

Décision du commissaire n° 1466

Commissioner's Decision #1466

SUJET : F00 (Nouveauté)
O00 (Évidence)
B00 (Caractère ambigu ou indéfini)

TOPIC: F00 (Novelty)
O00 (Obviousness)
B00 (Ambiguity or Indefiniteness)

Demande n° : 2 322 592

Application No.: 2,322,592

BUREAU CANADIEN DES BREVETS

DÉCISION DU COMMISSAIRE AUX BREVETS

Ayant été refusée en vertu du paragraphe 30(3) des *Règles sur les brevets*, la demande de brevet numéro 2 322 592 a subséquemment fait l'objet d'une révision, conformément à l'alinéa 30(6)c) des *Règles sur les brevets*. Conformément à la recommandation de la Commission d'appel des brevets, la commissaire rejette la demande.

Agent du demandeur :

NORTON ROSE FULBRIGHT CANADA LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.
1, Place Ville-Marie, bureau 2500
Montréal (Québec) H3B 1R1

INTRODUCTION

- [1] Cette recommandation concerne l'examen de la demande de brevet refusée numéro 2 322 592, intitulée « Utilisation d'un peptide ou d'un anticorps dans la fabrication d'un médicament pour traiter une tumeur liée à la protéine erbB en combinaison avec la radioexposition », qui est inscrite au nom de Trustees of the University of Pennsylvania. Les irrégularités qui subsistent sont liées à la question de savoir si l'objet des revendications 1, 3 et 5 au dossier est dénué de nouveauté, si l'objet des revendications au dossier est évident et si les revendications 8 et 9 au dossier ont un caractère indéfini. La Commission d'appel des brevets a procédé à une révision de la demande refusée conformément aux dispositions de l'alinéa 30(6)c) des *Règles sur les brevets*. Ainsi qu'il est expliqué plus en détail ci-dessous, nous recommandons que la demande soit rejetée.

CONTEXTE

La demande

- [2] La demande de brevet n° 2 322 592, qui est fondée sur une demande antérieurement déposée en vertu du Traité de coopération en matière de brevets (PCT), a dans les faits été déposée au Canada le 4 mars 1999 et a été mise à la disponibilité du public le 10 septembre 1999.
- [3] L'invention concerne la perturbation de complexes moléculaires associés aux récepteurs (récepteurs erbB) sur la surface de cellules cancéreuses pour les rendre plus susceptibles à une radiothérapie subséquente. La famille de récepteurs erbB comprend erbB1 (récepteur du facteur de croissance épidermique, EGFR), erbB2 (HER-2/p185/*neu*), erbB3 et erbB4. Les différents membres de la famille de récepteurs erbB sont souvent surexprimés dans les cancers humains et jouent des rôles importants dans la progression du cancer. Les récepteurs multimériques impliquant des membres de la famille erbB comprennent les hétérodimères erbB

comprenant des composantes monomères de différents membres de la famille erbB qui interagissent et forment des complexes de kinase hétérodimère actifs. D'après la demande, l'activation des voies de signalisation du récepteur erbB contribue à la résistance de la cellule cancéreuse au traitement par irradiation.

- [4] La demande enseigne l'utilisation d'anticorps ou de peptidomimétiques d'anticorps qui perturbent l'activité kinase associée aux récepteurs multimériques contenant une protéine erbB, afin de rendre les tumeurs sensibles à une radiothérapie anti-cancer subséquente.

Historique du traitement de la demande

- [5] Le 14 juillet 2014, une décision finale (« DF ») a été rédigée conformément au paragraphe 30(4) des *Règles sur les brevets*. Dans la DF, il est expliqué que l'objet des revendications 1 à 10 est dénué de nouveauté, en contravention du paragraphe 28.2(1) de la *Loi sur les brevets*; que l'objet de l'ensemble des revendications au dossier aurait été évident, en contravention de l'article 28.3 de la *Loi sur les brevets*; et que l'objet des revendications 1 et 2 au dossier a un caractère indéfini, en contravention du paragraphe 27(4) de la *Loi sur les brevets*.
- [6] Dans une réponse à la DF (« R-DF ») datée du 14 janvier 2016, le demandeur a déposé un ensemble de revendications modifiées (l'« ensemble de revendications modifiées – 1 ») qui, d'après le demandeur, est conforme à la *Loi sur les brevets* et aux *Règles sur les brevets*. Le demandeur a présenté des arguments expliquant en quoi l'objet des revendications proposées était brevetable et ne se prêtait pas à objection pour les motifs exposés dans la DF.
- [7] Les arguments du demandeur n'ayant pas entièrement convaincu l'examineur, la demande a été transmise à la Commission d'appel des brevets (« la Commission ») pour révision, accompagnée d'un résumé des motifs (« RM ») daté du 22 juin 2016. Dans le RM, certaines irrégularités sont réitérées, d'autres sont supprimées et une

irrégularité liée au caractère indéfini est ajoutée. En outre, il est conclu dans le RM que les modifications proposées ne corrigent pas les irrégularités maintenues.

- [8] Dans une lettre datée du 13 juillet 2016, la Commission a transmis au demandeur une copie du RM et a offert à ce dernier la possibilité de participer à une audience et de présenter des observations écrites supplémentaires. Le 12 octobre 2016, le demandeur a exprimé le souhait de participer à une audience et de présenter des observations en réponse au RM. Le 19 avril 2017, le demandeur a présenté une réponse au RM (« R-RM »), proposé un deuxième ensemble de revendications modifiées (l'« ensemble de revendications modifiées – 2 ») contenant les revendications proposées 1 à 17, et soumis d'autres arguments détaillés expliquant pourquoi la demande de brevet est conforme à la *Loi sur les brevets* et aux *Règles sur les brevets*.
- [9] Le présent comité a été constitué dans le but de réviser la demande, conformément à l'alinéa 30(6)c des *Règles sur les brevets* et de présenter une recommandation à la commissaire quant à la décision à rendre. Dans une lettre datée du 13 mars 2018 (la « lettre du comité »), nous avons exposé notre analyse préliminaire et nos motifs expliquant pourquoi, d'après le dossier dont nous sommes saisis, l'objet des revendications 1, 3 et 5 au dossier est nouveau à la lumière de l'art antérieur cité, pourquoi l'objet des revendications au dossier aurait été évident à la lumière de l'art antérieur cité, et pourquoi certaines des expressions relevées dans les revendications 8 et 9 au dossier ne sont pas définies distinctement et en des termes explicites. En outre, nous avons exprimé notre point de vue, selon lequel les revendications comprises dans l'ensemble de revendications proposées — 2 ne constituent pas une modification « nécessaire » aux termes du paragraphe 30(6.3) des *Règles sur les brevets*, parce que notre analyse préliminaire à l'égard de l'évidence de l'objet des revendications au dossier n'aurait pas changé si les revendications proposées avaient été adoptées. Dans la lettre du comité, le demandeur est également invité à présenter d'autres observations écrites en réponse à l'examen préliminaire du comité.

[10] Le 6 avril 2018, le demandeur a répondu à la lettre du comité et a indiqué qu'il ne souhaitait plus la tenue d'une audience et que des observations écrites seraient envoyées ultérieurement.

[11] Le 27 avril 2018, le demandeur a présenté des observations écrites en réponse à l'analyse du comité (la « lettre de réponse »). Dans la même lettre, le demandeur a également présenté un troisième ensemble de revendications modifiées (l'« ensemble de revendications proposées – 3 »).

QUESTIONS

[12] À la lumière de ce qui précède, trois questions doivent être examinées en premier lieu dans le cadre de la présente révision :

- i) l'objet des revendications 1, 3 et 5 au dossier est-il dénué de nouveauté, en contravention de l'alinéa 28.2(1)b) de la *Loi sur les brevets*?
- ii) l'objet des revendications 1 à 17 au dossier aurait-il été évident, en contravention de l'article 28.3 de la *Loi sur les brevets*?
- iii) l'objet des revendications 8 et 9 au dossier n'est-il pas défini distinctement et en des termes explicites, en contravention du paragraphe 27(4) de la *Loi sur les brevets*?

[13] Si nous estimons que l'objet des revendications au dossier ne serait pas conforme à la *Loi sur les brevets* et aux *Règles sur les brevets* à l'égard d'une ou de plusieurs des irrégularités potentielles susmentionnées, nous pouvons alors nous demander si le troisième ensemble de revendications proposées corrigerait ces irrégularités et représenterait des modifications nécessaires aux fins de la conformité avec la *Loi sur les brevets* et les *Règles sur les brevets*.

PRINCIPES JURIDIQUES ET PRATIQUES DU BUREAU DES BREVETS

Interprétation téléologique

[14] Conformément à *Free World Trust c. Électro Santé Inc.*, 2000 CSC 66, les éléments essentiels sont déterminés au moyen d'une interprétation téléologique des revendications faite à la lumière de l'ensemble de la divulgation, y compris le mémoire descriptif et les dessins (voir également *Whirlpool Corp c. Camco Inc.*, 2000 CSC 67, aux alinéas 49f) et g) et au paragraphe 52). Tel qu'il est indiqué à la section 13.05 du *Recueil des pratiques du Bureau des brevets* (RPBB) révisé en juin 2015 (OPIC), la première étape de l'interprétation téléologique d'une revendication consiste à identifier la personne versée dans l'art (« PVA ») et ses connaissances générales courantes (« CGC ») pertinentes. L'étape suivante consiste à définir le problème abordé par les inventeurs et la solution divulguée dans la demande. Les éléments essentiels peuvent ensuite être déterminés; il s'agit de ceux qui sont indispensables à l'obtention de la solution divulguée.

Nouveauté

[15] L'alinéa 28.2(1)b) de la *Loi sur les brevets* énonce les conditions dans lesquelles une revendication peut être considérée comme dénuée de nouveauté en raison d'une divulgation faite par un tiers :

28.2(1) L'objet que définit la revendication d'une demande de brevet ne doit pas :

a) plus d'un an avant la date de dépôt de celle-ci, avoir fait, de la part du demandeur ou d'un tiers ayant obtenu de lui l'information à cet égard de façon directe ou autrement, l'objet d'une communication qui l'a rendu accessible au public au Canada ou ailleurs;

b) avant la date de la revendication, avoir fait, de la part d'une autre personne, l'objet d'une communication qui l'a rendu accessible au public au Canada ou ailleurs.

[16] Deux exigences distinctes doivent être remplies pour établir qu'une invention revendiquée est antériorisée par un document de l'art antérieur : l'objet revendiqué doit avoir fait l'objet d'une divulgation antérieure; et la divulgation antérieure doit permettre à la PVA de réaliser l'objet revendiqué : *Apotex Inc. c. Sanofi-Synthelabo Canada Inc.*, 2008 CSC 61 (*Sanofi*) aux paragraphes 24 à 29.

[17] Le terme « divulgation antérieure » signifie que le document de l'art antérieur doit divulguer un objet qui, s'il était réalisé, entraînerait nécessairement une contrefaçon du brevet. La PVA qui examine la divulgation est [TRADUCTION] « censée tenter de comprendre ce que l'auteur de la description [du brevet antérieur] a voulu dire » (*Sanofi*, au paragraphe 32). À cette étape, les essais successifs sont exclus. La personne versée dans l'art se contente de lire le brevet antérieur [TRADUCTION] « pour en comprendre la teneur » : voir *Sanofi*, au paragraphe 25, citant *Synthon BV c. SmithKline Beecham plc*, [2006] 1 All ER 685, [2005] UKHL 59.

[18] Le « caractère réalisable » signifie que la PVA aurait été en mesure de réaliser l'invention sans difficulté excessive. On suppose que la PVA est disposée à procéder par essais successifs pour arriver à l'invention : *Sanofi*, aux paragraphes 26 et 27.

