

Cour fédérale



Federal Court

**Date : 20140113**

**Dossier : T-278-12**

**Référence : 2014 CF 30**

**Ottawa (Ontario), le 13 janvier 2014**

**En présence de monsieur le juge Barnes**

**ENTRE :**

BRISTOL-MYERS SQUIBB &  
GILEAD SCIENCES, LLC ET  
MERCK SHARP & DOHME CORP.

**demandersses**

**et**

TEVA CANADA LIMITÉE ET  
LE MINISTRE DE LA SANTÉ

**défendeurs**

**MOTIFS PUBLICS DU JUGEMENT ET JUGEMENT**

[1] Notre Cour est saisie d'une demande par laquelle Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC et Merck Sharp & Dohme Corp. sollicitent une ordonnance en vertu du *Règlement sur les médicaments brevetés (avis de conformité)*, DORS/93-133, tel que modifié (le Règlement), interdisant au ministre de la Santé (le ministre) de délivrer un avis de conformité (AC) à Teva Canada Limitée (Teva) pour une version générique du médicament antirétroviral des demandersses

commercialisée sous la marque « Atripia ». Les demanderesse sollicitent une mesure en attendant l'expiration du brevet canadien n° 2,279,198 (brevet 198 ), lequel expire le 2 février 2018.

[2] Merck est la titulaire du brevet 198 et a accordé une licence à BMS et Gilead en coentreprise. Sauf indication contraire, toute mention de Merck inclut toutes les demanderesse.

[3] Teva a signifié un avis d'allégation (AA) le 22 décembre 2011, alléguant notamment que le brevet 198 était invalide pour divers motifs, dont l'évidence et l'antériorité. Teva a aussi soutenu que le produit qu'elle propose ne contrefera pas les revendications du brevet 198.

[4] Dans l'avis de demande, Merck se fonde sur les revendications 1, 2 et 3 du brevet 198. Merck soutient que ces revendications sont valides et que le produit de Teva les contrefera.

[5] Il s'agit de la deuxième instance entendue par la Cour en vertu du Règlement en ce qui concerne le brevet 198. Par la décision *Bristol-Myers Squibb Canada Co. c Mylan Pharmaceuticals ULC*, 2012 CF 1142, [2012] ACF n° 1251, la validité du brevet 198 a été confirmée. Néanmoins, Mylan a contesté avec succès la demande au motif que les demanderesse n'avaient pas réussi à établir la contrefaçon. Il n'est pas nécessaire en l'espèce de répéter tous les éléments scientifiques qui ont été discutés dans cette affaire. Ces éléments ne font pas l'objet de la controverse dans la présente affaire.

[6] Un dossier de preuve volumineux a été constitué par les parties relativement à la validité des revendications de composés du brevet 198. Sans que les parties y soient pour quelque chose, notre

Cour a eu assez peu de temps pour répondre de façon exhaustive à toutes les questions qu'elles ont soulevées. Comme la question de la contrefaçon est déterminante, il n'est pas nécessaire, et probablement peu judicieux, d'essayer de répondre aux questions de validité. Je tiens cependant à préciser que Teva a présenté des arguments plus convaincants relativement à l'invalidité pour cause d'évidence que ceux qui m'avaient été présentés à l'occasion de l'affaire *Mylan*.

[7] La controverse relative à la contrefaçon en l'espèce concerne la probabilité que les comprimés de Teva contiennent une certaine quantité du composé revendiqué dans le brevet 198 (c.-à-d. la forme I de l'éfavirenz). Il n'est pas controversé entre les parties que le composé médicinal de départ de Teva (ci-après la « forme Teva ») ne renferme pas la forme I de l'éfavirenz. La question en litige consiste à savoir si la forme Teva se convertira dans une certaine mesure en forme I au cours du procédé de fabrication des comprimés de Teva.

[8] Afin d'éviter le risque de conversion, les fabricants de médicaments préfèrent généralement employer la forme cristalline la plus stable d'un composé médicinal – pourvu, évidemment, qu'elle réponde aux critères d'efficacité du fabricant. En présence d'un brevet dont l'objet est la forme cristalline la plus stable, les fabricants de médicaments génériques utilisent parfois une forme cristalline moins stable ou métastable du principe actif afin d'éviter la contrefaçon.

[9] La forme I est la forme cristalline la plus stable de l'éfavirenz et est l'objet des revendications 1, 2 et 3 du brevet 198. Il n'est pas controversé entre les parties que, avec un apport suffisant d'énergie, toute forme cristalline métastable de l'éfavirenz, y compris la forme Teva, se convertit en forme I.

