as a remedy. :40. Disponible sur: <https://www.medicinesforeurope.com/docs/2020.11.04-Medicines-for-Europe-Whitepaper.pdf>
125. European Patent Office. Directives relatives à l'examen pratiqué - Phases de l'examen, première notification [Internet]. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/f/c_iii_4.htm
126. Lavery G, Lugard P, Ryu-Naya C, Vasbeck D. On the Interface of Intellectual Property and Antitrust: The Case of Divisional Patent Applications in the Pharmaceutical Sector | Thought Leadership [Internet]. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.bakerbotts.com/thought-leadership/publications/2021/october/on-the-interface-of-intellectual-property-and-antitrust>
127. Höpfner S. Patent filing strategies for pharmaceuticals in Europe. Pharm Pat Anal [Internet]. nov 2014 [cité 25 janv 2022];3(6):563-5. Disponible sur: <https://www.future-science.com/doi/10.4155/ppa.14.49>
128. AIPPI. Revendications de deuxième application thérapeutique ou de deuxième indication thérapeutique [Internet]. 2014. Disponible sur: <https://www.aippi.fr/upload/Totonto2014/q-238-fr.pdf>
129. Gaumont R. « Le médicament : brevetabilité et portée du brevet. Rev Trimest Droit Commer Droit Économique. 1980;33(3).
130. European Patent Office. OEB,5 décembre 1984, G 5/83, Deuxième indication médicale [Internet]. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/g830006fp1.html>
131. European Patent Office. OEB, 19 février 2010, G2/08, ABBOTT RESPIRATORY LLC [Internet]. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/g080002fp1.html>
132. European Patent Office. T 0051/93 (HCG/SERONO) of 8.6.1994 [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.epo.org/law-practice/case-law->

appeals/recent/t930051eu1.html

133. European Patent Office. T 0019/86 (Schweine II) of 15.10.1987 [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t860019dp1.html>
134. European Patent Office. T 0254/93 (Prevention of skin atrophy) of 14.5.1997 [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals/recent/t930254ex1.html>
135. Cour d'appel de Paris, 4^e chambre, 29 octobre 2004, PIBD 2005, n° 800-III-40.
136. Article L611-11 - Code de la propriété intellectuelle - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019298700
137. Cour d'appel de Paris, 4^e chambre, 15 septembre 2000 [Internet]. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/CA/Paris/2000/INPIB20000224>
138. Romet I, Vuillermoz B. Nouveauté et Activité inventive. In 2015. Disponible sur: https://www.veron.com/veron/publications/Colloques/Nouveaute_et_activite_inventive_2015_1.pdf
139. Journal officiel de l'Union européenne. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures. [Internet]. Disponible sur: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN)
140. Bénard L. Brevets de seconde application thérapeutique et génériques : 'carve out' et contrefaçon. 2020.
141. Tribunal de grande instance de Paris, Référé, 26 octobre 2015, n° 15/58725 [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/TGI/Paris/2015/FR55D3C38A184AF94790F4>
142. Nawrat A. Skinny labelling of generics: the beginning of the end for this practice? [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/skinny-labelling-generics-lawsuits/>
143. TGI ordonnance de référé rendue le 26 octobre 2015 - N° RG : 15/58725 [Internet]. Disponible sur: <http://eplaw.org/wp-content/uploads/2016/03/FR-Warner-Lambert-Pfizer-v-Sandoz.pdf>
144. GABA and L-glutamic acid analogs for antiseizure treatment [Internet]. EP 0 641 330 [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://data.epo.org/publication-server/document?PN=EP0641330%20EP%200641330&iDocId=1929614&iPosition=1&iFormat=2>
145. Isobutylgaba and its derivatives for the treatment of pain [Internet]. EP 0 934 061 [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://data.epo.org/publication-server/document?PN=EP0934061%20EP%200934061&iDocId=2314160&iPosition=1&iFormat=2>

