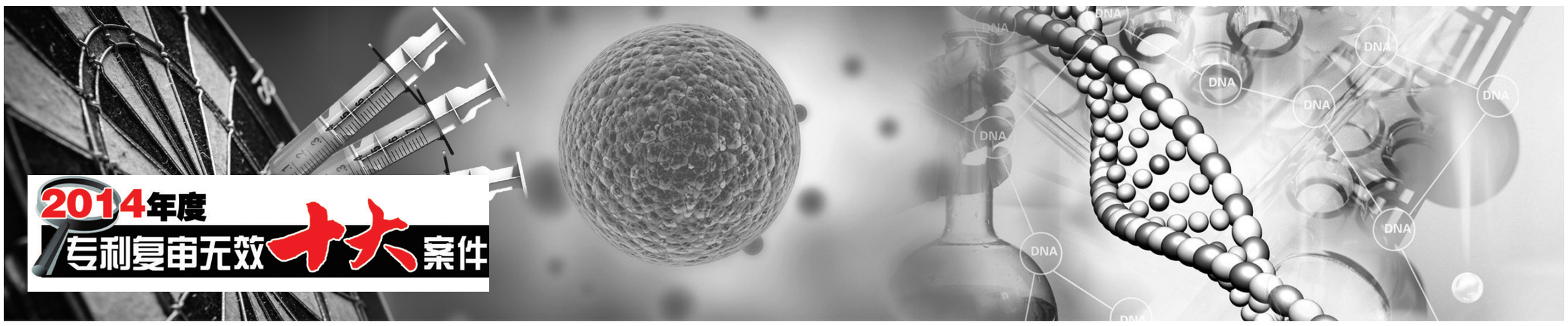

“用抗ErbB2抗体治疗”专利权被宣告全部无效，引发社会广泛关注——

靶向药“赫赛汀”专利“围墙”现缺口

本报记者 赵世猛

2015年1月，年仅33岁的歌手姚贝娜因罹患乳腺癌去世，令人不胜唏嘘，也再次引发社会公众对乳腺癌这一恶疾的关注。据统计，乳腺癌已经成为女性群体中最为常见的癌症类型。而在乳腺癌治疗领域，分子靶向治疗是近年来最为活跃的研究领域之一，其中的代表性药物便是基因技术股份有限公司（下称基因技术公司）研发的“赫赛汀”。作为一种重要的靶向抗乳腺癌用药，“赫赛汀”在临床治疗上颇受认可。2013年“赫赛汀”全球销售额达到近70亿美元，是一种名副其实的重磅药物。

作为基因技术公司重要的营收来源，“赫赛汀”受到了严密的专利保护。据了解，目前基因技术公司围绕“赫赛汀”申请了大量专利，仅在中国就拥有近40件发明专利，名为“用抗ErbB2抗体治疗”的发明专利（**专利号：ZL200610008639.X**）是其中之一。2014年自然人张某就该专利向国家知识产权局专利复审委员会提起专利权无效宣告请求，以相关权利要求不具备新颖性、创造性等为由，请求宣告“用抗ErbB2抗体治疗”专利权无效。专利复审委员会受理该案后组成合议组进行审查。

日前，专利复审委员会作出审查决定，宣告“用抗ErbB2抗体治疗”专利权全部无效。据悉，该决定作出后，基因技术公司在法定期限内提起行政诉讼，目前该案尚处于一审诉讼阶段。

靶向治疗药引世人关注

乳腺癌是一种发生在乳腺上皮组织的恶性肿瘤。据统计，全球每年约有120万件新发病例，被称为“世界头号女性杀手”。国家癌症中心和卫生部疾病预防控制局公布的2009年乳腺癌发病数据显示，全国肿瘤登记地区乳腺癌发病率位居女性恶性肿瘤的第1位。从20世纪90年代以来，中国的乳腺癌发病率增长速度是全球的两倍多，在城市地区尤为显著。而且，国内对乳腺癌的治疗状况并不乐观。有关调查显示，乳房切除术在目前乳腺癌治疗中依然占到原发性乳腺癌手术的88.8%，远远高于美国的36%。

而随着对乳腺癌认识的不断深入，对乳腺癌的治疗进入了综合治疗时代。医生会根据肿瘤的分期和患者的身体状况，酌情采用手术、放疗、化疗、内分泌治疗、生物靶向治疗及中医药辅助治疗等多种手段。其中，分子靶向治疗是近年来最受关注的研究领域之一。分子靶向治疗以其高度特异性、有效性和较好的安全性，已发展成为一类新型的治疗手段，目前已成功用于治疗肿瘤、自身免疫系统疾病、慢性炎症反应、器官移植排斥以及病毒感染等疾病。靶向药物治疗比化疗有明显的优势，但由于其价格极为高昂，使大部分国内患者无力承担或不愿承担高昂费用延续生命。

