

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Destinataire :

voir le formulaire PCT/ISA/220

PCT

OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE
INTERNATIONALE
(règle 43bis.1 du PCT)

Date d'expédition

(jour/mois/année)

PCT/ISA/210 (deuxième feuille)

voir le formulaire

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
voir le formulaire PCT/ISA/220

POUR SUITE À DONNER

Voir le point 2 ci-dessous

Demande internationale No.

PCT/FR2019/051456

Date du dépôt international (jour/mois/année)

14.06.2019

Date de priorité (jour/mois/année)

14.06.2018

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB

INV. A61K38/46 A61K39/395 C07K16/40 A61P7/04

Déposant

LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES...

1. La présente opinion contient des indications relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☐ Cadre n° II Priorité
- ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43bis.1.a)i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☐ Cadre n° VII Certaines irrégularités relevées dans la demande internationale
- ☐ Cadre n° VIII Certaines observations relatives à la demande internationale

2. **SUITE À DONNER**

Si une demande d'examen préliminaire internationale est présentée, la présente opinion sera considérée comme une opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, sauf dans le cas où le déposant a choisi une administration différente de la présente administration aux fins de l'examen préliminaire international et que l'administration considérée a notifié au Bureau international, selon la règle 66.1bis.b), qu'elle n'entend pas considérer comme les siennes les opinions écrites de la présente administration chargée de la recherche internationale.

Si, comme cela est indiqué ci-dessus, la présente opinion écrite est considérée comme l'opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, le déposant est invité à soumettre à l'administration chargée de l'examen préliminaire international une réponse écrite, avec le cas échéant des modifications, avant l'expiration d'un délai de 3 mois à compter de la date d'envoi du formulaire PCT/ISA/220 ou avant l'expiration d'un délai de 22 mois à compter de la date de priorité, le délai expirant le dernier devant être appliqué.

Pour plus de détails sur les possibilités offertes au déposant, se référer au formulaire PCT/ISA/220.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale



Office européen des brevets

D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date à laquelle la présente opinion a été établie

voir le formulaire
PCT/ISA/210

Fonctionnaire autorisé

Merckling-Ruiz, V

N° de téléphone +49 89 2399-0



Cadre n° I Base de l'opinion

1. En ce qui concerne la **langue**, la présente opinion a été établie sur la base
 - ☒ de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée.
 - ☐ d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante , qui est la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (règles 12.3.a) et 23.1.b)).
2. ☐ La présente opinion a été établie en prenant en considération la **rectification d'une erreur évidente** autorisée par ou notifiée à la présente administration en vertu de la règle 91 (règle 43bis.1.a)).
3. ☐ En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, la présente opinion a été effectuée sur la base d'un listage des séquences :
 - a. ☐ faisant partie de la demande internationale telle que déposée :
 - ☐ sous forme d'un fichier texte selon la norme de l'annexe C/ST.25.
 - ☐ sur papier ou sous forme d'un fichier image.
 - b. ☐ remis avec la demande internationale en vertu de la règle 13ter.1.a), exclusivement aux fins de la recherche internationale, sous forme d'un fichier texte selon la norme de l'annexe C/ST.25.
 - c. ☐ remis postérieurement à la date de dépôt international exclusivement aux fins de la recherche internationale :
 - ☐ sous forme d'un fichier texte selon la norme de l'annexe C/ST.25 (règle 13ter.1.a)).
 - ☐ sur papier ou sous forme d'un fichier image (règle 13ter.1.b) et instruction administrative 713).
4. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences a été déposée ou remise, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles faisant partie de la demande telle que déposée et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
5. Commentaires complémentaires :

Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43*bis*.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	<u>1-13</u>
	Non :	Revendications	
Activité inventive	Oui :	Revendications	<u>1-13</u>
	Non :	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	<u>1-13</u>
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

