



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16 décembre par

Mlle Anne CHRISTOPHE

Née le 7 février 1991 à Marseille

**LA PROTECTION JURIDIQUE DES MEDICAMENTS: DE LA RECHERCHE
FONDAMENTALE AU CERTIFICAT COMPLEMENTAIRE DE PROTECTION**

JURY

M. LOCHER François, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier.

Mme SIRANYAN Valérie, Docteur en Pharmacie - Maître de Conférence Universitaire.

Mme MILLION Marie-Emmanuelle – Maître de Conférence Universitaire – Responsable de la filière
industrie de l'ISPB

Mlle ROCHER Lauraine, Docteur en Pharmacie - Ingénieur Brevet.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université GILLY M. François-Noël
- Vice Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président de la Commission Recherche M. Germain GILLET
- Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur: M.Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur: Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice: Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur: M.Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur: M.Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur: Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur: M.Fabien DEMARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur: M.Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur: M.Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON1 Directeur: M.Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur: M.Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur: M.Alain MOUGNIOTTE

ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon
LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE-COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**
Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)
- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Charlotte BOUARD (86^{ème} section)

Madame Laure-Estelle CASSAGNES (85^{ème} section)

Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)

Madame Laurence PAGES (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

Je tenais à exprimer ma gratitude et mes remerciements aux membres du jury :

Mon président de thèse, le Professeur François LOCHER :

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse, et je vous présente l'expression d'une profonde reconnaissance de la confiance que vous m'avez accordée au cours de la rédaction.

Mes co-directrices de thèse, le Docteur Valérie SIRANYAN et Mme Marie-Emmanuelle MILLION :

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse, et d'avoir corrigé consciencieusement mon travail.

Je tenais également à vous remercier de votre enthousiasme et de vos conseils professionnels que vous m'avez apportés lors de la correction.

Le Docteur Lauraine ROCHER :

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je te remercie également de ta disponibilité et des conseils que tu as pu m'apporter concernant la profession d'ingénieur brevet.

Je tenais également à présenter mes sincères remerciements au **Docteur Anne BUCHET**, ingénieur brevet, de m'avoir permis de découvrir le domaine de la propriété intellectuelle, et plus particulièrement les brevets. Je l'a remercie d'avoir pris le temps de suivre mon travail.

Enfin, je remercie **ma famille, mes amis et youbi** qui m'ont toujours soutenue au cours de mes études de pharmacie.

TABLE DES MATIERES

INDEX DES TABLEAUX	11
INDEX DES FIGURES	12
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES :	13
INTRODUCTION	16

PARTIE 1 : PROCEDURE D'OBTENTION D'UNE AMM D'UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN ET VETERINAIRE EN FRANCE ET EN EUROPE..... 19

I. Les autorités de santé compétentes en France et en Europe en matière de médicaments à usage humains et vétérinaires.....	19
A. Historique de la réglementation des médicaments et formation des autorités.....	19
1) En France, l'ANSM et l'ANMV :	19
2) En Europe : l'EMA.....	22
B. Rôle et organisation.....	25
1) L'ANSM et l'ANMV	25
2) L'EMA	31
II. Enregistrement d'un nouveau médicament à usage humain et vétérinaire pour une nouvelle autorisation de mise sur le marché :	34
A. Les différentes phases de Recherche et Développement (R&D) d'un médicament.....	34
1) La première phase de R&D : la recherche.....	37
2) La deuxième phase de R&D : les essais précliniques.....	37
3) La troisième phase de la R&D: les Essais Cliniques (EC).....	41
B. Préparation du dossier d'AMM :	43
1) Conditions de fond : norme et protocole	43
2) Conditions de forme : format et contenu des dossiers.....	45
C. Les différentes procédures d'enregistrements d'AMM et stratégies des industriels :	49
1) La procédure nationale :	50
2) Les procédures communautaires	51
• La procédure centralisée (CP) :	51
• La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) :	53
• La procédure décentralisée (DCP) :	54
D. Evaluation des dossiers et prise de décision :	56
E. Remboursement et fixation des prix : procédure nationale	57
1) Remboursement.....	57
2) Fixation des prix.....	59

F. Renouvellement et extension d'AMM :	60
III. Cas des génériques :	62
A. Définition d'un médicament générique:	62
B. Dossier générique ou procédure simplifiée d'obtention d'AMM :	63
IV. Protection des données de l'AMM :	66
A. Principe de la « protection des données » :	66
1) Le principe du 8+2+1	66
2) Le principe du +1 :	68
B. Notion d'AMM globale.....	69

PARTIE 2 : LA PROTECTION DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE PAR LE SYSTEME BREVET

I. Généralités.....	73
A. Principe et textes applicables des brevets de médicaments	73
B. Une exclusivité commerciale.	77
C. Un moteur de l'innovation scientifique.....	78
II. Obtention de la protection par brevet du médicament.....	83
A. Domaine de brevetabilité en matière de médicaments	83
1) La brevetabilité des médicaments:	83
2) L'exclusion des méthodes de traitements et de diagnostics.	85
3) Les médicaments issus des biotechnologies:.....	86
B. Exigence de nouveauté en matière pharmaceutique : la deuxième application thérapeutique 89	
1) Origine de la règle :	89
2) Evolution de la règle en droit français :	90
3) Evolution de la règle en droit européen :.....	91
III. Droits conférés par un brevet pharmaceutique	94
A. Champs du monopole.....	94
1) Protection des droits d'un brevet de produit et/ou de procédé pharmaceutique :.....	94
2) Protection des droits d'un brevet d'application thérapeutique	96
B. Atteintes au monopole.....	99
1) L'épuisement communautaire des droits.....	99
2) Reconditionnement des produits et importations parallèles	100
3) Licence d'office dans l'intérêt de la santé publique	102
4) Licence obligatoire visant la fabrication de produits pharmaceutiques destinés à l'exportation	104

a)	Evolution du régime de la licence obligatoire selon les Accord ADPIC	104
b)	La déclaration de Doha : une flexibilité reconnue aux droits des preuves	106

PARTIE 3 : LE CERTIFICAT COMPLEMENTAIRE DE PROTECTION : UN INSTRUMENT ASSURANT LA RENTABILITE DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE.

.....	110
I. Caractéristiques générales d'un Certificat Complémentaire de Protection (CCP).....	110
A. Les origines de la réglementation: principe et textes applicables.....	110
B. Domaine de la protection complémentaire.....	114
1) Brevet	114
2) Autorisation de mise sur le marché	114
3) Médicament et produit.....	115
C. Conditions d'octroi d'un Certificat Complémentaire de Protection.....	116
1) Existence d'un brevet de base au nom du demandeur du CCP	116
2) Autorisation de mise sur le marché en cours de validité :	120
3) Absence d'un Certificat précédent visant le même produit :	121
D. Durée d'un CCP	125
1) Règle de calcul de la durée de base d'un CCP	125
2) Difficulté d'application de la règle de calcul.....	126
3) CCP négatif et prorogation pédiatrique	128
E. Portée de la protection.....	131
F. Contrefaçon d'un produit couvert par un CCP:.....	134
II. Présentation d'un cas pratique relatif à une demande de CCP	137
A. Historique des faits	137
B. Objet de la demande de brevet:	139
C. Possibilité d'obtention d'un CCP.....	141
1) Le produit est protégé par un brevet de base :	141
2) Le produit a obtenu une AMM en cours de validité :	142
3) Le produit n'a jamais fait l'objet d'un CCP :	143
C. Calcul de la durée et de la date d'expiration probable du CCP.....	144
D. Exemple d'un formulaire de demande de CCP et évaluation du coût en France	145
E. Statistiques des rapports annuels de délivrance de CCP en France.....	147
CONCLUSION.....	149
BIBLIOGRAPHIE.....	160

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1: Comparaison des dossiers d'AMM d'un médicament princeps et d'un générique.

Tableau 2: Rapport annuel du classement des différentes compagnies pharmaceutiques et des différents pays demandeur de brevet (2015).

Tableau 3: Représentation de l'effet de différentes formulations de rédactions de revendication, sur la brevetabilité d'une seconde application thérapeutique.

Tableau 4: Tableau représentant les critères nécessaires pour conférer être un nouveau produit par rapport à un autre.

Tableau 5: Tableau illustrant les possibilités de délivrance d'un CCP en fonction des revendications du brevet de base et de l'AMM.

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Logo de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

Figure 2 : logo de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail.

Figure 3 : Logo de l'Agence Européenne des Médicaments.

Figure 4 : Schéma représentant les différentes phases de développement d'un médicament de la recherche à la mise sur le marché.

Figure 5 : Représentation pyramidale du Common Technical Document.

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES :

- ADME** : Absorption distribution métabolisme élimination
- ADPIC** : Accords sur les droits de propriétés intellectuelles qui touchent au commerce
- AELE** : Association européenne de libre-échange.
- AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- AIPPI** : Association internationale pour la protection de la propriété intellectuelle
- AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament
- ANMV** : Agence nationale de sécurité du médicament vétérinaire
- ANSES** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- API** : Active pharmaceutical ingredient
- ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu
- ATR** : Affaires technico-réglementaires.
- ATU** : Autorisation temporaire d'utilisation.
- BPF** : Bonnes pratiques de fabrication.
- BPL** : Bonnes pratiques de laboratoire.
- BSM**: Brevet spécial du médicament
- CAT**: Committee for advanced therapies.
- CBE**: Convention sur les brevets européens
- CCP**: Certificat complémentaire de protection
- CEE** : Communauté économique européenne.
- CEPS** : Comité Economique des Produits de Santé
- CHMP**: Committee for Medicinal Products for Human Use
- CI**: Contre-indication
- CIS** : Code d'Identification de Spécialité

CJCE: Cours de justice de la communauté européenne.

CJUE: Cours de justice de l'union européenne.

CMC: Chemistry manufacturing control

CMS: Concerned member state.

COMP: Committee for orphan medicinal products.

CTD: Commun technical document

CVMP: Committee for medicinal products for veterinary use.

DM: Dispositifs médicaux

DPC : procédure décentralisée

EC: Essais cliniques

EEE: Espace économique européen

EI: Effets indésirables.

EMA: European medicines agency.

EPAR: European public assessment reports

EPC: European patent convention

FDA: Food and drug administration

HAS: Haute autorité de santé.

HMPC: Committee on herbal medicinal products.

IAM: Intéractions médicamenteuses.

ICH: International conference of harmonization.

IMPD : Investigational Medicinal Product Data.

INPI: Institut nationale de propriété industrielle.

LMR: Limite maximale de résidus.

LMV : Laboratoire de médicaments vétérinaire.

MRP : Procédure de reconnaissance mutuelle.

NTA : Notice to applicant

OEB : Office européen des brevets

OMC : Organisation mondiale du commerce

PA: Principe actif

PC: procédure centralisée

PDCO: Pediatriccommittee.

PE : Précaution d'emploi.

PIBD : Propriété industrielle bulletin documentaire.

PIP : Plan d'investigation pédiatrique

QRD : Qualityreview of documents

RAPPE : Rapports publics d'évaluation.

RCP : Résumé des caractéristiques du produit.

RMS: Reference member state

RSA: Relation structure activité

SMR: Service MédicalRendu

SPR: Summary of product characteristics.

UE: Union Européenne.

VICH: Veterinary international conference for harmonization

WIPO: World intellectual property organization.

INTRODUCTION

Un médicament à usage humain ou vétérinaire, doit bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant d'être commercialisé, en France et/ou en Europe.

La délivrance de cette AMM est effectuée par les autorités de santé compétentes, notamment l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en France, et la Commission Européenne (après avis de l'European Medicines Agency) en Europe. L'octroi de cette AMM permet de certifier que le médicament est efficace pour une indication thérapeutique, et qu'il peut être employé en toute sécurité par son utilisateur.

Cependant et avant de pouvoir obtenir cette AMM, le chemin est conséquent en terme de temps et d'investissement pour l'industriel qui souhaite développer un nouveau médicament.

En effet, la phase de recherche et développement dure en moyenne douze ans, et sur 10 000 molécules testées au départ, seulement une ou deux obtiendront une AMM.

Par ailleurs, un certain nombre de critères réglementaires sont à respecter par l'industriel à chaque phase de la Recherche et Développement (R&D), rendant l'obtention d'une AMM difficile.

Différents systèmes de protections juridiques du médicament ont été créés afin de permettre à l'investisseur d'un médicament de pouvoir exploiter son invention plus longtemps, et d'être plus justement récompensé de l'effort fourni.

Ainsi, la « protection des données » du dossier d'AMM confère au titulaire d'une AMM d'un médicament princeps, une protection d'une période allant jusqu'à onze ans depuis l'obtention de l'AMM initiale, des données cliniques et toxicologiques de son médicament.

Les fabricants génériques de ce même médicament, ne peuvent avoir accès à cette partie du dossier d'AMM pendant cette période, retardant ainsi la mise sur le marché de leur produit.

En parallèle, un système de protection juridique du médicament est conféré par le système des brevets. Depuis la création du Brevet Spécial du Médicament (BSM) en 1959, le médicament

peut bénéficier d'un système de droit de Propriété Intellectuelle conféré par les brevets, permettant à son titulaire d'exploiter son produit librement, et d'avoir un retour sur investissement par rapport aux frais de la recherche engagés.

Ce titre se surperpose à la protection des données conférée par l'AMM, et peut être déposé par l'industriel au temps t_0 du développement du médicament pour une durée de 20 ans.

A lui seul, le brevet ne permet pas suffisamment aux industriels de bénéficier d'un juste retour sur investissement par rapport à la durée et au coût de la phase de recherche et développement (notamment par rapport à d'autres secteurs économiques bénéficiant également de protection par brevet).

Ainsi, le Certificat Complémentaire de Protection ou CCP a été créé par le règlement CEE n°1768/92 du Conseil de l'Europe du Journal Officiel de la Communauté Européenne du 18 juin 1992, pour tenter de combler ce déséquilibre.

Au terme légal de la durée d'un brevet, il prolonge la protection de 5 ans au maximum.

L'objectif de cette thèse est ainsi de comprendre comment s'articulent ces trois différents moyens de protections juridiques d'un médicament au cours de son cycle de vie: la protection des données du dossier de l'AMM, et les droits de propriété intellectuelle conférés par le brevet pharmaceutique dans un premier temps, et le Certificat Complémentaire de Protection ou CCP, dans un second temps.

En effet, ces trois notions peuvent paraître simples, mais ces différents instruments juridiques sont chacun régis par un ensemble de textes juridiques distincts ne facilitant pas leur compréhension et leur application.

Ainsi, nous aborderons dans une première partie théorique le parcours que doit réaliser un médicament à usage humain et vétérinaire, en France et en Europe, afin d'espérer obtenir une AMM. Nous présenterons les autorités de santé en charge de cette délivrance, et nous aborderons la procédure « allégée » de délivrance d'AMM de médicaments génériques.

Dans une seconde partie, nous présenterons la manière dont il est possible de protéger l'innovation pharmaceutique par le système brevet.

Enfin nous verrons dans une troisième partie, les caractéristiques générales du Certificat Complémentaire de Protection, véritable instrument juridique permettant de rentabiliser l'innovation pharmaceutique. Nous illustrerons nos propos par la présentation d'un cas pratique relatif à une spécialité pharmaceutique ophtalmique.

PARTIE 1 : PROCEDURE D'OBTENTION D'UNE AMM D'UN MEDICAMENT A USAGE HUMAIN ET VETERINAIRE EN FRANCE ET EN EUROPE.

I. Les autorités de santé compétentes en France et en Europe en matière de médicaments à usage humains et vétérinaires.

A. Historique de la réglementation des médicaments et des autorités compétentes.

1) En France, l'ANSM et l'ANMV :

Après « l'affaire du sang contaminé » dans les années 80-90, la France devait créer une agence spécifique capable d'évaluer la sécurité et l'efficacité des médicaments.

En effet, des milliers de personnes dans de nombreux pays sont décédés à la suite d'infections (VIH, hépatite C) par transfusions sanguines.

L'Agence française du Médicament fut créée en 1993, par la loi n°93-5 sous Bernard Kouchner, alors ministre de la santé. Elle traitait différentes missions d'évaluations de la sécurité et de l'efficacité des médicaments, à l'exception de la fixation des prix et du taux de remboursement. (1)

Afin de renforcer la veille sanitaire et le contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a été créée.

Cet établissement public de l'Etat placé sous la tutelle du ministère de la santé, a été fondé en 1998 par la loi n°98-535. (2)

Cette nouvelle agence a permis de maîtriser les bénéfices et les risques liés à l'utilisation des produits de santé en identifiant les besoins thérapeutiques, et en garantissant la continuité de l'accès aux soins.

L'AFSSAPS a hérité des compétences de l'Agence du Médicament concernant notamment la sécurité des transfusions sanguines et du médicament.

De nouvelles missions lui ont également été confiées relatives aux produits de santé (sanitaires et cosmétiques), et tenant à assurer la sécurité, l'efficacité, la qualité et le bon usage de ces produits.

Ces différentes missions s'appliquent aux produits destinés à l'homme (sanitaire ou cosmétique), les produits biologiques d'origine humaine, et les produits de tatouage.

En outre en 2008, l'AFSSAPS devient la seule instance responsable des autorisations de recherches en France. Elle a également en charge l'évaluation des médicaments sans ordonnances en officine, ou « médicaments de prescription médicales facultatives ». Le directeur de L'AFSSAPS possède un pouvoir de police sanitaire.

Cependant et après l'affaire dite « Affaire Mediator », l'AFSSAPS a été remplacée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (l'ANSM) le premier mai 2012. Cette nouvelle agence a été créée par le Décret d'application n°2012-597 du 27 avril 2012. (3)

C'est la nouvelle autorité compétente en termes de médicaments à usage humain en France. Elle siège à Saint Denis et compte environ 1000 salariés.

Elle a pour objectif de refonder le système de sécurité sanitaire en France, et d'harmoniser l'accès aux soins ainsi que la sécurité des patients.

Ce Décret s'articule sur deux axes principaux :

- La prévention des conflits d'intérêts : chaque membre ou organisme sous la tutelle du ministère de la santé (agence, sécurité sociale) est obligé de remplir une déclaration d'intérêt qui est rendue publique, et qui est actualisée chaque année.
- L'amélioration du système de pharmacovigilance : L'ANSM est toujours en charge d'assurer un système de pharmacovigilance de qualité, mais avec certaines attributions élargies. Elle peut par exemple demander des études cliniques supplémentaires au moment de l'octroi de l'Autorisation de Mise sur le marché d'un Médicament (AMM), ou en post-

AMM. L'ANSM peut également suspendre, modifier et retirer une AMM si les conditions de son octroi ou si les études supplémentaires demandées ne sont pas respectées.

Pour faire face à ces enjeux de sécurité sanitaire, l'ANSM s'est donc réorganisée en profondeur.

En parallèle de ce nouvel agencement, d'autres instances nationales sont apparues afin d'harmoniser le contrôle et la qualité du système de santé en France, et plus particulièrement dans le contrôle de la mise sur le marché des médicaments à usage vétérinaire.

La loi n°98-535 du premier juillet 1998¹ relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, a été rédigée à cette époque. Dans une première partie, un état des lieux de la sécurité sanitaire en France est décrit, puis une description des compétences et des rôles des différentes agences de sécurité sanitaire est effectuée.

En juillet 2010, L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (l'ANSES) a été créée. C'est la plus importante agence nationale au niveau européen.

C'est un établissement public sous tutelle des ministères chargés de la santé, de l'agriculture, de l'environnement, du travail et de la consommation. Elle correspond à la fusion de l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) et de l'AFSSET (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail).

Elle a pour missions de maîtriser les travaux de veilles, d'alertes, d'expertises et de recherche pour la protection et l'amélioration de la santé publique, ainsi que le bien-être des animaux et des végétaux.

L'ANMV ou Agence Nationale du Médicament Vétérinaire est intégrée au sein de l'ANSES depuis 2010. Cette agence spécialiste du médicament vétérinaire existe depuis 1994, et a été créée par la loi n°94-114. (4)

¹ JORF n°151 du 2 juillet 1998 page 10056

En effet, suite à l'adoption en mai 1975² de la législation française de la pharmacie vétérinaire, les pouvoirs publics avaient décidé à l'époque de mettre en place un Laboratoire de Médicaments Vétérinaire à Fougère (LMV). (5)

Ce laboratoire est chargé de l'évaluation de l'autorisation des médicaments vétérinaires, et de la surveillance de l'efficacité, de la qualité et de l'innocuité de ces traitements, en vue d'une autorisation de mise sur le marché.

L'augmentation rapide et régulière de la quantité de travail et de la spécificité de l'évaluation des dossiers de mise sur le marché des médicaments vétérinaires (en particulier l'enregistrement de ces produits à l'échelle européenne), a rendu nécessaire la création de l'ANMV. Cette agence siège à Fougère, à côté du LMV.

C'est l'autorité nationale compétente pour la délivrance des AMM vétérinaires.

En parallèle de l'ANMV, des associations de professionnels se sont formées pour soutenir la réglementation des AMM vétérinaires comme le Laboratoire de Médicaments Vétérinaire et le VICH (Veterinary International Conference for Harmonization) homologue de l'International Conference of Harmonisation (ICH).

Ainsi, nous pouvons constater que la restructuration organisationnelle de ces différentes agences du médicament (et autres produits de santé), évolue en fonction des crises sanitaires.

Cependant, force est de constater que malgré ces différents changements, les « scandales sanitaires » persistent (février 2016 avec l'affaire Depakine). (6)

2) En Europe : l'EMA

La Directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965³ concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires, et administratives relatives aux spécialités

² Loi n°75-409 du 29 mai 1975 modifiant le titre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie vétérinaires (codifié dans le Code de la Santé Publique)

³ Journal Officiel 22, 9.2.1965, p. 369-373

pharmaceutiques, est le premier texte qui définit le médicament, et qui crée pour la première fois la notion d'autorisation de mise sur le marché des produits de santé. (7)

Cette directive marque le début de l'harmonisation communautaire dans le domaine du médicament.

Elle est apparue peu de temps après « l'affaire du Thalidomide » dans les années 60, un médicament qui était utilisé comme hypnotique alors qu'il avait des propriétés tératogènes et neurotoxiques.

Ceci a entraîné des malformations dramatiques chez environ 5000 à 10 000 nouveaux nés. Ainsi comme souvent, une crise sanitaire a provoqué l'adoption de nouveaux textes.

Il était donc indispensable que des accidents tels que celui-ci ne puissent se reproduire. Par conséquent, des mesures de renforcement de pharmacovigilance, et d'études toxicologiques ont été instaurées avant toute autorisation de mise sur le marché.

En 1975, la **Directive 75/319/CEE** a été adoptée, et a pour but de continuer d'améliorer le rapprochement des dispositions législatives, réglementaire et administratives des produits de santé, dans le respect de la libre circulation des spécialités pharmaceutiques entre les différents Etats membres de l'Union Européenne.

A noter que l'Annexe 1 disponible représente les Directives et Règlements cités au cours de cette thèse.

Selon cette dernière Directive, le Comité des Spécialités Pharmaceutique (Comite for Proprietary Medicinal Products / CHMP) est formé de représentants des Etats membres et de la Commission. Ces derniers sont chargés d'émettre un avis sur la conformité d'une spécialité pharmaceutique conformément à la **directive 65/65/CEE**.

L'objectif de cette directive était d'éviter que ces contrôles de conformité des médicaments d'un Etat membre ne soient réalisés une nouvelle fois par un autre Etat membre.

En 1981, deux directives (**81/851/EEC (8)** et **81/852/EEC (9)**) spécifiques des médicaments vétérinaires, visent à instaurer un renforcement de la sécurité sanitaire, en oeuvrant pour le rapprochement des législations des différents Etats membres.

En conséquence, ces directives ont pour objectifs de renforcer et d'améliorer les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments vétérinaires, afin d'harmoniser entre les différents Etats membres, les autorisations de mise sur le marché des produit de santé vétérinaires.

Le 22 juillet 1993 l'agence européenne pour l'évaluation des médicaments fut créée par le règlement du Conseil [CEE 2309/93](#). Ce règlement établi des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance, des médicaments à usage humain et vétérinaire. (10)

Ce règlement crée la procédure communautaire centralisée d'autorisation de mise sur le marché, et est notamment applicable pour les médicaments issus des biotechnologies.

Dans le même sens, la Directive [87/22/CCE](#) énonce une obligation de concertation préalable à la mise sur le marché de médicaments issus de hautes technologies, plus particulièrement ceux issus de biotechnologie, afin de parvenir à des décisions uniformes au sein de l'Union Européenne.

En effet, ce n'est qu'après une évaluation scientifique de qualité réalisée par cette nouvelle agence européenne, qu'une autorisation de mise sur le marché des médicaments issus des biotechnologies pourra être octroyée, au moyen d'une procédure assurant une coopération étroite entre la Commission et les Etats membres.

En cas de désaccord entre les Etats membres concernant l'efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments soumis à la procédure communautaire décentralisée, le problème doit être résolu sur une logique scientifique par l'agence européenne.

Pour les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire la délivrance d'une AMM reste une décision politique.

L'European Medicines Agency est une agence scientifique de l'Union Européenne qui siège à Londres, et est devenue officielle en 1995.

L'EMA est responsable de la procédure d'autorisation de mise sur le marché des médicaments humains et vétérinaires, d'après les [Directives 2001/83/CE \(11\)](#) du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, ainsi que la Directive [2001/82/CE \(12\)](#) instituant un code communautaire

relatif aux médicaments à usage vétérinaire, et le comité des médicaments à usage vétérinaires.

En effet, l'EMA élabore des procédures de refus ou d'autorisation de mise sur le marché des produits de santé.

D'après le règlement CE n°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil, l'Union Européenne doit élargir ses compétences en termes de surveillance, de pharmacovigilance et d'autorisation de mise sur le marché des produits de santé à usage humains et vétérinaires. (13).

Ainsi, ces différents textes ont pour objectif d'harmoniser au sein de l'Union Européenne la libre circulation des médicaments humain et vétérinaire, et d'assurer en permanence leur sécurité et leur efficacité.

Une organisation commune d'évaluation européenne devenait indispensable, afin de faciliter les échanges d'informations entre les professionnels de santé des différents Etats membres de l'Union Européenne.

B. Rôle et organisation

1) L'ANSM et l'ANMV

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé garantit la sécurité d'emploi, l'efficacité, la qualité, et le bon usage des produits de santé, à travers leur évaluation, leur contrôle et leur inspection.

Elle évalue les produits de santé par des contrôles et des inspections sur les sites responsables de la production, de la fabrication, et de la distribution des médicaments. Les inspections ont lieu en France, mais peuvent également avoir lieu en dehors de l'Europe (par exemple en Chine ou en Inde où sont souvent rencontrés des problèmes de bioéquivalence.)

Ses missions principales sont :

- L'évaluation des bénéfices et des risques de tous les produits de santé à finalité sanitaire et cosmétique. Elle est également responsable de la pharmacovigilance.
- L'inspection et la surveillance des sites de fabrication, de distribution, et d'essais cliniques. Elle établit le suivi administratif des établissements, et contrôle sur place si les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont appliquées.
- Le contrôle qualité : il existe 3 sites en France. Lyon Gerland pour le contrôle des produits immunologiques, la libération des vaccins et les médicaments dérivés du sang ; Vendargues pour le contrôle technique en laboratoire, la mise au point de technique de contrôle qui est fondamentale dans la détection des produits contre faits; et enfin Saint Denis qui est le site administratif.
- Un rôle d'échange d'informations et d'actions menées auprès de professionnels de santé et du public (notamment les patients, les usagers, et les associations de patients), afin de promouvoir le bon usage du médicament et des produits de santé.
Une fois par an, l'ANSM met en place la journée d'association du patient afin de les former et de les informer.

En effet, on retrouve ces associations dans des commissions, notamment au niveau de la délivrance d'AMM. L'ANSM a été une des premières instances à permettre aux patients de faire remonter les effets indésirables auprès des grandes instances.

L'ANSM s'occupe de tous les produits de santé destinés à l'homme : Les médicaments, toutes matières premières à usage pharmaceutique, les dispositifs médicaux (DM), les dispositifs de diagnostic in vitro, les produits biologiques et issus des biotechnologies (produits sanguins, cellules, tissus, produits d'origines humaines et animales, produits de thérapie génique et cellulaire, produits thérapeutiques annexes...), et enfin les produits cosmétiques.

L'ANSM est organisée sous forme matricielle. Avant, elle était composée de différentes commissions dont chacune avaient ses propres compétences : l'autorisation de mise sur le marché, la matériovigilance, la pharmacovigilance, la cosmétologie.

Les décisions étaient prises par une seule de ces commissions par l'intermédiaire d'un président de commission.

Cependant, ces commissions étaient très cloisonnées, ce qui entraînait une mauvaise diffusion de l'information.

Afin que ces décisions soient prises par plusieurs acteurs de l'ANSM, ce sont maintenant différentes directions qui interviennent et interagissent entre elles en fonction de la thématique imposée. Mais les différents rapports publics de l'Inspection Générale des Affaires Socialesa montré qu'il restait des progrès à faire (notamment suite à l'affaire relative à la Dépakine).

L'ANSM comporte un directeur général, un directeur adjoint, et les directions des opérations. Les deux grandes familles des directions des opérations de l'ANSM sont :

- La direction des produits : organisée par rapport au champ thérapeutique étudié (direction des DM, direction d'oncologie...).
- La direction des métiers : comprend les affaires juridiques et réglementaires, l'évaluation des AMM, la surveillance, l'inspection et les contrôles.

Auprès du directeur général, se trouvent les directions financières et les services en charge de la communication.

Des directions de « déontologie » et « d'expertise » ont également été ajoutées. Elles ont pour objectifs d'éviter que des experts de l'ANSM travaillent sur des dossiers de l'ANSM, et sur des dossiers en lien avec leur fonction auprès de l'industrie pharmaceutique.

Les directions sont-elles mêmes sous divisées en pôles: le pôle qualité pharmaceutique, le pôle non clinique, et le pôle clinique par exemple.

Par ailleurs, un comité de coordination notamment en terme de pharmacovigilance a été mis en place, pour améliorer la diffusion et le contrôle des informations au sein de l'agence.

L'ANSM comporte 4 commissions indépendantes composées de médecins, de pharmaciens, d'associations de patients, et de différents experts scientifiques:

- La commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé (14 membres).
- La commission du suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé (14 membres).
- La commission des stupéfiants et des psychotropes (14 membres).
- La commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories des produits de santé (16 membres).

L'ANSM intervient au niveau des procédures nationales d'AMM pour :

- Les nouvelles demandes d'AMM : notamment les extensions de gamme d'un produit déjà sur le marché français (nouveau dosage, nouvelle forme pharmaceutique...), ou les nouvelles combinaisons (associations fixes de produits actifs), ou encore les génériques.
- Les demandes de modifications (variations) : modifications purement pharmaceutiques (procédés de fabrications, nouveaux fabricants, nouveaux excipients), modifications thérapeutiques (Indications, Contre Indication, Interaction Médicamenteuse, Précaution d'Emploi).

L'ANSM publie des bulletins de vigilance, d'hémovigilance et de pharmacovigilance.

Elle est considérée comme une « police sanitaire ». Le directeur général détient un pouvoir de police sanitaire de retirer un produit du marché, en conséquence :

- Si c'est une procédure nationale, le directeur général est responsable de l'examen du dossier.
- Si c'est un médicament avec une AMM européenne décentralisée ou à reconnaissance mutuelle, et que le directeur général considère que la population française est exposée à un danger, il doit informer la Commission Européenne de sa décision. Une commission d'arbitrage se réunit donc afin de rendre la décision la plus équilibrée possible.

L'ANSM vise la mise en place de la démocratie sanitaire et la transparence grâce à une base de données publiques (notamment depuis l'affaire du médiateur), à la participation des patients, et aux déclarations d'intérêts.

Son directeur général actuel depuis 2014 Dominique Martin, veut ajuster une politique de continuité de mouvement de l'Agence.

Il souhaite également renforcer la modernisation de l'agence, et son implication à l'échelle internationale.



