

Code de distribution interne :

- (A) [-] Publication au JO
- (B) [-] Aux Présidents et Membres
- (C) [-] Aux Présidents
- (D) [X] Pas de distribution

**Liste des données pour la décision
du 23 novembre 2017**

N° du recours : T 0709/13 - 3.3.04

N° de la demande : 01927974.4

N° de la publication : 1272527

C.I.B. : C07K16/34, C12N15/13, C12N5/20,
A61K39/395, G01N33/577,
A61P37/02, A61P35/00, A61P31/00

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Preparation d'anticorps ayant une ADCC via le CD16, notamment des anticorps monoclonaux anti rhesus D

Titulaire du brevet :

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies

Opposantes :

Innate Pharma (Opposition retiré)
Sanofi
Vivalis (Opposition retiré)
Lonza Biologics plc. (Opposition retiré)
Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Opposition retiré)

Référence :

D'anticorps ayant une ADCC via le CD16/LABORATOIRE FRANÇAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 56, 83

CBE R. 115(2)

RPCR Art. 15(3)

Mot-clé :

Requête principale - possibilité d'exécuter l'invention -
(non)

Requêtes subsidiaires 1A à 1C, 2A(i) à 2A(iv), 2B(i) à 2B(iv),
2C(I) à 2C(ii) - possibilité d'exécuter l'invention - (non)

Requêtes subsidiaires 1D, 2A(v), 2B(v) - activité inventive -
(non)

Décisions citées :

Exergue :



Beschwerdekammern
Boards of Appeal
Chambres de recours

Boards of Appeal of the
European Patent Office
Richard-Reitzner-Allee 8
85540 Haar
GERMANY
Tel. +49 (0)89 2399-0
Fax +49 (0)89 2399-4465

N° du recours : T 0709/13 - 3.3.04

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.04
du 23 novembre 2017

Requérant : Laboratoire Français du Fractionnement et des
(Titulaire du brevet) Biotechnologies
Zone d'Activité de Courtaboeuf
3, avenue des Tropiques
91940 Les Ulis (FR)

Mandataire : Regimbeau
20, rue de Chazelles
75847 Paris Cedex 17 (FR)

Intimé I : Innate Pharma
(Opposition retiré) 117 Avenue de Luminy
13009 Marseille (FR)

Mandataire : Völlmy, Lukas
Innate Pharma
IP Department
117, avenue de Luminy
13009 Marseille (FR)

Intimé II : Sanofi
(Opposant 02) 174, Avenue de France
75013 Paris (FR)

Mandataire : Bouvet, Philippe
Sanofi
Département Brevets
54, rue La Boétie
75008 Paris (FR)

Intimé III : Vivalis
(Opposition retiré) Lieudit la Corbière
49450 Roussay (FR)

Mandataire : Flesselles, Bruno F.G.
BF IP
36 rue Jean de la Fontaine
75016 Paris (FR)

Intimé IV : Lonza Biologics plc.
(Opposition retiré) 228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX (GB)

Mandataire : Eder, Michael
df-mp Dörries Frank-Molnia & Pohlman
Patentanwälte Rechtsanwälte PartG mbB
Theatinerstrasse 16
80333 München (DE)

Intimé V : Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.
(Opposition retiré) 1-6-1, Ohtemachi,
Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185 (JP)

Mandataire : Hoffmann Eitle
Patent- und Rechtsanwälte PartmbB
Arabellastraße 30
81925 München (DE)

Décision attaquée : **Décision intermédiaire de la division
d'opposition de l'office européen des brevets
postée le 14 décembre 2012 concernant le
maintien du brevet européen No. 1272527 dans une
forme modifiée.**

Composition de la Chambre :

Présidente M.-B. Tardo-Dino
Membres : M. Montrone
R. Morawetz

Exposé des faits et conclusions

- I. Le recours a été formé par le titulaire du brevet (ci-après "le requérant") contre la décision intermédiaire de la division d'opposition de maintenir sous forme modifiée le brevet européen n° EP 1 272 527 intitulé "*Preparation d'anticorps ayant une ADCC via le CD16, notamment des anticorps monoclonaux anti rhesus D*".
- II. La division d'opposition a considéré dans la décision contestée que les revendications 1 à 9 de la requête principale et les revendications 11, 16 et 17 de la requête subsidiaire 1 ne satisfaisaient pas aux conditions de l'article 83 CBE, et que l'objet des revendications 8 à 27 de la requête subsidiaire 2 n'était pas inventif au sens de l'article 56 CBE au vu de l'enseignement du document D20 (voir section IV au-dessous). La requête subsidiaire 3 satisfaisait quant à elle aux exigences de la CBE.
- III. Dans son mémoire de recours, le requérant a soumis entre autres une nouvelle requête principale et 17 requêtes subsidiaires (désignées 1A à 1D, 2A(i) à 2A(v), 2B(i) à 2B(v), et 2C(i) à 2C(iii)). La requête subsidiaire 2C(iii) est identique à la requête subsidiaire 3 maintenue par la division d'opposition.

La revendication 1 de la requête principale s'énonce comme suit:

"1. Procédé de préparation d'un anticorps monoclonal capable d'activer les cellules effectrices exprimant le FcγRIII, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes:

a) purification d'anticorps monoclonaux obtenus à partir de différents clones provenant de lignées cellulaires sélectionnées parmi les hybridomes, notamment les hétérohybridomes et les lignées cellulaires animales ou humaines transfectées à l'aide d'un vecteur comportant le gène codant pour ledit anticorps;

b) addition de chaque anticorps obtenu à l'étape a) dans un mélange réactionnel distinct comprenant les cellules cibles desdits anticorps, des cellules effectrices comprenant des cellules exprimant le FcγRIII, des IgG polyvalentes humaines thérapeutiques,

c) détermination du pourcentage de lyse des cellules cibles et sélection des anticorps monoclonaux qui activent les cellules effectrices provoquant une lyse significative des cellules cibles (activité ADCC de type FcγRIII),

caractérisé en ce que les récepteurs FcγRI sont saturés par l'addition d'IgG polyvalentes humaines thérapeutiques."

La revendication 1 des requêtes subsidiaire 1A, 1C, 2A(ii), 2A(iv), 2B(ii), 2B(iv) et 2C(ii) diffère de la revendication 1 selon la requête principale en ce que la caractéristique "Procédé de préparation" est remplacée par "Procédé de sélection".

La revendication 1 des requêtes subsidiaire 1B, 2A(i), 2A(iii), 2B(i), 2B(iii) et 2C(i) est identique à la revendication 1 de la requête principale.

La revendication 9 de la requête subsidiaire 1D s'énonce comme suit:

"9. Anticorps monoclonal dirigé contre un antigène donné, caractérisé en ce qu'il active les cellules

effectrices exprimant le FcγRIII provoquant une lyse supérieure à 60 %, 70%, 80 % ou de préférence supérieure à 90 % de la lyse provoquée par des anticorps polyclonaux dirigés contre ledit antigène, et en ce qu'il possède sur son site de glycosylation (Asn 297) du Fcγ des structures glycaniques de type biantenné, avec des chaînes courtes, une faible sialylation, des mannoses et GlcNAc du point d'attache terminaux non intercalaires et une teneur supérieure à 60% pour les formes G0 + G1 + G0F + G1F, les formes G0F + G1F étant inférieures à 50%."