[10] Dans son AA, Teva soutient que la forme Teva ne contient pas la forme I et, par conséquent, qu'il n'y a pas contrefaçon. Même si l'AA reconnaît que les formes cristallines moins stables se convertissent « souvent » en une forme cristalline plus stable, que la forme I est la forme cristalline la plus stable de l'éfavirenz, et que [TRADUCTION] « toutes les autres formes se convertissent en forme I par chauffage », Teva s'en tient à son affirmation fondamentale que, dans les conditions de fabrication et de conservation qu'elle emploie, son produit ne se convertit pas en forme I.

#### Question en litige

[11] Merck s'est-elle acquittée de son fardeau de prouver que le produit de Teva contiendra, fort probablement, la forme I de l'éfavirenz.

#### Analyse

[12] Aux fins de la présente décision, je retiens les principes juridiques consacrés par les motifs du jugement rendu à l'occasion de l'affaire *Bristol-Myers Squibb Canada Co. c Mylan Pharmaceuticals ULC*, précitée, et je ne les répéterai pas en l'espèce.

[13] Merck a cité à témoigner un expert, M. Allan Myerson, à l'appui de sa thèse de contrefaçon. M. Myerson s'est appuyé à son tour sur des tests réalisés par M. Mark Taylor à l'Université de Toronto. M. Taylor a fabriqué une petite quantité de forme Teva et, suivant les instructions de M. Myerson, a soumis les échantillons non dilués à une série de tests afin de rechercher si une conversion en forme I se produisait. M. Myerson a interprété les données de M. Taylor et a conclu que la forme I était présente dans certains des échantillons soumis aux tests.

[14] Teva a opposé au témoignage d'expert de Merck par celui de M. Harry Brittain. Quant à lui, M. Brittain s'est appuyé en partie sur les tests effectués par M. James Britten à l'Université McMaster. Les tests de M. Britten reproduisaient en partie les travaux de M. Taylor, mais en différaient sur deux plans : M. Britten a utilisé des échantillons de la forme Teva mélangée avec les excipients de Teva et il n'a appliqué aucune chaleur. M. Brittain en a conclu que le procédé de fabrication de Teva ne convertirait pas la forme Teva en forme I.

[15] Tous les témoins étaient qualifiés pour s'exprimer sur les questions relatives à la contrefaçon. La question déterminante ne concernait toutefois pas un point nécessitant un profond jugement intellectuel ou scientifique; elle concernait plutôt une différence d'opinion entre M. Myerson et M. Brittain quant à la validité comparative des tests de Merck et du procédé de fabrication de Teva.

### *L'interprétation des revendications*

[16] Je conviens avec Teva que le brevet 198 concerne principalement un procédé de cristallisation de l'éfavirenz servant à fabriquer la forme I. L'éfavirenz est identifié comme un inhibiteur connu de la transcriptase inverse. Ledit problème que le brevet permettait de régler est l'absence d'une méthode fiable pour fabriquer la forme I, comme l'indique la page 11 :

[TRADUCTION] Ce procédé de cristallisation est avantageux par rapport à la méthode antérieure. La présente méthode permet d'isoler un produit cristallin possédant certaines propriétés physiques stables, soit la capacité de produire la forme cristalline souhaitée du produit ou de convertir la forme I dans des conditions de séchage douces (chauffage jusqu'à environ 40 à 60 °C). Il a aussi été établi que la cristallisation par l'alcool et l'eau permet d'éliminer certaines impuretés issues de la synthèse chimique. La bouillie finale est moins

visqueuse et plus homogène avec ledit procédé et est donc plus facile à mélanger et à manipuler.

Les revendications 1, 2 et 3 du brevet 198 portent aussi sur la forme I de l'éfavirenz telle qu'elle est définie par son profil divulgué de diffraction des rayons X par les poudres (DRXP). Bien que le mémoire descriptif du brevet 198 concerne presque exclusivement la description des procédés, il n'y a rien d'inacceptable en soi à ajouter des revendications concernant un nouveau composé ou une nouvelle forme de composé produits à l'aide du procédé breveté, pourvu que ces revendications ne soient pas invalides pour un autre motif. L'originalité du procédé revendiqué à l'égard de la forme I de l'éfavirenz est qu'il promet la production de la [TRADUCTION] « forme cristalline souhaitée » de l'éfavirenz qui est dite posséder des [TRADUCTION] « propriétés physiques stables ». Il m'apparaît que la promesse du brevet 198 telle que la concevrait le lecteur versé dans l'art est uniquement que la forme cristalline I est utile. Nulle promesse n'est faite quant à la supériorité de cette forme par rapport à toute autre forme solide de l'éfavirenz. Néanmoins, les revendications concernant la forme I de l'éfavirenz sont plus que la simple caractérisation de la forme I par DRXP. Comme je l'ai indiqué dans la décision *Bristol-Myers Squibb Canada Co. c Mylan Pharmaceuticals ULC*, précité, les revendications 1 et 2 seraient contrefaites si toute quantité détectable de la forme I était trouvée dans le produit d'éfavirenz de Teva. Et il y aurait contrefaçon même si la quantité était si petite qu'elle ne procurerait aucun avantage médicinal.

