

Code de distribution interne :

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

**Liste des données pour la décision
du 12 novembre 2021**

N° du recours : T 0260/19 - 3.3.04

N° de la demande : 12705692.7

N° de la publication : 2678355

C.I.B. : C07K14/54, C07K16/24

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Nouveaux fragments d'IL-33 superactifs et leurs utilisations

Titulaire du brevet :

Centre National de la Recherche Scientifique
(C.N.R.S.)

Opposants :

Pfizer Inc.
Eli Lilly and Company

Référence :

Fragments bioactifs de l'IL-33/CNRS

Normes juridiques appliquées :

RPCR 2020 Art. 13(2)
CBE Art. 123(2), 83, 56

Mot-clé :

Preuves déposées tardivement (article 13(2) RPCR) - raisons convaincantes (non)

Possibilité d'exécuter l'invention - requête principale (non)

Activité inventive - requête auxiliaire 3 (oui)

Décisions citées :

T 1483/16

Exergue :



Beschwerdekammern

Boards of Appeal

Chambres de recours

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

N° du recours : T 0260/19 - 3.3.04

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.04
du 12 novembre 2021

Requérant : Centre National de la Recherche Scientifique
(Titulaire du brevet) (C.N.R.S.)
3, rue Michel-Ange
75016 Paris (FR)

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

Requérant : Pfizer Inc.
(Opposant 1) 235 East 42nd Street
New York, NY 10017 (US)

Mandataire : Pfizer
European Patent Department
23-25 avenue du Docteur Lannelongue
75668 Paris Cedex 14 (FR)

Requérant : Eli Lilly and Company
(Opposant 2) Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285 (US)

Mandataire : Kent, Lindsey Ruth
Eli Lilly and Company Limited
8 Arlington Square West Downshire Way
Bracknell, Berkshire RG12 1PU (GB)

Décision attaquée : **Décision intermédiaire de la division
d'opposition de l'office européen des brevets
postée le 22 novembre 2018 concernant le
maintien du brevet européen No. 2678355 dans une
forme modifiée.**

Composition de la Chambre :

Président L. Bühler
Membres : O. Lechner
 B. Claes

Exposé des faits et conclusions

- I. Le brevet européen 2 678 355, intitulé "*Nouveaux fragments d'IL-33 superactifs et leurs utilisations*", a été délivré pour la demande de brevet européen n° 12 705 692.7 déposée le 24 février 2012.
- II. Deux oppositions fondées sur les motifs de l'article 100 a) ensemble les articles 54 et 56 CBE, et les motifs des articles 100 b) et 100 c) CBE, ont été formées contre le brevet.
- III. Sur le fond, la division d'opposition a estimé que l'invention telle que revendiquée dans la requête principale et la requête auxiliaire 1 n'était pas exposée dans le brevet de manière suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter, contrairement aux exigences de l'article 83 CBE.
Le brevet a été maintenu sous forme modifiée conformément à l'article 101(3)a) CBE, sur la base du jeu de revendications de la requête auxiliaire 2.
- IV. Le titulaire du brevet (requérante I, ci-après "titulaire") ainsi que les deux opposants (requérants II et III, ci-après "opposant 1" et "opposant 2", respectivement) ont formé un recours contre la décision intermédiaire de la division d'opposition.
- V. Avec son mémoire exposant les motifs du recours, le titulaire a soumis, entre autres, une requête principale et les requêtes auxiliaires 1 et 2 (toutes trois identiques aux revendications sur lesquelles la décision faisant l'objet du recours se fondait).

Les revendications 1 et 13 de la requête principale s'énoncent comme suit :

"1. Fragment polypeptidique isolé de l'interleukine 33 humaine (hIL-33), biologiquement actif, choisi parmi les fragments ayant pour séquence les acides aminés 95 à 270 (SEQ ID NO :2), 99 à 270 (SEQ ID NO :3) ou 109 à 270 (SEQ ID NO :4) de l'interleukine 33 humaine (hIL-33), lesdits fragments étant des produits naturels de clivage de hIL-33 par au moins une protéase des neutrophiles humains."

"13. Anticorps monoclonal reconnaissant spécifiquement le fragment isolé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, mais ne reconnaissant pas la forme entière IL-33_{aa1-270} ni la forme tronquée IL-33_{aa112-270}."

- VI. Dans son mémoire exposant les motifs du recours, l'opposant 1 a fait valoir que l'objet des revendications de la demande auxiliaire 2 était dépourvu d'activité inventive (article 56 CBE). De plus, l'invention objet de la requête principale et de la requête auxiliaire 1 était insuffisamment divulguée dans le brevet (article 83 CBE).
- VII. Dans son exposé des motifs du recours, l'opposant 2 a présenté les raisons pour lesquelles la requête auxiliaire 2 était dépourvue d'activité inventive (article 56 CBE). L'opposant 2 a également déclaré qu'il partageait les conclusions de la division d'opposition selon lesquelles l'invention de la requête principale et de la requête auxiliaire 1 n'a pas été suffisamment divulguée dans le brevet (article 83 CBE).

VIII. Le titulaire du brevet et les opposants ont répondu aux exposés des motifs de recours de la/des partie/s adverse/s.

IX. La chambre a cité les parties à une procédure orale et dans une notification conformément à l'article 15(1) RPCR, la chambre a communiqué aux parties son opinion provisoire.

X. Dans sa lettre du 7 mai 2021, le titulaire a présenté des arguments et de nouvelles données expérimentales. Le titulaire du brevet a également déposé une nouvelle requête auxiliaire 2 et a renuméroté la précédente requête auxiliaire 2 en requête auxiliaire 3.

Les revendications de la requête auxiliaire 3 sont identiques à celles de la requête principale, sauf que la revendication 13 de la requête principale a été supprimée et que l'ancienne revendication 14 a été renumérotée en revendication 13.

XI. Les opposants 1 et 2 ont apporté leur réponse à l'opinion provisoire de la chambre et aux dernières conclusions du titulaire. L'opposant 1 a également déposé deux documents supplémentaires (D29 & D29a, voir ci-dessous).

XII. Le titulaire a déposé quatre documents supplémentaires (D30 à D33, voir ci-dessous) ainsi que des arguments en faveur de leur admission dans la procédure et a pris position sur les objections soulevées au titre de l'article 83 CBE.

XIII. Au cours de la procédure orale, le titulaire a déclaré qu'il ne souhaitait plus donner suite aux requêtes auxiliaires 1 et 2.

A la fin de la procédure orale, le président a annoncé la décision de la chambre.

XIV. Les documents suivants sont cités dans cette décision :

D5 : Talabot-Ayer D. et al., J. Biol. Chem. (2009), vol. 284(29): 19420-19426

D8 : WO 2005/079844 A2

D9 : Liew F.Y. et al., Nature Reviews Immunology (2010), vol. 10: 103-110

D11 : Cayrol C. et al., PNAS (2009), vol. 106(22): 9021-9026

D13 : Schmitz J. et al, Immunity (2005), vol. 23(5): 479-490

D15 : Kormarz B. et al., Pharmacological Reviews (2010), vol. 62(4): 726-759

D17 : AdipoGen LIFE SCIENCES, Product Data Sheet anti-IL33 (human), mAb (IL33305B), 15 octobre 2010

D18 : Miller A.M., J. Inflammation (2011), vol. 8(22): 1-12

D19 : Kurowska-Stolarska M. et al., J Intern Med (2010), vol. 269(1): 29-35

D23 : Smith D.E., J Leukoc Biol (2011), vol. 89(3): 383-392

D27 : Zhao W. et al., Cellular & Molecular Immunology (2010), vol. 7: 260-262

D29 : Déclaration du Dr. Laird Bloom, 1^{er} septembre 2021

D30 : Résultats Expérimentaux

D31 : Déclaration du Dr. Jean-Philippe Girard, 11 octobre 2021

D32 : Agence nationale de la recherche DS0408: L'axe IL-33/ILC2 dans l'inflammation de type allergique - IL33-ILC2-ALLERGY, Résumé de soumission

D33 : site Internet de Jean-Philippe Girard - Vascular Biology | IPBS, www.ipbs.fr/vascular-biology-endothelial-cells-immunity-inflammation-and-cancer, 14 octobre 2021

XV. *Les arguments du titulaire peuvent, pour autant qu'ils s'avèrent pertinents pour la décision, se résumer comme suit :*

a) *Admission des documents D30 à D33
(article 13(2) RPCR)*

Les résultats expérimentaux fournis avec le document D30 étaient identiques à ceux déjà présentés dans le courrier du 7 mai 2021 voir sections X et XII).

