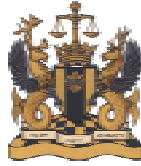


Cour fédérale



Federal Court

Date : 20101029

Dossier : T-1565-08

Référence : 2010 CF 1065

[TRADUCTION FRANÇAISE CERTIFIÉE, NON RÉVISÉE]

Ottawa (Ontario), le 29 octobre 2010

En présence de monsieur le juge Barnes

ENTRE :

ELI LILLY CANADA INC.

demanderesse

et

**APOTEX INC.
LE MINISTRE DE LA SANTÉ**

défendeurs

et

ELI LILLY AND COMPANY

défenderesse/brevetée

MOTIFS DU JUGEMENT ET JUGEMENT

[1] La présente demande est présentée par Eli Lilly Canada Inc. (Lilly) à l'encontre d'Apotex Inc. (Apotex) et du ministre de la Santé (le ministre) en vertu du *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)* (le Règlement AC), DORS/93-133, modifié. Lilly

sollicite une ordonnance interdisant au ministre de délivrer un avis de conformité avant l'expiration du brevet canadien n° 2,209,735 (le brevet 735). La défenderesse Eli Lilly and Company est la titulaire du brevet 735 et a été ajoutée comme partie à la présente instance conformément au paragraphe 6(4) du Règlement AC.

[2] Le brevet 735 revendique l'utilisation de l'atomoxétine (auparavant appelée tomoxétine) pour le traitement du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) chez les adultes, les adolescents et les enfants. Le brevet 735 a été déposé au Canada le 4 janvier 1996, revendiquant la priorité en raison de la demande de brevet n° 08/371,341 (le brevet 590) déposée aux États-Unis le 11 janvier 1995. Le brevet 735 expire le 4 janvier 2016.

[3] L'utilisation de l'atomoxétine a été approuvée au Canada le 24 décembre 2004 et, depuis cette date, Lilly la commercialise sous le nom commercial Stratterra.

[4] La demande de Lilly a été présentée en réponse à un avis d'allégation signifié par Apotex, par lettre datée du 2 septembre 2008. Apotex allègue que le brevet 735 était invalide, entre autres, pour cause d'antériorité, d'évidence et d'inutilité. Lilly affirme qu'aucune des allégations d'Apotex n'est justifiée et que, par conséquent, elle a droit à la délivrance d'une ordonnance d'interdiction.

Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention

[5] Le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) est un trouble neurocomportemental courant qui touche les enfants, les adolescents et les adultes. Il est

caractérisé par une hyperactivité, une inattention et une impulsivité inadéquates pour l'âge et altère souvent le fonctionnement scolaire, professionnel et social. Selon le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, il existe trois sous-types de THADA :

- a) le type inattention prédominante;
- b) le type hyperactivité-impulsivité prédominante;
- c) le type mixte, une combinaison des deux autres types.

[6] La ou les causes du THADA sont inconnues, et il n'existe aucun traitement contre ce trouble. Néanmoins, dans bien des cas, les symptômes du THADA peuvent être sensiblement atténués.

[7] Depuis les années 1950, le THADA est le plus souvent traité à l'aide de médicaments stimulants, lesquels demeurent le traitement de première intention. On a toutefois constaté que les stimulants n'étaient pas efficaces chez tous les patients. Pour certains patients atteints d'un trouble concomitant ou ayant un problème de consommation abusive d'alcool ou d'autres drogues, les stimulants n'étaient pas indiqués. Pour d'autres patients atteints du THADA, les stimulants n'agissaient tout simplement pas. Par conséquent, des recherches ont été menées pour trouver des traitements de rechange, et, dès les années 1970, on a commencé à utiliser comme traitement de deuxième intention des médicaments pour lesquels cette indication n'était pas approuvée. Depuis ce temps, les médicaments non stimulants le plus fréquemment utilisés sont les antidépresseurs tricycliques ou ATC (p. ex. l'imipramine, la désipramine et la nortriptyline), les agonistes alpha-2 adrénergiques (p. ex. la clonidine et la guanfacine) de même que le bupropion. Cependant, vu les limites propres à ces médicaments, notamment des profils d'effets

secondaires très indésirables, les recherches visant à trouver des traitements médicamenteux de rechange se sont poursuivies et ont mené à la mise au point de l'atomoxétine.

I. La mise au point de l'atomoxétine

[8] Les parties s'entendent sur l'historique de la mise au point de l'atomoxétine. Cette preuve a été fournie par le M. Martin Hynes III¹, directeur, Recherche et développement de produits, chez Lilly aux États-Unis.

[9] M. Hynes a déclaré que, en 1980 ou autour de cette année-là, Lilly avait d'abord synthétisé l'atomoxétine et avait découvert peu après qu'il s'agissait d'un inhibiteur sélectif du recaptage de la noradrénaline (ISRN). Ce mécanisme d'action bloque le recaptage du neurotransmetteur, la noradrénaline, dans la fente synaptique du cerveau, ce qui augmente la disponibilité de la noradrénaline².

[10] Lilly s'est d'abord intéressée à l'atomoxétine en raison de son potentiel pour traiter la dépression. Selon M. Hynes, Lilly a mené, entre 1983 et le début des années 1990, plusieurs essais cliniques d'importance sur l'utilisation de l'atomoxétine pour cette indication. Bien qu'une seule de ces études ait montré l'utilité de l'atomoxétine pour traiter la dépression, les études ont révélé que le composé était bien toléré par les humains et sans danger pour eux. Compte tenu de ces résultats décevants, Lilly a abandonné la mise au point de l'atomoxétine en tant qu'antidépresseur. En 1994, un autre essai portant sur le traitement de l'incontinence urinaire par

¹ Dans cette partie des présents motifs, la mention de Lilly désigne la défenderesse Eli Lilly and Company.

² L'affidavit du D^r James McGough renferme une description utile et non controversée de la neurotransmission dans le cerveau humain (paragraphe 22 à 35).

l'atomoxétine n'a également pas donné de résultats concluants.

[11] Environ à cette même période, un employé de Lilly, M. John Heiligenstein, s'est intéressé à l'atomoxétine comme médicament potentiel contre le THADA. Il a été en mesure de convaincre la direction de Lilly de poursuivre son idée et, à la fin de 1994, Lilly et une équipe de l'Hôpital général du Massachusetts (le MGH) ont conclu une entente pour mener un essai clinique. Selon M. Hynes, le MGH a alors effectué, pendant sept semaines, une étude pilote croisée, à double insu, contrôlée contre placebo portant sur 21 patients adultes atteints du THADA.

[12] En mai 1995, l'étude du MGH a pris fin et, le 18 mai 1995, le D^r Thomas Spencer a présenté le rapport de l'étude du MGH à Lilly. Ce document a été par la suite révisé et publié dans l'*American Journal of Psychiatry* en 1998, sous le titre « Effectiveness and Tolerability of Tomoxetine in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder » (efficacité et tolérabilité de la tomoxétine chez les adultes atteints du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention). Il s'agit de l'étude sur laquelle Lilly s'appuie pour établir l'utilité de l'atomoxétine pour traiter le THADA.

[13] Par suite de l'étude du MGH, Lilly a déposé le brevet 735 et demandé une approbation réglementaire au Canada et aux États-Unis pour l'atomoxétine. Une description des essais cliniques ultérieurs du composé pour le compte de Lilly est présentée dans la monographie de produit du Strattera, jointe comme pièce à l'affidavit de M. Hynes.

Le brevet en cause

[14] Il n'y a pas de litige concernant la promesse inventive du brevet 735. Les 16 revendications du brevet visent l'utilisation de l'atomoxétine pour traiter trois manifestations du THADA dans tous les groupes d'âge (enfants, adolescents et adultes). Le brevet ne revendique pas le composé atomoxétine, mais seulement son utilisation pour traiter le THADA. Le brevet n'indique pas que l'atomoxétine fonctionne pour tout le monde et une personne versée dans l'art ne s'y attendrait pas non plus.

[15] Le mémoire descriptif du brevet présente l'historique non contesté du THADA et indique les traitements de choix utilisés à l'époque pour traiter ce trouble. On y mentionne que les médicaments les plus anciens et généralement efficaces sont une classe de stimulants qui comprend le méthylphénidate. On y lit également que les autres médicaments efficaces sont les ATC, notamment l'imipramine, la désipramine, la nortriptyline, l'amitriptyline et la clomipramine. Néanmoins, les effets secondaires et les limites d'utilisation des traitements disponibles ont créé [TRADUCTION] « le besoin d'un traitement du THADA qui soit sans danger et pratique », lequel a, à son tour, mené à [TRADUCTION] « la présente invention » (brevet 735, page 2, lignes 3, 4 et 7).

[16] Le brevet reconnaît que l'atomoxétine [TRADUCTION] « est un médicament bien connu » dont le mécanisme d'action en tant qu'inhibiteur du recaptage de la noradrénaline est reconnu (brevet 735, page 2, ligne 15). Le mémoire descriptif renferme également le passage suivant :

[TRADUCTION]

La tomoxétine est très efficace en tant qu'IRN et, de plus, elle n'exerce essentiellement aucune autre action sur le système

nerveux central aux concentrations ou doses qui inhibent le recaptage de la noradrénaline. Par conséquent, elle entraîne très peu d'effets secondaires et est considérée à juste titre comme un médicament sélectif.

La tomoxétine est un médicament remarquablement sûr, et son utilisation tant chez les adultes que chez les enfants contre le THADA en fait un traitement supérieur aux autres, en raison de son innocuité améliorée. De plus, la tomoxétine est efficace à des doses relativement faibles, comme il est expliqué plus loin, et elle peut être administrée sans danger une fois par jour et s'avérer efficace. Par conséquent, les problèmes qu'entraînent les doses multiples chez les patients, particulièrement les enfants et les patients aux comportements aberrants, sont complètement évités (brevet 735, page 2, lignes 21 à 35).

[17] Le mémoire descriptif indique également l'éventail de doses recommandé pour les adultes et les enfants, mais renvoie la question, en dernier ressort, au jugement du médecin traitant³. Le mémoire descriptif se termine par l'énoncé suivant : [TRADUCTION] « Il n'existe pas de différences marquées quant aux symptômes ou aux détails des modalités de traitement chez les patients de différents âges » (brevet 735, page 7, lignes 21 à 23).

[18] Tout comme le brevet prioritaire 590, le brevet 735 ne contient aucun renseignement à propos de la nature ou des sources de la preuve sur laquelle les inventeurs se sont appuyés pour étayer la promesse de l'utilité de l'atomoxétine pour traiter le THADA au moyen d'une démonstration ou d'une prédiction valable.

³ Le schéma posologique recommandé dans le brevet 735 est indiqué dans les mêmes termes que ceux employés par Lilly dans son brevet 590, lequel est antérieur à l'étude du MGH. Finalement, Lilly n'affirme pas que la posologie recommandée fait partie de la promesse inventive du brevet 735.

