

Date : 20060718

Dossier : T-1602-04

Référence : 2006 CF 898

Vancouver (Colombie-Britannique), le 18 juillet 2006

EN PRÉSENCE DE MADAME LA JUGE GAUTHIER

ENTRE :

**AVENTIS PHARMA INC. et
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH**

demandereses

et

**PHARMASCIENCE INC. et
LE MINISTRE DE LA SANTÉ**

défendeurs

MOTIFS DE L'ORDONNANCE ET ORDONNANCE

[1] Aventis Pharma Inc. et Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (collectivement appelées Aventis) sollicitent un jugement déclarant que la lettre de Pharmascience, en date du 12 juillet 2004 (l'avis d'allégation), ne constitue pas un avis d'allégation et un énoncé détaillé au sens du *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* (le Règlement), et, subsidiairement, une ordonnance interdisant au ministre de la Santé de délivrer à Pharmascience, avant l'expiration du brevet canadien n° 2 055 948 (le brevet 948), un avis de conformité pour des capsules de 2,5 mg, de 5 mg et de 10 mg de ramipril à administrer par voie orale.

[2] La présente demande a été entendue en même temps qu'une demande analogue présentée par Aventis dans le dossier T-836-04. Les motifs de la présente ordonnance doivent donc être lus conjointement avec les motifs de l'ordonnance rendus dans cet autre dossier et dans lesquels j'ai analysé les questions communes aux deux affaires. En l'espèce, la Cour ne se prononcera que sur les faits, éléments de preuve et questions propres à la présente demande.

[3] Nul ne conteste que les revendications du brevet 948 ne portent que sur l'utilisation de composés comprenant du ramipril en combinaison avec un antagoniste du calcium, destinés à la prévention et au traitement de la protéinurie, c'est-à-dire un taux trop élevé de protéines dans l'urine. C'est souvent l'indice de problèmes rénaux. L'hypertension est l'une des causes de la protéinurie, mais il est fréquent que le patient atteint de protéinurie ne souffre aucunement d'hypertension.

[4] Comme dans le dossier T-836-04, les parties ont convenu que la présente procédure ne vise que l'allégation de non-empiétement et, plus précisément, le non-empiétement des revendications pour l'utilisation. Par conséquent, les passages les plus pertinents de l'avis d'allégation de Pharmascience sont les suivants :

[TRADUCTION]

5. Il n'y aurait pas empiétement sur les revendications en question advenant la fabrication, la construction, l'utilisation ou la vente par Pharmascience du médicament faisant l'objet de la demande d'avis de conformité. En particulier, les produits de Pharmascience contenant du ramipril et pour lesquels un avis de conformité a été demandé ne seront fabriqués, construits, utilisés, annoncés et commercialisés par Pharmascience que pour le traitement de l'hypertension et non aux fins d'une utilisation en combinaison avec des antagonistes du calcium pour prévenir et traiter la protéinurie.

[...]

20. Les produits de Pharmascience pour lesquels un avis de conformité a été demandé sont des capsules contenant du ramipril et sont destinés au traitement de l'hypertension. Ces produits ne seront pas fabriqués ou vendus en vue d'une utilisation en combinaison avec des antagonistes du calcium pour la prévention et le traitement de la protéinurie.
21. En particulier, dans la monographie de produit, seul le traitement de l'hypertension figurera sous la rubrique « Indications et utilisation clinique », et il ne sera pas fait état des utilisations combinées revendiquées dans le brevet 948. L'avis de conformité n'est pas demandé à l'égard de ces utilisations combinées et, lors de la commercialisation de ce produit, Pharmascience ne fera pas état de ces utilisations combinées. Le lecteur est invité à consulter la monographie de produit de Pharmascience, transmise à Aventis dans le dossier T-482-03 en vertu d'une ordonnance de confidentialité en date du 16 juin 2003, et à laquelle se réfère l'avis d'allégation ci-joint.

[5] Dans la présente procédure, Aventis a déposé l'affidavit de Franca Macino, sa directrice des affaires réglementaires, qui a produit en preuve le brevet 948, l'avis d'allégation et le document de Santé Canada intitulé « Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Monographies de produit » entré en vigueur le 1^{er} octobre 2004.