Figure 1 : Logo de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament

L'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire est sous la direction générale de monsieur Jean-Pierre Orand. Elle a pour missions principales :

- L'évaluation : de dossiers nationaux et européens d'AMM de médicaments vétérinaires, de dossiers européens sur les limites maximales des résidus (LMR) acceptable dans les denrées alimentaires.
- L'autorisation pour la France : de la mise sur le marché des médicaments vétérinaires, et des essais cliniques. L'ouverture d'établissements pharmaceutiques d'exploitation, de fabrication, de distribution en gros, d'exportation et d'importation de médicaments vétérinaires (ATU autorisés en Europe ou dans des pays tiers).

- La surveillance : du risque d'effets indésirables des médicaments, de la qualité des médicaments, du fonctionnement des établissements pharmaceutiques vétérinaires, de la publicité pour les médicaments vétérinaires, de l'importation et de l'exportation de médicaments vétérinaires.
- La pharmacovigilance vétérinaire : la surveillance du risque de survenue d'EI provoqués par des médicaments vétérinaires. L'ANMV recueille les informations concernant l'efficacité des médicaments, les conséquences des traitements médicamenteux en termes de résidus dans les denrées alimentaires, ainsi que leur impact sur l'environnement.

L'ANMV prend également en compte les utilisations non conformes à la notice des étiquetages des médicaments vétérinaires.

Elle n'a pas de logo propre comme elle est intégrée à L'AFSSET.



Figure 2 : logo de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail.

2) L'EMA

Le rôle de l'European Medicines Agency est de protéger et de promouvoir la santé publique humaine et animale, à travers le contrôle et l'évaluation permanente des médicaments.



Figure 3 : Logo de l'Agence Européenne des Médicaments.

L'EMA émet des avis en s'appuyant sur des critères scientifiques. Elle ne délivre pas d'autorisations de mise sur le marché, elle émet un avis consultatif, et c'est la Commission Européenne qui prend les décisions politiques.

Elle a pour missions principales :

- L'évaluation scientifique des médicaments à usage humain et vétérinaire, dans le cadre de la procédure centralisée.
- L'arbitrage dans le cadre des autres procédures ; lorsqu'il y a des litiges ou des difficultés sur les procédures de reconnaissance mutuelle ou décentralisées, l'EMA peut être à l'origine de la procédure d'arbitrage pour mettre les Etats concernés d'accord. Elle peut notamment retirer du marché des produits au niveau national. Son pouvoir peut donc être supérieur dans des cas particuliers et en cas de désaccord, à celui des agences nationales.

- Des missions de pharmacovigilance : elle doit assurer la coordination et le suivi en continu du rapport bénéfice/risque
- Assurer des accords bilatéraux avec la Food Drug Administration (FDA), ou d'autres agences notamment en Chine, via notamment les Internationale Conference on Harmonisation (ICH).

A noter que les ICH permettent d'établir des procédures en vue de l'enregistrement efficace et sécurisé des médicaments, mais surtout une harmonisation des AMM au niveau mondial en réunissant la triade : Union Européenne, Japon, Etats-Unis, et bientôt le Canada.

- La publication de ses EPAR (European Public Assesment Report) : elle doit justifier ses décisions de retrait d'AMM, en publiant ces rapports d'évaluation.
- La publication des Summary of Product Characteristics (SPR) ou Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
- Dans le cadre des médicaments vétérinaires, l'EMA doit déterminer les doses résiduelles limites admissibles dans les aliments d'origine alimentaire.

L'EMA est dirigée par un directeur exécutif. Elle est composée de 7 comités scientifiques comprenant différents représentant dont:

- Le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) : Le comité des médicaments à usage humain est chargé de répondre aux questions en rapport avec le médicament à usage humain.
- Le CVMP (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use) : Le comité des médicaments à usage vétérinaire est chargé de répondre aux questions en rapport avec les médicaments à usage vétérinaire.
- Le COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) : Le comité des médicaments orphelins est chargé d'évaluer les demandes dossier concernant les médicaments « orphelins ».

- L'HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) : Le comité des médicaments à base de plantes est chargé de répondre aux questions concernant cette classe de médicaments.
- Le PDCO (Pediatric Committee) : Le comité pédiatrique évalue un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP), obligatoire pour obtenir une AMM d'un nouveau médicament pédiatrique.
- Le CAT (Committee for Advanced Therapies): Le comité des thérapies avancées est chargé d'évaluer la sécurité des thérapies innovantes (géniques et cellulaires).
- Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) : Le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance est chargé d'étudier la sécurité des médicaments à usage humain.

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA s'est réuni en février 2015 à Londres. Il a rendu 3 avis favorables pour de nouvelles AMM, et 6 avis pour des extensions d'AMM.

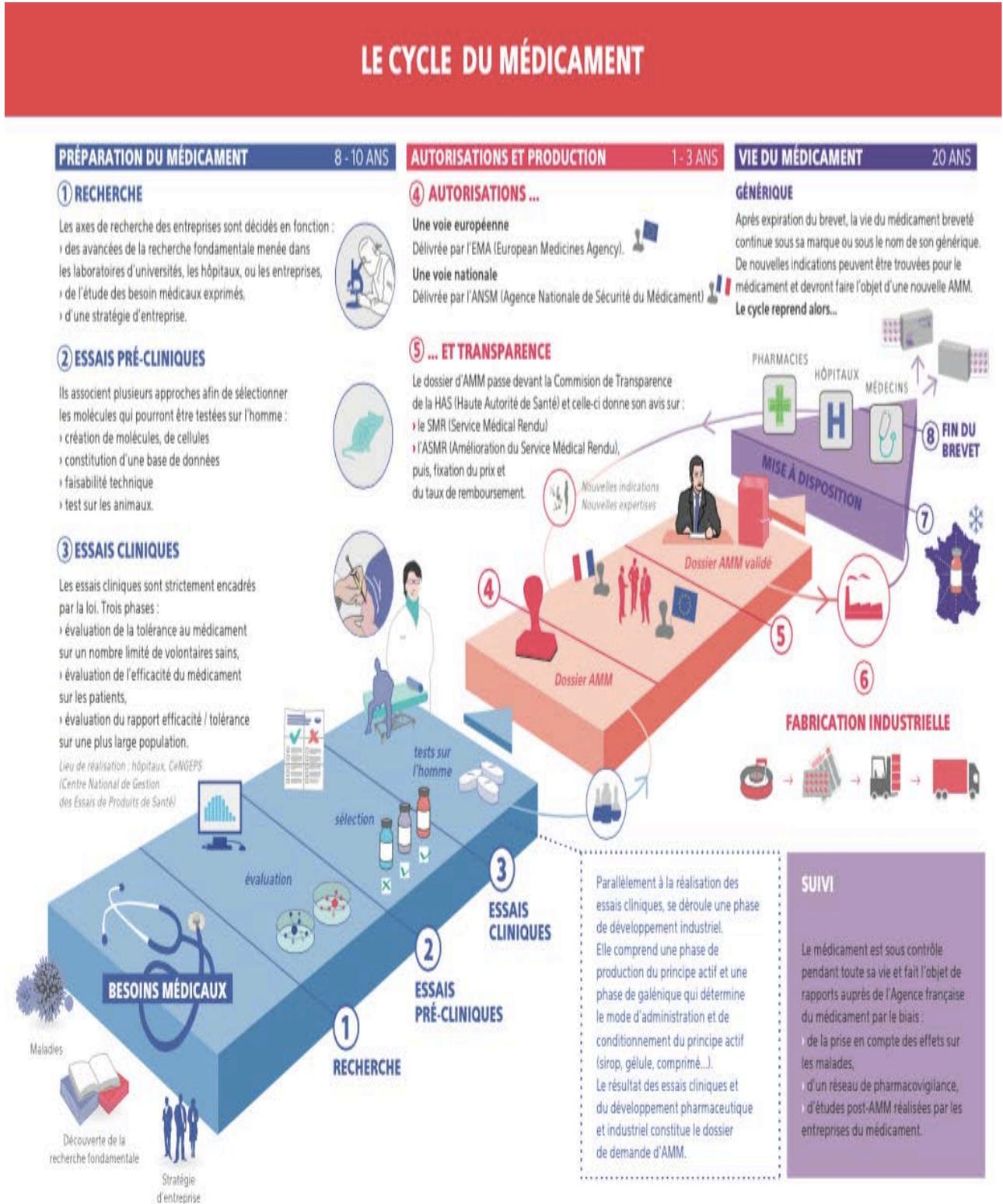
II. Enregistrement d'un nouveau médicament à usage humain et vétérinaire pour une nouvelle autorisation de mise sur le marché :

A. Les différentes phases de recherche et développement (R&D) d'un médicament.

Afin de pouvoir intégrer le cycle de vie du médicament, nous pouvons nous reporter à la figure 4⁴ qui décrit les différentes étapes du développement d'un médicament.

⁴<http://www.leem.org>

Figure 4 : Schéma représentant les différentes phases de développement d'un médicament, de la recherche à la mise sur le marché



L'étape de la recherche et développement ou R&D, est la plus longue (en moyenne entre 10 et 12 ans), et la plus coûteuse de toutes les étapes de la vie du médicament.

Cette phase se divise en trois parties: la recherche au sens strict, la phase préclinique ou d'expérimentation, et la phase clinique.

Il est important de préciser que les affaires réglementaires au sein des industries de santé, sont présentes à chaque étape du cycle de vie du médicament.

En effet, elles ont un rôle clé et ont pour activités principales, d'après le site des Entreprises du Médicament le LEEM (15):

- La proposition et la mise en oeuvre d'une stratégie technico-réglementaire et d'accès au marché
- L'analyse et l'évaluation des risques liés à la vie du produit
- Les relations professionnelles et la négociation avec les autorités de santé pour l'enregistrement des médicaments
- La coordination et la planification du plan d'enregistrement (dossiers pharmaceutique, pharmacologique, toxicologique, clinique...)
- La supervision de la constitution et du suivi des dossiers d'AMM
- Le développement d'un réseau d'experts externes en matière d'AMM
- La validation des axes de communication dans le respect de l'AMM, et de la législation sur la publicité pharmaceutique
- La présentation de l'avancement du plan d'enregistrement du médicament à la direction générale de l'entreprise, et aux partenaires
- La communication avec les autorités de santé de la position de l'entreprise vis-à-vis de la réglementation
- La représentation de l'entreprise auprès des autorités de santé
- Le conseil et l'assistance sur les aspects réglementaires auprès des services concernés (développement, production, qualité, marketing, ventes...)
- L'organisation de la transmission des informations réglementaires dans les services concernés (production, qualité, marketing...)

1) La première phase de R&D : la recherche

Lors de cette phase, environ 10 000 molécules sont criblées. L'avancement de cette étape dépend de la recherche fondamentale et des besoins médicaux. L'enjeu est de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques sous tendues par des indications particulières.

Ces cibles peuvent être des enzymes, des protéines, ou diverses autres molécules. Une fois la cible identifiée, il est nécessaire de la valider et de prouver son activité. Les scientifiques appellent cette phase le « screening moléculaire ».

Cette première étape de la R&D dure en moyenne trois ans.

2) La deuxième phase de R&D : les essais précliniques

Après avoir identifié la molécule comme possédant une activité pharmacologique, il est nécessaire de s'assurer de son efficacité et de sa sécurité.

Ceci doit être vérifié par des études toxicologiques, recherchant directement sur des tissus spécifiques, le plus souvent ceux de rongeurs, l'apparition d'effets indésirables (sur le système nerveux central, le système respiratoire, et le système cardiovasculaire).

A ce stade, environ 250 molécules sont sélectionnées sur les 10 000 testées au départ. Ces « molécules candidates » pourront faire l'objet de futurs médicaments.

La pharmacologie de sécurité ou « safety pharmacologie » doit être faite avant l'exposition humaine. Lors de cette étude, les toxicologues utilisent des doses légèrement supérieures à la pharmacologie de base, afin d'observer des effets indésirables et toxiques.

Lors de ces études précliniques, il est indispensable de respecter la règle des 3 R qui consiste à :

- Réduire : le nombre d'animaux de laboratoire utilisés.
- Remplacer : dans la mesure du possible, l'utilisation d'animaux de laboratoire par une méthode in vitro.

- Raffiner : la méthodologie utilisée afin de minimiser les souffrances de l'animal (critères d'interruption ou « end-point »).

Le but de cette deuxième phase de R&D est de définir la toxicité intrinsèque de la substance testée. Il existe différents types d'études de toxicologie générale :

- Les études de toxicité à dose unique (ou toxicologie aiguë) : ce sont des toxicités induites par l'administration d'une dose unique permettant de tuer 50% des animaux. Cette étude permet de déterminer la dose létale 50 (DL 50).
- Les études de toxicité à doses répétées peuvent être de deux types : chronique ou sub chronique.

Les études chroniques sont testées sur l'animal après plusieurs expositions répétées au long terme (9 mois en général). Les études subchroniques ont une durée de quelques semaines (28 jours) et peuvent aller jusqu'à 3 mois.

Ces études permettent de déterminer la toxicité du produit lorsqu'il est administré quotidiennement pendant un temps déterminé pour une voie d'administration donnée.

Trois niveaux de dose sont testées sur les animaux en général :

- une forte dose, induisant une forte souffrance mais pas de mortalité,
- une faible dose ou dose sans effet
- une dose intermédiaire, représentant la moyenne géométrique entre la forte dose et la faible dose.

Ces études de toxicités à doses répétées sont réalisées sur des mammifères, souvent un rongeur (le rat) et un non rongeur (le chien). Deux groupes sont testés, un groupe témoin et le groupe recevant les trois différentes doses.

La taille et la composition des deux groupes doivent être identiques.

A noter qu'à la fin de chacune de ces études, les animaux sont sacrifiés, et leurs organes sont prélevés afin de réaliser une histopathologie des tissus.

En parallèle de ces études de pharmacologie de sécurité, d'autres études sont réalisées.

Des études de toxicologie de la reproduction (fertilité, embryotoxicité, tératogénécité), de cancérogenèse, de génotoxicité (mutation ponctuelle, dommage chromosomique, recombinaison ou modification du nombre de chromosome). Ces derniers test sont réalisés in vitro.

Les études de cancérogenèses ne sont pas obligatoires pour tous les médicaments. Elles sont requises pour certains types de traitements:

- les substances administrées chez l'homme de manière continue, ou fractionnée pendant au moins 6 mois.
- les structures chimiques suggérant un potentiel cancérigène
- les substances ayant tendance à s'accumuler, ou ayant des similitudes avec un cancérigène connu.

Des études de pharmacocinétiques sont également recommandées lors des essais précliniques, afin de connaître le devenir du médicament testé après son administration dans l'organisme.

Ainsi, deux paramètres primordiaux doivent être déterminés à l'issue de cette phase :

- L'ADME : l'Absorption du médicament (vitesse et lieu), la Distribution de la molécule dans l'organisme (le médicament passe-t-il la barrière hémato encéphalique ?), Métabolisme (présence de métabolismes, et sont ils actifs passifs ou toxiques), et l'Elimination.
- La demi-vie : elle détermine le temps au bout duquel la moitié du médicament absorbé est éliminé. C'est elle qui va déterminer la posologie à utiliser chez l'homme.

A noter que ces essais précliniques sont rigoureusement « encadrés » par un ensemble de recommandations, et de bonnes pratiques que l'industriel doit respecter notamment:

- les « Guidelines » ou lignes directrices. Ce sont des textes de nature techniques pouvant émaner du CHMP/CVMP ou de la Commission Européenne, qui exposent les méthodes à mettre en oeuvre pour répondre aux obligations de la réglementation Européenne.

Il existe des « Non-clinical guidelines » qui sont des « Scientific Guidelines » ou Guidelines Scientifiques. Ce sont des recommandations scientifiques que l'industriel doit suivre lors des études de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie.

S'il décide de s'en écarter, il doit se justifier auprès de l'autorité qui aura en charge l'examen de son dossier d'AMM. Ces guidelines sont disponibles sur le site de l'EMA. (15)

- Les Bonnes Pratiques de Laboratoires ou BPL (16) : elles sont définies comme un système de garantie de qualité, portant sur le mode d'organisation des activités précliniques ayant trait à l'environnement et aux conditions dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, réalisées, archivées et diffusées.
- Le respect de l'éthique animale: consiste au respect de la règle des 3 R et à l'évaluation des pratiques expérimentales par un Comité d'Ethique de l'expérimentation animale.

A noter qu'il existe des normes européennes, notamment la Directive [2010/63/UE](#) du 22 septembre 2010, relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, pour respecter et encadrer le bien être des animaux. (17)

En pratique, le bon déroulement de cette phase préclinique est primordiale car elle sert de support pour les études cliniques.

Il est donc nécessaire d'assurer la traçabilité de l'ensemble du protocole expérimental choisi lors de cette phase du développement, notamment les espèces utilisées, et la description des doses administrées, afin de pouvoir transposer les observations faites sur l'animal ou in vitro à celles qui seront obtenues chez l'homme.

Par ailleurs, il est nécessaire de valider un certain nombre de critères pour que la demande d'essais cliniques soit acceptée.

Ainsi, un dossier nommé IMPD ou Investigation at Medicinal Product Data est rédigé, et consiste en une demande d'autorisation d'essais cliniques. (18)

Dans ce dossier, se trouve la description complète de l'essai clinique dont la mise en place est souhaité.

Par ailleurs, ce dossier définit la documentation qui doit être soumise au comité d'éthique, et à l'autorité compétente pour approbation (ANSM ou EMA).

Cet IMPD est demandé à chaque fois que l'exécution d'une étude clinique dans l'un des États membres de l'UE est envisagée.

L'IMPD comprend des résumés des informations relatives à la qualité, la fabrication et le contrôle du principe actif, mais aussi des données relatives aux études précliniques, et de son utilisation clinique.

Des analyses critiques des données non-cliniques et cliniques en relation avec les risques et les avantages potentiels de l'étude proposée font également partie du dossier IMPD.

Dans certaines situations où le produit expérimenté a déjà été autorisé en tant que médicament dans l'un des États membres de l'UE, ou lorsque des études cliniques ont déjà été approuvés par un État membre, un IMPD simplifié est suffisant.

C'est à l'issue de ces études précliniques que l'IMPD est rédigé et déposé auprès des autorités de santé (ANSM ou EMA en fonction du pays souhaité de commercialisation), pour obtenir l'autorisation de passage aux EC.

Ce dossier est rédigé par les chargés d'affaires réglementaires, qui font l'interface entre la recherche et les autorités de santé.

Ces études précliniques dure en moyenne 4 ans.

3) La troisième phase de la R&D: les Essais Cliniques (EC).

La troisième et dernière étape de la R&D concerne les Essais Cliniques.

Ils sont définis comme une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme, en vue du développement de connaissances biologiques ou médicales.

A ce stade il reste environ 10 molécules candidates pour une éventuelle mise sur le marché. Ces études cliniques durent en moyenne 5 ans.

A noter que le déroulement des EC se fait selon les Bonnes Pratiques d'Essais Cliniques, de la même manière que les essais précliniques.

Les essais cliniques permettent, pour un nouveau médicament, de démontrer son efficacité et sa sécurité, ou une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu.

Ces EC sont obligatoires dans la procédure d'obtention d'AMM.

Ils se divisent en trois phases distinctes :

- La phase 1 : concerne les premières administrations à l'homme pour déterminer les doses de tolérance satisfaisantes. Ce sont des volontaires sains (en général) ou des malades (en oncologie) qui sont utilisés.
- La phase 2 : concerne l'efficacité pharmacologique, et permet de déterminer si à la dose choisie, le produit est efficace sur le plan pharmacologique.
- La phase 3 : concerne l'étude de l'efficacité thérapeutique, et a pour objectif d'évaluer l'efficacité du nouveau traitement sur des malades, dans des indications ciblées par le produit.

Deux dossiers doivent être rédigés et déposés pour le déroulement d'un essai clinique :

- Un dossier technique examiné par une autorité de santé en charge de délivrer une AMM : dans lequel un plan de développement des essais cliniques doit être renseigné, le type d'EC mise en place, ce qui est envisagé, et justifier le nombre de personnes utilisées dans chaque phase (le choix du sexe, prudence en fonction de différentes ethnies)⁵.

Il faut également justifier les examens que vont subir les patients, ainsi que les paramètres qui seront utilisés (par exemple l'ECG pour l'activité cardiaque des patients).

⁵http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000489.jsp&mid=WC0b01ac058060676f

- Un dossier éthique examiné par un Comité de Protection des Personnes vérifie que les participants de l'étude sont informés des risques encourus, et ont donné leur consentement éclairé d'inclusion dans l'essai.

Le respect de l'éthique dans le bon déroulement des essais cliniques est primordiale.

Malgré tout en janvier 2016, un accident mortel a été observé sur un volontaire sein à Rennes, lors d'un essai thérapeutique.

Il est donc important de garder à l'esprit qu'une coordination, mais aussi une indépendance entre les différents acteurs impliqués dans le déroulement d'un essai clinique, sont cruciaux pour maîtriser les risques liés à certaines molécules testées, afin d'éviter tout accident dramatique.

Ainsi, nous avons pu voir que la phase de R&D dure en moyenne 12 ans, et c'est une phase du cycle de vie du médicament rigoureusement encadrée.

A présent, nous allons voir les conditions nécessaires pour déposer un dossier d'AMM auprès d'une autorité de santé.

B. Préparation du dossier d'AMM :

Il est nécessaire de remplir deux conditions avant de pouvoir constituer un dossier d'AMM : une condition de fond, et une condition de forme. (19)

1) Conditions de fond : norme et protocole

Le premier critère à remplir et qui sera vérifié lors du dépôt du dossier d'AMM, est l'autorisation de fabrication. (20)

En effet, les opérateurs responsables de la production du médicament doivent être identifiés dans le dossier d'AMM, et sont soumis à une autorisation de fabrication. L'obtention de cette

autorisation est conditionnée au préalable par la soumission électronique d'un dossier technique et administratif sur le site de l'ANSM.

Cette demande doit être soumise à l'ANSM soixante jours avant le début des activités. (21)

Cette autorisation ne sera délivrée qu'après inspection sur le lieu de fabrication, et par la désignation d'un pharmacien responsable pour contrôler les opérations (le service Chemistry Manufacturing and Control ou CMC).

Elle permet de prouver à l'autorité de santé compétente que l'industriel est capable de passer du lot clinique au lot pilote minimum, voir au lot industriel. Cette étape permet ainsi de garantir que l'entreprise est capable de produire son médicament à l'échelle industrielle.

D'autres informations doivent être renseignées par l'industriel lors de la soumission de la demande d'AMM.

Ainsi, tous les résultats expérimentaux des essais chimiques, pharmaceutiques, biologiques, précliniques et cliniques qui ont été réalisés lors de la phase de R&D, doivent être notés dans le dossier de la demande d'AMM.

Ces différents essais doivent être réalisés conformément à un ensemble de normes et de protocoles applicables, et sont aujourd'hui annexés au Code Communautaire relatif aux médicaments à usage humain⁶.

En effet, à la fin de chaque essai, un rapport final doit être rédigé et signé par l'expérimentateur (pour les études précliniques) et l'investigateur ou le promoteur (pour les essais cliniques). Cette signature garantit l'authenticité des rapports transmis par les demandeurs d'AMM. Ce résumé détaillé de chacun des rapports d'expertise fait partie intégrante du dossier de demande d'AMM.

⁶Directive 2001/83/CE Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 – 0128. Annexe I : Normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matière d'essais de médicaments.

2) Conditions de forme : format et contenu des dossiers

Depuis le premier octobre 2014, l'Agence européenne du médicament a établi de nouvelles procédures de dépôt de dossier d'AMM auprès des agences de tutelle.

Depuis le 1^{er} juillet 2015, une soumission électronique de dossier de demande d'AMM est obligatoire pour les procédures centralisées.

Et depuis le premier janvier 2016, cette soumission électronique du dossier d'AMM est devenue obligatoire pour les procédures de reconnaissance mutuelles et décentralisées.

La structure du dossier reste cependant la même, seul son format est modifié.

Ceci a pour objectif d'alléger d'un point de vue administratif les tâches des agences, les demandeurs ou les titulaires d'AMM, et de faciliter le processus de demande d'AMM.

Cette réforme s'applique à la fois pour les médicaments humains et vétérinaires.

Par ailleurs en Europe, mais aussi au Japon et aux Etats-Unis (et bientôt au Canada), il existe un format commun de soumission : le CTD ou Commun Technical Document.

Ce format a été établi par l'ICH (conférence internationale d'harmonisation, dont la version définitive a été approuvée par l'ICH 5). (22)

Ce Commun Technical Document est obligatoire en Europe pour les nouveaux médicaments depuis 2003, et pour tout renouvellement d'AMM.

Le but de ce dossier commun est de gagner du temps en facilitant la soumission de demande d'AMM, le processus d'évaluation, et l'échange d'information entre les autorités et les industriels.

Ce format s'exporte rapidement dans de nombreux pays du monde. Il doit être rédigé en anglais, mais chaque pays garde ses particularités, notamment dans la partie régionale du module 3.

Ce dossier est applicable à toutes les procédures de dépôts : nationale, centralisée, reconnaissance mutuelle et décentralisée ; et pour tous les types de dossiers, complets ou génériques. Les nouveaux produits doivent obligatoirement passer par le format CTD : entité

chimique, radio-pharmaceutique, vaccins, produits à base de plantes, biotechnologie, homéopathie...

Le dossier comporte 5 modules différents.

Le module 1 est non commun et uniquement administratif. Il est spécifique de la région concernée par le dépôt de la demande. Les modules 2 à 5 sont communs aux 3 régions (Europe, USA, Japon) : ce sont des modules techniques.

Le module 2 est extrêmement important car il s'agit d'un résumé des modules 3, 4 et 5 et permet d'avoir une vision globale sur la spécialité pharmaceutique.

Pour les médicaments à usage vétérinaire on applique le dossier NTA ou Notice to Applicant. C'est l'ancienne version du CTD qui comprend 6 parties différentes. Cet NTA s'organise sous le suivi des Guidelines émises par la Commission Européenne. (23)

Nous allons voir en parallèle pour les médicaments vétérinaires et humains, le contenu plus détaillé des modules du CTD et du NTA:

Le module 1 : Il est identique pour les médicaments à usage humains et vétérinaires. Il s'agit d'un document administratif. Toutes les parties doivent être renseignées ou noté *non applicable*.

En premier point se trouve une CoverLetter : c'est l'introduction présentant la demande d'AMM, et le produit.

En second point se trouve la Comprehensive table of content : c'est la table des matières des modules 1 à 5.

En troisième point se trouve l'Application form. Elle fait le lien entre l'industriel et les autorités de santé. Ce formulaire est différent s'il s'agit d'une nouvelle demande d'AMM, d'une modification ou d'un renouvellement. Il est disponible sur le site de la Commission européenne.

En quatrième point se trouve une partie extrêmement importante qui est la Product Information ou l'information produit. Elle est très discutée par les autorités de santé car il s'agit de la garantie de la bonne utilisation du produit par les professionnels de santé, et par les patients. Il existe des QRD (Quality Review of Document) sur le site de l'EMA qui donnent la base de la rédaction de ce document. (24)

L'information produit comprend :

- Le RCP ou Résumé des caractéristiques du produit : ce dernier doit comporter la dénomination du médicament sous forme de DCI et du nom de fantaisie, avec le dosage, la composition quantitative et qualitative, la forme pharmaceutique, les propriétés pharmacologiques et les données pharmacologiques.
- L'étiquetage (labeling) : les industriels doivent s'assurer de la présence de différentes mentions sur l'emballage extérieur, ou sur le conditionnement primaire (mode et voie d'administration, composition en substance active, date de péremption, le numéro de lot de fabrication).
- La notice (package, leaflet) : est obligatoire et doit passer un test de lisibilité qui doit être renseigné dans le dossier d'AMM

Le module 2 du CTD ou commontechnical document summaries : cette partie comprend les résumés principaux des 4 autres modules. Il est donc parfois conseillé de se diriger d'abord vers ce module lorsqu'une autorité ou un industriel a besoin d'une information rapidement.

La partie 2 du NTA comprend une documentation qualité et la partie du CMC (Chemical Manufacturing and Control). Ces informations décrivent la composition du médicament et le procédé de fabrication, jusqu'à l'étude du produit fini et de sa stabilité.

Le module 3 du CTD comprend l'information produit.

C'est le module le plus intéressé des autorités de santé car c'est un module de qualité qui comprend l'ensemble des contrôles réalisés au cours du développement du médicament. Il démontre que la qualité du produit est totalement maîtrisée comprenant toutes les étapes de

fabrication du produit. Il comprend également la description des lots cliniques et des lots pilotes.

Cette partie du module comporte un corps de données à l'intérieur duquel est décrit la substance active ou Active Pharmaceutical Ingredient (API), dans la sous partie Drug Substance, ainsi que le produit fini, dans la sous partie Drug Product.

Ces deux sous parties sont extrêmement importantes puisqu'elles décrivent tout un processus de qualité du médicament, comme la description de chaque matière première utilisée, et comment celle-ci a été contrôlée tout au long de la production du médicament, jusqu'au produit fini.

Si le médicament possède deux principes actifs ou IPA, il possèdera dans son module 3 deux sous parties Drug substance, et une sous partie commune pour Drug product ou produit fini.

Le partie 3 du NTA : Elle comprend les études de sécurité, soit les études de toxicologie (génétoxicité, cancérogenèse...), de pharmacologie (ADME), le calcul des LMR (Limite Maximale de Résidus acceptée par la communauté.) et du temps de latence (temps au bout duquel la moitié du médicament ingéré par l'animal se retrouve dans les denrées alimentaires.

Le module 4 du CTD (safety) dans lequel doit être mentionné l'ensemble des études non cliniques du médicament (pharmacologie toxicologie, pharmacocinétique).

La partie 4 du NTA : Ce module comporte les études d'efficacité, soit les principes généraux, la conduite des essais, les exigences générales, les études de laboratoire, et les études sur le terrain.

Le module 5 du CTD (efficacy) : il s'agit des rapports des études cliniques.

La partie 5 de NTA : comprend des renseignements administratifs et des annexes.

En résumé, le contenu de la partie pharmaceutique du dossier d'enregistrement est le même pour les médicaments vétérinaires et humains, mais les dossiers diffèrent dans leur présentation.

En pratique, les industriels rédigent en parallèle les modules 3,4 et 5 du CTD, car ce sont des services différents qui les rédigent (le module 3 peut être rédigé par tout industriel, le 4 par les

experts toxicologues, et le 5 par des cliniciens). Les modules 1 et 2 sont rédigés simultanément à la fin.

La figure 5 ci-dessous représente les 5 différents modules du CTD disponibles sur le site de l'ICH.