La preuve

[19] La preuve de Lilly consistait en les affidavits du D^r James McGough et de M. Russell Barkley, qui ont chacun fourni un témoignage d'opinion concernant les questions scientifiques en ce qu'elles visaient les questions juridiques d'antériorité, d'évidence et d'utilité. La preuve portant sur la mise au point de l'atomoxétine jusqu'à l'approbation de son utilisation aux États-Unis, et incluant celle-ci, a été présentée par M. Hynes.

[20] MM. Ronald Brown, Cecil Reynolds et Ronald Kuczenski ont présenté des témoignages d'opinion pour le compte d'Apotex.

[21] Après avoir examiné les qualifications des témoins experts, je suis convaincu qu'ils sont tous qualifiés pour se prononcer sur les sujets à propos desquels ils ont témoigné. Compte tenu des limitations procédurales inhérentes à ce processus, plus particulièrement la façon dont la preuve d'expert est présentée (voir *Eli Lilly Canada Inc. c. Apotex Inc.*, 2009 CF 320, au paragraphe 19), la Cour n'est pas en mesure de porter un jugement réel sur la crédibilité générale des témoins.

[22] La tentative de Lilly de présenter le rapport de l'étude du MGH comme pièce jointe à l'affidavit de M. Hynes, et non par l'intermédiaire d'un des auteurs nommés, a soulevé une controverse particulière dans la présente demande. Cela a donné lieu à une requête préalable à la demande sollicitant l'exclusion de l'étude du MGH, ainsi que l'exclusion des parties du témoignage d'expert de Lilly qui s'appuyait sur l'étude. Apotex a soutenu, non sans une certaine justification, que Lilly tentait de présenter cette preuve de l'utilité sans exposer ses auteurs au

contre-interrogatoire. Je me prononcerai plus longuement sur cette question lorsque j'aborderai la question de l'utilité plus loin dans les présents motifs.

[23] Le principal point de désaccord parmi les témoins experts portait sur la probabilité qu'une personne versée dans l'art conclurait que l'atomoxétine, en tant qu'IRN sélectif, devait traiter le THADA. Les témoins d'Apotex étaient d'avis que l'efficacité de l'atomoxétine aurait été évidente parce que son profil correspondait étroitement à celui de plusieurs autres médicaments contre le THADA, plus particulièrement la désipramine, un ATC. Les témoins experts de Lilly étaient d'avis qu'en 1995 personne ne savait pourquoi les médicaments qui traitaient le THADA avec succès fonctionnaient et, compte tenu de la complexité de leur profil pharmacologique et de leur impact sur les neurones, personne n'aurait pu prédire que l'atomoxétine aurait également du succès. En bref, même si certains médicaments qui traitaient le THADA avec succès avaient une incidence sur le recaptage de la noradrénaline, ils avaient aussi d'autres effets sur les neurotransmetteurs et on ne savait pas quels aspects de la pharmacologie d'un médicament particulier contribuaient au traitement du THADA.

II. Questions en litige

[24] Quelle est la norme de preuve applicable?

[25] La revendication de Lilly selon laquelle l'atomoxétine pouvait être utilisée pour traiter le THADA était-elle évidente pour la personne versée dans l'art?

[26] Le brevet 735 était-il antériorisé par le brevet 009?

[27] À la date de dépôt du brevet 735 au Canada, Lilly détenait-elle des preuves qui montraient l'utilité de l'atomoxétine pour traiter le THADA chez les humains?

[28] Quelle est l'importance de l'issue de *Novopharm Limited c. Eli Lilly and Company*, 2010 CF 915, au regard de l'issue de la présente instance?

[29] Dépens?

III. Analyse

Fardeau de la preuve

[30] En ce qui a trait à la question du fardeau de la preuve dans les instances relatives aux avis de conformité, je souscris à l'analyse fournie par le juge Roger Hughes dans *Eli Lilly Canada Inc. c. Apotex Inc.*, 2009 CF 320, 75 C.P.R. (4th) 165. Il a déclaré ce qui suit aux paragraphes 37 à 40 :

[37] Je croyais que la question de savoir qui supporte le fardeau de la preuve dans les instances relatives aux avis de conformité, relativement à la validité ou à la contrefaçon d'un brevet, était aujourd'hui réglée, mais les parties persistent à en débattre. Il semble que la décision que j'ai récemment rendue dans l'affaire *Brystol-Myers Squibb Canada Co. c. Apotex Inc.*, 2009 CF 137, ait procuré des munitions fraîches à ceux qui souhaitent constamment ramener la question sur le tapis. Je tiens à dire que, dans *Brystol-Myers*, mon intention n'était pas d'appliquer un fardeau différent de celui dont j'avais fait état dans des décisions antérieures.

[38] Pour être tout à fait clair, pour ce qui est du fardeau relatif à l'invalidité, j'ai passé en revue le droit, et en particulier des arrêts récents de la Cour d'appel fédérale, dans l'affaire *Pfizer Canada Inc. c. Canada (Ministre de la Santé)* (2008), 69 C.P.R. (4th) 191,

2008 CF 11, et je suis arrivé à la conclusion suivante au paragraphe 32 :

32 À mon avis, la décision de chacune des deux formations de la Cour d'appel fédérale n'est pas substantiellement divergente. Le juge Mosley de la Cour a concilié ces deux décisions dans les motifs qu'il a énoncés dans *Pfizer Canada Inc. c. Apotex Inc.*, 2007 CF 971 (paragraphe 44 à 51). Certains éléments, formulés comme suit, sont requis lorsque sont soulevées des questions de validité d'un brevet :

1. La seconde personne peut, dans son avis d'allégation, soulever un ou plusieurs motifs pour faire valoir l'invalidité.
2. La première personne peut, dans son avis de demande déposé auprès de la Cour, lier contestation à l'égard d'un ou de plusieurs de ces motifs.
3. La seconde personne peut produire une preuve pendant l'instance devant la Cour pour étayer les motifs à l'égard desquels a été liée contestation.
4. La première personne peut, à ses risques, se fier simplement sur la présomption de validité prévue par la *Loi sur les brevets* ou, si elle est plus prudente, présenter sa propre preuve quant aux motifs d'invalidité mis en cause.
5. La Cour apprécie la preuve. Si la première personne se fie uniquement sur la présomption, la Cour va malgré cela apprécier la solidité de la preuve produite par la seconde personne. Si cette preuve n'est pas concluante ni pertinente, la présomption prévaudra. Si les deux parties produisent une preuve, la Cour appréciera la preuve et tranchera la question selon la norme habituelle de la prépondérance des probabilités.
6. Si la preuve de l'une et l'autre partie s'équivaut à l'étape 5 (ce qui est rare), le requérant (la première personne) n'aura pas réussi à démontrer l'absence de fondement de l'allégation

d'invalidité et n'aura pas droit à la délivrance de l'ordonnance d'interdiction sollicitée.

[39] J'ai exposé la question d'une manière plus succincte dans *Pfizer Canada Inc. c. Canada (Ministre de la Santé)*, 2008 CF 500, au paragraphe 12 :

12 La seule question qui se pose en l'espèce est la validité. Pharmascience a soulevé trois arguments à cet égard. Pfizer et Pharmascience ont toutes deux présenté des éléments de preuve et fait des observations sur ces points. Au bout du compte, il me faut trancher l'affaire selon la prépondérance de la preuve, en me fondant sur les éléments de preuve dont je dispose et sur le droit actuellement en vigueur. Si, au vu des éléments de preuve, je conclus que l'affaire s'équilibre, il me faudra conclure que Pfizer n'a pas établi que l'allégation de Pharmascience est injustifiée.

[40] Selon moi, les décisions qui précèdent énoncent correctement le droit qui s'applique au fardeau de la preuve dans les instances relatives aux avis de conformité, pour ce qui est de la question de l'invalidité.

[31] Il est bien établi qu'en ce qui concerne toute allégation d'invalidité dans un avis d'allégation, le breveté a le droit de s'appuyer sur la présomption de validité énoncée au paragraphe 43(2) de la *Loi sur les brevets*. À tout le moins, cette présomption oblige le défendeur à présenter une preuve qui, si elle est acceptée, peut réfuter la présomption (voir *Abbot Laboratories et al. c. Canada*, 2007 CAF 153, 59 C.P.R. (4th) 30, au paragraphe 10). Ce fardeau de preuve initial a parfois été décrit comme mettant « en jeu » l'allégation (voir *Sanofi-Aventis Canada Inc. c. Ratiopharm Inc.*, 2010 CF 230, 82 C.P.R. (4th) 414, au paragraphe 26).

[32] En ce qui concerne l'allégation d'inutilité invoquée par Apotex dans la présente instance, la question sérieuse de savoir si elle s'est acquittée du fardeau de preuve initiale se pose.

Évidence – Principes juridiques

[33] Dans l'arrêt *Sanofi-Synthelabo Canada Inc. c. Apotex Inc.*, 2008 CSC 61, 69 C.P.R. (4th) 251, la Cour suprême du Canada a examiné la question de l'évidence dans le cadre d'une contestation de la validité d'un brevet de sélection pharmaceutique. L'arrêt est particulièrement instructif dans une affaire où certaines autres personnes pourraient penser que la démarche suivie par un inventeur pourrait être prometteuse, voire avoir certaines chances de succès. Bien que la Cour ait reconnu que « l'essai allant de soi » n'était qu'un élément parmi plusieurs éléments qui devaient être considérés, elle a également déclaré que cet élément devait être appliqué avec prudence et en prenant particulièrement en compte la nécessité de favoriser la recherche et le développement dans le domaine pharmaceutique. La Cour a déclaré que la notion de « l'essai allant de soi » n'est applicable que lorsqu'il est évident que l'essai sera fructueux.

[34] Au paragraphe 67, la Cour a adopté la démarche en quatre volets suivante pour l'examen relatif à l'évidence :

- a) identifier la personne versée dans l'art et déterminer les connaissances générales courantes pertinentes de cette personne;
- b) définir l'idée originale de la revendication en cause, au besoin par voie d'interprétation;
- c) recenser les différences, s'il en est, entre ce qui ferait partie de « l'état de la technique » et l'idée originale du brevet;

- d) abstraction faite de toute connaissance de l'invention revendiquée, ces différences constituent-elles des étapes évidentes pour la personne versée dans l'art ou dénotent-elles quelque inventivité?

[35] La question de l'« essai allant de soi » se posera uniquement à la quatrième étape de la démarche ci-dessus. J'ajouterai à ceci que ce qui peut être évident à examiner peut ne pas avoir une utilité évidente, si plus qu'une simple vérification pour la démontrer est nécessaire.