[6] Aventis s'appuie également sur l'affidavit du D^r Andrew Steele, néphrologue qui était résident chercheur attaché au programme de cliniciens-chercheurs du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, et exerçait à l'hôpital St. Michael's. Il est actuellement néphrologue interne à Lakeridge Health, à Oshawa. Je reconnais que le D^r Steele est un expert en néphrologie et un spécialiste de la protéinurie (75 p. 100 de ses patients souffrent de cette maladie). J'estime qu'il est

bien placé pour donner un avis tant sur son exercice de la médecine que sur les traitements ordonnés par ses collègues néphrologues en Ontario.

[7] Enfin, Aventis invoque l'affidavit de Barbara Marie Berry, pharmacienne qui a souscrit un affidavit qui a été versé au dossier T-836-04 et porte essentiellement sur les mêmes questions.

[8] Pharmascience n'a déposé aucun affidavit de néphrologue ou de médecin. Elle se fonde néanmoins sur deux affidavits, dont l'un de M. Neirinck, vice-président aux affaires scientifiques. Ce dernier répète de nombreux éléments dont il a fait état dans l'affidavit versé au dossier T-836-04. Il rappelle notamment l'engagement qu'il a pris et selon lequel, dans sa demande d'inscription du médicament aux divers formulaires provinciaux des médicaments, Pharmascience s'en tiendra à l'homologation du produit pour le traitement de l'hypertension. Cette restriction se retrouvera tant dans la monographie de produit rédigée par Pharmascience que dans ses documents publicitaires. Monsieur Neirinck ajoute que Pharmascience est disposée à préciser, dans une nouvelle annonce qu'elle entend communiquer aux pharmacies et aux hôpitaux, l'indication thérapeutique pour laquelle l'avis de conformité lui a été délivré, et de bien indiquer que son ramipril n'a pas encore été homologué en vue de son utilisation avec un antagoniste du calcium pour le traitement de la protéinurie.

[9] Monsieur Neirinck commente également l'affidavit du D^r Steele, en particulier l'affirmation selon laquelle 75 p. 100 de ses patients souffrent de protéinurie. Selon M. Neirinck, il semblerait, selon les rapports de Intercontinental Medical Statistics Canada (IMS), qu'entre le mois d'octobre 2003 et le mois de septembre 2004, 1 p. 100 seulement des ordonnances de ramipril ont

été délivrées à des patients souffrant de protéinurie, alors que 65 p. 100 de ces ordonnances visaient le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

[10] Enfin, Pharmascience a aussi produit l'affidavit de M. Nefski. Comme dans le dossier T-836-04, M. Nefski fonde son avis sur l'hypothèse voulant que l'inscription du produit de Pharmascience prévoirait une interchangeabilité limitée. Il commente également l'engagement qu'a pris Pharmascience de modifier sa monographie de produit et d'envoyer aux pharmaciens et aux hôpitaux un avis précisant que son ramipril n'a pas encore été homologué en vue de son utilisation avec un antagoniste du calcium pour la prévention et le traitement de la protéinurie.

[11] Encore une fois, les auteurs de ces affidavits ont été contre-interrogés.

[12] En l'espèce, Aventis soulève, à de légères différences près, les mêmes questions que dans le dossier T-836-04. Elle affirme que l'avis d'allégation est insuffisant et que, même dans l'hypothèse où il serait jugé suffisant, la Cour ne devrait pas tenir compte des engagements complémentaires de Pharmascience lorsque celle-ci se dit disposée à demander que l'inscription de son médicament prévoie une interchangeabilité limitée et à envoyer aux professionnels de la santé l'avis mentionné plus haut. Aventis considère que ces engagements constituent une tentative d'élargir le fondement factuel énoncé dans l'avis d'allégation.

[13] Aventis fait en outre valoir que l'allégation de non-empiètement avancée par Pharmascience n'est pas fondée. Non seulement Aventis affirme-t-elle que des patients empièteront inévitablement sur le brevet 948, mais elle soutient que la monographie de produit de Pharmascience renvoie à

l'article de Tom P. Mills intitulé « Ramipril : A review of the new ACE inhibitor » (1992)

88 : 9 Journal of the Arkansas Medical Society 437 (la référence Mills). Ce document mentionne le traitement de la protéinurie et, selon Aventis, favorisera l'empiètement du brevet par les patients.