Évidence

[19] L'article 28.3 de la *Loi sur les brevets* établit l'exigence selon laquelle l'objet revendiqué ne doit pas être évident pour la PVA :

L'objet que définit la revendication d'une demande de brevet ne doit pas, à la date de la revendication, être évident pour une personne versée dans l'art ou la science dont relève l'objet, eu égard à toute communication :

a) qui a été faite, plus d'un an avant la date de dépôt de la demande, par le demandeur ou un tiers ayant obtenu de lui l'information à cet égard, de façon directe ou autrement, de manière telle qu'elle est devenue accessible au public au Canada ou ailleurs;

b) qui a été faite par toute autre personne avant la date de la revendication de manière telle qu'elle est devenue accessible au public au Canada ou ailleurs.

[20] Dans *Sanofi*, au paragraphe 67, la Cour suprême du Canada a indiqué qu'il est utile, pour évaluer l'évidence, de suivre la démarche en quatre étapes suivantes :

- (1) *a)* Identifier la « personne versée dans l'art »;
- b)* Déterminer les connaissances générales courantes pertinentes de cette personne;
- (2) Définir l'idée originale de la revendication en cause, au besoin par voie d'interprétation;
- (3) Recenser les différences, s'il en est, entre ce qui ferait partie de « l'état de la technique » et l'idée originale qui sous-tend la revendication ou son interprétation;
- (4) Abstraction faite de toute connaissance de l'invention revendiquée, ces différences constituent-elles des étapes évidentes pour la personne versée dans l'art ou dénotent-elles quelque inventivité?

Caractère indéfini

[21] Le paragraphe 27(4) de la *Loi sur les brevets* prévoit ce qui suit :

Le mémoire descriptif se termine par une ou plusieurs revendications définissant distinctement et en des termes explicites l'objet de l'invention dont le demandeur revendique la propriété ou le privilège exclusif.

[22] Dans *Minerals Separation North American Corp. c. Noranda Mines Ltée*, [1947] C. de l'Éch. 306, 12 CPR 99, à la p. 146, la Cour a insisté sur le fait que l'étendue du monopole que le demandeur cherche à obtenir doit apparaître clairement à la lecture des revendications et que les termes employés dans les revendications doivent être clairs et précis [TRADUCTION] :

En formulant ses revendications, l'inventeur érige une clôture autour des champs de son monopole et met le public en garde contre toute violation de sa propriété. La délimitation doit être claire afin de donner l'avertissement nécessaire, et seule la propriété de l'inventeur doit être clôturée. La teneur d'une revendication doit être exempte de toute ambiguïté ou obscurité pouvant être évitée, et sa portée ne doit pas être flexible; elle doit être claire et précise de façon que le public puisse savoir

non seulement où il lui est interdit de passer, mais aussi où il peut passer sans risque.

ANALYSE

Interprétation téléologique

[23] Nous estimons que la revendication 1 au dossier est représentative des revendications faisant l'objet de la révision. La revendication 2 au dossier, la seule autre revendication indépendante, est différente de la revendication 1 uniquement en ce qui concerne l'agent thérapeutique utilisé. Un anticorps est utilisé dans la revendication 1, alors qu'un peptide est utilisé dans la revendication 2. La revendication 1 est ainsi formulée [TRADUCTION] :

1. Utilisation d'un anticorps pour le traitement du cancer qui perturbe l'activité kinase associée à des ensembles de récepteurs multimériques comprenant une protéine erbB dans la fabrication d'un médicament dont d'administration se fait en combinaison avec de la radiothérapie contre le cancer pour traiter une personne ayant une tumeur, ladite tumeur étant caractérisée par des cellules tumorales ayant des ensembles de récepteurs multimériques comprenant une protéine erbB qui génère une activité tyrosine kinase associée à un phénotype transformé, lesdits ensembles de récepteurs multimériques étant des hétérodimères erbB qui sont des hétérodimères p185/EGFR, des hétérodimères p185/EGFR mutés, des hétérodimères p185/erbB3, des hétérodimères p185/erbB4 ou des hétérodimères EGFR/EGFR mutés, où la perturbation de ladite activité kinase a un effet cytostatique sur les cellules tumorales, et rend les cellules sensibles aux radiations dans laquelle ledit médicament est administré avant la radiothérapie.

La PVA et les CGC pertinentes

[24] Dans la lettre du comité, nous avons réitéré la définition de la PVA présentée à la page 6 de la DF [TRADUCTION] :

La [PVA] est un radio-oncologue ou un oncologue médical, plus précisément un clinicien-chercheur ayant une connaissance de la transduction de signaux des récepteurs ErbB et de son rôle oncogène. En outre, la [PVA] est un radiobiologiste, oncobiologiste ou biologiste moléculaire (comme celui travaillant dans le domaine des thérapies expérimentales), qui explore des méthodes visant à accroître la

destruction de cellules cancéreuses par la radiation ou par la perturbation des signaux oncogènes des récepteurs ErbB médiés.

[25] Le demandeur n'a exprimé aucun désaccord avec cette définition dans la lettre de réponse.

[26] En ce qui concerne les CGC de la PVA, nous avons affirmé dans la lettre du comité que cette personne aurait possédé les connaissances suivantes [TRADUCTION] :

- Différents membres de la famille de récepteurs erbB, y compris l'EGFR et la protéine p185, sont souvent surexprimés dans les cancers humains et jouent des rôles importants dans la progression du cancer (comme il a été démontré dans la description figurant aux pages 2 à 5 des présentes; par Fan & Mendelsohn, *Current Opinion in Oncology*, vol. 10, pages 67 à 73, janvier 1998 (*Fan*) aux pages 67 et 68; et dans l'article de synthèse d'O'Rourke & Greene, *Immunol Res.*, vol. 17, pages 179 à 189, janvier 1998 (*O'Rourke*) aux pages 180 à 182);
- Les membres de la famille du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) et la protéine p185 interagissent et forment des complexes hétérodimériques à activité kinase actifs (comme il est démontré dans la description figurant aux lignes 9 à 15 de la page 3 des présentes et par *O'Rourke* aux pages 181 et 182);
- Le blocage des membres de la famille du récepteur EGF par des anticorps vient perturber l'activité kinase associée aux récepteurs multimériques comprenant une protéine erbB. Ces perturbations de l'activité kinase associée au moyen d'anticorps entraînent généralement un effet cytostatique plutôt que cytotoxique sur la prolifération des cellules cancéreuses (comme il est démontré par *Fan* à la page 68, dans la colonne de droite et par *O'Rourke* à la page 182, dans la colonne de gauche);

- La justification derrière le blocage de la fonction des membres de la famille du récepteur EGF avec des anticorps pour traiter le cancer était généralement connue (comme il est démontré par *Fan*, dans tout le document et par *O'Rourke* aux pages 183 à 185);
- La radiothérapie et les agents de chimiothérapie conventionnels entraînent la mort des cellules par différents mécanismes d'action, y compris l'endommagement de l'ADN, l'entrave à la réparation de l'ADN, l'inhibition de la réplication de l'ADN et le blocage de la progression du cycle cellulaire. De façon générale, les cellules à division rapide (p. ex. les tumeurs) ayant de forts taux de croissance sont plus sensibles aux agents de chimiothérapie conventionnels et à la radiothérapie;
- Si prometteuses soient-elles, les thérapies combinées comprenant le blocage des membres de la famille du récepteur EGF par des anticorps, y compris les anticorps anti-p185, et différents agents de chimiothérapie cytotoxiques conventionnels, de même que la justification derrière l'exploration de ces combinaisons – inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses au moyen d'anticorps anti-membres de la famille du récepteur EGF bloquants – ne sont pas suffisantes pour guérir le cancer (comme il est démontré par *Fan* aux pages 68 et 69).

[27] L'observation antérieure du demandeur, laquelle porte sur le fait que la PVA aurait su que le résultat de l'inhibition des récepteurs erbB n'est pas nécessairement cytostatique en soi parce qu'il existe des rapports dans lesquelles le blocage des récepteurs EGF avec des anticorps a donné lieu à la mort de cellules cancéreuses apoptotiques, est admise dans la lettre du comité. Cependant, nous avons exprimé notre opinion, à savoir que la PVA considérerait que, dans la majeure partie des cas, le blocage du récepteur EGF et la perturbation de l'activité kinase associée au moyen

d'anticorps entraîneraient un effet cytotatique plutôt que cytotoxique sur la prolifération des cellules cancéreuses. Nous avons également souligné que dans la description figurant aux lignes 23 et 24 de la page 34 des présentes, il est indiqué que [TRADUCTION] « la perturbation de l'activité tyrosine kinase, comme par l'inhibition de la formation d'un dimère entre des composantes monomères, entraîne un effet cytotatique sur les cellules tumorales ».

[28] Enfin, nous avons exprimé notre point de vue, selon lequel la PVA comprendrait que l'effet cytotatique ou cytotoxique de l'anticorps anti-erbB sur une cellule cancéreuse est dicté par la réaction de la cellule à la perturbation de son activité kinase associée au récepteur par les anticorps, et que l'effet n'est pas attribuable aux caractéristiques fonctionnelles uniques aux sous-catégories particulières des anticorps du récepteur anti-erbB.

[29] Dans la lettre de réponse, le demandeur n'a pas exprimé de désaccord avec les éléments des CGC énoncés ni avec nos opinions plus précises concernant la compréhension générale qu'a la PVA des effets attendus liés au blocage des récepteurs EGF et à la perturbation de l'activité kinase associée au moyen d'anticorps, à savoir qu'il en résulterait généralement un effet cytotatique plutôt que cytotoxique sur la prolifération des cellules cancéreuses. À noter que le demandeur semble reconnaître dans la lettre de réponse, pour les besoins de certains de ses arguments, notre opinion quant aux effets attendus liés au blocage des récepteurs EGF par des anticorps [TRADUCTION] :

En revanche, le comité reconnaît que l'état de la technique établissait que [TRADUCTION] « la perturbation de l'activité kinase associée au moyen d'anticorps entraîne généralement [mais pas invariablement] un effet cytotatique plutôt que cytotoxique sur la prolifération des cellules cancéreuses » (voir les pages 7 et 8 des observations du comité).

Signification des termes spécifiques

[30] Dans la lettre du comité, nous avons exprimé notre point de vue, selon lequel la PVA considérerait que la phrase [TRADUCTION] « rend les cellules sensibles aux radiations » signifie, dans le contexte des revendications, que la perturbation de l'activité tyrosine kinase fait en sorte que les cellules tumorales résistantes à la radiothérapie deviennent sensibles à la radiothérapie, à la lumière de la description figurant aux lignes 22 à 24 de la page 34. Nous avons également exprimé notre point de vue, selon lequel l'expression « effet cytostatique » serait comprise par la PVA comme signifiant un effet qui « ralentit ou arrête la croissance des cellules, y compris les cellules cancéreuses, sans les tuer », un sens ordinaire et courant dans l'art, d'après le dictionnaire en ligne *National Cancer Institute Dictionary of Cancer terms* (extrait de <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>, en anglais seulement).

[31] Le demandeur n'a exprimé aucun désaccord avec ces interprétations dans la lettre de réponse.

Le problème à résoudre et la solution proposée

[32] Dans la lettre du comité, nous avons identifié le problème à résoudre comme étant [TRADUCTION] « la nécessité d'un traitement pour les tumeurs liées à l'erbB qui résistent à la radiothérapie ».