La revendication 8 de la requête subsidiaire 2A(v) s'énonce comme suit:

"8. Utilisation d'anticorps susceptibles d'être obtenus à partir d'un procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'ils présentent des taux ADCC de type FcγRIII supérieurs à 60 %, 70%, 80 % ou de préférence supérieur à 90 % par rapport au polyclonal de référence, et en ce qu'ils possèdent sur leur site de glycosylation (Asn 297) du Fcγ des structures glycaniques de type biantenné, avec des chaînes courtes, une faible sialylation, et une teneur supérieure à 60% pour les formes G0 + G1 + G0F + G1F, les formes G0F + G1F étant inférieures à 50%, pour la fabrication d'un médicament."

La revendication 25 de la requête subsidiaire 2B(v) s'énonce comme suit:

"25. Utilisation d'un anticorps monoclonal anti-cellule cancéreuse, caractérisé en ce qu'il possède sur son site de glycosylation (Asn 297) du Fcγ des structures glycaniques de type biantennées, avec des chaînes courtes, une faible sialylation, des mannoses terminaux

et/ou des GlcNAc terminaux non intercalaires et une teneur supérieure à 60% pour les formes G0 + G1 + G0F + G1F, les formes G0F + G1F étant inférieures à 50%, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de cancers par immunothérapie."

IV. Les documents suivants sont cités dans cette décision:

D4: EP 1 176 195

D5: Shinkawa *et al.*, J. Biol. Chem., 2003,
278:3466-3473

D12: Lifely *et al.*, Glycobiology, 1995, 5:813-822

D17: Rothman *et al.*, Mol. Immunol., 1989, 26:1113-1123

D20: WO 00/61739

D29: EP 1 331 266

D40: Wright and Morrison, Tibtech, 1997, 15:26-32

D41: Cant *et al.*, Cytotechnology, 1994, 15:223-228

D48: Umana *et al.*, Nat. Biotechnol., 1999, 17:176-180

D49: Boyd *et al.*, Mol. Immunol., 1995, 32:1311-1318

D67: Jefferis *et al.*, Immunol. Rev., 1998, 163:59-76

D83: FR 2 692 786

D142: Résultats complémentaires obtenus par le breveté comparant le pouvoir discriminant du test ADCC selon l'invention avec un test utilisant du sérum AB a la place des IgG polyvalentes humaines thérapeutiques.

Les documents D151 à D157 et D158 à D161 sont mentionnés, mais leurs données bibliographiques ne sont pas nécessaires pour la décision (voir point 2 des motifs, ci-dessous).

- V. Les opposants 01, 03, 04 et 05 ont retiré leurs oppositions. Les parties restantes ont été convoquées à une procédure orale et l'opposant 02 (ci-après dénommé "l'intimé II") a informé la chambre qu'il ne serait ni présent ni représenté à la procédure orale.
- VI. Conformément à l'article 15(1) RPCR, la chambre a notifié son avis préliminaire aux parties. Elle a, entre autres, indiqué que l'objet de la revendication 1 de la requête principale et des requêtes subsidiaires 1A à 1C, 2A (i) à 2A (iv), 2B (i) à 2B (iv) et 2C (i) à 2C (ii) ne semblait pas satisfaire aux exigences de l'article 83 CBE et que le document D20 représentait l'état de la technique le plus proche de l'objet des revendications 10, 11, 15 et 17 de la requête principale.
- VII. La procédure orale s'est tenue devant la chambre le 23 novembre 2017 en l'absence de l'intimé II dûment convoqué. À la fin de la procédure orale, la présidente a prononcé la décision de la chambre.

VIII. Les arguments du requérant peuvent se résumer comme suit:

Suffisance de l'exposé

Requête principale - revendication 1

Bien que le préambule de la revendication 1 vise un procédé de préparation d'anticorps monoclonaux capables d'activer des cellules effectrices exprimant le FcyRIII, le procédé est plutôt interprété par l'homme du métier comme portant sur une sélection de ces anticorps. Ceci s'explique par le fait que l'étape c) de la revendication 1 se réfère explicitement à une sélection d'anticorps ayant les propriétés souhaitées qui constitue, en réalité, l'étape clé dans le procédé revendiqué, ainsi qu'il ressort des paragraphes [0001], [0020], [0022] et [0027] du brevet en cause. Ce dernier décrit suffisamment le procédé relatif à une sélection d'anticorps monoclonaux ayant les propriétés définies dans la revendication 1 puisqu'il indique dans l'exemple 3 que le procédé a conduit à l'isolement de plus d'un de ces anticorps, bien que la structure de glycosylation des anticorps produits dans des lignées cellulaires varie (et donc leur capacité à induire une réponse ADCC significative créée par FcyRIII varie également), en fonction du type cellulaire, du clone spécifique en dérivant, et des conditions appliquées pour la culture cellulaire. Cependant, les trois étapes mentionnées dans le procédé revendiqué concernent des procédures connues dans l'état de la technique. En particulier, la purification d'anticorps telle que visée à l'étape a) n'implique que la transfection de lignées cellulaires par des gènes codant pour des anticorps, suivie d'une culture cellulaire dans des conditions standard. Bien que quelques tests aient dû

être réalisés lors de cette étape, ils n'ont pas représenté un effort excessif puisque l'homme du métier serait arrivé avec une fréquence suffisamment élevée à des lignées cellulaires et des conditions de culture convenables. Une restriction à des lignées cellulaires productrices spécifiques, dans l'étape a), constituerait une limitation injustifiée du procédé revendiqué, puisque le procédé permet de sélectionner des anticorps in vitro qui sont également efficaces in vivo sur le plan thérapeutique.

Activité inventive

Requête subsidiaire 1D - revendication 9

Le document D12, et non pas le document D20, représente l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 9. Le document D12 révèle que l'anticorps monoclonal "CAMPATH-1H" est produit par recombinaison dans les trois lignées cellules de mammifères YO, CHO et NSO (voir page 820, colonne 1, dernier paragraphe et colonne 2, premier paragraphe), et se caractérise par une structure complexe glycanique de type biantennée (voir figure 2). Le document révèle également que l'anticorps produit dans les cellules YO induit la plus forte activité lytique dépendante de l'anticorps (ADCC) par les récepteurs Fc γ de type III (Fc γ RIII) par rapport aux anticorps produits dans les deux autres lignées cellulaires (voir page 820, première colonne, troisième paragraphe, page 821, deuxième colonne, troisième paragraphe, figure 5). Cette activité est liée à la présence d'une N-acétylglucosamine intercalaire (iGlcNAc) dans la glycosylation de l'anticorps produit par la cellule YO, absente dans les deux autres anticorps (voir page 818, colonne 2, troisième paragraphe). Le document, au vu de ces

résultats, suggère que la présence de iGlcNAc dans la glycosylation des anticorps joue un rôle important dans l'induction de l'ADCC (voir page 820, colonne 1, troisième paragraphe).