[17] Un autre problème d'interprétation est soulevé par les éléments de preuve. Les experts de Teva soutiennent que la personne versée dans l'art conclurait à la lecture du brevet 198 que la forme I de l'éfavirenz était de notoriété publique. Les passages sur lesquels ils s'appuient pour avancer cette notoriété sont les suivants :

[TRADUCTION] La synthèse de l'inhibiteur de la transcriptase (ITI), (-)-6-chloro-4-cyclopropyléthynyl-4-trifluorométhyl-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one, aussi connu sous le nom de DMP-266, est décrite dans le brevet américain 5,519,021, délivré le 21 mai 1996, et la demande correspondante de brevet international PCT WO 95/20389, qui a été publiée le 3 août 1995. En outre, la synthèse asymétrique d'une benzoxazinone énantiomérique par une addition d'acétylure extrêmement énantiosélective et une séquence de cyclisation a été décrite par Thompson *et al.* dans *Tetrahedron Letters* 1995, 36, 937-940, ainsi que dans la publication PCT WO 96/37457, publiée le 28 novembre 1996.

Le composé a été cristallisé auparavant à l'aide d'un mélange de solvants heptane-tétrahydrofurane (THF). Le procédé de cristallisation exigeait l'utilisation de températures élevées (environ 90 °C) pour dissoudre le produit final. Les cristaux se formaient par nucléation au cours du refroidissement. Les cristaux produits étaient la forme II et se convertissaient en la forme I souhaitée pendant un séchage sous vide à 90 °C. Cette cristallisation ne procurait qu'une purification minimale et produisait une matière dont les propriétés physiques étaient instables. La bouillie finale était extrêmement difficile à mélanger et à manipuler en raison de sa forte viscosité et de sa nature hétérogène.

[dossier de la demanderesse, page 16]

[18] En dépit de l'absence d'antériorité divulguant expressément la présence de la forme I d'éfavirenz, les experts de Teva affirment que le passage susmentionné selon lequel la forme I « a été cristallisé[e] auparavant » constitue une admission publique de Merck.

[19] Je rejette la thèse portant que la personne versée dans l'art tirerait la conclusion que la simple déclaration selon laquelle la forme I avait été cristallisée auparavant constitue une divulgation publique. Que quelque chose ait été fait ne dit rien quant à sa notoriété. Il me semble aussi inconcevable que la personne de bonne foi interpréterait, à la lecture du brevet 198, le mémoire descriptif de façon à immédiatement invalider toutes ses revendications de composés.

*La contrefaçon*

[20] Les parties ont convenu que la forme Teva est une forme cristalline d'éfavirenz différente de la forme I. Par conséquent, il n'y a aucune contrefaçon des revendications 1, 2 ou 3 du brevet 198 à moins que Merck puisse prouver, selon la prépondérance des probabilités, que la forme Teva se convertit en des quantités détectables de forme I pendant ou après le processus de fabrication. La simple possibilité de contrefaçon ne suffit pas : voir *Novopharm Ltd c Pfizer Canada Inc*, 2005 CAF 270, par 24, [2005] ACF n° 1318.

[21] J'ai été saisi de la même question à l'occasion de l'affaire *Bristol-Myers Squibb Canada Co. c Mylan Pharmaceuticals ULC*, précité. Merck s'est alors fondée sur une admission qui figurait dans l'AA de Mylan selon laquelle toutes les formes cristallines connues d'éfavirenz se convertissent en la forme I dans des conditions douces de séchage. En se fondant sur ce qu'elle considérait comme une admission de Mylan, Merck n'a produit aucun élément de preuve établissant la conversion. Après avoir conclu que l'AA de Mylan ne contenait pas une admission selon laquelle sa forme cristalline d'éfavirenz se convertirait en forme I, je ne disposais d'aucun élément de preuve de Merck tendant à établir son allégation de contrefaçon. Par conséquent, j'ai conclu que Merck ne s'était pas acquittée de son fardeau.

[22] Quand j'ai rejeté la thèse de Merck portant qu'une conclusion défavorable devait être tirée du fait que Mylan n'a pas fourni ses comprimés pour permettre à des tiers de réaliser des essais ni réalisé ses propres essais, j'ai soulevé les points suivants :

128 Le fait que Mylan n'ait pas répondu à la demande, formulée par BMS, d'information détaillée au sujet de ses procédés de fabrication et n'ait fourni aucune information au sujet de la composition finale de son comprimé d'éfavirenz constitue un



problème pour BMS. Mylan a aussi refusé de fournir un échantillon du produit final pour permettre à BMS de réaliser ses propres essais. BMS affirme que Mylan a en main toutes les cartes de la preuve et qu'une conclusion défavorable devrait être tirée par suite de son omission de divulguer cette preuve.