由基因技术公司研发的“赫赛汀”是乳腺癌分子靶向治疗中的代表性药品。其研发者基因技术公司是美国历史最悠久的生物技术公司，2009年3月被瑞士罗氏制药集团以约468亿美元的代价收购。

据了解，“赫赛汀”在临床上主要针对常规化疗和激素治疗效果欠佳的HER-2阳性乳腺癌。多年来，“赫赛汀”在全球的销售额一直维持在数十亿美元，且逐年攀升，在2013年更是达到近70亿美元。

核心专利权遭遇挑战

据悉，围绕“赫赛汀”，基因技术公司拥有近40件中国发明专利，“用抗ErbB2抗体治疗”专利是其中之一，该专利主要涉及抗ErbB2抗体的药物制品及其相应的药物用途。“抗ErbB2抗体”是“赫赛汀”中的活性成分。

请求人张某于2014年2月针对该专利向专利复审委员会提起专利权无效宣告请求，认为该专利权利要求1-8不符合专利法第二十二条第二款有关新颖性的规定，权利要求1-22不符合专利法第二十二条第三款有关创造性的规定，权利要求1-8、20不符合专利法第二十六条第四款的规定，说明书不符合专利法第二十六条第三款的规定。

专利复审委员会于2014年3月受理了上述无效宣告请求并成立合议组对该案进行审查。在此期间，专利权人修改了权利要求书，修改后的权利要求书共有21项权利要求。2014年8月，专利复审委员会对该案进行了口头审理。

请求人张某认为，涉案专利权利要求1-21相对于证据1与公知常识的结合而言不具有专利法第二十二条第三款有关创造性的规定。“请求人张某提交的证据1是最接近该专利的对比文件。”该案合议组成员介绍说：“该案最为关键的是对权利要求1相对于证据1及公知常识是否具有创造性的判定。”

据了解，权利要求1要求保护一种制品，首先该制品包含一个容器，容器内包含与ErbB2胞外结构域序列中的表位4D5结合的抗ErbB2抗体的组合物，其次是该容器上的标签或容器附带一个标签，该标签表明了所述组合物可用来治疗以ErbB2受体过度表达为特征的乳房癌，再次是一个带有避免使用蒽环类抗生素类化疗剂与所述组合物组合使用的说明的包装插页。而证据1公开了采用rhuMoAb HER2抗体与帕利他塞（一种化疗药物）的药物组合物和该抗体与顺铂（一种化疗药物）的药物组合物，用以治疗以ErbB2受体过度表达为特征的乳房癌的技术方案。

不具创造性被宣告无效

合议组审理后认为，将涉案专利权利要求1与证据1公开的相关技术方案对比，两者区别技术特征仅在于，涉案专利权利要求1的技术方案中将相关药物组合物制成了药盒制品，即将相关药物组合物放在一个容器中，将相关适应症类型写在标签上，并将相关用药禁忌写在包装插页上。由此可知，涉案申请实际解决的技术问题是制备一种使用方便的药盒制品。然而，在医药技术领域中，通常将药品进行包装制成药盒，而药盒制品通常包括包装容器、标签和包装插页，其中包装容器用于盛放具有治疗功效的药物组合物，标签用于记载适应症类型等信息，包装插页则用于记载药物的使用方法特征，例如药物的给药剂量、时间间隔等信息。以上均属于医药技术领域的常规技术手段。

在口头审理中，基因技术公司还强调，证据1记载的III期临床试验方案表明，其治疗方案中可使用蒽环类抗生素类化疗剂，同时其明确记载rhuMoAb HER2抗体与帕利他塞联合治疗的效果“尚在评估中”，可见该证据并未教导排除使用蒽环类抗生素。而且涉案专利说明书记载了抗ErbB2抗体与蒽环类抗生素联合使用的副作用非常大，由此证明涉案专利排除使用蒽环类抗生素，带来了预料不到的技术效果。