Aventis estime que d'autres passages de la monographie de produit de Pharmascience sont de nature à fournir une incitation dans le même sens.

[14] Aventis s'oppose également au témoignage de M. Neirinck dans la mesure où celui-ci se fonde sur le rapport de l'IMS joint à son affidavit. Elle fait notamment valoir que ce rapport a été remis à M. Neirinck par quelqu'un de Pharmascience et qu'il s'agit essentiellement de oui-dire. Selon Aventis, la Cour devrait accorder peu de poids, sinon aucun, à cette preuve, étant donné que l'auteur de l'affidavit ignorait comment les renseignements avaient été compilés, notamment comment des renseignements obtenus par échantillonnage ont pu être extrapolés afin d'en tirer des conclusions sur l'ensemble des ordonnances délivrées au Canada. Pharmascience a, bien entendu, présenté des arguments contraires.

[15] Il n'y a pas lieu pour la Cour d'examiner cette objection car il est clair que 1 p. 100 seulement du nombre des ordonnances pour ce médicament populaire qu'est le ramipril représente un nombre considérable d'ordonnances. La Cour estime que cette question n'a aucune incidence réelle sur l'appréciation de la preuve concernant la probabilité que des patients empièteront sur le brevet. À l'instar de l'argument avancé par Pharmascience qui a préconisé une interprétation restrictive¹ des revendications, seul le nombre d'empiètements éventuels en serait affecté.

¹ En l'espèce, étant donné que l'hypertension n'est pas la cause la plus fréquente de la protéinurie, cet argument a encore moins de poids que dans le dossier T-836-04.

[16] Quant aux principales questions en litige, Pharmascience a défendu essentiellement les mêmes positions que dans le dossier T-836-04.

Analyse

[17] Pour l'essentiel, la Cour a appliqué les mêmes principes qu'elle a décrits dans ses motifs concernant le dossier T-836-04.

a. L'avis d'allégation est-il insuffisant?

[18] Pour les motifs exposés dans le dossier T-836-04, la Cour estime que l'avis d'allégation est suffisant.

b. L'allégation de non-empiétement est-elle fondée?

[19] Il convient de se reporter aux motifs que j'ai exposés dans le dossier T-836-04 quant à l'interprétation correcte du sous-alinéa 5.1*b*)iv) du Règlement, tel que l'a récemment interprété la Cour d'appel fédérale dans l'arrêt *Pharmascience Inc. c. Sanofi-Aventis Canada Inc. et al.*, n° A-155-05, 2006 CAF 229, [2006] A.C.F. n° 980 (QL), ainsi qu'à ma conclusion selon laquelle l'empiétement par des patients ne permettrait pas de décider que l'allégation de non-empiétement avancée par Pharmascience n'est pas fondée.

[20] Ainsi que je l'ai fait dans le dossier T-836-04, je vais néanmoins évaluer la preuve produite à cet égard.

[21] Comme je l'ai expliqué dans le dossier T-836-04, la Cour reconnaît que Pharmascience ne peut pas se fonder sur son engagement de modifier sa monographie de produit ou d'envoyer aux professionnels de la santé un avis les informant du caractère limité de l'avis de conformité qui lui a été délivré et sur le fait qu'elle entend demander, dans l'inscription de son médicament, une interchangeabilité limitée pour son produit. J'estime que cela élargirait abusivement le fondement factuel décrit dans son avis d'allégation.

[22] Néanmoins, pour le motif exposé dans le dossier T-836-04, j'ai quand même tenu compte de l'affidavit de M. Nefski pour déterminer l'importance qu'il convient d'accorder à la déposition de M^{me} Berry.

[23] En ce qui concerne la modification proposée à la monographie de produit et l'avis à envoyer aux professionnels de la santé, la Cour souligne que, selon Aventis, ces mesures n'auront guère d'influence sur l'utilisation que les patients pourraient éventuellement faire du produit de Pharmascience pour prévenir ou traiter la protéinurie.