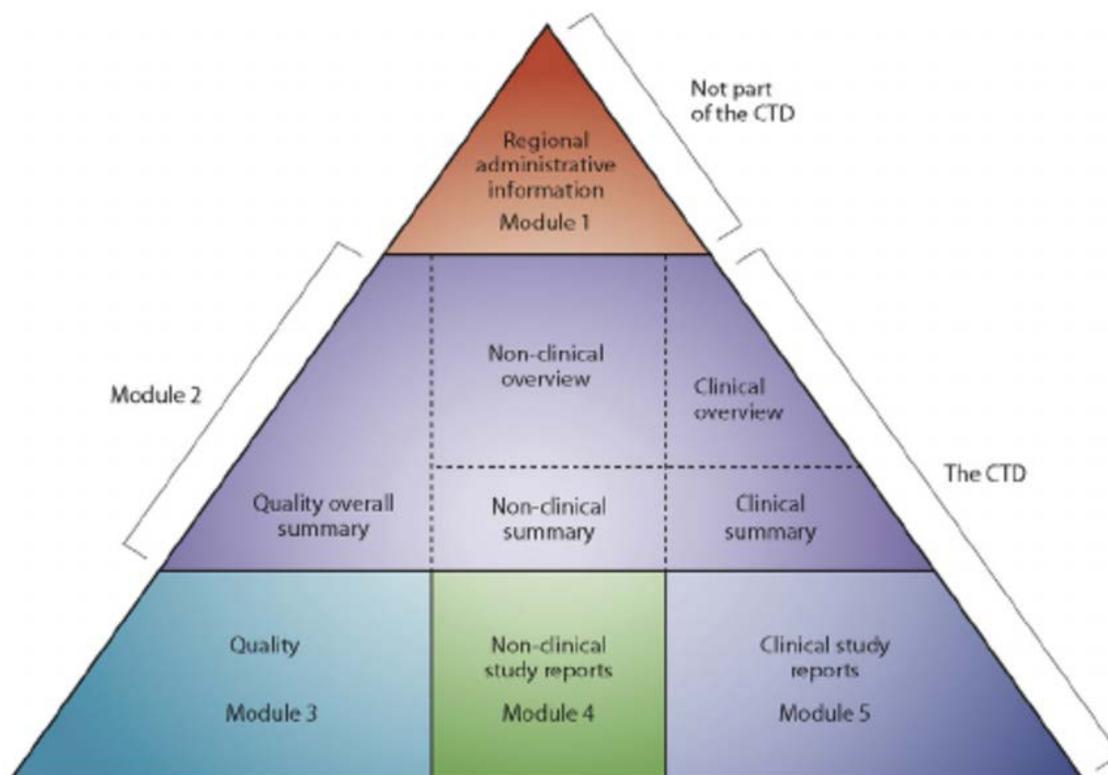


Figure 5 : Représentation pyramidale du Common Technical Document⁷

C. Les différentes procédures d'enregistrements d'AMM et stratégies des industriels :

Les différentes procédures d'enregistrements des médicaments à usage humain ou vétérinaire sont identiques. Le demandeur d'AMM a à sa disposition quatre différentes procédures pour

⁷ <http://www.ich.org/products/ctd.html>

enregistrer son médicament en fonction du choix des pays dans lesquels il souhaite commercialiser son produit, et de sa stratégie de développement.

Ainsi, l'industriel choisi de se diriger vers une procédure particulière en parallèle de la constitution de son dossier d'AMM.

1) **La procédure nationale :**

Si le demandeur d'AMM souhaite enregistrer son médicament dans un seul état membre de l'UE, il peut choisir la procédure nationale.

Cette procédure ne s'applique qu'à des demandes de mise sur le marché de médicaments dont la commercialisation est limitée au territoire national, et qui ne sont pas autorisés dans un autre Etat membre de l'UE.

Le délai maximum d'instruction de la demande par l'ANSM est de 210 jours à compter de la présentation d'un dossier de demande complet. Ce délai peut être suspendu en vue d'obtenir du demandeurs des compléments d'informations. Dans ce cas, le calendrier de l'instruction redémarre dès la soumission par le demandeur de ces informations supplémentaires. (25)

En France la demande d'AMM est faite par le demandeur auprès de l'ANSM. Par la suite, trois évaluations du médicament ont lieu :

Une évaluation de la qualité du produit par des experts pharmaceutiques, une évaluation de la sécurité du médicament par des experts pharmaco-toxicologues, et une évaluation de l'efficacité du médicament par des experts cliniciens.

Des avis scientifiques sont émis par ces différents experts. Ces avis sont ensuite transmis à la Commission d'autorisation de mise sur le marché qui les analyse à nouveau.

Ces commissions d'AMM, formées par des pharmaciens, des médecins, et divers spécialistes de santé, sont chargées d'émettre des avis éclairés pluridisciplinaires (avis favorable, non favorable, ou demande de compléments d'information) au Directeur Général de l'ANSM, concernant des dossiers d'AMM.

La décision finale de l'octroi de l'AMM est prise par le directeur général de l'Agence.
Cette procédure d'AMM nationale s'applique pour les nouvelles demandes d'AMM notamment :

- 1) Les extensions de gammes d'un produit déjà sur le marché français (nouveau dosage, nouvelle forme pharmaceutique...)
- 2) Les nouvelles combinaisons : associations fixes de Principes Actifs.
- 3) Les génériques : qui constituent 90% des nouvelles demandes d'AMM nationales.
- 4) Les demandes de modifications d'AMM : les modifications pharmaceutiques (procédés de fabrications, nouveau fabricant, nouveaux excipients), ou des modifications thérapeutiques (Indications, Contre Indication ou CI, Précaution d'Emploi ou PE, Interactions médicamenteuses ou IAM).

A titre informatif, pour obtenir une AMM en France par l'intermédiaire d'une procédure de demande nationale, il faut compter au moins 1 an à partir de la date du dépôt de dossier de demande auprès de l'ANSM. C'est relativement long comparé à d'autres Etats membre de l'UE (Autriche, Allemagne, pays Scandinaves).

Cette procédure nationale s'applique pour la maintenance des AMM historiquement délivrées au niveau national, et à tous les médicaments excepté les produits pour lesquels la procédure centralisée est obligatoire.

2) Les procédures communautaires

- La procédure centralisée:

Cette procédure permet au demandeur d'obtenir une AMM valable dans tous les Etats membres de l'UE. Elle est définie par le règlement CE n°726/2004⁸.

⁸OJ L 136, 30.4.2004, p. 1–33. Règlement CE n°726/2004 du parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

C'est le CHMP de l'Agence Européenne (EMA) qui a en charge d'évaluer le dossier unique de demande d'AMM. Ce dossier est ensuite transmis à tous les Etats membres.

Le CHMP désigne un co-rapporteur avant la soumission de la demande, et évalue cette demande.

L'avis du CHMP est émis 120 jours après la demande initiale, et la Commission Européenne, 300 jours après la demande initiale, décide d'octroyer ou non l'AMM.

Cette procédure centralisée est obligatoire pour :

- Les médicaments à usage humain issus des biotechnologies, les biosimilaires, et les thérapies innovantes.
- Les médicaments contenant une nouvelle substance active non encore autorisée à la date d'entrée en vigueur du règlement n°726/2004, et indiqués dans le traitement du SIDA, du cancer, des maladies neurodégénératives, du diabète, des maladies auto-immunes, et autres dysfonctionnements immunitaires, ainsi que des maladies virales.
- Les médicaments à usage vétérinaire destinés à être utilisés comme améliorateurs de performance pour accélérer la croissance, ou pour augmenter la productivité des animaux traités.
- Les médicaments de thérapies innovantes (de thérapie génique, cellulaire somatique, et issus de l'ingénierie tissulaire).
- Les médicaments orphelins.

La procédure centralisée est facultative selon la volonté du demandeur, si :

- Le médicament contient une nouvelle substance active⁹ non autorisée dans l'Union Européenne à la date d'entrée en vigueur du règlement.

⁹Volume 2A du NTA : on entend par nouvelle substance active une substance chimique, biologique ou radiopharmaceutique qui n'a pas été autorisée comme médicament dans l'UE. Un isomère, mélanges d'isomères ou de sels d'une substance chimique déjà autorisée dans l'UE mais différents au regard de sa sécurité et de son efficacité, une substance biologique déjà autorisée mais qui diffère par sa structure moléculaire, la nature de la matière première ou le procédé de fabrication ; une

- Le demandeur démontre que le médicament présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique, ou technique.
- Lorsque la délivrance d'une AMM selon la procédure centralisée, présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire.
- Les génériques de principes autorisés par procédure centralisée.

Les médicaments n'entrant pas dans ce champ d'application ne peuvent bénéficier de cette procédure d'autorisation centralisée.

Une fois l'AMM accordée par la Commission Européenne, elle est valable pour tous les Etats Membres de l'UE et de l'EEE. Grâce à cette procédure, il y a un seul titulaire d'AMM, un seul nom commercial, et des supports d'informations patients communs au sein de l'UE (Notice, RCP).

Si les conditions nécessaires à cette procédure ne sont pas remplies, d'autres choix de procédures européennes s'offrent aux industriels.

- La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP) :

Cette procédure est utilisée afin d'obtenir une AMM dans plusieurs Etats Membres pour un médicament, dans le cas où celui-ci a déjà une AMM national dans un autre Etat Membre au moment de la demande.

Le principe de cette procédure est la reconnaissance de l'évaluation d'un Etat membre de l'UE, nommé Etat membre de référence ou Reference Member State (RMS), par les autres Etats membre où le médicament est destiné à être mis sur le marché (Etats membres concernés ou CMS Concerned Member States).

substance radiopharmaceutique qui est un radionucléide ou un ligand ou le mécanisme de couplage liant la molécule et le radionucléide, qui n'est pas déjà autorisé comme médicament dans l'UE.

Les Etats membres concernés reconnaissent l'AMM déjà octroyée.

En pratique, le pays d'octroi de l'AMM initiale est souvent désigné Etat membre de référence. Le dossier déposé dans les différents Etats membre est identique. Deux étapes d'évaluations ont lieu :

- Une étape nationale : la demande est évaluée pendant 210 jours par l'Etat membre de référence choisi, et il doit préparer un rapport d'évaluation dans les 90 jours qui suivent.
- Une étape Européenne : les Etats concernés donnent leurs avis sur ce rapport d'évaluation dans les 90 jours. Si ces derniers sont d'accord, l'AMM est accordée dans les 30 jours qui suivent. Si il y a des désaccords, alors c'est l'EMA qui prendra la décision finale (accord ou refus de l'AMM).

Cette demande permet ainsi à un industriel s'il a déjà obtenu une AMM dans un Etat Membre de l'UE, d'étendre cette première AMM à d'autres pays européens.

Cette procédure est souvent utilisée pour les nouvelles entités chimiques, et peut permettre le lancement du produit dans l'Etat Membre de référence, immédiatement après l'obtention de la première AMM.

- La procédure décentralisée (DCP) :

Le principe de cette procédure décentralisée est globalement le même que celui de la procédure centralisée.

Elle concerne tous les médicaments, excepté ceux pour lesquels la procédure centralisée est obligatoire. Le dossier de demande est déposé dans plusieurs Etats membres simultanément.

L'AMM déposée est sur le modèle national et la décision est prise par l'ensemble des Etats membres concernés.

Nous pouvons noter 2 spécificités :

Il n'y a pas par définition comme condition pour le demandeur d'avoir déjà obtenu une AMM dans un Etat membre de l'UE, **et** le dossier est soumis dans tous les Etats membre simultanément.

Cette procédure dure 210 jours, avec une première étape de 120 jours et la deuxième étape dure 90 jours.

La procédure décentralisée présente un intérêt pour l'industriel s'il n'a jamais obtenu d'AMM dans un Etat Membre au moment de la soumission, ainsi il peut choisir cette procédure pour enregistrer immédiatement son AMM dans plusieurs pays simultanément.

Bien que cette procédure décentralisée soit plus rapide que celle de reconnaissance mutuelle, elle présente un inconvénient. Notamment le fait que les problèmes sont discutés entre différents Etats Membres, les questions et les divergences d'avis sont ainsi plus nombreuses qu'en RMP.

Cette procédure décentralisée est plus souvent employée pour les génériques.

En pratique, le choix de la procédure d'enregistrement par l'industriel dépend du contexte dans lequel s'inscrit différents facteurs. Ce choix dépend de la nature du dossier d'AMM, de la nature du médicament, de la pathologie concernée, et des pratiques cliniques appliquées dans les différents Etat Membres.

Si un industriel n'a encore jamais eu d'AMM pour un médicament, il est parfois plus judicieux de passer par une procédure décentralisée par rapport à une procédure de reconnaissance mutuelle, car elle permet d'accéder directement et plus rapidement au marché européen.

Par ailleurs, le délai d'obtention d'une AMM nationale est relativement long par rapport à une procédure européenne.

Il est important de noter que malgré les différences constatées entre la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée, ces deux dernières ont été créées dans un but d'harmonisation des évaluations scientifiques conduites par les autorités compétentes des Etats membres au niveau national.

D. Evaluation des dossiers et prise de décision :

Suite à la soumission des dossiers d'AMM par les demandeurs, les autorités compétentes évaluent et prennent la décision d'un octroi ou d'un refus de l'autorisation de la mise sur le marché du médicament en question. Cette évaluation est basée sur le calcul du rapport bénéfice-risque du médicament.

Dans la plupart des cas, des études de comparaison du médicament par rapport à un placebo sont réalisées, afin de vérifier s'il y a une amplitude de l'effet avec le traitement testé.

Des études par rapport à un traitement de référence peuvent également être effectuées (parfois plus éthique).

L'AMM pourra octroyée si le bénéfice est estimé supérieur par rapport au médicament de référence.

En parallèle, une analyse des risques du médicament doit être réalisée. Si le bénéfice est égal ou inférieur au médicament de référence, il est possible que l'AMM soit obtenue après une analyse complète du dossier, en jugeant de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament testé.

Plus particulièrement, il est nécessaire que les risques (probabilité d'effets indésirables) soient inférieurs par rapport au traitement de référence.

L'AMM est octroyée si le rapport bénéfice sur risque est jugé favorable par les experts des autorités de santé.

Celle-ci peut être refusée si l'évaluation de l'effet thérapeutique, et les risques liés à l'efficacité, la sécurité et la qualité du médicament, sont jugés comme étant non favorables.

L'AMM est également refusée si la composition qualitative et quantitative annoncée par le demandeur, et l'effet thérapeutique souhaité, ne sont pas suffisamment représentatifs ; ou si le médicament est nocif pour la santé, ou encore, si le titulaire de l'AMM n'a pas respecté les procédures de dépôt du dossier d'AMM.

A titre exceptionnel et seulement pour les procédures centralisées, une AMM peut être accordée si le demandeur n'est pas capable de démontrer de manière complète l'efficacité et la sécurité de son produit dans des conditions normales d'utilisation. Dans ce cas, l'AMM peut être obtenue sous réserve du respect d'obligations spécifiques concernant la sécurité du médicament. Une AMM conditionnelle est octroyée, et elle est réévaluée une fois par an.

Cette décision de délivrance d'AMM est importante car elle permet de déterminer la dénomination du produit, son indication thérapeutique, son dosage, sa forme pharmaceutique, ainsi que la durée du traitement. Les conditions de délivrance d'AMM sont énoncées dans le Code de la Santé Publique. (26)

E. Remboursement et fixation des prix : procédure nationale

Lorsque le dossier d'AMM est validé par le directeur général de l'ANSM, il est transmis à la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS).

1) Remboursement

La plupart des médicaments sont pris en charge par l'assurance maladie, et assez souvent par une assurance complémentaire, comme les mutuelles, les assurances privées, ou un institut de prévoyance (société régie par le code de la sécurité sociale, prévoyant des contrats d'assurances collectifs, et couvrant notamment les risques de maladies).

En fonction du service médical rendu (SMR), il est décidé si le médicament sera en totalité ou en partie pris en charge par la sécurité sociale. Pour les médicaments disponibles dans les officines :

- Si le médicament n'est pas remboursé, son prix est libre. Ainsi, le laboratoire propose un prix aux grossistes, et ces derniers proposent un prix aux pharmaciens d'officines qui appliqueront la marge qu'ils souhaitent en fonction des remises.
- Si l'admission au remboursement est demandé, le laboratoire devra démontrer la valeur de son nouveau médicament par rapport aux médicaments déjà sur le marché. Le laboratoire devra déposer un dossier concernant le Service Médical Rendu de son médicament ou SMR, et l'Amélioration du Service Médicale Rendu ou ASMR.

La partie du dossier qui comprend le SMR, est évalué par la commission de transparence de la HAS. Le niveau du SMR d'un médicament est défini selon des critères d'efficacité, d'effets indésirables, de l'intérêt pour la santé publique attendu, de la gravité de l'affection, et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

L'efficacité, les effets indésirables, et l'impact pour la santé publique sont les critères les plus influents.

La commission de transparence émet un avis en fonction de ces critères selon quatre niveaux de SMR : important, modéré, faible ou insuffisant. La décision finale d'inscription au remboursement relève de la compétence des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale (Article L162-17-2-1 code de la sécurité sociale).

Le SMR peut être :

- important : remboursement de 65 % à 100 % (le taux maximal est accordé aux médicaments irremplaçables et coûteux) ;
- modéré : remboursement à 30 % ;
- faible : remboursement à 15 % ;
- insuffisant : non remboursé.

L'ASMR est également évalué par la commission de transparence de l'HAS, et c'est le ministre de la santé qui prend la décision finale d'inscrire ou non le médicament sur la liste des médicaments remboursables (au regard des avis émis par l'HAS). Cet ASMR est réévalué

par l'HAS tous les cinq ans, et comporte cinq niveaux différents : majeure, importante, modérée, mineure, et absente.

A terme, plusieurs experts souhaiteraient remplacer l'ASMR et le SMR par un terme plus neutre : l'Index Thérapeutique Relatif (ITR).

Des études médico-économiques sont également réalisées en parallèle afin d'évaluer le rapport coût sur efficacité de nouveaux traitements. Ces études prennent en compte la qualité de vie du patient, en vue d'une allocation optimale des ressources disponibles.

Cette évaluation médico-économique a une place prépondérante aujourd'hui dans la négociation des prix des médicaments.

2) **Fixation des prix**

Lorsque le pourcentage du remboursement du médicament est fixé, l'industriel doit soumettre un second dossier auprès d'un organisme assuré par la direction de la Sécurité Sociale : le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

En France, la fixation du prix du médicament est fixée lors d'une négociation entre les industriels et le Comité Economique des Produits de Santé (à défaut d'accord, le CEPS fixe unilatéralement le prix). Le prix fixé par arrêté ministériel tient compte (27) :

- des prix des autres médicaments à même visée thérapeutique
- des volumes de ventes prévues
- des conditions d'utilisation
- du progrès thérapeutique par rapport aux traitements existants (ou ASMR)

A noter que le CEPS est sous la tutelle des ministres chargés de la santé, de l'économie et de la sécurité sociale. Il est chargé par la loi de fixer le prix des médicaments pris en charge par l'assurance maladie obligatoire.

Après la mise sur le marché du médicament, il est obligatoire de mettre en place un suivi post AMM, notamment grâce à un système de pharmacovigilance, permettant d'identifier et de décrire des effets indésirables au sein d'une population.

F. Renouvellement et extension d'AMM :

L'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain et vétérinaire est valable initialement pour une durée de 5 ans. Elle peut être renouvelée au terme de ces 5 années, après une réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament, par une autorité compétente (l'EMA, l'ANSM, ou l'ANMV).

Le demandeur doit ainsi fournir à l'autorité en charge de l'évaluation de sa requête, un rapport du dossier complet de la demande d'AMM initiale, ainsi que toutes les modifications (s'il y a) qui ont été faites durant ces 5 années. Ce dossier doit être transmis à l'agence au minimum 6 mois avant l'échéance de ces 5 ans.

Lorsque le renouvellement est accordé, l'AMM peut avoir une durée illimitée dans le temps, sauf si l'Union Européenne décide pour des raisons de sécurité en rapport avec la pharmacovigilance, d'accorder cette AMM pour une durée de 5 ans seulement.

Par ailleurs, si le médicament dans les 3 années qui suivent l'obtention de son AMM n'est pas commercialisé sur le marché européen, l'autorisation délivrée est considérée comme « caduque¹⁰ ».

Il existe 3 différentes possibilités d'extension pour une autorisation de mise sur le marché :

1) Une modification de la (des) substance(s) active(s): le remplacement d'une substance chimique active par un complexe, dérivé de sels, mélange d'isomères, si les caractéristiques d'efficacité et de sécurité sont significativement identiques.

La modification d'un vecteur (utilisé par exemple pour produire un antigène), l'utilisation d'un nouveau solvant d'extraction, ou d'un nouveau ligand.

2) Une modification du dosage, de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration : un changement ou ajout d'un dosage, d'une activité, ou ajout d'un nouveau dosage, ou d'une nouvelle activité, un changement ou ajout d'une forme pharmaceutique, ou ajout

¹⁰Article R.5121-36-2 et R.5121-102 du Code de la Santé Publique

d'une nouvelle forme pharmaceutique, changement ou ajout d'une voie d'administration, ou ajout d'une nouvelle voie d'administration.

- 3) D'autres changements apportés aux médicaments vétérinaires destinés à être administrés à des animaux de rentes : changement ou ajout d'espèces cibles.

Il existe également une classification en rapport avec les modifications d'une AMM:

Les modifications mineures de type 1A : les modifications administratives concernant les coordonnées du titulaire de l'AMM, ou du fabricant, ou du lieu de fabrication, les modifications mineures apportées à un processus d'essais physico-chimique approuvé, ou les modifications concernant le matériel d'emballage.

Les modifications majeures de type 2 : comme l'ajout d'une nouvelle indication thérapeutique, ou la modification d'une thérapeutique déjà existante, des modifications significatives du RCP grâce à de nouveaux résultats cliniques, précliniques ou de pharmacovigilance ; des modifications du processus de fabrication, de la formulation ou du profil d'impureté du principe actif, ou du médicament fini, pouvant avoir des impacts sur la qualité et la sécurité et l'efficacité du médicament ; les modifications relatives à l'introduction d'un nouvel intervalle de tolérance ; les modifications concernant l'ajout ou le changement d'une espèce cible non productrices de denrées alimentaires ; des modifications concernant le temps d'attente d'un médicament vétérinaire ; les modifications d'une souche d'un vaccin vétérinaire contre la grippe équine.

L'ensemble de ces modifications ne peuvent faire l'objet d'une nouvelle demande AMM, mais font partie de l'AMM initiale. La modification ou l'extension est ajoutée dans le dossier d'AMM préexistant, par la personne en charge du dossier.

Par ailleurs, l'examen de ces modifications d'AMM, peuvent faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, si leur rapport bénéfice sur risque est évalué positif pour la communauté, par des experts scientifiques.

Si l'autorisation est accordée par les autorités de santé, elles feront l'objet d'une même AMM globale que l'AMM initiale qui a été accordée.

Si le titulaire de l'AMM est modifié, cette généralité ne s'applique pas c'est un cas particulier.

Il est également possible que ces modifications soient refusées si leur efficacité, sécurité et qualité, sont jugées comme insatisfaisantes.

Ces différentes modifications sont en accord avec le premier règlement CE n°1234/2008 du 24 novembre 2008, concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et vétérinaires. (28)

III. Cas des génériques :

A. Définition d'un médicament générique:

D'après l'article L. 5121-1 du Code de la Santé Publique¹¹, et l'article 10 (1) de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, restituant un Code Communautaire relatif aux médicaments à usage humain, un médicament générique est défini comme (30):

« Tout médicament possédant la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec un médicament de référence ou princeps est démontrée par des études de biodisponibilités appropriées. »

L'apparence (forme, couleur de comprimés par exemple) ou même le goût, ne sont pas toujours les mêmes entre le princeps et le générique.

Enfin, un médicament peut être considéré comme générique même si il ne possède pas les mêmes excipients ou les mêmes principes non actifs par rapport au princeps.

Pour obtenir une AMM, le médicament générique doit prouver sa bioéquivalence avec la molécule princeps. Il doit posséder la même biodisponibilité, c'est à dire la même valeur du

¹¹Modifié par la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 - art. 155 (29).

pic de concentration plasmatique (Cmax), et le même temps d'apparition de ce Cmax, après l'absorption du médicament dans l'organisme.

B. Dossier générique ou procédure simplifiée d'obtention d'AMM :

Tout médicament, que ce soit un générique ou un princeps, doit bénéficier d'un enregistrement ou d'une autorisation de mise sur le marché avant d'être commercialisé.

La procédure d'autorisation de mise sur le marché des génériques auprès des autorités compétentes est la même que pour les médicaments princeps.

En effet, si un industriel souhaite obtenir une AMM pour son générique, ce dernier doit être évalué par des experts sur trois points essentiels : la sécurité, l'efficacité, et la qualité.

Ces experts font parties des autorités compétentes, comme l'ANSM ou l'EMA, en fonction du choix de la stratégie de commercialisation de l'industriel (nationale ou internationale).

Ces derniers s'appuient sur des données scientifiques, et suivent des directives précises (guidelines) d'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament générique.

Si ces experts considèrent que le générique ne répond pas à ces critères, l'AMM peut être refusée.

Pour les médicaments génériques, le dossier remis aux autorités compétentes pour évaluer l'efficacité et la sécurité, est qualifié de « dossier générique ».

Ce dossier peut être considéré comme « simplifié » par rapport aux « dossiers complets » des médicaments princeps.

Cette procédure d'AMM des médicaments génériques est visée par l'article R.5121-28 du Code de la Santé Publique, dont les données pertinentes énoncent que :

- Lorsque la demande porte sur un médicament générique d'un médicament de référence, qui est ou a été autorisé depuis au moins 8 ans en France, le

dossier fourni à l'appui de la demande comprend, outre les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les études de biodisponibilités démontrant la bioéquivalence au médicament de référence. (31)

Ainsi, pour ce « dossier générique », le demandeur n'est pas tenu de divulguer aux autorités compétentes les résultats des études toxicologiques, précliniques et cliniques qui ont été faites sur le médicament générique, si et seulement si, il est capable de démontrer que le médicament est un générique d'un médicament de référence qui a une AMM depuis au moins 8 ans dans un Etat membre de l'UE.

Cette définition est également valable pour les génériques à usage vétérinaire, en ajoutant le fait que le demandeur n'est pas tenu de divulguer aux autorités les résultats des études des résidus (d'après l'article 13 de la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires).

Si le médicament ne répond pas à la définition d'un générique, ou lorsque la bioéquivalence ne peut être démontrée, ou encore si la forme pharmaceutique (ou présentation galénique) diffère du médicament de référence, le demandeur doit fournir des données précliniques et cliniques concernant son produit. (32)

Cependant et pour cela, il doit se référer au dossier de l'AMM, afin d'obtenir les résultats des essais cliniques et précliniques qui ont été fait sur le princeps (protection des données). Néanmoins, ces données restent protégées du public.

Pour illustrer ces propos, la tableau ci-dessous représente les différents modules du dossier d'AMM d'un médicament princeps et d'un générique.

DOSSIER D'AMM	PRINCEPS	GENERIQUE
Module 1	Informations administratives	Informations administratives
Module 2	Résumé du dossier	Résumé du dossier
Module 3	Données chimiques et pharmaceutiques	Données chimiques et pharmaceutiques
Module 4	Données toxicologiques	Exonération

Module 5	Données cliniques	Etudes de bioéquivalence
----------	-------------------	--------------------------

Tableau 1 : Comparaison des dossiers d'AMM d'un médicament princeps et d'un générique.

Les données de qualité du générique doivent également être démontrées.

En effet, le demandeur doit prouver que le fabricant est capable de produire le générique d'une qualité suffisante et constante, de la production du produit jusqu'à sa date de péremption.

Le fabricant doit produire son produit selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (Good Manufacturing Practices). Il est impératif qu'il suive ces normes de production sinon, il peut se voir interdit définitivement de produire son médicament. (33)

La qualité des matières premières utilisées, ainsi que le processus de fabrication, doivent être validés auprès des autorités compétentes, afin que le générique obtienne l'AMM (de la même manière que les princeps).

Les différents sels, esters, éthers ou isomères, complexe ou dérivés d'une substance active sont considérés comme une même substance active, mais peuvent faire l'objet de demande d'informations supplémentaires auprès du demandeur de l'AMM, afin de vérifier leur efficacité et leur sécurité.

Le demandeur d'AMM doit prouver la similarité du « générique » par rapport au médicament de référence (si ce dernier a obtenu une AMM depuis au moins 10 ans), par des études de bioéquivalence (comportement équivalent dans l'organisme : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination).

Un médicament générique autorisé ne peut être commercialisé avant la fin de la protection apportée par l'AMM ou « protection des données », soit 10 ans. Dans ce cas-là, le demandeur doit obtenir le consentement du titulaire de l'AMM.

IV. Protection des données de l'AMM :

A. Principe de la « protection des données » :

1) Le principe du 8+2+1

La protection des données est définie par l'article 39.3 de l'accord ADPIC, entré en vigueur en 1995 : « Aspect des Droits de Propriété Intellectuelles qui touche au Commerce ». (34)

Dans cet article, la protection des données est définie comme une période durant laquelle les autorités réglementaires ne peuvent ni divulguer le dossier d'AMM, ni s'appuyer sur les résultats d'essais cliniques ou d'autres essais d'une société, afin d'accorder une autorisation à une autre société.

Les dossiers d'AMM sont confidentiels et non divulgués au public pendant cette période de protection des données.

Nous allons d'abord traiter le système de protection des données des médicaments à usage humain.

D'après l'article 14 paragraphe 11 du règlement CE n°726/2004, une période de protection des données du dossier d'AMM est accordée pour une durée initiale 8 ans, depuis la date

d'autorisation de mise sur le marché du produit. Nul ne peut consulter ou même faire référence au dossier d'AMM pendant cette dite période. (35)

A ces 8 ans, s'ajoute 2 ans, et éventuellement 1 an supplémentaire, soit une période maximale de 11 ans (8+2+1) de protection des données, après l'obtention de l'AMM initiale. (36)

En d'autres termes, la date de délivrance de l'AMM initiale est le point de départ commun de la protection des données réduite à 8 ans, et à la période d'exclusivité commerciale maintenue à 10 ans. Cette période d'exclusivité commerciale peut être portée à 11 ans.

Cette année supplémentaire de protection peut être accordée au titulaire de l'AMM, si et seulement si, pendant les 8 premières années de la commercialisation de son médicament, il a obtenu une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques, qui ont été jugées innovantes par des experts scientifiques, par rapport à ce qu'il existait sur le marché du médicament.

Le terme « innovant » peut être interprété comme un produit nouveau et qui apporte un intérêt bénéfique, ou un avantage clinique pour la santé publique.

Ainsi, la commercialisation de ces génériques ne peut avoir lieu qu'à partir de ces 11 ans

Au cours de ces trois années supplémentaires de protection, il est possible de s'appuyer sur un dossier d'AMM d'un médicament de référence, mais il est impossible d'obtenir l'AMM pour le générique.

Ceci signifie qu'une firme spécialisée dans le développement de médicaments génériques peut constituer un dossier de demande d'AMM, le déposer auprès d'une autorité compétente, en utilisant les résultats des essais cliniques réalisés pour évaluer un médicament princeps, et ce dès la fin de la huitième année de protection des données.

Mais si l'AMM est délivrée pour son générique, il ne pourra le commercialiser 10 ans après la date de délivrance de la première AMM.

D'après les articles 13 et 13 bis du Code Communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, le système de protection des données est globalement identique à celui des médicaments à usage humains. (37)

En effet, la protection des données du dossier d'AMM est accordée au titulaire pour une durée de 8 ans après la date de délivrance de l'AMM initiale.

Pendant cette période, nul n'est autorisé à consulter, ou à utiliser comme référence le dossier de l'AMM de référence.

Deux années supplémentaires de protection sont accordées au titulaire. Au cours de cette période, il est possible de consulter le dossier d'AMM, mais il est impossible d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour le générique.

A noter que cette protection est portée à 3 années supplémentaires, soit 13 ans au total (8+2+3), pour l'usage de médicaments vétérinaires chez certaines espèces, notamment les poissons et les abeilles.

2) Le principe du +1 :

La réglementation pharmaceutique prévoit également une extension de la protection des données d'un an supplémentaire¹² par rapport aux huit ans initiaux. Les médicaments de références ou princeps peuvent bénéficier de cette année supplémentaire de protection dans deux cas (38) :

- Lorsqu'une nouvelle indication est autorisée par l'ANSM, sur la base d'études précliniques et cliniques, considérées comme significative lors de l'évaluation scientifique nécessaire à cette autorisation, pour un médicament dont la substance active est d'un usage médicale bien établi depuis au moins dix ans, en France, dans l'UE ou encore dans l'EEE.
- Lors d'une modification du classement d'un médicament en matière de prescription est autorisée, sur la base d'études précliniques et cliniques, considérées comme significative lors de l'évaluation scientifique conduite au cours de cette autorisation.

¹²Directive 2004/27/CE, 31 mars 2004. Directive 2004/27/CE, JO L 136, 30.4.2004, p. 34–57. Articles 10-5 et 74bis (38).

Cette année supplémentaire de protection des données ne s'accumule pas à la période de 8+2+1 décrite précédemment, elle est indépendante.