Les résultats montraient qu'il suffisait d'utiliser un des fragments spécifiques IL-33₉₅₋₂₇₀, IL-33₉₉₋₂₇₀ et IL-33₁₀₉₋₂₇₃ en tant qu'immunogène pour générer des anticorps monoclonaux spécifiques dudit fragment. En outre, les résultats démontraient que le brevet

enseignait de manière plausible comment obtenir de tels anticorps.

Dans le document D31, un des inventeurs expliquait les circonstances dans lesquelles avaient été obtenues les données présentées dans le document D30.

En raison de circonstances exceptionnelles, les données expérimentales n'avaient pas pu être fournies plus tôt. Le coût en ressources financières et humaines de ces expériences et les restrictions sanitaires causées par la pandémie de COVID-19 avaient empêché de commencer ces expériences avant la fin de 2020.

D'une part, le coût même des expériences avait longtemps été un obstacle à leur réalisation par les inventeurs. Même sur demande du laboratoire des inventeurs, le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) n'avait pas fourni de financement.

D'autre part, alors que le premier obstacle avait été surmonté, la pandémie de COVID-19 a empêché la mise en œuvre de ces expériences avant fin 2020. Toutes les expériences qui avaient été commencées s'étaient brutalement arrêtées à cause de la pandémie. Elles ont été reprises dès que les circonstances l'ont permis après la levée du confinement.

En plus les moyennes présentées n'ont pas été modifiées par la soumission des résultats expérimentaux, qui ne confirmaient que ce que le titulaire avait affirmé depuis le tout début de la procédure d'opposition et qui correspondaient à ce qui était décrit aux paragraphes [0096] à [0097] du brevet. Le titulaire était persuadé de la pertinence des arguments avancés quant à la suffisance de la description, ces

expériences ne s'étaient pas avérées nécessaires avant la réception de l'opinion provisoire de la chambre.

Le cas d'espèce n'était pas non plus comparable à la situation à l'origine de la décision T 1483/16. Dans ce cas, les données expérimentales n'avaient été fournies qu'un mois avant la procédure orale, alors que dans le présent cas de recours, les preuves avaient été produites six mois avant la procédure orale.

*b) Requête principale - revendication 13
Exposé de l'invention (article 83 CBE)*

Il fallait des doutes sérieux pour conclure que l'affirmation était fausse et dans ce cas, il s'agirait d'avancer des preuves expérimentales (articles scientifiques) indiquant qu'il n'était pas possible d'obtenir les anticorps selon l'invention. Aucune preuve n'était venue remettre en cause la plausibilité de l'obtention d'anticorps selon l'invention revendiquée en suivant l'enseignement du brevet.

Le brevet n'était pas muet sur l'antigène à utiliser ni sur une possible modification de la conformation du fragment suite au clivage.

L'enseignement des paragraphes [0096] à [0097], associé à la technique bien connue décrite dans le document: «Antibodies: A Laboratory Manual. E. Howell and O Lane, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988» auquel le brevet se réfère, fournissait toutes les instructions pour qu'une personne du métier puisse obtenir des anticorps tels que revendiqués et ce en suivant des techniques standard. Cela était conforme à la jurisprudence établie des chambres de recours (voir la Jurisprudence des Chambres de recours de l'Office européen des

brevets, neuvième édition, Juillet 2019, II.C.7.3., notamment la décision T 431/96).

Le clivage par les protéases créait des fragments superactifs comme il est expliqué en détail par exemple dans les documents D5, D6 ou D27 et comme le montrent les figures 3B et 5C du brevet. Le brevet divulguait la manière de produire la protéine IL-33 et ses fragments qui pouvaient être utilisés pour produire les anticorps avec la méthode générale et bien connue décrite dans le brevet. L'activité plus élevée des fragments IL-33₉₅₋₂₇₀, IL-33₉₉₋₂₇₀ et IL-33₁₀₉₋₂₇₀ indiquait un certain changement de conformation de la protéine entière. Ces fragments ne pouvaient en aucun cas être identiques à la protéine IL-33₁₋₂₇₀ entière ou au fragment IL-33₁₁₂₋₂₇₀. Comme le confirmaient également les déclarations du Dr Patel (D28), cela était conforme à l'enseignement du brevet sur la manière de générer les anticorps spécifiques.

Même en l'absence de toute preuve d'un changement de conformation résultant du clivage, le fait que toute modification structurelle de la séquence primaire d'une protéine a nécessairement un impact sur sa structure secondaire et tertiaire, c'est-à-dire sur sa conformation, fait partie des connaissances de base de la personne du métier. Cela était particulièrement vrai et connu lorsque la modification structurelle était un clivage qui ampute un domaine représentant près de la moitié de la chaîne polypeptidique. Il n'était pas nécessaire de fournir une quelconque preuve expérimentale d'un changement de conformation pour conclure à l'existence d'un tel changement à la suite d'un clivage.

Les extrémités N-terminales des fragments de l'IL-33 de l'invention étaient situées dans une zone de forte antigénicité. La personne du métier connaissait des outils appropriés pour déterminer les déterminants antigéniques d'un peptide, tels que le logiciel de prédiction des sites antigéniques disponible sur <http://imed.med.ucm.es/Tools/antigenic.pl>. Il était tout aussi probable et raisonnable de conclure qu'un anticorps spécifique à l'un des fragments d'IL-33 revendiqués ne reconnaît pas la protéine entière dénudée d'une extrémité N-terminale appartenant à cette zone de forte antigénicité. De plus, les documents D25 et D26 montraient qu'il était possible de générer des anticorps spécifiques du site de clivage.

L'argument selon lequel l'anticorps anti-IL-33 "IL33305B", décrit dans le document D1 et utilisé dans les exemples du brevet, ainsi que les anticorps divulgués dans les documents D2 et D3, se liaient à tous les fragments, c'est-à-dire qu'il s'agirait d'une indication qu'aucun changement de conformation n'avait eu lieu, n'était pas pertinent. Les expériences avaient été réalisées dans un Western Blot qui analyse des protéines dénaturées. Ainsi, il était évident que cet anticorps reconnaissait un épitope linéaire.

*c) Requête auxiliaire 3 - revendication 1
Activité inventive (article 56 CBE)*

État de la technique le plus proche

Le document D8 indiquait au paragraphe [0092] que l'IL-33 ne possédait pas un peptide signal. IL-33 était produite et sécrétée sous la forme d'une grande pré-protéine dont la forme mature et biologiquement active

n'est libérée/obtenue qu'après clivage. Il était probable que la pré-protéine IL-33 était clivée par une caspase. Le document D8 (voir paragraphe [00101]) rapportait également que l'IL-33 humaine traduite *in vitro* était clivée par la caspase-1, l'élastase ou par la cathepsine G, alors que le traitement par MMP-3 n'avait pas entraîné de clivage dans les conditions utilisées. On pensait dans l'état de la technique que l'acide aminé 112 de l'IL-33 était la position de clivage, produisant l'IL-33₁₋₂₇₀ mature, en raison de l'homologie avec d'autres membres de la famille IL-1.