L'analyse relative à l'essai allant de soi prendra en compte, dans chaque cas, plusieurs autres facteurs, dont le nombre d'options ou de solutions possibles à l'égard du problème, la nature et l'ampleur des efforts nécessaires pour réaliser l'invention (essais courants par opposition à une expérimentation longue et ardue), la mesure dans laquelle d'autres ont tenté de trouver une solution et ont échoué et le niveau de motivation pour trouver une solution. Au bout du compte, si la preuve démontre seulement qu'il existe une possibilité qu'une approche ou un composé prometteur puisse fonctionner, l'évidence n'est pas établie (voir *Apotex Inc. c. Pfizer Canada Inc.*, 2009 CAF 8, 72 C.P.R. (4th) 141, au paragraphe 45).

Évidence – la preuve

[36] Les parties s'entendaient essentiellement sur la définition de la personne versée dans l'art⁴. Elles étaient également d'accord sur l'idée originale du brevet 735. Leur désaccord portait

⁴ MM. Barkley et Reynolds s'entendaient pour dire que la personne versée dans l'art pouvait être un médecin de premier recours ayant des connaissances approfondies du THADA et de son traitement. Ils étaient également d'avis que le titulaire d'un diplôme d'études supérieures en sciences paramédicales connexes qui participerait activement au traitement du THADA pouvait répondre à la définition. J'inclus toute personne qui effectue des recherches visant à mettre au point de nouveaux médicaments pour traiter le THADA.

sur la question de savoir si les antécédents établissaient que l'utilisation de l'atomoxétine pour traiter le THADA était évidente ou non inventive.

[37] L'argument d'Apotex à l'égard de l'évidence visait à établir que les ATC (particulièrement la désipramine, ou DMI) qui étaient efficaces pour traiter le THADA l'étaient [TRADUCTION] « en raison de leur capacité à inhiber le recaptage de la noradrénaline » (voir la transcription, page 776). Selon Apotex, étant donné qu'on savait que l'atomoxétine était un inhibiteur du recaptage de la noradrénaline (IRN) très sélectif, la personne versée dans l'art se serait également attendue à ce que ce composé traite le THADA.

[38] Les parties ne contestent pas que les ATC efficaces étaient, en termes relatifs, des IRN. En effet, la désipramine était aussi efficace pour inhiber le recaptage de la noradrénaline que l'atomoxétine. Cependant, le problème fondamental de la preuve d'Apotex réside dans le fait qu'elle ne permet pas d'établir que, en 1995, la personne versée dans l'art aurait compris que l'inhibition du recaptage de la noradrénaline était le mécanisme d'action en jeu dans le traitement du THADA.

[39] J'admets qu'il existait une théorie reliant la noradrénaline au THADA et que des antécédents laissaient entendre que le THADA pouvait être traité en augmentant les taux de noradrénaline dans la fente synaptique. Quoi qu'il en soit, la preuve d'Apotex permet seulement d'établir l'existence d'une hypothèse non vérifiée parmi tant d'autres⁵.

⁵ On trouve un examen très minutieux des diverses hypothèses étudiées en 1987 dans l'article d'Alan J. Zametkin et Judith L. Rapoport intitulé « Neurobiology of Attention Deficit Disorder with Hyperactivity: Where Have We Come in 50 Years? » (1987) 26(5) *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 676. Cet article met en doute une théorie sur le traitement du THADA agissant sur un seul neurotransmetteur.

[40] L'affidavit de M. Reynolds renferme un examen complet des antécédents confirmant l'utilité des ATC, plus particulièrement de l'imipramine, de la désipramine et de la nortriptyline, dans le traitement du THADA. Il souligne la similitude relative de ces composés en tant qu'IRN et les compare à l'atomoxétine, reconnue depuis longtemps comme un IRN très sélectif. Cependant, ce qui est manifestement absent des antécédents sur lesquelles se fonde M. Reynolds, c'est la preuve établissant un lien de causalité entre le profil noradrénergique de ces composés et leur efficacité clinique. Indépendamment de l'absence d'une telle preuve, M. Reynolds était en mesure d'affirmer que la sélectivité de ces composés pour l'inhibition du recaptage de la noradrénaline constituait le mécanisme d'action responsable de leur efficacité dans le traitement du THADA.

[41] Je rejette le témoignage de M. Reynolds sur cette question, principalement en raison de sa volonté apparente de déformer le sens des antécédents afin qu'elles concordent avec son opinion. On peut trouver, au paragraphe 84 de son affidavit, un bon exemple de cette déformation lorsque, en parlant de la désipramine, il interprète les mots équivoques suivants [TRADUCTION] « peut-être par la disponibilité accrue de noradrénaline aux terminaisons nerveuses » comme s'ils signifiaient que la désipramine agit « à cause » de son effet modificateur sur les taux plasmatiques de noradrénaline. Le reste des antécédents sur lesquelles s'est appuyé M. Reynolds ne portaient pas du tout sur cette question de cause et d'effet ou en faisaient état seulement en tant qu'hypothèse non vérifiée. En effet, M. Reynolds s'est appuyé sur une étude réalisée par le Dr Joseph Biederman⁶ qui a révélé que la désipramine présentait une sélectivité relativement

⁶ Joseph Biederman et coll., « A Double-Blind Placebo Controlled Study of Desipramine in the Treatment of ADD: I » (1989) 28(5) *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 777.

grande pour le recaptage de la noradrénaline. Bien que, selon les auteurs de cette étude, les données qu'ils avaient obtenues semblaient indiquer un lien entre les propriétés noradrénergiques de la désipramine et le traitement du THADA, ils ont catégoriquement affirmé en terminant que [TRADUCTION] « le mécanisme d'action pharmacologique de la DMI dans le traitement du THADA demeure inconnu. » Fait surprenant, cette dernière affirmation ne figure pas dans l'affidavit de M. Reynolds, mais elle a été acceptée par M. Kuczenski lors de son contre-interrogatoire [voir la transcription à la page 2802] et finalement par M. Reynolds [voir la transcription à la page 2666].

[42] En contre-interrogatoire, M. Reynolds a été mis devant certaines antériorités qui n'étaient pas son opinion sur les connaissances relatives au mécanisme d'action de la désipramine et des ATC en général. Ses réponses n'étaient pas particulièrement explicites ni convaincantes :

[TRADUCTION]

446 Q. D'accord. Ainsi, ce que nous pouvons comprendre de l'étude menée par le D^r Biederman, c'est que, même en ce qui concerne la noradrénaline, la DMI a de nombreux effets et celui qui est à l'origine de son mécanisme d'action lorsqu'elle est employée pour traiter le THADA demeure inconnu.

R. Le mécanisme demeure inconnu, mais le D^r Biederman laisse clairement entendre qu'il est lié à l'action du médicament sur les neurotransmetteurs centraux, action qu'exercent tous ces stimulants. Tout au long de l'étude, nous avons vu qu'elle augmente l'utilisation de la noradrénaline. Je crois donc que c'est ce qu'il dit, ce qu'il laisse entendre, Monsieur.

447 Q. Cependant, au bout du compte, il dit que nous n'en sommes pas certains.

R. Au bout du compte, j'admets qu'il dit que nous n'en sommes pas certains. Je suggère que vous posiez la question au D^r Biederman, mais je crois qu'il serait d'accord.

[...]

480 Q. Donc, pour que les choses soient claires, ce que je vous demande – si vous êtes d'accord avec cette affirmation : Leur mécanisme d'action dans le traitement du THADA est inconnu et il est probablement beaucoup moins spécifique que celui du stimulant – que celui des médicaments stimulants.

R. Quelle est la question?

481 Q. Êtes-vous d'accord avec cette affirmation?

R. Je conviens que c'est ce qui est dit. Je ne sais pas si je suis d'accord avec cette affirmation; non.

482 Q. Ainsi, il s'agit probablement de l'un de ces cas en sciences dont vous parliez où deux chercheurs peuvent examiner des données et en venir à des conclusions différentes.

R. Je le crois, oui. »

[43] M. Kuczenski a fait preuve de plus de prudence lorsqu'il a analysé les antériorités, mais, en fin de compte, son opinion sur l'efficacité attendue de l'atomoxétine pour traiter le THADA n'a été formulée que comme une hypothèse (voir son affidavit au paragraphe 60). Il a également commencé l'évaluation de cette preuve en reconnaissant la complexité des interactions dans le cerveau créées par l'administration de médicaments psychotropes :

[TRADUCTION]

23. Tous les médicaments psychotropes produisent des effets sur le comportement en interagissant avec un ou plusieurs de ces sites spécialisés, ce qui influe sur la communication interneuronale associée à chaque neurotransmetteur. En plus d'agir sur chacun de ces différents sites dans chaque système de neurotransmetteur – synthèse, stockage, dégradation, activation des récepteurs et arrêt – les médicaments peuvent également agir au même moment sur

plus d'un neurotransmetteur parmi les dizaines de neurotransmetteurs différents. La communication par un neurotransmetteur peut être inhibée par un médicament, tandis que la communication par un autre neurotransmetteur peut être accrue par le même médicament. C'est la multiplicité des sites et des neurotransmetteurs avec lesquels les médicaments peuvent interagir qui explique l'éventail extrêmement large des effets uniques et complexes sur le comportement qui sont associés aux différents médicaments.

[44] Bien que M. Kuczenski ait été en mesure de faire ressortir la similitude relative de nombreux médicaments efficaces pour traiter le THADA (les ATC et les stimulants) en ce qui concerne l'inhibition du recaptage de la noradrénaline, il a également mentionné les éléments qui les différenciaient et, en particulier, leurs différents effets sur d'autres systèmes de récepteurs neuronaux. Lors de son contre-interrogatoire, il a également admis que, en 1995, [TRADUCTION] « il existait d'innombrables hypothèses [sur le traitement efficace du THADA], par exemple, une trop petite quantité d'un transmetteur, une trop grande quantité d'un autre transmetteur, l'hypothèse du sucre » (voir la transcription, page 2779). Il s'agit d'une concession importante parce que, si le mécanisme d'action responsable de l'efficacité d'un traitement n'est pas compris, il est très difficile de prévoir si un candidat-médicament prometteur se révélera efficace.

[45] Le témoignage de M. Brown n'est pas plus convaincant que celui de M. Kuczenski. Il a lui aussi fait remarquer la similitude relative du profil noradrénergique des médicaments employés pour traiter le THADA, mais il n'a pas voulu ou n'a pas été en mesure non plus d'attribuer de façon catégorique leur efficacité à cet aspect de leur mécanisme d'action, comme le montre le résumé très prudent que l'on trouve au paragraphe 39 de son affidavit :

[TRADUCTION]

39. En résumé, les antidépresseurs, plus précisément les antidépresseurs tricycliques, dont la désipramine, ont longtemps été utilisés comme traitement de deuxième intention par rapport aux stimulants pour atténuer les symptômes associés au THADA. Plus particulièrement, on a constaté que la désipramine et les autres antidépresseurs avaient une affinité spécifique pour la noradrénaline. Par conséquent, la logique présentée dans le brevet 735 selon laquelle l'atomoxétine, un antidépresseur ayant été employé chez les adultes pendant de nombreuses années, pourrait être efficace pour le traitement du THADA ne constitue pas, à mon avis, une approche thérapeutique distincte. On savait déjà, en janvier 1995, que le mécanisme d'action de l'atomoxétine consistait en l'inhibition sélective du recaptage de la noradrénaline dans les synapses et que d'autres inhibiteurs du recaptage de la noradrénaline étaient efficaces pour traiter le THADA.