Le document D20 divulgue entre autres l'anticorps monoclonal "*anti-hIL-5R α* " caractérisé par une structure glycanique de type biantennée et sa production dans les cellules YB2/O, CHO et NSO (voir document D4, exemple 5, tableau 2). L'activité ADCC de l'anticorps a été testée lors de la réalisation d'un test ADCC reposant sur des cellules effectrices mononuclées, c'est-à-dire des cellules mononuclées du sang périphérique (ci-après PBMC), exprimant sur leur surface les récepteurs Fc γ RI et Fc γ RIII (voir document D4, paragraphe [0169]). Ces deux récepteurs, lors de la liaison d'un anticorps, étaient capables d'induire une réponse ADCC dans les cellules PBMC. Par conséquent, le test ADCC divulgué dans le document D20 était incapable de distinguer l'activité ADCC de l'anticorps induite par Fc γ RI de celle qui était induite par Fc γ RIII, ou de sélectionner des anticorps induisant spécifiquement l'ADCC par Fc γ RIII. En outre, le document contient une comparaison de la structure de glycosylation de l'anticorps anti-hIL-5R α et de l'activité ADCC produite dans les cellules YB2/O, CHO et NSO. Le tableau 2 (voir document D4, paragraphe [0198]) révèle que l'anticorps produit dans les cellules YB2/O a la plus faible teneur en fucose et galactose, la teneur la plus élevée en iGlcNAc et présente l'activité ADCC la plus forte. À partir de ces résultats, le document conclut que les anticorps à faible glycosylation fucose induisent la réponse ADCC la plus forte (voir document D4, paragraphes [0043], [0199]). Toutefois, il s'agissait d'une spéculation, puisque (i) le document D20 n'a pas divulgué les effets sur l'ADCC sur la base des sucres

individuels fucose, galactose et iGlcNAc et (ii) n'a pas fourni de comparaison de ces effets. En outre, (iii) les documents de l'art antérieur révèlent systématiquement qu'une teneur élevée en iGlcNAc augmentait l'activité ADCC des anticorps, ce qui était cohérent avec les résultats décrits au tableau 2 du document D20 (voir par exemple les documents D12, D41 et D48), alors que les effets du fucose et du galactose sur l'ADCC étaient controversés (voir les documents D17, D40, D41, D49).

La revendication 9 vise des anticorps induisant une réponse ADCC significative dans des cellules effectrices via FcγRIII. L'anticorps monoclonal "*CAMPATH-1H*" décrit dans le document D12 a ce même objectif tandis que l'anticorps décrit dans le document D20 induit une réponse ADCC par FcγRI et par FcγRIII, c'est-à-dire qu'il a un autre objectif.

Les anticorps selon la revendication 9 diffèrent de l'anticorps "*CAMPATH-1H*" décrit dans le document D12 et de l'anticorps "*anti-hIL-5Rα*" décrit dans le document D20, principalement en ce qu'ils se caractérisent par une glycosylation avec une teneur inférieure en iGlcNAc.

Une faible glycosylation iGlcNAc se retrouve dans des anticorps humains polyclonaux naturels, ce qui a pour effet que la structure de glycosylation des anticorps revendiqués est proche de celle des anticorps polyclonaux humains naturels. Les anticorps revendiqués sont donc plus physiologiques et présentent un risque réduit de provoquer des effets secondaires lors de leur administration aux patients. En outre, le brevet en cause divulgue que des anticorps dépourvus d'iGlcNAc

dans leur glycosylation ne présentent pas une activité ADCC réduite par FcγRIII (voir le tableau 1, figure 1).

Par conséquent, le problème objectif à résoudre est de fournir des anticorps alternatifs ayant une activité ADCC significative induite par FcγRIII *in vivo* avec des risques réduits pour les patients.

Les anticorps revendiqués ne constituent pas une solution évidente à ce problème en partant de l'anticorps anti-hIL-5Rα décrit dans le document D20, puisque le document n'indique ni ne suggère à l'homme du métier qu'une activité ADCC d'anticorps induite par FcγRIII resterait inchangée si la teneur en glycosylation de l'iGlcNAc était réduite. Au contraire, le document D20 lui-même cite au paragraphe [0005] le document D12 qui souligne l'importance de l'iGlcNAc pour les anticorps ayant une activité ADCC élevée. De même, l'anticorps décrit dans le document D20 montrant l'activité ADCC la plus élevée a la teneur la plus élevée en iGlcNAc (voir document D4, tableau 2). En outre, ceci est cohérent avec le contenu des documents D41 et D48. Par conséquent, la personne du métier n'aurait pas réduit l'iGlcNAc lors de la recherche d'anticorps alternatifs ayant une importante activité ADCC induite par FcγRIII.

Par ailleurs, la personne du métier ne serait pas nécessairement parvenue aux anticorps revendiqués en utilisant la lignée cellulaire productrice d'anticorps YB2/O décrite dans le document D20, bien que cette lignée cellulaire ait également été utilisée pour produire les anticorps revendiqués. Ceci s'explique par le fait que la fréquence d'obtention d'anticorps ayant une teneur en fucose inférieure à 50% variait significativement en fonction des conditions de culture

appliquées (voir par exemple les documents D5, tableau 1, page 3469 et D29, page 50, paragraphe [0388]), et que l'anticorps anti-hIL-5R α décrit dans le document D20 n'est pas caractérisé par une glycosylation G0 + G1 + G0F + G1F supérieure à 60%.

Finalement, un préjugé existait dans l'état antérieur contre la réduction de l'iGlcNAc dans la glycosylation des anticorps puisqu'une teneur élevée de celui-ci était toujours considérée comme liée à une activité ADCC élevée (voir les documents D12, D41 et D48).

Requête subsidiaire 2A(v) - revendication 8

La revendication 8 concerne des anticorps obtenus entre autres par le procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'un médicament.

Le brevet en cause révèle que l'activité ADCC *in vitro* des anticorps obtenus par le procédé selon la revendication 1 est en corrélation avec la liaison des anticorps au Fc γ RIII (voir figures 1 et 2, paragraphe [0059]), et à leur efficacité ADCC *in vivo* (voir paragraphe [0026], figure 1 et document D83). Ainsi, on pouvait prédire que les anticorps obtenus et sélectionnés par le procédé selon la revendication 1 seraient thérapeutiquement efficaces *in vivo*. De plus, les données expérimentales du document D142 ont démontré que la présence d'anticorps IgG purifiés dans le procédé selon la revendication 1 ont deux effets. Premièrement, elle empêche la liaison des anticorps au Fc γ RI de manière à ce que les anticorps se lient spécifiquement au Fc γ RIII soient sélectionnés (voir figure 1, paragraphe [0058]), et deuxièmement, elle permet de distinguer entre la liaison au Fc γ RIII des anticorps faiblement fucosylés et celle des anticorps

fortement fucosylés, ce qui facilite la sélection d'anticorps faiblement fucosylés ayant une activité ADCC significative. Par conséquent, les anticorps selon la revendication 8 se caractérisent par une efficacité thérapeutique élevée due au procédé par lequel ils ont été obtenus.

A l'opposé, les anticorps décrits dans le document D20 n'étaient pas nécessairement thérapeutiquement efficaces *in vivo*, étant donné que le test ADCC décrit ci-contre ne distingue pas l'activité ADCC des anticorps, induite par les récepteurs FcγRI, de celle induite par les récepteurs FcγRIII. Cependant, seuls les anticorps caractérisés par une activité ADCC significative induite par FcγRIII étaient thérapeutiquement efficaces. De plus, les anticorps sélectionnés par le test ADCC décrit dans le document D20 présentaient principalement une activité ADCC par FcγRI, puisque ce récepteur a une affinité de liaison plus élevée pour les anticorps que le FcγRIII. Par conséquent, le contenu du document D20 ne permettait pas à l'homme du métier d'arriver nécessairement aux anticorps thérapeutiques définis à la revendication 8.

