

Les conséquences des brevets sur la thérapie CAR-T pour l'accès à ce traitement au Canada

24 SEPTEMBRE 2021 17 MIN DE LECTURE

Expertises Connexes

- [Droit de la santé](#)
- [Litiges en droit des sociétés et en droit commercial](#)
- [Produits pharmaceutiques et sciences de la vie](#)
- [Propriété intellectuelle](#)

Auteurs(trice): [Nathaniel Lipkus](#), J. Ryan Holland

Introduction

En règle générale, lorsqu'il lance un nouveau traitement, par exemple un médicament ou un produit biologique, le promoteur de ce traitement tente d'obtenir une protection par brevet assez large pour empêcher d'autres acteurs d'introduire sur le marché un traitement concurrent similaire. Mais qu'arrive-t-il lorsque cette large protection ne peut être obtenue et que le traitement n'est absolument pas un médicament? Telles sont les questions auxquelles les promoteurs de la thérapie cellulaire CAR-T doivent répondre au lendemain d'une décision judiciaire rendue aux États-Unis qui vient restreindre de façon importante la portée d'un brevet de base de cette thérapie. Le présent bulletin d'actualités examine cette décision et ses répercussions possibles pour la protection par brevet de la thérapie CAR-T au Canada.

Le 26 août 2021, dans l'affaire *Juno Therapeutics, Inc. v Kite Pharma, Inc.*^[1], la Cour d'appel des États-Unis pour le circuit fédéral a infirmé un jugement qui condamnait Kite Pharma, une société de Gilead, à payer 1,1 milliard de dollars américains à Juno Therapeutics, une société de Bristol-Myers Squibb, pour avoir contrefait le brevet de cette dernière sur l'immunothérapie anticancéreuse CAR-T. Le brevet de Juno en cause, enregistré aux États-Unis sous le n° 7,446,190 (le « brevet 190 »), porte sur un polymère d'acides nucléiques codant un récepteur antigénique chimérique (ou CAR, pour *chimeric antigenic receptor*) en trois domaines destiné à un lymphocyte T. Cette décision laisse à Bristol-Myers Squibb une protection beaucoup plus restreinte, insuffisante pour empêcher la concurrence tant de son principal rival en matière de thérapie CAR-T, Gilead, que des autres acteurs qui attendent en coulisse.

Aperçu de la thérapie cellulaire CAR-T

L'immunothérapie, un type particulier de traitement qui fait appel au propre système immunitaire du patient et à sa réponse pour attaquer les tumeurs, s'est imposée comme un nouveau moyen de traiter le cancer. L'une des approches d'immunothérapie anticancéreuse qui gagne rapidement en popularité est le transfert adoptif de cellules (TAC), dont la forme la plus avancée est la thérapie faisant appel aux lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR).

La clé de voûte de la thérapie CAR-T est constituée par les lymphocytes T, des globules blancs qui participent à la réponse immunitaire de l'organisme. Les lymphocytes T jouent un rôle de premier plan tant en assurant la coordination de la réponse immunitaire qu'en tuant les cellules infectées par des pathogènes. Dans la thérapie CAR-T, les propres lymphocytes T du

patient sont isolés et séparés des autres cellules sanguines. Les lymphocytes T isolés sont ensuite reprogrammés à l'aide d'un virus inactivé pour produire chacun à leur surface un récepteur cible particulier (un CAR). Le récepteur spécifique CAR présent sur ce lymphocyte T permet à ce dernier de reconnaître des antigènes spécifiques sur les cellules tumorales. Après avoir été reprogrammés, ces lymphocytes T à CAR sont réinjectés au patient. C'est la raison pour laquelle la thérapie CAR-T est souvent qualifiée de traitement de « médecine de précision » – c'est un traitement personnalisé en fonction de chaque personne.

Une fois réintroduits dans l'organisme du patient, les lymphocytes T à CAR se multiplient et se mettent à reconnaître et à tuer les cellules cancéreuses qui présentent à leur surface l'antigène particulier qu'ils ont été programmés à reconnaître. Comme les lymphocytes T à CAR continuent à se multiplier après leur réintroduction dans l'organisme du patient, la thérapie CAR-T est parfois qualifiée de « médicament vivant ».