[33] Quant à la solution, nous avons exprimé notre point de vue dans la lettre du comité, selon laquelle la solution proposée consiste à [TRADUCTION] « administrer une composition qui perturbe l'activité kinase associée aux dimères erbB avant une radiothérapie ».

[34] Le demandeur n'a exprimé aucun désaccord avec ces appréciations dans la lettre de réponse.

Les éléments essentiels indispensables à l'obtention de la solution divulguée

[35] Dans la lettre du comité, nous avons exprimé notre point de vue, à savoir que les éléments suivants des revendications au dossier contribuent à la solution proposée et sont donc essentiels [TRADUCTION] :

- L'utilisation d'un anticorps (revendication indépendante 1 au dossier) ou d'un peptide (revendication indépendante 2 au dossier) qui perturbe l'activité kinase associée à des ensembles de récepteurs multimériques comprenant une protéine erbB en combinaison avec la radiothérapie, où lesdits ensembles de récepteurs multimériques sont des hétérodimères p185/EGFR, des hétérodimères p185/EGFR mutés, des hétérodimères p185/erbB3, les hétérodimères p185/erbB4 ou des hétérodimères EGFR/EGFR mutés;
- Le traitement d'une personne ayant une tumeur liée à l'erbB qui résiste à la radiothérapie;
- La perturbation de l'activité kinase a un effet cytostatique sur les cellules tumorales et rend les cellules sensibles aux radiations; et
- L'anticorps ou le peptide doit être administré avant la radiothérapie.

[36] Dans la lettre du comité, nous avons souligné que les revendications indépendantes 1 et 2 sont des revendications d'utilisation de style « suisse ». Ce type de revendication est généralement formulé de la manière suivante : *utilisation du composé X dans la fabrication d'un médicament pour le traitement d'Y*. Une interprétation littérale pourrait porter à croire que l'utilisation envisagée se limite à la fabrication d'un médicament, mais la formulation permet également d'interpréter la revendication comme se rapportant à une utilisation thérapeutique du composé; cette dernière interprétation étant conforme à la jurisprudence (à titre d'exemple, voir *GD Searle & Co c. Canada (Ministre de la Santé)*, 2008 CF 437, conf. par 2009 CAF 35; *Eli Lilly*

Canada Inc. c. Apotex Inc., 2008 CF 142; et *Pfizer Canada Inc. c. Apotex Inc.*, 2007 CF 971, conf. par 2009 CAF 8). Même si l'utilisation mentionnée dans le préambule des revendications 1 et 2 est axée sur la fabrication d'un médicament, les revendications spécifient une utilisation thérapeutique. À notre avis, les utilisations revendiquées vont au-delà de l'utilisation de l'anticorps ou du peptide mentionné pour fabriquer un médicament; elles nécessitent également l'administration véritable de ce médicament pour traiter les tumeurs liés à l'erbB qui résistent à la radiothérapie. Par conséquent, nous considérons que, même si les revendications 1 et 2 sont formulées selon le format « suisse », elles revendiquent essentiellement une utilisation thérapeutique pour l'anticorps ou le peptide mentionnés.

[37] Nous avons également souligné que les revendications dépendantes 3 à 17 au dossier précisent aussi que l'anticorps ou le peptide interagit avec une composante monomère du récepteur multimérique (revendications 3 et 4), que l'anticorps ou le peptide inhibe la formation d'un hétérodimère p185 et EGFR (revendications 5 et 6), que l'anticorps est un anticorps anti-p185 (revendication 7), le statut p53 des cellules tumorales (revendications 8 et 9) et la séquence spécifique d'acides aminés du peptide (revendications 10 à 17). Par conséquent, nous considérons que ces revendications définissent davantage ou limitent les éléments essentiels susmentionnés.

[38] Étant donné que le demandeur n'a pas exprimé de désaccord avec les appréciations susmentionnées dans la lettre de réponse, nous adoptons donc, aux fins de la présente révision, les définitions de la PVA et des CGC pertinentes énoncées ci-dessus, les interprétations des termes spécifiques, ainsi que la définition du problème à résoudre, de la solution et des éléments essentiels.

Nouveauté des revendications 1, 3 et 5 au dossier

[39] Dans la DF et le RM, il est fait référence à la divulgation de la publication scientifique de Balaban et coll., *Biochem Biophys Acta*, 1314, pages 147 à 156, 1996 (*Balaban*) dans l'appréciation de la nouveauté des revendications 1, 3 et 5 au dossier.

[40] D'après la DF, *Balaban* antécipise l'objet des revendications 1, 3 et 5 au dossier, essentiellement pour les raisons suivantes [TRADUCTION] :

« Balaban et coll. divulguent indépendamment l'utilisation conjointe de l'anticorps anti-ErbB C225 et de la radiothérapie contre le cancer pour tuer les cellules de carcinome épidermoïde humaines A431 *in vitro* et traiter la tumeur correspondante *in vivo*. L'anticorps anti-ErbB inhibe la prolifération et la survie des cellules cancéreuses médiées par l'hétérodimère ErbB, et son utilisation conjointe avec la radiothérapie augmente le taux de destruction de la tumeur, ce qui améliore le traitement contre le cancer ».

[41] Bien que les observations du demandeur dans la R-DF et la R-RM aient été formulées en regard du premier et du deuxième ensemble de revendications proposées respectivement, nous affirmons dans la lettre du comité qu'elles s'appliquent également à l'objet des revendications au dossier. Dans la lettre du comité, nous avons résumé les observations du demandeur quant aux raisons pour lesquelles *Balaban* n'enseigne pas chacun des éléments essentiels des revendications et n'antécipise donc pas ces revendications, ainsi que ses observations quant aux raisons pour lesquelles la PVA, à la lecture de la divulgation dans *Balaban*, n'arrivera pas systématiquement et sans risque d'erreur à l'invention revendiquée.

[42] L'une de ces observations porte sur le fait que *Balaban* ne divulgue pas précisément des cellules ayant les hétérodimères spécifiques énoncés dans les revendications. Dans un contexte où différentes publications montrent que l'expression de la protéine p185 sur l'ensemble des lignées cellulaires A431 varie, le demandeur fait valoir que *Balaban* ne divulgue pas, et ne peut pas divulguer, la perturbation de l'activité kinase associée à ces hétérodimères ni l'augmentation consécutive de la sensibilité à la radiothérapie.

[43] À la suite de notre lecture de *Balaban*, nous avons d'abord souligné dans la lettre du comité que l'étude divulguée dans *Balaban* n'était pas conçue pour déterminer si les cellules A431 expriment la protéine p185 et donc, la divulgation n'indique pas s'il y a ou non expression de la protéine p185. Nous reconnaissons également la preuve conflictuelle présentée dans la DF et par le demandeur dans la R-DF et la R-RM à l'égard de l'expression de la protéine p185 dans les lignées cellulaires A431. En l'absence d'une indication claire que les cellules A431 utilisées dans *Balaban* expriment la protéine p185, et comme il existe des motifs raisonnables de croire que les lignées cellulaires A431 n'expriment pas de manière inhérente p185, nous sommes d'avis que les cellules A431 divulguées dans *Balaban* n'expriment pas nécessairement p185.

[44] La portée des revendications 1, 3 et 5 au dossier se limite aux cellules tumorales exprimant des hétérodimères spécifiques qui doivent comprendre soit la protéine p185, soit un EGFR muté, en combinaison avec une autre composante erbB. Étant donné que nous estimons que les cellules tumorales utilisées dans *Balaban* n'expriment pas nécessairement la protéine p185 et étant donné que le dossier du traitement de la demande n'indique pas et ne suggère pas que les cellules tumorales utilisées dans *Balaban* expriment un EGFR muté, nous sommes d'avis que *Balaban* ne divulgue pas un objet qui, s'il était réalisé, n'entraînerait pas nécessairement la contrefaçon des revendications 1, 3 et 5 au dossier.

Conclusion quant à la nouveauté des revendications 1, 3 et 5 au dossier

[45] Compte tenu de ce qui précède, nous sommes d'avis que l'objet des revendications 1, 3 et 5 au dossier est nouveau à la lumière de *Balaban* et conforme à l'alinéa 28.2(1)b) de la *Loi sur les brevets*.

Évidence des revendications au dossier

[46] La date pertinente pour l'examen des CGC relativement à l'évidence est la date de revendication. Il est indiqué dans la DF que la date de revendication de l'objet des revendications au dossier est le 8 juillet 1998, soit la date de dépôt de la deuxième des deux demandes déposées antérieurement de façon régulière et pour lesquelles des demandes de priorité ont été présentées. Après avoir examiné les documents de priorité (demande provisoire aux États-Unis 60/076,788, déposée le 4 mars 1998 et demande provisoire aux États-Unis 09/111,681 déposée le 8 juillet 1998), nous avons déclaré dans la lettre du comité que nous considérons le 8 juillet comme la date de revendication aux fins de la présente révision. Le demandeur n'a pas exprimé de désaccord avec l'appréciation susmentionnée de la date de revendication et donc, nous la conservons pour la présente analyse de l'évidence.

[47] Conformément à l'approche en quatre étapes pour évaluer l'évidence énoncée dans *Sanofi*, nous présentons, à l'égard des revendications au dossier, l'analyse qui suit.

Identifier la PVA et les CGC pertinentes

[48] La PVA et les CGC pertinentes ont été définies ci-dessus dans le cadre de l'interprétation téléologique des revendications. Bien que la détermination des CGC pertinentes ci-dessus ait été réalisée en fonction des connaissances courantes du travailleur versé dans l'art dans lequel s'inscrit le brevet à la date de publication de la présente demande conformément à *Free World* au par. 54 et à *Whirlpool* au par. 55, nous estimons que les éléments de connaissance définis faisaient également partie des CGC de la PVA à la date de revendication.

Définir l'idée originale

[49] À la page 15 de la lettre du comité, nous avons défini l'idée originale des revendications au dossier [TRADUCTION] :

Nous sommes d'avis que la PVA aurait considéré que l'idée originale des revendications indépendantes 1 et 2 est l'utilisation d'un anticorps (revendication 1) ou d'un peptide (revendication 2) qui perturbe l'activité kinase associée aux ensembles de récepteurs multimériques comprenant une protéine erbB, en combinaison avec la radiothérapie, où lesdits ensembles de récepteurs multimériques sont des hétérodimères p185/EGFR, des hétérodimères p185/EGFR mutés, des hétérodimères p185/erbB3, des hétérodimères p185/erbB4 ou des hétérodimères EGFR/EGFR mutés, pour le traitement d'une personne ayant une tumeur liée à l'erbB qui résiste à la radiothérapie, où la perturbation de l'activité kinase a un effet cytostatique sur les cellules tumorales et rend les cellules sensibles aux radiations, et où l'anticorps ou le peptide est administré avant la radiothérapie.

Les revendications dépendantes 3 à 17 au dossier précisent en outre que l'anticorps ou le peptide interagit avec une composante monomère du récepteur multimérique (revendications 3 et 4), que l'anticorps ou le peptide inhibe la formation d'un hétérodimère p185 et EGFR (revendications 5 et 6), que l'anticorps est un anticorps anti-p185 (revendication 7), le statut p53 des cellules tumorales (revendications 8 et 9) et la séquence spécifique d'acides aminés du peptide (revendications 10 à 17). Par conséquent, nous considérons que ces revendications limitent davantage l'idée originale exposée précédemment.

[50] Bien que dans sa lettre de réponse le demandeur ait exprimé son désaccord avec notre analyse préliminaire présentée dans la lettre du comité à l'égard de l'évidence des revendications au dossier, le demandeur n'a pas indiqué de désaccord précis avec notre appréciation de l'idée originale.