Cette affirmation était étayée par les documents D11 (voir figure 3 c, d) et D20 (voir figure 21 et 23).

Problème technique à résoudre

En partant du document D8 comme état de la technique le plus proche, la différence technique était la mise à disposition des fragments IL-33₉₅₋₂₇₀, IL-33₉₉₋₂₇₀ et IL-33₁₀₉₋₂₇₀, ayant une activité supérieure à celle de la protéine IL-33₁₋₂₇₀ entière.

Le problème technique à résoudre pouvait être formulé comme la mise à disposition d'un fragment IL-33 ayant une activité améliorée par rapport à l'IL-33₁₋₂₇₀ (protéine entière) ou au fragment IL-33₁₁₂₋₂₇₀.

Caractère évident

Compte tenu de l'enseignement du document D8, la personne du métier n'avait aucune raison de choisir les fragments d'IL-33 revendiqués. Le document D8 ne divulguait ni la structure ni la fonction supérieure de ces fragments. Le document D8 ne divulguait que le fragment IL-33₁₁₂₋₂₇₀. Ce document ne suggérait même pas

d'autres fragments ayant une activité biologique supérieure.

Il avait été montré en 2009 (voir document D11, résumé) que l'IL-33 ne fonctionnait pas comme IL-18. Le document D11 indiquait que l'IL-33₁₋₂₇₀ (entière) était active et que la transformation par la caspase-1 entraînait, contrairement à ce qui se passe avec l'IL-18, l'inactivation de l'IL-33 plutôt que son activation.

Le document D8 ne décrivait pas une méthode d'obtention de fragments tels que ceux du brevet. Le document D8 ne faisait que répéter ce qui était connu à l'époque, à savoir l'activation par la caspase au niveau du résidu 112 de l'IL-33. L'hydrolyse par l'élastase était certes citée dans le document D8 mais en aucun cas il n'était précisé qu'il s'agissait de l'élastase neutrophile. Comme il y avait huit élastases différentes codées par des gènes différents chez l'homme, l'élastase du document D8 pouvait tout aussi bien être l'élastase pancréatique ou l'élastase des macrophages.

Enfin, et surtout, le document D8 ne décrivait pas les fragments du brevet. Aucun fragment issu de la protéolyse par élastase ou cathepsine G n'avait été isolé par les auteurs du document D8, et encore moins caractérisé.

L'activation de l'IL-33 n'était pas encore entièrement élucidée dans l'état de la technique comme en témoignait le document D27. En effet, l'hypothèse avancée en 2005 (date du document D8) avait été adaptée par le document D11 en 2009 et ajustée à nouveau en 2010 par le document D27.

Comme en témoignent plusieurs publications parmi lesquelles des articles de synthèse tels que les documents D5, D9, D11, D17, D18, D19 ou D27, l'enseignement général était que l'IL-33 était une alarmine comme l'IL-1 α et que l'IL-33₁₋₂₇₀ était actif et n'avait pas besoin d'être clivé comme l'IL-1 β et l'IL-18 pour être activé.

Le document D23 enseignait (voir page 384, colonne de droite) que l'IL-33 était initialement présumée être, comme l'IL-18, un substrat de la caspase-1. Cependant, de nombreux groupes auraient démontré que la caspase-1 n'activait pas l'IL-33.

Le document D23 rapportait également (voir page 385, colonne de droite, paragraphe 1) que l'IL-33 entière pouvait se lier à la ST2 et présentait une activité biologique, ce qui suggérait que le clivage n'était peut-être pas nécessaire pour générer une cytokine active. D'autre part, l'activité spécifique apparente était significativement inférieure à celle d'une forme tronquée dépourvue de la séquence semblable au prodomaine, ce qui suggérait qu'un traitement supplémentaire pouvait être nécessaire pour générer des formes plus puissantes. La protéolyse par les calpaïnes était impliquée dans la libération de l'IL-33 par les cellules épithéliales humaines, cependant, l'effet sur l'activité biologique de l'IL-33 n'avait pas été testé.

Les auteurs du document D23 avaient également souligné qu'il était instructif que l'IL-18 active puisse être générée par les protéases non calpaïnes, à savoir la PR-3, la méprine et le granzyme B.

Comme le prouvait le document D23 (voir page 388, colonne de gauche, paragraphe 1), on savait que l'IL-33

activait les neutrophiles et non l'inverse comme le suggéraient les opposants.

Rien dans l'état de la technique, sauf une analyse a *posteriori* de l'invention, n'aurait permis à la personne du métier de conclure que les fragments superactifs de l'IL-33 étaient ceux du brevet objet de l'opposition, c'est-à-dire issus de la protéolyse des neutrophiles et ayant les tailles et séquences énoncées dans la revendication 1.

XVI. Les arguments des opposants peuvent, pour autant qu'ils soient pertinents pour la présente décision, se résumer comme suit :

a) *Admission des documents D30 à D33 -
article 13(2) RPCR*

Les données expérimentales dans le document D30 ont été déposées tardivement. L'objection d'insuffisance de l'exposé de l'invention avait été soulevée par les deux opposants dès le début de la procédure d'opposition qui avait commencé en mai 2017. Dans son avis préliminaire, la division d'opposition a également demandé des données supplémentaires. Ainsi, le titulaire était pleinement conscient de la possibilité de déposer des données expérimentales à l'appui de sa position théorique. Le titulaire n'avait pas non plus fourni de telles données lors du dépôt du mémoire exposant les motifs de recours ni lors de sa réponse aux motifs de recours des opposants.

Le titulaire était clairement en mesure de procéder à de telles expériences à un stade beaucoup plus précoce de la procédure. La référence au coût des expériences et au fait que le titulaire était convaincu de ses

arguments ne devrait pas non plus justifier la soumission tardive. Les expériences auraient pu être sous-traitées puisque, comme le prétend l'inventeur, elles étaient simplement basées sur des procédures de routine. Les limitations, engagements et difficultés du laboratoire des inventeurs n'étaient pas pertinents. Le titulaire n'était ni le Dr. Girard, un des inventeurs, ni son laboratoire, mais le CNRS. De plus, aucune preuve n'avait été fournie par le titulaire pour démontrer que les inventeurs avaient demandé au CNRS le financement de preuves expérimentales supplémentaires.

La pandémie de COVID-19 ne pouvait pas non plus être considérée comme une excuse valable pour la soumission tardive, comme l'avait décidé une chambre de recours dans la décision T 1483/16 (voir points 5.3 et 5.5 des motifs).

Aucune des raisons invoquées par le titulaire ne constituait des circonstances exceptionnelles justifiées par des raisons convaincantes permettant d'admettre les résultats et documents déposés tardivement.

Retarder la réalisation des expériences et la fourniture des données constituait clairement une modification de l'argumentation du titulaire. En effet, durant la procédure d'opposition et dans ses motifs de recours, le titulaire s'était plutôt appuyé sur un argument selon lequel des anticorps pouvaient être générés contre un site de clivage enzymatique (en référence aux documents D25 et D26). L'orientation avait changé.