[Non souligné dans l'original.]

[46] En contre-interrogatoire, M. Brown a dû s'expliquer sur ces points, comme le montre ce qui suit :

[TRADUCTION]

383 Q. Commençons par la pièce 2. Allons-y. Ne tenez pas compte de la première partie de la question. Lorsque nous avons examiné le mécanisme d'action des stimulants, nous avons dit que le stimulant – je crois que vous étiez d'accord pour dire que les stimulants exercent des effets sur de nombreux neurotransmetteurs.

R. Oui, mais en particulier sur la dopamine.

384 Q. Donc, plus précisément sur la dopamine. Donc, le stimulant agit sur de nombreux neurotransmetteurs, mais principalement sur la dopamine. Est-ce exact?

R. Oui.

385 Q. Si nous examinons la pièce 2, à la page 594, est-ce que vous voyez sous la rubrique « Antidépresseurs »?

R. Oui.

386 Q. Environ cinq à sept centimètres en dessous, il est écrit :

« Leur mécanisme d'action dans le traitement du THADA est inconnu et il est probablement beaucoup moins spécifique que celui des médicaments stimulants. »

Vous avez écrit cela en 2002?

R. Oui.

387 Q. Et la raison pour laquelle vous avez écrit cela est que vous croyiez que c'était exact?

R. Oui. En 2000 – de quand cela date-t-il? De 2002? Oui, c'était l'idée généralement admise.

388 Q. Alors, ce que vous dites, c'est que, en 1987, la croyance générale était que la désipramine exerçait un effet sur la dopamine?

R. En 1987?

389 Q. Oui, c'est ce que dit l'article de Zametkin que je vous ai remis.

R. Oui. Elle exerçait un effet sur ---, c'est ce qu'on croyait à l'époque.

390 Q. En 1987?

R. En 1987.

391 Q. Et vous croyiez, en 2002, que le mécanisme d'action des ATC était beaucoup moins spécifique que celui des médicaments stimulants?

R. Probablement. Cela a été écrit en 2000, 2001.

392 Q. Donc, en 2000, 2001, vous croyiez qu'il s'agissait d'un bon mécanisme – le prétendu mécanisme d'action – des ATC, qu'ils avaient un mécanisme beaucoup moins spécifique que celui des stimulants?

R. En général.

393 Q. En général, oui?

R. C'était l'idée générale, oui. Vous savez, c'était une probabilité. C'est ce que je croyais à l'époque.

394 Q. Cependant, si l'on retourne en 1987, 1995 ou 2002, le mécanisme d'action des ATC est inconnu. Êtes-vous de cet avis?

R. Non. L'idée qui circulait était qu'ils influaient sur la noradrénaline et la dopamine dans les synapses.

395 Q. Donc, dans votre déclaration, il s'agit de votre article de 2002, lorsque vous déclarez :

« Leur mécanisme d'action dans le traitement du THADA est inconnu. »
Vous avez écrit cela, n'est-ce pas?

R. Moi ou le coauteur.

396 Q. Vous laissez entendre que ce serait peut-être votre coauteur qui aurait écrit cela, vous avez révisé le texte?

R. Je l'ai révisé.

397 Q. D'accord.

R. D'accord. Ce n'est pas indiqué. Vous savez, il s'agit seulement de ce qu'on croyait à l'époque.

398 Q. Cette croyance était fondée sur votre compréhension, à cette époque, de la littérature sur le THADA, n'est-ce pas?

R. C'est exact.

399 Q. Et, à cette époque, vous étiez au fait de l'article de Zametkin que nous vous avons remis, n'est-ce pas?

R. Oui.

400 Q. De même que d'autres articles, n'est-ce pas?

R. C'est exact.

401 Q. Et la conclusion exprimée est que le mécanisme d'action des ATC dans le traitement du THADA est inconnu.

R. Qu'il n'y avait pas -- il n'y avait rien de particulièrement concluant. Qu'il n'y avait pas, vous savez, qu'il n'y avait rien de définitif. Je suppose que c'est ce que j'ai voulu dire.

402 Q. Maintenant, notons un passage de l'article de Zametkin.

Mais, Monsieur, en ce qui concerne – lorsque cet article – il s'agit bien de votre article, la pièce 2.

Tout d'abord, vous ou votre coauteur l'avez présenté à des fins de publication, n'est-ce pas?

R. Oui. On nous a demandé de rédiger cet article.

403 Q. Vous saviez donc qu'il serait lu par vos pairs?

R. Oui.

404 Q. En fait, avant que votre article soit publié, il a été revu par des pairs, n'est-ce pas?

R. Oui.

405 Q. Et il est passé par le processus de révision?

R. Oui.

406 Q. Et ce que vous avez écrit, ce n'est pas que – vous savez, qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur le mécanisme d'action des ATC? Ce n'est pas ce que vous avez écrit, n'est-ce pas?

M. BRODKIN : Les mots parlent d'eux-mêmes.

PAR M. SMITH :

407 Q. Ces mots sont les suivants :

« Leur mécanisme d'action dans le traitement du THADA est inconnu. »

et cela faisait référence aux ATC, n'est-ce pas?

M. BRODKIN : Les mots parlent d'eux-mêmes.

Par cette affirmation, je veux dire que ce qui est écrit est écrit. Il vous a dit ce qu'il comprenait et croyait quant à la signification de ces mots et a témoigné à ce sujet.

M. SMITH : Accordez-nous seulement cinq minutes.

M. BRODKIN : D'accord.

– Discussion non enregistrée

PAR M. SMITH :

408 Q. Alors, Monsieur, une dernière question seulement en ce qui concerne la pièce 2, que nous examinons, à la page 94, et qui mentionne que :

« Leur mécanisme d'action dans le traitement du THADA est inconnu. »

Est-ce qu'il y a une différence entre ce que vous vouliez dire et ce que vous avez écrit?

OBJ. M. BRODKIN : Ne répondez pas à la question.

Il a déjà répondu à ces questions. »

[47] Il est intéressant de noter que l'avocat de M. Brown a demandé à son client de ne pas répondre à une question fort pertinente dans une situation de toute évidence problématique pour lui. La conclusion que j'en tire est que, s'il avait été autorisé à répondre à la question, M. Brown aurait admis que le mécanisme d'action des ATC dans le traitement du THADA n'était pas compris en 1995.

[48] En l'absence de preuve permettant d'établir que l'efficacité des médicaments employés pour traiter le THADA était attribuable à un effet noradrénergique commun, je ne suis pas d'avis que, en 1995, la personne versée dans l'art aurait pu prédire en toute assurance que l'atomoxétine se révélerait efficace pour traiter ce trouble. Les déclarations des témoins d'Apotex en ce qui concerne cette proposition n'évoquent qu'une efficacité éventuelle, ce qui ne suffit pas à établir l'évidence : voir *Apotex Inc. c. Pfizer Canada Inc.*, 2009 CAF 8, 72 C.P.R. (4th) 141, au paragraphe 45.

[49] En revanche, j'estime que les déclarations des témoins de Lilly sont convaincantes et bien étayées par les antériorités.

[50] Le D^r McGough fait observer que, en 1995, le mécanisme d'action responsable de l'efficacité des stimulants dans le traitement du THADA n'était pas bien compris. Il déclare également qu'il n'était pas approprié de comparer ces médicaments à l'atomoxétine, puisqu'ils agissaient, dans différentes mesures, sur de nombreux neurotransmetteurs. Les ATC étaient également des composés dont le spectre d'action était plus large que celui de l'atomoxétine.

[51] Le témoignage du D^r McGough est corroboré par l'évaluation de M. Barkley sur les connaissances de l'époque se rapportant aux médicaments efficaces pour traiter le THADA ainsi qu'à l'atomoxétine. J'accepte sans réserve le résumé de M. Barkley sur l'art antérieur tel qu'il est décrit ci-dessous .

[TRADUCTION]

58. Comme le mentionne le brevet 735, les stimulants influent sur la dopamine et la noradrénaline, mais on était loin d'être certain de la raison pour laquelle ils atténuent les symptômes du THADA. Le D^r Calis exprime cette incertitude dans la conclusion de son article de 1990 (document n° 10 d'Apotex), à la page 633, où il est mentionné :

Les études précliniques ont montré que tant la dextroamphétamine que le méthylphénidate inhibent le recaptage de la dopamine et de la noradrénaline dans les neurones présynaptiques. Malgré les similitudes de leur mécanisme d'action, certaines différences en ce qui concerne les effets biochimiques et comportementaux de ces deux stimulants ont été constatées chez les animaux et les humains. [...] Bien que leur rôle exact n'ait pas encore été complètement élucidé, il semble que la dopamine et la noradrénaline soient en cause dans la physiopathologie du THADA.

59. Dans la mesure où il existait un consensus parmi les spécialistes du domaine, bon nombre d'entre eux avaient émis l'hypothèse que la dopamine était le principal neurotransmetteur jouant un rôle dans l'étiologie sous-jacente du THADA et dans l'efficacité des stimulants utilisés pour traiter le THADA. Par exemple, selon l'article de Cook et coll. publié en 1995, qui est joint aux présentes en tant que **pièce F**, le transporteur de la dopamine était le principal gène possiblement responsable du THADA, tandis que l'étude réalisée par Castellanos en 1997, qui est jointe aux présentes en tant que **pièce G**, met l'accent sur la prédominance de la voie dopaminergique dans le THADA.

[...]

66. Contrairement à ce que laissent entendre les spécialistes d'Apotex, le mécanisme d'action responsable de l'efficacité des ATC était inconnu, même s'il existait assurément de la littérature sur l'utilité des ATC dans le traitement du THADA dans les années 1980 et 1990. On savait à l'époque que les ATC avaient aussi une activité antihistaminique, anticholinergique, sérotonergique et dopaminergique en plus de leur action sur la noradrénaline. Cependant, personne n'avait tenté d'évaluer dans quelle mesure chacune de ces activités des ATC jouait un rôle dans

l'atténuation des symptômes du THADA. Même M. Brown a admis ce point, au paragraphe 44, lorsqu'il a déclaré que « ...l'on posait comme postulat que les ATC agissaient sur plusieurs neurotransmetteurs ».