146. Sergheraert E. Un fabricant de génériques contrefait-il un brevet protégeant une nouvelle application thérapeutique non mentionnée dans son AMM? Rev Générale Droit Médicale Panor Droit Pharm [Internet]. 2019; Disponible sur: file:///Users/louisekeddar/Downloads/Panorama_de_droit_pharmaceutique_2019.pdf
147. TGI Paris ordonnance de référé rendue le 02 décembre 2016 - N° RG : 16/57469 [Internet]. Disponible sur: <http://eplaw.org/wp-content/uploads/2017/01/FR-pr%C3%A9gabaline.pdf>
148. THE HON MR JUSTICE ARNOLD. Warner-Lambert Company, LLC v Actavis Group PTC EHF & Ors [2015] EWHC 485 (Pat) [Internet]. 2015 [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.bailii.org/ew/cases/EWHC/Patents/2015/485.html>
149. Hölder N, Pfaff E. Skinny labels and 2nd medical use in Europe – update and overview [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.hoffmaneitle.com/wp-content/uploads/sites/2/09_skinny-labels-and-2nd-medical-use-in-europe-update-and-overview_pfaff_poelder.pdf
150. US Supreme Court : Graver Tank & Mfg. Co. v. Linde Air Products Co., 339 U.S. 605 (1950). [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://supreme.justia.com/cases/federal/us/339/605/>
151. England P. The scope of protection of patent claims in Europe and the UPC. J Intellect Prop Law Pract [Internet]. sept 2016 [cité 1 févr 2022];11(9):689-97. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jiplp/article-lookup/doi/10.1093/jiplp/jpw116>
152. European Patent Office. Règlement d'exécution de la Convention sur la délivrance de brevets européens du 5 octobre 1973 - Règle 43 Forme et contenu des revendications [Internet]. Disponible sur: https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/2020/f/EPC_reg_20211101_fr_20211020.pdf
153. AIPPI. Le rôle des équivalents et de la procédure de délivrance du brevet dans la détermination de la portée de la protection [Internet]. Disponible sur: <https://www.aippi.fr/upload/Lucerne%202003%20Q173%20174%20175/gr175france.pdf>
154. Article L613-2 - Code de la propriété intellectuelle - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019298690
155. Mathély P. Le nouveau droit français des brevets d'invention. Paris: Journal des notaires et des avocats; 1992.
156. Passa J. Droit de la propriété industrielle. Paris: LGDJ-Lextenso éd; 2013.
157. Cour d'appel de Paris, 26 Novembre 1969, Ziegler and Goodrich / Phillips Petroleum.
158. TGI Paris, 6 juillet 2005, S.N.C. TECHNOS / S.A. BEAUDREY.
159. Cour d'appel de Paris, 4e chambre section a, 27 mars 2002 [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/CA/Paris/2002/INPIB20020062>
160. Tribunal de grande instance de Paris, 3e chambre 3e section, 2 juillet 2010, n° 09/01863, Mundipharma / Sandoz [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/TGI/Paris/2010/FRA8F2B5AA0417C3BA3C8B>