Le document D30 et les arguments connexes constituaient une modification des moyens invoqués par le titulaire.

b) Requête principale- revendication 13

Exposé de l'invention (article 83 CBE) Compte tenu des connaissances générales dans le domaine technique, le brevet ne fournissait pas à la personne du métier des informations suffisantes sur la nature de l'antigène à utiliser ni sur la manière de fournir un tel immunogène afin d'obtenir un anticorps spécifique uniquement aux fragments IL-33₉₅₋₂₇₉, IL-33₉₉₋₂₇₀, IL-33₁₀₉₋₂₇₀ revendiqués, mais qui ne reconnaisse pas la protéine IL-33₁₋₂₇₀ complète ou le fragment IL-33₁₁₂₋₂₇₀. Il n'y avait aucun exemple d'anticorps répondant aux exigences de la revendication 13 dans le brevet.

La charge de la preuve dans le cadre de l'insuffisance de l'exposé incombait en règle générale à la partie qui soulève l'objection. Ce principe ne s'appliquait pas aux cas où la demande telle que déposée ne fournissait pas un seul exemple ou d'autres informations techniques à partir desquels il était plausible que l'invention revendiquée puisse être réalisée (voir décision T 1329/11, point 3.9 des motifs). Lors de l'examen du caractère suffisant de l'exposé, il fallait s'assurer, premièrement, que le brevet mettait à la disposition de la personne du métier au moins une réalisation de l'invention revendiquée et, deuxièmement, que la personne du métier était en mesure de mettre en œuvre l'invention dans toute la mesure de la revendication (voir décision T 792/00, notes d'en-tête).

Le document D4 montraient que plusieurs anticorps se liaient à chacun des quatre fragments IL-33₉₅₋₂₇₀, IL-33₉₉₋₂₇₀, IL-33₁₀₉₋₂₇₀ et IL-33₁₁₂₋₂₇₀ avec un profil de liaison similaire.

L'enseignement du brevet traitant des immunogènes et de la préparation des anticorps se rapportait à la génération d'anticorps utilisant les fragments de SEQ ID 2 à 4 comme immunogènes et appliquait la technologie standard des hybridomes (voir paragraphes [0096] et [0097]). Le paragraphe [0095] proposait la fourniture d'anticorps reconnaissant un épitope conformationnel des fragments, mais il n'y avait pas d'indications sur le mode de réalisation par rapport aux antigènes concernés. Aucun anticorps répondant à l'exigence de sélectivité de la revendication 13 n'avait été fourni. Plusieurs anticorps de l'état de la technique reconnaissant les fragments SEQ ID 2 à 4 étaient disponibles et il avait été démontré que tous réagissaient avec l'IL-33 entière et le fragment IL-33₁₁₂₋₂₇₀ (voir document D4, tableau 4).

Alors que le brevet suggérait l'existence possible d'épitopes conformationnels potentiels sur l'IL-33, il ne mentionnait pas, même de manière allusive, qu'un épitope conformationnel entièrement unique pourrait être associé à l'un ou à chacun des fragments SEQ ID 2 à 4 ou que le clivage en position 95, 99 ou 109 conduirait à l'adoption d'une structure secondaire ou tertiaire entièrement nouvelle donnant lieu à un épitope conformationnel unique par rapport à la protéine IL-33 complète mais aussi par rapport au fragment IL-33₁₁₂₋₂₇₀. L'argument du titulaire selon lequel l'amélioration de la bioactivité des fragments était une indication d'un changement de conformation était une théorie non prouvée.

Le brevet suggérait au paragraphe [0095] la présence d'épitopes conformationnels. Cependant, l'idée de la génération de néo-épitopes comme base pour une reconnaissance différentielle des fragments n'était pas

mentionnée dans le brevet. Le brevet ne montrait pas non plus comment générer des anticorps spécifiques pour un néo-épitope potentiel du site de clivage.

Étant donné que l'IL-33 complète ainsi que les fragments IL-33₉₅₋₂₇₀, IL-33₉₉₋₂₇₀ et IL-33₁₀₉₋₂₇₀ étaient actifs, ils devaient avoir des conformations similaires. L'effet pouvait également être expliqué par la présence d'un domaine inhibiteur dans la protéine complète, comme décrit par exemple dans le document D23.

Le brevet n'exposait pas de manière suffisamment claire et complète une quelconque reconfiguration conformationnelle de la séquence protéique à la suite d'un clivage. La modélisation fournie dans l'exposé des motifs du recours du titulaire ne remédierait pas à ce manque d'informations, et tout moyen de preuve avancé à l'appui d'une telle hypothèse, mais publié ultérieurement, était de toute façon inadmissible.

L'enseignement technique du brevet aux paragraphes [0096] à [0097] était insuffisant pour obtenir les anticorps revendiqués. Il incombait aux titulaires de prouver qu'un anticorps selon la revendication 13 pouvait être obtenu en utilisant les informations du brevet. Le titulaire n'avait pas réussi à s'acquitter de cette charge.

La simple instruction consistant à fournir les fragments de SEQ ID 2 à 4 au moyen d'un clivage protéolytique n'indiquait pas à la personne du métier qu'il existait un épitope conformationnel unique ainsi produit. Ni le brevet ni l'état de la technique cité en cours de procédure ne suggéraient une reconfiguration conformationnelle de la séquence protéique après

clivage pour donner naissance à un épitope conformationnel sélectif, comme le supposait le titulaire.

La personne du métier aurait su que la totalité de la séquence primaire identique des SEQ ID 2 à 4 était contenue dans la protéine IL-33 complète. Par conséquent, la même région épitope se trouvait à la fois dans les protéines complètes et dans les fragments de la revendication. Dans la mesure où les fragments différaient d'IL-33₁₁₂₋₂₇₀, aucune indication ne laissait entendre, à la date du dépôt, que la région distinctive, 95-111, adoptait une conformation différente de celle de la séquence identique dans l'IL-33 complète, voire même créait une conformation différente dans le reste de l'extrémité C-terminale du fragment commun à IL-33₁₁₂₋₂₇₀. En outre, le brevet n'indiquait pas qu'il était possible de produire des anticorps capables de reconnaître spécifiquement SEQ ID 2, mais pas d'autres tels que SEQ ID 3 ou SEQ ID 4.

Par conséquent, l'invention revendiquée ne pouvait pas être exécutée sans effort excessif.

Ainsi, la demande de brevet/le brevet ne divulguait pas l'invention d'une manière suffisamment claire et complète pour qu'elle puisse être réalisée par un homme du métier (article 83 CBE).

c) Requête auxiliaire 3 - revendication 1

Activité inventive (article 56 CBE)

État de la technique le plus proche

Le document D8 représentait le document de l'état de la technique le plus proche et décrivait (voir page 29, paragraphe [0092], lignes 8-12) qu'une comparaison des séquences de l'IL-1 β et de l'IL-18 avec l'IL-33 menait à la conclusion que le résidu 112 était l'extrémité N-terminale probable de la forme mature active de l'IL-33 produite *in vivo* (voir aussi le paragraphe [00101], trois dernières lignes). Une version recombinante de cette molécule, l'IL-33₁₁₂₋₂₇₀, avait été produite et son activité confirmée par d'autres études *in-vivo* (voir document D8, page 29, paragraphe [0092], lignes 10-12).

Le choix du résidu 112 pour l'extrémité N-terminale était théoriquement soutenu par le raisonnement selon lequel le résidu Ser₁₁₁ était le site putatif de clivage par la caspase dans l'IL-33 entraînant la création d'IL-33₁₁₂₋₂₇₀ mature (voir le document D13, page 480, figure 1A et 1C et légende; voir également le document D11, page 9021, colonne de droite, deuxième paragraphe; la référence [4] serait le document D13).