67. Aux paragraphes 76 et 77 de son affidavit, M. Reynolds allègue qu'un certain nombre de documents « révèlent que la désipramine est un inhibiteur du recaptage de la noradrénaline (IRN) et que c'est la raison pour laquelle la désipramine est efficace dans le traitement du THADA ». Le premier document qu'il cite est un article du D^r Garfinkel paru en 1983. Bien que le D^r Garfinkel (document n° 20 d'Apotex) affirme en effet que la « désipramine (DMI) et la norclomipramine inhibent le recaptage de la noradrénaline », il poursuit en disant :

Puisqu'on ignore si l'inhibition du recaptage de la monoamine est la propriété pharmacodynamique des ATC (antidépresseurs tricycliques) qui détermine la réponse au traitement, il faut limiter les conclusions sur les neurotransmetteurs. »

68. Comme il sera expliqué plus en détail ci-dessous, la désipramine n'est pas uniquement un IRN. Même dans la citation de Donnelly et coll. (document n° 14 d'Apotex) à laquelle M. Reynolds fait référence aux paragraphes 82 et 84, les auteurs reconnaissent que leurs observations sur le rôle de la noradrénaline dans le mécanisme d'action des ATC et comme facteur qui contribue possiblement au THADA lui-même ne sont que « des hypothèses » et non pas des faits avérés. Cette incertitude est également évidente dans la citation tirée de cet article que mentionne M. Reynolds au paragraphe 84, citation où l'on trouve le mot « *peut-être* » : « Les mécanismes d'action, peut-être par la disponibilité accrue de noradrénaline aux terminaisons nerveuses... ».

69. La vérité toute simple est que le mécanisme d'action des ATC, y compris de la désipramine, dans le traitement du THADA n'était pas établi en 1995 et ne l'est toujours pas. Bien que certaines des nombreuses activités de la désipramine (DMI) aient été examinées dans le contexte des effets secondaires, rien ne porte à croire que ces autres activités ne contribuent pas à son efficacité dans le traitement du THADA. Par exemple, dans son analyse des résultats d'une vaste étude qu'il a menée sur le traitement du THADA par la DMI, le D^r Biederman, psychopharmacologue pour enfants réputé, déclare, dans le document 1 d'Apotex :

« Le mécanisme d'action pharmacologique de la DMI dans le traitement du THADA demeure inconnu. » (page 783)

[52] Ma propre analyse des antériorités m'incite également à partager l'avis du D^r McGough sur ce que la personne versée dans l'art aurait compris à propos de médicaments comme la désipramine en étudiant l'atomoxétine.

[TRADUCTION]

107. Au paragraphe 42 de son affidavit, M. Brown déclare que « l'on a démontré, avant janvier 1995, que les antidépresseurs tricycliques exercent leurs effets au niveau des synapses en inhibant le recaptage de la noradrénaline ». Comme il en a été fait mention ci-dessus, les ATC étaient considérés dans le domaine de la psychiatrie comme des médicaments multicycliques, ou « *dirty drugs* », c'est-à-dire des médicaments qui avaient des effets très différents sur de nombreux systèmes de neurotransmetteurs. Par exemple, en plus de sa capacité à inhiber le recaptage de la noradrénaline, la désipramine était connue pour son action sur les récepteurs adrénergiques alpha-1, alpha-2 et bêta, les récepteurs cholinergiques, les récepteurs dopaminergiques D2, les récepteurs histaminergiques H-1 et H-2, les récepteurs muscariniques et les récepteurs sérotonergiques. Par conséquent, la personne versée dans l'art ne pouvait pas attribuer l'efficacité de tout ATC, dont la désipramine, à l'une ou l'autre de ses propriétés pharmacologiques, notamment sa capacité d'inhiber le recaptage de la noradrénaline. De plus, avant 1995, nul ne savait comment ces médicaments étaient distribués et se liaient dans le cerveau humain, même à la lumière des études de puissance in vitro.

[53] Je suis également d'accord avec les critiques du D^r McGough, qui sont énoncées aux paragraphes 103 à 117 de son affidavit, quant aux opinions de MM. Brown, Kuczenski et Reynolds. Je partage son avis lorsqu'il affirme que ces opinions sont fondées sur un examen sélectif inapproprié des antériorités, dont un certain nombre de passages qui ont été sortis de leur contexte.

[54] Ma propre analyse des antécédents qui font partie de la preuve montre que le profil des médicaments efficaces contre le THADA était simplement trop diversifié et que le mécanisme de l'action présumée de ces médicaments dans les systèmes neurologiques très complexes concernés était trop incertain pour qu'on puisse tirer des conclusions définitives sur l'efficacité de l'atomoxétine. Voici des exemples des documents de l'art antérieur cités en référence qui confirment les résultats de mon analyse :

Andrew Shenker, « The Mechanism of Action of Drugs Used to Treat Attention-Deficit Hyperactivity Disorder : Focus on Catecholamine Receptor Pharmacology » (1992) 39 Adv. Pediatrics 337.

[55] Cet examen exhaustif de l'art antérieur révèle que l'on peut s'attendre à ce que même les composés qui sont très sélectifs à l'égard d'un système de neurotransmetteur particulier exercent de nombreux effets mal compris sur d'autres systèmes. Shenker fait également remarquer que les composés très sélectifs ne sont peut-être pas les meilleurs candidats pour la mise au point de médicaments visant à traiter le THADA.

Angela LaRosa and Ronald T. Brown, « Recent Developments in the Pharmacotherapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (THADA) » (2002) 33(6) Professional Psychology, Research and Practise 591.

[56] On y lit :

[TRADUCTION]

On croit que les stimulants exercent leur action en favorisant la neurotransmission de la dopamine et de la noradrénaline, bien que le mécanisme d'action précis soit inconnu [page 592].

[...]

Le mécanisme d'action des ATC dans le traitement du THADA est inconnu, et il est probablement beaucoup moins spécifique que celui des stimulants [page 594].

Joseph Biederman et al., « A Double-Blind Placebo Controlled Study of Desipramine in the Treatment of ADD: I » (1989) 28(5) J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 777.

[57] On y lit :

[TRADUCTION] Le mécanisme d'action pharmacologique de la DMI dans le traitement du THADA demeure inconnu [page 783].

Barry Garfinkel et al., « Tricyclic Antidepressant and Methylphenidate Treatment of Attention Deficit Disorder in Children » (1983) 22(4) J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 343.

[58] On y lit :

[TRADUCTION] Puisqu'on ignore si l'inhibition du recaptage de la monoamine est la propriété pharmacodynamique des ATC qui détermine la réponse au traitement, il faut limiter les conclusions sur les neurotransmetteurs [page 343].

L.L Greehill, « Pharmacologic Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder » (1992) 15(1) Psychiatr Clin North Am. 1

[59] On y lit :

[TRADUCTION] Les études sur le traitement des enfants atteints du THADA ont donné des résultats contraires, ce qui a amené le rejet de l'hypothèse du rôle de la dopamine dans le THADA ainsi que d'autres modèles étiologiques de déficit d'un seul neurotransmetteur [page 5].

Timothy Wilens et al., « Pharmacotherapy of Adult THADA » dans A Comprehensive Guide to Attention Deficit Disorder in Adults (Brunner/Mazel: New York, 1995) 168.

[60] On y lit :

[TRADUCTION] Bien que ce ne soit pas entièrement suffisant, l'altération des fonctions dopaminergique et noradrénergique semble nécessaire pour que les médicaments employés contre le THADA, y compris les stimulants, soient efficaces en clinique [page 171 et 172].

S.R Pliska et al. « Catecholamines in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Current Perspectives » (1996) 35(3) J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 264.

[61] On y lit :

[TRADUCTION] [...] aucun modèle complet n'a été fourni pour décrire avec succès la physiopathologie sous-jacente du THADA et les mécanismes par lesquels les médicaments atténuent les symptômes [page 264].

[62] En conclusion, la preuve fournie par les témoins de Lilly en ce qui concerne la question de l'évidence est convaincante, et l'allégation d'invalidité d'Apotex est rejetée.

Antériorité

[63] J'accepte sans difficulté l'argument d'Apotex selon lequel que la Cour suprême du Canada a modifié les principes juridiques applicables à une allégation d'antériorité dans l'arrêt *Sanofi*, précité, et j'adopterais le résumé du droit utile que le juge Hughes a présenté dans *Abbott Laboratories et al. c. Canada*, 2008 CF 1359, 71 C.P.R. (4th) 237, au paragraphe 75 :

[75] Pour résumer les exigences juridiques en matière d'antériorité, dans le contexte des circonstances de l'espèce :

1. Pour qu'il y ait antériorité, il doit y avoir à la fois divulgation et caractère réalisable de l'invention revendiquée.

2. Il n'est pas obligatoire que la divulgation soit une [TRADUCTION] « description exacte » de l'invention revendiquée. La divulgation doit être suffisante pour que, lorsqu'elle est lue par une personne versée dans l'art qui est disposée à comprendre ce qui est dit, il soit possible de la comprendre sans devoir procéder par essais successifs.
3. Si la divulgation est suffisante, ce qui est divulgué doit permettre à une personne versée dans l'art de l'exécuter. Il est possible de procéder à une certaine quantité d'essais successifs du type de ceux auxquels on s'attendrait habituellement.
4. La divulgation, lorsqu'elle est exécutée, peut l'être sans qu'une personne reconnaisse nécessairement ce qui est présent ou ce qui se passe.
5. Si l'invention revendiquée est axée sur une utilisation différente de celle qui a été divulguée antérieurement et réalisée, alors cette utilisation revendiquée n'est pas antériorisée. Cependant, si l'utilisation revendiquée est la même que l'utilisation antérieurement divulguée et réalisée, il y a alors antériorité.
6. La Cour est tenue de se prononcer sur la divulgation et la réalisation en se fondant sur la norme de preuve habituelle de la prépondérance des probabilités, et non sur une norme plus stricte, comme une norme quasi criminelle.
7. Si une personne exécutant la divulgation antérieure contrefaisait la revendication, alors cette dernière est antériorisée.

[64] Apotex soutient que la promesse inventive du brevet 735 selon laquelle l'atomoxétine est utile pour traiter le THADA a été antériorisée par le brevet américain n° 4,194,009 (le brevet 009). Ceci constitue une question mixte de fait et de droit (voir *Calgon Carbon Corporation c. North Bay (ville)*, 2008 CAF 81, 64 C.P.R. (4th) 337, aux paragraphes 5 et 6).

[65] Le brevet 009 vise de nombreux composés dont certains sont décrits comme étant des IRN. Le brevet ne divulgue pas expressément l'atomoxétine, mais, comme l'ont admis les témoins de Lilly, il s'agit de l'un des composés revendiqués. Le mémoire descriptif compare le mécanisme d'action de certains de ces composés à celui des ATC et souligne leur potentiel dans le traitement de la dépression. Les autres indications possibles mentionnées sont le traitement des troubles du sommeil, de la fonction sexuelle, de l'appétit, de la fonction musculaire et de la fonction pituitaire. Le THADA n'est nullement mentionné.

[66] La seule revendication faite dans le brevet 009 est que l'administration de l'un ou l'autre de ces composés entraînera des « effets psychotropes » potentiellement utiles.