161. Langlais P. Contrefaçon par équivalence de brevet : définition de la fonction d'un moyen. *Essent Droit Propr Intellect* [Internet]. 2019 [cité 1 févr 2022]; Disponible sur: <https://www-labase-lextenso-fr.docelec-u-paris2.idm.oclc.org/lessentiel-droit-de-la-propriete-intellectuelle/DPI112g0?em=Contrefa%C3%A7on%20par%20%C3%A9quivalence%20de%20brevet%20%3A%20d%C3%A9finition%20de%20la%20fonction%20d%27un%20moyen>
162. Cour d'appel de Paris, Pôle 5 - chambre 1, 22 septembre 2020, n° 18/01569 [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/CA/Paris/2020/INPIB20200039>
163. Chavanne A, Burst JJ. *Droit de la propriété industrielle*. 5. éd., 1998. Paris: Dalloz; 1998. 904 p. (Précis. Droit privé).
164. Cour d'appel de Lyon, 1ère chambre civile a, 20 septembre 2018, n° 15/06635 [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/CA/Lyon/2018/INPIB20180077>
165. Mueller L. The Doctrine of Equivalents: Examination of the Law in France – BRICS & Beyond [Internet]. 2020 [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://bricsandbeyond.blog/2020/09/22/the-doctrine-of-equivalents-examination-of-the-law-in-france/>
166. Fabre J, Jadeja N. How the doctrine of equivalents impacts patent protection in Europe [Internet]. Pinsent Masons. [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.pinsentmasons.com/out-law/analysis/how-the-doctrine-of-equivalents-impacts-patent-protection-in-europe>
167. Galli C. Claims, infringement and the doctrine of equivalents – a case law perspective [Internet]. Lexology. 2018 [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.lexology.com/commentary/intellectual-property/european-union/ip-law-galli/claims-infringement-and-the-doctrine-of-equivalents-a-case-law-perspective>
168. Szleper D. Infringement by equivalence in French patent law - AIPPI.
169. Intes D. Some aspects of the doctrine of equivalents - Cabinet Beau de Loménie [Internet]. 2005. Disponible sur: <https://www.bdl-ip.com/wp-content/uploads/2021/05/Infringement-by-equivalent-means-in-france.pdf>
170. European Patent Office. Composition comprenant un antifolate et un agent réducteur d'acide méthylmalonique [Internet]. EP 1313508 [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://data.epo.org/publication-server/document?PN=EP1313508%20EP%201313508&iDocId=3097120&iPosition=1&iFormat=0>
171. Tribunal Judiciaire de Paris, 11 septembre 2020, 17/10421 | Doctrine - ELI LILLY c/ FRESENIUS KABI [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/TJ/Paris/2020/JURITEXT000043759835>
172. Lancelot S, Micallef J, Blin O. Conséquences cliniques de la salification des principes actifs et des excipients. *Lett Pharmacol* [Internet]. 2003;17(4). Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/7753.pdf>
173. Actavis UK Ltd & Ors v Eli Lilly & Company | [2014] EWHC 1511 (Pat) | England and

- Wales High Court (Patents Court) | Judgment | Law. [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.casemine.com/judgement/uk/5a8ff76c60d03e7f57eac54f>
174. Actavis UK Ltd & Ors contre Eli Lilly & Company | [2015] EWCA Civ 555 | Cour d'appel d'Angleterre et du Pays de Galles (division civile) | Jugement | Droit. [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.casemine.com/judgement/uk/5a8ff6fc60d03e7f57ea54dd>
 175. Court TS. Eli Lilly and Company (Appellant) v Actavis UK Limited and others (Respondents) - The Supreme Court - 12 Jullet 2017 [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.supremecourt.uk/cases/uksc-2016-0002.html>
 176. Johnson P. The (re-)emergence of the doctrine of equivalents. *J Intellect Prop Law Pract* [Internet]. 1 oct 2017 [cité 1 févr 2022];12(10):817-9. Disponible sur: <http://academic.oup.com/jiplp/article/12/10/817/4157374/The-reemergence-of-the-doctrine-of-equivalents>
 177. Llewellyn S, Omli I, Kirby I. The arrival of the Doctrine of Equivalents - Carpmaels & Ransford - Law Firm [Internet]. Carpmaels & Ransford. 2019 [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.carpmaels.com/the-arrival-of-the-doctrine-of-equivalents/>
 178. Powles J, Liddicoat J. United Kingdom Patent Decisions 2017. *IIC - Int Rev Intellect Prop Compet Law* [Internet]. mars 2018 [cité 1 févr 2022];49(3):318-23. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40319-018-0684-4>
 179. Hussey G, Paranavitane V. The return of the doctrine of equivalents. *World Intellect Prop Rev* [Internet]. 2017; Disponible sur: https://www.aathornton.com/wp-content/uploads/2017/10/AAThornton_WIPRSept-Oct17.pdf
 180. Bernardin S. Brevets: rédaction et interprétation des revendications, validité et contrefaçon [Internet]. 2012. Disponible sur: https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/9188/Bernardin_Steve_2012_memoire.pdf?sequence=2&isAllowed=y
 181. TGI Paris, ordonnance de référé, 11 janvier 2019, G.D Searle, Janssen Sciences Ireland & Janssen-Cilag / Sandoz - n° RG:18/60334 [Internet]. Disponible sur: <https://patentmyfrench.com/wp-content/uploads/2019/01/2019-01-11-Searle.pdf>
 182. United Nations, Development Programme. Guidelines for the examination of patent applications relating to pharmaceuticals [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.undp.org/publications/guidelines-examination-patent-applications-relating-pharmaceuticals>
 183. European Patent Office. Sulfamides d'hydroxyéthylamino utiles comme inhibiteurs de protéases rétrovirales [Internet]. EP0810209 [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://data.epo.org/publication-server/document?PN=EP0810209%20EP%200810209&iDocId=2189784&iPosition=1&iFormat=0>
 184. Agence européenne du médicament, Commission Européenne. Les médicaments biosimilaires dans l'UE. [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf
 185. Arkells N. The Doctrine Of Equivalents — A Major Barrier For The Marketability Of