- IX. L'intimé II n'a fait valoir aucune prétention dans la présente procédure de recours.
- X. La requérante a demandé l'annulation de la décision contestée et le maintien du brevet sur la base de la demande principale, ou, à défaut de l'une des requêtes subsidiaires 1A à 1D, 2A(i) à 2A(v), 2B(i) à 2B(v), et 2C(i) à 2C(iii) toutes, telles que déposées avec le mémoire de recours. Elle a également requis l'introduction dans la procédure des documents D151 à D157 produits avec le mémoire de recours et D158 à D161

produits avec ses écritures ultérieures du
29 septembre 2017.

Motifs de la décision

1. La procédure orale a eu lieu en l'absence de l'intimé II dûment convoqué conformément à la règle 115(2) CBE et à l'article 15(3) RPCR.

Admission dans la procédure des documents D151 à D157 et D158 à D161

2. Le requérant n'a pas utilisé les documents D151 à D157 et D158 à D161 au support de ses observations concernant les aspects de la brevetabilité sur lesquels la chambre a statué dans la présente décision, et la chambre n'a pas eu à tenir compte du contenu de ces documents pour rendre sa décision. Il n'y a donc pas lieu de statuer sur la demande d'admission de ces documents.

Suffisance de l'exposé

Requête principal - revendication 1

3. L'article 83 CBE stipule que l'invention doit être exposée dans le brevet européen de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter. D'après la jurisprudence constante des chambres de recours, cela veut dire que l'invention doit pouvoir être reproduite par la personne du métier sur la base d'informations tirées du fascicule de

brevet et/ou des connaissances générales, sans que la personne du métier n'ait à fournir d'efforts excessifs sur toute l'étendue revendiquée indépendamment de la manière dont une invention est définie (voir Jurisprudence des chambres de recours de l'OEB, huitième édition 2016 (ci-après "JCR"), II.C.4.4).

4. L'objet de la revendication 1 concerne un procédé de préparation d'un anticorps monoclonal capable d'activer des cellules effectrices exprimant le FcγRIII et qui est composé de trois étapes a) à c). L'étape a) exige la purification d'anticorps monoclonaux obtenus à partir de divers clones cellulaires dérivés d'hybridomes ou de lignées cellulaires animales ou humaines transfectées à l'aide d'un vecteur comprenant le gène codant pour ledit anticorps. L'étape b) exige que les anticorps de l'étape a) soient ajoutés à différents mélanges réactionnels comprenant des cellules cibles, des cellules effectrices exprimant le FcγRIII et des IgG thérapeutiques polyvalentes humaines. Enfin, l'étape c) exige que le pourcentage de cellules cibles lysées soit déterminé et que les anticorps sélectionnés lysent significativement les cellules par une activité lytique dépendante de l'anticorps (ADCC) induite par leur liaison au FcγRIII.
5. En conséquence, l'étape a) de la revendication 1 comprend la purification d'anticorps obtenus à partir de tous types de clones cellulaires dérivés d'hybridomes et de cellules humaines ou animales transfectées, quels que soient le type cellulaire et les conditions de culture cellulaire en jeu.
6. Le requérant a soutenu que même si l'étape a) de la revendication 1 exigeait la réalisation de certains tests, l'homme du métier serait arrivé à des lignées de

cellules productrices et des conditions de culture convenables à une fréquence suffisamment élevée. Ainsi, la question à examiner dans le contexte de l'article 83 CBE est de savoir si le brevet en cause ou l'état de la technique fournit suffisamment d'informations à l'homme du métier pour lui permettre de préparer et de sélectionner sans effort excessif des anticorps présentant les propriétés souhaitées en purifiant les anticorps issus des cellules mentionnées à l'étape a) de la revendication 1 dans toute l'étendue revendiquée.

7. Le brevet en cause divulgue dans l'exemple 1 un test de type ADCC permettant à l'homme du métier d'évaluer par un travail de routine si un anticorps possède ou non une activité ADCC significative induite par sa liaison au Fc γ RIII sur la surface des cellules effectrices (voir paragraphe [0057]).

8. En outre, l'exemple 3 indique qu'en se basant sur le test de type ADCC, sont isolés des anticorps monoclonaux présentant une activité ADCC significative induite par le Fc γ RIII lors de l'ajout de l'inhibiteur "*deoxymannojirimycine*" (DMM) au milieu de culture de l'anticorps produisant des lignées dérivées d'un "*hybridome homme-souris*", d'une "*lignée lymphoblastoïde humaine*", et d'une "*lignée murine transfectée T125 dans CHO*". Il mentionne dans ce contexte que le DMM inhibe une enzyme α -1,2-mannosidase présente "*dans le Golgi*" des cellules qui conduit "*à la production d'une proportion plus importante de structures polymannosylées, non fucosylées*" (voir tableau 2 et paragraphe [0083]). En outre, l'exemple 3 décrit qu'en l'absence de DMM, les anticorps présentant une activité ADCC significative induite par le Fc γ RIII ne peuvent être sélectionnés que si la lignée cellulaire productrice est une cellule "*Vero, YB2/0 et CHO*",

tandis que leur sélection échoue lorsqu'ils découlent de 14 autres lignées cellulaires productrices. Le brevet en cause commente ces résultats en ce qu'ils confirment *"l'importance de la lignée cellulaire d'expression vis-à-vis des caractéristiques fonctionnelles de l'anticorps à produire"* (voir tableau 3 et paragraphe [0088]).

9. Par conséquent, le brevet en cause divulgue deux manières d'obtenir des anticorps ayant les propriétés souhaitées par le procédé défini à la revendication 1, (i) en ajoutant l'inhibiteur DMM au milieu de culture de lignées cellulaires produisant des anticorps et (ii) en se fondant sur les lignées cellulaires transfectées spécifiques *"Vero, YB2/0 et CHO"* qui produisent *"naturellement"* ces anticorps. Par ailleurs, il ressort de l'exemple 3 qu'en présence de DMM dans le milieu de culture, le type de lignée cellulaire utilisée pour produire des anticorps monoclonaux aux propriétés recherchées est moins important, alors qu'il est crucial en l'absence de DMM.

10. Le brevet en cause est muet quant aux raisons pour lesquelles, en l'absence de DMM, la sélection d'anticorps ayant les propriétés souhaitées est réussie lorsque des cellules *"Vero, YB2/0 et CHO"* sont utilisées, alors qu'elle échoue pour la majorité des lignées cellulaires productrices restantes. De même, aucune explication pour ces résultats ne peut être déduite des documents disponibles. En d'autres termes, la personne du métier qui se fonde sur le procédé revendiqué pour préparer des anticorps aux propriétés souhaitées ne sait ni pourquoi la sélection échoue pour un nombre substantiel de lignées cellulaires productrices couvertes par l'étape a) de la

revendication 1, ni pourquoi elle réussit dans d'autres occasions.

