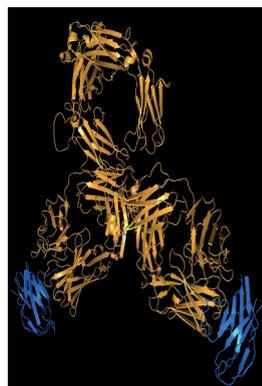


Brevetabilité d'un anticorps Évolution des règles et des pratiques et perspectives

Matthieu Collin¹, Sophie Davison²

> Les anticorps monoclonaux représentent aujourd'hui la classe médicamenteuse la plus importante en termes de ventes mondiales. L'obtention d'une protection par brevet de ces molécules est donc cruciale. Une dynamique active de dépôts de demandes de brevets pour protéger les inventions que ces molécules représentent existe donc autant dans l'industrie que dans le monde de la recherche académique. Cependant, les demandeurs doivent faire face à des difficultés récurrentes pour obtenir des brevets de portée importante et faire valoir leurs droits devant les tribunaux. Les trois critères les plus débattus autour des revendications d'anticorps sont : la suffisance/clarté de l'invention, la nouveauté et l'activité inventive. L'objectif de cet article est donc de faire un état des lieux de la pratique en la matière. <



¹Inserm Transfert,
7 rue watt, 75013 Paris, France.
²Laboratoires Pierre Fabre,
17 avenue Jean Moulin,
81100 Castres, France.
matthieu.collin@inserm-transfert.fr

qui potentialise les réponses des lymphocytes T, ont à elles seules atteintes 9 282 millions de dollars au deuxième trimestre de l'année 2018 [2], et le nombre d'indications autorisées ou demandées pour cet anticorps ne cesse de croître : cancer de la peau, cancer du poumon, carcinome urothélial, alors qu'une dizaine d'autres indications sont également en cours d'évaluation clinique. Cette prédominance des anticorps monoclonaux rend donc cruciale leurs protections par brevet. Le nombre de dépôts de brevets relatifs aux anticorps monoclonaux à l'Office européen des brevets (OEB) a quasiment doublé entre 2010 et 2017 [3]. Parmi les 10 premiers déposants, on retrouve les grands de l'industrie pharmaceutique, mais aussi des institutions académiques, comme les NIH (*National institutes of health*), l'Université de Californie (UCSF) et l'Inserm, illustrant la dynamique de dépôts autant dans l'industrie que dans le monde de la recherche académique. Ces déposants doivent faire face à des difficultés croissantes pour obtenir des brevets solides et de large portée et pour faire valoir leurs droits devant les tribunaux. Les trois critères les plus critiques associés aux inventions d'anticorps sont classiquement : la suffisance/clarté de l'invention, la nouveauté et l'activité inventive. Cet article se propose de faire un état des lieux de la pratique en matière de protection des anticorps et de présenter de manière illustrée et concrète les évolutions réglementaires et jurisprudentielles récentes en Europe et aux États-Unis.

Suffisance de description et clarté : comment revendiquer un anticorps ?

Comme pour tous les brevets, les inventions relatives aux anticorps doivent être divulguées d'une manière suffisamment claire et concise pour que l'homme du métier puisse mettre en œuvre l'invention. Les

Déjà utilisés à la fin du XIX^e siècle sous la forme de mélanges d'anticorps issus de sérums ou de plasmas, les anticorps thérapeutiques constituent actuellement la classe médicamenteuse la plus dynamique en termes de recherche et de rentabilité. Ainsi, en 2017, parmi les 10 produits pharmaceutiques les plus vendus au monde, quatre étaient des anticorps monoclonaux - l'adalimumab (*Humira*®), l'infliximab (*Rémicade*®), tous deux des anticorps anti-facteur de nécrose tumorale α (TNF- α , pour *tumor necrosis factor- α*), le trastuzumab (*Herceptin*®), un anticorps anti-récepteur d'un facteur de croissance épidermiques/neuroglioblastome (HER2/neu, pour *human epidermal growth factor receptor 2/neuroglioblastome*) et le bévacizumab (*Avastin*®), un anticorps anti-facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF, pour *vascular endothelial growth factor*) - et un était une protéine de fusion faite d'un ectodomaine de récepteur membranaire (celui du récepteur de type II du TNF- α) fusionné à une région Fc d'IgG1 humaine, l'étanercept (*Enbrel*®) [1]. Les ventes du pembrolizumab (*Keytruda*®), un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine PD-1 (*programmed death-1*)

revendications portant sur des anticorps doivent, en outre, englober toutes les caractéristiques décrites explicitement comme étant nécessaires à l'exécution de l'invention (c'est-à-dire les caractéristiques essentielles).