- Biosimilars [Internet]. [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/the-doctrine-of-equivalents-a-major-barrier-for-the-marketability-of-biosimilars-0001>
186. Bull D, Leonard T. Considerations for formulation and combination patents in Europe - Kilburn & Strode [Internet]. 2021 [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.kilburnstrode.com/formulation-combination-patents-in-europe>
 187. Cour d'appel de Paris, 4e chambre, 28 mai 1999 [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/CA/Paris/1999/INPIB19990100>
 188. Tribunal de grande instance de Paris, Référé, 8 décembre 2015, n° 15/59861 [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/TGI/Paris/2015/FR3139C8B91E1F3E1AD09D>
 189. European Patent Office. Préparation pharmaceutique à base de lévodopa/carbidopa/entacapone [Internet]. EP 1189608 [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://data.epo.org/publication-server/document?PN=EP1189608%20EP%201189608&iDocId=2284798&iPosition=1&iFormat=0>
 190. Casalonga. Les brevets de seconde application thérapeutique : des difficultés dans l'exercice des droits. [Internet]. 2016. Disponible sur: http://www.casalonga.com/IMG/pdf/casalonga_apero_jazz_20mai2016.pdf
 191. White A. The Doctrine of Equivalents: Fairness and Uncertainty in an Era of Biologic Pharmaceuticals. *Emory Law J* [Internet]. 1 janv 2010;60(3):751. Disponible sur: <https://scholarlycommons.law.emory.edu/elj/vol60/iss3/4>
 192. Allison J, Lemley M. The (Unnoticed) Demise of the Doctrine of Equivalents. *Stanford Law Rev.* 2007;
 193. Bundesgerichtshof im namen des volkes urteil - X ZR 16/09 - Okklusionsvorrichtung - vom 10. Mai 2011 [Internet]. Disponible sur: <http://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=en&nr=56437>
 194. Bundesgerichtshof im namen des volkes urteil - X ZR 69/10 - Diglycidverbindung - vom 13. September 2011 [Internet]. Disponible sur: <http://juris.bundesgerichtshof.de/cgi-bin/rechtsprechung/document.py?Gericht=bgh&Art=en&nr=58039&pos=0&anz=1>
 195. Thiénot J-B. Pas de certificat complémentaire de protection pour un dispositif médical incorporant un produit pharmaceutique [Internet]. [cité 23 déc 2021]. Disponible sur: <https://cms.law/fr/fra/publication/pas-de-certificat-complementaire-de-protection-pour-un-dispositif-medical-incorporant-un-produit-pharmaceutique>
 196. Journal officiel de l'Union européenne. RÈGLEMENT (CE) N°469/2009 du parlement européen et du conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32009R0469&from=FR>
 197. Gaudouin A. Le Règlement (CE) n°1901/2006, relatif aux médicaments à usage pédiatrique en Europe: autorisations de mise sur le marché en vue d'un usage pédiatrique.
 198. Armengaud J, Berthet E. Médicaments génériques et princeps : un nouvel équilibre à toruver. *Propriété Intellect.* juill 2006;