[67] M. Reynolds a établi un lien entre le brevet 009 et la promesse inventive du brevet 735, aux paragraphes 140 à 143 de son affidavit :

[TRADUCTION]

140. La personne versée dans l'art en janvier 1995 aurait compris que, par « effet psychotrope », on voulait dire que l'administration du composé à un patient modifierait d'une quelconque façon son comportement (manifeste, caché ou les deux). Le brevet 009 fournit quelques exemples d'un tel comportement, le principal étant la dépression : il est clairement indiqué que les composés ont un « potentiel en tant qu'antidépresseurs » (colonne 14, ligne 1). Les autres exemples sont le traitement de la schizophrénie ainsi que des troubles du sommeil, de la fonction sexuelle, de l'appétit, de la fonction musculaire et de la fonction pituitaire (colonne 14).

141. À mon avis, la personne versée dans l'art aurait compris que le traitement du trouble déficitaire de l'attention (terme maintenant archaïque) et du THADA était inclus dans l'expression générale « action psychotrope ». On savait, en janvier 1995, que le

THADA était un trouble du comportement (voir, par exemple, le document 30, aux pages 317 et 350) et qu'il était l'un des diagnostics psychiatriques les plus fréquents, voire le plus fréquent, posés chez les enfants d'Amérique du Nord (document 40, page 444).

142. À mon avis, la personne versée dans l'art aurait compris que le brevet 009 divulguait l'utilisation d'un groupe de composés, comprenant l'atomoxétine, qui avaient une action ou un effet psychotropes, y compris une utilité dans le traitement du THADA. La personne versée dans l'art aurait compris, à la lecture du brevet 009, que l'effet psychotrope était attribuable au fait que bon nombre des composés inhibent de façon sélective le recaptage de la noradrénaline, tout en présentant moins d'effets indésirables que de nombreux autres médicaments.

143. Par conséquent, je suis d'accord avec l'énoncé figurant à la page 8 de l'avis d'allégation d'Apotex selon lequel la personne versée dans l'art aurait su que le THADA était un trouble psychique et que l'utilisation de l'atomoxétine pour traiter le THADA était équivalente à l'utilisation de l'atomoxétine en vue d'obtenir un effet psychotrope.

[Non souligné dans l'original.]

[68] Dans ces énoncés, M. Reynolds déclare que, étant donné que la personne versée dans l'art aurait su que le THADA était un trouble psychique courant susceptible d'être traité par des agents psychotropes, cette personne aurait également su que les composés visés par le brevet 009 permettraient de traiter le THADA. De plus, M. Reynolds semble dire que le profil d'inhibition du recaptage de la noradrénaline de certains des composés du brevet 009 aurait également permis à la personne versée dans l'art d'arriver à la même conclusion. M. Brodtkin traite de ce dernier point dans les termes suivants :

[TRADUCTION]

« La prochaine observation concernant le brevet porte sur le fait que celui-ci explique au lecteur le mécanisme par lequel les agents psychotropes influent sur le recaptage de la noradrénaline.

Il n'est pas question de n'importe quel effet psychotrope connu depuis longtemps; il s'agit d'effets psychotropes qui agissent sur une voie particulière, celle du recaptage de la noradrénaline, qui, bien sûr, est ciblée dans le traitement du THADA. »

[69] Dans la mesure où Apotex fonde son argument d'anticipation sur le fait que, selon elle, on savait, en 1995, que l'efficacité des médicaments utilisés pour traiter le THADA était attribuable à leur capacité d'inhibition du recaptage de la noradrénaline, l'argument ne tient pas pour la même raison que celle invoquée pour dire que la promesse inventive du brevet 735 n'était pas évidente.

[70] Je suis d'accord avec M. Brodtkin lorsqu'il affirme que le THADA est un trouble psychique. Ce point a été admis par M. Barkley lors de son contre-interrogatoire, et il s'agit de la seule interprétation raisonnable de ces mots. Cependant, il reste à déterminer si le fait que le THADA appartient à cette catégorie générale dans le brevet 009 suffit à établir l'antériorité. Je n'en suis pas convaincu.

[71] Apotex s'est appuyée largement sur la décision de la juge Anne Mactavish *Lundbeck c. Ratiopharm Inc.*, 2009 CF 1102, 79 C.P.R. (4th) 243, qui portait sur un brevet visant la mémantine utilisée pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Les antériorités indiquaient que la mémantine était utile pour traiter le « syndrome cérébral organique », le « psychosyndrome organique » et la « démence ». On comprenait que toutes ces expressions incluaient la maladie d'Alzheimer. En effet, la maladie d'Alzheimer était décrite comme la forme la plus courante de

démence. L'un des autres troubles mentionnés dans le brevet était l'ischémie cérébrale, qui entrait également dans la catégorie du « syndrome cérébral organique ».

[72] Comme on pouvait s'y attendre, la juge Mactavish a conclu que les antériorités révélaient le traitement de la maladie d'Alzheimer et de l'ischémie cérébrale et permettaient de le réaliser et, par conséquent, n'offraient rien de nouveau ni d'inventif.

[73] Je ne suis cependant pas convaincu que la décision *Lundbeck* peut être appliquée de façon équitable aux faits de l'espèce.

[74] Comme l'a souligné le juge Hughes dans *Abbott Laboratories*, précité, il n'est pas nécessaire que la divulgation d'antériorité soit une description exacte de l'invention revendiquée, mais les utilisations revendiquées doivent être essentiellement les mêmes. En outre, lorsque la personne exécute la divulgation antérieure, cela doit constituer une contrefaçon de la revendication du brevet. Dans la décision *Lundbeck*, précitée, les antériorités visaient précisément le composé revendiqué ultérieurement dans le brevet pour des utilisations qui se chevauchaient étroitement. La situation dont je suis saisi vise un brevet antérieur qui comprend des milliers de composés et dans lequel ni l'atomoxétine ni le THADA ne sont divulgués de façon précise.

[75] La personne versée dans l'art qui examine le brevet 009 tente de comprendre ce qu'il signifie et, ce faisant, elle serait influencée par les antériorités. Je n'accepte pas que pour une telle personne l'utilisation pour obtenir un effet psychotrope mentionné dans le brevet 009

équivaldrait à la réussite du traitement du THADA, plus particulièrement en présence d'autres utilisations suggérées pour ces composés et compte tenu de ce qui était connu à propos des options de traitement possibles du THADA à ce moment-là. Dans un tel contexte, la personne qui suit l'enseignement du brevet 009 n'aurait aucune raison évidente d'examiner les composés revendiqués comme étant des médicaments utiles contre le THADA, et encore moins de le contrefaire forcément en tentant de les utiliser à cette fin.

[76] Selon ma compréhension de l'argument de M. Brodtkin, le brevet 009 aurait un caractère d'antériorité à l'égard de toute revendication ultérieure concernant l'utilisation de l'un de ces composés pour toute indication psychotrope. Ce n'est que dans ce contexte qu'il serait possible de conclure qu'en exécutant l'enseignement du brevet 009, une contrefaçon du brevet 735 aurait nécessairement lieu. Il s'agit d'un argument intéressant qui ne manque pas d'attrait. Je ne me suis cependant pas convaincu que l'enseignement du brevet 009 est antérieur au brevet 735. Je dis cela parce que la personne versée dans l'art comprendrait que tous les médicaments psychotropes ne traiteront pas le THADA, pas plus que tous les IRN. Même si l'on accepte qu'en reconnaissant que le brevet 009 est antérieur il faudrait examiner chaque composé comme une invention distincte, une personne devrait tout de même prendre une décision pour utiliser l'atomoxétine pour traiter le THADA en l'absence de toute indication que cela fonctionnerait.

[77] Bien que j'aie encore des doutes à propos de cette question, je suis convaincu que Lilly s'est acquittée du fardeau de preuve requis à l'égard de la question de l'antériorité et cette allégation est rejetée.

Utilité – Principes juridiques

[78] L'article 2 de la *Loi sur les brevets*, L.R., 1985, ch. P-4, prescrit qu'une invention doit présenter le caractère de l'« utilité ». C'est cette disposition qui intègre la notion d'utilité dans le droit des brevets canadien.

[79] Dans l'arrêt *Consolboard Inc. c. MacMillan Bloedel (Saskatchewan) Ltd.*,

[1981] 1 R.C.S. 504, 56 C.P.R. (2d) 145, la notion de l'utilité inventive a été décrite comme suit aux pages 525 et 526 :

Il n'y a qu'un seul critère et c'est celui de savoir si le mémoire descriptif décrit adéquatement l'invention pour une personne versée dans l'art, même si dans le cas de brevets de nature hautement technique et scientifique, cette personne peut être quelqu'un qui possède un niveau élevé de connaissances scientifiques spécialisées et d'expertise dans le domaine spécifique des sciences dont relève le brevet. On pourrait ajouter que l'intimée n'a présenté aucun élément de preuve sur les points à l'égard desquels les mémoires descriptifs des deux brevets contestés pourraient être jugés insuffisants par un ouvrier moyennement versé dans l'art.

Avec tous égards, je suis d'avis que la Cour d'appel fédérale a aussi commis une erreur en jugeant que le par. 36(1) exige une indication distincte de l'utilité réelle de l'invention en cause. Il y a un exposé utile dans *Halsbury's Laws of England*, (3e éd.), vol. 29, à la p. 59 sur le sens de « inutile » en droit des brevets. Le terme signifie [TRADUCTION] « que l'invention ne fonctionnera pas, dans le sens qu'elle ne produira rien du tout ou, dans un sens plus général, qu'elle ne fera pas ce que le mémoire descriptif prédit qu'elle fera ». On n'a pas prétendu que l'invention ne produirait pas les résultats promis. L'exposé dans *Halsbury's Laws of England* (ibid.) poursuit :

... [TRADUCTION] ... ce n'est pas l'utilité pratique de l'invention ni son utilité commerciale qui importe à moins que le mémoire descriptif ne laisse prévoir une utilité commerciale, il n'importe pas plus que l'invention apporte un avantage réel au public ni

qu'elle soit particulièrement adaptée au but visé.
[Les notes en bas de pages ont été omises.]

et il conclut :

... [TRADUCTION] ... Il y a suffisamment d'utilité pour justifier un brevet si l'invention donne soit un objet nouveau ou meilleur ou moins dispendieux ou si elle accorde au public un choix utile. [Les notes en bas de pages ont été omises.]

Le droit canadien est au même effet. Dans l'arrêt *Rodi & Wienerberger A.G. c. Metalliflex Limited* (1959), 32 C.P.R. 102, 19 Fox Pat. C. 49, [1960] C.B.R. 391n (confirmé en cette Cour 35 C.P.R. 49, [1961] R.C.S. 117, 21 Fox Pat. C. 95), la Cour d'appel du Québec a, à la p. 53, suivi la décision *Unifloc Reagents, Ltd. c. Newstead Colliery, Ltd.* (1943), 60 R.P.C. 165, dont elle cite l'extrait suivant, à la p. 184 :

[TRADUCTION] Si, quand on l'utilise conformément aux instructions données dans le mémoire descriptif, l'invention produit les résultats promis, elle est utile au sens où ce terme est employé dans le droit des brevets. La question à se demander est celle de savoir si l'on fait ou réalise ce que le mémoire descriptif dit de faire, on peut faire ou réaliser ce que le mémoire descriptif dit qu'on peut faire ou réaliser.

