



**HAL**  
open science

## Droit des brevets

Camille Maréchal Pollaud-Dulian

► **To cite this version:**

Camille Maréchal Pollaud-Dulian. Droit des brevets. Journal de droit de la santé et de l'assurance maladie, 2022, 34. hal-03971717

**HAL Id: hal-03971717**

**<https://hal.science/hal-03971717v1>**

Submitted on 3 Feb 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

### Camille Maréchal Pollaud-Dulian

Maître de conférences HDR en droit privé, Directrice du Master 2 DGAN, membre de l'Institut Droit et Santé, Université Paris Cité, Inserm, F-75006 Paris, France

## Droit des brevets

### I. Certificat complémentaire de protection

#### — Notion de principe actif

*Paris, Pôle 5, ch. 1, 18 janvier 2022 (RG 20/17731), Halozime Inc. c/INPI*

L'arrêt rendu par la Cour d'appel de Paris le 18 janvier 2022 constitue une application rigoureuse de la jurisprudence européenne en matière de certificat complémentaire de protection pour les médicaments (ci-après CCP). Il permet de revenir sur les notions de principe actif et de combinaison de principes actifs, par opposition à celles d'excipient et d'adjuvant, pour l'interprétation du règlement (CE) n° 469/2009 du 6 mai 2009 concernant le CCP. L'enjeu est de déterminer si l'autorisation de mise sur le marché invoquée (ci-après AMM) à l'appui de la demande de CCP est la première AMM du produit en tant que médicament.

La société Halozyme avait demandé en 2016 un CCP portant sur le produit suivant : « Rituximab et hyaluronidase humaine recombinante ». Elle s'appuyait sur un brevet de base européen délivré pour une composition pharmaceutique comprenant un polypeptide hyaluronidase humain actif neutre soluble et un agent anti-cancéreux pour une utilisation dans le traitement d'une tumeur (revendication 1) et une composition pharmaceutique comprenant un polypeptide hyaluronidase humain actif neutre soluble pour une utilisation dans l'administration d'agents biologiques à une tumeur (revendication 2). L'AMM invoquée a été octroyée pour le médicament à usage humain « Mabthera – Rituximab ».

Le CCP a été refusé par le directeur de l'INPI au motif que la combinaison « Hyaluronidase humaine recombinante et Rituximab » couverte par le brevet de base n'est pas un produit au sens de l'article 1<sup>er</sup>, sous b), du règlement n° 469/2009. Par conséquent, l'AMM invoquée n'est pas la première AMM pour ce produit, comme l'exige l'article 3, sous d), du même règlement. La cour d'appel statue ici sur le recours formé par la société Halozyme contre la décision du directeur de l'INPI.

La notion de « produit » joue un rôle central dans le règlement n° 469/2009, puisque c'est le produit qui doit être protégé par le brevet de base, avoir obtenu une AMM en cours de validité et ne pas déjà avoir fait l'objet d'un CCP (article 3)<sup>1</sup>. C'est ce produit qui peut faire l'objet d'un CCP, l'article 4, définissant l'objet de la protection, énonçant que « dans les limites de la protection conférée par le brevet de base, la protection conférée par le certificat s'étend au seul produit couvert par l'autorisation de mise sur le marché du médicament correspondant, pour toute utilisation du produit, en tant que médicament, qui a été autorisée avant l'expiration du certificat ».

Le règlement n° 469/2009 définit le produit comme « le principe actif ou la composition de principes actifs d'un médicament » (article 3, sous b)). Les notions de « principe actif » et de « composition de principes actifs » ne sont pas définies par le règlement. Selon la jurisprudence de la Cour de justice de l'Union européenne (ci-après CJUE), la notion de composition de principes actifs ne recouvre pas une combinaison de deux substances dont l'une seulement est dotée d'effets thérapeutiques qui lui sont propres, tandis que l'autre en est dépourvue. C'est le cas d'une combinaison d'une substance dotée d'effets thérapeutiques propres et d'un adjuvant, qui permet d'accroître les effets thérapeutiques de

1 - J. Azéma et J.-C. Galloux, *Droit de la propriété industrielle*, Dalloz, 8<sup>ème</sup> éd., 2017, n°491.

cette substance, tout en étant, en lui-même dépourvu d'effets thérapeutiques propres<sup>2</sup>. En effet, un adjuvant ne relève pas de la notion de principe actif.