Le battage médiatique entourant la thérapie CAR-T

Ces dernières années, la thérapie CAR-T a attiré l'attention grâce à des résultats très prometteurs obtenus dans le cadre d'essais cliniques, en particulier chez les patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), un cancer du sang et des os plus fréquent chez les enfants. Chez les patients dont le cancer récidive après une chimiothérapie ou une greffe de cellules souches, rares étaient jusqu'ici les options thérapeutiques envisageables.

La thérapie CAR-T a donné des raisons d'être optimiste. Dans l'un de ces essais cliniques, 79 enfants atteints de LLA ont reçu une thérapie CAR-T. Dans les trois mois suivant la perfusion, 82 p. cent de ces patients étaient en rémission et, 18 mois après la perfusion, le taux de survie globale atteignait 70 p. cent^[2]. Dans une deuxième étude, 40 p. cent des adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B présentaient une « réponse complète » un an après la thérapie CAR-T.^[3] Ainsi, la thérapie CAR-T donne un nouvel espoir aux patients qui, auparavant, ne répondaient pas aux traitements classiques ou voyaient leur cancer récidiver.

L'industrie pharmaceutique tente actuellement d'adapter la thérapie CAR-T afin de l'utiliser pour de nombreux cancers autres que la LLA, ce qui se traduit par une augmentation régulière du nombre de brevets liés à cette technologie au cours des dernières années.

La Cour d'appel restreint la portée du brevet sur la thérapie CAR-T

Les premiers arrivants sur le marché de la thérapie CAR-T ont été Kite Pharma (qui fait maintenant partie de Gilead) et Novartis. Juno Therapeutics (qui fait maintenant partie de Bristol-Myers Squibb) a ensuite obtenu l'approbation de son produit CAR-T au début de 2021.

Juno a obtenu un brevet de composition de matières, le brevet 190, qui porte sur un polymère d'acides nucléiques codant un CAR en trois domaines destiné aux lymphocytes T^[4]. Le troisième domaine – l'élément de liaison – est la partie du CAR qui détermine la molécule ou l'antigène cible que le CAR reconnaît et auquel il se lie.

Un type d'élément de liaison décrit dans le brevet 190 est le fragment variable d'anticorps à chaîne simple (scFv). Chaque région variable possède une séquence d'acides aminés unique qui détermine la façon dont un anticorps, et par conséquent un scFv, se liera à une cible. Plus précisément, le brevet 190 divulgue deux scFv : l'un dérivé de l'anticorps SJ25C1 qui se lie à la

protéine CD19, et l'autre dérivé de l'anticorps J591 qui se lie à la protéine PSMA. Fait important, le brevet 190 *ne divulgue pas* la séquence d'acides aminés de l'un ou l'autre des scFv.

Juno a poursuivi Kite, alléguant que Kite contrefaisait le brevet 190 en utilisant, en vendant, en offrant à la vente ou en important le produit YESCARTA^{MC} de Kite. Dans cette affaire, quatre revendications étaient en litige. Les revendications 3 et 9, qui dépendaient de la revendication 1, limitaient l'« élément de liaison » revendiqué par la revendication 1 à un « anticorps à chaîne simple », c'est-à-dire un scFv. Les revendications 5 et 11, qui dépendaient des revendications 3 et 9, précisait que le scFv revendiqué se liait à la protéine CD19^[5]. Juno a allégué que Kite avait contrefait ces revendications et, en première instance, a obtenu un montant de 1,1 milliard de dollars.

La Cour d'appel des États-Unis a infirmé le jugement de première instance au motif qu'aucun jury raisonnable n'aurait pu conclure que la description écrite du brevet 190 démontrait de façon suffisante que les inventeurs possédaient la pleine portée de l'invention revendiquée.

En vertu de la législation des États-Unis en matière de brevets, le mémoire descriptif doit contenir une description écrite de l'invention dont la marque distinctive est la divulgation^[6]. Plus précisément, lorsque le brevet comporte des revendications de genre faisant appel à un langage fonctionnel, comme la fonction de liaison des scFv revendiquée en l'espèce, la description écrite [Traduction] « doit démontrer que le requérant a fait une invention générique qui permet d'obtenir le résultat revendiqué et, pour ce faire, le requérant doit établir qu'il a inventé suffisamment d'espèces pour appuyer une revendication portant sur le genre défini sur le plan fonctionnel »^[7].