Ainsi, ces deux périodes du +1 et du 8+1+2, sont des compromis, permettant à la fois de préserver les intérêts de l'industrie innovante, mais aussi d'ouvrir l'accès des génériques au marché des médicaments, notamment à travers la notion d'AMM globale.

B. Notion d'AMM globale

Cette notion d'AMM globale est apparue en 2005, et est définie dans l'article R.5121-41-1 du Code de la Santé Publique. (39)

Il en ressort que toute modification ou extension du dossier d'AMM initial, notamment une nouvelle indication thérapeutique, une nouvelle forme galénique, ou encore un nouveau dosage d'un principe actif, doit être inclu dans le dossier de l'AMM initiale du médicament. Ces nouvelles autorisations sont considérées comme faisant partie d'une même autorisation « globale ».

Par ailleurs, ces modifications et ces extensions doivent faire l'objet d'une nouvelle demande d'AMM, et la nouvelle AMM ou l'AMM telle que modifiée, doit être considérée avec l'AMM initiale, comme faisant partie d'une AMM globale.

A noter que lors de ces nouvelles demandes d'AMM, doit être joint un dossier générique, comprenant outre les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les résultats des essais précliniques et cliniques, relatifs aux changements ou ajouts apportés au produit précédemment autorisé.

Ainsi, ces extensions successives ne permettent pas au médicament de bénéficier à nouveau d'une protection des données de 8 ans, par rapport à la première AMM initiale.

Par exemple, un médicament qui apparaît sous une forme comprimé alors qu'il existait déjà sous la forme de gélule, ne bénéficiera pas d'une nouvelle période de protection des données.

A noter que chaque AMM possède un numéro qui lui est spécifique, et qui est défini par un Code d'Identification de Spécialité ou CIS (8 chiffres).

Par exemple, sur la base de données de l'ASNM¹³ permettant d'avoir accès au répertoire des médicaments, nous avons trouvé les deux médicaments suivants :

- L'oméprazole, sous la forme d'une gélule gastro résistante, comportant 10 mg d'oméprazole sous le numéro CIS6 296 737 5. Cette autorisation avait été délivrée le 14 mai 2010.
- L'oméprazole, sous la forme d'une gélule gastro résistante, comportant 20 mg d'oméprazole sous le numéro CIS6 370 442 7. Cette autorisation avait été délivrée le 5 octobre 2009.

Cet allongement des « protections des données » d'AMM par les industriels entraîne donc certaines conséquences concernant les laboratoires génériques, notamment par rapport au retard de la mise sur le marché de leur produit.

Ainsi, nous pouvons comprendre l'intérêt majeur pour les industriels de conserver la protection des données d'AMM, par le fait de la lourdeur administrative imposée avant la mise sur le marché du médicament.

En effet, ce temps de négociation des prix, le remboursement, et la mise en place d'un dossier d'AMM étayé et complet, est considéré comme conséquent pour les industriels, et nous pouvons ainsi comprendre que ces derniers souhaitent jouir en plein droit et toujours un peu plus longtemps, du fruit de leur innovation.

Au terme de cette première partie, nous pouvons constater le long cheminement que doit réaliser une molécule avant qu'elle ne puisse espérer obtenir une AMM.

En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la recherche fondamentale de molécules thérapeutiques est conséquente, en termes de temps et d'argent. Il devenait donc nécessaire pour les industriels de protéger leur découverte, afin d'avoir un juste retour sur investissement.

Dès lors, la question de la brevetabilité des médicaments fut fortement controversée entre deux partis principaux.

¹³ <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

D'un côté le public n'acceptant pas de faire d'un produit indispensable pour la santé public, un enjeu économique et financier, et de l'autre côté, l'industrie pharmaceutique revendiquant ses droits d'exploitations, considérés comme insuffisants.

Cependant, il est important de ne pas confondre ce titre de propriété intellectuelle avec la « protection des données d'AMM ».

En effet, la protection des données et la protection conférée par un brevet, peuvent exister seules ou ensemble, mais elles sont indépendantes et progressent différemment dans le temps.

L'intérêt de la protection des données résulte dans le fait que les informations non divulguées ont une valeur commerciale. De plus, aucune limitation dans le temps n'est définie. L'information est protégée aussi longtemps qu'elle est tenue secrète, mais la majorité des Etats ont accordés une protection d'une durée comprise entre 3 et 11 ans.

La protection par brevet a une durée limitée dans le temps de 20 ans, et, dans certains cas, elle peut être étendue de 5 années supplémentaires par l'intermédiaire d'un Certificat Complémentaire de Protection (CCP).

Par ailleurs, la protection des données n'empêche pas les tiers de produire leur propre donnée à la différence d'une protection par brevet. Le titulaire d'un brevet peut empêcher toute autre personne d'utiliser son invention.

Enfin, la protection des données est limitée dans le cadre de son étendue, puisque d'après l'Accord sur les ADPIC, la Protection des données pour une nouvelle indication thérapeutique n'exclue pas l'utilisation par les génériques des données se rapportant aux utilisations antérieures, déjà tombé dans le domaine public.

L'utilisation favorable de la protection des données par rapport une protection par brevet d'un médicament, présente un avantage pour les produits non protégés par un brevet, ou pour les médicaments difficilement brevetable, comme les produits biologiques.

En revanche, pour les produits protégés par brevet, la protection des données peut s'avérer intéressante afin d'obtenir une exclusivité sur le marché d'un produit, notamment lorsque la période de développement d'un médicament est considérablement longue, ou encore lorsque le médicament ne bénéficie pas d'une protection incontournable, comme par exemple lors de brevets revendiquant des polymorphes, des sels ou encore des formes galéniques.

L'objectif d'une protection par brevet n'est donc pas de récompenser une création intellectuelle (toutes les informations du dossier ne sont pas nécessairement brevetées), mais de préserver des renseignements qui ont occasionné des frais de recherche très importants, notamment pour une nouvelle indication thérapeutique. Cette protection permet d'inciter les entreprises à investir dans la recherche, et à développer des indications innovantes qui ne sont pas brevetables en elles-mêmes, mais qui apportent un progrès thérapeutique.

Ainsi, nous allons détailler au cours de cette seconde partie, la manière dont le médicament peut bénéficier d'une protection juridique par le système brevet, et quelles sont les caractéristiques permettant de le définir.

PARTIE 2 : LA PROTECTION DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE PAR LE SYSTEME BREVET.

I. Généralités

La revue juridique actualisée, extraite de la jurisclasseur de 2008, constitue un support pédagogique reconnu pour comprendre l'évolution des différents textes applicables, ainsi que les droits conférés par les brevets de médicaments. (40)

A. Principe et textes applicables des brevets de médicaments

La notion de brevetabilité d'une invention est relativement récente. Elle est apparue au cours du 18^{ème} siècle avec l'ère industrielle.

Nous allons plus particulièrement nous intéresser aux médicaments, comme invention brevetable.

Afin d'encourager la recherche scientifique, le Brevet Spécial du Médicament (BSM) a été créé par l'ordonnance du 4 février 1959, et publié au Journal Officiel le 31 mai 1960. (41)

Cet instrument de protection juridique du médicament en faveur de l'industrie pharmaceutique, intégrait pour la première fois dans son texte la notion de médicament en tant que « produit » brevetable.

Ce nouveau titre de protection industrielle encore jamais employé, considérait déjà le brevet du médicament d'une manière singulière, par rapport aux autres inventions brevetables.

La loi du 2 janvier 1968, intègre dans son texte la brevetabilité du médicament, en s'appuyant sur la définition du médicament donnée dans l'article L.5111-1¹⁴ du Code de la Santé Publique. C'est à partir de cette date que le médicament à usage vétérinaire a été intégré dans cette définition. (42)

Les médicaments à usage vétérinaires sont ainsi devenus brevetables depuis la création de cette loi, au même titre que les médicaments à usage humain.

Après cette première loi, la loi du 13 juillet 1978, tendant à valoriser l'activité inventive et à modifier le régime des brevets d'invention, a été fondé. (43)

Ainsi, cette seconde loi a supprimé le Brevet Spécial du Médicament, et a intégré le brevet pharmaceutique dans le droit communautaire.

Depuis cette loi, il n'y a plus de particularisme ou de distinction faite des brevets du médicament par rapport aux autres brevets : il appartient désormais au droit communautaire.

Par ailleurs, cette loi a définitivement modifiée la loi de 1968 en intégrant comme brevetable « *des substances ou compositions* », intégrant la protection du médicament en tant que « produit », jamais énoncé jusqu'à lors. Seul le médicament en tant que « procédé » était brevetable.

L'article L.611-16 du Code de la Propriété Intellectuelle intègre ces notions de « *produits ou substances, ou compositions* », considérée comme pouvant faire l'objet d'une protection par brevets. (44)

Les principes et conditions de la brevetabilité des médicaments sont illustrés dans le Code de la Propriété Intellectuelle de l'Article.L.611-16 à l'Article.L612-1.

Le brevet du médicament est un titre de Propriété Intellectuelle qui confère à son propriétaire une exclusivité d'exploitation pour une durée de 20 ans, en contrepartie de la divulgation au public de l'invention.

Cette durée minimum est imposée par les Accords sur les ADPIC au sein de l'OMC, représentant les droits de Propriété Intellectuels touchant au Commerce International.

¹⁴Modifié par la Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007.

A titre informatif, les membres de l'OMC ont publiés le 6 novembre 2015, une prorogation concernant l'exemption relative aux brevets des médicaments pour les Pays les Moins Avancés (PMA) membres de l'OMC.

Ces derniers auront désormais le droit de maintenir une flexibilité maximale s'agissant de la délivrance de brevets pour les produits pharmaceutiques, au moins jusqu'en 2033. (45)

Pour être brevetable, une invention doit répondre à 3 critères : l'activité inventive (qui est souvent la plus délicate à obtenir), la nouveauté, et l'application industrielle.

La Convention sur le Brevet Européen¹⁵ (CBE) définit cette notion de nouveauté.

En effet, l'article 54 paragraphe 1 énonce (46) :

« Une invention est considérée comme nouvelle si elle n'est pas comprise dans l'état antérieur de la technique ».

A titre indicatif, il est plus facile d'obtenir un brevet français qu'un brevet européen.

En effet, pour obtenir un brevet français auprès de l'Institut National de Propriété industrielle (INPI), seuls les critères d'application industrielle et de nouveauté sont examinés par l'examineur en charge du dossier.

Ainsi, si une invention ne répond pas au critère d'activité inventive, elle peut obtenir un brevet français, si les deux autres conditions sont remplies. En revanche, pour obtenir un brevet Européen auprès de l'OEB, l'invention doit répondre aux trois conditions qui définissent une invention brevetable. L'examineur européen sera beaucoup plus indulgent quant au critère de l'activité inventive.

Ainsi, si le demandeur souhaite d'abord déposer un brevet dont la protection prend effet en France, puis en Europe, son invention devra répondre au critère de l'activité inventive.

Le brevet est généralement déposé lors de la première étape de la R&D (à t0) du cycle de vie du médicament, ou lors des études de toxicologie, dès lors que l'activité du produit sur l'animal est confirmée, et qu'il n'y a pas de toxicité immédiate à l'administration.

¹⁵Convention de Munich, 29 novembre 2000.

Le titulaire de l'AMM et le titulaire du brevet ne sont pas obligatoirement la même personne. En effet, si le titulaire du brevet souhaite obtenir une nouvelle protection pour une nouvelle indication thérapeutique, il n'a pas besoin d'avoir l'accord du titulaire de l'AMM. Il peut agir indépendamment de ce dernier.

Avant de déposer un brevet pharmaceutique, le demandeur doit s'assurer que son produit ou procédé (de fabrication par exemple), réponde aux conditions de brevetabilité d'une invention. Il doit également vérifier l'état de la technique ou « état antérieur », afin de savoir si un produit identique au sien n'a pas déjà été mis sur le marché ou n'a pas été exploité par un tiers. Enfin, il est tenu de garder son invention secrète au public. (47)

Le demandeur rédige son brevet et dépose son dossier sur le site internet de l'INPI. Un numéro d'enregistrement est ensuite transmis quelques jours après la date du dépôt. Si la aux exigences de rédaction d'un brevet, ce dernier peut être refusé et le processus de délivrance retardé.

Ainsi, des cabinets de conseil en Propriété Industriels, formés d'ingénieurs brevets, sont disponibles pour aider la rédaction, ou même rédiger un brevet d'invention.

Quatre semaines à cinq mois après le dépôt de la demande de brevet, l'INPI transmet la requête en examen auprès de la Défense Nationale.

Environ sept à huit mois après ce dépôt, un rapport de recherche est envoyé par l'INPI au demandeur, ainsi qu'un avis sur la brevetabilité de l'invention ou « opinion écrite ».

Le rapport de recherche comporte l'ensemble des brevets déposés antérieurement et jugés comme pouvant être des obstacles à l'obtention du brevet pour l'invention souhaitée.

Ce rapport est réalisé par des examinateurs, représentant des experts spécialisés dans un domaine particulier (chimie, pharmacie, biologie, électronique).

Trois mois après la réception du rapport de recherche préliminaire (renouvelable une fois), le demandeur doit répondre aux questions soulevées par l'examineur.

Dix-huit mois après la date du dépôt, l'INPI publie la demande de brevet en question, si elle a été acceptée, au bulletin officiel de la propriété industrielle (BOPI). C'est seulement 27 mois après la demande initiale, que l'INPI délivre le brevet, et publie la mention de la délivrance.

Au cours des 18 premiers mois, il est important que le demandeur connaisse la portée de son invention. Il doit connaître les objectifs de commercialisation de son produit au long terme, afin de savoir dans quels pays il souhaite protéger son brevet.

Ainsi, le demandeur peut déposer une demande PCT, qui est une demande « transitoire » qui permet, pendant 18 mois à compter de son dépôt, de maintenir une protection provisoire sur l'invention dans un grand nombre de pays (148 pays contractants à ce jour), en déposant une demande unique, au lieu de déposer une demande de brevet dans chaque pays d'intérêt.

A l'issue de cette phase dite internationale, la demande PCT doit être validée dans les pays finalement choisis. La délivrance des brevets passe alors sous le contrôle des Offices de Brevets Nationaux (ou Régionaux) lors de la phase dite nationale (ou régionale).

Ce système est souvent sollicité par les grandes entreprises notamment les industries pharmaceutiques.

B. Une exclusivité commerciale.

Le brevet confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire, et limitée dans le temps. L'étendue territoriale de la protection conférée par ce brevet, dépend du nombre de pays désigné par le demandeur, en contrepartie de la publication de son invention.

En effet l'article L.611-1 de Code de la Propriété Intellectuelle prévoit (48) :

« toute invention peut faire l'objet d'un titre de propriété industrielle délivré par le directeur de l'INPI qui confère à son titulaire ou à ses ayants causes un droit exclusif d'exploitation ».

L'obligation de la publication d'une invention est une notion capitale, car sans elle, l'invention resterait secrète, et ses données confidentielles. Breveter une invention permet donc de porter à la connaissance du public, des informations relatives à une invention.

Le brevet a une durée de protection de 20 ans à compter de la date du dépôt de la demande. Cette durée n'est pas renouvelable dans le temps.

Dans la plupart des secteurs industriels, les produits brevetés sont disponibles sur le marché environ 2 à 3 ans après la date de dépôt de la demande, ce qui permet d'avoir une durée d'exploitation pour le détenteur d'environ 17 ou 18 ans.

Cependant et comme nous l'avons expliqué lors de la première partie de cet exposé, un médicament nécessite d'avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant de pouvoir être commercialisé. Le temps d'obtention de cette autorisation est relativement long (environ 10 ans), à cause des différentes étapes nécessaires à son développement.

Par ailleurs, le dossier d'AMM est relativement long à réaliser (environ 2 à 3 ans). Ainsi, le titulaire du brevet bénéficie au final de 5 ans d'exploitation de son innovation.

En effet, une fois que les 20 ans sont expirés, on dit que le médicament « tombe dans le domaine public », et c'est à partir de là que le marché de la concurrence entre en jeu. Dans ce cas, le médicament peut être légalement copié, et c'est ici que le marché des génériques prend une place prépondérante.

Néanmoins, les industriels peuvent bénéficier dans certaines circonstances d'un Certificat Complémentaire de Protection (CCP), permettant de prolonger la durée de protection conférée par le brevet, de 5 ans supplémentaires (au maximum).

C. Un moteur de l'innovation scientifique

Le brevet pharmaceutique tient une place importante au sein de l'innovation scientifique.

En effet et comme nous l'avons déjà évoqué, l'innovation thérapeutique est un processus conséquent d'un point de vue temporel et financier.

Par ailleurs, nous avons pu observer notamment en France, différentes polémiques concernant le prix exorbitant de médicaments innovants de certaines classes thérapeutiques, comme les anti-cancéreux.

Ainsi, les laboratoires pharmaceutiques justifient le prix élevé de certains traitements par rapport aux investissements de la recherche, mais rendent alors ces molécules parfois inaccessibles aux patients concernés.

De plus, la mise au point d'une nouvelle molécule représente un investissement d'environ 1 milliard d'euros¹⁶, et cette somme est environ soixante pour cent inférieure pour le développement d'un médicament générique.

Nous pouvons ainsi comprendre l'enjeu pour les établissements industriels développant des génériques, et tentant de les mettre rapidement sur le marché, puisqu'ils s'affranchissent des coûts exorbitants de la Recherche et Développement, car cette étape a déjà été réalisée pour le médicament d'origine.

En effet, seuls les coûts de production sont pris en compte, et sont nettement moins importants par rapport à ceux de la R&D.

Les marchés financiers prennent d'ailleurs en considération tout élément qui pourrait remettre en cause la validité du brevet de la molécule princeps. En effet une fois le brevet expiré, le médicament tombe dans le domaine public.

Nous pouvons ainsi comprendre que la valeur commerciale d'un princeps dépend largement de la durée restante du brevet qui le protège.

Le brevet encourage donc la recherche scientifique, car il permet aux chercheurs de valoriser les résultats de leurs travaux, grâce à un titre reconnu.

Ce titre de propriété industrielle permet d'inciter les entreprises à investir sur des programmes de recherche onéreux, et au long cours pour le développement de médicaments innovants. Dans l'histoire de l'industrie pharmaceutique, de nombreux succès sont liés à des médicaments brevetés, comme par exemple Lantus, dont le titulaire du brevet était Sanofi (tombé dans le domaine public au début de l'année 2015).

Actuellement, encore de nombreux directeurs de R&D considèrent que 60% des innovations de leur secteur d'activité n'aurait pas vu le jour sans la possibilité de les breveter.

¹⁶<http://www.leem.org/article/recherche-developpement>

Le brevet est par ailleurs un indicateur de la performance d'un pays ou d'une industrie, en matière d'innovation.

De plus le brevet étant obligatoirement publié, l'innovation est mise à disposition de la communauté scientifique. Il est donc possible pour les chercheurs de s'appuyer sur ce qu'il existe sur le marché, en évitant de reproduire ce qui a déjà été fait, et ceci permet ainsi un gain de temps et d'efficacité.

Ce système de protection par brevet permet d'explorer plus profondément une piste technologique déjà précitée, ou encore de développer des technologies concurrentes.

La figure ci-dessous, extraite du site internet Espace net¹⁷, est le rapport annuel de 2015 des différents secteurs d'activités, en fonction des demandes de brevets faites auprès de l'OEB.

En tête de liste, nous trouvons les technologies médicales, comme les dispositifs médicaux, les prothèses ou les pacemakers, avec un total de 12 474 demandes de brevets, soit une augmentation de 11% par rapport au nombre de demande de 2014.

Ainsi, ce secteur d'activité est en pleine croissance, et représente un véritable enjeu économique pour les industriels.

A noter que les biotechnologies (comprenant les peptides, l'ingénierie génétique et microbiologique) se trouvent en neuvième position avec un total de 6048 demandes, et devançant les produits pharmaceutiques à usage médicale, dentaire, ou produits d'hygiène, avec 5884 demandes de brevets en 2015.

¹⁷http://www.epo.org/about-us/annual-reports-statistics/annual-report/2015/download-centre_fr.html



Représentation schématique du classement de différents secteurs d'activités utilisant la protection par brevet (2015)

A titre informatif et comme l'illustre le tableau ci-dessous, la France se situe en troisième position, derrière les Etats-Unis (2269) et l'Allemagne (514), par rapport au nombre de demandes de brevets déposées auprès de l'OEB : 514 demandes pour un total de 5884 demande en 2015.

Par ailleurs, Merck& Co (118 demandes) et Novartis (116 demandes) sont en tête de liste des industries pharmaceutiques demanderesses de brevets.

A noter que l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) se trouve en troisième position, devant Bayer, Sanofi et Glaxo Smith Kline, avec 87 demandes de brevets déposées au cours de l'année 2015.

Cela peut se justifier par le fait que la plupart des laboratoires pharmaceutiques actuels soustraie certaine de leurs activités à des instituts de recherche.

	2015
1. MERCK & CO	118
2. NOVARTIS	116
3. INSERM ¹⁾	87
4. HOFFMANN-LA ROCHE	65
5. BAYER	64
6. SANOFI	64
7. GLAXO SMITH KLINE	52
8. JOHNSON & JOHNSON	46
9. BOEHRINGER INGELHEIM	44
10. CELGENE	39
Others	5 189
Total applications in this field	5 884

	2015	vs. 2014
Germany	514	-7,4% ↓
France	435	+24,3% ↑
Netherlands	382	-2,3% ↓
Switzerland	146	0,0% →
United Kingdom	188	+1,6% ↓
other EPO member states	913	+5,5% ↑
United States	2 269	+25,0% ↑
Japan	286	-4,2% ↓
China, People's Republic of	93	-21,8% ↓
Korea, Republic of	128	-3,0% ↓
Others	520	+3,4% ↓
Total applications in this field:	5 884	

Tableau 2: Rapport annuel du classement des différentes compagnies pharmaceutiques et des différents pays demandeur de brevet¹⁸ (2015)

¹⁸ http://www.epo.org/about-us/annual-reports-statistics/annual-report/2015/download-centre_fr.html

II. Obtention de la protection par brevet du médicament

A. Domaine de brevetabilité en matière de médicaments

1) La brevetabilité des médicaments:

Un médicament est brevetable si son invention est nouvelle, implique une activité inventive, et est susceptible d'application industrielle. Il existe quatre catégories de brevets pharmaceutiques:

- Les brevets de produit, au sens de composition ou de substance pharmaceutique. Le produit comprend le principe actif responsable de l'effet thérapeutique, ou l'adjuvant qui peut faciliter l'utilisation de ce produit, ou la forme pharmaceutique. Ce brevet porte donc sur l'entité chimique.

Le brevet de produit est la source de nombreuses jurisprudences.

En effet, la protection d'un produit par un brevet de base peut être définie de la manière suivante:

Il doit répondre au critère de description, c'est-à-dire que le produit doit être décrit dans le brevet de base.

Il doit également répondre au critère de revendication, c'est-à-dire qu'il doit être protégé par les revendications du brevet de base. Ainsi, si ces deux critères ne sont pas remplis, le brevet peut ne pas être délivré par l'autorité compétente en charge de sa délivrance.

Par ailleurs, on entend par composition nouvelle de principes actifs, une invention répondant aux critères de nouveauté et d'activité inventive de la combinaison revendiquée.

Une simple juxtaposition de deux moyens connus de l'art antérieur, ne suffit pas à répondre à ces deux critères de brevetabilité. Il y a activité inventive et nouveauté quand les deux

composés combinés coopèrent entre eux, et apportent un résultat distinct que s'ils étaient pris séparément. Il est souvent délicat pour le demandeur de démontrer cette coopération nouvelle de deux principes actifs.

- Les brevets de procédé, par exemple un procédé de fabrication d'un produit. Ainsi, les différents matériaux permettant la fabrication et la production industrielle du principe actif, peuvent faire l'objet d'une protection par brevet.
- Les brevets d'indications ou d'application thérapeutiques comprenant une première et /ou une deuxième indication thérapeutique. Ceux-ci comprennent la forme pharmaceutique, la formulation et l'association avec d'autres principes actifs.
- Les brevets des inventions biotechnologiques : La Directive communautaire 98/44/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridiques des inventions biotechnologiques, décrit ces principes de brevetabilité (49). En effet, il est dit que :

« Les inventions nouvelles, impliquant une activité inventive et susceptibles d'application industrielle, même lorsqu'elles portent sur un procédé composé de matière biologique ou en contenant, sont brevetables. »

Il est également précisé que ce n'est pas la matière biologique dans son état naturel, préexistante, qui peut faire l'objet d'un brevet, mais cette matière biologique retirée de son environnement naturel (sous-tendu par une intervention humaine).

2) L'exclusion des méthodes de traitements et de diagnostics.

Depuis longtemps, les méthodes de traitements et de diagnostics sont exclues du champ de la brevetabilité.

La loi de 1978¹⁹ excluait les méthodes de traitement chirurgicale ou thérapeutique du corps humain ou animal, et les méthodes de diagnostics appliquées sur ces derniers.

Dans la deuxième édition du livre « *Le nouveau droit français des brevets d'inventions* », rédigé par Paul Mathély en 1991, la notion d'exclusion de la brevetabilité est fondée sur le même principe. (50)

Par la suite l'article 53 c), de la révision de la Convention de Munich (CBE), et l'article L.611-16 du Code de la Propriété Intellectuelle, intègrent également ces mêmes définitions d'exclusion de la brevetabilité.

L'article 53 c) de la CBE précise que les brevets ne sont pas délivrés pour (51) :

« les méthodes de traitement chirurgicale ou thérapeutique du corps humain ou animal, et les méthodes de diagnostic appliquées au corps humain ou animal, cette disposition ne s'appliquant pas aux produits, notamment aux substances ou compositions, pour la mise en œuvre d'une de ces méthodes. »

Cette dernière phrase permet de comprendre qu'il est possible de breveter un produit utilisé pour la mise en œuvre d'un traitement diagnostic, chirurgical ou thérapeutique, s'il répond aux critères de nouveauté et d'activité inventive.

¹⁹ Loi n°78-742 du 13 juillet 1978 modifiant et complétant la loi n° 68-1 du 2 janvier 1968 tendant à valoriser l'activité inventive et à modifier le régime des brevets d'invention – Article 6 paragraphe 4.

3) Les médicaments issus des biotechnologies:

Le génie génétique et les médicaments issus du vivant (espèce animale ou végétale) ont suscités de nombreuses interrogations concernant les conditions de leur brevetabilité.

La biotechnologie peut se définir comme un ensemble de techniques modifiant les organismes vivants.

Ainsi, la question de savoir si les médicaments issus des biotechnologies pouvaient faire l'objet d'une protection par brevet soulevait deux problèmes majeurs.

Un problème d'ordre éthique, afin de savoir s'il était possible de breveter quelque chose qui touchait au vivant.

L'autre problème était plutôt d'ordre juridique, afin de savoir si le système de protection par brevet était adapté aux inventions issues des biotechnologies.

Afin d'harmoniser les législations nationales et les pratiques entre les Etats membres au sein de l'UE, mais aussi d'encourager les investissements dans la recherche biotechnologique, une Directive Européenne a été adoptée:

La Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998, publiée le 30 juillet 1998 (JOCE n° L213).

D'après cette directive, le corps humain n'est pas considéré comme brevetable car il constitue une découverte.

En revanche, un élément isolé du corps humain, comme la séquence d'un gène, peut être considéré comme brevetable, même si sa structure est identique à celle d'un élément naturel.

En effet, un élément isolé du corps humain, tel qu'une protéine ou une portion d'ADN, peut être considéré comme brevetable, puisque cette extraction est le résultat de procédés techniques ayant été purifiés, identifiés caractérisés et multipliés en dehors du corps humain. Seul une intervention humaine permet d'accomplir de tels procédés techniques, dont la nature est incapable par elle-même.

Selon cette directive, sont exclus de la brevetabilité les procédés reposant en totalité sur des phénomènes naturels. Par exemple les procédés de clonage de l'être humain ne sont pas considérés comme brevetables, puisqu'ils découlent d'une découverte naturelle.

Cette Directive a ensuite été transposée en droit français, par la loi n°2004-800 du 6 août 2004, et a été disposé dans le Code de la Propriété Intellectuelle Article L.611-18. (52)

Cette transposition a générée par la suite de nombreuses difficultés d'interprétation et de compréhension concernant les conditions de brevetabilités des médicaments issus des biotechnologies.

Dans l'article L.611-18 du CPI, est considéré comme brevetable (53) :

« Seule une invention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain peut être protégée par brevet. Cette protection ne couvre l'élément du corps humain que dans la mesure nécessaire à la réalisation et à l'exploitation de cette application particulière. Celle-ci doit être concrètement et précisément exposée dans la demande de brevet. »

Par ailleurs, est considéré comme non brevetable dans ce même article :

- Les procédés de clonage des êtres humains
- Les procédés de modification de l'identité génétique de l'être humain
- Les utilisations d'embryons humains à des fins industrielles ou commerciales
- Les séquences totales ou partielles d'un gène prises en tant que telles.

On constate que la portée de cet article est réduite par rapport à celui de la Directive 98/44/CE, puisqu'en effet il n'est admis en la matière seulement le brevet d'application et non le brevet de produit, réduisant ainsi la portée de certains brevets couvrant des médicaments issus du génie génétique.

L'Office Européen des Brevets a quant à lui introduit l'ensemble des dispositions de la directive, concernant les exigences de brevetabilité du corps humain et de ses éléments.

Le règlement d'exécution de la Convention Européenne sur la délivrance des brevets européens (*Règle.exécution CBE , 2000, règle 29,2*) énonce (54):

« Un élément isolé du corps humain ou autrement produit par un procédé technique, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel. »

La voie européenne, généralement utilisée dans le domaine des inventions biotechnologiques, facilitera donc l'obtention de brevets de produits couvrant les médicaments issus de cette catégorie.

En revanche, cette interprétation des conditions de brevetabilité des médicaments issus des biotechnologies est différente aux Etats-Unis. La Cour Suprême a un avis plus stricte sur la question de la brevetabilité des biotechnologies, notamment concernant les brevets portant sur les « lois de la nature ».

Ainsi et lors d'une affaire²⁰, la Cour Suprême a considéré à l'unanimité que des séquences d'acide nucléiques isolées sont des produits de la nature (nature products), et par conséquent ne sont pas brevetable. Par ailleurs, l'ADN complémentaire est considéré comme brevetable car il n'est pas un produit de la nature. (55)

En effet l'ADNc est une séquence codante contenant des exons et plus d'introns, qui ne sont pas présent à l'état naturel, à la différence des introns.

Ainsi, cette affaire a rendu délicat le domaine de la brevetabilité des gènes aux Etats-Unis, et a engendré un grand pas en arrière en considérant que l'ADN isolé n'est finalement plus brevetable.

²⁰Affaire Myriad. 13 juin 2013. Cour Suprême des Etats-Unis.

B. Exigence de nouveauté en matière pharmaceutique : la deuxième application thérapeutique

1) Origine de la règle :

Comme nous l'avons dit précédemment, l'ordonnance n°59-250 du 4 février 1959 a introduit pour la première fois la notion de brevetabilité des médicaments.

Les inventions portant sur des médicaments pouvaient être protégées uniquement par le Brevet Spécial de médicament (BSM). Cette ordonnance admettait la brevetabilité d'une composition pour une première application ou indication thérapeutique, mais excluait celle d'une deuxième application thérapeutique pour cette même composition.

La première loi n°68-1 du 2 janvier 1968 supprimant le BSM, maintenait également exclu du champ de la brevetabilité des médicaments, la seconde application thérapeutique.

La seconde loi n°78-742 du 13 juillet 1978, a intégré le brevet pharmaceutique dans le droit commun.

La deuxième application n'était pas encore inscrite dans la loi à cette époque.

Cependant, certains auteurs considéraient que l'exclusion de cette application constituait un non-respect du droit commun, tandis que d'autres pensaient qu'elle résultait de l'application de la condition de nouveauté.

En effet, il existait à l'époque un régime spécifique concernant l'exigence de nouveauté du brevet d'application. Il était exclu de la protection par brevet certaines formes d'applications nouvelles de moyens connus. Si un produit était déjà connu pour une première application thérapeutique, il ne pouvait faire l'objet d'une protection par brevet pour une deuxième application, car il était considéré comme dépourvu de nouveauté.