Le document D8 enseignait que ce n'était pas une protéine IL-33 traitée par les caspases qui avait été testée pour son activité par les auteurs, mais l'IL-33₁₁₂₋₂₇₀ modifiée qui était supposée être le résultat du traitement par les caspases.

Le paragraphe [00101] du document D8 indiquait explicitement que l'IL-33 humaine pouvait également

être clivée par l'élastase et la cathepsine-G et mentionnait la résolution électrophorétique des produits de clivage d'environ 20-22 kDa.

Différence, effet technique et problème technique à résoudre

La différence entre la divulgation du document D8 et l'objet revendiqué consistait en ce que les fragments obtenus en clivant l'IL-33 avec les protéases neutrophiles élastase et cathepsine-G étaient identifiés par leurs séquences d'acides aminés, c'est-à-dire SEQ ID NO : 2, 3, 4.

Aucune différence technique n'était associée à la fourniture des séquences précises d'acides aminés de la revendication.

Le problème technique à résoudre à la lumière du document D8 était la fourniture d'une alternative à l'IL-33₁₁₂₋₂₇₀ active.

La solution au problème était de déterminer la séquence des fragments résultant du clivage par la cathepsine-G ou l'élastase comme déjà proposé dans le document D8. Cette solution était courante dans l'état de la technique et donc évidente.

Caractère évident

L'état de la technique montrait clairement qu'il était entendu que l'IL-33 était produite sous la forme d'un précurseur inactif qui devait être traité (par une enzyme protéolytique) pour éliminer l'extrémité N-terminale de la pré-protéine afin de devenir une protéine active "mature". Ce point de vue était

cohérent avec la même exigence notée pour d'autres membres de la famille des interleukines comme l'IL-1 et l'IL-18 (voir document D8 au paragraphe [0092], lignes 1-3).

Le document D8 permettait de s'attendre raisonnablement à ce que le clivage de l'IL-33 par la caspase libère une région biologiquement active de l'IL-33, en séparant la région N-terminale de la préprotéine (voir document D8, page 29, paragraphe [0092]). Le paragraphe [00101] du document D8, qui concernait l'obtention d'une IL-33 mature, suggérait à la personne du métier que les protéases élastase et cathepsine-G étaient des alternatives à la caspase-1 pour obtenir une IL-33 mature.

Identifier les sites de clivage des protéases sur la protéine IL-33 ne posait aucun problème (voir document D13, page 480, figure 1A). La spécificité de clivage de l'élastase et de la cathepsine-G était connue (voir document D15, tableau 1 à la page 729).

Il était possible d'établir avec certitude la séquence des fragments 20-22 kDa isolés dans le document D8 au moyen d'analyses de routine.

L'activité prononcée des fragments devrait être considérée comme un simple effet bonus, c'est-à-dire un effet secondaire inattendu. Un effet bonus inattendu ne conférerait pas d'inventivité à une solution évidente (voir la décision T 231/97).

Ainsi, au vu de l'enseignement du seul document D8, l'objet revendiqué n'impliquerait pas une activité inventive.

Les documents D8 et D23 en combinaison

Le document D8 faisait précisément référence à la cathepsine-G et à l'élastase qui étaient des protéases neutrophiles. Le tableau 4 démontrait également le lien entre l'activité de l'IL-33 et l'activité des neutrophiles et, par conséquent, aurait associé l'IL-33 et les neutrophiles dans le contexte du mécanisme *in-vivo* de l'IL-33.

En conséquence, la transformation de l'IL-33 par les protéases des neutrophiles viendrait à l'esprit de la personne du métier à la date du brevet.

La personne du métier confrontée au problème technique objectif aurait été motivée à combiner son enseignement avec celui du document D23 car ce dernier abordait également le problème technique et discutait des moyens de produire des formes actives de l'IL-33 par clivage protéolytique, notamment par les protéases neutrophiles.

Le document D23 fournissait une motivation pour trouver d'autres fragments actifs de l'IL-33. Ce document enseignait (voir page 384, milieu de la colonne de droite) qu'il existait une incertitude quant au clivage de l'IL-33 par les caspases et que des formes inactives résultaient également du clivage par les caspases. Le document D23 suggérait par ailleurs que l'IL-33 pourrait être générée par l'action de protéases autres que la caspase, telles que la protéase neutrophile sécrétée PR-3, la chymase mastocytaire, la méprine et le granzyme B (voir page 385, colonne de droite). La personne du métier s'attendrait à ce que, parmi les fragments de clivage formés par incubation avec ces

protéases, des fragments d'activité accrue puissent être générés.

La personne du métier confrontée au problème technique objectif aurait été incitée à combiner l'enseignement du document D8 avec celui du document D23 compte tenu (i) de l'enseignement parallèle des deux documents, qui invitaient à se tourner comme alternative à la caspase vers les protéases neutrophiles pour fournir des fragments actifs d'IL-33 et (ii) de la connaissance de l'association étroite entre l'activité d'IL-33 et les neutrophiles dans le cadre de l'inflammation.

En effet, l'enseignement du document D8 proposait à l'homme du métier de cliver l'IL-33 humaine avec les protéases élastase et cathepsine-G pour obtenir l'IL-33 humaine mature.

Ainsi, l'homme du métier était incité à se tourner vers les protéases neutrophiles cathepsine-G, élastase et PR3 comme alternatives à la caspase avec l'espoir de réussir à obtenir d'autres fragments de clivage actifs de l'IL-33. L'analyse de l'activité des fragments était une simple routine.

L'objet revendiqué était dépourvu d'activité inventive au vu de l'enseignement du seul document D8, et encore plus en combinaison avec l'enseignement du document D23.

La divulgation dans les documents D8 et D23 était également cohérente avec la divulgation du document D5.

Le document D5 rapportait que l'IL-33 n'était pas un substrat direct de la caspase-1 (voir le résumé). Cependant, la transformation *in situ* de l'IL-33 se

produisait dans les cultures de mastocytes. La transformation de l'IL-33 par les protéases conduisait à un certain nombre de formes différentes, identifiées comme des fragments de 28, 20 et 18 kDa (voir le paragraphe reliant les colonnes à la page 19425). Il était également indiqué que des analyses supplémentaires devraient être menées pour voir si les fragments ainsi produits correspondaient à des fragments biologiquement actifs (voir page 19425, dernière phrase avant "Discussion").

Le document D5 (voir page 19426, colonne de gauche, paragraphe du milieu) identifiait spécifiquement une forme de 18 kDa de l'IL-33 traitée de manière indépendante de la caspase-1. Le document confirmait que l'élastase, la cathepsine G et la protéinase 3 étaient exprimées sur les mastocytes, et elles étaient donc des protéases qui pouvaient bien être impliquées dans la transformation décrite dans ce document. La conclusion du document D5 était la génération d'un fragment de 20 kDa de l'IL-33 qui était différent de l'IL-33 recombinant et également différent de la forme tronquée IL-33₁₁₂₋₂₇₀. Comme il était expliqué dans le document D23, on s'attendait à ce que de tels fragments aient une activité accrue.

XVII. Demandes des parties dans la mesure où elles sont pertinentes pour la présente décision

Le titulaire du brevet a demandé que

- la décision attaquée soit annulée et que le brevet soit maintenu, à titre principal, sur la base de la requête principale,
- ou à titre subsidiaire, que les recours des opposants soient rejetés (c.à.d. que le brevet soit maintenu sous une forme modifiée selon la requête

auxiliaire 3 soumise avec le mémoire de recours en tant que requêtes auxiliaire 2).

Les opposants ont demandé que

- la décision attaquée soit annulée et que le brevet européen n°2678355 soit révoqué.