Il y a une dizaine d'années, les déposants réalisaient classiquement des dépôts d'hybridomes dans des collections de culture de microorganismes reconnues par le traité de Budapest¹ afin de s'assurer de la suffisance de description des anticorps revendiqués. Il était alors fait référence à ce dépôt dans les brevets pour définir l'anticorps (*Tableau 1*). Compte tenu de l'évolution des techniques de clonage moléculaire, il est aujourd'hui plus rare de définir les anticorps par renvoi à l'hybridome déposé en collection. Les anticorps sont à présent classiquement définis dans les revendications de brevets de façon structurelle ou fonctionnelle.

Définition structurelle

La manière la plus précise de revendiquer un anticorps consiste le plus souvent à le définir par les séquences qui codent l'immunoglobuline (Ig). Il est ainsi communément accepté qu'un anticorps puisse être défini par les séquences de ses CDR (*complementarity determining region*) des domaines variables des chaînes lourdes et légères (les VH et les VL respectivement). Le *Tableau 1* donne un exemple caractéristique de la formulation d'une revendication de ce type. Les offices de brevet considèrent généralement ce type de revendication comme recevable si les anticorps sont définis par l'ensemble de leurs six CDR (ou 3 CDR pour les anticorps dérivés de camélidés qui ne contiennent que des chaînes lourdes, leurs domaines variables étant alors désignés sous le nom de VHH²). Définir un anticorps seulement par certains de ses CDR (par exemple le CDR3) ou par des CDR dont certains acides aminés sont laissés variables, n'est généralement pas accepté. Il est également possible d'utiliser des définitions plus limitatives, telles que les séquences complètes des deux domaines variables des chaînes lourdes (H) et légères (L), ou les séquences complètes de ces dernières.

Ces définitions structurelles ont l'avantage de ne pas engendrer, en général, d'objections de clarté ou de suffisance de description. Cependant, de par leurs précisions, elles confèrent au brevet une portée limitée en excluant tout anticorps qui aurait des propriétés similaires mais des séquences légèrement différentes. Afin de contourner cette difficulté, il est donc fréquent de rencontrer des revendications d'anticorps rédigées de manière dite fonctionnelle.

Définition fonctionnelle

La définition fonctionnelle d'un anticorps peut prendre différentes formes.

L'antigène est nouveau

Lorsqu'un antigène cible et son intérêt thérapeutique sont caractérisés pour la première fois, il est possible de revendiquer un anticorps uniquement par sa capacité à lier cet antigène « nouveau ». Des exemples de telles revendications sont indiqués dans le *Tableau 1*. Ce type de revendication présente évidemment l'avantage de conférer une portée très large à la protection.

Dans ce cas particulier d'un antigène qui est « nouveau », L'OEB considère fréquemment qu'il n'est pas nécessaire d'apporter la preuve de l'obtention de ces anticorps spécifiques dans la demande de brevet. En effet, l'Office considère qu'une fois la nouvelle cible caractérisée, il est dans les capacités de l'homme du métier d'obtenir des anticorps dirigés spécifiquement contre elle. Il s'agit donc ici d'une dérogation au critère de suffisance de description (qui impose que l'invention soit suffisamment décrite) fondée sur la capacité présumée de l'homme de l'art de produire des anticorps dirigés contre ce nouvel antigène selon des techniques de routine dans le domaine et ce, même si cela implique un travail long et fastidieux, tant qu'il peut être considéré que l'homme du métier a des chances raisonnables de succès pour obtenir de tels anticorps [4].