Kite a fait valoir que les revendications mises en cause étaient invalides, car elles ne satisfaisaient pas aux exigences de la description écrite en ce que le brevet 190 ne divulguait ni des espèces représentatives, ni des caractéristiques structurelles communes du genre de scFv revendiqué permettant de déterminer quels scFvs fonctionneraient comme revendiqué.

La Cour d'appel a abondé dans le même sens. Elle a conclu que les revendications 3 et 9 couvrent de façon très large *n'importe quel* scFv permettant une liaison avec *n'importe quelle* cible. Toutefois, le problème était que la description écrite du brevet 190 ne présentait aucun échantillon représentatif des espèces appartenant à ce genre d'une portée très large ou définissant ses caractéristiques^[8]. Le brevet 190 ne contenait aucun détail, au-delà de leurs identifiants numériques, J591 et SJ25C1, sur les deux espèces de scFv données en exemple qui aurait permis à une personne versée dans l'art de déterminer de quelle façon ou si elles étaient représentatives de l'ensemble du genre revendiqué. De l'avis de la Cour, pour satisfaire à l'exigence de la description écrite, le brevet aurait dû démontrer à une personne versée dans l'art que les inventeurs possédaient et avaient divulgué dans les documents déposés les espèces de scFv particulières qui se lieraient à un nombre représentatif de cibles^[9]. De surcroît, la Cour d'appel a conclu que le brevet 190, en plus de ne pas divulguer les caractéristiques structurelles communes aux scFv capables de se lier à des cibles particulières, ne divulguait pas non plus de méthode permettant de distinguer les scFv capables de se lier à ces cibles aux scFv incapables de le faire. En substance, le brevet 190 revendiquait un problème et la totalité de ses solutions, y compris tout composé susceptible d'être inventé ultérieurement qui serait visé par les revendications du brevet 190. L'exigence liée à la description écrite n'est donc pas satisfaite^[10].

Les revendications 5 et 11 ont également été jugées invalides en appel. Ces revendications étaient limitées aux scFv qui se lient à la protéine CD19, une cible spécifique. La Cour d'appel a conclu que le brevet 190 ne fournissait aucun détail sur un quelconque scFv se liant

spécifiquement à la CD19 et ne mentionnait qu'une désignation alphanumérique, SJ25C1, comme source de tels scFv^[11]. La Cour a noté que, même si les scFv étaient généralement connus et si l'on savait qu'ils se liaient, il ressortait du dossier que le champ des scFv spécifiques à la CD19 possibles était vaste et que le nombre de scFv spécifiques à la CD19 connus était faible (cinq au plus). Or, le brevet 190 n'explique aucunement quels types de scFv se lient à la CD19 d'une façon qui les distingue de ceux qui ne se lient pas à cette protéine. Ainsi, à défaut de précisions additionnelles, le brevet 190 ne peut satisfaire à l'exigence relative à la description écrite^[12].

Insuffisance du mémoire descriptif et de la description écrite au Canada

La Cour d'appel des États-Unis a infirmé le jugement de première instance au motif de l'insuffisance du mémoire descriptif visé. Au Canada, des doctrines similaires s'appliquent au caractère suffisant du mémoire descriptif d'un brevet. En vertu de la *Loi sur les brevets*^[13] canadienne, le dépôt d'un mémoire descriptif est obligatoire^[14] et le terme « mémoire descriptif » englobe à la fois la description et les revendications du brevet^[15]. Les exigences applicables au mémoire descriptif sont énoncées aux paragraphes 27(3) et 27(4) de la *Loi sur les brevets*. En vertu du paragraphe 27(3) de la *Loi sur les brevets*, le mémoire descriptif d'une invention doit, entre autres choses, décrire d'une façon exacte et complète l'invention et son application ou exploitation, telles que les a conçues son inventeur^[16]. Le mémoire descriptif doit exposer clairement les modes d'utilisation dans des termes complets, clairs, concis et exacts qui permettent à toute personne versée dans l'art ou la science dont relève l'invention, ou dans l'art ou la science qui s'en rapproche le plus, d'utiliser l'invention^[17].