1. Il est fait référence aux documents suivants :

- D1 HARTMANN R ET AL: "In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents.", JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS : JTH 11 JUN 2018, 11 juin 2018 (2018-06-11), ISSN: 1538-7836
- D2 DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 7 décembre 2017 (2017-12-07), SANTAGOSTINO ELENA ET AL: "Management of Joint Replacement in Hemophilia a with Inhibitors during Emicizumab Prophylaxis", Database accession no. PREV201900188250
- D3 LANGER A L [0000-0002-0301-7073] ET AL: "Evaluating the safety of emicizumab in patients with hemophilia A", EXPERT OPINION ON DRUG SAFETY 20181202 TAYLOR AND FRANCIS LTD GBR, vol. 17, no. 12, 2 décembre 2018 (2018-12-02), pages 1233-1237, ISSN: 1474-0338
- D4 EP 2 687 595 A1 (LAB FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT [FR]) 22 janvier 2014 (2014-01-22)

Point V

2. D1 décrit des tests in vitro de génération de thrombine et de formation de caillot sanguin, sur du sang de patient hémophile avec inhibiteurs de facteur VIII, en présence de SIA (anticorps dirigé contre le facteur IX et le facteur X, analogue d'emicizumab) seul, ou combiné avec un concentré de complexe prothrombine activé (aPCC) ou du facteur VII activé recombinant (rFVIIa). Les différents facteurs sont ajoutés au milieu test séparément, de façon à ce que D1 ne décrit pas de composition ou de kit contenant a) un facteur VII transgénique, et b) anticorps multispécifique dirigé contre le facteur IX et le facteur X. Le milieu de réaction lui-même, une fois que le SIA et le rFVIIa ont été

ajoutés, contient en plus du plasma humain et un caillot de sang s'y forme. Une telle composition n'est pas propre à être administrée à un patient, de sorte qu'on ne peut pas considérer qu'il s'agit d'une composition pharmaceutique.

D2 décrit un patient hémophile avec inhibiteurs de facteur VIII faisant partie du groupe de traitement de l'essai clinique HAVEN 1, et recevant chaque semaine 1,5 mg/kg d'emicizumab. Ce patient reçoit en plus du rFVIIa pendant et après une opération chirurgicale pour diminuer les saignements. D2 ne décrit pas de composition ou de kit contenant à la fois a) de l'emicizumab et b) rFVIIa.

Les revendications 1-13 sont nouvelles.

3. Le problème technique qui sous-tend la demande est de fournir une combinaison pharmaceutique permettant une meilleure prise en charge des patient hémophiles A, de préférence avec inhibiteurs de facteur VIII (page 2 l.21-24 de la demande).

La solution consiste en une composition comprenant :

- a) un facteur VII transgénique, et
- b) anticorps multispécifique dirigé contre le facteur IX et le facteur X, de préférence l'emicizumab (= ACE910).

D1, qui est l'art antérieur le plus proche, démontre que la combinaison de SIA et d'aPCC a un effet synergique sur la génération de thrombine et permet d'atteindre un niveau de coagulation supérieur à la normale. En revanche, la combinaison de SIA et de rFVIIa a un effet additif et ne permet pas d'atteindre un niveau de génération de thrombine normal (page 1589 col. gauche).

Les exemples 2 et 4 de la présente demande décrivent des tests de génération de thrombine en utilisant diverses concentrations d'emicizumab (Helimbra®) et de rFVIIa (Noveoseven® ou Sevenfact®) utilisés seuls. Les résultats montrent que chacun de ces composés utilisé séparément n'induit qu'une très faible génération de thrombine.

Dans l'exemple 5, des combinaisons de Sevenfact® (à trois concentrations différentes) et d'Helimbra® sont testées sur deux lots de plasma de patients hémophile A. Un effet synergique est pris en compte si l'effet de la combinaison est au moins 2 fois supérieur à l'effet de Sevenfact® et d'Helimbra® pris séparément pour au moins un des paramètres du test de génération de thrombine (PTE, pic de thrombine et vitesse). Les trois combinaisons testées possèdent un effet thrombogène synergique, voir Tableaux 3

et 4 et Figures 1 et 2. L'effet technique est démontré dans la demande. Il faut noter de surcroît qu'une activité thrombogène synergique d'emicizumab + rFVIIa va à l'encontre de ce qui est démontré dans D1 (effet additif).

Les revendication 1-13 impliquent une activité inventive.