129 Il n'y a aucun doute que Mylan aurait pu régler facilement le problème en fournissant à BMS l'information qu'elle demandait ou en produisant des données fiables issues de ses propres essais du produit, le cas échéant. Au lieu de cela, Mylan a demandé à M. Cima de fournir une opinion sur ce problème de contrefaçon basée sur l'étendue de ses connaissances générales de la science de la cristallisation et des procédés de fabrication courants qui seraient utilisés pour la production d'un tel comprimé. Mylan a omis de façon très délibérée de donner à M. Cima les détails concernant le procédé qu'elle utilise pour produire son comprimé d'éfavirenz. Je suis d'accord avec BMS pour dire qu'il aurait été relativement simple pour M. Cima d'effectuer des essais sur le comprimé d'éfavirenz de Mylan pour déterminer si la forme I était présente, mais Mylan s'est également refusée à cette option.

130 Le principal problème concernant la position de BMS est que cette dernière aurait aussi pu en faire beaucoup plus pour déterminer la probabilité de conversion. Mylan n'avait pas en main toutes les cartes de la preuve sur cette question critique de la contrefaçon.

131 M. Myerson a admis qu'il avait la capacité et les connaissances requises pour fabriquer la forme [omis] : voir le contre-interrogatoire de M. Myerson, page 172.). Il avait aussi la capacité de soumettre la forme [omis] à une série de conditions qui auraient simulé un procédé courant de séchage employé lors de la granulation par voie humide. Je n'ai aucun doute que, si M. Myerson avait réalisé une telle expérience et établi l'existence d'une certaine conversion, BMS aurait satisfait au fardeau de la preuve — pourvu que Mylan eusse été incapable de la contredire.

[23] De même, rien ne permet de tirer une conclusion défavorable en l'espèce. Bien que Teva ait refusé de fournir à Merck des échantillons de la forme Teva ou de ses comprimés finaux d'éfavirenz, Teva a reconnu que la forme Teva pouvait être réalisée en utilisant le procédé divulgué dans une autre demande de brevet. Par conséquent, Merck était en mesure de fabriquer le composé

pour réaliser des essais. Teva a aussi promis qu'elle n'affirmerait pas que les caractéristiques ou la composition de l'échantillon obtenu et ayant fait l'objet d'essais par Merck étaient différentes de celles de la forme Teva.

[24] Je conclus que Merck était en mesure d'augmenter l'échelle d'utilisation du procédé et de fabriquer une quantité suffisante de forme Teva pour faire une réplique proche, sinon identique, du procédé de fabrication de Teva<sup>1</sup>. Merck a plutôt choisi de fabriquer un petit échantillon de forme Teva, lequel lui permettait seulement de réaliser des essais à petite échelle vraisemblablement dans le but d'imiter le procédé de fabrication de Teva. La controverse principale entre les experts est donc la suivante : les méthodes d'analyse de Merck représentent-elles un critère de substitution fiable de ce qui se produit réellement pendant le procédé de fabrication de Teva? Une autre question consiste à savoir s'il y a finalement eu conversion de la forme Teva en la forme I pendant les essais.

#### *Les expériences de conversion*

[25] La thèse de Merck relative à la conversion est fondée sur une série de tests réalisés par M. Taylor et dont les résultats ont été interprétés par M. Myerson. Comme Merck n'avait pas accès aux comprimés de Teva, elle a dû créer le composé conformément au procédé divulgué. Merck a demandé à M. Taylor de synthétiser une petite quantité de forme Teva, qui a ensuite été soumise à trois tests discrets, en l'occurrence :

- a) le chauffage de la forme Teva à [omis] pendant 1, 2, 3 et 4 semaines;

---

<sup>1</sup> Je rejette l'idée que BMS avait été « forcée » de produire seulement un petit échantillon. BMS exploite une entreprise qui fabrique des composés médicamenteux et qui était plus en mesure que bien d'autres de fabriquer un échantillon assez important de façon à permettre la duplication du procédé de mélange de Teva. Cela était peut-être dispendieux ou frustrant, mais ce n'était pas impossible.

- b) le broyage de la forme Teva à l'aide d'un pilon et d'un mortier pendant environ [omis];
- c) le broyage de la forme Teva à l'aide d'un pilon et d'un mortier pendant environ [omis], suivi d'un [chauffage] à [omis] pendant 1, 2, 3 et 4 semaines.

Chacun des échantillons traités a ensuite été soumis à une DRXP afin de déceler l'éventuelle présence de la forme I de l'éfavirenz.

[26] De plus, M. Taylor a été chargé de synthétiser une quantité de forme I en faisant chauffer la forme Teva à [omis] pendant 3,5 et 5,5 jours. Avec cet échantillon, une DRXP de différentes quantités mélangées de la forme Teva et de la forme I a été réalisée. À l'aide des résultats obtenus, M. Myerson a pu représenter graphiquement le ratio d'intensité versus le ratio par masse de la forme I sur la forme Teva dans un mélange donné. Il a ainsi pu estimer le pourcentage de la forme I par rapport à la forme Teva dans un mélange où les masses relatives n'étaient pas connues (voir l'affidavit de M. Myerson au paragraphe 120, page 1336 du dossier de la demanderesse).