[24] Comme l'indique clairement M^{me} Berry dans son affidavit, c'est un fait économique qu'en vertu de la réglementation applicable au Manitoba (l'affidavit de M. Nefski va dans le même sens pour ce qui est de l'Ontario), le choix du médicament délivré au patient par le pharmacien dépend de l'inscription de ce médicament au formulaire provincial.

[25] La Cour estime qu'il est très probable qu'en Ontario et au Manitoba, le produit de Pharmascience sera inscrit sans limite ou restriction.

[26] Étant donné que les ordonnances portant la mention expresse « aucune substitution » sont rares, il est clair que, même si la Cour ne prenait en considération que les patients du D^r Steele qui souffrent de protéinurie et non d'hypertension, il est très probable que des patients utiliseront le produit de Pharmascience en combinaison avec un antagoniste du calcium comme il est indiqué pour la nouvelle utilisation revendiquée dans le brevet 948.

[27] Cela dit, la Cour entend maintenant examiner l'allégation d'Aventis qui prétend que, par ses actions, Pharmascience semble encourager un tel empiétement.

[28] Aventis soutient qu'il est question, dans la référence Mills, du traitement de la protéinurie.

Elle cite ce passage qui se trouve à la fin de la première page :

[TRADUCTION] Chez les patients atteints de glomérulonéphrite et du syndrome néphrotique, le ramipril, administré à faible dose pendant 24 semaines (1,25 mg ou 2,5 mg tous les deux jours), atténue sensiblement la protéinurie et abaisse la pression artérielle sans aggraver la détérioration de la fonction rénale.

[29] Il convient de replacer cette phrase dans son contexte. Il est évident que la référence Mills porte principalement sur l'efficacité du ramipril dans le traitement de l'hypertension. Bien que la protéinurie y soit mentionnée, cet article prévient le lecteur que toute conclusion concernant le traitement des troubles réno-vasculaires devra être confirmée par de nouvelles études. L'article n'aborde pas le traitement spécifique qui fait l'objet du brevet 948, c'est-à-dire l'utilisation du ramipril en combinaison avec un antagoniste du calcium. En outre, Aventis n'a produit aucune

preuve expliquant comment une personne pourrait conclure, à partir de la référence Mills, que le ramipril devrait être utilisé avec un antagoniste du calcium pour le traitement de la protéinurie.

[30] Quant au texte même de la monographie de produit de Pharmascience, Aventis estime qu'il encourage implicitement l'utilisation du ramipril en combinaison avec un antagoniste du calcium, c'est-à-dire l'utilisation revendiquée dans le brevet 948. Aventis fait remarquer que la monographie de produit, à la rubrique « Indications et utilisation clinique », comporte l'avertissement suivant : « [l]'innocuité et l'efficacité de l'usage concomitant de ramipril et d'agents antihypertenseurs autres que des diurétiques thiazidiques n'ont pas été établies ». Pour Aventis, cela laisse entendre implicitement que les antagonistes du calcium, bien qu'ils n'aient pas été mis à l'essai par Pharmascience, peuvent se combiner efficacement avec le ramipril.

[31] Aventis relève la même suggestion implicite quant à l'emploi d'antagonistes du calcium dans la précision suivante qui figure à la page 21 de la monographie de produit : « [i]l peut être nécessaire d'ajuster la dose des autres antihypertenseurs utilisés en concomitance avec le pms-RAMIPRIL ».

[32] Aventis fait également remarquer que Pharmascience fabrique un antagoniste du calcium, en l'occurrence le pms-vérapamil, et que la monographie de ce produit évoque la possibilité de son utilisation avec des inhibiteurs de l'ECA, catégorie qui comprend le ramipril. Selon Aventis, cela montre bien l'intention qu'a Pharmascience de voir les patients employer le pms-ramipril d'une manière qui empiète sur le brevet 948.

[33] Les allégations concernant la teneur des monographies du pms-ramipril et du pms-vérapamil ne résistent pas à un examen. En effet, selon la monographie de produit du pms-vérapamil (page 8) :

[TRADUCTION] Le pms-VÉRAPAMIL SR (chlorhydrate de vérapamil) est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère ou modérée. Le pms-VÉRAPAMIL SR doit normalement être administré aux patients chez qui le traitement à l'aide de diurétiques ou de bêta-bloquants est lié à des effets indésirables inacceptables.