Ce même principe existait jusqu'à très récemment dans les directives de l'USPTO (*US patent and trademark office*) sous la définition de « test du nouvel antigène ». Cependant, une décision récente de la Cour d'appel fédérale [5] a renversé cette pratique établie en matière de brevetabilité des anticorps. En effet, dans l'affaire jugée, les brevets incriminés (déposés par *Amgen*) comprenaient des revendications relatives à un anticorps caractérisé en ce qu'il cible un épitope particulier de la pro-protéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) de manière à inhiber la liaison de la protéine à son récepteur, le LDL-R (*low-density lipoprotein receptor*). La description de l'invention comprenait une trentaine d'exemples d'anticorps, la méthode de sélection (ou *screening*) utilisée par les inventeurs pour identifier ces anticorps, ainsi que la structure tridimensionnelle de deux d'entre eux, notamment celle de l'anticorps commercialisé par *Amgen* sous le nom Repatha® (évolocumab). La Cour d'appel fédérale a cependant renversé la décision de la Cour de district, en considérant qu'il n'était pas suffisant d'utiliser le test du « nouvel antigène » pour vérifier qu'une demande était conforme à l'exigence de description. Par cette décision, il semble qu'aux États-Unis, il ne soit plus possible de définir un anticorps simplement par la cible qu'il reconnaît, y compris lorsque celle-ci est nouvelle. Cette décision va donc, à l'avenir, rendre extrêmement difficile l'obtention de revendications de large portée. Les

¹ <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/19770091/201106230000/0.232.145.1.pdf>

² Les VHH représentent les domaines variables des anticorps de camélidés constitués de chaînes lourdes uniquement. Comme les domaines VH classiques, les VHH représentent la plus petite entité fonctionnelle de l'anticorps (environ 12,5 kDa) responsable de la fixation spécifique à l'antigène mais sans nécessiter la présence de domaines VL, contrairement aux VH classiques. Les VHH sont également connus sous le nom de « nanobodies® ».

Type de revendication	Libellé type de revendication	Exemple de demande
Définition structurelle	The antibody according to any one of claims 1 to 4, wherein said antibody is chosen from Icos 314-8, obtainable from the hybridoma deposited at the CNCM on July 2, 2009 under the accession number CNCM 1-4180, its conservative fragments and its conservative derivatives.	WO2014033327 [15]
	A human monoclonal antibody against OX1R comprising a heavy chain comprising i) a H-CDR1 having at least 50% of identity with the H-CDR1 of CI, ii) a H-CDR2 having at least 50% of identity with the H-CDR2 of CI and iii) a H-CDR3 having at least 50% of identity with the H-CDR3 of CI or a light chain comprising i) a L-CDR1 having at least 50% of identity with the L-CDR1 of CI, ii) a L-CDR2 having at least 50% of identity with the L-CDR2 of CI and iii) a L-CDR3 having at least 50% of identity with the L-CDR3 of CI wherein the H-CDR1 of CI is defined by the sequence ranging from the amino acid residue at position 31 to the amino acid residue at position 35 in SEQ ID NO: 1, the H-CDR2 of CI is defined by the sequence ranging from the amino acid residue at position 50 to the amino acid residue at position 66 in SEQ ID NO: 1, the H-CDR3 of CI is defined by the sequence ranging from the amino acid residue at position 99 to the amino acid residue at position 106 in SEQ ID NO: 1, the L-CDR1 of CI is defined by the sequence ranging from the amino acid residue at position 23 to the amino acid residue at position 36 in SEQ ID NO:2, the L-CDR2 of CI is defined by the sequence ranging from the amino acid residue at position 52 to the amino acid residue at position 58 in SEQ ID NO:2, and, the L-CDR3 of C 1 is defined by the sequence ranging from the amino acid residue at position 91 to the amino acid residue at position 100 in SEQ ID NO:2.	WO2016113351 [16]
Définition fonctionnelle	An antibody against Stra6 polypeptide, the Stra6 polypeptide consisting of: an amino acid sequence of amino residues from 1 to 667 of Fig 2. [...]	WO2001051635 [17]
	A monoclonal antibody which binds to the extracellular domain of the CD160-TM isoform, wherein said antibody does not bind to the GPI-anchored isoform nor to the CD160 soluble isoform, and wherein the epitope of said monoclonal antibody comprises at least one amino acid residue from amino acid residues 175 to 189 of SEQ ID NO: 1.	WO2018077926 [18]
	A monoclonal antibody or functional fragment thereof, each of which binds to the extracellular domain of a PGE2 receptor subtype EP4 and inhibits the function of PGE2-receptor EP4 to increase the intracellular cAMP level.	WO2012043634 [19]
	The isolated antibody of claim 1, or antigen binding portion thereof, which dissociates from the p40 subunit of human IL- 12 with a Kd of 1×10^{-10} M or less or a koff rate constant of 1×10^{-3} or less, as determined by surface plasmon resonance.	WO2008079359 [20]