[27] Lors des trois tests réalisés par M. Taylor, seuls les échantillons de la forme Teva qui avaient été broyés puis chauffés à [omis] pendant plusieurs jours se sont avérés contenir la forme I. M. Myerson affirme au paragraphe 127 de son affidavit que la DRXP de l'échantillon de la forme Teva n'ayant subi qu'un broyage à l'aide d'un pilon et d'un mortier [TRADUCTION] « me signale la présence d'une très faible quantité de la forme I de l'éfavirenz ». Cette opinion est infondée. Je n'admets pas que la « bosse » ou le « pic » modeste et large de DRXP observé dans la pièce K de l'affidavit de M. Myerson soit suffisant, à lui seul, pour prouver la présence de la forme I.

M. Myerson a concédé qu'il serait généralement critiquable de s'appuyer sur un seul pic de DRXP, à moins que son intensité soit grande et qu'il ne chevauche pas le pic d'un autre composé.

M. Myerson a aussi admis que le pic à la position approximative 6,08 obtenu par M. Taylor se situait dans la marge d'erreur du chevauchement entre la forme I et la forme II de l'éfavirenz, tout en refusant de revenir sur la position qu'il avait adoptée dans son affidavit (dossier de la demanderesse, pages 5472 à 5474).

[28] Sur ce point, je préfère le témoignage de M. Brittain, selon lequel c'est le profil des pics de DRXP qui constitue l'empreinte d'une structure cristalline particulière. Selon M. Brittain, une identification exacte par DRXP exige habituellement l'observation des dix pics les plus intenses et ne devrait pas reposer sur l'intensité d'un seul pic (voir l'affidavit de M. Brittain aux paragraphes 33 à 40, pages 3141 à 3144 du dossier de la demanderesse, et le témoignage de M. Brittain aux pages 5961, 5962 et 6028 du dossier de la demanderesse).

[29] Bien qu'une petite quantité de forme I puisse avoir été présente dans ces échantillons, la preuve de sa présence était pour le moins peu concluante. À mon avis, la conclusion présentée au paragraphe 127 de l'affidavit de M. Myerson et sa tentative de défendre sa position en contre-interrogatoire portent atteinte à sa crédibilité générale.

[30] M. Taylor a aussi chauffé la forme Teva à [omis] pendant des périodes allant de 7 à 27 jours. Ces échantillons n'avaient toutefois pas été broyés à l'aide d'un pilon et d'un mortier. M. Myerson a admis au paragraphe 140 de son affidavit qu'aucune quantité mesurable de forme I n'avait pu être détectée dans ces échantillons chauffés, résultat qui, selon lui, concordait avec les études de

vieillessement accéléré de la forme Teva réalisées par Teva (voir le paragraphe 141, page 1339 du dossier de la demanderesse). Néanmoins, M. Myerson affirme que ces résultats prouvent que la conversion est [TRADUCTION] « significativement plus lente » que celle des échantillons broyés (voir le paragraphe 140, page 1339 du dossier de la demanderesse). Comme il fallait s'y attendre, M. Brittain a contesté cette affirmation dans son affidavit :

[TRADUCTION]

43. M. Taylor a aussi fait chauffer des échantillons de la forme éfavirenz [Teva] à [omis] pendant des périodes variables allant jusqu'à 28 jours. Les échantillons n'ont pas été broyés. J'ai examiné les profils de DRXP aux pièces « 32 » à « 43 » de l'affidavit de M. Taylor, qui représentent un chauffage à [omis] pendant 7 à 27 jours, et je ne vois aucun signe de conversion en forme I. Je relève que M. Myerson tire une conclusion similaire au paragraphe 140 de son affidavit, mais je ne suis pas d'accord avec lui lorsqu'il dit que la conversion en forme I est « significativement plus lente » en l'absence de broyage. Il n'y a plutôt aucune preuve de conversion en forme I. Ces résultats, couplés aux expériences de broyage plus chauffage dont il a déjà été question, démontrent que le broyage de la substance médicamenteuse pure était nécessaire pour qu'il y ait conversion de la forme [Teva] en forme I.

[non souligné dans l'original] [dossier de la demanderesse, page 3145]

[31] Je suis d'avis que cette critique est justifiée. La tentative de M. Myerson d'interpréter un résultat nul comme preuve à l'appui de sa théorie de la conversion est malhonnête et mine sa crédibilité. La conclusion que tirerait la personne objective des expériences de chauffage de M. Taylor est qu'une longue exposition de la forme Teva à la température maximale employée par Teva [omis] ne provoque pas de conversion en la forme I de l'éfavirenz.