La loi de 1978 a donc été modifiée par une loi en vigueur, n°2008-776 du 4 août 2008, afin de pallier un refus d'obtention de brevet pour la deuxième application thérapeutique. (56)

La brevetabilité de la seconde application thérapeutique est donc reconnue depuis la création de cette loi.

C'est à partir de cette même loi, que des textes sont entrés en vigueur, considérant la seconde application thérapeutique comme nouvelle, et par conséquent brevetable :

- L'article L-611-11 du CPI alinéas 5 bis, indique qu'est brevetable la première application thérapeutique d'une substance ou composition connue, si elle est nouvelle et comporte un caractère inventif, et la deuxième application thérapeutique d'une substance ou composition thérapeutique connue. (57)
- Les alinéas 4 et 5 de l'article 54 de la Convention sur les Brevets Européens 2000 (CBE), reprennent les mêmes définitions que le CPI. (58)

2) Evolution de la règle en droit français :

En France, différents types de « deuxième application thérapeutique » sont considérées comme brevetable, depuis la loi du 4 août 2008 :

- Une deuxième application thérapeutique, que la première application ait connu un succès ou non.
- Une invention caractérisée en ce qu'elle porte sur un nouveau groupe de patient.
- Une invention caractérisée en ce qu'elle porte sur un nouvel effet technique.

A titre informatif, coexistent en France les brevets nationaux délivrés par l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI), et les brevets européens ayant effet en France, délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB).

Si des désaccords sont observés entre les différents partis, ce sont les Tribunaux Français qui décident de la validité ou non du brevet.

Une annulation d'un brevet pour manque de description de l'invention, d'activité inventive, ou de nouveauté peut être prononcée par les Tribunaux Français.

Depuis 2004, la jurisprudence peut valider la brevetabilité d'une seconde application thérapeutique pour un traitement donné, protégée par « *une revendication de type suisse* » rédigée comme :

« *Utilisation d'une substance X pour la préparation d'un médicament pour le traitement de la maladie Y* ».

Cependant et depuis janvier 2011, l'INPI n'accepte plus ce type de « revendication suisse » pour protéger les deuxièmes ou énième applications thérapeutiques.

A présent, seules les revendications de type : « *substance X pour son utilisation dans le traitement de la maladie Y* » sont acceptées par l'INPI.

Ainsi, ce sont plutôt des règles rédactionnelles qui doivent être respectées par le demandeur d'un brevet.

3) Evolution de la règle en droit européen :

Dans le cadre de la CBE de 1973, un brevet qui portait sur une deuxième application thérapeutique pouvait être délivré conformément à la jurisprudence, sous la forme d'une revendication « de type suisse ».

Pour l'OEB, un brevet concernant une « deuxième application thérapeutique » peut être délivré en formulant une revendication sous la forme : « *substance ou composition X pour traiter une maladie Y* ».

Actuellement, et depuis la modification des paragraphes 4 et 5 de l'article 54 de la CBE 2000, la deuxième application thérapeutique est comprise de la manière suivante :

« (4) Les paragraphes 2 et 3 n'excluent pas la brevetabilité d'une substance ou composition comprise dans l'état de la technique pour la mise en œuvre d'une méthode visée à l'article 53, c), à condition que son utilisation ne soit pas comprise dans l'état de la technique.

(5) Les paragraphes 2 et 3 n'excluent pas non plus la brevetabilité d'une substance ou composition visée au paragraphe 4 pour toute utilisation spécifique dans toute méthode visée à l'article 53, c), à condition que cette utilisation ne soit pas comprise dans l'état de la technique. »

Ainsi pour l'OEB, toute application nouvelle pour une substance ou composition déjà connue peut faire l'objet d'une délivrance de brevet.

Par ailleurs l'OEB définit la « seconde application thérapeutique » comme brevetable si les revendications du brevet sont rédigées sous la forme de revendications d'application (ou d'utilisation) d'une substance ou composition (déjà connue).

Le tableau ci-dessous extrait du site internet de l'Office Européen des brevets, résume ces différentes règles rédactionnelles applicable à la seconde application thérapeutique.

Revendications	Brevetable?	Articles de la CBE
A.Utilisation du produit X pour le traitement de l'asthme	NON	Article 53, c)
B.Produit X destiné à être utilisé comme médicament [X connu par ex. comme herbicide]	OUI même si X est un produit connu, à condition que son utilisation en médecine ne soit pas connue	Article 54,(4)
C.Produit X destiné à être utilisé dans le traitement du cancer	OUI même si le cas de figure B fait partie de l'état de la technique, à condition qu'une telle revendication satisfasse à l'exigence d'activité inventive par rapport à B et à tout autre élément de l'état de la technique	Article 54,(5)
D.Produit X destiné à être utilisé dans le traitement de la leucémie	OUI même si les cas de figure B et C font partie de l'état de la technique, à condition que D satisfasse à l'exigence d'activité inventive par rapport à B et à C ainsi qu'à tout autre élément de l'état de la technique, la leucémie étant une forme de cancer spécifique	Article 54,(5)

Tableau 3 : Représentation de l'effet de différentes formulations de rédactions de revendication, sur la brevetabilité d'une seconde application thérapeutique.²¹

A noter que certaines juridictions étrangères (notamment l'Italie et l'Allemagne), se sont inspirées de ces nouvelles démarches française et européenne, concernant la brevetabilité d'une « seconde application thérapeutique ».

Nous allons maintenant aborder la notion de protection conférée par un brevet pharmaceutique. Cette protection peut se définir par la portée du brevet, mais aussi par les droits que possède le titulaire ou l'exploitant de ce brevet.

²¹ http://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/f/g_vi_7_1.htm

La portée d'un brevet est délimitée par un périmètre de protection déterminé par la manière dont le brevet est rédigé (notamment la portée de la description de l'invention, ou la portée des revendications).

Cependant, cette protection conférée par le système des brevets est limitée aux caractéristiques de l'invention, permettant ainsi de réduire l'abus du monopole pharmaceutique, et de favoriser l'intérêt de la santé publique.

III. Droits conférés par un brevet pharmaceutique

A. Champs du monopole

1) Protection des droits d'un brevet de produit et/ou de procédé pharmaceutique :

L'étendue de la protection d'un brevet est déterminée par ses revendications.

Cependant, la description de l'invention, les exemples, et les figures, permettent d'illustrer en détail l'invention, et aide l'interprétation de ces revendications. (59)

Par exemple, si l'objet d'une invention porte sur un procédé de séchage d'un comprimé, la protection apportée par le brevet peut s'étendre aux produits directement obtenus par le biais de ce procédé.

Un brevet est un titre de propriété industrielle conférant à son titulaire un droit exclusif d'exploitation pour une durée de 20 ans. Ce droit permet au titulaire de l'invention d'interdire toute exploitation par un tiers non autorisé. Si un contrat de licence est effectué avec un tiers, celui-ci peut exploiter l'invention, mais le titulaire du brevet est inchangé.

Ce droit exclusif d'exploitation prend effet à partir de la date de dépôt de la demande de brevet.

Le Code de la Propriété intellectuelle ne semble pas faire de distinction entre les revendications de produits et les revendications de procédés, puisqu'il est admis d'après l'Article R-612-19, que dans une même demande de brevet il est possible d'inclure (60):

- Une revendication indépendante²² pour un produit (par exemple une molécule thérapeutique), une revendication indépendante pour un procédé conçu spécialement pour la fabrication de ce même produit, et une revendication indépendante pour une utilisation de ce produit.
- Une revendication indépendante pour un procédé, et une revendication indépendante pour un dispositif ou moyen spécialement conçu pour la mise en œuvre de ce procédé.
- Une revendication indépendante pour un produit, une revendication indépendante pour un procédé conçu spécialement pour la fabrication de produit, et une revendication indépendante pour un dispositif ou moyen spécialement conçu pour la mise en œuvre de ce procédé.

En effet, il faut donc interpréter au sens large du terme les notions de procédés, de produits et d'utilisation thérapeutique (ou application thérapeutique). Une revendication de produit peut englober à la fois les notions de produits et de dispositif, alors qu'une revendication de procédé engloberait plutôt les notions de procédés et d'utilisation.

Sans accord de licence préalable entre le titulaire de l'invention et un tiers, il est interdit et considéré comme actes de contrefaçons, d'après l'article L-613-3 du CPI, la fabrication,

²² Une revendication indépendante constitue la première revendication d'un brevet. Elle permet de limiter l'étendue des champs de la protection de l'invention. Elle doit obligatoirement comprendre l'ensemble des caractéristiques de l'invention, ou des différents modes de réalisation de celle-ci. Les revendications dépendantes découlent forcément de revendications indépendantes.

Exemple : « 1. Batterie avec un boîtier cylindrique, comprenant une anode, une cathode, et un électrolyte, caractérisé par un anneau d'étanchéité en matière plastique pour assurer une sécurité accrue contre les fuites » est une revendication indépendante, et « Batterie selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'anode est en cuivre. » est une revendication dépendante de la revendication 1.

l'offre, la mise dans le commerce, l'utilisation, l'importation, l'exportation et le transbordement (action de transfert de la cargaison d'un navire à un autre bâtiment), d'un produit breveté. (61)

Concernant les produits directement obtenus par des procédés brevetés, le processus de droit exclusif d'exploitation est le même pour le titulaire du brevet. Cependant, seule la fabrication du produit n'est pas considérée comme formellement interdite, bien que souvent le procédé en lui-même couvre ce « procédé » de fabrication.

Cette législation a été mise en place afin d'éviter la fabrication à l'étranger d'un produit dont le procédé de fabrication possède un brevet français, et dont l'importation de ce produit est « facile » dans le monde.

L'utilisation par un tiers d'un procédé breveté est également interdite, et considéré comme un acte de contrefaçon.

Ces notions de droit attachés au brevet de médicament ne s'applique pas:

- A la préparation de médicament faite extemporanément par unité dans les officines de pharmacie, ou sur ordonnance médicale
- Aux actes concernant les médicaments ainsi préparés, mais aussi aux études et essais nécessaires en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament, ainsi qu'aux actes nécessaires à leur réalisation et à l'obtention de l'autorisation.

2) **Protection des droits d'un brevet d'application thérapeutique**

Il est important de connaître le monopole réservé à une personne qui introduit une seconde indication thérapeutique, pour une molécule déjà connue pour d'autres applications thérapeutiques.

Avant l'abolition de la règle de l'exclusion de la brevetabilité de la seconde application thérapeutique, il était imposé par les Directives dont nous avons discuté précédemment, de

limiter la portée d'un brevet à une ou plusieurs applications thérapeutiques, sielles sont suffisamment décrites dans l'invention.

Actuellement, et depuis la disparition de la spécificité du Brevet pharmaceutique, l'Office Européen des Brevets (OEB) permet au déposant de revendiquer une substance comme médicament au sens large du terme, bien au-delà d'une seule revendication couvrant une application thérapeutique déterminée.

Cette idée a permis une obtention plus aisée de brevet pour un certain nombre de molécules thérapeutiques,représentant un enjeu économique et de santé publique considérable pour le marché des médicaments.

Cette acceptabilité par l'OEB de la brevetabilité de la seconde application thérapeutique, a été renforcée par la modification de l'article 54(5) de la Convention sur le Brevet Européen (CBE) 2000.

Cette nouvelle disposition de la CBE a permis d'élargir la portée de la protection de certains brevets, et par conséquent d'augmenter les chances d'obtenir un brevet de seconde application thérapeutique, pour des molécules déjà connues de l'art antérieur (mais pour une ou des indications thérapeutiques non comprises dans l'art antérieur).

Une décision rendue par la Grande Chambre de Recours de l'OEB le 19 février 2010, illustre cette évolution. Le sujet de l'invention proposé par un laboratoire pharmaceutique portait sur une composition d'acide nicotinique utilisé pour le traitement d'hyperlipidémies de l'humain. Ce brevet européen avait été refusé par une décision d'une division d'examen, au motif de manque de nouveauté²³.

A titre informatif l'EPC ou European Patent Convention est l'ancienne version de la CBE 2000. Elle est entrée en vigueur le 13 décembre 2007.

A l'issu de cette affaire, la Grande Chambre a statué:

« Une modification de posologie ou d'une ou plusieurs étapes d'un traitement thérapeutique d'une maladie donnée suffira dorénavant à fonder la nouveauté d'une revendication de

²³Articles 54(1) et (2) de l'EPC 1973

médicament et ce, même si le produit ou la composition avait déjà été utilisé pour traiter la même maladie ».

Ainsi, la Grande Chambre de Recours de l'OEB a décidé qu'il est possible d'obtenir une protection par brevet pour une utilisation d'un médicament connu de l'art antérieur pour traiter une maladie spécifique, mais « *dans un traitement thérapeutique différent de la même maladie* ».

Par ailleurs, il a été précisé lors de cette affaire que cette décision est également valable si:

« l'unique caractéristique revendiquée qui n'est pas comprise dans l'état de la technique est une posologie ».

Cependant et malgré cette affaire, il subsistait un doute en France quant à la question de la brevetabilité d'une posologie.

En effet, plusieurs décisions ont rendues des conclusions différentes concernant ce sujet (notamment une affaire opposant les sociétés Actavis Group et Merck Sharp and Dohm le 28 septembre 2010).

Ainsi, le 30 janvier 2015 dernier, la Cour d'Appel de Paris, saisie de cette question de la brevetabilité d'une posologie, a introduit une nouvelle règle :

« Les revendications thérapeutiques ne sont pas exclues de la brevetabilité au titre de l'article 54(5) de la CBE 2000, et que la brevetabilité d'une seconde indication thérapeutique reposant uniquement sur une caractéristique de posologie peut-être admise. »

Par ailleurs, la Cour a précisé que pour qu'une revendication de posologie soit brevetable, la caractéristique de la posologie choisie doit obligatoirement sous-tendre un effet technique, permettant de justifier sa nouveauté et son activité inventive. (62)

B. Atteintes au monopole

1) L'épuisement communautaire des droits

La notion « *d'épuisement du droit* » est une notion essentielle à saisir, pour comprendre le principe d'atteinte au monopole du droit des brevets des médicaments.

L'épuisement des droits de propriété intellectuelle, permet de concilier les objectifs du droit de l'Union Européenne et de l'Espace Economique Européen, ainsi que les avantages reconnus au titulaire du brevet, notamment ses droits de propriété intellectuelle.

Le monopole conféré par un brevet ne peut empêcher la libre circulation du produit breveté, car ceci est contraire à la libre circulation du produit à l'intérieur de l'Union Européenne, dès lors que le titulaire de ce droit a consenti à la commercialisation de ce produit, dans l'Espace Economique Européen.

L'objectif est de respecter les quatre libertés qui fondent le marché unique de l'Union Européenne : La liberté de circulation des marchandises, des services, des capitaux et des personnes.

Pour rappel, l'EEE est une union économique rassemblant 31 Etats européens dont les 28 Etats membres de l'UE, ainsi que 3 des 4 Etats membre de l'Association Européenne de Libre Echange (AELE) (l'Islande la Norvège et le Liechtenstein).

Ainsi, un médicament introduit ou produit licitement au sein d'un Etat membre de l'UE, peut circuler librement dans l'Union Européenne. Cette introduction ou cette fabrication sont licites, dès lors que le titulaire des droits de propriété industrielle les a autorisés :

Soit parce qu'il est lui-même fabricant ou importateur du médicament, ou soit parce que la fabrication ou l'importation ont été réalisés avec son consentement, notamment par un contrat de licence.

Le titulaire des droits de propriété industrielle sur un produit, épuise son droit exclusif lors de la première mise en circulation au sein de l'UE, et ne peut s'opposer à la libre circulation du

produit. Cet épuisement des droits au sein de l'UE trouve sa base théorique dans la jurisprudence de la Cour de Justice des Communautés Européennes (institution de l'UE créé en 1952), et ce principe est intégré dans le droit français²⁴.

Cette notion « d'épuisement des droits » a permis dans un contexte plus équilibré, d'introduire dans les mœurs la libre circulation des marchandises, et de ne pas freiner l'innovation et l'importation des médicaments dans le monde.

Cependant, il existe certaines limites des droits conférés par le brevet du médicament nécessaires, qui répondent à des enjeux de santé publique.

2) Reconditionnement des produits et importations parallèles

Selon la Commission Européenne, « l'importation parallèle d'un médicament consiste à importer puis distribuer le médicament d'un Etat membre dans un autre Etat membre, en dehors du réseau de distribution mis en place par le fabricant ou son distributeur agréé » (63).

Cette pratique existe et a été reconnue en 1976 par la Cour de Justice de l'Union Européenne. Il n'est pas obligatoire d'avoir l'accord du fabricant du médicament pour réaliser ces importations.

Pour être importé par un laboratoire pharmaceutique par exemple, le médicament doit bénéficier d'une procédure d'autorisation simplifiée ou Autorisation d'Importation Parallèle (AIP).

Cette autorisation est délivrée par les autorités compétentes nationales du pays importateur. Pour espérer obtenir cette API, le médicament doit répondre à deux critères (64) :

- L'obtention d'une AMM dans l'Etat membre d'origine
- Etre suffisamment similaire à un produit qui a déjà reçu une AMM dans l'Etat membre de destination.

²⁴Articles L 613-24 et L 613-6 du Code de la Propriété Intellectuelle.

Dans un cadre de lutte contre la contrefaçon des médicaments, l'importation parallèle pose un problème, notamment lié au reconditionnement systématique de ces produits.

En effet dans le cas d'une importation d'un médicament, il est nécessaire de procéder à un reconditionnement afin d'adapter le produit à la législation nationale du pays d'importation, notamment en matière de linguistique.

Ces reconditionnements peuvent comprendre l'ajout d'étiquette sur l'emballage d'origine, mais aussi le changement complet du « packaging », donnant ainsi l'impression d'un produit nouveau.

Ainsi, ces étapes de reconditionnements peuvent aller à l'encontre des intérêts du pays importateur en matière de lutte contre la contrefaçon, et favoriser notamment les possibilités de substitution de médicaments originaux par des médicaments falsifiés.

Ce principe peut donc fragiliser le bon déroulement de la traçabilité du médicament.

La Cour de Justice de l'Union Européenne s'est positionnée au cours d'une affaire (l'Arrêt Boehringer II (65)), dans laquelle elle a apporté certaines précisions concernant le reconditionnement, et les importations parallèles de médicament.

En effet au cours de cette affaire, la CJUE a défini certaines règles à respecter pour établir un équilibre entre les importateurs parallèles, et les titulaires des marques du médicament :

- L'importateur doit prouver la nécessité de l'opération de reconditionnement afin de pénétrer le marché de l'Etat membre
- La présentation du produit reconditionné ne doit pas nuire à la réputation de la marque ainsi qu'à celle de son titulaire.
- L'auteur du reconditionnement ainsi que le fabricant doivent être clairement identifiés sur le nouvel emballage.
- L'importateur doit avertir le titulaire de la marque avant la commercialisation du produit reconditionné, et lui fournir un échantillon de ce dernier.

Un autre point majeur a été apporté par la CJUE concernant une question longtemps restée en suspens : l'obligation de reconditionnement par apposition d'une étiquette supplémentaire externe, pour les produits destinés à l'importation.

Ainsi, cet Arrêt Boehringer II a permis de préciser et d'apporter un certain équilibre entre la libre circulation des marchandises, et la protection de la propriété industrielle, qui sont deux principes fondamentaux de l'Union Européenne, et de l'Espace Economique Européen.

3) Licence d'office dans l'intérêt de la santé publique

Une licence est un droit commercial qui définit un contrat par lequel un titulaire d'un droit de propriété industrielle concède à un tiers, en tout ou en partie, la jouissance de son droit d'exploitation (vente, fabrication, ou distribution du produit), gratuitement ou à titre onéreux, moyennant le paiement de redevances.

Une licence d'office est un acte de la puissance publique accordé par l'Etat, et à défaut d'un accord amiable avec le titulaire du brevet, permet l'exploitation d'une invention brevetée, lorsque les intérêts de la Défense Nationale, de la Santé Publique ou de l'Economie Nationale le justifient.

Cette notion de Licence d'office est définie par l'article L.613-16 du Code de la Propriété Intellectuelle. (66)

L'article 18 de la loi de Bioéthique n°2004-800 du 6 août 2004, a modifié la rédaction de cet article afin d'étendre son champs d'application. (67)

En effet avant cette date, seuls les médicaments (comme défini dans le Code de la Santé Publique) pouvaient bénéficier de l'octroi d'une Licence d'office, car seuls ceux-ci étaient considérés comme cruciaux dans l'intérêt de la santé publique.

Depuis cette modification de l'article L.613-16 du Code de la Propriété Intellectuelle, la licence d'office peut désormais être attribuée à tout brevet délivré pour :

- Un médicament, un dispositif médical, un dispositif médical de diagnostic *in vitro*, un produit thérapeutique annexe.
- Leur procédé d'obtention, un produit nécessaire à leur obtention ou un procédé de fabrication d'un tel produit.
- Une méthode de diagnostic *ex vivo*.

Ainsi, nous pouvons constater que les dispositifs médicaux et les méthodes de diagnostic *in vitro* ou *in vivo*, sont considérés au même titre que les médicaments, comme essentiels pour la santé publique.

L'article L.613-16 du CPI énonce le principe d'une Licence d'office, mais également certaines conditions de formes et de procédures d'obtentions de cette licence.

En effet, les brevets de produits, de procédés ou les méthodes de diagnostics ne peuvent obtenir une Licence d'office seulement s'ils sont vendus sur le marché en quantité ou qualité insuffisante, ou à des prix anormalement élevés.

Par ailleurs, une licence d'office peut être attribuée lorsque le brevet est exploité dans des conditions contraires à l'intérêt de la santé publique, ou constitutives de pratiques étant considérées comme « *anticoncurrentielles* ».

En effet, lorsque la licence a pour but de remédier à une pratique déclarée comme étant anticoncurrentielle, ou en cas d'urgence, le ministre chargé de la propriété industrielle n'est pas obligé de rechercher un contrat à l'amiable avec le titulaire du brevet.

Le principe de la licence d'office permet donc de sanctionner et de contrôler certains abus de monopoles.

D'après l'article L.613-17 du CPI, le jour de la publication de l'arrêté qui soumet au brevet une licence d'office, toute personne qualifiée peut demander l'octroi d'exploitation de cette licence au ministre chargé de la propriété intellectuelle, dont la durée et le champ d'application sera déterminé par ce dernier. (68)

S'il n'est pas possible de conclure d'un accord à l'amiable entre le ministre chargé de la PI, et le ministre de la santé publique, le montant des redevances est fixé par le Tribunal de Grande Instance (TGI).

A noter qu'une licence d'office est non-exclusive, c'est-à-dire qu'elle peut être détenue par des tiers.

Ainsi, les droits attachés à cette licence ne peuvent être transmis qu'avec le fonds de commerce, l'entreprise ou la partie de l'entreprise auquel elle est attachée.

4) Licence obligatoire visant la fabrication de produits pharmaceutiques destinés à l'exportation

a) Evolution du régime de la licence obligatoire selon les Accord ADPIC

Une licence obligatoire à la différence d'une licence d'office, est à caractère judiciaire.

Elle est imposée au titulaire du brevet dans un intérêt particulier (par exemple pour défaut d'exploitation, ou pour cause de dépendance²⁵).

La licence d'office est à caractère administratif, et est délivrée par le ministre dans l'intérêt de la santé publique, ou de la défense nationale.

D'une manière générale, le titulaire d'un brevet est libre d'exploiter son invention de la manière dont il le désire. Mais si son invention n'est pas exploitée pendant une période déterminée²⁶, il est possible d'autoriser un tiers d'exploiter l'invention.

Quand les autorités nationales jugent qu'il y a un intérêt général pour la communauté, il est possible pour un tiers d'exploiter l'invention brevetée, mais sans le consentement du titulaire du brevet.

²⁵Article L613-15 CPI.

²⁶Article L613-11: à l'expiration d'un délai de trois ans après la délivrance d'un brevet, ou de quatre ans à compter de la date du dépôt de la demande.

On parle ainsi de licence obligatoire quand l'autorité publique autorise un tiers à fabriquer le produit breveté, ou à utiliser un procédé d'un produit breveté, sans l'autorisation du propriétaire du brevet.

Cependant, le demandeur de la licence doit avoir au préalable essayé sans succès, d'obtenir du détenteur une licence volontaire à des conditions commerciales raisonnables, et dans un délai raisonnable.

L'accord sur l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC), concernant les aspects des droits qui touchent la propriété intellectuelle (Accords ADPIC), depuis son entrée en vigueur en janvier 1995, traite la question des brevets, et notamment la question de l'exception aux droits exclusifs (soit le régime de la licence obligatoire).

L'Accord sur les ADPIC est ainsi annexé à l'Accord sur l'OMC. Ses objectifs visent principalement à renforcer et harmoniser à l'échelle mondiale certains aspects de protection de la propriété intellectuelle.

L'article 31 explique de manière précise les encadrements et les conditions minimales nécessaires pour obtenir une licence obligatoire, notamment la portée et la durée de l'utilisation de celle-ci. Un large champ d'action est laissé aux Etats Membres quant aux fondements et aux motifs de ces licences obligatoires. (69)

Il existe cinq sortes d'utilisation sans l'autorisation du détenteur des droits, énoncés dans les Accords ADPIC.

Nous pouvons par exemple citer des licences pour cause de conditions d'extrêmes urgences, ou encore des licences pour remédier à une pratique déterminée anticoncurrentielle, à l'issue d'une procédure administrative ou judiciaire.

Ces licences obligatoires constituent le moyen le plus efficace pour accroître l'offre de produit, en agissant directement sur les conditions de commercialisation, ou en décourageant les titulaires de brevet de prendre des mesures qui réduisent l'offre de façon arbitraire, ou augmentent les prix de manière artificielle ou exagérée.

L'objectif principal d'une autorisation de licence obligatoire doit être l'approvisionnement. C'est cette notion qui paraît être la plus importante, puisqu'elle a suscité un certain nombre de

critique et cela a abouti à la déclaration sur l'Accord des ADPIC, adopté le 14 novembre 2001, plus connu sous le nom de déclaration de Doha.

b) La déclaration de Doha : une flexibilité reconnue aux droits des preuves

L'objectif de cette déclaration est de garantir l'accès aux produits de santé des Pays les Moins Avancés (PMA).

Cette déclaration a ainsi permis une « *interprétation* » des Accords ADPIC pour promouvoir la santé publique, mais aussi une certaine « *flexibilité* » de la réglementation de ces Accords.

Seules deux dispositions, concernant les Pays les Moins Avancés ainsi que les pays n'ayant pas de capacités de fabrication (ou sont jugées insuffisantes), ont entraîné des modifications directes du règlement des Accords sur les ADPIC.

En effet, la déclaration de Doha utilise le terme de « *licence obligatoire* » qui n'était pas employé dans les Accords ADPIC.

Le paragraphe 6 de cette déclaration reconnaît que les Etats membres de l'OMC, ayant des capacités de fabrications insuffisantes de produits pharmaceutiques, ne peuvent pas bénéficier des avantages d'une licence obligatoire. (70)

Plus particulièrement à cause de l'alinéa f de l'article 31, qui comme nous l'avons expliqué précédemment, énonçait le fait qu'une licence obligatoire pouvait être autorisée par un Etat membre seulement pour l'approvisionnement. (71)

Ainsi, une faille du système des Accords ADPIC avait été pointée à l'époque, et une proposition de solution était attendue par le Conseil Général.

C'est ainsi que le 30 août 2003, le Conseil Général a décidé suite à une réunion à Cancun, une dérogation de cet article, afin de permettre l'exportation de copies génériques fabriquées sous

licence obligatoire, vers des pays où la capacité de fabrication est inexistante ou insuffisante, sous réserve que certaines conditions ou procédures soient respectées. (72)

Par ailleurs, la décision inclue la question relative à la rémunération adéquate due au détenteur du brevet.

Cette modification a ainsi permis une clarification des enjeux de la déclaration de Doha, mais également d'ajouter des déclarations non prévues à l'origine, notamment en imposant aux Etats importateurs de prendre des mesures afin d'assurer que les médicaments importés dans ces pays défavorisés, soient réellement utilisés à des fins de santé publique, sans détournements.

En effet la déclaration de Cancun appuie d'avantage ses propos en précisant que cette dérogation peut être utilisée pour traiter des problèmes de santé publique, et pour atteindre des objectifs de politique industrielle ou commerciale.

Cependant, un certain nombre de conditions doivent être respecté préalablement par le pays concerné. Le pays importateur doit prouver son incapacité de produire le médicament breveté, et doit spécifier le nom du produit et les quantités attendues, pour pouvoir bénéficier de cette flexibilité.

De plus, le pays exportateur devra fournir au PMA les quantités nécessaires pour répondre à ses besoins. Les produits seront clairement identifiés par le biais d'un marquage spécifique, ou d'un étiquetage.

Enfin, ces données (volume et étiquetage) devront faire l'objet d'une publicité sur internet. Ces différentes procédures s'appliquent pour le produit fini et pour le principe actif.

Le PMA importateur doit également s'engager à prendre des mesures afin d'éviter tout détournements, ou réexportation des produits importés sur son territoire.

La déclaration de Cancun reconnaît également une mise en place de ces dispositions, dans un but de promouvoir le transfert de nouvelles technologies, mais aussi de renforcer les capacités de fabrication dans le secteur pharmaceutique.

La déclaration de Doha et la décision de Cancun sont applicables au sein de l'Union Européenne, afin d'harmoniser les législations prises dans le monde.

Le champ d'application de ces déclarations est plus large que celui de l'OMC, car ces dernières visent des pays dans le besoin de produit en général, pour faire face à des problèmes de santé publique, alors que l'OMC vise plutôt des maladies spécifiques (comme le SIDA ou le paludisme)

Ces dispositions sont également intégrées en droit français, puisque les dispositions européennes ont été intégrées au Code de la Propriété Intellectuelle, par la loi 2007 de la lutte contre la contrefaçon. (Article.L.613-17-1 du CPI). (73)

Cependant, certaines limites de ces déclarations sont constatées, puisqu'en effet suite à leur application au sein de l'UE, peu de cas pratiques ont été observés.

Nous pouvons expliquer ceci par le fait que les PMA sont réticents à ces nouvelles dispositions de licences obligatoires, puisqu'un certain nombre de conditions sont prérequisées.

En effet dans certain cas, le pays importateur peut parfois se voir dans l'incapacité financière de fournir des preuves de non détournement du médicament importé.

D'autres pistes peuvent également être envisagées, comme la difficulté de l'accès aux médicaments, notamment du auxdes défaillances des infrastructures de santé, ou due au prix des taxes et des droits d'importation.

Seul le temps semble être l'élément qui pourra nous révéler si cette nouvelle disposition de licence obligatoire, et de l'harmonisation de l'accès des médicaments dans le monde sera efficace au long terme.

Nous avons pu constater au cours de ces deux premières parties, que le médicament est un produit pharmaceutique essentiel pour la santé publique, et répond à des enjeux de politiques sanitaires. Il requière un nombre d'années de développement avant sa mise sur le marché, qui est considérable en temps et en argent.

En effet les sociétés pharmaceutiques innovatrices ont besoin d'un temps d'exploitation exclusif pour leur produit, que les brevets devraient leur offrir afin d'avoir un retour sur investissements, et de financer la mise au point de nouveaux produits.

C'est pourquoi, les nouveaux médicaments font l'objet de protection des droits de propriété intellectuelle conférés par le système des brevets.

Malgré l'application des droits du brevet des médicaments, la durée de protection est diminuée par rapport à d'autres secteurs économiques.

D'une part les essais précliniques et cliniques, ainsi que les formalités réglementaires, sont particulièrement long, d'autre part les dispositions favorisent le développement précoce des médicaments génériques.

C'est pourquoi, dans le but d'encourager la recherche scientifique et l'innovation thérapeutique, le Certificat Complémentaire de Protection (CCP) des médicaments a été conçu.

Cette nouvelle disposition permet d'étendre la protection initiale conférée par le brevet, de cinq années supplémentaires au maximum.