Motifs de la décision

1. Une nouvelle version du règlement de procédure des chambres de recours (RPCR 2020) est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2020. Les dispositions transitoires sont énoncées dans l'article 25 du RPCR 2020.

Admission dans la procédure des documents D30 à D33
(article 13(2) RPCR 2020)

2. L'article 13(2) RPCR 2020 dispose que toute modification des moyens présentée par une partie après la signification d'une citation à une procédure orale n'est, en principe, pas prise en compte, sauf en cas de circonstances exceptionnelles, que la partie concernée a justifiées avec des raisons convaincantes.
3. De nouveaux faits et moyens de preuve constituent toujours une modification du cadre factuel et, par conséquent, des arguments avancés auparavant. En l'espèce, ceux-ci devaient justement dissiper les doutes concernant le protocole hypothétique dans les paragraphes [0096] à [0097] du brevet, doutes qui avaient déjà été soulevés lors de la procédure d'opposition (voir par exemple le point 9.2.4. de la décision attaquée).

4. Les documents D30 et D31 ont été déposés par le titulaire du brevet après la signification d'une citation à une procédure orale et en réponse à la notification au titre de l'article 15(1) du RPCR 2020 exprimant l'opinion provisoire de la chambre sur l'affaire. Ainsi, l'article 13(2) RPCR 2020 s'applique.
- 4.1 La chambre considère qu'aucune circonstance exceptionnelle n'a été avancée pour justifier le dépôt tardif des documents D30 à D33.
- 4.2 Les objections quant au caractère suffisant de l'exposé en vertu de l'article 83 CBE ont été soulevées dès le début de la procédure d'opposition en mai 2017. Dans son avis préliminaire, la division d'opposition a également considéré que la mise à disposition d'un anticorps monoclonal spécifique uniquement pour les fragments revendiqués n'avait pas été divulguée de façon suffisamment claire et complète pour qu'un homme du métier puisse l'exécuter. L'objection relative à l'insuffisance de l'exposé avait été réitérée par les opposants dans leurs mémoires exposant les motifs du recours. Avec sa réponse, le titulaire n'a produit qu'un protocole de production d'anticorps monoclonaux anti Hs-IL-33₉₅₋₂₇₀. Ce n'est qu'en réponse à l'opinion provisoire négative de la chambre que le titulaire a finalement fourni des preuves expérimentales à l'appui de ses affirmations quant au procédé d'obtention d'anticorps tels que revendiqués.
- 4.3 Il est important de noter que le titulaire du brevet s'est appuyé sur des explications purement théoriques jusqu'à la réponse au recours des opposants. En effet, durant la procédure d'opposition et dans ses motifs de recours, le titulaire a d'abord avancé l'argument selon lequel des anticorps pouvaient être générés contre un

site de clivage enzymatique (en référence aux documents D25 et D26). Il n'avait jamais exprimé l'intention de présenter des preuves expérimentales avant de les soumettre sous la forme du document D30.

- 4.4 En outre, le titulaire du brevet n'a pas démontré de manière convaincante qu'il n'avait pas les moyens d'effectuer les expérimentations. Les problèmes de ressources financières et humaines du laboratoire d'un des inventeurs, le Dr. Girard, ne justifient pas le dépôt tardif des preuves expérimentales fournies dans le document D30. Le titulaire, le CNRS, un organisme de recherche qui dispose de son propre budget, était responsable du financement et n'était pas lié à l'inventeur pour réaliser les expériences.

Les problèmes causés par la pandémie de COVID-19 sont aussi considérés comme non pertinents pour l'admission de ces documents. Les pandémies de COVID-19 et les mesures d'accompagnement n'avaient commencé qu'en mars 2020, c'est-à-dire bien après le dépôt de la réponse du titulaire au mémoire exposant les motifs du recours des opposants.

- 4.5 En dehors de cela, la chambre considère, conformément à la décision T 1483/16 (voir motifs 5.3. et 5.4), que l'argument selon lequel les données expérimentales fournies avec le document D30 ont été retardées par la pandémie de COVID-19 ne peut pas être accepté comme justification pour déposer ces expériences si tard, car l'objection correspondante d'insuffisance de l'exposé était connue du titulaire dès le début de la procédure d'opposition, c'est-à-dire bien avant l'apparition de la pandémie de COVID-19.

5. Par conséquent, la chambre décide que ni le document D30 ni les documents D31 à D33, qui ont été déposés à l'appui de l'admission du document D30, ne sont admis dans la procédure (article 13(2) RPCR 2020).

Requête principale - revendication 13

Exposé de l'invention (article 83 CBE)

6. Dans sa décision, la division d'opposition a conclu que le brevet ne remplissait pas les conditions de l'article 83 CBE, car l'anticorps revendiqué n'était pas reproductible sans effort excessif.
7. Aucun anticorps répondant aux exigences de sélectivité selon la revendication n'a été fourni dans le brevet. Le brevet divulgue dans les paragraphes [0095] à [0097] que les anticorps se liant à l'un des fragments IL-33₉₅₋₂₇₀, IL-33₉₉₋₂₇₀ ou IL-33₁₀₉₋₂₇₀ de l'IL-33, mais pas à la molécule IL-33₁₋₂₇₀ entière ou à la molécule tronquée IL-33₁₁₂₋₂₇₀, peuvent être préparés en utilisant des techniques classiques connues de la personne du métier. Le paragraphe [0096] fait référence à un manuel de laboratoire de 1988. Le paragraphe [0097] divulgue en termes généraux la production d'anticorps par la technologie bien connue des hybridomes. Cependant, le brevet ne fournit pas de protocole expérimental spécifique sur la manière de générer les anticorps spécifiques aux fragments revendiqués.
8. Le but normatif de l'article 83 CBE est de garantir que la personne du métier puisse exécuter l'invention sans devoir réaliser elle-même des recherches ou un nombre excessif d'expériences. L'exécution d'une invention implique des efforts excessifs lorsque la personne du

métier doit réaliser dans un premier temps des expériences en vue de trouver la solution du problème (voir la Jurisprudence des Chambres de recours de l'Office européen des brevets, 9^e édition, 2019, II.C.6.6.7.).

Il est aussi de jurisprudence constante que la chambre doit s'assurer, en premier lieu, que le brevet met à la disposition de la personne du métier au moins un mode de réalisation de l'invention revendiquée et, deuxièmement, que l'homme du métier peut mettre en œuvre l'invention dans toute l'étendue de la revendication (voir la Jurisprudence des Chambres de recours de l'Office européen des brevets, 9^e édition, 2019, II.C.5.4.).

9. La chambre est d'accord avec les opposants pour dire que la charge de la preuve dans le cadre de l'insuffisance de l'exposé incombe en règle générale à la partie qui soulève l'objection. Toutefois, ce principe ne s'applique pas aux cas où la demande telle que déposée ne fournit pas un seul exemple ni aucune autre information technique démontrant que l'invention revendiquée peut être réalisée.

10. La revendication porte sur un anticorps monoclonal reconnaissant spécifiquement un fragment polypeptidique isolé de l'IL-33 humain, biologiquement actif, choisi parmi les fragments ayant pour séquence les acides aminés 95-270 (SEQ ID NO :2), 99-270 (SEQ ID NO :3) ou 109-270 (SEQ ID NO :4), mais ne reconnaissant pas la protéine IL-33₁₋₂₇₀ entière ni la forme tronquée IL-33₁₁₂₋₂₇₀. De plus, le paragraphe [0095] explique que de façon avantageuse, ledit anticorps est un anticorps reconnaissant un épitope conformationnel. Cependant, aucun autre détail n'est fourni dans la description,

par exemple l'antigène à utiliser pour produire ces anticorps spécifiques de fragments.