Tableau I. Exemples de libellés de revendications d'anticorps.

déposants habitués à protéger de façon large un ensemble d'anticorps sur la base de la caractérisation d'une nouvelle cible devront désormais être particulièrement attentifs à décrire des caractéristiques structurelles communes à l'ensemble des anticorps dont ils veulent obtenir la protection. Ceci représente un travail considérable notamment pour identifier les caractéristiques communes d'une classe d'anticorps afin de les définir autrement que par la cible qu'ils reconnaissent.

Avec le développement du séquençage et des méthodes informatiques facilitant grandement l'identification de nouvelles cibles, il est probable que la situation en Europe va évoluer de façon semblable à ce qui est observé aux États-Unis.

L'antigène est connu

Lorsque l'on désire obtenir une protection fonctionnelle sur des anticorps liant spécifiquement un antigène déjà connu, il est nécessaire d'introduire des caractéristiques fonctionnelles différenciatrices dans les revendications. L'anticorps peut alors, par exemple, être caractérisé par le fait qu'il reconnaît un épitope spécifique de l'antigène. L'épitope est alors défini par sa séquence, lorsqu'il est linéaire ; le recours à la mention de « région épitopique » peut être utilisé dans le cas plus complexe d'un épitope conformationnel.

Alternativement, il existe de nombreuses autres façons de définir fonctionnellement un anticorps : par son affinité pour l'antigène, par sa sélectivité (vis-à-vis de protéines aux séquences très homologues, ou discriminant deux conformations d'un même antigène), par sa capacité ou non à être internalisé après sa fixation à l'un ou l'autre des récepteurs pour sa région Fc (RfC), par sa capacité à induire ou non la dimérisation de la molécule cible (la plupart du temps dans le cas d'un récepteur membranaire), à être compétitif ou non d'anticorps déjà connus, à induire l'apoptose de la cellule cible, ou à provoquer une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), etc. Des exemples de rédaction de certaines revendications de ce type sont indiqués dans le *Tableau 1*. Ici encore, la suffisance de description de tels anticorps sera évaluée au vu de la possibilité pour l'homme du métier de pouvoir mettre en œuvre l'invention sans effort indu, et ce, dans toute la portée revendiquée. Ce critère est parfois difficile à remplir.

On peut notamment citer le cas des brevets déposés par *AbbVie Pharmaceuticals* pour des anticorps anti-IL(interleukine)-12 [6, 7]. Ces brevets, délivrés à la fois en Europe et aux États-Unis, revendiquaient tout anticorps anti-IL-12 défini par sa constante de dissociation (koff) vis-à-vis de l'IL-12, ainsi que par son activité neutralisante dans un test de prolifération de cellules blastiques. Cependant, après opposition en Europe et litige aux États-Unis, ces deux brevets ont été révoqués pour des motifs semblables d'insuffisance de description (il a été considéré que la portée des revendications était trop large) et d'impossibilité de reproduire l'invention sur toute la portée des revendications.

Comment justifier du caractère nouveau d'un anticorps ?

En droit américain comme en droit européen, une invention, pour être brevetable, doit être nouvelle, c'est-à-dire que ses caractéristiques ne doivent pas avoir été divulguées dans l'état de la technique. Lorsqu'un anticorps est défini de façon structurelle, l'examen de la nouveauté reste relativement facile : un anticorps défini structurellement est nouveau si aucun anticorps décrit antérieurement ne présente des séquences identiques. À noter que la divulgation du simple nom de l'anticorps (par exemple, 12G4, qui reconnaît MISRII [*müllerian inhibiting substance type II receptor*], ou nivolumab [Opdivo®], un anticorps anti-PD-1 qui bloque son interaction avec son ligand PD-L1, exprimé à la surface des cellules tumorales et des cellules myéloïdes) ne remet pas en cause le caractère de nouveauté d'une revendication postérieure portant sur l'anticorps si l'homme du métier ne peut relier de manière certaine ce nom à la séquence de l'anticorps revendiqué.