[32] M. Taylor a aussi fait chauffer la forme Teva à [omis] pendant plusieurs jours et a observé une conversion en forme I. Ce résultat n'est pas pertinent au regard de la question de la conversion

parce que le procédé de fabrication de Teva ne fait pas appel à des températures si élevées ni n'exige un long chauffage. Il n'est pas controversé entre les parties que la forme Teva est moins stable que la forme I et qu'elle se convertit si une quantité suffisante de chaleur est appliquée, et les témoins de Merck ne semblent pas s'appuyer sur ce résultat pour établir la contrefaçon.

[33] En réaction aux tests de M. Taylor, Teva a demandé à M. Britten de broyer un échantillon de la forme Teva et des excipients de Teva à l'aide d'un pilon et d'un mortier et de l'analyser ensuite par DRXP. Cette façon de procéder visait vraisemblablement à illustrer l'importance des excipients dans la possibilité de conversion. M. Britten s'est servi d'un appareil de DRXP ultrasensible qui pouvait détecter la présence de la forme I à des concentrations [TRADUCTION] « inférieures à 1 pour cent » (dossier de la demanderesse, page 6109). On ne s'étonnera sans doute pas de constater qu'aucune quantité de forme I n'a été détectée. M. Britten n'a toutefois pas tenté de reproduire plus avant les travaux de M. Taylor. Ce dernier a exposé ses échantillons broyés à une chaleur prolongée en vue d'incuber tout « germe » présent de la forme I. Ce n'est qu'après chauffage que des concentrations détectables de la forme I ont fini par être mesurées dans les échantillons de M. Taylor. M. Britten n'a pas fait chauffer ses échantillons, et tout ce qu'il pouvait affirmer était que, après broyage, aucune quantité de forme I n'était détectable par DRXP.

[34] Étant donné que la sensibilité des tests de DRXP réalisés par M. Britten n'était que d'environ 1 %, ces résultats ne contredisent pas ce que MM. Taylor et Myerson ont observé. Selon l'analyse de M. Myerson, les échantillons broyés de la forme Teva de M. Taylor renfermaient des concentrations non détectables de forme I qui ne sont devenues détectables qu'après une longue incubation. Il est impossible d'affirmer que M. Britten n'aurait pas obtenu des résultats similaires

s'il avait chauffé ses échantillons de la même façon. Comme M. Britten n'a pas suivi la même méthode que M. Taylor, ses résultats n'établissent pas clairement que les excipients peuvent jouer un rôle dans la conversion d'une certaine quantité de forme Teva en forme I après broyage.

[35] Je conclus qu'une petite quantité de forme I était présente dans les échantillons de M. Taylor après broyage parce que la forme I a clairement été détectée après que ces échantillons eurent été chauffés pendant plusieurs jours à [omis]. Cette conclusion n'est pas sérieusement contredite par les témoins de Teva (voir l'affidavit de M. Brittain au paragraphe 43, page 3145 du dossier de la demanderesse). L'importance du broyage pour la conversion de la forme Teva est l'explication la plus plausible de l'absence de forme I lorsque la forme Teva a simplement été chauffée pendant plusieurs jours à [omis]. Ce n'est qu'après le broyage de la forme Teva qu'une quantité suffisante d'énergie a été introduite pour démarrer la conversion en forme I. Une fois que des germes de forme I ont été présents dans les échantillons, le chauffage a accru la conversion et produit des données observables.

[36] M. Myerson a estimé la quantité de forme I qui serait présente dans les comprimés de Teva en procédant à une analyse de régression à l'aide des données obtenues après un long chauffage des échantillons broyés de M. Taylor. Selon M. Myerson, la quantité estimative de forme I présente dans ces échantillons et, ostensiblement, dans les comprimés de Teva était d'environ 0,022 % et 0,046 %. Ces quantités sont bien entendu trop petites pour être détectées par DRXP et ne sont prédites que par une extrapolation après coup.

[37] Tous ces résultats expérimentaux illustrent l'importance du broyage manuel à l'égard de la conversion observée par M. Myerson. En l'absence de broyage ou d'une longue exposition à des températures dépassant celles utilisées par Teva, la forme Teva ne se convertissait pas.

*La conversion par broyage de la forme Teva*

[38] La question centrale controversée entre les parties est de savoir si le broyage à l'aide d'un pilon et d'un mortier qui a été effectué au laboratoire de M. Taylor est un critère de substitution fiable de la [omis] qu'emploie Teva dans son procédé de fabrication. La question précise est de savoir si le procédé de Teva comporte l'application d'une énergie suffisante pour susciter une conversion de la forme Teva en forme I.