Par ailleurs, l'article 1<sup>er</sup>, sous a), 3 *bis* de la directive 2011/62 du 8 juin 2011, modifiant la directive 2001/83 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, définit la substance active comme « *toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif dudit médicament exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical* ». L'excipient est, quant à lui, défini comme « *tout composant d'un médicament, autre qu'une substance active et les matériaux d'emballage* » (point 3 *ter*). Un excipient ne constitue donc pas un principe actif.

Dans l'arrêt *Forsgren*, la CJUE a ensuite admis que l'article 1<sup>er</sup>, sous b), du règlement devait être interprété en ce sens qu'une protéine vectrice conjuguée à un antigène polysaccharidique au moyen d'une liaison covalente ne peut être qualifiée de « principe actif » au sens de cette disposition, s'il est établi que celle-ci produit un « effet pharmacologique, immunologique ou métabolique propre » à condition qu'il soit couvert par les indications thérapeutiques de l'AMM<sup>3</sup>.

En l'espèce, la hyaluronidase humaine recombinante avait été désignée expressément comme nouvel excipient dans l'AMM et non comme un principe actif. Son rôle était de permettre l'injection sous-cutanée du rituximab et d'en faciliter l'absorption et la dispersion au travers du tissu conjonctif de l'espace sous-cutané mais la substance était dépourvue d'effet pharmacologique, immunologique ou métabolique propre. La cour d'appel ne suit pas la société Halozyme dans son argumentation soutenant qu'une substance peut faire l'objet d'un CCP bien que n'étant pas mentionnée comme principe actif dans l'AMM. Pour la cour d'appel au contraire, il y a un lien nécessaire entre, d'une part, les propriétés pharmacologiques du produit telles que décrites par l'AMM, et en particulier dans l'annexe intitulée « Résumé des caractéristiques du produit » (RCP) et, d'autre part, la notion de produit qui peut faire l'objet du CCP au sens du règlement n° 460/2009. Elle se réfère ici à l'arrêt *Forsgren* de la CJUE, qui avait également procédé à l'examen des termes mêmes de l'AMM desquels il découlait que la protéine D n'était utilisée dans le médicament ni en tant qu'adjuvant ni en tant qu'excipient.

La cour d'appel considère que la société Halozyme ne justifie pas non plus d'un effet physiologique propre de l'hyaluronidase humaine recombinante sur l'organisme des patients.

La combinaison du Rituximab et d'hyaluronidase humaine recombinante n'était donc pas une combinaison de principes actifs au sens de l'article 1<sup>er</sup>, sous b), du règlement n° 469/2009. Par conséquent, la condition selon laquelle l'AMM doit être la première pour le produit en tant que médicament, pour lequel le CCP est demandé, exigée par l'article 3, sous d), n'était pas remplie puisque le Rituximab, seul principe actif, avait déjà fait l'objet de deux AMM antérieures.

La cour d'appel de Paris adopte exactement le même raisonnement, excluant par principe les adjuvants de la notion de principe actif, que dans son arrêt du 15 décembre 2020, dans lequel elle avait rejeté le recours formé par la même société Halozyme qui s'était vu refuser un CCP portant sur la combinaison « Trastuzumab et hyaluronidase humaine recombinante » pour le traitement du cancer du sein<sup>4</sup>.

## — Notion de produit couvert par un brevet de base en vigueur

*Paris, Pôle 5, ch. 1, 25 mai 2022 (RG 21/08514)5*

Le certificat complémentaire de protection ne peut être délivré que si le produit, c'est-à-dire le principe actif ou la composition de principes actifs d'un médicament, est protégé par un brevet de base en vigueur<sup>6</sup>.

La question posée dans l'arrêt rendu par la Cour d'appel de Paris le 25 mai 2022 était précisément de savoir si le produit « Avélumab », pour lequel une demande de CCP avait été déposée en 2017 par la société Dana Farber, était protégé par le

2 - CJUE, *MIT*, aff. C-431/04, 4 mai 2006 ; *Glaxosmithkline* (ord.), aff. C-210/13, 14 novembre 2013.

3 - CJUE, aff. C-631/13, 15 janvier 2015.

4 - Paris, Pôle 5, ch. 1, 15 décembre 2020, PIBD 2021, 1154-III-2 ; V. aussi sur la notion de principe actif à distinguer des microsphères dans lequel le produit est encapsulé : Paris, 11 septembre 2013, PIBD 2014 997-III-3.

5 - L'auteur remercie Maître F. Jonquères (Simmons et Simmons) de lui avoir aimablement communiqué cette décision.