对此，合议组认为，根据证据1的记载，为了研究抗ErbB2抗体与帕利他塞联合治疗乳腺癌的效果，证据1比较了对异种移植人类乳腺癌肿瘤的裸鼠分别单独或联合使用上述两种疗法所获得的肿瘤生长抑制比例。同时，为了研究抗ErbB2抗体与顺铂联合治疗乳腺癌的效果，测定了II期临床试验中对顺铂耐药性患者联合使用上述两种疗法的反应率和毒性。可见，上述两个技术方案中均未使用蒽环类抗生素类化疗剂治疗乳腺癌。证据1的III期临床试验方案并不影响其记载的动物实验及II期临床试验方案本身的公开，更何况其并未记载相应的实验结果及结论。

“合议组明确了最接近的现有技术中的抗体种类和表位与涉案发明完全一致，进一步分析了移植人肿瘤的裸鼠和II期、III期临床患者的具体适应症和相应治疗效果。虽然II期、III期临床试验在药物组合上有不同的考虑，但是由于各自是独立的技术方案，不会因为后者而否定前者。”该案合议组成员介绍说：“虽然现有技术的结论中提到效果‘尚在评估中’，但是本领域技术人员可以理解，这样的效果是指综合考虑了疗效、安全性、稳定性等因素的整体效果。其中II期临床明确记载了疗效的试验证据，由此足以证明相关联合治疗可以产生抗肿瘤作用。因此，合议组综合分析，认定该现有技术实质上公开了涉案发明需要组合的药物、避免组合的药物以及相应的适应症。此外，本案对创新主体的研发也有一定的启示和借鉴作用：对于在现有发明的基础上进一步改进的技术方案，需要对现有技术做出符合专利法规定的创造性的贡献才能获得专利保护”。

最终，专利复审委员会认为涉案专利权利要求1-21不符合专利法第二十二条第三款有关创造性的规定，宣告“用抗ErbB2抗体治疗”专利权全部无效。该决定作出后，基因技术公司在法定期限内提起行政诉讼，目前该案尚处于一审诉讼阶段。

评析“用抗ErbB2抗体治疗”发明专利无效案

专利创造性评判中现有技术的合理把握

魏 聪

在“用ErbB2抗体治疗”专利权无效宣告请求案中，专利复审委员会在全面考察现有技术状况的基础上，依法评判发明的创造性，作出了宣告涉案专利权全部无效的审查决定。该案充分体现了针对现有技术的事实认定在发明创造性评判中的重要意义，值得业界关注。

该案独立权利要求1要求保护一种制品，它包含（1）一个容器，（2）容器内包含与ErbB2胞外结构域序列中的表位4D5结合的抗ErbB2抗体的组合物，（3）容器上的标签或容器附带的标签，该标签表明了所述组合物可用来治疗以ErbB2受体过度表达为特征的乳房癌，以及（4）包装插页，该包装插页上有避免使用蒽环类抗生素类化疗剂与所述组合物组合使用的说明；独立权利要求9要求保护相应的抗ErbB2抗体与塔克索德组合的制药用途，其中同样以包装插页的方式限定了前述用药禁忌。

就用于评价该案创造性的现有技术而言，某外文期刊文献作为现有技术证据公开了该抗体与帕利他塞（即塔克索德的一种）的药物组合物，用于联合治疗异种移植人类乳腺癌肿瘤的裸鼠，其产生了显著的抗肿瘤效果，可导致异种移植物消失；同时公开了该抗体与顺铂的药物组合物，用于联合治疗顺铂耐药性乳腺癌患者，其II期临床试验结果显示反应率较高，而毒性并不大于单独使用顺铂的毒性，其中帕利他塞以及顺铂均不属于蒽环类抗生素类化疗剂。另外，该证据还公开了III期临床试验的治疗方案，其中包括蒽环抗生素类型的

化学治疗剂，但并未公开相应的实验结果及结论；同时还在文末特别提到该抗体与帕利他塞联合治疗的效果“尚在评估中”。

由于该证据公开的抗体种类、适应症类型等与本发明均一致，因此当事人双方的争议主要集中在该证据是否实质公开了前述用药禁忌。专利权人强调，动物试验及II期临床试验并未明确公开该禁忌，同时III期临床试验在药物组合上的选择以及随后提到的联合治疗效果“尚在评估中”的结论足以否定前述动物试验及II期临床试验的药物组合，因此不应认定该证据实质公开了前述用药禁忌。同时，当事人双方对本案说明书是否充分记载了关于禁忌组合具有副作用的试验数据亦存在较大分歧。