Comme aux États-Unis, l'obligation de divulgation en vertu de la *Loi sur les brevets* est considérée comme constituant le pivot du régime des brevets^[18]. À ce titre, deux éléments doivent être présents dans la description donnée dans le mémoire descriptif : l'invention elle-même et son application ou son exploitation, telles que les a conçues son inventeur. Si l'un ou l'autre de ces éléments n'est pas décrit d'une façon exacte et complète, le brevet sera invalide pour cause d'insuffisance.

Si un tribunal canadien devait suivre le raisonnement de la Cour d'appel des États-Unis pour le circuit fédéral, un brevet CAR-T de portée large dont la définition fonctionnelle des éléments de la technologie CAR-T contient des renseignements insuffisants sur leur séquence serait jugé invalide pour cause d'insuffisance du mémoire descriptif. Même lorsque les renseignements fournis sont suffisants, le Bureau des brevets peut restreindre la portée des revendications aux seules formes structurales divulguées et à leurs variantes évidentes plutôt que d'autoriser des revendications fonctionnelles larges couvrant toutes les compositions permettant d'obtenir le résultat recherché.

La Cour fédérale s'est penchée sur une question analogue relative aux anticorps monoclonaux dans l'affaire *Abbvie Corporation c. Janssen Inc*, 2014 CF 55. Dans cette affaire, le juge Hughes devait statuer au sujet de revendications de nature fonctionnelle visant des anticorps qui se lient à un récepteur appelé IL-12 de manière à traiter le psoriasis, dans lesquelles étaient définies des valeurs minimales d'adhésivité et de puissance pour obtenir l'effet thérapeutique recherché.

Le juge Hughes s'est demandé si les revendications étaient « trop générales » comparativement à ce qui avait été inventé et divulgué. Compte tenu des normes minimales en matière d'adhésivité et de puissance énoncées dans les revendications, il a conclu que les

revendications n'étaient pas trop générales^[19]. La Cour a considéré que la revendication n'était pas de nature purement fonctionnelle et a précisé que les questions touchant la portée excessive devaient être examinées au cas par cas, sans qu'aucun principe simple leur soit universellement applicable^[20].

La décision du juge Hughes a été annulée dans le cadre d'une procédure interlocutoire sans que cette question ait été abordée et l'affaire n'a jamais été entendue de nouveau par la suite^[21]. Dans une affaire ultérieure portant sur un vaccin antipneumococcique, la Cour a contourné la question en donnant une interprétation étroite à une revendication potentiellement large et en statuant que comme celle-ci ne visait que 13 sérotypes définis, elle ne constituait pas une revendication trop générale^[22]. Les enseignements pouvant être tirés de ces décisions sont insuffisants pour permettre de prévoir de façon fiable quelle portée serait autorisée par un tribunal dans le cas de revendications sur la technologie CAR-T conçues pour faire efficacement obstacle à l'entrée de nouveaux concurrents.

L'avenir de la thérapie CAR-T au Canada

La portée des droits exclusifs conférés par un brevet aura probablement des conséquences importantes sur l'accès à la thérapie CAR-T au Canada. La délivrance de brevets à large portée permettra aux premiers entrants qui exploitent n'importe quelle cible thérapeutique de la technologie CAR-T de maintenir de solides obstacles à l'entrée de concurrents. S'il y a délivrance de brevets de portée plus restreinte, les innovateurs, que ce soit au sein des sociétés pharmaceutiques, dans le secteur public ou hospitalier ou ailleurs, auront la possibilité d'innover en s'inspirant des brevets sans les copier pour mettre au point des thérapies CAR-T personnalisées distinctives.

Au Canada, à l'heure actuelle, la thérapie CAR-T est assujettie à la même réglementation que les produits pharmaceutiques, et deux traitements de ce type ont été homologués pour utilisation au Canada : KYMRIA^{MD} (tisagenlecleucel) et YESCARTA^{MC} (axicabtagène ciloleucel)^[23]. À ce jour, aucun de ces produits n'a fait l'objet d'un litige de propriété intellectuelle. L'apparition de versions génériques est peu probable (du moins à court terme) en raison de la nature personnalisée de ces thérapies et de l'absence de processus abrégé d'approbation réglementaire.