199. CJUE, 19 juillet 2012, C-130/11, Neurim [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?jsessionid=99F950F02E15A9C0328137A0924C7260?text=&docid=125216&pageIndex=0&doclang=fr&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=8517442>
200. Arrêt de la Cour (grande chambre) 9 juillet 2020, C-673/18 [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=228371&pageIndex=0&doclang=fr&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=366141>
201. Cour d'appel de Paris, Pôle 5 - chambre 1, 9 octobre 2018, n° 17/19934 [Internet]. [cité 21 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.doctrine.fr/d/CA/Paris/2018/C779F58ACA774EB7823EA>
202. Portal F. Panorama de la PI. 2021.
203. Thiénot J-B, Ghanty A. Secondes applications thérapeutiques : la décision « SANTEN » rebat les cartes. [Internet]. [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <https://cms.law/fr/fra/news-information/secondes-applications-therapeutiques-la-decision-santen-rebat-les-cartes>
204. Pierrin-Lépinard S, Rosier P. Les enjeux du médicament générique en France. Paris: Éd. Frison-Roche; 1995.
205. Nouguez É. Des médicaments à tout prix [Internet]. Presses de Sciences Po; 2017 [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://www-cairn-info.docelec-u-paris2.idm.oclc.org/des-medicaments-a-tout-prix--9782724621457.htm>
206. Sawaya A, Bidault I, Cavalié P, de Verdelhan A, Boulos M, Dasilva J-L, et al. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière [Internet]. ANSM; 2012 déc. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm_rapport-generiques_decembre2012-v2.pdf



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE

Nom et Prénom de l'étudiant : Keddar Louise INE :0908060366M

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 29 avril 2022 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Amphi Pauling

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : SERGHEEVIC ERIC Prénom :

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Je certifie que la thèse provisoire de M Louise Keddar ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date : 24/03/2022

Signature :

Avis du président du jury

Nom : SERGHEEVIC Prénom : ERIC

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 24/03/2022

Signature :

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 13/04/2022

Le Doyen


D. ALLORG 

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : KEDDAR Prénom : Louise

Titre de la thèse : Cycle de vie du médicament et propriété industrielle

Mots-clés :

Brevet – Générique – Médicament de référence – Contrefaçon – Exclusivité de marché – Barrières à l'entrée

Résumé :

L'industrie pharmaceutique confronte deux modèles distincts. D'un côté, le créateur cherche à concevoir de nouveaux médicaments qui pénétreront le marché après avoir rempli avec succès les différentes phases réglementaires et d'études. Pour l'entreprise innovante, le brevet est au cœur de l'entreprise et l'intérêt de l'entreprise est au cœur du brevet. En effet, afin de compenser à la fois les coûts astronomiques de R&D mais également ceux qui ont été investis précédemment dans d'autres candidats, qui finalement n'ont pas réussi à pénétrer le marché, ainsi que les études de plus en plus onéreuses, ce titre se révèle être une véritable ressource en octroyant un monopole d'exploitation et permettant ainsi au laboratoire de réaliser des marges intéressantes.

De l'autre côté, le fabricant de génériques perçoit le brevet comme un obstacle à la commercialisation de ses produits qu'il tentera d'outrepasser ou essaiera d'invalider. Dans certains cas, le génériqueur pense que son produit n'entre pas dans le champ du monopole en ayant pris, de bonne ou mauvaise foi, des précautions pour s'en éloigner. Son modèle est opposé, il cherche à offrir des médicaments de même qualité mais à des prix bas, se reposant sur la recherche effectuée par l'innovateur, ses frais seront moindres.

Le développement des génériques et leur pénétration précoce sur le marché constituent un enjeu essentiel à la fois pour renforcer notre système de santé, sécuriser l'approvisionnement et constituer une ressource pour nos institutions publiques.

Membres du jury :

Président et Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur SERGHERAERT Éric,**
Professeur des Universités, Université de Lille

Assesseurs : **Madame le Docteur GOVAERT Marie,**
Docteur en Pharmacie, Conseil en Propriété Industrielle,
Lille
Madame BELLEVILLE Marie-Christine,
Pharmacien, Consultant expert en Affaires réglementaires,
Membre de l'Académie nationale de Pharmacie, Paris

Membres extérieurs : **Maître SCHERTENLEIB Denis,**
Avocat, Docteur en biologie moléculaire, Paris
Maître JONQUERES François,
Avocat, Docteur en Pharmacie, Paris