L'Europe, les Etats-Unis et le Japon ont mis en place ce système de protection des droits de propriété intellectuelle dans leur système de santé.

L'objectif de cette dernière partie est de comprendre les caractéristiques générales permettant de définir un CCP, en s'appuyant sur son règlement d'application, et enfin d'étudier un cas pratique relatif à une demande de CCP, au sujet d'un médicament ophtalmique.

PARTIE 3 : LE CERTIFICAT COMPLEMENTAIRE DE PROTECTION : UN INSTRUMENT ASSURANT LA RENTABILITE DE L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE.

I. Caractéristiques générales d'un Certificat Complémentaire de Protection (CCP)

A. Les origines de la réglementation: principe et textes applicables

Le CCP a été créé dans le but de compenser le temps nécessaire pour obtenir la mise sur le marché d'un médicament, afin que le titulaire du brevet puisse bénéficier d'un monopole plus long sur le médicament commercialisé.

Il constitue un droit de propriété intellectuelle permettant de prolonger la protection, la durée du brevet restant inchangée. Il est important de comprendre que le CCP prolonge la vie d'un brevet, mais ne correspond pas à ce brevet: c'est un titre indépendant qui se substitue au brevet après sa durée normale de 20 ans.

En France, la loi n° 90-510 du 25 juin 1990 tendant à rendre identique pour les médicaments et les autres produits la durée effective de la protection assurée par les brevets, a énoncé pour la première fois, la notion de Certificat Complémentaire de Protection des spécialités pharmaceutiques. L'article 3 bis est rédigé de la manière suivante : (74)

« Tout propriétaire d'un brevet d'invention produisant ses effets en France et ayant pour objet un médicament, un procédé d'obtention d'un médicament, un produit nécessaire à l'obtention de ce médicament ou un procédé de fabrication d'un tel produit peut, lorsque ceux-ci sont utilisés pour la réalisation d'une spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché conformément aux articles L. 601 ou L.

617-1 du code de la santé publique, et à compter de sa délivrance, obtenir, dans les formes et conditions fixées par la présente loi et précisées par décret en Conseil d'Etat, un certificat complémentaire de protection pour celles des parties du brevet correspondant à cette autorisation. »

Suite à cette loi, un règlement européen a été adopté afin d'harmoniser les législations nationales et de faciliter la libre circulation des médicaments en Europe : le règlement CEE n°1768/92 du Conseil de l'Europe du 18 juin 1992 relatif à la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments. (75)

Ce règlement a été publié au Journal Officiel de la Communauté Européenne le 2 juillet 1992, et est entré en vigueur le 2 janvier 1993 pour tous les pays membres de l'Union Européenne, à l'exception de la Grèce, l'Espagne et le Portugal, pour lesquels il est entré en vigueur le 2 janvier 1998.

Le règlement CE n°469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments, actualise le précédent règlement. (76)

En effet, certaines modifications²⁷ du précédent règlement, notamment l'article 13 relatif au calcul de la durée des CCP pour les médicaments pédiatriques, ont été intégrées dans ce présent règlement.

Il comprend 23 articles décrivant étapes par étapes, les conditions d'octroi d'un CCP, la durée du certificat, l'extinction du certificat. Ce règlement est entré en vigueur en Europe le 6 juillet 2009.

Concernant la France, les CCP demandés avant le 2 janvier 1993 étaient soumis au régime de la loi française et ceux demandés après cette date sont soumis au droit de l'Union Européenne (77) (78).

En pratique, le Règlement Européen n°469/2009 est le texte de référence appliqué aujourd'hui.

²⁷ Règlement CEE n°1768/92 du Conseil (JO L 182 DU 2.7.1992, p. 1)
Annexe I, point XI.FI, de l'acte d'adhésion de 1994 (JO L C 241 du 29.8.1994, p 233).
Annexe II, point 4.C.II, de l'acte d'adhésion de 2003 (JO L 236 du 23.9.2003, p 342)
Annexe III, point 1.II, de l'acte d'adhésion de 2005 (JO L 157 du 21.6.2005, p 56).
Règlement CE n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil (JO L 378 du 27.12.2006, p 1).

Le règlement CE n°1610/96 du Parlement Européen et du Conseil du 23 juillet 1996 concerne la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments phytopharmaceutiques, reconnaissant ainsi que la recherche en matière de produits phytopharmaceutiques est longue et importante en termes de santé publique. (79)

En effet comme les médicaments, les produits phytopharmaceutiques doivent bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché avant leur commercialisation, longue à obtenir à l'issue de la phase de recherche et développement (environ dix ans).

Ainsi, il a été nécessaire de créer un règlement communautaire spécifique aux CCP de cette classe de produit de santé.

Ce règlement est applicable pour les CCP délivrés après le 8 février 1997 (80), si le brevet porte sur un produit phytosanitaire (81).

Enfin, le règlement CE n°1901/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatifs aux médicaments à usage pédiatrique, complète le règlement CEE n°1768/92 (article 13), les directives 2001/20/CE²⁸ et 2001/83/CE²⁹, ainsi que le règlement CE n°726/2004³⁰. (82)

Ce règlement est entré en vigueur le 26 juin 2007, et a pour objectif de faciliter le développement et l'accès aux médicaments à usage pédiatrique, permettant d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces traitements. Il permet d'assurer que ces médicaments sont dument autorisés à être utilisé chez l'enfant, puisqu'ils ont fait l'objet d'une recherche clinique dédiée de qualité.

²⁸ Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain (JO L 121 du 1.5.2001).

²⁹ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311 du 28.11.2001).

³⁰ Règlement CE n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et institut une Agence européenne des médicaments (EMA) (JO L 136 du 30.4.2004).

Ce règlement permet d'améliorer l'information disponible à l'usage des traitements pédiatriques. Ces différents objectifs doivent être atteints sans pour autant retarder la mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique, et sans réaliser d'essais cliniques inutiles sur des enfants.

L'article 36 de ce règlement précise les conditions nécessaires pour que le titulaire d'un CCP puisse avoir le droit de bénéficier d'une prolongation pédiatrique du monopole d'exploitation, d'une durée maximale de 6 mois supplémentaires. (83)

A noter qu'en cas de doute sur l'interprétation de ces différents règlements communautaires par les Offices Nationaux des Brevets (en charge de la délivrance des CCP) et/ou par les demandeurs, il est possible de saisir la CJUE (Cour de Justice de l'Union Européenne) dont le siège est au Luxembourg. Depuis sa création en 1952, la CJUE constitue l'autorité judiciaire de l'Union Européenne et veille, en collaboration avec les juridictions des Etats membres, à l'interprétation et à l'application uniforme du droit européen.

Elle peut être saisie selon deux procédures (84) :

- Le recours direct, dont l'objectif est de faire respecter les règles européennes par les Etats membres ou les Institutions Européennes. Par exemple un recours en annulation est une plainte pouvant être déposée par une personne physique ou morale auprès du tribunal de la CJUE. Cependant, cette personne doit apporter des preuves et des faits justifiant les raisons de sa plainte, en relation avec une décision particulière.
- Le recours préjudiciel ou indirect par des juridictions nationales (l'INPI par exemple) si un doute persiste concernant l'interprétation ou l'application d'un règlement. Dans ce cas-là, il est possible de demander un éclaircissement auprès de la CJUE.

Il est également possible de saisir la CJUE via un recours en manquement. C'est une procédure juridictionnelle exercée devant la Cour de Justice de l'Union Européenne, pouvant être engagée par la Commission ou par un Etat membre, à l'encontre d'un Etat membre qui n'aurait pas respecté le droit de l'Union européenne (UE).

Enfin, la dernière façon de saisir la CJUE est le recours en carence, visant à condamner une institution européenne (par exemple la Banque Centrale Européenne ou le Parlement Européen) pour une abstention illégale au regard de l'Union Européenne.

B. Domaine de la protection complémentaire

Le champ d'application concernant la protection par CCP d'un médicament est défini de la même manière par des normes nationales et européennes.

1) Brevet

L'article premier, paragraphe c, du règlement européen 469/2009 explique qu'il est possible d'obtenir un CCP pour (85):

« Un brevet qui protège un produit en tant que tel, un procédé d'obtention d'un produit ou une application d'un produit, et qui est désigné par son titulaire aux fins de la procédure d'obtention d'un certificat ».

Ainsi, il peut s'agir aussi bien d'un brevet de produit (molécule ou composition pharmaceutique), de procédé (de synthèse ou de fabrication), d'une application (une première application thérapeutique ou une nouvelle application thérapeutique), ou encore une nouvelle formulation du produit.

2) Autorisation de mise sur le marché

D'après l'article 2 du règlement CE n°469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments, peut faire l'objet d'un certificat (86) :

« tout produit protégé par un brevet sur le territoire d'un Etat membre et soumis, en tant que médicament, préalablement à sa mise sur le marché, à une procédure d'autorisation de mise sur le marché, en vertu de la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, ou de la directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. »

D'après ce règlement, un médicament à usage humain ou vétérinaire n'ayant pas fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) conforme à ces 2 directives respectives, avant sa commercialisation, ne peut faire l'objet d'un Certificat Complémentaire de Protection.

Cette interprétation de l'article 2 du règlement a été édictée le 28 juillet 2011 par la CJUE, et s'impose maintenant de la même manière au sein de l'Union Européenne.

3) Médicament et produit

D'après le premier article du règlement européen n°469/2009 relatif aux CCP, la définition d'un médicament doit être comprise comme:

« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions organiques chez l'homme ou chez l'animal ».

La notion de « produit » doit être comprise au sens de l'article premier, paragraphe b, comme : « un principe actif ou une composition de principe actif d'un médicament ».

Ces notions de « *produit* » et de « *principe actif* » ont engendrés des litiges, dus à des interprétations divergentes de leurs définitions, et ont donné lieu à trois affaires: les arrêts Medeva, Georgetown et Massachusetts Institute of Technology (MIT).

C. Conditions d'octroi d'un Certificat Complémentaire de Protection

1) Existence d'un brevet de base au nom du demandeur du CCP

Conformément au règlement européen précité, un CCP est délivré si dans l'Etat membre où est présentée la demande, et à la date de cette demande, le produit est protégé par un brevet de base.

Le terme « *brevet de base* » est défini dans l'article premier du règlement n°469/2009.

Cette notion doit être interprétée comme un brevet qui protège un produit en tant que tel, un procédé d'obtention d'un produit, ou une application d'un produit, et qui est désigné par son titulaire aux fins de la procédure d'obtention d'un certificat.

On pourrait donc croire, au vu de cette définition, qu'il est facile de définir de manière claire ce qu'on entend par « *brevet de base d'un produit* ».

Cependant, la jurisprudence concernant cette thématique est importante, et représente une source d'affaires opposant de grands laboratoires pharmaceutiques (princeps et génériques).

Ainsi, plusieurs critères ont été envisagés pour définir un produit protégé par un « *brevet de base* », comme par exemple des critères de contrefaçon, des critères de description, et enfin des critères de revendications (87).

Historiquement, les praticiens comme les juges pensaient qu'il suffisait que le produit soit contrefacteur du brevet de base pour qu'il soit protégeable par un CCP.

La question qui se pose est donc de savoir comment le produit visé par l'AMM doit être défini dans le brevet de base.

La CJUE n'avait malheureusement pas, à l'occasion de l'affaire Medeva, répondu de façon claire à cette question, notamment de savoir si un produit pouvait être défini de manière structurelle ou fonctionnelle dans le libellé des revendications du brevet de base.

Ainsi, la High Court of Justice (England and Wales) a posées 2 questions préjudicielles suivantes à la CJUE, au cours d'une affaire opposant les sociétés Eli Lilly et Human Genome Sciences, concernant des anticorps (88) :

1. « *Dans le cas d'une revendication portant sur un anticorps ou une classe d'anticorps, suffit-il que le ou les anticorps soient définis en fonction des caractéristiques par lesquelles ils se lient à une protéine cible ou est-il nécessaire de fournir une définition structurelle du ou des anticorps, et si oui, dans quelle mesure ?* »
2. « *Quels sont les critères permettant de déterminer si le produit est protégé par un brevet de base en vigueur au sens de l'article 3, sous a), du règlement n°469/2009/CE ?* ».

La CJUE a répondu que pour qu'un produit soit considéré comme protégé par un brevet de base, il devait être « *identifié* » ou « *spécifié* » dans le libellé des revendications.

Aujourd'hui, la CJUE accepte une définition fonctionnelle d'un principe actif novateur dans une revendication, ce qui implique qu'il n'est pas nécessaire de préciser le nom de ce principe actif dans le jeu de revendication.

Cependant, les revendications fonctionnelles peuvent impliquer un grand nombre de composés.

Ainsi, l'exigence selon laquelle le produit doit être spécifié ou doit figurer dans la revendication, est remplie au moyen d'une interprétation adéquate de la revendication, conformément à l'article 69 de la CBE (notamment à la lumière de la description).

A noter qu'au cours de cette affaire, la CJUE avait demandé une réforme du règlement communautaire relatif au CCP, mais il paraît difficile que cette demande aboutisse car ce règlement concerne de nombreux pays.

Une autre affaire a abordé la question de savoir comment le produit visé par l'AMM doit être défini dans le brevet de base (89).

Cette fois-ci, il était question d'une contestation de la validité d'un CCP portant sur un produit associant l'hydrochlorothiazide (diurétique) et l'irbésartan (antihypertenseur), alors que les revendications du brevet de base mentionnaient uniquement la classe thérapeutique du premier produit (diurétique).

Ainsi, Sanofi était titulaire d'un brevet européen dans lequel la seule revendication portant sur l'association de ces deux composés précités était la suivante :

« Composition pharmaceutique comprenant l'irbésartan en association avec un diurétique ».

Dans la description du brevet, seule la classe thérapeutique « *diurétique* » figurait :

*« Ainsi, la présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention(irbésartan) et le ou les autres peuvent être un composé bêta-bloquant, un antagoniste calcique, un **diurétique**, un antiinflammatoire non stéroïdien, ou un tranquillisant.»*

A noter que Sanofi était déjà titulaire d'un premier CCP sur la base d'une première AMM, ayant pour objet l'irbésartan protégé par ce brevet Européen. Sur la base de ce même brevet et d'une seconde AMM, un second CCP protégeant l'association de l'hydrochlorothiazide et de l'irbésartan avait été délivré.

Ainsi, à l'expiration du premier CCP, certaines sociétés pharmaceutiques, dont Actavis, ont contesté la validité du second CCP, au motif que le brevet de base ne spécifiait pas que le diurétique faisait référence à l'hydrochlorothiazide.

« Dans des circonstances telles que celles au principal où, sur le fondement d'un brevet protégeant un principe actif novateur et d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament contenant celui-ci en tant que principe actif unique, le titulaire de ce brevet a déjà obtenu, pour ce principe actif, un certificat complémentaire de protection lui permettant de s'opposer à l'utilisation dudit principe actif seul ou en combinaison avec d'autres

principes actifs, l'article 3, sous c), du règlement (CE) n° 469/2009 du Parlement européen et du Conseil, du 6 mai 2009, concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments, doit être interprété en ce sens qu'il s'oppose à ce que, sur le fondement du même brevet, mais d'une autorisation de mise sur le marché ultérieure d'un médicament différent contenant ledit principe actif en composition avec un autre principe actif, lequel n'est pas, en tant que tel, protégé par ledit brevet, le titulaire de ce même brevet obtienne un second certificat complémentaire de protection portant sur cette composition de principes actifs. ».

Ce second CCP de Sanofi, dont la protection portait sur l'association irbésartan et hydrochlorothiazide a été déclaré nul, au motif qu'il n'est pas possible d'obtenir plusieurs CCP en se basant sur un même brevet de base si les principes actifs visés par l'AMM ne sont pas protégés en tant que tels par ce même brevet.

La Cour d'Appel de Paris a précisé qu'il était d'autant plus impossible d'obtenir plus d'un CCP en se basant sur un même brevet, si ces CCP sont partiellement ou totalement en lien avec le même produit.

En revanche, si une composition constituée d'un principe actif novateur, ayant déjà bénéficié d'un CCP, et d'un autre principe actif, lequel n'est pas protégé en tant que tel par le brevet en cause, fait l'objet d'un nouveau brevet de base au sens de l'article 1^{er}, sous c), du règlement n°469/2009, ce dernier brevet, en ce qu'il couvrirait une innovation pleinement distincte, pourrait ouvrir droit à un CCP pour cette composition nouvelle, ultérieurement mise sur le marché.

Cependant, dans cette affaire, il est regrettable de constater que la question de savoir si le fait d'avoir décrit de manière fonctionnelle ce diurétique était suffisante pour qu'il soit considéré comme protégé par le brevet de base, n'a pas été approfondie.

En somme, ces différentes réponses faites par la CJUE signifient qu'il y a deux possibilités pour identifier de manière « *spécifique* » un principe actif novateur : soit sa structure est détaillée dans la revendication, soit sa fonction est précisée dans le libellé des revendications, auquel cas, il doit ressortir de la description ou des exemples du brevet que l'on vise implicitement mais nécessairement le principe actif visé par l'AMM.

Malgré ces réponses, de nombreuses interrogations persistent. Qu'en est-il des formules de Markush visant un ensemble de composés ayant des éléments structuraux ou fonctionnels en commun ? Est-il nécessaire de spécifier tous les composés de cette même famille ?

Ces questions n'ont pas encore été traitées par la CJUE, mais nous espérons qu'elles le seront prochainement, afin d'essayer de réduire le nombre d'interrogations concernant ce règlement européen relatif aux CCP.

L'ensemble de la jurisprudence concernant les CCP et les brevets est disponible sur le site de l'Office Européen des Brevets (90).

2) Autorisation de mise sur le marché en cours de validité :

La seconde condition à remplir pour espérer obtenir une protection par CCP, est de s'assurer de la validité de l'AMM du produit visé.

D'après l'article 3 b) du règlement européen, le « *produit* » en tant que médicament doit avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché en cours de validité et ce, conformément à la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage humain, ou à la directive 2001/82/CE relative aux médicaments à usage vétérinaire. (91)

Une difficulté supplémentaire s'ajoute à cette condition, puisque cette autorisation de mise sur le marché doit être la première dans l'Espace Economique Européen (EEE).

Ainsi, dans certain cas, la première AMM prise en compte peut être celle délivrée par un autre pays de l'EEE que le pays où le CCP est demandé, si la date de délivrance de cette dernière est antérieure à celle de la première demande nationale.

A noter que cette définition rigoureuse de la date de première autorisation de mise sur le marché est cruciale, puisque c'est grâce à cette date que le calcul de la durée d'un CCP est réalisé, fixant ainsi sa date d'expiration.

Enfin, le titulaire du brevet a 6 mois, à compter de la date de délivrance de la première AMM pour déposer une demande de certificat complémentaire de protection. Si le brevet de base a été délivré après l'autorisation de mise sur le marché, la demande de CCP doit être déposée dans les 6 mois suivant la délivrance de ce brevet.

3) Absence d'un Certificat précédent visant le même produit :

La dernière condition à remplir afin d'espérer obtenir un CCP est que le produit protégé n'ait jamais fait l'objet d'un certificat précédent.

L'article 3 c) du règlement européen relatif aux CCP, énonce cette dernière condition. (92)

Par ailleurs, il résulte de l'interprétation de cet article une position stricte adoptée par la CJUE entre 2007 et 2008, considérant qu'il est impossible d'obtenir plusieurs CCP pour prolonger la durée de protection d'une même substance, en invoquant des revendications différentes d'un même brevet de base.

Avant cette clarification, plusieurs CCP pouvaient être délivrés sur la base de revendications différentes d'un même brevet de base. Notamment, il était possible que le titulaire d'un brevet puisse obtenir un premier CCP sur la base d'une revendication de produit et un second CCP sur la base d'une revendication de procédé (par exemple de fabrication du produit) du même brevet.

En effet et jusqu'alors, les juges du fond le justifiaient en considérant que la portée de ces revendications n'était pas équivalente, la protection conférée par la revendication de procédé étant plus restreinte car limitée au produit obtenu par ledit procédé.

La CJUE a donc condamné cette interprétation au sens qu'il importait guère le type de revendication utilisé dans la rédaction du brevet de base, puisque ce brevet couvrait tout état de cause le produit en tant que tel, et qu'il n'était pas pensable d'espérer obtenir deux protections par CCP pour un même produit, protégé par un même brevet de base.

Cette décision a pu paraître contraire aux règles qui gouvernent la portée de la protection conférée par un brevet.

En pratique, cette interprétation a été favorable au développement des médicaments génériques, et contraire aux intérêts des laboratoires titulaires de deux CCP, qui bénéficiaient déjà d'un monopole sur la base du premier CCP.

Une autre question s'est posée quant à l'interprétation de l'article 3 c) du règlement européen: A quelles conditions un produit peut-il être considéré comme nouveau par rapport à un précédent produit ayant déjà fait l'objet d'un CCP ?

Au cours d'une affaire qui opposait le Massachusetts Institut of Technology (MIT) à l'Office Allemand des Brevets, il a été répondu à la question de savoir si le fait d'ajouter un excipient à un principe actif connu, suffisait pour répondre au critère de nouveauté du produit. (93)

Le MIT avait déposé une demande de brevet Européen couvrant l'association du polifeprosan, un excipient polymère biodégradable, et la carmustine, un principe actif utilisé en chimiothérapie. Cet excipient permet de libérer de façon lente et contrôlée l'anticancéreux, limitant ainsi les effets cytotoxiques connus de ce dernier.

L'institut disposait déjà d'une AMM pour le principe actif et avait déposé une demande de CCP pour la combinaison des deux substances. L'Office Allemand avait rejeté cette demande au motif que le polifeprosan ne pouvait être considéré comme un autre principe actif.

Ainsi de manière générale, un produit (A+B), formant un produit A', est considéré comme un produit nouveau par rapport à A pris isolément, si et seulement si, B est un principe actif, c'est-à-dire qu'il confère un effet thérapeutique qui lui est propre, y compris en combinaison avec A.

A l'inverse, A' n'est pas considéré comme étant un produit nouveau si :

- B est un excipient,
- B augmente la durée de l'effet thérapeutique du principe actif A,
- B est une impureté,
- B permet d'obtenir une forme pharmaceutique nécessaire à l'efficacité de A pour la même indication,

- A' est un nouveau dosage, un sel ou un ester différent, ou enfin une nouvelle forme pharmaceutique de A.

Le tableau ci-dessous illustre les conditions nécessaires pour qu'un produit soit considéré comme nouveau.

(A+B) ou A' est nouveau par rapport à A	(A+B) ou A' n'est pas nouveau par rapport à A
B est un PA et confère un effet thérapeutique qui lui est propre pour l'indication (A+B)	B est un excipient
	B augmente la durée thérapeutique du PA A.
	B est une impureté
	B permet d'obtenir une forme pharmaceutique nécessaire à l'efficacité de A pour la même indication
	A' est un nouveau dosage
	A' est un sel ou un ester différent
	A' est une nouvelle forme pharmaceutique

Tableau 4: Tableau représentant les critères nécessaires pour conférer être un nouveau produit par rapport à un autre³¹.

Cette position résulte d'un ensemble de décisions de la CJUE et s'applique aux Etats membres de l'UE, comme le montrent les deux exemples de jurisprudences françaises suivantes:

Une affaire datant du 9 juin 2010 et jugée par la Cour d'Appel de Paris, opposait Syngenta (Société spécialisée dans les domaines de la chimie et de l'agroalimentaire) au directeur de l'INPI. (94)

La société souhaitait obtenir un CCP pour une spécialité pharmaceutique associant le benoxacor (phytoprotecteur) et l'énantiomère S-métalochlore (herbicide). Cependant, un CCP avait déjà été obtenu pour un produit associant le benoxacor et le mélange racémique (énantiomères R et S) sur la base d'un autre brevet.

³¹ http://www.veron.com/publications/colloques/2011-12-14_presentation_iro.pdf. Définition d'un produit nouveau par rapport à un précédent produit ayant fait l'objet d'un précédent CCP. p 46.

Par ailleurs, chacun de ces deux produits possédait une AMM distincte.

La demande de CCP a été rejetée par l'INPI au motif que le racémique métolachlore (dans toutes les formes spatiales possibles) était déjà couvert par un précédent CCP en association avec le benoxacor, et, par conséquent, la société demanderesse ne pouvait pas obtenir un second CCP pour ce même produit. Ainsi, il a été considéré que ces deux produits étaient les mêmes.

Cette position a été confirmée par la Cour d'Appel de Paris qui a retenu qu'il n'a pas été démontré que le S-métolachlore et le métolachlore racémique présentaient « *un profil d'activité différent* ».

Une autre affaire, jugée par le TGI de Paris le 30 septembre 2010, opposait deux laboratoires pharmaceutiques, dont l'un était titulaire d'un CCP portant sur le citalopram (mélange racémique comprenant les énantiomères R et S) alors que l'autre demandait un CCP couvrant l'escitalopram (énantiomère actif S pur). Cette demande s'appuyait sur le même brevet européen. (95)

Il est important de préciser que chacun de ces deux produits possédait une AMM distincte: L'une visait la forme racémique citalopram et l'autre, postérieure à la première, visait l'énantiomère actif escitalopram.

Cette dernière demande de CCP, au profit de l'escitalopram, a été acceptée par le juge pour les motifs suivants :

- L'énantiomère R ne pouvait être considéré comme une simple impureté mais correspondait à un énantiomère actif seul ;
- L'énantiomère S contribue aux actions pharmaceutiques du racémique ;
- Le racémique et l'énantiomère S sont deux principes actifs qui présentent deux mécanismes d'action spécifiques et distincts.

L'énantiomère S a donc été considéré comme un nouveau produit par rapport au mélange racémique, et a pu faire l'objet d'un CCP.

Cette seconde décision n'est pas contradictoire vis-à-vis de la première affaire, car dans cette première décision, ni dans l'AMM servant de base au CCP, ni dans le brevet de base, il n'était montré une différence entre le racémique et les énantiomères séparés.

Ces deux exemples montrent que la notion de « produit nouveau » est extrêmement délicate à appliquer de manière générale et qu'elle doit être appréciée au cas par cas.

D. Durée d'un CCP

1) Règle de calcul de la durée de base d'un CCP

Le principe de base du calcul de la durée d'un certificat complémentaire de protection est énoncé par l'article 13 du règlement CE n°469/2009 du 6 mai 2009.

Le certificat prend effet au terme légal du brevet de base, et pour une durée égale à la période écoulée entre la date du dépôt de la demande du brevet de base, et la date de la première autorisation de mise sur le marché au sein de l'Union Européenne, à laquelle est retranchée une période de 5 ans.

Dans tous les cas, la durée d'un CCP ne peut excéder 5 ans à compter de la date à laquelle il produit son effet.

En pratique, la durée conférée par un certificat complémentaire de protection est de 5 ans si la période écoulée entre la date de dépôt de la demande de brevet de base, et la première AMM excède 10 ans; si l'AMM est accordée avant 10 ans à compter de la date de dépôt, la durée de 5 ans est réduite d'autant.

D'après le neuvième considérant du règlement européen, le titulaire du CCP doit pouvoir bénéficier au total de quinze années d'exclusivité au maximum à partir de la première autorisation de mise sur le marché.

A titre d'exemple, si une demande de brevet a été déposée auprès de l'Office Européen des Brevets le 1.01.2000, et que la première AMM délivrée pour un produit couvert par ce brevet de base date du 1.01.2007, l'expiration du brevet aura lieu le 1.01.2020 et le CCP expirera le 1.01.2022 (soit sept ans moins cinq ans).

2) Difficulté d'application de la règle de calcul

Cette règle de calcul s'est avérée difficile à interpréter par les demandeurs de CCP puisque la notion de « *date de la première Autorisation de Mise sur le Marché* » n'était pas claire. En effet, cette date a suscité de nombreux questionnements, et les interprétations ont divergé entre les différents Offices Nationaux des Brevets chargés de délivrer les CCP.

Cette date pouvait à la fois faire référence à la date de la décision accordant l'AMM à son demandeur, ou alors à la date de la notification de cette décision, c'est-à-dire la date à laquelle le demandeur est au courant de l'accord de sa demande, ou enfin la date d'octroi de l'AMM.

Cependant, la CJUE s'est prononcée sur ce sujet le 6 octobre 2015, suite à un litige opposant *Seattle Genetics Inc* à l'Office Autrichien des Brevets (Österreichisches Patentamt), au sujet d'une rectification de la date d'expiration d'un certificat complémentaire de protection. (96)

La demande préjudicielle portait sur l'interprétation de l'article 13, paragraphe 1, du règlement CE n°469/2009 concernant le calcul de la durée de la protection conférée par un CCP.

Seattle Genetics était titulaire d'un brevet Européen EP1 545613, intitulé :

« *Auristatin Konjugate (composé d'auristatine) et leur utilisation pour le traitement du cancer, d'une maladie auto-immune ou d'une maladie infectieuse* ».

La demande de brevet correspondant avait été déposée le 31 juillet 2003, et le brevet délivré le 20 juillet 2011.

Le 31 mai 2011, *Takeda Global Research and Development Center* avait demandé une AMM conditionnelle, selon la procédure centralisée, pour une nouvelle substance active commercialisée sous le nom de Adcetris®, développée à partir du brevet de base de Seattle Genetics.

Une AMM conditionnelle est valide pendant 1 an, au lieu de 5 ans normalement, et est accordée si le bénéfice du médicament est supérieur au risque, et s'il répond à des besoins de santé publique non satisfaits.

Le 25 octobre 2012, la décision de délivrance de l'AMM a été prise et a été notifiée le 30 octobre 2012 à *Takeda*.

Le 2 novembre 2012, *Seattle Genetics* avait requis la délivrance d'un CCP fondé sur le brevet de base auprès de l'Office Autrichien des Brevets. L'Office avait pris en compte la date de la décision de délivrance de la première AMM, soit le 25 octobre 2012, afin de calculer la durée du CCP, et avait donc fixé la date d'expiration du CCP au 25 octobre 2027.

Ce calcul a été déduit de l'intervalle de temps écoulé entre le dépôt de la demande de brevet (2003) et la date de la décision finale de délivrance de l'AMM (2012). Une durée totale de 9 ans est obtenue, à laquelle on retranche 5 ans, ce qui nous donne une durée du CCP de 4 ans. Au final, le CCP expirera donc le 25 octobre 2027.

Cependant *Seattle Genetics* a engagé le 22 avril 2014 un recours contre la décision de l'Office Autrichien des Brevets, en demandant une rectification de cette décision, à savoir que son CCP expire le 30 octobre 2027 (date d'anniversaire de la notification).

En effet, son argument était qu'il semblait logique de prendre en compte la date de la notification de la délivrance de l'AMM et non la date de délivrance.

Suite à cette affaire, la CJUE a statué que l'article 13, paragraphe 1, du règlement CE n°469/2009 devait être interprété en ce sens que la date de la première autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne est défini par le droit de l'Union, et que cette date correspond effectivement à celle de la notification de la décision portant de l'autorisation de mise sur le marché à son destinataire.

On comprend bien ici les enjeux économiques considérables pour les laboratoires princeps et génériques, puisque, à quelques jours près, des millions d'euros entrent en jeu. En effet, seulement une journée supplémentaire de monopole d'un médicament peut être cruciale pour le titulaire du brevet de base et du CCP, car à partir du moment où le médicament tombe dans le domaine public, les laboratoires génériqueurs sont prêts à lancer leur « copie ».

3) CCP négatif et prorogation pédiatrique

D'après la méthode de calcul de la durée d'un CCP expliquée précédemment, il est possible d'obtenir une durée de CCP « négative ».

En effet si la période écoulée entre la date de dépôt de la demande de brevet de base, et la date de la notification de la première autorisation de mise sur le marché du produit est inférieure à cinq ans, la durée du CCP sera forcément négative puisque d'après la règle de calcul décrite par l'article 13 du règlement communautaire CE n°469/2009, il faut retrancher 5 années à la dite période.

Même si habituellement, le titulaire d'un brevet n'a aucun intérêt à obtenir un CCP d'une durée négative, il peut exceptionnellement le désirer, notamment s'il peut bénéficier d'une prorogation pédiatrique.