[39] Bien que M. Brittain ait admis en contre-interrogatoire que [omis] peuvent tous causer une transformation de phase d'une forme cristalline métastable, il n'a pas admis [TRADUCTION] « que tous ces procédés font la même chose à tous les composés » (voir le témoignage de M. Brittain à la page 75, page 5975 du dossier de la demanderesse). Cela concorde avec l'opinion de tous les témoins que l'introduction d'énergie par un moyen thermique, mécanique ou chimique peut amorcer une réaction de transformation. Selon M. Brittain, il reste à savoir si la quantité d'énergie introduite est suffisante pour lever [TRADUCTION] l'« obstacle que constitue l'énergie d'activation ».

[40] Le procédé de fabrication de Teva est résumé avec exactitude au paragraphe 40 du mémoire des faits et du droit de Merck :

[omis]



[41] Il n'est pas controversé entre les parties, que le procédé de Teva comporte [omis].

[42] Il a été demandé à M. Taylor de broyer la forme Teva « seule » et il n'a pas inclus les excipients de Teva dans ses échantillons (dossier de la demanderesse, page 5840). En contre-interrogatoire, il a dit ne pas connaître la taille des échantillons broyés par son assistant (dossier de la demanderesse, page 5845). Le seul élément de preuve quantitative au dossier décrivant la pression de broyage appliquée par l'assistant de M. Taylor est que cette pression n'était pas [TRADUCTION] « légère » (dossier des demanderesse, page 5844). M. Taylor a affirmé qu'il n'avait pas reçu d'instructions précises concernant [TRADUCTION] « la façon exacte d'effectuer le broyage » et il ne peut pas se rappeler s'il était présent (dossier de la demanderesse, page 5839). Il semble que M. Taylor n'a pas été prié de prendre en considération le problème de l'équivalence d'énergie avant qu'il demande à son assistant de broyer les échantillons sans les excipients de Teva. D'après ce que je peux déduire du dossier, aucune des personnes qui ont participé à la préparation du broyage manuel ne s'est rendu compte que la taille ou la composition de l'échantillon pouvaient avoir des répercussions sur les résultats des tests.

[43] De l'avis de M. Brittain, il était inadéquat de la part de M. Taylor de ne pas inclure les excipients de Teva dans l'échantillon soumis au broyage. Selon lui, la présence d'excipients dans le mélange devrait réduire la quantité d'énergie appliquée à la forme Teva par [omis] ou broyage. En effet, la dilution des échantillons par l'ajout d'excipients distribue l'énergie parmi tous les constituants. Ce point est abordé au paragraphe 23 de l'affidavit de M. Brittain :

[TRADUCTION]

23. Même en supposant pour le moment que le degré d'énergie utilisé par M. Taylor dans son expérience de broyage était comparable à celle de [omis], sa décision d'exclure de ses

expériences les excipients des comprimés de Teva signifie que ses résultats ne peuvent pas être considérés comme représentatifs du procédé de Teva [omis], ou de la forme résultante d'éfavirenz présente dans les comprimés de Teva. En particulier, les comprimés de Teva contiennent [omis] avec la forme [Teva] d'éfavirenz. Par conséquent, ce sont [omis] (et les autres excipients présents) qui seraient le plus soumis aux forces [omis] appliquées au mélange d'ingrédients au cours du procédé de fabrication. [omis]. Leur présence réduirait grandement l'effet des conditions [omis] auxquelles le principe actif serait soumis. Par conséquent, on ne peut pas s'appuyer à bon droit sur les expériences de M. Taylor menées sur la forme non préparée de l'éfavirenz [Teva] pour déterminer s'il y aurait une quelconque conversion de phase au cours du procédé de granulation de Teva.

[notes de bas de page omises] [dossier de la demanderesse, page 3138]

[44] M. Brittain a aussi contesté la similitude qu'établit M. Myerson entre le broyage manuel à l'aide d'un pilon et d'un mortier et [omis] utilisé dans le procédé de fabrication de comprimés de Teva. Selon M. Brittain, il est bien connu que le broyage mécanique d'un composé peut induire une transformation de phase. Les différences entre les deux méthodes sont exposées par M. Brittain aux paragraphes 27 et 28 de son affidavit :

[TRADUCTION]

27. Alors que [omis] une pression (ou un stress) sur le mélange, [...] n'égale pas la pression qui résulte du broyage à l'aide d'un pilon et d'un mortier (ni même ne s'en approche). Il y a aussi des différences importantes entre les deux sur le plan de la force appliquée. Ces différences sont évidentes lorsqu'on considère que [omis]. Par contre, lorsque M. Taylor a utilisé un pilon et un mortier, il mettait en fait la forme [Teva] d'éfavirenz entre une pierre et une surface dure pour [omis]. Le résultat est que le broyage effectué par M. Taylor s'est presque certainement traduit par un stress et une pression beaucoup plus grands sur le principe actif que ceux qui auraient été observés dans [omis]. C'est particulièrement évident vu le fait que M. Taylor n'a inclus aucun des excipients lors du broyage.