Différences entre ce qui ferait partie de « l'état de la technique » et l'idée originale

[51] Les cinq documents d'antériorité suivants sont cités dans l'analyse de l'évidence qui est présentée dans la lettre du comité :

- *Balaban*, présenté précédemment;
- DeNardo et coll. *Cancer*, vol. 80, pages 2583 à 2590, 1997 (*DeNardo*);
- Saleh et coll., résumé tiré de *Proceedings of the American Association of Cancer Research*, résumé n° 4197, 1996 (*Saleh*);
- Ezekiel et coll., résumé tiré de *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, résumé n° 1522, 15 avril 1998 (*Ezekiel*);

- Demande de brevet internationale auprès de l'OMPI WO 96/34617 A1, publiée en 1996; inventeur : Greene & Zhang (*Greene*).

[52] Après avoir lu les documents susmentionnés, nous avons déclaré ce qui suit dans la lettre du comité, à l'égard de leurs divulgations respectives.

[53] *Balaban* divulgue des études réalisées sur des cellules A431, une lignée cellulaire humaine type (carcinome épidermoïde) qui est couramment utilisée dans les études des voies de signalisation cellulaire liées au cancer. Les études divulguées portent sur la réalisation de tests pour déterminer la résistance ou la sensibilité des cellules à l'apoptose (mort cellulaire) radio-induite dans différentes conditions, y compris des conditions où l'activation de l'EGFR est bloquée par l'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-EGFR (mAb LA22).

[54] *Balaban* divulgue que [TRADUCTION] « La phosphorylation des résidus tyrosine de l'EGFR est augmentée en réponse à la radiothérapie ou au traitement EGF des cellules A431, et le traitement EGF protège ces cellules contre les dommages causés par la radiothérapie » (voir la page 148, colonne de droite). En ce qui concerne l'effet de l'anticorps anti-EGFR bloquant, *Balaban* divulgue que [TRADUCTION] « les anticorps monoclonaux au récepteur EGF (EGFR) sensibilisent les cellules [A431] à la radiothérapie en facilitant l'apoptose radio-induite » (voir la page 147, résumé).

[55] Plus précisément, *Balaban* divulgue ce qui suit [TRADUCTION] :

de faibles niveaux d'apoptose ont été observés dans les cellules [A431] ayant été exposées à la radiothérapie (sans ajout d'EGF) et dans celles ayant été exposées à la radiothérapie et traitées par l'ajout d'EGF. Une augmentation marquée de l'apoptose radio-induite a été observée uniquement lorsque les cellules [A431] ont été préalablement traitées avec LA22, même lorsque traitées en combinaison avec l'EGF. Cependant, comme il est illustré, l'EGF réduit l'augmentation d'apoptose radio-induite par LA22. Parallèlement, le traitement avec EGF ou LA22 (sans radiothérapie) n'a presque pas produit d'effet sur le niveau d'apoptose (non illustré) » [voir la page 153, colonne de droite et figure 5, soulignement ajouté].

- [56] *Balaban* conclut que [TRADUCTION] « le prétraitement avec des anticorps monoclonaux à l'EGFR peut être avantageux en tant que thérapie combinée avec une radiothérapie pour un carcinome épidermoïde humain » (voir la page 155, colonne de droite).
- [57] Pour résumer, nous estimons que *Balaban* enseigne l'utilisation d'un anticorps anti-EGFR bloquant qui perturbe l'activité kinase associée aux ensembles de récepteurs multimériques comprenant une protéine erbB pour rendre sensibles aux radiations les tumeurs liées à l'erbB radiorésistantes.
- [58] *DeNardo* divulgue l'utilisation d'un anticorps anti-EGFR (mAb C225) pour rendre les cellules cancéreuses sensibles à la radioimmunothérapie (RIT) avec ^{90}Y -ChL6, un radio-isotope lié à un anticorps qui cible les cellules cancéreuses. *DeNardo* enseigne que C225 est un anticorps monoclonal anti-EGFR qui inhibe la liaison de l'EGF à l'EGFR. Dans les cellules ayant un EGFR fonctionnel, C225 inhibe l'activation d'une kinase liée à l'EGFR et la prolifération subséquente des cellules (voir la page 2584, colonne de gauche, premier paragraphe). *DeNardo* divulgue également que l'anticorps anti-EGFR à lui seul n'a pas eu d'impact sur les tumeurs (voir la page 2586, colonne de gauche, dernier paragraphe complet) et que ce n'est que lorsque l'anticorps anti-EGFR a été administré avant la RIT que les résultats montraient une hausse de la réponse thérapeutique par rapport à la RIT seule. *DeNardo* affirme également que l'anticorps anti-EGFR doit être administré avant la RIT pour qu'il ait un effet positif (voir la page 2588, colonne de droite, premier paragraphe).
- [59] *Saleh* enseigne qu'il a été démontré que les anticorps anti-EGFR augmentent la cytotoxicité des agents anti-néoplasiques en perturbant le processus de réparation de l'ADN et affirme que l'étude divulguée a été réalisée pour déterminer si l'exposition au mAb anti-EGFR augmenterait également les effets cytotoxiques de la radiothérapie. *Saleh* divulgue également que l'utilisation d'un anticorps anti-EGFR

(mAb C225) en combinaison avec la radiothérapie a montré une augmentation de la destruction des cellules par rapport à l'un ou l'autre des traitements employés seuls. Enfin, *Saleh* affirme que d'autres études sont examinées, comme celles qui visent à déterminer la complémentarité pour rendre les cellules tumorales médiées par une protéine erbB sensibles à la mort cellulaire radio-induite, dans le traitement d'une tumeur médiée par la protéine erbB.

[60] *Ezekiel* affirme qu'il existe des données expérimentales démontrant que les anticorps monoclonaux anti-EGFR augmentent les effets de la chimiothérapie et de la radiothérapie sur les xénogreffes de tumeurs humaines exprimant l'EGFR. *Ezekiel* affirme en outre que l'étude divulguée a été réalisée pour déterminer le profil d'innocuité des différentes doses d'un anticorps anti-EGFR (mAb C225) administré en même temps qu'une radiothérapie conventionnelle à des patients atteints d'un carcinome squameux avancé de la tête et du cou. *Ezekiel* divulgue que les patients ont reçu une première infusion de l'anticorps anti-EGFR le jour 1, suivie de huit infusions hebdomadaires; la radiothérapie n'a commencé que le jour 8. Quatre réactions importantes ont été observées. *Ezekiel* ne divulgue pas l'effet de l'un ou l'autre des traitements employés seuls.

[61] *Greene* divulgue l'utilisation d'un peptide pour prévenir ou traiter une tumeur médiée par l'erbB. Le peptide est caractérisé par sa capacité à se lier à la protéine p185 et donc, à prévenir la dimérisation avec d'autres protéines erbB et l'activité kinase associée. L'élimination ou la réduction de l'activité tyrosine kinase entraîne l'élimination ou la réduction des niveaux de prolifération cellulaire. Les peptides divulgués dans *Greene* sont ceux de la formule générale définie aux pages 4 et 5. Un exemple de ce type de peptide est FCGDGFYACYMDV (SEQ ID N^o : 184) correspondant au SEQ ID N^o : 1 de la présente demande.

[62] Dans la lettre du comité, nous avons résumé les éléments pertinents suivants en ce qui concerne les enseignements de l'« état de la technique » susmentionnés [TRADUCTION] :

- Des anticorps anti-EGFR bloquants qui perturbent l'activité kinase associée au récepteur ont été utilisés en combinaison avec un traitement par irradiation (voir *Balaban, DeNardo, Saleh et Ezekiel*) et d'autres agents cytotoxiques conventionnels (voir *Saleh et Ezekiel*).
- Deux études indépendantes enseignent que l'administration d'un anticorps anti-EGFR bloquant avant l'administration d'une thérapie par irradiation rend les cellules cancéreuses sensibles à la mort cellulaire radio-induite (voir *Balaban et DeNardo*).
- L'utilisation d'un peptide est caractérisée par sa capacité à se lier à la protéine p185; donc, il empêche la dimérisation avec d'autres protéines erbB, il inhibe l'activité kinase associée et il entraîne l'élimination ou la réduction des niveaux de prolifération cellulaire (voir *Greene*).

[63] Dans la lettre du comité, nous avons indiqué que nous estimons que les principales différences entre l'« état de la technique » cité et l'idée originale des revendications indépendantes 1 et 2 au dossier est que l'« état de la technique » n'enseigne pas l'utilisation d'un anticorps (revendication 1) ou d'un peptide (revendication 2) qui perturbe l'activité kinase associée aux récepteurs multimériques comprenant précisément la protéine p185 ou un EGFR muté.

[64] Dans la lettre de réponse, le demandeur n'a pas abordé directement l'appréciation susmentionnée, mais a indiqué dans différents arguments que le comité avait indûment ignoré la limite imposée par la revendication, à savoir [TRADUCTION] « où la perturbation de ladite activité kinase a un effet cytotatique sur les cellules tumorales ». Comme il a été mentionné précédemment, nous avons exprimé notre opinion dans la lettre du comité, à savoir que la PVA considérerait que, dans la majeure partie des cas, le blocage du récepteur EGF et la perturbation de l'activité kinase associée au moyen d'anticorps entraîneraient un effet cytotatique plutôt que cytotoxique sur la prolifération des cellules cancéreuses. La PVA comprendrait

également que l'effet cytostatique ou cytotoxique de l'anticorps anti-erbB sur une cellule cancéreuse est dicté par la réaction de la cellule à la perturbation de son activité kinase associée au récepteur par les anticorps, et que l'effet n'est pas attribuable aux caractéristiques fonctionnelles uniques aux sous-catégories particulières des anticorps du récepteur anti-erbB. Autrement dit, la PVA comprendrait que la limite énoncée ne permet pas de distinguer de manière fonctionnelle les peptides ou les anticorps qui perturbent l'activité kinase associée des ensembles de récepteurs multimériques erbB, puisque la PVA s'attend généralement à une telle capacité des anticorps anti-membres de la famille du récepteur EGF bloquants. Quoi qu'il en soit, nous avons tenu compte de cet élément précis dans la quatrième section de l'analyse de l'évidence, ci-dessous.

Abstraction faite de toute connaissance de l'invention revendiquée, ces différences constituent-elles des étapes évidentes pour la personne versée dans l'art ou dénotent-elles quelque inventivité?

[65] Dans la lettre du comité, nous avons résumé comme suit les observations pertinentes figurant dans la R-DF et la R-RM, expliquant pourquoi l'objet des revendications au dossier n'aurait pas été évident pour la PVA à la lumière de l'art antérieur cité [TRADUCTION] :

- CGC et/ou *Balaban* présentent un enseignement qui s'écarte de la présente invention. La technique reconnaît qu'il serait vain d'empêcher la division cellulaire avant la radiothérapie, parce que si un agent cause l'arrêt en phase G0/G1, cela empêcherait les cellules de progresser à la phase G2, devenant ainsi moins sensibles à l'effet des radiations. En outre, la PVA qui lit *Balaban* et qui est motivée à accroître la destruction cellulaire n'aurait pas utilisé un anticorps qui induit l'arrêt en phase G1 parce que la PVA se serait attendue à une augmentation de la radiorésistance par le même mécanisme observé par *Balaban* avec l'EGF.