11. Le requérant a soutenu que le procédé selon la revendication 1 ne visait pas une méthode de préparation d'anticorps monoclonaux telle que le préambule le mentionnait mais plutôt une méthode de sélection d'anticorps, comme il ressort de l'étape c) de la revendication 1. De plus, il considère qu'un procédé de sélection satisfait aux exigences de l'article 83 CBE si les données expérimentales du brevet en cause démontrent que l'isolement des anticorps ayant les propriétés souhaitées est réalisable.
- 11.1 La chambre retient que les conditions exigées par l'article 83 CBE s'appliquent indépendamment du fait que l'objet de la revendication 1 vise un procédé de préparation ou de sélection d'anticorps ayant les propriétés souhaitées, puisque (i) l'application de cet article ne dépend pas de la manière dont l'invention est définie (voir point 3 ci-dessus) et (ii) la conclusion de la chambre sur l'insuffisance de description ne permettant pas à la personne du métier de réaliser l'invention vaut tant pour le procédé de préparation que pour celui de sélection d'anticorps pour les raisons ci-dessous.
- 11.2 Comme indiqué ci-dessus (voir points 8 et 10), ni le brevet en cause ni les documents disponibles ne révèlent pourquoi la sélection d'anticorps ayant les propriétés souhaitées au moyen du procédé selon la revendication 1 réussit parfois et échoue dans d'autres occasions si le DMM n'a pas été ajouté au milieu de culture des lignées cellulaires productrices. Dans une situation comme celle-ci, où la personne du métier ne

sait pas pourquoi certaines lignées cellulaires produisent des anticorps monoclonaux ayant ou non les propriétés souhaitées, il doit tester individuellement tous les clones de ces cellules. De plus, comme le soutient le requérant, la structure de glycosylation des anticorps produits dans les lignées cellulaires varie (et donc leur capacité à induire une réponse ADCC significative induite par le FcγRIII varie également), en fonction du type cellulaire, du clone spécifique en dérivant et des conditions appliquées pour la culture cellulaire.

11.3 Or, il est de jurisprudence constante des chambres de recours (voir JCR, II.C.5.6.1) que, même si un nombre raisonnable de tâtonnements est permis lorsqu'il est question de la suffisance de la description d'un brevet, par exemple dans un domaine encore inexploré ou lorsque de nombreuses difficultés techniques se présentent, la personne du métier doit avoir à sa disposition, soit dans le fascicule, soit sur la base des connaissances générales, une information adéquate conduisant nécessairement et directement au succès des expérimentations en évaluant les échecs des expérimentations initiales. Lorsque la personne du métier ne peut établir que par tâtonnements exclusivement qu'un certain choix de nombreux paramètres - en l'espèce, la lignée cellulaire productrice, le clone spécifique et les conditions de culture appropriées - fournira un résultat satisfaisant, cela revient à mettre à sa charge un effort anormal et excessif.

12. Par conséquent, la chambre conclut que l'objet de la revendication 1, et donc la requête principale dans son ensemble, ne satisfait pas aux exigences de l'article 83 CBE.

13. Compte tenu de cette conclusion, la chambre n'a pas à statuer sur la question de savoir si l'objet de la revendication 1 vise ou non un procédé de préparation ou de sélection d'anticorps, puisque la conclusion s'applique de la même manière aux deux procédés définis à la revendication.

Requête subsidiaires 1A à 1C, 2A(i) à 2A(iv), 2B(i) à 2B(iv) et 2C(i) à 2C(ii)

14. L'objet des revendications 1 des requêtes subsidiaires 1A, 1C, 2A (ii), 2A (iv), 2B (ii), 2B (iv) et 2C (ii) diffère de la revendication 1 de la requête principale en ce que la caractéristique "Procédé de préparation" est remplacée par "Procédé de sélection".
15. L'objet des revendications 1 des requêtes subsidiaires 1B, 2A (i), 2A (iii), 2B (i), 2B (iii) et 2C (i) est identique à la revendication 1 de la requête principale.
16. Par conséquent, les objections soulevées aux points 3 à 13 ci-dessus en application de l'article 83 CBE s'appliquent également à l'objet des revendications 1 des requêtes subsidiaires 1A à 1C, 2A(i) à 2A(iv), 2B(i) à 2B(iv) et 2C(i) à 2C(ii).
17. Ainsi, les requêtes 1A à 1C, 2A (i) à 2A (iv), 2B (i) à 2B (iv) et 2C (i) à 2C (ii), ne satisfont pas non plus aux exigences de l'article 83 CBE.

Activité inventive

Requête subsidiaire 1D - revendication 9

L'invention

18. L'invention concerne la réalisation d'anticorps monoclonaux (également appelés immunoglobulines) activant des cellules effectrices exprimant le récepteur FcγRIII à leur surface, par exemple des cellules tueuses naturelles, pour lyser des cellules cibles (voir paragraphe [0001]).
19. L'activité d'un anticorps induisant des cellules effectrices à lyser des cellules cibles est appelée ADCC. Elle repose entre autres sur la structure de glycosylation de l'anticorps, en particulier sur sa partie Fc constante (voir paragraphes [0008] et [0026]), se liant de manière sélective aux récepteurs FcγRI (également désignés CD64) et FcγRIII (également désignés CD16), tous deux situés sur la surface cellulaire des cellules effectrices et capables d'induire une réponse ADCC.
20. La structure et la composition de glycosylation d'un anticorps varient en fonction, entre autres, du type de lignée cellulaire utilisée pour sa production.
21. La revendication 9 définit les anticorps monoclonaux, entre autres, comme les anticorps ayant "une teneur supérieure à 60% pour les formes G0 + G1 + G0F + G1F, les formes G0F + G1F étant inférieures à 50%". La lettre "G" indique une structure glycanique de type biantennée. Le nombre "0" dans les termes "G0" et "G0F" indique que le galactose est absent, tandis que le nombre "1" dans les termes "G1" et "G1F" indique qu'une

molécule de galactose est présente. De plus, la présence de la lettre "F" dans les termes "GOF" et "G1F" indique qu'une molécule de fucose est présente, alors que son absence dans les termes "G0" et "G1" indique que la structure de glycosylation ne contient pas de fucose (voir brevet contesté, paragraphe [0030]).

État de la technique le plus proche

22. L'état de la technique le plus proche est généralement un document de l'état de la technique qui divulgue un objet conçu dans le même but ou visant à atteindre le même objectif que l'invention revendiquée et présentant pour l'essentiel des caractéristiques techniques semblables, à savoir qui appellent peu de modifications structurelles (voir JCR, I.D.3.1).
23. La division d'opposition a estimé que le contenu du document D20 représentait l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 9, tandis que le requérant a considéré que c'est le document D12.
24. Le document D12 divulgue *inter alia* que la lignée cellulaire "YO" produit l'anticorps "CAMPATH-1H" caractérisé par une structure glycanique de type biantennée avec une forte teneur en N-acétyl-glucosamine intercalaire (iGlcNAc) et dans une forme fucosylée ou non fucosylée. Cet anticorps induit une ADCC significative via FcγRIII (voir abrégé, page 814, colonne gauche, dernier paragraphe, figure 2, familles 3 et 4, figure 5, page 818, colonne de droite, avant-dernier paragraphe, page 820, colonne de gauche, troisième paragraphe). Puisque la glycosylation des anticorps produits dans deux autres lignées cellulaires est dépourvue d'iGlcNAc et présente une activité ADCC

inférieure à celle de l'anticorps produit dans la lignée cellulaire YO, le document indique que "*this result suggests a relationship between the glycosylation pattern and biological activity, and that oligosaccharide structures containing a bisecting GlcNAc may play an important role*" (voir page 820, colonne de gauche, troisième paragraphe: "ce résultat suggère une relation entre le processus de glycosylation et l'activité biologique, et que les structures oligosaccharidiques contenant un GlcNAc intercalaire peuvent jouer un rôle important", traduction par la chambre). Cependant, le document n'indique pas les effets de la fucosylation de l'anticorps sur ADCC.