28. Je constate aussi que M. Taylor ne donne aucun renseignement concernant l'intensité de la pression qui a été exercée

pendant le broyage. La pièce « 44 » de son affidavit signale seulement qu'un échantillon a été « broyé pendant 11 minutes à l'aide d'un pilon et un mortier ». S'agissait-il d'un broyage vigoureux ou d'un broyage léger? Il est difficile de reproduire les expériences de M. Taylor sans connaître la force appliquée lors du broyage. M. Taylor n'a pas tenté de déterminer la pression qui devait être appliquée, ou pour combien de temps, pour reproduire la force qui serait appliquée par un[e] [omis]. Comme je l'ai signalé plus haut, [omis] le procédé [omis] de Teva. Quoi qu'il en soit, M. Taylor a simplement broyé ses échantillons pendant une période équivalente au temps pendant lequel la matière est mélangée dans le procédé [omis] de Teva.

[dossier de la demanderesse, page 3140]

Il convient de souligner que, en contre-interrogatoire, le témoignage de M. Brittain sur ces points n'a pas été mis en doute.

[45] Vu l'importance de l'étape du broyage pour l'introduction de germes de la forme I dans les échantillons, le fait que MM. Myerson et Taylor n'ont pas établi une norme claire ou n'ont pas tenté de réguler d'une autre manière l'énergie qui était appliquée pendant les expériences de broyage de M. Taylor constitue une lacune surprenante. L'opinion de M. Myerson, fondée sur ses expériences, est que [TRADUCTION] « à peu près la même » quantité d'énergie serait appliquée avec les deux procédés. En l'absence de tout élément de preuve empirique d'équivalence d'énergie, considérant les quantités infimes de forme I que M. Myerson a estimé être présentes après le broyage, et devant le témoignage de M. Brittain, je ne suis pas prêt à conclure que l'utilisation non normalisée d'un pilon et d'un mortier pour broyer un petit échantillon non dilué pour [omis] est un critère de substitution fiable de[de la] [omis] utilisé[e] par Teva. En effet, la conclusion que je tire du témoignage essentiellement non-contredit de M. Brittain est que, avec la méthode employée par M. Taylor, l'énergie appliquée à la forme Teva aurait été bien supérieure à celle qui serait attendue

du procédé de fabrication de Teva. Même si des quantités infimes et non détectables de la forme I étaient probablement présentes dans les échantillons de M. Taylor broyés à l'aide d'un pilon et d'un mortier, je ne crois pas qu'on puisse en dire autant des comprimés de Teva. Bien entendu, si je fais erreur à ce sujet, rien n'empêche Merck d'intenter une action pour contrefaçon lorsque les comprimés de Teva seront sur le marché.

[46] Par conséquent, Merck ne s'est pas acquittée de son fardeau de prouver que les comprimés de Teva contiennent la forme I de l'éfavirenz et sa demande est rejetée.

[47] La question des dépens est prise en délibéré, en attendant la réception des observations écrites des parties d'au plus dix pages. Teva aura 21 jours pour présenter ses observations et Merck aura 14 jours pour y répondre.

**JUGEMENT**

**LA COUR** rejette la présente demande;

**LA COUR EN OUTRE** prend la question des dépens est prise en délibéré, en attendant la réception des observations écrites des parties d'au plus dix pages. Teva a 21 jours pour présenter ses observations et Merck aura 14 jours pour y répondre.

« R.L. Barnes »

---

Juge

Traduction certifiée conforme  
François Brunet, jurilinguiste

COUR FÉDÉRALE

AVOCATS INSCRITS AU DOSSIER

**DOSSIER :** T-278-12

**INTITULÉ :** BRISTOL-MYERS SQUIBB & GILEAD SCIENCES, LLC  
ET MERCK SHARP & DOHME CORP. c  
TEVA CANADA LIMITÉE ET  
LE MINISTRE DE LA SANTÉ

**LIEU DE L'AUDIENCE :** TORONTO, ONTARIO

**DATE DE L'AUDIENCE :** 25 AU 28 NOVEMBRE 2013

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

**DATE DES MOTIFS :** 13 JANVIER 2014

**COMPARUTIONS :**

Patrick Kierans  
Jordana Sanft  
Amy Grenon

POUR LES DEMANDERESSES

Jonathan Stainsby  
Lesley Caswell

POUR LA DÉFENDERESSE  
TEVA CANADA LIMITÉE

**AVOCATS INSCRITS AU DOSSIER :**

Norton Rose Fulbright Canada  
S.E.N.C.R.L., s.r.l.  
Toronto (ON)

POUR LES DEMANDERESSES

Heenan Blaikie S.E.N.C.R.L., s.r.l.  
Toronto (ON)

POUR LA DÉFENDERESSE  
TEVA CANADA LIMITÉE

William F. Pentney  
Sous-procureur général du Canada  
Toronto (ON)

POUR LE DÉFENDEUR  
LE MINISTRE DE LA SANTÉ