[80] L'utilité n'est pas établie sur la foi d'une simple hypothèse, d'une idée non démontrée ou d'une pure conjecture, même si elle est établie plus tard, mais elle peut se fonder sur une prédiction valable. Dans *Apotex Inc. c. Wellcome Foundation Ltd.*, 2002 CSC 77, 21 C.P.R. (4th) 499 (ci-après appelé l'arrêt *AZT*), la notion de prédiction valable a été décrite dans le passage suivant, aux paragraphes 70 et 71 :

70 La règle de la prédiction valable comporte trois éléments. Premièrement, comme c'est le cas en l'espèce, la prédiction doit avoir un fondement factuel. Dans les arrêts *Monsanto* et *Burton Parsons*, les composés testés constituaient le fondement factuel, mais d'autres faits peuvent suffire selon la nature de l'invention.

Deuxièmement, à la date de la demande de brevet, l'inventeur doit avoir un raisonnement clair et « valable » qui permette d'inférer du fondement factuel le résultat souhaité. Dans les arrêts *Monsanto* et *Burton Parsons*, le raisonnement reposait sur la connaissance de l'« architecture des composés chimiques » (*Monsanto*, p. 1119), mais là encore, d'autres raisonnements peuvent être légitimes selon l'objet de l'invention. Troisièmement, il doit y avoir divulgation suffisante. Normalement, la divulgation est suffisante si le mémoire descriptif explique d'une manière complète, claire et exacte la nature de l'invention et la façon de la mettre en pratique : H. G. Fox, *The Canadian Law and Practice Relating to Letters Patent for Inventions* (4^e éd. 1969), p. 167. En général, il n'est pas nécessaire que l'inventeur fournisse une explication théorique de la *raison pour laquelle* l'invention fonctionne. Le lecteur pragmatique est uniquement intéressé de savoir que l'invention fonctionne et comment la mettre en pratique. Dans ce type d'affaires, toutefois, la prédiction valable est, jusqu'à un certain point, la contrepartie que le demandeur offre pour le monopole conféré par le brevet. Il n'y a pas lieu en l'espèce de se prononcer sur la divulgation particulière requise à ce sujet, parce que les faits sous-jacents (les données résultant des tests) et le raisonnement (l'effet bloquant sur l'élongation de la chaîne) étaient effectivement divulgués et que cette divulgation n'est pas devenue un sujet de controverse entre les parties. En conséquence, je ne m'y attarderai pas davantage.

71 Il vaut la peine de répéter que la question de savoir si la prédiction est valable est une question de fait. Il faut présenter, comme on l'a fait en l'espèce, une preuve de ce qui était connu ou inconnu à la date de priorité. Tout dépendra, dans chaque cas, des particularités de la discipline en cause. En l'espèce, les conclusions de fait nécessaires à l'application de la règle de la « prédiction valable » ont été tirées et j'estime que les appelantes n'ont pas démontré l'existence d'une erreur dominante ou manifeste.

Utilité – La preuve

[81] En ce qui a trait à la question de l'utilité, les parties ont adopté des approches inhabituelles. Dans le passage suivant de son avis d'allégation, Apotex a traité de la question de façon exhaustive :

[TRADUCTION]

Premièrement, le brevet 735 n'énonce aucun fondement factuel sur lequel pourrait reposer une prédiction valable selon laquelle l'atomoxétine était un traitement sûr et efficace pour le traitement du THADA chez les enfants, les adolescents et les adultes. La divulgation du brevet 735 omet de fournir des renseignements, des données ou des résultats d'essais visant à montrer que l'administration d'atomoxétine à des enfants, à des adolescents et à des adultes atteints du THADA est sûre et efficace, en ce sens que le THADA sera traité.

Le seul soi-disant fondement factuel énoncé dans le brevet 735 sur lequel une prédiction pourrait être faite est l'information sur ce qui est déjà connu à propos de l'atomoxétine et le THADA, compte tenu de l'art antérieur. Si ce qui était déjà connu à propos de l'atomoxétine constitue un fondement factuel suffisant sur lequel une prédiction valable peut reposer, l'invention revendiquée aurait alors été évidente pour une personne versée dans l'art.

Eli Lilly a confirmé que les premiers essais d'expériences cliniques pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'atomoxétine pour traiter le THADA ont été menés après le dépôt de la demande de priorité 341. Apotex affirme que les résultats et les données obtenus de ces essais ou expériences cliniques n'auraient pas pu constituer un fondement factuel ou un raisonnement suffisant à partir desquels une prédiction valable pouvait être faite concernant l'innocuité et l'efficacité de l'atomoxétine pour traiter le THADA. Subsidiairement, si ces essais ou expériences cliniques étaient suffisants pour confirmer l'innocuité et l'efficacité de l'atomoxétine pour traiter le THADA, ce que nie Apotex, Eli Lilly a alors omis de divulguer les résultats et les données de ces essais et expériences cliniques dans le brevet 735.

Deuxièmement, les prétendus inventeurs n'avaient pas un raisonnement clair et « valable » à partir duquel l'utilité promise que l'atomoxétine était sûre et efficace pour traiter le THADA pouvait être inférée du fondement factuel. Le seul prétendu raisonnement valable divulgué dans le brevet 735 à partir duquel une prédiction valable pouvait être faite était ce qui était déjà connu à propos de l'atomoxétine, compte tenu des réalisations antérieures. Si ce qui était déjà connu à propos de l'atomoxétine fournit un raisonnement valable à partir duquel une prédiction valable peut être faite, l'invention revendiquée aurait alors été évidente pour la personne versée dans l'art.

Troisièmement, le brevet 735 ne contient pas une divulgation suffisante d'un fondement factuel et d'un raisonnement valable à partir desquels les prétendus inventeurs pouvaient valablement prédire que l'atomoxétine serait sûre et efficace pour traiter le THADA, notamment pour traiter le « type inattention prédominante du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention » ou le « type hyperactivité-impulsivité prédominante du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention ». Les prétendus inventeurs n'avaient pas de fondement factuel ni suffisamment de renseignements pour être en mesure de prédire valablement que l'atomoxétine était sûre et efficace pour le traitement du THADA chez les groupes de patients énumérés dans les revendications, soit les adultes, les adolescents et les enfants.

[Non souligné dans l'original.]

[82] Lilly a répondu à l'avis d'allégation par un avis de demande qui indiquait ce qui suit :

[TRADUCTION]

41. Les revendications du brevet 735 revendiquent l'utilisation de l'atomoxétine pour le traitement du THADA. L'atomoxétine est utile pour le traitement du THADA chez les adultes, les adolescents et les enfants et, à ce titre, Lilly Canada nie que l'invention revendiquée dans le brevet 735 n'a pas d'utilité comme l'a allégué Apotex dans son avis d'allégation. La date pertinente d'évaluation est la date de dépôt au Canada, soit le 4 janvier 1996. Au 4 janvier 1996, Lilly avait établi au moyen d'études que l'atomoxétine était utile pour le traitement du THADA et, quoi qu'il en soit, elle avait un fondement factuel pour les prédictions alléguées en raison des études qui avaient été menées; il existait un raisonnement clair et valable qui permettait d'inférer du fondement factuel le résultat souhaité et le brevet 735 contenait une divulgation suffisante de la nature de l'invention et de la manière dont elle pourrait être mise en pratique.

[Non souligné dans l'original.]

[83] En raison de l'ordre de présentation inversé des éléments de preuve dans la présente instance, Apotex a présenté ses affidavits. Ces éléments de preuve étaient limités à l'observation selon laquelle le brevet 735 n'indiquait aucunement la réalisation d'essais avec l'atomoxétine pour corroborer la promesse inventive d'utilité. L'affidavit de M. Brown mentionnait l'absence

de données dans le brevet et indiquait que l'utilité de l'atomoxétine devait par conséquent avoir reposé sur ce qui était déjà connu dans l'art antérieur :

[TRADUCTION]

40. Enfin, le brevet 735 ne contient aucune donnée quelle qu'elle soit, y compris des données d'essais cliniques, qui sont la norme reconnue pour évaluer tous types de pharmacothérapie. Le brevet 735 ne fournit aucune donnée pour montrer ou même évoquer l'efficacité de l'atomoxétine pour la prise en charge du THADA et pour montrer que l'atomoxétine est un « médicament remarquablement sûr ». En conséquence, l'argument selon lequel l'atomoxétine constitue une pharmacothérapie efficace pour la prise en charge du THADA semble être un argument circulaire et s'appuie sur l'utilisation d'autres antidépresseurs pour traiter le THADA, notamment la désipramine, dont l'action principale est liée au recaptage de la noradrénaline, au niveau des synapses, et sur ce qui était déjà connu à propos de l'atomoxétine⁷.

[84] Cet élément de preuve n'est pas compatible avec l'avis d'allégation d'Apotex dans lequel on admettait une certaine connaissance de l'existence d'essais cliniques menés après la demande de priorité américaine. Malgré cette connaissance, Apotex a bâti toute sa thèse sur la question de la prédiction valable et a omis de présenter des éléments de preuve contestant les affirmations d'utilité attestée de Lilly.

[85] Lilly a répondu aux allégations d'Apotex en présentant le rapport de l'étude du MGH et une version de l'étude publiée ultérieurement comme pièces jointes à l'affidavit de M. Hynes. M. Barkley et le D^r McGough ont alors tous deux examiné le rapport de l'étude du MGH, y compris la conception et les résultats de l'étude qu'il contenait, et ils ont conclu que le rapport était suffisant pour montrer l'utilité de l'atomoxétine à la date de dépôt du brevet 735 au Canada

⁷ La preuve présentée par M. Reynolds au paragraphe 72 de son affidavit et celle de M. Kuczynski aux paragraphes 59 et 62 vont dans le même sens.

(voir l'affidavit de M. Barkley, aux paragraphes 35 à 45, et l'affidavit du D^r McGough, aux paragraphes 90 à 102).

[86] Apotex a encore ici choisi de ne pas contester cette preuve portant sur des questions de fond. Elle a plutôt présenté une requête en radiation de la preuve dans son entier pour cause de ouï-dire inadmissible et les parties ont consacré une journée complète de débats sur cette question immédiatement avant l'instruction de la demande.