25. Le document D20 (correspondant au document D4 dans la version publiée en anglais) divulgue qu'un anticorps contre l'antigène "*hIL-5R α* " est *entre autres* produit par la lignée cellulaire "*YB2/O*" et est caractérisé par une structure glycanique de type biantennée avec une forte teneur de iGlcNAc et une activité ADCC significative. En outre le document mentionne que cet anticorps est faiblement fucosylé et est en corrélation avec l'activité ADCC (voir document D4, paragraphes [0006], [0040], [0050], tableau 2 paragraphe [0197], figures 3 et 6). L'activité ADCC de l'anticorps est déterminée dans un test ADCC qui repose sur l'utilisation de cellules effectrices mononuclées exprimant les récepteurs Fc γ RI et Fc γ RIII (voir document D4, paragraphe [0187]) - lesquels, lors de la liaison aux anticorps, induisent tout deux une réponse ADCC (voir point 18 ci-dessus).
- 25.1 De l'avis de la chambre, puisque le document D20 ne décrit qu'un seul type de test ADCC (voir point 25 ci-dessus) pour déterminer l'activité ADCC des anticorps,

l'activité ADCC de l'anticorps anti-hIL-5R α figurant au tableau 2 a été nécessairement déterminée au moyen de la réalisation dudit test. De plus, puisque le test détermine l'activité ADCC des anticorps par la liaison aux récepteurs Fc γ RI et Fc γ RIII, l'homme du métier déduira du tableau 2 que l'activité ADCC de l'anticorps est - au moins en partie - basée sur sa liaison au Fc γ RIII (voir point 25 ci-dessus). Ainsi, l'homme du métier déduirait du contenu du document D20 que ce document révèle également une corrélation entre la glycosylation d'anticorps se liant au récepteur Fc γ RIII sur des cellules effectrices et leur activité ADCC.

- 25.2 En outre, le document D20, en révélant que des anticorps non fucosylés ont l'activité ADCC la plus élevée, établit le concept général selon lequel le taux de fucosylation des anticorps est lié à la force d'une réponse ADCC induite dans les cellules effectrices, (voir document D4, paragraphe [0043], exemple 7 et figure 10). Le document D20 est muet quant à l'influence potentielle sur l'activité ADCC d'autres sucres présents dans la structure de glycosylation des anticorps, en particulier en ce qui concerne le galactose et l'iGlcNAc.
26. Ainsi, contrairement à l'opinion du requérant, les deux documents D12 et D20 visent le même objectif que celui qui découle des anticorps revendiqués, à savoir la fourniture d'anticorps induisant une réponse ADCC dans les cellules effectrices par la liaison Fc γ RIII.
27. En ce qui concerne les caractéristiques techniques communes pertinentes, les anticorps selon la revendication 9 sont, entre autres, structurellement définis par la caractéristique "*les formes G0F + G1F étant inférieure à 50%*", qui renvoie aux structures de

glycosylation biantennées contenant moins de 50% de fucose (voir point 21 ci-dessus). Le document D20 révèle que les anticorps non fucosylés ou faiblement fucosylés ont une activité ADCC significative (voir point 25.2 ci-dessus). Ainsi, au moins les anticorps non fucosylés sont caractérisés par un taux de fucosylation inférieur à 50%. Le document D12 est muet quant à l'influence du fucose sur l'ADCC (voir point 24 ci-dessus) et un pourcentage certain du taux de fucosylation de l'anticorps "CAMPATH-1H dérivé de YO" ne peut être déterminé (voir document D12, page 814, colonne 1, dernier paragraphe de la page 815, colonne 1, premier paragraphe).

28. Par conséquent, la chambre conclut que l'anticorps anti-hIL-5R α divulgué dans le document D20 partage plus de caractéristiques techniques pertinentes avec les anticorps revendiqués et représente donc l'état de la technique le plus proche conforme à la jurisprudence (voir point 22 ci-dessus).

Problème à résoudre et solution

29. Le requérant a argué de la différence entre l'anticorps défini à la revendication 9 et celui de l'état de la technique le plus proche, en ce que la glycosylation du premier avait une faible teneur en iGlcNAc également présente dans des anticorps polyclonaux humains naturels. Ainsi, les anticorps revendiqués avaient, en ce qui concerne leur glycosylation, une structure plus proche des anticorps polyclonaux humains naturels. Par conséquent, les anticorps revendiqués présentent un risque réduit de provoquer des effets secondaires lors de leur administration aux patients. Il a donc été considéré dans un premier temps que le problème technique à résoudre était de fournir des anticorps

alternatifs ayant une activité ADCC significative induite par le FcγRIII *in vivo* avec des risques réduits pour les patients.

30. Le requérant a confirmé que les anticorps définis à la revendication 9 étaient entre autres définis par une glycosylation contenant moins de 50% de fucose et moins de 40% d'iGlcNAc. La chambre retient que le document D67 révèle que la composition de glycosylation d'anticorps polyclonaux humains comprend en moyenne 91,8% de fucose et 15,7% d'iGlcNAc. Ces deux valeurs sont sensiblement différentes de celles des anticorps revendiqués. Pour cette raison, il est impossible de conclure à l'existence d'une quelconque possible prévision de risque potentiellement plus faible des anticorps revendiqués lorsqu'ils sont administrés à des patients humains. De plus, le brevet en cause est muet quant à la relation structurelle entre les anticorps revendiqués et les anticorps polyclonaux humains, et ne se prononce pas non plus sur le risque thérapeutique réduit que les anticorps revendiqués pourraient avoir.
31. Par conséquent, la chambre conclut que cet effet ne peut être déduit du brevet par la personne du métier et qu'il a donc été identifié ultérieurement par le requérant. Dans ce contexte et selon la jurisprudence constante, un tel effet ne peut être pris en considération pour la formulation du problème technique (voir JCR, I.D.4.4.2).
32. Ainsi, le problème technique à résoudre est la fourniture d'un anticorps alternatif ayant une activité ADCC induite par le FcγRIII.
33. La chambre, au vu des données structurelles et fonctionnelles exposées au paragraphe [0090] et à la

figure 1 du brevet en cause, considère que les anticorps définis à la revendication 9 résolvent ce problème.

Évidence

34. La question à examiner est de savoir si la personne du métier, à partir de l'anticorps défini dans le document D20 et se trouvant confrontée au problème technique défini ci-dessus, serait parvenue aux anticorps définis à la revendication 9 d'une manière évidente.

35. Le contenu du document D20 établit la règle générale selon laquelle les anticorps à faible fucosylation induisent une forte réponse ADCC (voir document D4, paragraphe [0043]). La base expérimentale de cette règle découle de l'exemple 7 du document D20, qui révèle que les anticorps produits par la lignée cellulaire YB2/0 et séparés par une colonne de lectine en une fraction à très faible teneur en fucose résiduelle présentent une activité ADCC supérieure à une fraction à haute teneur en fucose (voir document D4, paragraphe [0201] et figure 10). L'exemple 8 fournit un argument supplémentaire en faveur de cette règle puisqu'il indique que la lignée cellulaire YB2/0 présente un taux de transcription 10 fois plus faible pour le gène codant de l'enzyme α -1,6-fucosyltransférase (FUT8), responsable de la fucosylation des anticorps, que les cellules CHO (voir document D4, page 28, ligne 33 et paragraphe [0225], paragraphes [0050] et [0051]). Cette donnée coïncide avec le constat d'une plus faible fucosylation des anticorps produits dans les cellules YB2/0 par rapport à ceux produits dans les cellules CHO et d'une activité ADCC supérieure à celle des anticorps produits dans les cellules CHO (voir document D4, paragraphe [0171] et

tableau 2). Au vu de ces données, le document D20 suggère explicitement l'utilisation de la lignée cellulaire YB2/0 pour produire les anticorps (voir document D4, paragraphes [0050], [0106] et [0107]).