La question de la nouveauté d'un anticorps défini fonctionnellement est autrement plus délicate. Il peut alors s'agir de montrer qu'aucun anticorps précédemment divulgué dans l'état de la technique ne possédait les caractéristiques fonctionnelles qui sont revendiquées. Cela peut s'avérer particulièrement difficile lorsque de nombreux anticorps ont déjà été décrits comme reconnaissant la même cible (puisque'il faudrait alors avoir accès à l'ensemble de ces anticorps pour effectuer des tests comparatifs). Les offices de brevet ont une

approche inconstante pour apprécier la nouveauté de ces produits. Ils ont en effet tantôt jugé que ce type de revendication pouvait être nouveau, à la condition que le déposant fournisse des résultats comparatifs avec les anticorps de l'art antérieur montrant qu'aucun de ceux-ci n'étaient compétitifs pour leur liaison à l'antigène. Dans d'autres situations, ils ont considéré que la situation était ambiguë (par exemple, en raison de la variabilité des tests et des conditions expérimentales) et ont refusé ce type de revendications au motif que la nouveauté ne pouvait pas être établie de façon certaine. Deux cas concrets pour illustrer ce propos sont décrits ci-dessous.

En avril 2014, *Merck Sharp and Dohme* (MSD) fait opposition au brevet européen délivré [8] d'*Ono* relatif au nivolumab. La revendication 1 portait sur le nivolumab en tant que tel, défini par ses séquences CDR. La revendication 3, de portée plus large, protégeait tout anticorps monoclonal entrant en compétition avec le nivolumab pour sa liaison à sa cible. Cette revendication était donc susceptible de couvrir tout autre anticorps capable de se lier à PD-1 et de bloquer son interaction avec son ligand, PD-L1, et notamment le pembrolizumab de *Merck* ; la nouveauté a donc été contestée par cette compagnie. Cette opposition offrait ainsi l'occasion de clarifier une bonne fois pour toute la situation. Malheureusement, *Ono* a décidé en cours de procédure de retirer cette revendication, probablement pour éviter un précédent au regard de son brevet correspondant délivré aux États-Unis [9], qui faisait lui-même l'objet d'un procès en contrefaçon.

Un second exemple concerne les revendications d'anticorps définis par leur capacité à reconnaître un épitope particulier de leur cible. Dans la décision *Biogen* contre *GlaxoSmithKline* (GSK) [10], *Biogen* avait poursuivi GSK pour violation de son brevet déposé aux États-Unis [11] qui revendiquait des méthodes thérapeutiques utilisant des anticorps anti-CD20. Les seuls exemples de cette demande portaient sur un anticorps anti-CD20 particulier, le rituximab (Rituxan® aux États-Unis ou Mabthera® en Europe). En demande reconventionnelle, GSK a demandé à ce que la portée de la revendication soit réduite, en argumentant qu'au vu de la description et de la procédure le terme « tout anti-CD20 » de la revendication devait être lu comme « tout anticorps anti-CD20 de spécificité et d'affinité similaire au rituximab », ce qui devait exclure *de facto* les anticorps reconnaissant un épitope différent de celui reconnu par le rituximab. GSK avait par ailleurs apporté la preuve expérimentale que son propre anticorps, l'ofatumumab (Arzerra®, initialement développé par la firme danoise *Genmab*), reconnaissait effectivement un épitope



différent de celui du rituximab. La cour fédérale a finalement donné raison à GSK.

Ainsi, même si cette décision ne concernait pas uniquement la nouveauté proprement dite, mais plutôt la question de la portée d'une revendication, elle illustre néanmoins l'importance pour les instances administratives et judiciaires des données relatives à la caractérisation des épitopes pour distinguer deux anticorps entre eux.

Comment justifier du caractère inventif d'un anticorps ?