Malgré les promesses dont la technologie CAR-T est porteuse, seules trois provinces, l'Ontario, le Québec et l'Alberta, remboursent les coûts associés à KYMRIA^{MD}, et uniquement aux patients admissibles qui satisfont aux critères de financement (qui peuvent être des patients d'autres provinces)^[24]. L'importance de ce remboursement ne peut être minimisée si l'on pense que le prix courant de KYMRIA^{MD} est de 450 000 dollars au Canada^[25]. À la lumière des résultats impressionnants obtenus dans les essais cliniques sur la thérapie CAR-T, il semble tout à fait pertinent de poursuivre les recherches et le développement dans ce domaine.

À la différence des médicaments classiques, la thérapie CAR-T est fabriquée non pas au moyen d'un traitement chimique ou biologique à grande échelle, mais en prélevant les propres cellules du patient et en leur faisant subir un traitement qui leur permet de cibler plus efficacement les cellules cancéreuses. Les hôpitaux et les autres établissements du secteur public qui sont plus proches des patients que des sociétés pharmaceutiques pourraient être en meilleure position pour produire et administrer la thérapie CAR-T personnalisée aux patients, dans la mesure où le contexte relatif aux brevets n'est pas indûment prohibitif.

La disponibilité de la thérapie CAR-T dans le secteur public pourrait faire baisser les coûts de ce traitement en le divisant par un facteur d'au moins 10, une différence qui pourrait être déterminante pour permettre d'élargir le recours à la thérapie CAR-T à de nouveaux cancers et de la rendre largement accessible au Canada. Par conséquent, la clarté en ce qui concerne la portée acceptable des brevets sur la thérapie CAR-T revêt une importance capitale pour le public. Dans l'intervalle, les organisations du secteur des sciences de la vie désireux de développer la technologie CAR-T ont tout intérêt à accorder la priorité à la sensibilisation à la question des brevets et à l'élaboration de stratégies à cet égard, compte tenu de l'évolution constante de la jurisprudence dans ce domaine.

[1] [Décision].

[2] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380:45-56.

[3] The ASCO Post. ASH 2018: ELIANA Trial: Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With ALL.

[4] Décision au paragraphe 3.

[5] Décision au paragraphe 4.

[6] Décision au paragraphe 6.

[7] Décision au paragraphe 7.

[8] Décision au paragraphe 9.

[9] Décision au paragraphe 9.

[10] Décision au paragraphe 13.

[11] Décision au paragraphe 16.

[12] Décision au paragraphe 19.

[13] *Loi sur les brevets*, L.R.C. (1985), ch. P-4

[14] *Loi sur les brevets*, au paragraphe 27(2).

[15] *Consolboard Inc c. MacMillan Bloedel (Saskatchewan) Limited*, [1981] 1 RCS 504 à la page 520.

[16] *Loi sur les brevets*, à l'alinéa 27(3)a).

[17] *Loi sur les brevets*, à l'alinéa 27(3)b).

[18] Voir par exemple *Consolboard Inc c. MacMillan Bloedel (Saskatchewan) Limited*, [1981] 1 RCS 504 à la page 517; *Pioneer Hi-Bred Ltd c. Canada (Commissaire des brevets)*, [1989] 1 RCS 1623 à la page 1636.

[19] *Abbvie Corporation c. Janssen Inc.*, 2014 CF 55 au paragraphe 168.

[20] *Abbvie Corporation c. Janssen Inc.*, 2014 CF 55 au paragraphe 178.

[21] *Janssen Inc c. Abbvie Corporation*, 2014 CAF 242.

[22] *Merck Sharpe & Dohme Corp c. Wyeth LLC*, 2021 CF 317 au paragraphe 153.

[23]

<https://ottawacitizen.com/news/local-news/treating-the-untreatable-how-and-why-canadas-car-t-network-was-built>.

[24]

https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/assets/CAR_T-cellReimbursementPolicy-FR.pdf;

<https://www.newswire.ca/news-releases/alberta-sites-join-network-of-certified-centres-to-deliver-car-t-therapy-kymriah-r-tisagenlecleucel-837526002.html>.

[25]

<https://nationalpost.com/health/what-price-life-at-a-cost-of-hundreds-of-thousands-a-dose-novel-cancer-killing-drug-sparks-debate>.