36. Dans ce contexte, la chambre retient que le brevet en cause révèle également des anticorps produits par la même lignée cellulaire YB2/0 ayant une activité ADCC significative par liaison au FcγRIII (voir l'anticorps désigné "T125" dans le tableau 3 et "R290", "R297" et "R270" dans le paragraphe [0090]).
37. De l'avis de la chambre, la personne du métier, à la lumière du contenu des passages du document D20 mentionné au point 35 ci-dessus, est fortement incitée à utiliser des cellules YB2/0 afin de produire des anticorps alternatifs présentant une activité ADCC significative. De plus, si elle est confrontée au problème formulé ci-dessus et part de l'état de la technique le plus proche de l'anticorps anti-hIL-5Rα ayant une activité ADCC significative, la personne du métier peut choisir entre de nombreuses compositions de glycosylation différentes tant que leur teneur en fucose est réduite. En l'absence de tout effet technique surprenant lié à la combinaison spécifique de formes de glycosylation dans les anticorps définis à la revendication 9 de nature à distinguer la solution revendiquée de toutes les autres solutions possibles, il doit être considéré qu'il s'agit d'une sélection arbitraire de l'une des possibles alternatives disponibles de glycosylation dans des anticorps produits dans la lignée cellulaire YB2/0 à laquelle l'homme du métier aurait inévitablement abouti (voir JCR, I.D.9.18.7).

38. Le requérant a soutenu que la règle générale établie dans le document D20 concernant l'influence dominante du fucose sur l'activité ADCC des anticorps était purement spéculative compte tenu de la composition de glycosylation de l'anticorps décrite au tableau 2 et de l'absence de données comparatives appropriées du fucose, galactose et iGlcNAc concernant l'induction de l'ADCC. Notamment, la teneur élevée en iGlcNAc constatée dans l'anticorps anti-hIL-5Ra produit dans les cellules YB2/0 figurant au tableau 2 aurait semé le doute sur le rôle prédominant du fucose tel qu'indiqué dans le document D20. Et ce, car le contenu cohérent de l'état de la technique révèle qu'au contraire, la présence de l'iGlcNAc était importante pour une activité significative de l'ADCC (voir documents D12, abrégé, figures 2 et 5, page 820, colonne de gauche, troisième paragraphe, D41, tableau 1, page 226, colonne de droite, premier paragraphe, et D48, abrégé, figure 5), tandis que le rôle du fucose et du galactose était controversé (voir documents D17, page 1122, colonne de gauche, deuxième paragraphe, D40, page 29, colonne de droite, premier paragraphe, D41, tableau 1, page 226, colonne à droite, premier paragraphe, et D49, abrégé).
39. La chambre n'est pas convaincue par les moyens soulevés par le requérant, car le contenu du document D20 établissant la règle générale selon laquelle une faible teneur en fucose dans la glycosylation d'un anticorps a un effet significatif sur l'activité ADCC de l'anticorps est confirmée par des données expérimentales cohérentes (voir point 35 ci-dessus). Ainsi, compte tenu des preuves expérimentales fournies dans le document D20, la personne du métier ne douterait pas de l'exactitude de ce concept. De plus, en l'absence d'incohérences dans le contenu du document D20, la personne du métier n'aurait eu aucune raison de

recourir à d'autres documents de l'état de la technique et se serait donc fiée au contenu du document D20.

40. En outre, le requérant a soutenu que la personne du métier ne serait pas forcément parvenue à un taux de fucosylation inférieur à 50% conformément au contenu du document D20, puisque cette valeur variait significativement en fonction des conditions de culture appliquées.
41. La chambre n'est pas non plus convaincue par ce moyen puisque l'exemple 7 du document D20 révèle qu'une fraction d'anticorps produits dans des cellules YB2/0 à très faible taux de fucosylation peut être obtenue de manière fiable par l'élimination sélective de la population d'anticorps hétérogènes au sein de la fraction possédant une fucosylation élevée à l'aide d'une colonne de lectine.
42. Finalement, le requérant a soutenu qu'à l'époque du dépôt de la demande de brevet, il existait dans l'état de la technique un préjugé contre la réduction de la glycosylation de l'iGlcNAc dans les anticorps fondé sur le contenu des documents D12, D41 et D48, puisque seule une forte teneur de cet élément était liée à une activité élevée de l'ADCC des anticorps.
 - 42.1 Le document D12 constate à propos de l'iGlcNAc que *"This result suggests a relationship between the glycosylation pattern and biological activity, and that oligosaccharide structures containing a bisecting GlcNAc may play an important role"* (voir page 820, colonne de gauche, troisième paragraphe, texte souligné par la chambre, *"ce résultat suggère l'existence d'une relation entre le schéma de glycosylation et l'activité biologique, et que les structures oligosaccharidiques*

contenant un GlcNAc intercalaire pourraient jouer un rôle important", traduction par la chambre). Le Document D41 indique dans la colonne de droite, au premier paragraphe: "For example, in BTSN4-derived anti-D, the mannose:glucosamine:galactose ratio is 3 : 5.22 : 1.75. This could suggest that we have a biantennary structure, probably with a bisecting glucosamine" (voir fig. 2, texte souligné par la chambre, "Par exemple, dans l'anti-D dérivé de BTSN4, le rapport mannose: glucosamine: galactose est de 3: 5,22: 1,75, ce qui pourrait suggérer que nous avons une structure biantennée, probablement avec une bêta-glucosamine", traduction par la chambre). De l'avis de la chambre, les suggestions explicites figurant aux documents D12 et D41 se réfèrent simplement à une hypothèse de travail des auteurs. Cependant, une telle hypothèse ne peut être qualifiée de connaissance établie dans l'état de la technique, sur laquelle reposerait un préjugé.

42.2 Le document D48 constate que l'enzyme β (1,4) -N-acétylglucosaminyltransférase III (GnTIII) ajoute de l'iGlcNAc à la structure complexe de glycosylation biantennée des anticorps (voir abrégé et page 176, colonne de droite, dernier paragraphe). En outre, le document révèle que la surexpression de GnTIII dans les cellules CHO - et donc la quantité d'iGlcNAc ajoutée - conduit dans une certaine mesure à l'augmentation de l'activité ADCC de l'anticorps, tandis que des niveaux élevés d'expression génique de GnTIII conduisent à une réduction de l'activité ADCC (voir figure 5A). Le document résume ces résultats en ce qu'ils "demonstrate that there is an optimal range of GnTIII overexpression in CHO cells for maximal in vitro ADCC activity of the affinity-purified, recombinant chCE7 antibody, and comparison with oligosaccharide profiles shows that

activity correlates with the level of Fc-associated, bisected complex oligosaccharides (figure 5B)" (voir page 179, colonne de droite, premier paragraphe, "démontrent qu'il existe un degré optimum de surexpression de GnTIII dans les cellules CHO pour l'activité ADCC maximale in vitro de l'anticorps chCE7 recombinant purifié par affinité, et la comparaison avec les profils oligosaccharidiques montre que l'activité est liée au niveau d'oligosaccharides complexes biantennés associés à Fc", traduction par la chambre).