6 - Règlement CE n°469/2009 du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments, art. 3 a).

brevet de base européen qu'elle invoquait. Ce brevet a été déposé en 2000, sous priorité d'un brevet américain de 1999, et délivré en 2007 sous le titre « Nouvelles molécules B7-4 et leurs utilisations ». Il porte sur la découverte de nouvelles molécules, les protéines B7-4, ultérieurement appelées PD-L1, utiles pour moduler la réponse immunitaire, menant à de nouveaux traitements du cancer dits « immunologie du cancer ». Le brevet revendique également les anticorps susceptibles de se lier avec ces protéines.

L'« Avélumab » est un anticorps monoclonal humain se liant à un polypeptide B7-4, aussi appelé antigène PD-L1. La demande de CCP fait référence à une autorisation de mise sur le marché obtenue en 2017 par la société Merck, laquelle a obtenu une licence sur le brevet de Dana Farber en 2008.

Le directeur de l'INPI avait rejeté la demande de CCP au motif que l'Avélumab aurait été développé après la date de dépôt de la demande du brevet de base au terme d'une activité inventive autonome, de sorte que la condition posée par l'article 3, a) du règlement n° 469/2009 ne serait pas remplie. Pour l'INPI, l'anticorps Avélumab n'aurait pas été identifiable de manière spécifique par l'homme du métier à la date de priorité, sauf à faire preuve d'une activité inventive autonome.

La Cour d'appel de Paris examine ici le recours en annulation formé par la société Dana Farber à l'encontre de cette décision de rejet.

D'après la jurisprudence de la Cour de justice de l'UE, un produit peut être considéré comme protégé par un brevet de base au sens du règlement n° 469/2009 lorsqu'il est défini dans le brevet de façon seulement fonctionnelle, c'est-à-dire lorsqu'il répond à une définition fonctionnelle générale employée par l'une des revendications du brevet et relève nécessairement de l'invention couverte par ce brevet sans pour autant être individualisé en tant que mode concret de réalisation à tirer de l'enseignement dudit brevet. Lorsque le produit est ainsi couvert par une définition fonctionnelle, il doit être spécifiquement identifiable, à la lumière de l'ensemble des éléments divulgués dans le brevet, par l'homme du métier, sur la base de ses connaissances générales dans le domaine considéré à la date du dépôt ou de priorité du brevet de base et de l'état de la technique<sup>7</sup>. Cela signifie, d'une part, que le produit doit nécessairement relever, pour l'homme du métier, à la lumière de la description du brevet de base, de l'invention couverte par le brevet et, d'autre part, que l'homme du métier doit être capable d'identifier ce produit de façon spécifique à la lumière de l'ensemble des éléments divulgués par le brevet et sur la base de l'état de la technique à la date de dépôt ou de priorité du même brevet<sup>8</sup>.

En revanche, un produit n'est pas considéré comme protégé par un brevet de base lorsque, bien que relevant de la définition fonctionnelle donnée dans les revendications de ce brevet, il a été développé après la date de dépôt de la demande du brevet de base, au terme d'une activité inventive autonome<sup>9</sup>. Pour exclure le CCP dans cette hypothèse, la Cour de justice explique que s'il pouvait être tenu compte de résultats issus de recherches intervenues après la date de dépôt ou de priorité du brevet de base invoqué, un CCP pourrait permettre à son titulaire de bénéficier indûment d'une protection pour ces résultats, alors même que ceux-ci n'étaient pas connus à l'une ou l'autre de ces dates.

Cependant, dans l'arrêt « Royalty Pharma », la Cour de justice n'a pas défini précisément la notion d'activité inventive autonome qui est au cœur de l'arrêt commenté.

En l'espèce, il n'était pas discuté que l'Avélumab, en tant qu'anticorps se liant à l'antigène PD-L1, relève de la définition fonctionnelle des revendications du brevet de base. Il était donc implicitement mais nécessairement visé par ce brevet. Ce qui était contesté, c'était qu'il fût spécifiquement identifiable par l'homme du métier sur la base de ses connaissances générales dans le domaine considéré à la date de priorité et de l'état de la technique à cette même date. Le brevet se référait à deux méthodes pour générer des anticorps entièrement humains à partir d'un antigène. Dana Farber soutenait qu'il s'agissait de méthodes de routine dont la mise en œuvre conduisait l'homme du métier, spécialiste de l'immunologie, à identifier spécifiquement l'Avélumab sans aucune activité inventive. A l'inverse, l'INPI avançait que ces méthodes étaient complexes, longues et coûteuses. Avec la première – la technique d'immunisation de mammifère – il restait à l'homme du métier à effectuer un travail d'identification et de sélection, puis d'isolement et de purification. Avec la seconde – la méthode « phage display » – il devait procéder à des étapes supplémentaires telles que le criblage des clones, leur quantification, leur maturation pour les stabiliser, leur culture, leur purification et leur sélection.