- La PVA n'est pas en mesure de déterminer si les anticorps anti-EGFR tels qu'enseignés dans les documents d'antériorité peuvent résoudre le problème technique qu'est la sensibilisation des cellules tumorales radiorésistantes qui sont caractérisées par la présence d'hétérodimères spécifiques ainsi qu'il est indiqué dans les revendications 1 et 2 (hétérodimères qui doivent comprendre soit la protéine p185, soit un EGFR muté).
- Ni *Saleh*, ni *Balaban* ni *DeNardo* n'enseigne l'utilisation d'un anticorps anti-membre de la famille du récepteur erbB cystostatique.
- Il n'y avait aucune motivation à combiner les enseignements de *DeNardo* à ceux de *Saleh*, de *Balaban* ou d'*Ezekiel*. L'enseignement de *DeNardo* n'aurait pas éclairé de manière significative la PVA ou même suggéré à cette dernière une façon de modifier la méthode de *Saleh* ou *Balaban* parce qu'il existe une différence dans les mécanismes de destruction entre la RIT et la radiothérapie externe contre le cancer.

[66] Aux pages 18 à 20 de la lettre du comité, nous avons abordé les observations susmentionnées et exprimé notre analyse préliminaire, à savoir que l'objet des revendications au dossier aurait été évident pour la PVA.

En ce qui concerne les observations portant sur le fait que la PVA aurait cru intuitivement que l'utilisation d'anticorps bloquants contre des membres de la famille EGFR avant la thérapie par irradiation aurait été vaine parce que les CGC révèlent que les cellules qui ne sont pas en mitose sont plus résistantes à la radiation et que la PVA se serait attendue à une résistance accrue à la radiation si le même mécanisme que celui observé par *Balaban* avec l'EGF avait été utilisé (c.-à-d. l'arrêt en phase G0/G1), nous estimons que les CGC relevées précédemment tendent à indiquer que l'effet cytotatique généralement connu, associé à la perturbation de l'activité kinase associée aux récepteurs multimériques comprenant une protéine erbB, n'était pas un fondement suffisant pour ne pas poursuivre l'essai de thérapies combinées avec des agents cytotoxiques qui étaient communément connus comme étant plus efficaces sur les cellules en mitose. Au contraire, l'effet cytotatique généralement attendu des anticorps anti-membres de la famille du récepteur erbB bloquants était l'une des raisons pour lesquelles il est pertinent d'explorer les combinaisons d'anticorps des CGC qui bloquent les membres de la famille EGFR avec la thérapie cytotoxique conventionnelle, parce

l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses avec des anticorps anti-membres de la famille du récepteur erbB bloquants n'est pas suffisante pour guérir le cancer.

En outre, nous estimons que l'importance de telles considérations est également de beaucoup diminuée dans le contexte d'une population de cellules cancéreuses radiorésistantes. Dans un tel contexte, nous estimons que le paradigme de l'efficacité accrue de la thérapie par irradiation à l'égard de cellules en mitose par rapport aux cellules qui ne sont pas en mitose n'est pas aussi pertinent pour la PVA, puisque l'irradiation n'est pas, au départ, efficace contre les cellules cancéreuses en mitose.

Quoi qu'il en soit, nous estimons que les préoccupations ou les attentes négatives alléguées dérivées des CGC ou induites de la radiorésistance accrue observée avec l'EGF dans *Balaban* sont abordées par les véritables résultats expérimentaux divulgués dans *Balaban*. *Balaban* a divulgué que l'utilisation d'un anticorps anti-membre de la famille EGFR bloquant avant le traitement par irradiation n'est pas contre-productive pour sensibiliser les cellules cancéreuses radiorésistantes à l'irradiation; au contraire, c'est plutôt efficace. Pour les raisons exposées précédemment, nous estimons que *Balaban* enseigne que la résistance observée des cellules cancéreuses à la radiothérapie est médiée par l'activation de l'EGFR et que l'administration préalable d'un anticorps anti-membre de la famille de l'EGFR rend les cellules cancéreuses sensibles à l'apoptose radio-induite.

Nous nous penchons maintenant sur l'observation portant sur le fait que la PVA n'est pas en mesure de déterminer si les anticorps anti-EGFR tels qu'enseignés dans les documents d'antériorité peuvent résoudre le problème technique qu'est la sensibilisation des cellules tumorales radiorésistantes qui sont caractérisées par la présence d'hétérodimères spécifiques qui doivent comprendre soit la protéine p185, soit un EGFR muté. Nous estimons qu'il relevait des CGC, à la date de revendication, de perturber l'activité kinase associée aux récepteurs multimériques comprenant une protéine d'erbB avec des anticorps bloquants contre différentes protéines erbB, y compris la protéine p185 et l'EGFR, pour inhiber la prolifération de cellules cancéreuses exprimant les hétérodimères erbB correspondants. Ce qui n'était pas communément connu, c'est que la perturbation de l'activité kinase associée au moyen d'anticorps bloquants sensibilise également les cellules cancéreuses radiorésistantes à l'irradiation. Ensuite, *Balaban* a divulgué que la perturbation de l'activité kinase par des anticorps anti-EGFR avait également pour effet de sensibiliser les cellules cancéreuses à l'apoptose radio-induite.

Compte tenu de ce qui précède, notre analyse préliminaire porte sur le fait qu'il aurait été évident pour la PVA, au vu des enseignements de *Balaban*, de perturber d'abord l'activité kinase associée à tout hétérodimère erbB exprimé par une

tumeur, y compris les hétérodimères erbB bien connus énoncés dans les revendications au dossier, au moyen de l'anticorps bloquant connu correspondant ou du peptidomimétique de l'anticorps pour sensibiliser les cellules tumorales radiorésistantes, puis de procéder à la thérapie par irradiation subséquente.

Comme il est souligné ci-dessus dans la section sur les CGC, nous estimons que la PVA savait que différents membres de la famille de récepteurs erbB, y compris l'EGFR et la protéine p185, sont souvent surexprimés dans les cancers humains, interagissent et forment des complexes hétérodimériques à activité kinase actifs. Dans le cas d'une tumeur exprimant des hétérodimères comprenant la protéine p185 et EGFR, nous estimons qu'il aurait été évident pour la PVA, c.-à-d. qu'il n'aurait pas fallu quelque degré d'inventivité, pour utiliser les anticorps bloquants correspondants comme les anticorps anti-EGFR bloquants de la CGC, les anticorps anti-p185 bloquants de la CGC (p. ex. anticorps dérivés de 4D5 comme Herceptin) ou les peptidomimétiques divulgués par *Greene*, avant un traitement par irradiation. Par conséquent, nous estimons que les différences relevées entre l'idée originale et les documents d'antériorité cités *Balaban* et *Greene* peuvent être reliées par la PVA uniquement à l'aide des CGC pertinentes.

En outre, en ce qui concerne *DeNardo*, bien que nous reconnaissons l'observation du demandeur portant sur le fait que la radioimmunothérapie divulguée dans *DeNardo* peut détruire les cellules cancéreuses par un mécanisme qui pourrait avoir été compris comme étant différent de la radiothérapie externe contre le cancer, nous sommes d'avis que la PVA aurait considéré que les enseignements de *DeNardo* s'appliquent à l'objet revendiqué. Premièrement, la portée des revendications ne se limite pas à la radiothérapie externe contre le cancer ni à un mécanisme de mort cellulaire particulier. Deuxièmement, et plus important encore, nous sommes d'avis que *DeNardo* renforce en fait les enseignements de *Balaban* quant à la sensibilisation des cellules cancéreuses radiorésistantes au moyen d'un anticorps anti-EGFR bloquant et indique autrement à la PVA que l'utilité thérapeutique des anticorps anti-EGFR bloquants pour sensibiliser les cellules cancéreuses radiorésistantes comme divulgués dans *Balaban* s'applique également à la radioimmunothérapie.

Nous estimons également que les enseignements d'*Ezekiel* et de *Saleh* tendent à indiquer une motivation à combiner la perturbation de l'activité kinase associée aux hétérodimères erbB exprimés par une tumeur au moyen d'un anticorps bloquant et d'une thérapie par irradiation.

Ayant également examiné les revendications dépendantes 3 à 17 au dossier, nous ne considérons pas qu'une activité inventive aurait été requise de la part de la PVA à l'égard de leurs autres limitations quant à l'utilisation d'un anticorps ou d'un peptide qui interagit avec une composante monomère du récepteur multimérique (revendications 3 et 4), à l'utilisation d'un anticorps ou d'un peptide qui inhibe la

formation d'un hétérodimère p185 et EGFR (revendications 5 et 6), à un anticorps anti-p185 (revendication 7), au statut p53 des cellules tumorales (revendications 8 et 9) et à l'utilisation d'un peptide spécifique qui est évidemment analogue à ceux divulgués dans *Greene* (revendications 10 à 17).

Conclusion quant à l'évidence

Compte tenu de ce qui précède, notre analyse préliminaire porte sur le fait que l'objet des revendications 1 à 17 au dossier aurait été évident pour la PVA à la date de revendication à la lumière des enseignements de *Balaban* et de *Greene* et des CGC pertinentes.

En outre, l'examen des enseignements de *DeNardo*, *Ezekiel* et/ou *Saleh*, en plus des enseignements de *Balaban* et de *Greene*, vient renforcer notre analyse préliminaire selon laquelle l'objet des revendications 1 à 17 au dossier aurait été évident pour la PVA à la date de revendication.

[67] Dans la lettre de réponse, le demandeur a soumis des arguments en réponse à notre analyse préliminaire. Ces observations, lesquelles comprenaient des arguments antérieurs ainsi que des arguments visant les opinions préliminaires du comité, peuvent être résumées comme suit :

- *Balaban* et les CGC présentent un enseignement qui s'écarte de la présente invention :
 - *Balaban* n'enseigne pas l'utilisation d'un anticorps ayant un effet cytostatique avant le traitement par irradiation. L'anticorps anti-EGFR utilisé dans les expériences divulguées a un effet cytotoxique sur les cellules A431, un fait ultérieurement confirmé par une publication subséquente du même groupe. Quoi qu'il en soit, la PVA n'aurait pas conclu que l'anticorps anti-EGFR avait un effet cytostatique parce que *Balaban* enseigne que l'EGF et l'anticorps anti-EGFR avaient l'effet contraire sur les signaux de l'EGFR.
 - La plus forte radiorésistance des cellules cytostatiques (arrêtées à la phase G1) constitue un enseignement clé de *Balaban*. Par conséquent,

la PVA qui lit *Balaban* et qui est motivée à accroître la destruction cellulaire n'aurait pas utilisé un anticorps qui induit l'arrêt en phase G1 parce que la PVA se serait attendue à une augmentation de la radiorésistance par le même mécanisme observé par *Balaban* avec l'EGF. Ainsi, *Balaban* ne donne aucune motivation pour inciter une personne à réaliser la présente invention telle qu'elle est revendiquée.

- La PVA aurait eu à l'esprit les caractéristiques inhabituelles du système expérimental fondé sur des cellules A431 au moment d'interpréter les résultats de *Balaban* et n'aurait pas accordé un poids important à ces enseignements.
- Les CGC présentent un enseignement qui s'écarte de la présente invention. La technique reconnaît qu'il serait vain d'empêcher la division cellulaire avant la radiothérapie, parce que si un agent cause l'arrêt en phase G0/G1, cela empêcherait les cellules de progresser à la phase G2, devenant ainsi moins sensibles à l'effet des radiations.
- *DeNardo* ne renforce pas les enseignements de *Balaban*, et *Saleh* et *Ezekiel* ne donnent aucune motivation incitant une personne à réaliser l'invention revendiquée.