Une invention est considérée comme impliquant une activité inventive si, pour un homme du métier, elle ne découle pas d'une manière évidente de l'état de la technique. L'exigence d'activité inventive a pour but d'éviter la protection « d'inventions » qui sont, au vu de l'état de l'art, évidentes à tester et/ou avec une probabilité raisonnable de succès [12]. Ce critère permet notamment d'éviter l'entrave par des droits exclusifs au développement technique normal et routinier. En effet, les offices se doivent d'apprécier de façon objective et équilibrée le critère d'activité inventive. Les circonstances particulières à chaque cas sont toujours déterminantes. De façon générale, des facteurs multiples peuvent entrer en compte pour l'appréciation de l'activité inventive comme l'effet technique imprévu produit par une combinaison nouvelle d'éléments connus, la difficulté éprouvée par l'homme du métier pour arriver au produit revendiqué, et des considérations secondaires, comme le fait que l'invention résout enfin un problème technique posé depuis longtemps et ayant donné lieu à de nombreuses tentatives infructueuses pour arriver à la solution, ou le fait d'avoir surmonté un préjugé technique. Il s'agit sans aucun doute du critère le plus difficile à satisfaire pour protéger un anticorps et ce, d'autant plus s'il existe dans l'art antérieur, déjà des anticorps dirigés contre la même cible.

En matière de brevetabilité d'anticorps, l'OEB considère depuis longtemps que les méthodes pour la génération et l'identification d'un anticorps dirigé contre un antigène donné connu constituent des techniques de routine pour l'homme du métier. Comme nous l'avons vu, un tel raisonnement peut être très utile pour justifier de la suffisance de description d'une demande ne contenant pas ou peu de données expérimentales sur les anticorps revendiqués. *A contrario*, ces arguments se retournent le plus souvent contre le demandeur lorsqu'il s'agit de défendre le caractère inventif de l'invention. En effet, si l'antigène est connu, les offices considèrent généralement qu'il est évident d'obtenir un anticorps ou un anticorps alternatif dirigé contre cet antigène.

La modification de la structure d'un anticorps donné, par une technique de routine, est souvent insuffisante pour justifier du caractère inventif de l'anticorps. Dans la décision de la chambre de recours T0067/11 [13], le demandeur tentait de revendiquer toutes les versions humanisées d'un anticorps murin connu de l'art antérieur, notamment celles obtenues par la technique du « CDR-grafting »³.

³ L'humanisation par CDR-grafting consiste à insérer les régions parentales hypervariables (CDR) d'un anticorps monoclonal « parental » dans une charpente (ou « framework », FR) d'immunoglobuline humaine acceptrice. Le plus souvent, il s'agit d'associer des CDR murins à des FR humains afin de diminuer l'immunogénicité potentielle de l'anticorps parental.

L'office a considéré qu'il était évident pour l'homme du métier d'arriver, avec des chances raisonnables de succès, aux anticorps revendiqués, puisque cette technique d'humanisation était connue. En recours, le déposant a dû, pour obtenir la délivrance de son brevet, limiter les revendications à des caractéristiques additionnelles : la présence de mutations ponctuelles dans les régions constantes permettant de réduire l'immunogénicité de l'anticorps. La chambre de recours a alors reconnu l'inventivité de la revendication limitée au motif qu'il ne pouvait pas être prévu qu'un anticorps ayant ces mutations aurait une immunogénicité réduite tout en conservant une affinité de liaison pour sa cible.

Il est donc nécessaire, pour pouvoir justifier du caractère inventif d'une revendication d'anticorps, de prouver que cet anticorps présente un effet technique spécifique et inattendu, notamment par rapport aux autres anticorps dirigés contre cette cible qui étaient connus. Il est, par exemple, possible de s'appuyer sur la reconnaissance d'un épitope particulier associé à une propriété inattendue, telle que l'affinité, la capacité à internaliser ou à inhiber la/les fonctions d'une cible sans pour autant bloquer la liaison du ligand à son récepteur, la réactivité croisée, la sélectivité, la stabilité, l'effet thérapeutique, etc. à condition toujours que l'obtention d'un anticorps ayant cette caractéristique ne puisse pas être considérée comme un travail de routine au vu de l'état de la technique.

Aux États-Unis, le niveau d'inventivité nécessaire est généralement moins élevé qu'en Europe. Cependant l'évolution de ce critère sera à suivre au vu des changements récents de jurisprudence.