La durée de cette prorogation pédiatrique est prévue par l'article 13, paragraphe 3, du règlement CE n°469/2009, accordant une protection de 6 mois supplémentaires par rapport à la durée de base du CCP énoncée par l'article 13, paragraphe 1, dudit règlement. Les conditions d'application de cette prorogation pédiatrique sont fixées dans l'article 36 du règlement CE n°1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique.

Entré en vigueur le 26 janvier 2007, ce Règlement Européen impose aux firmes pharmaceutiques souhaitant bénéficier de cette prorogation, l'obligation de déposer, auprès du Comité Européen Pédiatrique (PDCO), un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). (97)

Le PDCO est responsable de la coordination des activités relatives aux médicaments pédiatriques. De plus, ce comité est en charge de déterminer les études devant être réalisées chez l'enfant dans le cadre d'un PIP.

Les PIPs sont des documents comportant des sections administratives, médicales, dérogations de développement pédiatrique et reports (permettant de décaler le développement du médicament pédiatrique jusqu'à ce qu'il ait prouvé son efficacité et sa sécurité), dans lesquels la firme décrit l'ensemble des mesures pharmaceutiques, précliniques et cliniques à réaliser pour le développement des produits destinés à la population pédiatrique. Ces PIP doivent être obligatoirement présentés lors d'une nouvelle demande d'AMM d'un médicament pédiatrique ou pour une modification d'une AMM d'un médicament pédiatrique.

En contrepartie de cette divulgation et de l'effort d'investigation chez la population pédiatrique, les firmes bénéficient de mesures de protection accrues après la mise-en-œuvre du développement approuvé dans le cadre d'un PIP.

En France et au niveau de l'Union Européenne, la population pédiatrique regroupe les patients âgés de moins de 18 ans, c'est-à-dire depuis la naissance (dont les enfants prématurés) jusqu'à l'âge de 17 ans inclus.

L'entrée en vigueur de ce règlement spécifique aux médicaments à usage pédiatrique a suscité certaines difficultés d'interprétation, notamment concernant la combinaison de l'article 36 dudit règlement et l'article 13 du règlement communautaire général des CCP.

Il était important de savoir si à la suite de cette entrée en vigueur du règlement n°1901/2006, il était possible de délivrer des CCP de durée négative ou nulle.

La CJUE a précisé que cela était tout à fait possible, notamment dans le cadre d'une affaire opposant l'Office Allemand des Brevets et des Marques, et le laboratoire Merck Sharp & Dohme Corp. (98)

Merck était titulaire d'un brevet Européen couvrant un médicament utilisé pour le traitement ou la prévention du diabète. La demande de brevet avait été déposée le 5 juillet 2002. Le 27 août 2007, Merck avait sollicité une demande de CCP auprès de l'Office Allemand, pour la substance pharmaceutique Sitagliptine, couverte par le brevet de base précité.

La date de la première l'AMM dans l'Union Européenne, obtenue pour ce produit en République Fédérale d'Allemagne, était le 21 mars 2007.

Par conséquent, l'Office Allemand avait refusé de délivrer un CCP relatif à ce produit, considérant que la période écoulée entre la date du dépôt du brevet de base et la date de la première AMM, était inférieure à 5 ans, ce qui aboutissait à une durée négative du CCP (de 3 mois et 14 jours).

Cependant, le laboratoire Merck s'opposait à cette décision considérant que même si son CCP ne débouchait pas sur une durée positive, il estimait avoir rempli les conditions de fond nécessaires à l'obtention d'un CCP, la durée d'un CCP ne faisant pas partie des critères à satisfaire.

De plus, il paraissait contestable de refuser un CCP négatif, puisque ceci était susceptible de porter atteinte à l'effet utile des deux règlements européen, notamment de répondre à des objectifs de compensation afin d'encourager les efforts fournis par les professionnels de santé dans le développement de médicaments à usage pédiatrique.

La CJUE a répondu à cette question préjudicielle en précisant que l'article 36 du règlement CE n°1901/2006 et l'article 13 du règlement CEE 469/2009, devaient être interprétés en ce sens que des médicaments peuvent faire l'objet d'un certificat complémentaire de protection lorsque la période écoulée entre la date de dépôt du brevet de base et la date (de la notification) de la première autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne est inférieure à cinq ans.

Dans ce cas, le délai de prorogation pédiatrique de 6 mois prévu par ce règlement commence à courir à compter de la date déterminée en soustrayant de la date d'échéance du brevet de base, la différence entre cinq ans et la durée de la période écoulée entre le dépôt de la demande de brevet et l'obtention de la première autorisation de mise sur le marché du médicament.

Ainsi et dans le cas pratique susmentionné, la prorogation pédiatrique confèrerait au titulaire du brevet de base (si le CCP est délivré), une durée de protection de deux mois et seize jours (6 mois moins 3 mois et 14 jours) qui produirait effet au terme légal du brevet de base. Le CCP expirerait donc le 21.09.2022.

A noter que l'INPI, avant la décision de la CJUE qui s'impose à tous les Offices Nationaux, rejetait les demandes de CCP ayant une durée calculée négative.

E. Portée de la protection

D'après l'article 4 du règlement CE n°469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009, ou l'article 4 du Règlement CE n° 1610/96 du Parlement européen et du Conseil du 23 juillet 1996, l'objet de la protection conférée par un CPP est identique, que ce soit pour les médicaments à usages humain et vétérinaire, ou pour les produits phytosanitaires.

En effet, dans la limite de la protection conférée par le brevet de base, la protection par CCP s'étend au seul « produit » ou utilisation du produit couvert par l'AMM.

L'article L611-3 du CPI opte également pour la même définition, limitant la protection conférée par le CCP à la spécialité couverte par l'AMM d'un médicament, d'un procédé d'obtention d'un médicament, d'un produit nécessaire à l'obtention de ce médicament, ou d'un procédé de fabrication d'un tel médicament.

Par ailleurs, il est impossible d'obtenir un CCP pour des principes actifs couverts uniquement par l'AMM mais pas par le brevet de base.

A titre d'exemple, on peut citer une affaire de la CJUE jugée le 24 novembre 2011, appelé affaire MEDEVA. (99)

Une question préjudicielle avait été posée dans le cadre d'un litige opposant *Medeva BV* au *Comptroller General of Patents*, refusant de délivrer 5 CCP à ce dernier au motif que les AMM couvraient d'autres principes actifs (entre 8 et 11) que ceux figurant dans le libellé des revendications du brevet de base (perlactine et hémagglutinine filamenteuse).

Ainsi, la Cour a tranché et dit pour droit que l'article 3, a) du règlement CE n°469/2009 devait être interprété en ce sens qu'il s'oppose à ce que les services compétents de la Propriété Industrielle d'un Etat membre octroient un CCP portant sur des principes actifs qui ne sont pas protégés en tant que tel dans le brevet de base.

De plus et lors de cette même affaire, la CJUE a retenu comme conclusion, qu'il est possible d'obtenir un CCP pour une composition de principes actifs protégée par une AMM, bien que cette AMM comprenne d'autres principes actifs que ceux revendiqués dans le brevet de base. Il importe seulement que la composition faisant objet de la demande de CCP soit couverte par l'AMM, et soit clairement mentionnée dans le libellé des revendications.

Des conclusions similaires ont été tirées de l'affaire *Georgetown*, opposant la *Georgetown University* à l'Office Anglais des Brevets et des Marques (Comptroller General of Patents and Trademark). (100)

En effet, cette affaire a permis de clarifier la situation en précisant que les services compétents en matière de Propriété Industrielle d'un Etat membre, pouvaient octroyer un certificat complémentaire de protection pour une composition de principes actifs revendiquée dans le brevet de base, lorsque l'Autorisation de Mise sur le Marché fournie dans le cadre de la demande de CCP vise non seulement cette composition, mais également d'autres principes actifs non revendiqués dans le brevet de base.

En outre, tant que l'AMM protège la composition de principes actifs revendiquée dans le brevet de base, il est possible d'obtenir un CCP en s'appuyant sur cette AMM.

Cette décision paraît cohérente : si un CCP devait être refusé au titulaire d'un brevet de base, portant sur une composition de principes actifs novateurs, au seul motif que dans la version commerciale de ce médicament, la composition de principes actifs coexiste avec d'autres principes actifs utilisés dans d'autres objectifs thérapeutiques, cela porterait atteinte à l'objectif du règlement n°469/2009.

En effet, le but d'un CCP est d'encourager la recherche pharmaceutique et le développement de nouvelles molécules. Par ailleurs, ce règlement doit être interprété dans le sens qu'un CCP est obtenu pour protéger un produit couvert par l'AMM et non strictement le médicament (objet de l'AMM) en tant que tel. Ainsi les constituants d'un médicament autre que les principe actif, ne peuvent faire l'objet d'un CCP.

Il est impossible d'obtenir un CCP pour un principe actif pris isolément, s'il n'est pas couvert par au moins une revendication visant ce principe actif couvert par une AMM.

La CJUE a tranché cette question dans le cadre d'une autre affaire. (101)

La Cour a dit pour droit que l'article 3 a) du règlement CE n°469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 devait être interprété en ce sens qu'il s'oppose à ce que les services de Propriété Intellectuelle d'un Etat membre, octroient un CCP lorsque le principe actif mentionné dans l'AMM (A), bien qu'il figure dans le libellé des revendications du brevet de base en tant que principe actif entrant dans une composition avec un autre principe actif (A+B), ne fait l'objet d'aucune revendication portant uniquement sur ce principe actif (A).

Ainsi, si la revendication du brevet de base vise A+B, il n'est pas possible d'avoir un CCP pour A seul.

Nous pouvons donc constater que la portée d'un certificat complémentaire de protection d'un « produit » est délicate à définir et a d'ores et déjà suscité de nombreuses questions préjudicielles, notamment quant à l'interprétation du règlement d'application relatif aux CCP.

En effet, la délivrance des CCP se faisant au niveau des Offices Nationaux, il est parfois délicat d'appréhender leur position concernant les réponses aux différentes interprétations du règlement européen. La démarche la plus raisonnable consiste à s'appuyer sur des décisions antérieures rendues par la CJUE.

Ainsi et suite à ces différentes affaires, des enseignements nécessaires à l'interprétation de l'article 3 a) du règlement communautaire relatif à la portée des CCP ont pu être tirés, et sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Revendications	AMM	CCP demandé	Délivrance d'un CCP
A	A	A	Oui
A	A+B	A	Oui
A+B	A+B+C	A+B	Oui
A	B	A ou B	Non
A	A+B	A+B	Non
A+B	A ou B	A ou B	Non

Tableau 5: Tableau illustrant les possibilités de délivrance d'un CCP en fonction des revendications du brevet de base et de l'AMM.

F. Contrefaçon d'un produit couvert par un CCP:

Le dernier point que nous aborderons en ce qui concerne la partie théorique des CCP, est celui de savoir quelle est la protection conférée par un CCP.

De manière générale pour les brevets, un produit est considéré comme contrefaisant un brevet s'il reproduit les caractéristiques de ses revendications. Par exemple, un produit constitué de A+B contrefait un brevet portant sur A, car au moins A est reproduit.

La question qui se pose est celle de savoir si un CCP portant sur A est contrefait dans le cas où un tiers décide d'exploiter une composition comprenant A+B.

Avant une décision prise par la CJUE le 9 février 2012, la Cour d'Appel de Paris avait donné des conclusions contradictoires à ce sujet. (102)

Une première affaire datant du 16 septembre 2011, opposait les sociétés Novartis et Actavis. (103)

Novartis était titulaire d'un brevet européen intitulé « *composés acyles* ». Ce brevet (aujourd'hui expiré), avait pour objet un groupe de composés antihypertenseurs, dont le valsartan. Novartis a obtenu, sur la base de ce brevet, un CCP portant sur le valsartan. Levalsartan seul est commercialisé sous la dénomination Tareg®, et associé avec l'hydrochlorothiazide (HCTZ) sous la dénomination Cotareg®.

En parallèle, la société Actavis avait obtenu deux AMM pour deux « génériques » du Cotareg®, portant sur le valsartan en association avec HCTZ, à deux doses différentes.

Lorsque Novartis a appris la potentielle commercialisation de ces deux génériques, ce dernier a intenté une action en contrefaçon contre Actavis, au motif que ce dernier reproduisait les caractéristiques de son brevet européen, et de son CCP.

En parallèle, Novartis a demandé l'interdiction de la vente de ces deux génériques.

Cependant et en faveur de la Société Actavis, la cour d'Appel de Paris a rejeté la demande de Novartis au prétexte que la définition du « produit » donnée par le règlement CE 469/2009 doit s'entendre comme le produit couvert par le CCP.

Ainsi, le médicament valsartan + HCTZ comporte bien le principe actif valsartan, mais il ne constitue pas pour autant un produit « valsartan » au sens du règlement, mais un autre produit constitué d'une combinaison de principes actifs.

Pour ces motifs, la Cour d'Appel de Paris avait donc jugé le 16 septembre 2011, qu'il n'apparaissait pas vraisemblable que toute commercialisation d'un médicament contenant du valsartan à titre de principe actif constitue une contrefaçon et porte atteinte au CCP détenu par Novartis. Novartis a été condamné à verser la somme de 20 000 euros à la société Actavis à titre de réparation.

Une seconde affaire jugée le 15 mars 2011, opposant cette fois-ci les sociétés Mylan et Merck, avait abouti à la conclusion inverse, bien que le déroulement de l'affaire était sensiblement le même, à la différence des principes actifs en cause. (104)

Un CCP avait été délivré à la société Merck pour un produit couvrant le losartan. En parallèle, la société Mylan avait commercialisé deux génériques comprenant l'association du losartan et de l'hydrochlorothiazide, à deux posologies différentes.

Merck avait accusé d'actes de contrefaçons la société Mylan, car elle avait commercialisé, avant l'expiration du CCP en question, les deux génériques qu'elle considérait comme étant contrefacteurs de son produit (losartan).

Dans cette affaire, la Cour d'Appel de Paris avait conclu que le fait de commercialiser un médicament comprenant l'association du losartan et de l'hydrochlorothizide était un acte de contrefaçon du CCP de la société Merck.

Nous pouvons donc constater à la lumière de ces deux affaires, que la jurisprudence concernant la question de la contrefaçon d'un CCP était contradictoire.

Cependant et depuis, une décision a été prise par la CJUE le 9 février 2012, basée sur l'affaire expliquée ci-dessus, ayant opposé opposait Actavis à Novartis. Cela a permis d'homogénéiser la jurisprudence française relative à la contrefaçon des CCP.

En effet et dans ce cadre, il a été statué que :

« Les articles 4 et 5 du règlement n°469/2009 du Parlement Européen et du Conseil, du 6 mai 2009, concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments, doivent être interprétés en ce sens que lorsqu'un « produit » consistant en un principe actif était protégé par un brevet de base et que le titulaire de celui-ci pouvait se fonder sur la protection conférée par ce brevet à l'égard de ce produit pour s'opposer à la commercialisation d'un médicament contenant ce principe actif en combinaison avec un ou plusieurs autres principes actifs, un CCP délivré pour ce même produit peut, postérieurement à l'expiration du brevet de base, permettre à son titulaire de s'opposer à la commercialisation par un tiers d'un médicament contenant ledit produit pour une utilisation du produit, en tant que médicament, qui a été autorisé avant l'expiration dudit certificat ».

Depuis cette affaire, il est maintenant affirmé qu'un CCP portant sur A peut empêcher l'exploitation par un tiers d'un produit comportant A+B. Ainsi et de la même manière que les brevets, un produit constitué de A+B contrefait un CCP portant sur A, car au moins A est reproduit.

Nous allons maintenant présenter un cas pratique afin de suivre l'historique d'une demande de brevet Européen, en parallèle d'une autorisation de mise sur le marché, jusqu'à la possibilité d'obtenir un CCP.

Cet exemple porte sur un collyre comportant une combinaison de trois principes actifs, afin d'essayer de comprendre dans un cas simple, les questions dont nous sommes à même de nous poser dans le cadre d'une demande de CCP.

II. Présentation d'un cas pratique relatif à une demande de CCP

A. Historique des faits

THEA est un laboratoire pharmaceutique spécialisé dans la recherche, le développement et la commercialisation de produits d'ophtalmologie, dont le siège est à Clermont Ferrand. (105)

Le laboratoire a déposé une demande internationale (**annexe 1**), communément appelée PCT (selon le Traité de Coopération en Matière de Brevets), revendiquant la priorité d'une demande de brevet français. Cette année dite de priorité, permet au déposant de réfléchir aux pays dans lesquels il souhaite protéger son invention.

Le titre de la demande de brevet est : « *Compositions ophtalmologiques et leur mode d'utilisation* ».

Une demande PCT est une demande « transitoire » qui permet pendant 18 mois à compter de sa date de dépôt, de maintenir une protection provisoire sur l'invention dans un grand nombre de pays (148 pays contractants à ce jour), en déposant une demande unique, au lieu de déposer une demande de brevet dans chaque pays d'intérêt.

A l'issue de cette phase dite internationale, la demande PCT doit être validée dans les pays finalement choisis. La délivrance des brevets passe alors sous le contrôle des Offices de Brevets Nationaux (ou Régionaux) lors de la phase dite nationale (ou régionale).

Cette demande internationale a été déposée auprès de l'INPI agissant pour le compte de l'OMPI, sous le numéro PCT/FR2006/000528 le 9 mars 2006, sous priorité d'une demande FR du 9 mars 2005.

Cette demande PCT a par la suite été publiée le 14 septembre 2006 (18 mois à compter de la date de priorité) sous le numéro WO 2006/095095. L'inventeur était KHATIB Walid et le déposant les laboratoires THEA. (106)

A l'issue de la phase internationale, cette demande PCT a été validée dans 17 pays différents selon les désirs du déposant.

Dans chaque pays, la demande possède des caractéristiques spécifiques de rédaction, de forme ou de langue, mais le fond de l'invention reste identique.

Un tableau récapitulatif présentant les différents membres de cette famille de brevet fait l'objet de l'**annexe 2**.

Ce tableau permet de suivre l'état d'avancement de la procédure de délivrance dans chacun des pays désignés.

Actuellement, cette demande a été délivrée dans neuf pays : la France (demande prioritaire), le Maroc, la Russie, la Tunisie, les Etats-Unis, le Canada, l'Algérie, l'Inde et le Mexique. Dans les autres pays, la demande est encore en cours d'examen ou a été abandonnée.

Dans notre cas, nous allons plus particulièrement nous intéresser à la procédure Européenne, puisque le but du déposant est d'obtenir un CCP dans tous les pays de l'Espace Economique Européen, et va donc se fonder sur un éventuel brevet Européen.

La demande PCT a été validée en Europe sous le numéro EP 06726059.6, bénéficiant de la date de dépôt du 9 mars 2006. (107)

Une première notification de la division d'examen a été envoyée par l'Office Européen des Brevets de Munich le 12 février 2010.

Le 9 août 2010, une réponse à cette notification a été faite, afin de répondre aux objections de clarté (Art.84 CBE), de nouveauté (Art.54 CBE), et d'activité inventive (Art.56 CBE) émises par la division d'examen de l'OEB.

Dans ce cadre, les revendications ont été modifiées. Dans le même temps, les données des études cliniques réalisées lors du développement d'une composition ophtalmique, couverte par la demande de brevet et envisagée pour la commercialisation, ont été déposées afin de tenter d'emporter la conviction de l'Examineur concernant l'activité inventive.

Une prochaine notification est attendue courant 2016 et à terme, il est espéré la délivrance du brevet Européen qu'il conviendra alors de valider (via la fourniture d'éventuelles traductions et le paiement d'annuités auprès des Offices Nationaux des Brevets) dans les pays d'intérêt, membres de la Convention sur le Brevet Européen (CBE), au moment du dépôt de la demande EP.

Dans l'hypothèse où un brevet Européen serait délivré, les laboratoires THEA s'interrogent sur la possibilité d'obtenir un CCP, au moins dans les pays à la fois membres de la CBE et de l'UE (ou EEE) visés par le règlement communautaire CE 469/2009.

La date de dépôt de cette demande de brevet est le 9 mars 2006, la date d'expiration prévue est donc le 9 mars 2026. S'il est possible d'obtenir un CCP, celui-ci permettra de prolonger le monopole des laboratoires THEA au-delà de cette date.

B. Objet de la demande de brevet:

L'invention concerne le domaine de l'ophtalmologie. Elle vise de nouvelles compositions pharmaceutiques destinées au traitement de la douleur et/ou des lésions de l'œil au cours d'une intervention chirurgicale, ou préalablement à une intervention sur l'œil comme l'opération de la cataracte.

En pratique, les laboratoires THEA ont développé et testé une composition pharmaceutique de trois principes actifs destinée à préparer l'œil à l'opération de la cataracte via son injection intracaméculaire. Cette composition est formée par l'association d'un agent parasympholytique (tropicamide), d'un agent sympathomimétique (phényléphrine) et d'un anesthésique de contact (lidocaïne). Comme il sera vu ci-dessous, une AMM a été déposée et obtenue en rapport avec ce produit.

Dans la demande de brevet, le dernier jeu de revendications comprend 7 revendications, dont 6 revendications de produit, et 1 revendication d'application thérapeutique (**annexe 3**). La première revendication se lit de la manière suivante :

« Composition pharmaceutique destinée à la préparation de l'œil à l'opération de la cataracte renfermant une association d'un agent parasympholytique, d'un agent sympathomimétique et d'un anesthésique de contact, caractérisé en ce que dans la composition :

- *La concentration en agent parasymphomimétique est comprise entre 0,0015 et 0,025%*
- *La concentration en anesthésique de contact est comprise entre 0,75 et 1,25%*
- *La concentration en agent sympathomimétique est comprise entre 0,2 et 0,4%. »*

La revendication 7 d'utilisation est rédigée de la manière suivante :

« Utilisation d'une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné à être injecté dans la chambre antérieure de l'œil avant une intervention de la cataracte. »

Pour la première fois, ces trois ingrédients sont associés dans une même composition. En outre, les concentrations en tropicamide et en phényléphrine utilisées dans la composition revendiquée sont largement inférieures (4 fois moins) à celles décrites dans l'art antérieur, ce qui contribue à la nouveauté d'une telle composition.

Par ailleurs, le demandeur considère qu'il ne pouvait être évident pour l'homme du métier de déduire les principes actifs pour lesquels la concentration pouvait être réduite.

En outre, il était inattendu que la réduction simultanée de la concentration des deux agents vasoconstricteurs permette d'obtenir l'effet observé (potentialisation de dilatation de la pupille sans perte d'efficacité de la mydriase).

Enfin, l'invention est considérée comme étant innovante car l'utilisation intracaméculaire de cette composition permet d'obtenir une mydriase rapide par rapport à une application topique, et de faciliter l'intervention chirurgicale pour le praticien. Par ailleurs et surtout, il n'a jamais été démontré dans l'art antérieur qu'une diminution de la concentration en actifs d'une manière générale permettait d'obtenir des résultats favorables par rapport à une application topique.

Nous allons à présent évaluer si les 4 conditions de fond nécessaires pour obtenir un CCP sont remplies.

C. Possibilité d'obtention d'un CCP

1) Le produit est protégé par un brevet de base :

Comme nous l'avons expliqué dans l'historique de la procédure, la demande de Brevet Européen est actuellement en cours d'examen devant une division d'examen de l'OEB.

Cependant, nous pouvons analyser si la demande telle que déposée répond bien à la définition d'un brevet de base en vigueur, tel que mentionné dans le règlement communautaire relatif aux CCP.

Le produit doit être protégé par un brevet de base (article 3 a) du règlement n°469/2009) pour obtenir un certificat.

En outre, si le demandeur du CCP souhaite obtenir une protection pour un produit, à savoir une composition comprenant l'association de trois principes actifs (tropicamide, phényléphrine et lidocaïne) aux concentrations souhaitées par le demandeur, ces caractéristiques doivent être identifiées ou spécifiées dans le jeu de revendications du brevet de base.

Ici, notre cas est relativement simple puisque l'association de ces trois molécules est spécifiée dans le libellé des revendications.

Ainsi, la revendication 5 identifie clairement les trois principes actifs à protéger dans une seule et même revendication :

*« Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes **caractérisée** en ce que l'agent parasympatholytique est le tropicamide, l'anesthésique de contact est la lidocaïne et l'agent sympathomimétique est la phényléphrine. »*

La revendication 7 d'utilisation ou d'application thérapeutique identifie également clairement l'utilisation de cette composition pour une application thérapeutique précise.

Ainsi, le produit correspondant à l'association de ces trois actifs est couvert par un brevet de base : il répond donc à la condition mentionnée par l'article 3 a) et pourra donc faire l'objet d'un CCP si les trois autres conditions sont également remplies.

2) Le produit a obtenu une AMM en cours de validité :

Le produit ou la composition comprenant l'association des trois principes actifs avec pour indication la préparation de l'œil à l'opération de la cataracte, a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 8 février 2016. Cette autorisation a été obtenue selon une procédure décentralisée.

Ce produit comportant 0,2 mg/ml de tropicamide, 10 mg/ml de lidocaïne, et 3,1 mg/ml de phényléphrine, a été commercialisé sous le nom MYDRANE. L'information produit de ce médicament est disponible sur la base de données de l'ANSM. (108)

Après avoir vérifié les bases de données accessibles en ligne de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (109) et de l'European Medicines Agency (EMA) (110), aucun médicament ne comprenant l'association des trois principes actifs phényléphrine + tropicamide + lidocaïne ne possède d'AMM.

Ainsi, l'AMM obtenue est bien la première AMM, couvrant l'ensemble de la composition, à savoir les trois principes actifs revendiqués dans le brevet de base.

Deux autres conditions d'obtention d'un CCP sont remplies pour ce médicament, à savoir celles énoncées aux articles 3 b) et 3 d) du règlement 469/2009.

La dernière condition nécessaire pour espérer la délivrance d'un CCP est relative à l'absence d'un CCP déjà existant pour ce produit.

3) Le produit n'a jamais fait l'objet d'un CCP :

La dernière condition de fond à remplir pour espérer obtenir un CCP est que le produit, en l'occurrence la combinaison de ces trois actifs, n'ait jamais fait l'objet d'un CCP.

Pour ce cas pratique, cette condition est validée.

En effet, sur la base de données du site internet de l'INPI, il est possible de rechercher à l'aide de mots clés si ces différents actifs ont déjà fait l'objet d'un CCP. (111)

Ainsi, à l'issue de cette recherche, nous n'avons trouvé aucun CCP dont la portée de la protection s'étende aux trois principes actifs d'intérêt.

A noter qu'à cette occasion, nous avons trouvé dans cette base de données, une demande de CCP couvrant:

« Une solution d'irrigation oculaire comprenant de la phényléphrine ou un sel pharmaceutique acceptable de celle-ci et du ketorolac ou un sel pharmaceutique acceptable de celui-ci ».

Cette demande de CCP FR15C0090 a été déposée auprès de l'INPI le 16 décembre 2015. La demande a été publiée le 22 janvier 2016. Cette demande de certificat dépend d'un brevet de base Européen EP1534313, délivré le 01.06.2005. La première AMM en France et dans la CEE date du 28 juillet 2015 (EU/1/15/18). (112)

D'après les informations contenues dans le dossier d'AMM disponible sur le site de l'EMA, la phényléphrine et le ketorolac sont les deux seules substances actives de la composition. Cette AMM a été obtenue selon une procédure centralisée.

Ainsi, même si ce CCP devrait être délivré par la suite, il ne correspond pas à notre cas puisqu'ici, il manque deux principes actifs: la lidocaïne et le tropicamide. Comme nous l'avons expliqué précédemment, dans le cas où seul A (phényléphrine) est revendiqué, il n'est pas possible d'obtenir un CCP pour la composition A+B (lidocaïne) +C (tropicamide).

La dernière condition de fond est donc remplie. Il s'ensuit que les quatre conditions de fond pour l'octroi d'un CCP couvrant l'association de ces trois principes actifs sont respectées.

En toute logique, la procédure de délivrance de ce CCP ne devrait donc pas soulever d'objections de la part des Offices de délivrance, en l'occurrence l'INPI en France.

C. Calcul de la durée et de la date d'expiration probable du CCP

Pour rappel, la durée d'un CCP se calcule en tenant compte du temps écoulé entre la date de la notification de la première Autorisation de Mise sur le Marché du médicament à son titulaire, et la date du dépôt de la demande du brevet de base.

Pour notre cas, la date de la notification de la première AMM serait *à priori* en février 2016, et la date de dépôt du brevet de base est le 9 mars 2006. Le temps écoulé entre ces deux dates correspond à 10 ans.

A cette durée est soustrait 5 ans puisque la durée d'un CCP ne peut excéder cinq ans.

Ainsi, ce CCP aura une durée de 5 ans.

En l'absence de la date exacte de notification de l'AMM aux laboratoires THEA, le probable CCP devrait prendre effet le 10 mars 2026 et expirera en février 2031.

D. Exemple d'un formulaire de demande de CCP et évaluation du coût en France

A titre informatif est joint en **annexe 4** de cet exposé, un formulaire de requête en délivrance d'un Certificat Complémentaire de Protection en France.

La première chose à remplir par le demandeur est de préciser le type de produit faisant l'objet de sa requête. Il doit cocher la case « *médicament* » si il répond à la définition du règlement (CE) n°469/2009 du 6 mai 2009, ou « *produit phytopharmaceutique* » au sens du règlement (CE) n°1610/96 du 23 juillet 1996.

Pour notre cas pratique, il faudra cocher la case « médicament ».

Ensuite, il y a une partie réservée à l'INPI indiquant la date et le lieu de la réception du formulaire.

Le nom du demandeur ou du mandataire est à compléter afin de connaître à qui la correspondance doit être envoyée.

Il convient alors de remplir un certains nombre de rubriques pour le dossier en question:

- Brevet de base et ses caractéristiques (français, européen, addition, division, date de dépôt, numéro d'enregistrement national ou de dépôt européen, numéro de publication, date de délivrance et le titre de l'invention.
- Première autorisation de mise sur le marché ayant effet en France, avec la date de l'octroi et la date du dernier renouvellement.
- La première autorisation dans la communauté ou dans l'EEE.
- Le produit objet du CCP en précisant la dénomination commune internationale (DCI) du ou des principes actifs couvert(s) par l'AMM et protégé(s) par le brevet.
- Les coordonnées du ou des demandeurs, ainsi que celle de son mandataire.
- La signature du mandataire et ou du demandeur.

Une fois que le Brevet Européen sera délivré, les laboratoires THEA auront 6 mois à compter de sa date de délivrance pour déposer une demande de CCP auprès de l'INPI. Cette demande doit contenir :

- Une requête en délivrance : le formulaire “Certificat complémentaire de protection pour les médicaments ou les produits phytopharmaceutiques” téléchargeable sur le site officiel de l'INPI (voir Annexe 4)
- Une copie de la première AMM en France et/ou, s'il y a lieu, une copie de la publication au Journal Officiel de l'AMM obtenue hors de France, dans l'Union Européenne
- Le paiement de la redevance de dépôt d'un montant de 520 €
- Et, si le cas se présente, le pouvoir du mandataire.

Si la demande ne présente aucune irrégularité, elle sera publiée au Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle (BOPI), accessibles sur le site internet de l'INPI. (113)

Si la demande est maintenue d'un point de vue administratif et technique et si elle n'a pas été retirée, le CCP est délivré et fait l'objet d'une publication de délivrance au BOPI.

La période de protection est conditionnée par le paiement des redevances annuelles d'un montant de 940 euros et peut être réduite ou annulée si :

- L'AMM est retirée ou non valide.
- La nullité du CCP est prononcée ou il est renoncé au CCP
- Le non-paiement des annuités.