[68] En ce qui concerne l'observation portant que *Balaban* enseigne que l'anticorps anti-EGFR LA22 utilisé dans les expériences divulguées a un effet cytotoxique sur les cellules A431, nous avons indiqué dans la lettre du comité que la PVA ne comprendrait pas, à la lecture de *Balaban* dans son ensemble, que l'anti-EFGR mAb LA22 a un effet cytotoxique lorsqu'employé seul [TRADUCTION] :

Maintenant, en ce qui concerne l'observation portant que *Balaban* enseigne que l'anticorps anti-EGFR utilisé a un effet cytotoxique sur les cellules A431, notamment parce que *Balaban* affirme précisément à la page 155 que « l'EGF, qui active l'activité tyrosine kinase de l'EGFR, pourrait retarder l'apoptose induite par le mAb LA33 », en toute déférence, nous ne sommes pas d'accord. Nous estimons

que la PVA ne comprendrait pas, à la lecture de *Balaban* dans son ensemble, que l'anti-EFGR mAb LA22 a un effet cytotoxique lorsqu'employé seul. Le paragraphe pertinent (page 155, colonne de gauche) duquel la déclaration citée par le demandeur a été extraite, se lit comme suit :

Nous avons mesuré la réaction apoptotique initiale des cellules A431 à l'EGF, à la radiation et au mAb (LA22) à l'EGFR (qui inhibe la liaison entre l'EGF et le TGF α au récepteur et sa phosphorylation de la tyrosine [24]). L'EGF seul inhibe légèrement l'apoptose, alors que LA22 augmente légèrement l'apoptose dans ces cellules. En outre, la radiation à elle seule induit de très faibles niveaux d'apoptose, mais LA22 a fortement augmenté l'apoptose radio-induite en prévenant l'activation de l'EGFR. Nous avons donc conclu que l'apoptose radio-induite pouvait être améliorée par LA22, qui bloque la tyrosine kinase de l'EGFR. L'EGF, qui active l'activité tyrosine kinase de l'EGFR, pourrait retarder l'apoptose induite par le mAb LA22. En résumé, seul le traitement combiné du mAbs à l'EGFR (qui inhibe l'activité de l'EGFR) avec la radiothérapie a permis d'accroître l'apoptose.

Lorsque l'observation relevée par le demandeur est prise dans le contexte du paragraphe dans son ensemble et de la divulgation complète, nous estimons qu'elle ne serait pas considérée par la PVA comme enseignant clairement un effet cytotoxique de l'anti-EFGR mAb LA22. Elle serait plutôt comprise comme étant une reformulation floue de la déclaration correspondante portant que « l'EGF a réduit l'augmentation de l'apoptose radio-induite dans les cellules LA22 » qui figure dans la section sur les résultats expérimentaux correspondants à la page 153, dans la colonne de droite.

En outre, étant donné les résultats expérimentaux selon lesquels l'EGF ou LA22 (sans radiation) n'ont produit presque aucun effet sur le niveau d'apoptose et vu l'enseignement portant que « dans une lignée cellulaire d'une tumeur épithéliale exprimant un EGFR élevé, comme des cellules A431, une concentration optimale d'EGR est requise pour accroître la prolifération, et de plus fortes concentrations d'EGR peuvent inhiber la croissance » (voir la page 154, au bas de la colonne de gauche et au haut de la colonne de droite), nous sommes d'avis que la PVA n'inférerait pas un effet cytotoxique pour l'anti-EFGR mAb LA22 à partir de « l'enseignement selon lequel l'EGF (ligand), qui *déclenche* l'activité tyrosine kinase de l'EGFR, *cause l'arrêt en phase G1 des cellules A431* », ainsi que l'a observé le demandeur.

[69] Dans la lettre de réponse, le demandeur a de nouveau fait l'observation que l'anticorps anti-EGFR LA22 a un effet cytotoxique sur les cellules A431 et que cet effet sur les cellules A431 est confirmé dans Goldkorn et coll., *Biochem. Biophys.*

Acta, 1358, 289-299, 1997 (*Goldkorn*), une publication subséquente du même groupe de recherche. Après une lecture de *Goldkorn*, il appert que le passage pertinent mentionné par le demandeur est le suivant [TRADUCTION] :

Nous avons récemment mesuré la réaction apoptotique initiale des cellules A431 à l'EGF, à la radiation et au mAb (LA22) au récepteur EGF. L'EGF seul inhibe légèrement l'apoptose, alors que LA22 augmente légèrement l'apoptose dans ces cellules. En outre, la radiation à elle seule induit de très faibles niveaux d'apoptose, mais LA22 a fortement augmenté l'apoptose radio-induite en prévenant l'activation du récepteur EGF. Nous avons donc conclu que l'apoptose radio-induite pouvait être améliorée par LA22. L'EGF, qui active l'activité tyrosine kinase du récepteur EGF, pourrait retarder l'apoptose induite par le mAb LA22. En résumé, seul le traitement combiné du mAbs au récepteur EGF, qui inhibe l'activité tyrosine kinase du récepteur EGF avec la radiothérapie a permis d'accroître l'apoptose. Ces résultats démontrent que dans les cellules cancéreuses, comme A431, qui surexpriment le récepteur EGF, la radiation agit de manière prédominante le récepteur EGF pour induire une résistance à l'apoptose, alors qu'il a été démontré que les anticorps anti-EGFR sensibilisent les cellules à la radiation en induisant l'apoptose.

[70] Nous soulignons *a priori* que *Goldkorn* ne fait pas l'essai indépendant de la cytotoxicité de l'anticorps anti-EGFR LA22 sur les cellules A431. *Goldkorn* résume plutôt les conclusions de *Balaban* en utilisant presque le même langage que celui qui figure à la page 155, colonne de gauche, de l'étude de *Balaban* (citée précédemment), un passage déjà examiné par le comité dans le contexte de la publication dans son ensemble. Par conséquent, nous sommes toujours d'avis que la PVA ne considérerait pas que *Balaban* enseigne que l'anticorps anti-EGFR LA22 a un effet cytotoxique important sur les cellules A431 lorsqu'employé seul; c.-à-d. que la réaction générale des cellules A431 à la perturbation de son activité kinase associée au récepteur erbB au moyen de l'anticorps anti-EGFR LA22 n'est pas la mort cellulaire.

[71] Dans la lettre de réponse, le demandeur fait aussi valoir que, quoi qu'il en soit, la PVA n'aurait pas conclu que l'anticorps anti-EGFR avait un effet cytostatique parce que *Balaban* enseigne que l'EGF et l'anticorps anti-EGFR avaient l'effet contraire

sur les signaux de l'EGFR. Le demandeur allègue essentiellement que l'EGF (le ligand), qui *déclenche* l'activité tyrosine kinase de l'EGFR, cause l'arrêt en phase G1 des cellules tumorales, et l'anticorps anti-EGFR, qui *inhibe* l'activité tyrosine kinase de l'EGFR, ne peuvent pas avoir les mêmes effets que l'EGF sur la même lignée cellulaire. D'après cette information, le demandeur fait valoir que [TRADUCTION] « étant donné les enseignements de Balaban selon lesquels l'EGF induit un effet cytostatique dans les cellules A431, la PVA *n'aurait pas conclu* que l'anticorps anti-EGFR LA22 avait un effet cytostatique sur ces cellules. En effet, la PVA aurait interprété les résultats de Balaban comme un enseignement portant que LA22 *a bloqué* l'effet cytostatique de l'EGF sur les cellules A431, restaurant ainsi la radiosensibilité. Cette interprétation est *contraire* à l'invention revendiquée [soulignement dans l'original].

[72] En toute déférence, nous ne sommes pas d'accord. Premièrement, nous estimons que la PVA n'interpréterait pas les résultats de *Balaban* comme un enseignement portant que la « restauration » de la radiosensibilité des cellules A431 par l'anticorps anti-EGFR LA22 constitue un effet qui suppose le « blocage » de l'effet cytostatique de l'EGF, parce que la radiosensibilité des cellules A431 par l'anticorps anti-EGFR LA22 a également été observée *en l'absence* d'EGF (voir la figure 5 et la description de la figure 5 à la page 153, colonne de droite). Deuxièmement, nous estimons que *Balaban* lui-même explique l'apparence de contradiction, à savoir que l'EGF, qui déclenche l'activité tyrosine kinase de l'EGFR, et l'anticorps anti-EGFR, qui inhibe l'activité tyrosine kinase de l'EGFR, peuvent avoir le même effet cytostatique auquel on s'attend généralement du blocage de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR. À la page 154, du bas de la colonne de gauche jusqu'au haut de la colonne de droite, *Balaban* affirme ceci [TRADUCTION] :

Dans une lignée cellulaire de tumeur épithéliale exprimant un EGFR élevé, comme des cellules A431, une concentration optimale d'EGF est requise pour accroître la prolifération. De plus fortes concentrations d'EGF peuvent inhiber la croissance. Il peut exister une relation quantitative entre l'activité kinase de l'EGFR et la réaction de croissance, et lorsqu'une activation optimale de la kinase est dépassée, il peut s'ensuivre une inhibition de la croissance. [Citations omises]

- [73] À la lumière du passage précédent et compte tenu du fait que nous sommes toujours d'avis que la PVA saurait d'ordinaire que le blocage des signaux de l'EFGR au moyen d'anticorps monoclonaux entraînerait normalement un effet cytostatique et, plus rarement, un effet cytotoxique (une conclusion qui n'a pas été contestée par le demandeur dans la lettre de réponse), nous estimons que les résultats et les enseignements divulgués dans *Balaban* sont compatibles avec les CGC susmentionnées. À notre avis, la PVA comprendrait que le fait d'inhiber l'activation de l'EFGR, tout comme le fait de promouvoir l'activation de l'EFGR, au-delà d'un certain seuil a généralement un effet cytostatique sur les cellules tumorales exprimant un EGFR élevé, mais, ultimement et ce qui est encore plus important, elle comprendrait également que la principale conclusion de *Balaban* est que l'activation des signaux de l'EFGR favorise la radiorésistance. Autrement dit, nous estimons que la PVA comprendrait à la lecture de *Balaban* que le blocage des signaux de l'EFGR est essentiel pour sensibiliser les cellules tumorales aux rayonnements ionisants, peu importe que le blocage des signaux de l'EFGR au moyen d'un anticorps monoclonal puisse également inhiber un effet cytostatique indépendant et concurrent induit par la présence de concentrations supra-optimales d'EGF en plus de la radiosensibilité des cellules tumorales.
- [74] En outre, nous sommes d'avis que la PVA n'accepterait pas le corollaire implicite à l'argument du demandeur dans lequel la PVA serait censée comprendre des enseignements de *Balaban* portant que le blocage des signaux de l'EGFR au moyen d'un anticorps monoclonal réduirait l'effet radioprotecteur en *favorisant* la prolifération de cellules tumorales (c.-à-d. le contraire implicite de l'effet cytostatique induit par une concentration supra-optimale de l'EGF).
- [75] Enfin, nous estimons que la PVA considérerait que la lignée cellulaire A431 est un modèle de carcinome humain ayant des limites connues qui sont généralement présentes dans les modèles *in vitro*, mais considérerait néanmoins que la lignée cellulaire A431 est une lignée cellulaire pertinente et largement utilisée dans le cas

de carcinomes humains surexprimant la famille de récepteurs erbB parce qu'ils expriment également des concentrations anormalement élevées d'EGFR. En ce qui concerne l'observation portant que *Balaban* souligne à quel point les cellules A431 sont uniques, indiquant que l'EGF, qui déclenche l'activité tyrosine kinase de l'EGFR, a causé l'arrêt en phase G1 des cellules A431, nous avons expliqué précédemment la mesure dans laquelle ces observations sont compatibles avec ce à quoi l'on s'attend d'une lignée de cellules tumorales exprimant un EGFR élevé en présence de concentrations supra-optimales d'EGF.