11. La seule possibilité qui permettrait à l'homme du métier d'obtenir un anticorps spécifique tel que revendiqué est que l'antigène soit spécifique aux fragments de SEQ ID 2 à 4, c'est-à-dire unique pour chacun des fragments de SEQ ID 2 à 4. Cependant, la séquence d'acides aminés reste inchangée après le site de clivage qui est l'acide aminé 95, 99 et 109 pour les fragments de SEQ ID 2 à 4. Par conséquent, tous les fragments ainsi que la protéine IL-33 entière partagent au moins les acides aminés 112-270 de la forme tronquée de la molécule.

12. Une méthode pour obtenir ces anticorps pourrait être basée sur un changement de conformation spatiale suite au clivage. Aucune des parties n'a contesté le fait que des anticorps conformationnels peuvent généralement être générés, c'est-à-dire qu'un anticorps se lie à une séquence donnée ayant une conformation particulière A mais pas à la même séquence dans une conformation différente B. Cependant, ce qu'il faut démontrer, c'est qu'il existe une telle différence de conformation entre les différents fragments d'IL-33.
 - 12.1 Le brevet suggère généralement l'existence d'épitopes conformationnels sur les fragments d'IL-33 (voir paragraphe [0095]). Cependant, il n'y a pas de divulgation spécifique indiquant que chacun des fragments d'IL-33 revendiqués est caractérisé par une conformation unique permettant de distinguer les fragments ainsi que la protéine IL-33 complète et le fragment IL-33₁₁₂₋₂₇₀.

- 12.2 Le titulaire a fait référence à la figure 3B du brevet, qui montre une activité biologique plus élevée des fragments par rapport à la protéine IL-33 complète, ce qui indiquerait clairement qu'il doit y avoir un changement de conformation lors du clivage. Puisque l'IL-33 entière ainsi que les fragments IL-33₉₅₋₂₇₀, IL-33₉₉₋₂₇₀ ou IL-33₁₀₉₋₂₇₀ mais aussi IL-33₁₁₂₋₂₇₀ sont biologiquement actifs, ils doivent avoir des conformations similaires.
- 12.3 Comme le proposent les opposants, l'activité améliorée des fragments par rapport à l'IL-33 entière ne pourrait pas être basée sur un changement de conformation mais exigerait aussi la présence d'un domaine inhibiteur dans l'IL-33 entière, comme indiqué par exemple dans le document D23 (voir page 385, colonne de droite). En outre, les deux paires de fragments a) 109-270 et 112-270 et b) 95-270 et 99-270 ne diffèrent que par 3 et 4 acides aminés, respectivement, ce qui rend un changement de conformation au sein de ces paires très improbable.
- 12.4 Il n'y a donc pas de preuve ni d'indice d'un changement de conformation permettant à l'homme du métier de préparer des anticorps spécifiques pour chacun des trois fragments d'IL-33 revendiqués.
13. Une autre méthode discutée par les parties pour obtenir des anticorps qui reconnaissent les fragments tels que revendiqués, mais pas l'IL-33 entière ou le fragment IL-33₁₁₂₋₂₇₀, est la méthode de génération d'anticorps ciblant la région N-terminale spécifique de chaque fragment qui constitue un néo-épitope antigénique résultant du clivage enzymatique.

- 13.1 Comme il a déjà été argumenté ci-dessus pour l'approche du changement de conformation, il n'a pas été démontré qu'une différence de 3 à 4 acides aminés N-terminaux entre les fragments a) 95-270 et 99-270 ou b) 109-270 et 112-270 puisse donner lieu à des anticorps se liant spécifiquement, par exemple, à la séquence 109-270 mais pas au fragment 112-270.
- 13.2 Le titulaire s'est référé aux documents D25 et D26 pour montrer que la génération d'anticorps contre les sites de clivage enzymatique était possible. Ces documents décrivent des méthodes pour obtenir des anticorps contre des néo-épitopes. Cependant, ces méthodes bien que déjà anciennes ne sont pas comprises dans l'enseignement que la personne du métier pourrait dériver des paragraphes [0094] à [0097] du brevet.
- 13.3 Les méthodes exposées dans les documents D25 et D26 impliquent la modification du fragment de manière non-standard (voir document D25, page 15, colonne de droite dernier paragraphe) afin d'obtenir un antigène capable de générer un anticorps spécifique du site de clivage. Ainsi, les enseignements contenus dans ces deux documents sont très spécifiques et ne font pas partie des connaissances générales de la personne du métier. Aucune modification des fragments tels que suggérée dans ces méthodes n'est envisagée dans le brevet. Ce dernier ne mentionne même pas la génération d'anticorps contre les néo-épitopes ou contre le site de clivage des fragments de l'IL-33 et ne fait pas référence aux documents D25 ou D26.
- 13.4 Ainsi, ne serait-ce que pour ces raisons, la chambre considère que le brevet n'expose pas suffisamment, au sens de l'article 83 CBE, l'approche décrite dans les documents D25 et D26 pour la production d'anticorps

spécifiques pour un néo-épitope N-terminal généré au site de clivage.

14. Le brevet ne divulgue aucune structure antigénique spécifique à utiliser pour préparer les anticorps revendiqués. Le brevet ne montre pas non plus un changement de conformation spécifique pour chacun des trois fragments revendiqués et ne fournit aucune indication pour chercher des néo-épitopes, et encore moins un protocole sur la façon de préparer des anticorps spécifiques aux néo-épitopes. Ainsi, la chambre considère qu'un homme du métier cherchant à préparer de tels anticorps aurait dû se lancer dans un programme de recherche au résultat inconnu sans que le brevet ne lui enseigne comment obtenir la spécificité souhaitée, ce qui constitue une charge excessive (voir aussi la Jurisprudence des Chambres de recours de l'Office européen des brevets, neuvième édition Juillet 2019, II.C.7.3, paragraphe 4).
15. Compte tenu des considérations ci-dessus, l'invention revendiquée n'est pas exposée dans le brevet de façon suffisamment claire et complète pour qu'une personne du métier puisse l'exécuter.
16. Par conséquent, le recours du titulaire du brevet qui - après le retrait des requêtes auxiliaires 1 et 2 - ne visait que le maintien du brevet selon la requête principale doit être rejeté.

Requête auxiliaire 3 - revendication 1

Activité inventive (article 56 CBE)

État de la technique le plus proche

17. Le document D8 représente un point de départ approprié pour évaluer l'activité inventive.
18. Le document D8 enseigne dans le paragraphe [0092] que, comme l'IL-1 et l'IL-18, l'IL-33 n'a pas de peptide signal. A la place, l'IL-33 est fabriquée et sécrétée sous forme d'une grande préprotéine qui nécessite une transformation importante en une forme mature, biologiquement active. Il serait probable que la préprotéine IL-33 soit traitée par une caspase.
19. Le paragraphe [00101] divulgue que l'IL-33 humaine traduite *in vitro* est clivée par la caspase-1. Sans traitement par caspase, l'analyse par SDS PAGE a révélé une bande à environ 32 kDa, correspondant à l'IL-33 pro-humaine. Il est aussi divulgué que d'autres études ont démontré que l'IL-33 humaine traduite *in vitro* pouvait également être clivée par l'élastase ou par la cathepsine G en espèces migrant à environ 20-22 kDa. En raison de l'homologie avec d'autres membres de la famille IL-1, l'acide aminé 112 d'IL-33 a été considéré étant la position de clivage produisant l'IL-33 mature.
20. Cependant, hormis l'information sur le poids moléculaire, le document D8 ne s'intéresse aucunement aux propriétés de ces fragments en termes de séquences d'acides aminés ou de l'activité de type IL-33. Le document D8 ne suggère nulle part d'analyser plus en détail lesdits fragments d'IL-33 générés par l'élastase ou la cathepsine G. Tous les tests fonctionnels

effectués dans le document D8 ont été effectués avec un fragment d'IL-33₁₁₂₋₂₇₀ générée par recombinaison sans traitement protéolytique.