对此，专利复审委员会认为，应当以本领域技术人员的视角，对现有技术的技术方案进行整体考量，尤其需要分析理解相应技术方案的整体构思，以便准确把握其真实反映的技术信息。一方面，根据该现有技术证据的记载，为了研究抗ErbB2抗体与帕利他塞联合治疗乳腺癌的效果，比较了对异种移植人类乳腺癌肿瘤的裸鼠分别单独或联合使用上述两种疗法所获得的肿瘤生长抑制比例；为了研究抗ErbB2抗体与顺铂联合治疗乳腺癌的效果，测定了II期临床试验中对顺铂耐药性患者联合使用上述两种疗法的反应率和毒性，上述两个技术方案中均未使用蒽环类抗生素治疗乳腺癌。而III期临床试验方案与前述动物实验及II期临床试验方案是各自独立的技术方案，前者并不影响后两者记载的技术信息的公开，更何况III期临床试验并未记载相应的试验结果及结论，无法让本领域技术人员确信其试验设计方案成立且更优。另一方面，针对动物试验及II期临床试验，现有技术证据中充分记载了肿瘤生长抑制比例、反应率、毒性等试验数据或结果；该证据的摘要部分甚至明确给出了“依据上述试验证据足以证明抗ErbB2抗体和帕利他塞或顺铂联合使用可以产生显著的抗肿瘤作用”的结论，由此本领域技术人员应当能够理解该证据提到的效果“尚在评估中”并非否定前述的试验方案，而是指综合考虑疗效、安全性、稳定性等因素的整体效果尚需评估。基于此，认定该证据实质上公开了采用包含与表位4D5结合的抗ErbB2抗体的组合物，而不使用蒽环类抗生素，从而治疗以ErbB2受体过度表达为特征的乳房癌的技术方案。

分析到这里，很多人难免会产生这样的疑问：在认定前述证据实质公开了用药禁忌的信息时，为什么没有要求该证据明确记载“避免组合蒽环类抗生素类化疗剂”？对此，无效决定的认定实际上是基于对专利文献技术和法律含义的双重理解：就药物组合物及其相应制药用途而言，关于用药禁忌的限定可以理解为一种排除式的限缩方式，即排除掉该组合物中存在所述禁忌组分的情形，其概括了较大的保护范围，包括了所有不与蒽环类抗生素类化疗剂组合使用的技术方案；而在现有技术的生产生活实践中，本领域技术人员可能在制药和用药实践中并不会采用这样的禁忌组合，例如表现在优选的药物组合中并不含有该禁忌组分，但由于不适宜组合的组分可能有多种，且不适宜组合的原因也各异，现有技术文献中一般很难也很少明确列举这样的组分。更极端的情形是，专利申请人可能有意利用专利申请文件撰写上的技巧，加入某些排除式的限缩方式，并主张由此构成与现有技术的实质区别，从而达到规避专利审查中创造性质疑的目的。因此，在审查此类权利要求时就应当格外谨慎，在准确理解权利要求的保护范围的同时，合理把握最接近现有技术实质公开的内容。由于最接近现有技术本身是与发明技术方案对比的基础，而并非提供区别技术特征的结合启示的来源，因此不必也不可能要求其明确记载排除式限缩的内容，只要确定其技术方案中实质上不包含发明技术方案明确排除掉的内容，即可确定该排除并不构成发明与现有技术的区别。

该案中，在客观考察现有技术状况的基础上，通过全面对比，可以明确发明与现有技术的区别仅在于：容器等包装特征及将治疗异种移植人类乳腺癌肿瘤的裸鼠的药物组合物用于治疗人患者，由此结合本领域常规技术手段得出本专利不具备创造性的结论就显得顺理成章了。同时，由于权利要求技术方案所限定的用药禁忌并不构成该权利要求与最接近现有技术证据的区别，因此该用药禁忌所产生的技术效果就应当理解为该证据的技术方案客观上存在的效果，前述关于禁忌组合副作用的试验数据的争议也就不会影响本案的创造性评判过程及结论了。可见，本案对创新主体启示和借鉴作用在于，对于在原有发明的基础上进一步改进的技术方案，需要对现有技术作出符合专利法规定的创造性的贡献才能获得进一步的专利保护。

可见，针对现有技术的事实认定是发明创造性评判的基础，直接决定了法律适用，应当在全面考察现有技术状况的基础上综合分析，确定发明解决的技术问题，由此运用法律思维，客观评判发明贡献。同时，本案向专利工作者及社会公众传递的理念主要体现在：应当整体、客观把握现有技术；并非专利文件记载的任何优良效果都能够给发明带来创造性，而需要通过与现有技术对比，正确、理性地认识发明高度，以发明构思、智慧贡献评判创造性。

（作者单位：国家知识产权局专利复审委员会医药生物申诉二处）