- [76] À la lumière de ce qui précède, nous sommes d'avis que la PVA ne considérerait pas que l'anticorps monoclonal utilisé dans *Balaban* est cytotoxique, ne considérerait pas que *Balaban* enseigne que l'anticorps monoclonal utilisé dans les expériences n'a pas eu d'effet cytostatique, et donc considérerait que la perturbation de l'activité kinase associée au récepteur erbB au moyen de l'anticorps LA122 bloquant avant l'irradiation a eu l'effet cytotoxique typique et attendu sur les cellules tumorales et, surtout, a également eu l'effet nouvellement découvert de radiosensibilisation sur les cellules tumorales.
- [77] Dans la lettre de réponse, le demandeur fait aussi valoir qu'un enseignement clé de *Balaban* révèle que les cellules cytostatiques (cellules arrêtées en phase G1) traitées avec l'EGF étaient plus radiorésistantes et donc, il allègue que la PVA qui lit *Balaban* et qui est motivée à accroître la destruction des cellules n'aurait pas utilisé un anticorps qui a un effet cytostatique parce que la PVA se serait attendue à une augmentation de la radiorésistance par le même mécanisme observé par *Balaban* avec l'EGF
- [78] Encore là, en toute déférence, nous ne sommes pas d'accord. Comme il a été mentionné précédemment, nous sommes d'avis que la PVA considérerait que l'enseignement clé de *Balaban* est plutôt celui qui porte sur le fait que l'activation des signaux de l'EGFR joue un rôle dominant dans la radiorésistance observée et que le blocage des signaux de l'EGFR au moyen d'un anticorps sensibilise les cellules à

l'apoptose radio-induite. Les conclusions de *Balaban* à la page 155 se lisent comme suit [TRADUCTION] :

Nos résultats suggèrent clairement que l'activation de l'EGFR joue un rôle dominant dans la protection des cellules A431 contre les dommages causés par la radiation à des doses cliniquement pertinentes, alors que les anticorps luttant contre l'EGFR rendent les cellules sensibles aux radiations induisant l'apoptose. Ainsi, le prétraitement avec des anticorps monoclonaux à l'EGFR peut être avantageux en tant que thérapie combinée avec une radiothérapie pour un carcinome épidermoïde humain.

[79] Nous soulignons que le passage ci-dessus énonce clairement les motifs derrière la combinaison d'un *prétraitement* de tumeurs au moyen d'anticorps monoclonaux anti-EGFR et de rayonnements ionisants, et nous soulignons également que ledit passage fait référence à l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-EGFR de manière générale et n'établit pas de distinction concernant l'utilisation d'anticorps anti-EGFR pour le traitement de tumeurs où la perturbation de l'activité kinase a un effet cytostatique sur les cellules tumorales, ni ne formule de mise en garde contre cette utilisation. Nous considérons donc que la PVA aurait particulièrement été motivée par *Balaban* à utiliser des anticorps anti-membres de la famille du récepteur EGF connus dans l'art, y compris ceux que l'on sait avoir typiquement un effet cytostatique plutôt que cytotoxique sur la prolifération des cellules cancéreuses (c.-à-d. la grande majorité des anticorps bloquants connus à la date de revendication), avant le traitement par irradiation afin de rendre les cellules tumorales sensibles à l'apoptose radio-induite.

[80] En ce qui concerne l'observation portant que les CGC présentent un enseignement qui s'écarte de la présente invention parce qu'il est reconnu dans la technique qu'il serait vain d'empêcher la division cellulaire avant la radiothérapie, nous avons affirmé ce qui suit dans la lettre du comité [TRADUCTION] :

[N]ous considérons que les CGC énoncées précédemment tendent à indiquer que l'effet cytostatique généralement connu, associé à la perturbation de l'activité kinase associée aux récepteurs multimériques comprenant une protéine erbB, n'était pas un fondement suffisant pour ne pas poursuivre l'essai de thérapies

combinées avec des agents cytotoxiques qui étaient communément connus comme étant plus efficaces sur les cellules en mitose. Au contraire, l'effet cytostatique généralement attendu des anticorps anti-membres de la famille du récepteur erbB bloquants était l'une des raisons pour lesquelles il est pertinent d'explorer les combinaisons d'anticorps des CGC qui bloquent les membres de la famille EGFR avec la thérapie cytotoxique conventionnelle, parce l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses avec des anticorps anti-membres de la famille du récepteur erbB bloquants n'est pas suffisante pour guérir le cancer.

En outre, nous estimons que l'importance de telles considérations est également de beaucoup diminuée dans le contexte d'une population de cellules cancéreuses radiorésistantes. Dans un tel contexte, nous estimons que le paradigme de l'efficacité accrue de la thérapie par irradiation à l'égard de cellules en mitose par rapport aux cellules qui ne sont pas en mitose n'est pas aussi pertinent pour la PVA, puisque l'irradiation n'est pas, au départ, efficace contre les cellules cancéreuses en mitose.

Quoi qu'il en soit, nous estimons que les préoccupations ou les attentes négatives alléguées dérivées des CGC ou induites de la radiorésistance accrue observée avec l'EGF dans *Balaban* sont abordées par les véritables résultats expérimentaux divulgués dans *Balaban*. *Balaban* a divulgué que l'utilisation d'un anticorps anti-membre de la famille EGFR bloquant avant le traitement par irradiation n'est pas contre-productive pour sensibiliser les cellules cancéreuses radiorésistantes à l'irradiation; au contraire, c'est plutôt efficace. Pour les raisons exposées précédemment, nous estimons que *Balaban* enseigne que la résistance observée des cellules cancéreuses à la radiothérapie est médiée par l'activation de l'EGFR et que l'administration préalable d'un anticorps anti-membre de la famille de l'EGFR rend les cellules cancéreuses sensibles à l'apoptose radio-induite.

[81] Dans la lettre de réponse, le demandeur a affirmé ce qui suit concernant les observations susmentionnées du comité [TRADUCTION] :

En réponse, le comité soutient que l'importance des enseignements de Sklar et Awwad est « largement diminuée dans le contexte d'une population de cellules cancéreuses radiorésistantes... puisque l'irradiation n'est pas, au départ, efficace contre les cellules cancéreuses en mitose radiorésistantes » (voir la lettre du Bureau, observations du comité, à la page 18).

Toutefois, la justification du comité est défailante, puisqu'elle n'explique pas pourquoi la PVA aurait été motivée à utiliser un ordre de traitement selon lequel un anticorps cytostatique serait administré *avant* la radiothérapie, une méthode qui aurait été vaine avec le recours au traitement par radiation. Au contraire, étant donné les connaissances générales courantes à ce moment, une personne versée

dans l'art aurait cherché à accroître la division cellulaire avant le traitement par radiation pour accroître la sensibilité à la radiation. [Soulignement présent dans l'original]

[82] Nous avons expliqué précédemment pourquoi la PVA aurait été précisément motivée par *Balaban* à utiliser des anticorps anti-membres de la famille du récepteur EGF, connus dans l'art comme ayant un effet cytostatique type sur la prolifération des cellules cancéreuses, *avant* le traitement par irradiation. En outre, nous sommes toujours d'avis que la PVA considérerait que la pertinence du paradigme connu concernant les cellules à prolifération rapide et la sensibilité à la thérapie par irradiation est diminuée dans le contexte de la prolifération de cellules tumorales radiorésistantes. En ce qui a trait à l'observation portant que [TRADUCTION] « au contraire, étant donné les connaissances générales courantes à ce moment, une personne versée dans l'art aurait cherché à accroître la division cellulaire avant le traitement par radiation pour accroître la sensibilité à la radiation », en toute déférence, nous ne sommes pas d'accord. Nous croyons que la PVA n'aurait, dans un contexte thérapeutique, pas cherché à favoriser la croissance d'un carcinome contenant des cellules tumorales déjà en prolifération et radiorésistantes.

[83] Comme il est souligné ci-dessus dans la section sur les CGC, nous estimons qu'il relevait des CGC à la date de revendication que différents membres de la famille de récepteurs erbB, y compris l'EGFR et la protéine p185, sont souvent surexprimés dans les carcinomes humains, interagissent et forment des complexes hétérodimériques à activité kinase actifs. Il relevait également des CGC de perturber l'activité kinase associée aux récepteurs multimériques comprenant une protéine d'erbB avec des anticorps bloquants contre différentes protéines erbB, y compris la protéine p185 et l'EGFR, pour inhiber la prolifération de cellules cancéreuses exprimant les hétérodimères erbB correspondants. Ce qui n'était pas communément connu, c'est que la perturbation de l'activité kinase associée au moyen d'anticorps bloquants sensibilise également les cellules cancéreuses radiorésistantes à l'irradiation. Ensuite, *Balaban* a fourni une preuve du principe selon lequel la perturbation de l'activité kinase par des anticorps anti-EFGR avant le traitement par

irradiation avait également pour effet de sensibiliser les cellules cancéreuses à l'apoptose radio-induite.

- [84] Compte tenu de ce qui précède, nous estimons qu'il aurait été évident pour la PVA, suivant l'enseignement de *Balaban*, c.-à-d. qu'il n'aurait pas fallu quelque degré d'inventivité, pour d'abord perturber l'activité kinase associée à n'importe quel hétérodimère erbB exprimé par une tumeur, y compris les hétérodimères erbB bien connus énoncés dans les revendications au dossier, au moyen d'un anticorps bloquant, comme un anticorps anti-EGFR bloquant de la CGC, un anticorps anti-p185 bloquant de la CGC (p. ex. anticorps dérivés de 4D5 comme Herceptin) ou les peptidomimétiques divulgués par *Greene*, avant un traitement par irradiation avec rayonnements ionisants.
- [85] Ayant également examiné les revendications 3 à 17 au dossier, nous ne considérons pas qu'une activité inventive aurait été requise de la part de la PVA à l'égard de leurs autres limitations quant à l'utilisation d'un anticorps ou d'un peptide qui interagit avec une composante monomère du récepteur multimérique (revendications 3 et 4), à l'utilisation d'un anticorps ou d'un peptide qui inhibe la formation d'un hétérodimère p185 et EGFR (revendications 5 et 6), à un anticorps anti-p185 (revendication 7), au statut p53 des cellules tumorales (revendications 8 et 9) et à l'utilisation d'un peptide spécifique qui est évidemment analogue à ceux divulgués dans *Greene* (revendications 10 à 17).
- [86] Dans la lettre du comité, nous exprimons également notre opinion, à savoir que *DeNardo* renforce les enseignements de *Balaban* en ce qui concerne la sensibilisation des cellules cancéreuses radiorésistantes au moyen d'un anticorps anti-EGFR, et nous considérons que les enseignements d'*Exekiel* et de *Saleh* tendent à indiquer une motivation à combiner la perturbation de l'activité kinase associée aux hétérodimères erbB exprimés par une tumeur au moyen d'un anticorps bloquant et d'une thérapie par irradiation. Dans la lettre de réponse, le demandeur a fait valoir que *DeNardo* ne renforce pas les enseignements de *Balaban* parce que : i) il existe

une différence dans les mécanismes de destruction entre la radioimmunothérapie et la radiothérapie externe contre le cancer; ii) on savait que les résultats de *DeNardo* n'étaient pas significatifs sur le plan statistique; et iii) la lignée cellulaire dans *DeNardo* n'exprime pas la protéine p185. En ce qui concerne *Saleh* et *Ezekiel*, le demandeur a allégué que *Saleh* et *Ezekiel* ne donnent aucune motivation incitant une personne à réaliser l'invention revendiquée, laquelle contient la limite suivante [TRADUCTION] : « où la perturbation de ladite activité kinase a un effet cytostatique sur les cellules tumorales ». En outre, comme l'a allégué le demandeur, la PVA aurait reconnu que l'anticorps C225 utilisé dans *Saleh* a un effet cytotoxique plutôt que cytostatique sur les cellules A431. Enfin, le demandeur prétend qu'*Ezekiel* ne fournit pas d'information permettant de déterminer si l'anticorps contribue à la réaction ou si l'effet est attribuable à la radiation seulement.