[...]

Il a été démontré que l'emploi du pms-VÉRAPAMIL SR est compatible avec l'emploi d'un diurétique ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et qu'un tel emploi a des effets additifs quant à la baisse de la tension artérielle.

[34] Il est clair que le pms-vérapamil ne vise pas la nouvelle utilisation revendiquée dans le brevet 948, étant donné que celui-ci ne vise que l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA en combinaison avec des antagonistes du calcium comme méthode améliorée d'abaisser la pression artérielle (utilisation déjà connue). L'homologation du pms-ramipril ne changerait rien au fait que le pms-vérapamil n'est pas destiné au traitement de la protéinurie. De fait, on constate que, selon la page 12 de la monographie du pms-vérapamil : [TRADUCTION] « le vérapamil doit être employé avec circonspection chez les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale ». Ainsi que l'a fait remarquer Pharmascience, cela découragerait, à tout le moins, l'utilisation du pms-vérapamil pour traiter la protéinurie.

[35] En ce qui concerne les passages de la monographie de produit du pms-ramipril cités par la demanderesse, on voit mal comment d'aussi vagues allusions à l'utilisation du ramipril en combinaison avec d'autres « agents antihypertenseurs » pourraient amener quelqu'un à croire que le

pms-ramipril peut être utilisé en combinaison avec un antagoniste du calcium dans le traitement de la protéinurie.

[36] Enfin, comme je l'ai expliqué dans les motifs de ma décision dans le dossier T-836-04, il y a peu d'éléments de preuve indiquant que les médecins, les pharmaciens ou les hôpitaux consultent la monographie du produit générique lorsque le médicament de marque leur est déjà connu, ni qu'ils demandent ou lisent les articles cités dans une monographie.

[37] Compte tenu de la preuve produite en l'espèce, la Cour ne peut pas conclure qu'Aventis a démontré que l'allégation de non-empiétement avancée par Pharmascience n'est pas fondée. Aventis allègue que Pharmascience, par son action, incitera l'empiétement de son brevet, mais aucune preuve ne corrobore une telle allégation (*Valmet Oy c. Beloit Canada Ltd.*, n° A-602-86, (1988), 20 C.P.R. (3d) 1 (C.A.F.)).

[38] Par conséquent, la demande est rejetée avec dépens, lesquels devront être taxés conformément à la colonne III du tarif B.

ORDONNANCE

LA COUR ORDONNE :

La demande est rejetée avec dépens, lesquels devront être taxés conformément à la colonne III du tarif B.

« Johanne Gauthier »

Juge

Traduction certifiée conforme
Yves Bellefeuille, réviseur

COUR FÉDÉRALE

AVOCATS INSCRITS AU DOSSIER

DOSSIER : T-1602-04

INTITULÉ : AVENTIS PHARMA INC. *et al.*
c.
PHARMASCIENCE INC. *et al.*

LIEU DE L'AUDIENCE : TORONTO (ONTARIO)

DATES DE L'AUDIENCE : LES 2, 3 ET 4 MAI 2006

**MOTIFS DE L'ORDONNANCE
ET ORDONNANCE :** LA JUGE GAUTHIER

DATE DES MOTIFS : LE 18 JUILLET 2006

COMPARUTIONS :

Gunars A. Gaikas
J. Sheldon Hamilton
POUR LES DEMANDERESSES

Donald H. MacOdrum
Mark S. Mitchell
POUR LES DÉFENDEURS

AVOCATS INSCRITS AU DOSSIER :

SMART & BIGGAR
Toronto (Ontario)
POUR LES DEMANDERESSES

LANG MITCHENER LLP
Toronto (Ontario)
POUR LA DÉFENDERESSE
PHARMASCIENCE INC.

John H. Sims, c.r.
Sous-procureur général du Canada
Ottawa (Ontario)
POUR LE DÉFENDEUR
LE MINISTRE DE LA SANTÉ