Lorsque l'effet technique allégué est un effet thérapeutique de l'anticorps, l'office considère fréquemment qu'il est suffisant d'avoir montré que cet effet thérapeutique est plausible. Une preuve *in vitro* est alors généralement suffisante. Ainsi dans la décision T0601/05 [14], l'inventivité d'une composition pharmaceutique comprenant un anticorps dirigé contre le TNF α a été reconnue sur la base d'un seul test réalisé *in vitro* (l'inhibition de la sécrétion cytokinique en réponse au lipopolysaccharide bactérien [LPS]) considéré comme suffisant pour rendre plausible un effet thérapeutique (et ce, bien que cet effet *in vitro* soit scientifiquement loin d'une preuve d'un futur effet thérapeutique *in vivo* chez l'homme).

Lorsque l'anticorps revendiqué produit le même effet technique général (par exemple sa spécificité, ou une fonction donnée telle que la neutralisation d'une toxine ou d'une interleukine ou un effet antagoniste contre un récepteur membranaire) que d'autre(s) anticorps décrit(s) dans l'art antérieur, la barrière de l'activité

Caractérisation de l'art antérieur			
Est-ce que l'antigène est connu ?	Est-ce qu'il existe au moins un autre anticorps contre l'antigène	Nouveauté ?	Activité inventive ?
Non	Non	Oui car l'antigène est nouveau	Oui car l'antigène est nouveau
Oui	Non	Oui car il s'agit du premier anticorps décrit	Oui si l'anticorps dispose d'une caractéristique fonctionnelle particulière (affinité, effet thérapeutique)
Oui	Oui	Oui si l'anticorps possède une structure différente (séquences CDR) ou lie un épitope différent de l'art antérieur	Non <u>sauf</u> si l'anticorps dispose d'une propriété inattendue au regard des anticorps de l'art antérieur, ou si le demandeur peut produire des résultats comparatifs montrant un effet supérieur.

Tableau II. Exemples de situations illustrant l'appréciation de la nouveauté et de l'activité inventive d'un anticorps au regard d'un art antérieur donné en Europe.

inventive est encore plus difficile à franchir. Les offices de brevet ont tendance à considérer que même si l'anticorps revendiqué est nouveau (structure différente), sa simple fourniture peut constituer une alternative évidente à un anticorps connu dirigé contre le même antigène. Il faut user de multiples arguments, et le plus souvent avoir recours à des exemples comparatifs, pour montrer le caractère avantageux de l'anticorps. Il est aussi possible d'apporter des preuves additionnelles pour mettre en évidence les caractéristiques spécifiques de l'anticorps. Cela nécessite pour les demandeurs de faire de lourds efforts pour le caractériser : tests fonctionnels très variés allant de la caractérisation biochimique jusqu'aux études *in vivo*. Il n'est pas forcément nécessaire de disposer de l'ensemble de ces données au dépôt, mais il faut profiter du temps long des procédures pour accumuler le maximum de données afin de les produire en temps voulu (et ce, d'autant si l'art antérieur n'est pas complètement identifié au moment du dépôt par le demandeur). Une des difficultés majeures reste l'accès possible aux anticorps de la littérature, puisqu'il s'avère au final très souvent nécessaire de produire des résultats comparatifs. Hors position de premier déposant, défendre l'activité inventive d'un anticorps s'avère donc être une aventure périlleuse et coûteuse pour les demandeurs.

Conclusions

La manière de revendiquer un anticorps et de faire valoir son caractère brevetable peut varier en fonction des situations et territoires. Le demandeur peut, par le biais de revendications fonctionnelles, tenter d'obtenir une portée de revendication plus large afin d'empêcher les concurrents de développer de nouveaux anticorps ayant des effets mécanistiques similaires. Aux États-Unis, au vu de la jurisprudence récente, les demandeurs devront se contenter de protéger spécifi-

quement leurs anticorps et accepter le risque que leurs concurrents puissent développer des produits « *me-too*⁴ ». Il sera intéressant à l'avenir de suivre la position de l'Europe quant à un éventuel alignement sur cette position.

Il existe donc une tendance au changement de paradigme allant dans le sens de récompenser plus favorablement le « développeur » que le « découvreur ». Ce postulat risque de fragiliser les politiques de valorisation des instituts de recherche académique qui sont aujourd'hui plus des découvreurs de cibles que des développeurs de produits. D'un autre côté, certains font valoir l'intérêt général qui veut que le citoyen puisse bénéficier d'un accès aux soins le plus concurrentiel possible en limitant les situations de monopoles et ainsi réduire les coûts.