7 - CJUE, *Eli Lilly*, 12 décembre 2013, aff. C-493/12 ; *Royalty Pharma*, 30 avril 2020, aff. C-650/17.

8 - CJUE, *Teva*, 25 juillet 2018, aff. C-121/17.

9 - Arrêt *Royalty Pharma*, précité, point 47 ; F. Pollaud-Dulian, *Droit de la propriété industrielle*, Economica, 2<sup>ème</sup> éd., 2022, n°651.

On se souvient que dans les arrêts *Ono Pharmaceutical*<sup>10</sup>, la Cour d'appel de Paris avait accueilli l'argument selon lequel, lorsque l'obtention du produit a nécessité un processus complexe par criblage, isolation et clonage, mise en culture, sélection et purification, toutes ces étapes nécessitant la mise en œuvre de techniques très coûteuses en terme d'installations, de réactifs, de temps et de main d'œuvre, cela constitue un indice que l'identification de ce produit à partir du brevet requerrait une activité inventive autonome qui n'est pas à la portée de l'homme du métier. Elle avait, par conséquent, rejeté les recours contre les décisions du directeur de l'INPI ayant rejeté les demandes de CCP.

Dans l'arrêt commenté, la Cour d'appel de Paris rejette cet argument et raisonne différemment.

Pour savoir si le produit objet de la demande de CCP a été développé au terme d'une activité inventive autonome, il faut se référer au critère de l'activité inventive au sens de la brevetabilité. Or, selon les directives relatives à l'examen pratiqué de l'OEB, l'objet d'une revendication définissant un nouvel anticorps qui se lie à un antigène connu n'implique pas d'activité inventive à moins qu'un effet technique surprenant ne soit démontré dans la demande ou à moins qu'il n'y ait eu aucune espérance de réussite raisonnable d'obtenir des anticorps ayant les propriétés requises<sup>11</sup>.

La cour d'appel en déduit que lorsque l'antigène ciblé est connu, la découverte d'un anticorps se liant avec cet antigène ne relève pas d'une activité inventive, les méthodes pour la génération et l'identification d'un anticorps dirigé contre un antigène donné constituant des méthodes de routine pour l'homme du métier à la date de la priorité. Elle en conclut que, sur la base de ses connaissances générales et de l'état de la technique à la date de priorité du brevet de base, l'homme du métier pouvait identifier spécifiquement l'anticorps monoclonal humain Avélumab à la lumière des enseignements dudit brevet par l'homme du métier, par des essais de routine connus et maîtrisés, qui peuvent être certes longs et fastidieux, mais ne procèdent pas d'une activité inventive autonome. La jurisprudence *Ono Pharmaceutical* concernant l'identification spécifique du produit par l'homme du métier se trouve ainsi remise en cause. Le fait qu'il ait fallu mener un travail de développement, comprenant notamment des opérations de criblage et de purification n'implique pas, en effet, une activité inventive autonome et n'empêche pas que le produit soit identifiable spécifiquement par l'homme du métier à partir de l'antigène.

Le brevet ultérieur obtenu par la société Merck couvrant des anticorps anti PD-L1 dont l'Avélumab ne constitue pas non plus un obstacle à l'obtention d'un CCP par la société Dana Farber. En effet, l'activité inventive tenait, pour l'octroi du brevet de Merck, dans la réactivité croisée inter-espèces de l'anticorps Avélumab, c'est-à-dire dans sa capacité à se combiner à des antigènes différents, tandis que l'AMM sur laquelle était fondée la demande de CCP renvoyait à l'Avélumab se liant à la protéine PD-L1.

Par conséquent, la décision du directeur de l'INPI rejetant la demande de CCP est annulée. L'arrêt de la cour d'appel de Paris illustre le caractère particulièrement complexe du contentieux dans cette matière alors que chacune des notions du règlement n° 469/2009 fait l'objet d'une abondante jurisprudence.

## II. Inventions de salarié

*Paris, Pôle 5, ch. 2, 1er avril 2022 (RG 21/09523 ; PIBD 2022, n° 1183-III-1)*

L'arrêt commenté est relatif à la prescription de l'action en paiement de la rémunération supplémentaire que l'employeur doit verser à son salarié quand celui-ci a réalisé une invention de mission au sens de l'article L. 611-7 du Code de la propriété intellectuelle. Il offre un exemple d'application d'une solution classique, dans le domaine des inventions pharmaceutiques.