- 42.3 Par conséquent, le document D48 est le seul des trois documents cités par le requérant qui montre une corrélation entre le taux de glycosylation de l'iGlcNAc et l'activité ADCC d'un anticorps sur le fondement de données expérimentales. Cependant, il est de jurisprudence constante des chambres de recours qu'un document scientifique unique ne suffit pas à établir l'existence d'un préjugé dans l'état de la technique puisque son contenu peut être fondé sur des conditions particulières (en l'espèce, le montage expérimental spécifique) ou sur l'avis personnel de l'auteur (voir JCR, I.D.10.2).
- 42.4 Au vu des considérations qui précèdent, la chambre n'est pas convaincue par le moyen soulevé par le requérant, tiré de l'établissement par les documents de l'état de la technique D12, D41 et D48 d'un préjugé qui aurait empêché l'homme du métier de rechercher des anticorps alternatifs avec une teneur en iGlcNAc inférieure à 40%.
43. Par conséquent, la revendication 9, et donc la requête subsidiaire 1D dans son ensemble, ne satisfont pas aux exigences de l'article 56 CBE.

Requête subsidiaire 2A(v) - revendication 8

44. L'objet de la revendication 8 de la requête subsidiaire 2A (v) diffère de celui de la revendication 9 de la requête subsidiaire 1D en ce que la revendication de produit a été remplacée par une revendication relative à une première utilisation médicale conformément à l'article 54(4) CBE et en ce que la caractéristique "*d'anticorps susceptibles d'être obtenus à partir d'un procédé selon l'une des revendications précédentes*" a été ajoutée. Ces modifications ont pour effet que la revendication vise l'utilisation d'anticorps ayant les propriétés souhaitées produites par, entre autres, le procédé défini à la revendication 1 pour la préparation d'un médicament.

État de la technique le plus proche

45. Le document D20 révèle qu'"*an antibody having high ADCC activity is useful in the prevention and treatment of various diseases including a cancer, an allergy, a cardiovascular disease and a viral or bacterial infection*" (voir document D4, paragraphe [0113], "*un anticorps ayant une activité ADCC élevée est utile pour prévenir et traiter diverses maladies comprenant les cancers, allergies, maladies cardiovasculaires et les infections virales ou bactériennes*, traduction par la chambre). En outre, le document D20 révèle que les anticorps ayant une activité ADCC significative sont de préférence produits dans des cellules YB2/0 (voir point 35 ci-dessus), c'est-à-dire les cellules productrices qui sont également mentionnées dans le procédé de la revendication 1.
46. Par conséquent, la chambre retient que les caractéristiques techniques supplémentaires introduites

dans la revendication 8 sont divulguées dans le document D20 et que l'anticorps anti-hIL-5R α reste l'état de la technique le plus proche pour les raisons exposées ci-dessus (voir points 25.1 à 28).

Problème à résoudre et solution

47. Le requérant a soutenu que le brevet en cause révélait que le procédé défini à la revendication 1 permettait de prédire que les anticorps qui induisaient une réponse ADCC in vitro en se liant à Fc γ RIII, étaient efficaces in vivo sur le plan thérapeutique (voir le brevet contesté, paragraphe [0026]). Cette propriété ne doit pas nécessairement être attribuée aux anticorps décrits dans le document D20 puisque le test ADCC révélé ci-contre ne distingue pas la réponse ADCC induite par les récepteurs Fc γ RI de celle induite par les récepteurs Fc γ RIII, et les anticorps sélectionnés sont principalement ceux qui se lient au Fc γ RI. De plus, les anticorps définis à la revendication 8 sont caractérisés par un faible taux de fucosylation (voir document D142) en raison de la présence d'anticorps IgG humains dans le procédé.
48. Le document D20 révèle dans l'exemple 7 que des anticorps anti-hIL-5R α produits dans des cellules YB2/0 présentant une faible fucosylation et une activité ADCC élevée peuvent être sélectivement obtenus en éliminant les anticorps fucosylés par leur liaison à une colonne de lectine (voir document D4, paragraphe [0201]). Ainsi, le procédé de purification décrit dans l'exemple 7 du document D20 permet l'isolement d'anticorps à faible teneur en fucosyle, bien que le test ADCC ne repose pas sur la présence d'anticorps IgG humains. En outre, ces anticorps sont efficaces au plan

thérapeutique, d'une part, en raison du constat de leur activité ADCC élevée.

Dans ce contexte, la chambre retient que le requérant n'a pas contesté le fait qu'une réponse ADCC est provoquée par la liaison de l'anticorps aux récepteurs FcγRI et FcγRIII sur les cellules effectrices (voir également le point 19 ci-dessus). De plus, le requérant n'a pas soutenu qu'un anticorps obtenu par le procédé défini à la revendication 1, exerçant son activité ADCC par la liaison au FcγRIII, ne pouvait pas exercer également cette activité par sa liaison au FcγRI. D'autre part, les anticorps anti-hIL-5Rα reconnaissent l'antigène "*human interleukin 5 receptor α chain*" ("*chaîne α du récepteur de l'interleukine 5 humaine*", traduction par la chambre) impliqué en cas d'allergies et d'inflammations (voir document D4, page 5, lignes 54 et 55). Par conséquent, la chambre ne peut retenir le moyen soulevé par le requérant selon lequel l'anticorps *in vivo* de l'état de la technique le plus proche serait inefficace sur le plan thérapeutique.

49. Le problème technique à résoudre consiste à fournir un anticorps alternatif ayant une activité ADCC induite par FcγRIII à usage médical.

Évidence

50. Puisque les propriétés surprenantes ne peuvent pas être attribuées à la combinaison spécifique des formes de glycosylation définies à la revendication 8 pour les raisons exposées ci-dessus (voir point 37), la chambre conclut que la personne du métier partant d'un anticorps anti-hIL-5Rα et se trouvant confrontée au problème identifié ci-dessus serait inévitablement

parvenue à des anticorps relevant de la revendication 8 sans avoir à faire preuve d'un effort inventif.

51. Ainsi, la revendication 8, et donc la requête subsidiaire 2A (v), ne satisfont pas non plus aux exigences de l'article 56 CBE.

Requête subsidiaire 2B(v) - revendication 25

52. L'objet de la revendication 25 de la requête subsidiaire 2B(v) diffère de la revendication 9 de la requête subsidiaire 1D en ce que la catégorie de revendication est passée d'une revendication de produit à une revendication relative à une seconde utilisation médicale en vertu de l'article 54 (5) CBE en incorporant la caractéristique "*Utilisation d'un anticorps monoclonal anti-cellule cancéreuse*" dans le préambule et en ajoutant la caractéristique "*pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers par immunothérapie*" à la fin de la revendication.
53. Le document D20 décrit, entre autres, l'utilisation d'anticorps ayant une activité ADCC élevée pour le traitement du cancer (voir le point 45 ci-dessus).
54. Par conséquent, les raisons énoncées aux points 45 à 50 s'appliquent à l'objet de la revendication 25 et la requête subsidiaire 2B(v) ne satisfait pas non plus aux exigences de l'article 56 CBE.

Requête subsidiaire 2C(iii)

55. La requête subsidiaire 2C (iii) correspond à la requête maintenue par la division d'opposition dans la décision attaquée. Par conséquent, puisque le titulaire du brevet est le seul requérant en l'espèce, cette requête bénéficie de l'interdiction de la *reformatio in peius*.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit

Le recours est rejeté.

Le Greffier :

La Présidente :



P. Cremona

M.-B. Tardo-Dino

Décision authentifiée électroniquement