Concernant l'appréciation de la nouveauté et de l'activité inventive, nous avons illustré dans le *Tableau II* les situations-types auxquelles les demandeurs européens pourront être confrontés. Il faut principalement retenir que la barre d'activité inventive a aujourd'hui été placée très haut. Cela nécessite donc pour les demandeurs de réaliser d'importants efforts pour caractériser fonctionnellement leur anticorps, en particulier en Europe. Certains considèrent que cette pratique ne favorise pas la concurrence entre les acteurs du développement en donnant avantage au primo-déposant. Lorsqu'on sait que les essais cliniques peuvent montrer qu'un second

⁴ « moi aussi »

anticorps peut être plus efficace qu'un premier anticorps (voir la situation du pembrolizumab qui a montré une efficacité supérieure par rapport au nivolumab pourtant arrivé en premier en clinique), beaucoup appellent à retrouver un équilibre plus favorable à l'accès au brevet et ce, de manière à sécuriser les investissements pour arriver à la mise sur le marché.

En conclusion, l'intérêt général voudrait que les droits au regard d'une cible soient les plus limités possible tout en permettant aux acteurs de pouvoir protéger plus aisément leur produit spécifique. Compte tenu de cette constatation, il est légitime de penser aujourd'hui que la pratique en matière de brevet d'anticorps évoluera encore dans les prochaines années. ♦

Patentability of an antibody: evolution of rules and practices and prospects

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Le Top 10 des médicaments les plus vendus dans le monde en 2017 - 3 juillet 2018. <https://www.leem.org/marche-mondial>
2. Merck Announces Second-Quarter 2018 Financial Results - 27 juillet 2018. <https://investors.merck.com/news/press-release-details/2018/Merck-Announces-Second-Quarter-2018-Financial-Results/default.aspx>

3. Conférence Aspi - Les : Actualité Des Droits De PI Autour Des Médicaments - 12 juin 2018. https://www.aspi-asso.fr/Conference-ASPI-LES-France-12-Juin-2018-PI-et-Medicaments-Supports-en-ligne_a586.html
4. Chambre de recours de l'Office Européen des Brevets - décision T0431/96 - 23 février 199.
5. Amgen v. Sanofi, 872 F.3d 1367 (Fed. Cir. 2017).
6. Abbott GmbH and Co KG, EP2168984B1, 2012.
7. Abbott GmbH and Co KG, US6914128B1, 2005.
8. ONO Pharmaceutical Co., Ltd., Medarex, Inc. EP2161336 (2013)
9. Medarex, L.L.C. US8779105 (2014).
10. Biogen Idec, Inc. v. GlaxoSmithKline, 713 F.3d 1090 (Fed. Cir. 2013).
11. Genentech Inc/Biogen Idec Inc, US7682612B1, 1998.
12. Chambre de recours de l'Office Européen des Brevets - décision T0296/93 - 28 juillet 1994.
13. Chambre de recours de l'Office Européen des Brevets - décision T0067/11 - 26 mai 2014.
14. Chambre de recours de l'Office Européen des Brevets - décision T 0601/05 - 18 octobre 2017.
15. Inserm, Centre Léon Bérard, Université D'Aix-Marseille, WO2014033327 (2014).
16. Inserm, université Paris-Diderot - Paris 7, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, université de Montpellier, WO2016113351 (2016).
17. Genentech, Inc., WO2001051635 (2000).
18. Inserm, université Paris-Diderot - Paris 7, université de Montpellier, Institut de recherche en cancérologie de Montpellier, Institut Jean Godinot, WO2018077926 (2018).
19. NB Health Laboratory Co. Ltd., National university corporation, Kumamoto university, WO2012043634 (2012).
20. Abbott GmbH & Co Kg, WO2008079359 (2008).

TIRÉS À PART

M. Collin



Avec m/s, vivez en direct les progrès et débats de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur www.medecinesciences.org



Tarifs d'abonnement m/s - 2019

Abonnez-vous à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 1230 dans ce numéro de m/s