Une salariée a été embauchée par la société Pierre Fabre en 1992 en qualité de chercheuse en pharmacologie. Elle a ensuite occupé les postes de chef de service, puis de directrice du département cancérologie. Chargée d'une mission de recherche, elle a été inventeur ou co-inventeur de nombreuses inventions mais n'a engagé une action en paiement d'une rémunération supplémentaire qu'après son licenciement en 2018, si bien que son ancien employeur lui oppose l'irrecevabilité tirée de la prescription.

10 - Paris, Pôle 5, ch. 1, 19 janvier 2021, RG 18/10522 et 18/10540 ; PIBD 2021, n° 1154-III-1.

11 - OEB, directives relatives à l'examen pratiqué, Partie G, 5.6.2.

La cour d'appel applique, tour à tour, la prescription quinquennale de droit commun et la prescription triennale introduite par la loi du 14 juin 2013 dans le Code du travail.

La cour d'appel s'intéresse d'abord aux inventions réalisées entre 1999 et 2006, qui ont fait l'objet de dépôt de brevets à compter de l'an 2000 et, pour le plus tardif, en 2007, mais n'ont pas été exploitées. Elle fait application de l'article 2224 du Code civil qui, dans sa rédaction issue de la loi n° 2008-561 du 17 juin 2008, dispose que les actions personnelles ou mobilières se prescrivent par cinq ans à compter du jour où le titulaire d'un droit a connu ou aurait dû connaître les faits lui permettant de l'exercer. Elle infirme l'ordonnance du juge de la mise en état qui avait retenu, comme le soutenait l'ancienne salariée, que le point de départ de la prescription était la date à laquelle la salariée avait été informée de son droit à rémunération supplémentaire par la diffusion, au sein de l'entreprise, d'un dispositif de reconnaissance des inventeurs salariés explicitant le dispositif de rémunération, soit le 21 janvier 2016. Pour la cour d'appel, la prescription quinquennale était, en effet, acquise pour toutes ces inventions au plus tard en novembre 2012, soit cinq ans après le dépôt de brevet le plus tardif.

Le droit à rémunération supplémentaire étant indépendant du dépôt d'une demande de brevet<sup>12</sup>, la date d'un éventuel dépôt ne peut être retenue comme point de départ de la prescription quinquennale. Cependant, la cour d'appel relève aussi qu'étant donné son poste de « cheffe de service » (*sic*), puis de directrice du département cancérologie dès 2005, la salariée pouvait savoir que ces inventions ne seraient pas exploitées.

La salariée avait aussi été à l'origine de recherches ayant donné lieu au dépôt de cinq familles de brevets entre janvier 2002 et juillet 2008. Elle a déjà reçu une rémunération supplémentaire en raison de ces dépôts. Chargée de coordonner le partenariat auquel ces recherches ont donné lieu avec la société Merck, elle a participé à une réunion en septembre 2014, relative à l'arrêt du projet de développement avec les laboratoires Merck. La cour d'appel a déduit de ces circonstances de fait qu'elle disposait, au mois de décembre 2014, des éléments lui permettant de déterminer, au moins approximativement, le montant de la rémunération supplémentaire qui lui était due. C'est donc à cette date qu'a commencé à courir le délai de prescription de trois ans prévu par l'article L. 3245-1 du Code du travail issu de la loi n° 2013-504 du 14 juin 2013, applicable par exception à l'article 2224 du Code civil, aux actions en paiement ou en répétition du salaire ou de ses accessoires. La nature salariale de la rémunération supplémentaire justifie, en effet, l'application de la prescription triennale. Quant au point de départ du délai, le législateur l'a fixé au jour où le salarié a connu ou aurait dû connaître les faits lui permettant d'exercer son action en paiement. La solution dépend donc des faits de l'espèce, puisque les juges du fond doivent déterminer à quel moment le salarié a connu les éléments de calcul de sa rémunération. C'est bien la connaissance, par le salarié, des éléments de calcul de sa rémunération qui fait courir le délai de prescription<sup>13</sup>.

**Camille Maréchal Pollaud-Dulian**

12 - V. Cass. com., 20 septembre 2011, n°10-20997.

13 - V. aussi TGI Paris, 23 mars 2018, PIBD 2018, 1105-III-723 ; Paris, Pôle 5, 2ème ch., 2 mars 2018, PIBD 2018, 1092-III-253.