Différence, effet technique et problème technique à résoudre

21. L'objet de la revendication 1 diffère de l'état de la technique le plus proche en ce qu'il spécifie les fragments d'IL-33 humaine biologiquement actifs IL-33₉₅₋₂₇₀, IL-33₉₉₋₂₇₀, et IL-33₁₀₉₋₂₇₀.
22. Les expériences décrites dans le brevet fournissent la preuve que les trois fragments protéolytiques d'IL-33 identifiés montrent une activité biologique améliorée par rapport à l'IL-33₁₋₂₇₀ ou à l'IL-33₁₁₂₋₂₇₀ dans des essais *in vitro* et *in vivo*. La figure 3B du brevet montre que ces trois fragments selon la revendication 1 ont une capacité améliorée de stimuler la sécrétion d'IL-6 dans une lignée cellulaire de mastocytome par rapport à IL-33₁₋₂₇₀. La figure 5c du brevet montre que les fragments IL-33₉₅₋₂₇₀ et IL-33₉₉₋₂₇₀ présentent une capacité significativement améliorée par rapport à IL-33₁₁₂₋₂₇₀ pour recruter des granulocytes.
23. La chambre considère que le problème technique objectif réside dans la fourniture de fragments de l'IL-33 ayant une activité biologique améliorée.

Évidence

24. À partir des enseignements du document D8, il apparaît que la personne du métier serait dirigée vers l'utilisation du fragment IL-33₁₁₂₋₂₇₀ en tant que forme "mature" d'IL-33, comme indiqué dans la décision attaquée.

25. Le paragraphe [0092] dans le document D8 identifie la caspase 1 comme la protéase responsable de l'activation de la molécule d'IL-33. Le document D8 se concentre sur le fragment IL-33₁₁₂₋₂₇₀ et n'indique pas que d'autres fragments d'IL-33, tels que ceux générés par l'élastase ou la cathepsine G, peuvent également être biologiquement actifs. Les fragments obtenus par ces deux protéases n'ont pas fait l'objet d'une caractérisation structurelle ou fonctionnelle plus poussée.

Ainsi, en partant du seul document D8, l'homme du métier n'aurait aucune raison d'effectuer des recherches sur les produits de clivage de l'IL-33 par l'élastase et/ou la cathepsine G. En outre, comme l'a fait valoir le titulaire du brevet, il existe huit élastases humaines différentes et rien dans le document D8 n'indique que l'élastase utilisée est spécifiquement une élastase de neutrophile.

26. La prise en compte des connaissances générales dans le domaine, telles que citées par les parties, n'aurait pas non plus été utile.

Document D8 en combinaison avec le document D23

27. Le document D23 rapporte que l'IL-33 est présumée être un substrat de la caspase-1, cependant, de nombreux groupes auraient démontré que la caspase-1 n'activait pas l'IL-33. En fait, comme l'IL-18, l'IL-33 était inactivée par les caspases 3 et 7. Le document (voir page 385, colonne de droite, paragraphe 1) suggère qu'un traitement supplémentaire pourrait être nécessaire pour générer des formes plus prometteuses de l'IL-33. Récemment, il avait été démontré que la libération de l'IL-33 par les cellules épithéliales

humaines coïncide avec la protéolyse par la calpaïne, la protéase de transformation de l'IL-1 α . Les auteurs poursuivent en disant qu'il est instructif de constater que l'IL-18 active peut être générée par l'action de protéases non-caspase telles que la protéase neutrophile sécrétée PR-3, la chymase mastocytaire, la méprine et le granzyme B. Cela implique que l'IL-18 elle-même est parfois libérée sous une forme non-caspase et soulève également la possibilité que ces protéases ou d'autres soient impliquées dans la transformation de l'IL-33.

28. Bien que le document D23 mentionne l'existence potentielle de fragments d'IL-33 plus puissants, aucune forme spécifique ou même biologiquement active n'est identifiée.
29. La chambre considère que la combinaison de l'enseignement des documents D8 avec celui du document D23 n'aurait pas non plus rendu l'invention évidente pour l'homme du métier. Au contraire, le document D23 remet en cause l'enseignement du document D8 en ce qu'il rapporte que la caspase-1 n'est pas responsable de l'activation de l'IL-33. Des protéases tout à fait différentes de celles discutées dans le document D8 sont également envisagées comme activateurs possibles de l'IL-33.
30. D'autres documents cités et publiés quelques années après le document D8 remettent également en question le rôle de la caspase-1 dans l'activation de l'IL-33, comme par exemple les documents D5 (voir résumé), D11 (voir résumé) et D19 (voir page 29, colonne de droite, premier paragraphe complet).

31. Les opposants ont également fait référence au document D15 comme fournissant dans le tableau 1 quelques informations sur la spécificité du substrat de l'élastase et de la cathepsine G. Même si le document D8 mentionne ces deux enzymes dans le contexte du clivage de l'IL-33 et que le document D15 fournit quelques informations sur la spécificité du substrat de l'élastase et de la cathepsine G, et en laissant de côté la discussion ci-dessus sur la question de l'interprétation par la personne du métier de l'enseignement du document D8 au vu des documents D23, D5, D11 et D19, la chambre considère également qu'il n'y avait pas probabilité raisonnable d'arriver aux fragments revendiqués en utilisant l'élastase et la cathepsine G. On ne pouvait pas s'attendre à arriver aux fragments spécifiques revendiqués. De plus, le fait qu'ils soient biologiquement actifs n'aurait pas pu non plus être envisagé sur la base des informations disponibles.
32. De même, pour les fragments protéolytiques de 28, 20 et 18 kDa décrits dans le document D5 (voir page 19425, paragraphe qui relie les colonnes), il n'est pas dit s'ils sont réellement biologiquement actifs et s'ils correspondent également aux fragments de la revendication.
33. La chambre considère que les informations disponibles au moment du dépôt du brevet étaient contradictoires quant aux protéases pouvant être responsables de l'activation de l'IL-33. Auparavant, aucun autre fragment que l'IL-33₁₁₂₋₂₇₀ n'avait été identifié comme biologiquement actif.

Aucun des documents cités ne permettait raisonnablement de penser que les fragments biologiquement actifs

supplémentaires revendiqués pourraient être trouvés en plus du fragment actif décrit dans le document D8.

34. Ainsi, l'objet revendiqué est considéré comme impliquant une activité inventive car il ne découle pas d'une manière évidente de l'état de la technique (article 56 CBE).
35. La requête auxiliaire 3 n'avait été attaquée que pour défaut d'activité inventive (motif d'opposition de l'article 100 a) CBE, combiné à l'article 56 CBE). Au vu des conclusions de la chambre sur l'activité inventive quant à la requête auxiliaire 3, la chambre juge cette requête valable confirmant ainsi la décision intermédiaire attaquée et impliquant le rejet des recours des opposants.
36. Compte tenu de ce qui précède aboutissant à ce que le recours du titulaire du brevet ainsi que les recours des opposants sont rejetés, la chambre constate que le dispositif mentionné au procès-verbal de la procédure orale n'était pas complet. La chambre décide de corriger cette erreur comme suit: Le dispositif est "Les recours sont rejetés".

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit

- Les recours sont rejetés.

La Greffière :

Le Président :



I. Aperribay

L. Bühler

Décision authentifiée électroniquement