- [87] Comme il a été exprimé précédemment, nous estimons que l'objet des revendications au dossier aurait été évident à la date de revendication pour la PVA, au vu des enseignements de *Balaban* à la lumière des CGC ou au vu des enseignements combinés de *Balaban* et de *Greene* à la lumière des CGC. Par conséquent, nous n'estimons pas qu'il soit nécessaire dans la présente révision d'aborder en détail les observations du demandeur relativement à *DeNardo*, *Saleh* et *Ezekiel*, sauf pour réitérer nos opinions, à savoir que ces documents tendent à indiquer une motivation générale dans l'art à combiner la perturbation de l'activité kinase associée aux hétérodimères erbB exprimés par une tumeur au moyen d'un anticorps bloquant et d'une thérapie par irradiation.

Conclusion quant à l'évidence des revendications au dossier

- [88] Compte tenu de ce qui précède, nous estimons que l'objet des revendications 1 à 17 au dossier aurait été évident à la date de revendication pour la PVA à la lumière de *Balaban* et des CGC pertinentes (revendication 1 et toutes les revendications qui en dépendent) ou à la lumière des enseignements combinés de *Balaban*, *Greene* et des CGC pertinentes (revendication 2 et toutes les revendications qui en dépendent), en contravention de l'article 28.3 de la *Loi sur les brevets*.

Caractère indéfini des revendications 8 et 9 au dossier

[89] Dans le RM, il est expliqué que les expressions [TRADUCTION] « cellule tumorale p53 (+) » et « cellule tumorale p53 (—) » ne servent pas à définir distinctement et en des termes explicites l'objet visé parce que, à titre d'exemple, on ne sait pas si l'expression [TRADUCTION] « cellule tumorale p53 (+) » concerne une cellule tumorale qui contient à la fois des allèles p53 sauvages et mutants ou seulement des allèles p53 sauvages.

[90] Dans la R-RM, le demandeur affirme que [TRADUCTION] « bien qu'il semble qu'une PVA, lorsqu'elle interprète les revendications avec un esprit désireux de comprendre et eu égard aux enseignements de l'art antérieur, comprendrait une telle expression, les modifications de la revendication 8 afin qu'elle énonce "cellule tumorale a un allèle p53 sauvage" et de la revendication 9 afin qu'elle énonce "cellule tumorale n'a pas un allèle p53 sauvage" sont proposées. ».

[91] Dans la lettre du comité, nous avons souligné que les expressions [TRADUCTION] « cellule tumorale p53 (+) » et « cellule tumorale p53 (—) » ne se retrouvent pas dans la demande initialement déposée. En outre, nous avons également souligné que les observations du demandeur n'expliquent même pas de façon générale sur quel fondement « des enseignements connus dans la technique » la PVA comprendrait ces expressions et ne tentent pas non plus d'expliquer ce que la PVA devrait comprendre exactement de ces expressions. Par conséquent, nous sommes d'avis que les expressions susmentionnées ne définissent pas distinctement et en des termes explicites la cellule tumorale étudiée comme ayant un allèle p53 sauvage ou n'ayant pas d'allèle p53 sauvage, et que les expressions identifiées causent un manque de clarté évitable en ce qui a trait à l'objet revendiqué.

Conclusion sur l'aspect indéfini des revendications 8 et 9 au dossier

[92] Compte tenu de ce qui précède, nous estimons que l'objet des revendications 8 et 9 au dossier n'est pas défini distinctement ni en des termes explicites, en contravention du paragraphe 27(4) de la *Loi sur les brevets*.

ANALYSE DES REVENDICATIONS PROPOSÉES

[93] Le 27 avril, le demandeur a présenté l'ensemble de revendications proposées — 3 qui contient les revendications 1 à 18, où les revendications indépendantes proposées 1 et 2 modifiées se lisent comme suit : [TRADUCTION] « pour le traitement d'une personne ayant une tumeur médiée par une protéine erbB qui résiste à la radiothérapie » et « rend les cellules sensibles aux radiations anti-cancer et où ledit médicament est administré avant la radiothérapie anti-cancer, où la radiothérapie anti-cancer est choisi parmi un groupe de rayons gamma et de rayons X ». Les revendications proposées 8 et 9 sont respectivement modifiées pour désormais indiquer que [TRADUCTION] « la cellule tumorale a un allèle p53 sauvage » et « la cellule tumorale n'a pas d'allèle p53 sauvage ». Enfin, la nouvelle revendication 18 proposée dépend de la revendication 1 et indique ceci [TRADUCTION] : « où l'utilisation entraîne une apoptose synergique des cellules tumorales ».

[94] Nous soulignons qu'il existe une correspondance manifeste entre l'ensemble de revendications proposées-3 et les revendications au dossier, que l'ensemble de revendications proposées-3 n'élargit pas la portée des revendications correspondantes au dossier et qu'aucune autre recherche d'art antérieur n'est donc nécessaire. Par conséquent, l'ensemble de revendications proposées-3 pourrait être pris en compte aux fins de modification dans la mesure où il est déterminé qu'il permet de corriger les irrégularités mentionnées ci-dessus en ce qui concerne les revendications au dossier, et qu'il n'introduit pas d'autres irrégularités. Pour ces raisons, nous avons soumis notre opinion concernant ces revendications également.

Nouveauté de l'ensemble de revendications proposées — 3

[95] Nous avons présenté notre opinion, à savoir que l'objet des revendications 1, 3 et 5 au dossier est nouveau à la lumière de *Balaban* et conforme à l'alinéa 28.2(1)*b*) de la *Loi sur les brevets*, et ce, pour les raisons exposées ci-dessus.

[96] Comme les seules différences importantes entre les revendications 1, 3 et 5 au dossier et les revendications correspondantes de l'ensemble de revendications proposées – 3 reposent sur une définition plus précise de la tumeur à traiter (c.-à-d. une tumeur médiée par une protéine erbB qui résiste à la radiothérapie) et la radiothérapie anti-cancer (c.-à-d. choisie parmi un groupe de rayons gamma et de rayons X), nous sommes d'avis que l'ensemble de revendications proposées – 3 est conforme à l'alinéa 28.2(1)*b*) de la *Loi sur les brevets* pour les raisons exposées précédemment à l'égard des revendications au dossier.

Évidence de l'ensemble de revendications proposées — 3

[97] Nous avons présenté notre opinion, à savoir que l'objet des revendications 1 à 17 au dossier aurait été évident à la date de revendication pour la PVA, au vu des enseignements de *Balaban* à la lumière des CGC ou au vu des enseignements combinés de *Balaban* et de *Greene* à la lumière des CGC.

[98] La seule différence importante entre les revendications 1 à 17 au dossier et les revendications correspondantes de l'ensemble de revendications proposées – 3 est que la tumeur à traiter est définie en des termes explicites comme étant une tumeur médiée par une protéine erbB qui résiste à la radiothérapie et que la radiothérapie anti-cancer se limite aux rayons gamma et aux rayons X.

[99] Étant donné que les revendications proposées 1 à 17 englobent un objet déjà jugé évident, nous sommes d'avis que l'objet des revendications proposées 1 à 17 aurait été évident pour la PVA à la date de revendication pour les raisons exposées à l'égard des revendications au dossier.

[100] En ce qui concerne la revendication dépendante 18, laquelle contient une précision, à savoir [TRADUCTION] « où l'utilisation entraîne une apoptose synergique des cellules tumorales », le demandeur a fait valoir ce qui suit dans la lettre de réponse [TRADUCTION] :

La revendication 18, qui dépend de la revendication 1, précise également que [TRADUCTION] « l'utilisation entraîne une apoptose synergique des cellules tumorales ». Les documents d'antériorité cités, seuls ou en combinaison, ne pourraient pas avoir prédit que, administré *avant* la radiothérapie, un réactif ayant causé un effet cytostatique sur une cellule tumorale, précisément un anticorps anti-membre de la famille du récepteur ErbB, entraînerait une [TRADUCTION] « apoptose synergique des cellules tumorales ». Par conséquent, le comité conclut que la revendication 18 n'est pas évidente.

[101] Comme il a été expliqué précédemment, nous sommes d'avis que *Balaban* enseigne que seul un traitement avec un anticorps anti-EGFR bloquant combiné à une radiothérapie peut accroître de manière considérable l'apoptose. Par conséquent, nous estimons que *Balaban* enseigne une interaction entre deux traitements qui fait en sorte que l'effet total des traitements est supérieur à la somme des effets individuels de chaque traitement, c.-à-d. que l'utilisation préalable de l'anticorps anti-EGFR bloquant pour sensibiliser les cellules tumorales à l'irradiation entraîne une apoptose synergique des cellules tumorales.

[102] Par conséquent, nous estimons que l'ensemble de revendications proposées — 3 n'est pas conforme à l'article 28.3 de la *Loi sur les brevets* pour les raisons exposées précédemment à l'égard des revendications au dossier.

Caractère indéfini des revendications 8 et 9 de l'ensemble de revendications proposées — 3

[103] Étant donné que les revendications proposées 8 et 9 énoncent respectivement que [TRADUCTION] « la cellule tumorale a un allèle p53 sauvage » et « la cellule tumorale n'a pas un allèle p53 sauvage », nous sommes d'avis que les revendications

proposées 8 et 9 ne sont pas imprécises et sont conformes au paragraphe 27(4) de la *Loi sur les brevets*.

Conclusion à l'égard de l'ensemble des revendications proposées — 3

[104] Compte tenu de ce qui précède, nous sommes d'avis que les revendications de l'ensemble de revendications proposées — 3 ne satisfont pas aux exigences relatives à la modification « nécessaire » aux termes du paragraphe 30(6.3) des *Règles sur les brevets*.

RECOMMANDATION DE LA COMMISSION

[105] Nous recommandons que la demande soit rejetée parce que l'objet des revendications 1 à 17 au dossier aurait été évident, en contravention de l'article 28.3 de la *Loi sur les brevets*, et que l'objet des revendications 8 et 9 au dossier n'est pas défini distinctement et en des termes explicites, en contravention du paragraphe 27(4) de la *Loi sur les brevets*.

[106] Étant donné que l'ensemble de revendications proposées — 3 ne corrige pas l'irrégularité liée à l'évidence des revendications au dossier, nous ne recommandons pas d'aviser le demandeur que lesdites revendications proposées sont nécessaires aux termes du paragraphe 30(6.3) des *Règles sur les brevets*, pour assurer la conformité à la *Loi sur les brevets* et aux *Règles sur les brevets*.

Marcel Brisebois
Membre

Ed MacLaurin
Membre

Lewis Robart
Membre

DÉCISION

[107] Je souscris aux conclusions de la Commission ainsi qu'à sa recommandation de rejeter la demande, parce que l'objet des revendications au dossier aurait été évident, en contravention de l'article 28.3 de la *Loi sur les brevets*, et que l'objet des revendications 8 et 9 au dossier n'est pas défini distinctement et en des termes explicites, en contravention du paragraphe 27(4) de la *Loi sur les brevets*.

[108] En conséquence, je refuse d'accorder un brevet relativement à la présente demande. Conformément à l'article 41 de la *Loi sur les brevets*, le demandeur dispose d'un délai de six mois pour interjeter appel de ma décision à la Cour fédérale du Canada.

Johanne Bélisle

Commissaire aux brevets

Fait à Gatineau (Québec),

En ce 30^e jour d'octobre 2018