[87] La preuve dont je suis saisi ne montre pas tout à fait clairement l'étendue de ce qu'Apotex connaissait ou aurait pu découvrir à propos de l'étude du MGH avant que Lilly ne la présente comme preuve de l'utilité de l'atomoxétine. Ce qui ressort clairement est que le brevet 735 ne divulguait pas l'étude du MGH et, en raison de l'ordre de présentation inversé de la preuve, Apotex n'a pas eu une occasion valable de traiter de la question lorsqu'elle a présenté sa preuve initiale. Néanmoins, dans une situation où la preuve de l'utilité n'est pas évidente à la face même du brevet ou n'est pas autrement entièrement divulguée dans le domaine public et où la seconde personne peut montrer qu'elle ne tente pas de scinder sa preuve, elle aurait tout à fait droit à un droit de réponse.

[88] Dans la présente affaire, lorsqu'Apotex a appris dans les affidavits de Lilly que l'étude du MGH était le fondement de son affirmation d'utilité, Apotex a choisi de ne pas déposer de preuve en réponse ni de contre-interroger les témoins de Lilly pour contester la fiabilité ou la suffisance de l'étude. Apotex a plutôt décidé très délibérément et stratégiquement de tenter d'exclure l'étude du MGH au motif qu'elle constituait du ouï-dire inadmissible.

[89] Je comprends la crainte d'Apotex selon laquelle Lilly ne devrait pas être autorisée à établir le bien-fondé de l'utilité en présentant l'étude du MGH par l'intermédiaire d'un témoin qui avait peu ou pas participé à sa réalisation. En l'absence de preuve selon laquelle l'étude du MGH n'aurait pas pu être présentée par l'un de ses auteurs, cela semble effectivement être une tactique stratégique de la part de Lilly pour empêcher Apotex de contester directement l'étude du MGH au moyen d'un contre-interrogatoire.

[90] En bref, les deux parties ont tenté dans une certaine mesure d'éluder les questions de fond liées à l'utilité en faveur d'arguments concernant la question de savoir si l'autre partie s'était acquittée de son fardeau de preuve.

[91] La seule preuve qu'Apotex a présentée en réponse à l'étude du MGH est que le brevet 735 ne mentionne aucunement l'étude du MGH et ses données. Selon Apotex, cela est suffisant pour soulever la question. Je ne partage pas son avis.

[92] Lorsqu'un breveté soutient qu'il peut faire la démonstration de l'utilité de son invention, son obligation de divulgation se limite à décrire pleinement l'invention et la manière de la produire (voir *Consolboard c. MacMillan Bloedel*, [1981] 1 R.C.S. 504, à la page 526, 56 C.P.R. (2d) 145, *Pfizer Canada Inc. c. Canada (Ministre de la Santé)*, 2008 CAF 108, aux paragraphes 57 à 62, 67 C.P.R. (4th) 23, et *Apotex Inc. c. Wellcome Foundation Ltd.*, 2002 CSC 77, au paragraphe 70, 21 C.P.R. (4th) 499).

[93] Ce n'est que lorsque le breveté s'appuie sur une prédiction valable d'utilité qu'il est tenu de divulguer dans le brevet à la fois les données factuelles sur lesquelles s'appuie la prédiction valable et le raisonnement suivi pour l'appuyer. Selon le juge Ian Binnie dans l'arrêt *AZT*, précité, cette obligation de divulguer le fondement de la prédiction dans le mémoire descriptif du brevet « est, jusqu'à un certain point, la contrepartie » que le breveté offre pour le monopole conféré par le brevet (voir le paragraphe 70).

[94] Lilly a affirmé dans son avis de demande qu'elle avait [TRADUCTION] « établi au moyen d'études que l'atomoxétine était utile pour le traitement du THADA ». S'appuyant sur une affirmation d'utilité attestée, Lilly déclare qu'elle n'avait aucune obligation de divulguer l'étude du MGH ou ses résultats dans le brevet 735. Je suis d'accord. Ainsi, la preuve d'Apotex visant uniquement l'absence d'une telle preuve dans le brevet 735, ne pourrait pas, si elle était acceptée, être en mesure de réfuter la présomption de validité prévue par la loi.

[95] En conséquence, je suis tenu dans le présent dossier de rejeter l'allégation d'inutilité d'Apotex parce qu'elle a omis de s'acquitter de son fardeau de preuve initial. En raison du fait que Lilly n'avait en effet aucune preuve à réfuter, il n'est pas nécessaire que je me prononce sur la question de savoir si la preuve ayant trait à l'étude du MGH, du moins la manière dont elle a été présentée, constituait du oui-dire inadmissible. Même si cette preuve n'était pas admissible, je dois quand même me prononcer sur le problème initial de savoir si la preuve d'Apotex était suffisante pour mettre en jeu l'allégation d'inutilité et, tel que je l'ai indiqué, je conclus qu'elle n'était pas mise en jeu. En ce qui a trait à cette question, la présomption de validité prévue par la loi prévaut.

[96] Évidemment, il s'agit d'un résultat surprenant compte tenu de ma conclusion antérieure dans *Novopharm Limited c. Eli Lilly and Company*, 2010 CF 915, selon laquelle l'étude du MGH n'était pas suffisante pour prouver l'utilité. Dans cette affaire cependant, les parties avaient abordé la question sur la foi d'une preuve considérable qui se rattachait au fond de l'étude du MGH. En l'espèce, Apotex a adopté une approche différente et a choisi de ne pas répondre directement à l'affirmation d'utilité attestée de Lilly. En conséquence, son allégation d'inutilité est rejetée.

Dispositif

[97] Après avoir déclaré que le brevet 735 était invalide dans la décision *Novopharm Limited c. Eli Lilly and Company*, précitée, la Cour a invité les parties à présenter des observations supplémentaires concernant l'issue appropriée de la présente demande. L'avocat du ministre a indiqué qu'un avis de conformité serait délivré à Apotex en raison de la déclaration d'invalidité *in rem* dans l'intervalle et j'ai été informé depuis que cela avait été fait.

[98] Les parties s'accordent à dire que la présente demande est maintenant théorique, mais elles sont en désaccord à propos de l'issue appropriée la concernant, plus particulièrement en ce qui a trait aux répercussions en vue d'une réclamation en dommages-intérêts présentée par Apotex en vertu de l'article 8 du Règlement AC. L'article 8 crée une éventuelle responsabilité pour les pertes subies par la seconde personne (Apotex) en ayant été empêchée d'accéder au marché. Une telle réclamation peut prendre naissance lorsque la demande d'interdiction est

retirée, fait l'objet d'un désistement par la première personne ou est rejetée par le tribunal qui en est saisi.

[99] Lilly craint que si elle devait avoir raison sur le fond de sa demande, elle pourrait quand même être exposée à des dommages-intérêts en vertu de l'article 8 si sa demande est rejetée en raison de son caractère théorique. Elle propose donc à la Cour soit de déclarer les allégations d'Apotex injustifiées, soit de mettre fin à la demande mais de ne pas la rejeter, soit de prononcer une ordonnance d'interdiction.

[100] Apotex soutient que la seule décision que peut rendre la Cour est le rejet de la demande de Lilly. Elle fait valoir que la Cour ne devrait pas rendre une décision qui pourrait, à sa face même, limiter sa capacité de demander des dommages-intérêts en vertu de l'article 8. Selon Apotex, il s'agit d'une question qui doit faire l'objet d'une décision distincte par un tribunal qui en est dûment saisi.

[101] Une grande partie de ce sur quoi les parties s'appuient concerne le caractère approprié d'une réclamation en dommages-intérêts fondée sur l'article 8 dans la présente situation inhabituelle. Dans *Eli Lilly c. Apotex*, 2010 CF 952, la juge Johanne Gauthier a exprimé des réserves à propos de la question de savoir si une réclamation en vertu de l'article 8 pouvait être présentée dans le cas où, après qu'une ordonnance d'interdiction a été prononcée, le brevet sous-jacent était déclaré invalide dans une autre instance. Il se peut bien que la juge Gauthier ait raison de douter qu'une réclamation en dommages-intérêts en vertu de l'article 8 puisse être

recevable dans un cas où le brevet en cause a été déclaré invalide dans une autre instance opposant des parties différentes. Je ne suis toutefois pas saisi de cette question.

[102] La seule chose que je décide en l'espèce est qu'aucune des allégations d'Apotex n'était justifiée compte tenu du dossier dont la Cour était saisie et, étant donné que le brevet 735 a été déclaré invalide entre-temps, la demande de Lilly doit être rejetée en raison de son caractère théorique. Si ce n'était de cette décision, la demande de Lilly aurait été accueillie et une ordonnance d'interdiction aurait été prononcée. Lilly demeure libre d'opposer un moyen de défense à l'encontre d'une réclamation en dommages-intérêts fondée sur l'article 8 présentée par Apotex en s'appuyant sur les propos de la juge Gauthier et en faisant valoir que l'expression « rejetée par le tribunal qui en est saisi » figurant à l'article 8 signifie un rejet de la demande au fond et non simplement en raison de son caractère théorique.

[103] Je ne suis pas convaincu qu'une des formes de réparation proposée par Lilly soit appropriée ou même permise. En effet, Apotex a toutes les raisons de craindre que son éventuelle demande en dommages-intérêts ne soit prématurément limitée par l'utilisation d'un libellé créatif dans le jugement final de la Cour avant que la question puisse être pleinement débattue au fond.

[104] Par conséquent, la demande de Lilly est rejetée en raison de son caractère théorique.

Dépens

[105] J'examinerai les observations écrites des parties concernant la question des dépens. Lilly disposera d'un délai de 30 jours pour présenter ses observations. Apotex disposera par la suite

d'un délai de 15 jours pour y répondre. Lilly pourra présenter une réponse dans les cinq jours suivants. Les observations principales ne doivent pas excéder dix pages et la réponse de Lilly ne doit pas dépasser trois pages.

JUGEMENT

LA COUR STATUE que la présente demande, qui visait à obtenir une ordonnance interdisant au ministre de délivrer un avis de conformité, est rejetée. La Cour suspend sa décision sur la question des dépens.

« R. L. Barnes »

Juge

Traduction certifiée conforme
Sandra de Azevedo, LL.B.

COUR FÉDÉRALE

AVOCATS INSCRITS AU DOSSIER

DOSSIER : T-1565-08

INTITULÉ : ELI LILLY CANADA INC. c.
APOTEX INC. ET LE MINISTRE DE LA SANTÉ

LIEU DE L'AUDIENCE : Toronto (Ontario)

DATES DE L'AUDIENCE : Les 3, 4, 5 et 10 mai

**MOTIFS DU JUGEMENT
ET JUGEMENT :** LE JUGE BARNES

DATE DES MOTIFS : Le 29 octobre 2010

COMPARUTIONS :

Patrick Smith
Jane Clark

POUR LA DEMANDERESSE

Andrew Brodtkin
Dino Clarizio
Miles Hastie

POUR LES DÉFENDEURS

AVOCATS INSCRITS AU DOSSIER :

Gowling Lafleur Henderson LLP
Avocats
Ottawa (Ontario)

POUR LA DEMANDERESSE

Goodmans LLP
Avocats
Toronto (Ontario)

POUR LES DÉFENDEURS