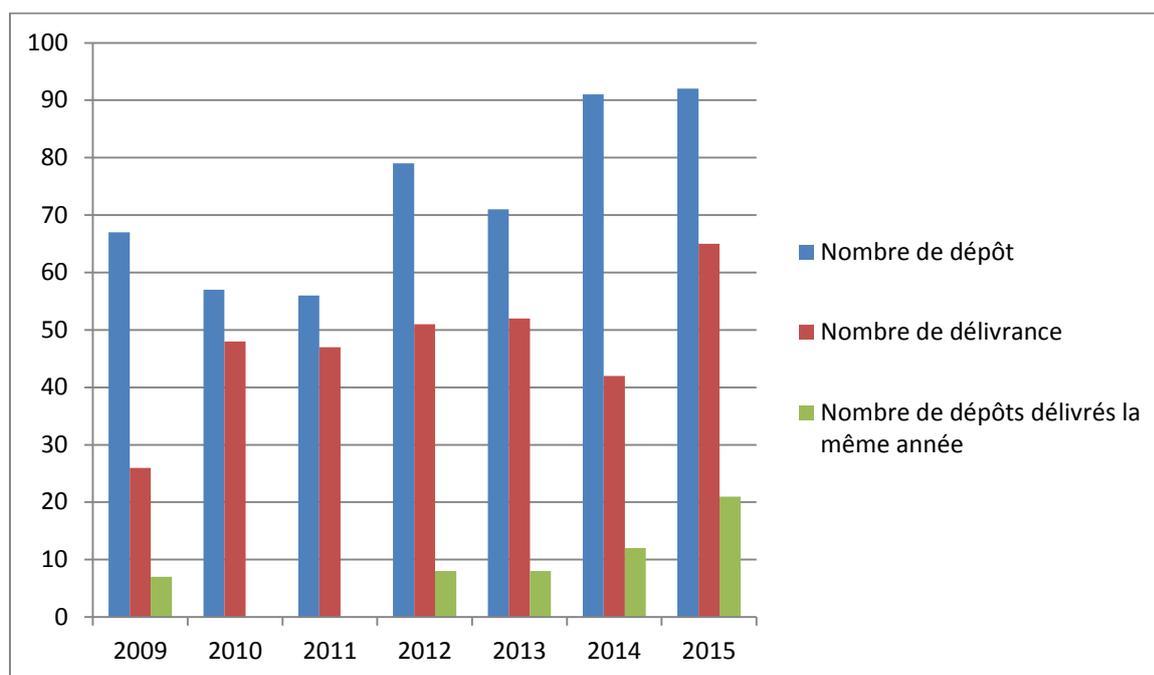
En **annexe 5**, un exemple d'une décision de délivrance d'un certificat complémentaire de protection au laboratoire pharmaceutique Novartis pour le SECUKINUMAB® (anticorps monoclonal antagoniste de l'interleukine 17), utilisé pour le traitement d'affections rhumatologiques et dermatologiques.

La protection conférée par ce CCP expirera le 19 janvier 2030, sous réserve du paiement des redevances annuelles.

représente la requête en délivrance du CCP précité.

E. Statistiques des rapports annuels de délivrance de CCP en France.

A l'aide du diagramme qui suit, nous allons pouvoir analyser l'évolution statistique du nombre de CCP déposés et délivrés depuis 2009 (codification du règlement 469/2009) jusqu'à aujourd'hui.



Histogramme représentant l'évolution du nombre de CCP déposés et délivrés auprès de l'INPI de 2009 à 2015.

Tout d'abord, une augmentation globale du nombre de dépôts et de délivrances est observée, entre 2009 et aujourd'hui.

Par ailleurs, le nombre de demandes de CCP déposées auprès de l'INPI est toujours supérieur au nombre de CCP délivrés.

Cela est normal puisqu'une procédure d'examen est nécessaire pour obtenir un CCP. Ainsi, un certain nombre de critères (brevet de base, AMM valide et la première du produit, absence de CCP existant) sont à remplir par les demandeurs des CCP, et sont vérifiés par les Offices Nationaux (ce qui prend un certain temps).

Ainsi, nous pouvons noter que sur le nombre de CCP déposés au cours d'une année, une quantité relativement faible est délivrée au cours de la même année. Par exemple, en 2013, seulement huit CCP ont été déposés et délivrés la même année.

Cependant et depuis 2014, cette tendance semble s'améliorer puisqu'on observe une augmentation des CCP délivrés et déposés la même année: en 2014, onze CCP ont été déposés et délivrés ; en 2015, vingt-et-un CCP ont été déposés et délivrés.

Ces différentes constatations peuvent s'expliquer par le fait que des définitions plus précises des termes employés dans le règlement n°469/2009 relatif aux CCP ont été données par la CJUE, ce qui a permis de lever certaines ambiguïtés quant aux critères nécessaires pour obtenir un CCP. Notamment les notions de composition de principes actifs, de produit, de brevet de base, de première AMM ou encore de CCP de durée négative, ont été éclaircies par la CJUE suites à de nombreux litiges.

Les affaires jugées par la CJUE ont entraîné des modifications de l'interprétation du règlement communautaire relatif aux CCP, mais ont également pu rendre plus difficile la délivrance des CCP, ou au moins entraîner un retard dans le traitement de ces demandes de CCP par les Offices de délivrances, en l'occurrence l'INPI.

Ainsi, aucun CCP sur les 79 déposés en 2012 n'avait été délivré cette même année. Il en est de même pour les 56 dépôts de l'année 2011.

Pour résumer, nous pouvons constater qu'il y a une augmentation constante depuis 2009 du nombre de dépôts de CCP, du nombre de délivrances, mais aussi du nombre de délivrances de CCP la même année que leur dépôt.

Ceci est encourageant pour la recherche scientifique, car malgré les nombreux litiges observés au cours de ces dernières années, il semblerait que la CJUE éclaircit progressivement certaines questions d'interprétation du règlement communautaire relatif aux CCP, permettant d'accélérer et de sécuriser la procédure de délivrance des CCP.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Mademoiselle Anne Christophe

Il existe trois différents systèmes de protection juridique du médicament ayant au moins un point commun : apporter un juste retour sur investissement à la recherche scientifique, afin d'encourager le développement de nouveaux produits de santé.

Pour permettre au titulaire de l'AMM d'avoir un monopole suffisant sur son produit, une période de « protection des données » visée par l'article R. 5121-28 du Code de la Santé Publique, et une période « d'exclusivité commerciale » visée par l'article L.5121-10-1 du Code de la Santé Publique ont été instaurées, et permettent d'offrir aux médicaments princeps une protection définie par le droit pharmaceutique.

En parallèle de ce droit pharmaceutique, le droit de propriété industrielle occupe une place majeure dans la protection juridique des produits de santé.

En effet et le plus souvent à l'instant t0 du cycle de vie du médicament, l'industriel peut choisir de protéger son invention en utilisant le système des brevets, lui permettant ainsi d'avoir un monopole d'exploitation sur son invention pendant 20 ans.

Cette protection par brevet permet d'instaurer une période durant laquelle les investissements de la R&D peuvent être récupérés, notamment à l'issue de la phase de remboursement du médicament (environ 13 ans après le dépôt du brevet auprès d'Office Nationaux). .

Le Certificat Complémentaire de protection (CCP) a été instauré en 2009, pour prolonger la période normale de 20 ans conférée par un brevet. Cet instrument juridique permettant d'assurer la rentabilité de l'innovation pharmaceutique, est régi par l'application du règlement européen n°469/2009 relatif aux produits pharmaceutiques.

Nous avons pu constater qu'une simple lecture de ce règlement européen ne permet pas, de façon claire, de définir les conditions générales d'obtention d'un CCP.

Ceci démontre ainsi qu'un certain nombre de problématique peuvent être rencontrées dans la profession de conseil en propriété intellectuelle, notamment en rapport avec la place occupée par les Affaires Réglementaire et les Autorisations de Mise sur le Marché concernant des brevets ou des CCP pharmaceutiques.

Finalement nous pourrions nous demander si l'augmentation croissante du nombre de questions préjudicielles en rapport avec les CCP, ne serait elle pas due à l'évolution de la recherche pharmaceutique vers des traitements plus complexes et plus personnalisés.

En effet en 1992 quand le premier règlement relatif au CCP a été publié au Journal Officiel de l'Union Européenne, les médicaments étaient essentiellement des molécules chimiques.

Les techniques de génie génétique ou de transgénèse sont apparues à la fin des années 90, et ont réellement été utilisés dans l'industrie pharmaceutique au début des années 2000.

Toutefois, il est à constater que cette éventuelle insécurité juridique ne dissuade pas les laboratoires pharmaceutiques, qui continuent à déposer des demandes de CCP.

La Juridiction Européenne Unifiée des Brevets (JUB), dont l'entrée en vigueur est prévue en 2017, aura comme compétence de régler les litiges relatifs aux CCP basée sur un brevet Unitaire ou sur un brevet Européen.

Ainsi, ce nouveau système permettra d'uniformiser les décisions rendues dans le cadre de litiges, et aussi de diminuer les divergences d'interprétation du règlement 469/2009 par les différents pays membres de l'UE.

Nous pourrions ainsi nous demander les conséquences que pourraient avoir la sortie du Royaume-Uni au sein de l'Union Européenne sur cette Juridiction Unifiée des Brevets, puisque l'entrée en vigueur du Brevet à effet unitaire nécessitait la ratification par 13 Etats membres de l'Union Européenne au moins, dont le Royaume-Uni.

A priori le futur Brevet à effet unitaire ne pourra pas couvrir le Royaume Uni.

A noter que le Brexit n'aura aucune conséquence sur le régime des titres nationaux, qu'ils s'agissent de titres de brevets, de marques ou de dessins et modèles, car ils relèvent des lois nationales, et non d'un droit de l'Union Européenne.

Annexe 1 : Liste représentant les Directives et Réglements cités

Annexe 2: Demande internationale PCT 2006/095095 A1

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 septembre 2006 (14.09.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/095095 A1

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4409 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61K 31/37 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2006/000528

(22) Date de dépôt international : 9 mars 2006 (09.03.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0502357 9 mars 2005 (09.03.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : LAB-ORATOIRES THEA [FR/FR]; 12, rue Louis Blériot, F-63100 Clermont-Ferrand (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : KHATIB, Walid [FR/FR]; Résidence Le Vinci Lupino, F-20600 Bastia (FR).

(74) Mandataires : DENJEAN, Eric etc.; Cabinet Laurent & Charras, 20 rue Louis Chirpaz, BP 32, F-69131 ECULLY (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.



WO 2006/095095 A1

(54) Title: OPHTHALMOLOGIC COMPOSITIONS AND USE MODE THEREOF

(54) Titre : COMPOSITIONS OPHTHALMOLOGIQUES ET LEUR MODE D'UTILISATION

(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutical composition characterized in that it contains a combination of a parasympatholytic agent, a sympathomimetic agent and a contact anesthetic. Such a composition can be injected into the anterior chamber of the eye prior to a cataract procedure or instilled on the eye prior to a laser treatment.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle renferme une association d'un agent parasympatholytique, d'un agent sympathomimétique et d'un anesthésique de contact. Une telle composition peut être injectée dans la chambre antérieure de l'œil avant une intervention de la cataracte ou instillée sur l'œil avant un traitement au laser.

Annexe 3 : Tableau récapitulatif représentant l' état d'avancement de la procédure de délivrance dans les pays désignés au départ

Pays du dossier	Date de dépôt	Numéro de dépôt	Date de publication	Numéro de publication	Date d'accord	Numéro d'accord	Etat du dossier
FRANCE	09/03/2005	0502357	15/09/2006	2 882 930	27/03/2009	05 02357	En cours
PCT	09/03/2006	PCT/FR2006/000528	14/09/2006	W02006/095095			Terminé
ALGERIE	09/03/2006	070521			04/04/2010	5342	En cours
BRESIL	09/03/2006	PI 0607416-2	08/09/2009	PI 0607416-2			En cours
CANADA	09/03/2006	2 598 503	14/09/2006	2 598 503	28/01/2014	2,598,503	En cours
CHINE	09/03/2006	200680007410.2	26/03/2008	101151018			Abandonné
COREE SUD	09/03/2006	7019402/2007	21/11/2007	111501/2007			Abandonné
USA	09/03/2006	11/908 161	30/08/2012	US-2012-0220637-A1			Abandonné
EUROPE	09/03/2006	06726059.6	28/11/2007	1 858 481			En cours
RUSSIE	09/03/2006	2007137115			27/06/2010	2392925	En cours
INDE	09/03/2006	6550/DELNP/2007			22/04/2013	256032	En cours
ISRAEL	09/03/2006	185 197					Abandonné
JAPON	09/03/2006	2008-500234	21/08/2008	2008-532985			Abandonné
MAROC	09/03/2006	30165			01/02/2008	29269	En cours
MEXIQUE	09/03/2006	MX/A/2007/010295			22/05/2013	309811	En cours
NORVEGE	09/03/2006	20074850					En cours
TUNISIE	09/03/2006	SN07343			20/05/2009	20056	En cours
UKRAINE	09/03/2006	A2007 10006					Abandonné
HONG-KONG	25/08/2008	08109432.9	06/02/2009	1118211A			Abandonné
USA	04/05/2012	13/464 524			22/03/2016	9 289 399	En cours

Annexe 4 : Libellé des revendications de la demande de brevet européen EP 1858481

REVENDICATIONS

1/ Composition pharmaceutique destinée à la préparation de l'œil à l'opération de la cataracte, comprenant une association d'un agent parasympatholytique, d'un agent sympathomimétique et d'un anesthésique de contact, caractérisée en ce que dans la composition :

- la concentration en agent parasympatholytique est comprise entre 0,015 et 0,025% ;
- la concentration en anesthésique de contact est comprise entre 0,75 et 1,25% ; et
- la concentration en agent sympathomimétique est comprise entre 0,2 et 0,4%.

2/ Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que l'agent parasympatholytique est le tropicamide.

3/ Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que l'anesthésique de contact est choisi parmi la butocaïne, la mépivacaïne, le tétracaïne, la carticaïne, la butoxycaine, l'orthocaïne et la lidocaïne, ou un de ses sels.

4/ Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que l'agent sympathomimétique est choisi parmi la phényléphrine, l'isoprénaline, la dipivéfrine, la norfénéfrine, la pholédrine et l'octédrine.

5/ Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes caractérisée en ce que l'agent parasympatholytique est le tropicamide, l'anesthésique de contact est la lidocaïne et l'agent sympathomimétique est la phényléphrine.

Annexe 6: Exemple de délivrance d'un Certificat Complémentaire de Protection français

R É P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E



Brevet d'invention

**Certificat complémentaire de protection pour les médicaments
ou pour les produits phytopharmaceutiques**

Règlement (CE) n° 469/2009 du 6 mai 2009
Règlement (CE) n° 1610/96 du 23 juillet 1996
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉCISION DE DÉLIVRANCE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle décide que le certificat complémentaire de protection issu de la demande présentée par la requête ci-annexée est délivré à :
NOVARTIS AG.

La délivrance produit ses effets pour une période dont le terme expire le :
19 janvier 2030 sous réserve du paiement des redevances annuelles.

La délivrance sera publiée au Bulletin officiel de la propriété industrielle
n° 15/47 du **20 novembre 2015**

Fait à Courbevoie, le **16 novembre 2015**

Le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle

Yves LAPIERRE

DB460/04-15

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Loi n° 93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.
- (2) Loi n° 98-535 du 1 juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme.
- (3) Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- (4) Loi n° 94-114 du 10 février 1994 portant diverses dispositions concernant l'agriculture.
- (5) ANSES. Historique de l'Agence nationale du médicament vétérinaire. Site consulté le 20 octobre 2015. <https://www.anses.fr/fr/content/historique-de-lagence-nationale-du-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire>
- (6) ANSM. Renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse. Site consulté le 24 février 2016. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/\(offset\)/0#paragraphe_79415](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0#paragraphe_79415)
- (7) Directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques.
- (8) Council Directive 81/851/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to veterinary medicinal products.
- (9) Council Directive 81/852/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to analytical, pharmaco-toxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of veterinary medicinal products.
- (10) Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments.
- (11) Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use.
- (12) Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires.
- (13) Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of

medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency.

- (14) LEEM. Responsable des affaires réglementaires. Site consulté le 12 décembre 2016.
<http://www.leem.org/responsable-des-affaires-reglementaires>
- (15) EMA. Non-clinical guidelines. Site consulté le 12 décembre 2016.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp
- (16) ANSM. Bonnes pratiques de laboratoires. Site consulté le 15 décembre 2016.
[http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-laboratoire/(offset)/4)
- (17) Directive 2010/63/UE du Parlement européen et du Conseil relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, du 22 septembre 2010.
- (18) Directive 2001/20/EC of 4 April 2001, of the [European Parliament](#) and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to implementation of [good clinical practice](#) in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use – Article 2, d).
- (19) Devred T. Autorisation de mise sur le marché des médicaments. 2^e éd. Paris: Lamy Conformité ; 2011. 308 p.
- (20) Code de la Santé Publique. Article L5138-1. Disponible:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690166&dateTexte=&categorieLien=cid>
- (21) Code de la Santé Publique. Article R5138-1. Disponible:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000018083278&dateTexte=&categorieLien=cid>
- (22) ICH. The common technical document. Site consulté le 8 janvier 2016.
<http://www.ich.org/products/ctd.html>
- (23) EMA. Volume 6B, Notice to Applicants, Veterinary medicinal products. Site consulté le 10 janvier 2016.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-6/b/nta_volume_6b_2015_.pdf
- (24) EMA. Working Group on Quality Review of Documents. Site consulté le 15 janvier 2016.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_000034.jsp&mid=WC0b01ac0580028dd6
- (25) Code de la Santé Publique. Article R 5121-35. Disponible :
https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=CC8729788ADE9D4B1480E98B37068616.tpdila07v_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000026596682&dateTexte=20160628&categorieLien=cid#LEGIARTI000026596682

- (26) Code de la Santé Publique. Article R 5139. Section 1: Conditions de délivrance des autorisations. Disponible:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000022415650&dateTexte=&categorieLien=cid>
- (27) Code de la Santé Publique. Article L5123-1. Disponible:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689955&dateTexte=&categorieLien=cid>
- (28) Règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires.
- (29) Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé – Article 155.
- (30) Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001, restituant un Code Communautaire relatif aux médicaments à usage humain – Article 10, 1).
- (31) Code de la Santé Publique. Article R.5121-28. Disponible:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914751>
- (32) Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain – Article 10, 3).
- (33) Eudralex. Volume 4 Good Manufacturing Practices (GMP), Guidelines. Site consulté le 3 février 2016.
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- (34) Accord sur les ADPIC. Partie II, Section 7, Protection des renseignements non divulgués – Article 39, 3).
- (35) Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency – Article 14, paragraphe 11.
- (36) Code de la Santé Publique. Article L5121-10-1. Disponible:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689897&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
- (37) Directive [2001/82/CE](#) du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires – Articles 13 et 13 bis.
- (38) Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004

modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain – Articles 10, 5) et 74 bis.

- (39) Code de la Santé Publique. Article R.5121-41-1. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914770>
- (40) Azéma J. Médicament et brevet. Juris Classeur.2008 (mise à jour septembre 2015); 5(4280) : 1-17.
- (41) Ordonnance n° 59-250 du 4 février 1959 relative à la réforme du régimes de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du code de la santé publique.
- (42) Loi n° 68-1 du 2 janvier 1968 tendant à valoriser l'activité inventive et à modifier le régime des brevets d'invention.
- (43) Loi n°78-742 du 13 juillet 1978 modifiant et complétant la loi n° 68-1 du 2 janvier 1968 tendant à valoriser l'activité inventive et à modifier le régime des brevets d'invention.
- (44) Code de la Propriété Intellectuelle. Article L.611-16. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414&idArticle=LEGIARTI000006279413&dateTexte=&categorieLien=cid>
- (45) OMC. Les Membres de l'OMC conviennent de proroger l'exemption relative aux brevets sur les médicaments pour les Membres les plus pauvres. Site consulté le 10 février 2016. https://www.wto.org/french/news_f/news15_f/trip_06nov15_f.htm
- (46) La Convention sur le Brevet Européen – Article 54, 1).
- (47) INPI. Les étapes clés du dépôt de brevet. Site consulté le 8 février 2016. <https://www.inpi.fr/fr/protoger-vos-creations/protoger-votre-creation-technique/les-etapes-cles-du-depot-de-brevet>
- (48) Code de la Propriété Intellectuelle. Article L.611-1. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414&idArticle=LEGIARTI000006279392&dateTexte=&categorieLien=cid>
- (49) Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques – Article 3.
- (50) Mathély P. Le nouveau droit français des brevets d'invention. Paris. Edition du Journal des Notaires et des Avocats ; 1991.
- (51) Convention sur les Brevets Européen – Article 53, c).

- (52) LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.
- (53) Code de la Propriété Intellectuelle. Article L.611-18. Disponible:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414&idArticle=LEGIARTI000006279417>
- (54) EPO. Règle 29, Le corps humain et ses éléments. Site consulté le 18 février 2016.
<https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/2013/f/r29.html>
- (55) Cabinet REGIMBEAU. La Cour Supreme des Etats-Unis revient sur plus de 30 ans de pratique: l'ADN isolé n'est a présent plus brevetable! Site consulté le 18 février 2016.
http://www.regimbeau.eu/REGIMBEAU/GST/COM/PUBLICATIONS/2013%2006%20Article%20Myriad_FFP.pdf
- (56) Loi n° 2008-776 du 4 août 2008 de modernisation de l'économie – Article 34.
- (57) Code de la Propriété Intellectuelle. Article L-611-11, alinéas 5 bis). Disponible
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000019298700&cidTexte=LEGITEXT000006069414>
- (58) CBE. La convention sur le brevet européen, article 54, alinéas 4 et 5. Disponible:
<https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/epc/2013/f/ar54.html>
- (59) Code de la Propriété Intellectuelle. Article L. 613-2. Disponible:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414&idArticle=LEGIARTI000019298690>
- (60) Code de la Propriété Intellectuelle. Article R. 612-19. Disponible:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006280416&cidTexte=LEGITEXT000006069414>
- (61) Code de la Propriété Intellectuelle. Article L-613-3. Disponible:
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414&idArticle=LEGIARTI000028716778>
- (62) Cabinet RIGIMBEAU. La non brevetabilité d'une revendication de posologie n'est plus une exception française.
<http://www.regimbeau.eu/regimbeau/gst/com/publications/2015-2002-20Merck-Actavis-ANB.pdf>
- (63) IRACM. Le principe des importations parallèles de médicaments au sein de l'Union européenne. Site consulté le 10 décembre 2016.
<http://www.iracm.com/observatoire-thematique/importations-paralleles/>
- (64) ANSM. Distribution et importations parallèles. Site consulté le 29 décembre 2016.
[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Distribution-et-importations-paralleles-de-specialite-pharmaceutique/\(offset\)/10](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Distribution-et-importations-paralleles-de-specialite-pharmaceutique/(offset)/10)

- (65) CJCE, 26 avr. 2007, aff. C-348/03. Court of Appeal (England and Wales)/ Royaume-Uni : Rec. CJUE 2007, I, 03391.
- (66) Code de la Propriété Intellectuelle. Article L.613-16. Disponible :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414&idArticle=LEGIARTI000006279492&dateTexte=&categorieLien=cid>
- (67) Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique – Article 18.
- (68) Code de la Propriété Intellectuelle. Article L.613-17. Disponible :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414&idArticle=LEGIARTI000006279496>
- (69) Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce – Partie II, Article 31.
- (70) World Trade Organization. Declaration on the trips agreement and public health, fourth session, Doha. 14 novembre 2001.
- (71) WHO. [Implications of the Doha Declaration on the Trips Agreement and Public Health - Health Economics and Drugs Series No. 012](#) – Article 31 (f). Site consulté le 3 mars 2016.
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2301e/10.2.1.html#Js2301e.10.2.1>
- (72) OMC. Projet de texte ministériel pour Cancún. Site consulté le 18 février 2016.
https://www.wto.org/french/thewto_f/minist_f/min03_f/draft_decl_f.htm
- (73) Code de la Propriété Intellectuelle. Article L.613-17-1 du CPI. Disponible :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006069414&idArticle=LEGIARTI000006279496>
- (74) Loi n°90-510 du 25 juin 1990 tendant à rendre identique, pour les médicaments et les autres produits, la durée effective de la protection assurée par les brevets – Article 2.
- (75) Règlement (CEE) n° [1768/92](#) du Conseil du 18 juin 1992 concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments.
- (76) Règlement CE n°469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments.
- (77) Code de la propriété intellectuelle. Article L611-2. Disponible :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006279394&cidTexte=LEGITEXT000006069414>
- (78) Code de la propriété intellectuelle. Article L611-3. Disponible :
https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do%3Bjsessionid%3D9D5EDDC702E7AE19ADF607D69CB0193F.tpdila07v_3?idArticle=LEGIARTI000006279396&cidTexte=LEGITEXT000006069414&dateTexte=20160225

- (79) Règlement (CE) n° 1610/96 du Parlement européen et du Conseil du 23 Juillet 1996 concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les produits phytopharmaceutiques.
- (80) Règlement (CE) n° 1610/96 du Parlement européen et du Conseil du 23 Juillet 1996 concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les produits phytopharmaceutiques - Article 23.
- (81) Règlement (CE) n° 1610/96 du Parlement européen et du Conseil du 23 Juillet 1996 concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les produits phytopharmaceutiques - Article 2.
- (82) Règlement (CE) n° [1901/2006](#) du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no [1768/92](#), les directives [2001/20/CE](#) et 2001/83/CE, ainsi que le règlement (CE) no 726/2004.
- (83) Règlement (CE) n° [1901/2006](#) du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no [1768/92](#), les directives [2001/20/CE](#) et 2001/83/CE, ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 – Article 36.
- (84) CURIA. Les diverses formes de procédures de la Cour. Site consulté le 15 février 2016. http://curia.europa.eu/jcms/jcms/Jo2_7024/fr/
- (85) Règlement CE n°469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments – Article premier, paragraphe c).
- (86) Règlement CE n°469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments – Article 2.
- (87) Véron& Associés. Certificat complémentaire de protection (CCP). Site consulté le 23 janvier 2016 http://www.veron.com/publications/colloques/2011-12-14_presentation_iro.pdf
- (88) CJUE, 12 dec. 2013, aff. C-493/12. Court of Appeal (England and Wales)/ Royaume-Uni : Rec. CJUE 2013, I, p 835.
- (89) CJUE, 12 dec 2013, aff. C-443/12, High Court of Justice (England& Wales), Chancery Division (Patents Court) / Royaume-Uni : Rec. CJUE 2013, I, p 833.
- (90) OEB. Jurisprudence et recours. Site consulté le 20 février 2016. https://www.epo.org/law-practice/case-law-appeals_fr.html
- (91) Règlement CE n°469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments – Article 3, b).

- (92) Règlement CE n°469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le certificat complémentaire de protection pour les médicaments – Article 3, c).
- (93) CJUE, 4 mai. 2006, aff. C-431/04. Bundesgerichtshof/ Allemagne : Rec. CJUE 2006, I, 04089.
- (94) CA Paris, 9 juin. 2010, aff Syngenta, Cour d'Appel de Paris/France : CA Paris, RG 2009/20497.
- (95) TGI de Paris, 30 sept. 2010, aff. Ratiopharm / Lundbeck. Tribunal de Grande Instance de Paris/France : TGI Paris, RG 10/08089.
- (96) CJUE, 6 oct. 2015, aff. C-471/14, Oberlandesgericht Wien/ Autriche : Rec (non encore publiée dans le Recueil général de la jurisprudence).
- (97) ANSM. Médicament en pédiatrie. Site consulté le 10 janvier 2016.
[http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Medicaments-en-pediatrie/(offset)/0)
- (98) CJUE, 8 dec. 2011, aff. C-125/10, Bundespatentgericht/ Allemagne : Rec. 2011, I, 12987.
- (99) CJUE, 24 nov. 2011, aff. C-322/10. Court of Appeal (England and Wales)/ Royaume-Uni : Rec. CJUE 2011, I, 12051
- (100) CJUE, 24 nov. 2011, aff. C-422/10. High Court of Justice (England & Wales), Chancery Division (Patents Court)/Royaume-Uni: Rec. CJUE 2011, I, 12157.
- (101) CJUE, 25 nov. 2011, aff. C-518/10, Court of Appeal (England & Wales)/ Royaume-Unis : Rec 2011, I, p779.
- (102) CJUE, 9 fev. 2012, aff C-574/11, Landgericht Düsseldorf/ Allemagne : Rec 2012, p72.
- (103) Arrêt du 16 septembre 2011, Cour d'Appel de Paris, sur une Ordonnance de référé du 28 janvier 2011.
- (104) Cour d'Appel de Paris, 15 mars 2011, aff. Mylan/Merck, n°RG 10-03075.
- (105) THEA. Laboratoires Théa. Site consulté le 18 février 2016.
<http://www.laboratoires-thea.com/fr>
- (106) Khatib W; laboratoire THEA. Ophthalmologic compositions and use mode thereof. Brevet PCT. WO/2006/095095 A1. 2006 septembre 14.
- (107) Khatib W; laboratoire THEA. Nouvelles compositions ophtalmologiques et leur mode d'utilisation. Brevet. EP1858481. 2007 novembre 28.
- (108) ANSM. MYDRANE 0,2 mg/ml + 3,1 mg/ml + 10 mg/ml, solution injectable. Site consulté le 12 juillet 2016.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=65082408>

- (109) ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Site consulté le 2 mars 2016.
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
- (110) EMA. European public assessment reports. Site consulté le 2 mars 2016.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- (111) INPI. Base brevets. Site consulté le 7 mars 2016.
<http://bases-brevets.inpi.fr/fr/recherche-avancee.html>
- (112) INPI. Solution d'irrigation oculaire comprenant de la phényléphrine ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci et du ketoralac ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. Site consulté le 7 mars 2016.
<http://basesbrevets.inpi.fr/fr/document/FR15C0090.html>
- (113) INPI. Bulletin officiel de la PI. Site consulté le 10 mars 2016.
<https://www.inpi.fr/fr/rechercher-un-bulletin>

CHRISTOPHE Anne

La protection juridique des médicaments : de la recherche fondamentale au certificat complémentaire de protection.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 168 p.

RESUME

Le coût lié au développement de nouveaux médicaments est conséquent pour les industriels car il représente environ un milliard d'euros par molécule. Par ailleurs, les délais de mise sur le marché des produits pharmaceutiques dépendant des études pré-cliniques et cliniques, est considérablement long (en moyenne dix ans).

Ainsi, la protection juridique du médicament représente un véritable enjeu économique et stratégique pour l'industrie pharmaceutique. Différents outils de protections juridiques sont présents tout au long du cycle de vie du médicament.

Les périodes de « protection des données » visée par l'article R. 5121-28 du Code de la Santé Publique, et « d'exclusivité commerciale » visée par l'article L.5121-10-1 du Code de la Santé Publique, permettent d'offrir aux médicaments princeps une protection définie par le droit pharmaceutique. Ces deux périodes distinctes permettent de retarder la mise sur le marché des génériques, et ainsi de maintenir confidentiel le contenu du dossier d'AMM du médicament de référence.

En parallèle, le droit de la propriété intellectuelle représenté par le brevet et le Certificat Complémentaire de Protection, occupe une place majeure dans la protection de l'innovation pharmaceutique.

En effet à l'expiration du brevet, 20 ans après la date de son dépôt, le CCP véritable instrument juridique permettant de rentabiliser l'innovation pharmaceutique, prend effet pour 5 ans au maximum.

Pendant et malgré le fait que son règlement d'application ait suscité de nombreuses questions préjudicielles auprès de la Cour de Justice de l'Union Européenne, ceci ne semble pas pour autant dissuader les laboratoires pharmaceutiques de déposer des demandes de CCP.

MOTS CLES

Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Brevet

Certificat Complémentaire de Protection (CCP)

JURY

M. LOCHER François, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier.

Mme SIRANYAN Valérie, Docteur en Pharmacie - Maître de Conférence Universitaire

Mme MILLION Marie-Emmanuelle - Maître de Conférence Universitaire - Responsable de la filière industrie de l'ISPB.

Mlle ROCHER Lauraine, Docteur en Pharmacie - Ingénieur Brevet

DATE DE SOUTENANCE

16 décembre 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR

63, rue Duquesne – 69006 Lyon.

ISPB-FACULTE DE PHARMACIE

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.