

Code de distribution interne :

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

**Liste des données pour la décision
du 24 mai 2007**

N° du recours : T 0359/04 - 3.3.04
N° de la demande : 96906795.8
N° de la publication : 0814834
C.I.B. : A61K 39/21
Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :

Immunogènes dénués de toxicité dérivant d'une protéine de régulation rétrovirale, anticorps dirigés contre ces immunogènes, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les renfermant

Titulaire du brevet :

NEOVACS

Opposantes :

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Institut Pasteur

Référence :

Immunogènes rétrovirales/NEOVACS

Normes juridiques appliquées :

CBE Art. 54, 84, 111(1), 123(2)(3)
CBE R. 57bis

Mot-clé :

"Modification étendant au-delà du contenu de la demande telle que déposée - (non)"
"Modifications étendant la protection - (non)"
"Clarté - (oui)"
"Suffisance de description - (oui)"
"Nouveauté - (oui)"

Décisions citées :

G 0006/83, G 0002/88, G 0001/92, T 0205/83, T 0219/01
T 0609/02, W 0013/89

Exergue :

-



N° du recours : T 0359/04 - 3.3.04

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.04
du 24 mai 2007

Requérante : NEOVACS
(Titulaire du brevet) 59, avenue Victor Hugo
F-75116 Paris (FR)

Mandataire : Nargolwalla, Cyra
Cabinet Plasseraud
52 rue de la Victoire
F-75440 Paris Cedex 09 (FR)

Intimées : GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
(Opposante 01) 89 Rue de l'Institut
B-1330 Rixensart (BE)

Mandataire : Tyrell, Arthur William Russell
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property (CN9.25.1)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB)

(Opposante 02) Institut Pasteur
25-28 rue du Dr. Roux
F-75015 Paris (FR)

Mandataire : Desaix, Anne
Ernest Gutmann - Yves Plasseraud S.A.S.
3, rue Auber
F-75009 Paris (FR)

Décision attaquée :

Décision de la division d'opposition de l'office européen des brevets postée le 26 janvier 2004 par laquelle le brevet européen No. 0814834 a été révoqué conformément aux dispositions de l'article 102(1) CBE.

Composition de la Chambre :

Président : R. Gramaglia
Membres : G. Alt
G. Weiss

Exposé des faits et conclusions

I. La titulaire du brevet a formé un recours contre la décision de la division d'opposition de révoquer le brevet No. 0 814 834 intitulé "Immunogènes dénués de toxicité dérivant d'une protéine de régulation rétrovirale, anticorps dirigés contre ces immunogènes, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques les renfermant".

II. Le brevet était basé sur la demande internationale portant le numéro WO 96/27389. Les revendications 1 et 18 de cette demande étaient rédigées de la façon suivante : (Ces revendications ont été modifiées au cours de la procédure d'examen, d'opposition et de recours; pour faciliter la comparaison entre les revendications la chambre souligne ci-après et ultérieurement en gras les expressions jugées importantes.)

"1. **Composé immunogène** administrable à l'homme car dénué de toxicité, caractérisé en ce qu'il dérive d'une protéine de régulation d'un virus VIH-1, VIH-2, **HTLV-1** ou **HTLV-2**, **par traitement chimique à l'aide d'un agent de couplage tel qu'un aldéhyde**, ou **d'une protéine porteuse activée par un pré-traitement à l'aide d'un aldéhyde**, lui permettant d'être reconnu par des anticorps dirigés contre ladite protéine de régulation, et de conserver des propriétés immunogènes suffisantes pour créer des anticorps neutralisant ou bloquant ladite protéine native, tout en ayant perdu au moins 50% de ses propriétés biologiques toxiques de ladite protéine native.

18. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé immunogène tel que défini à l'une des revendications 1 à 5, associée à une protéine Gag, Pol ou Env d'un virus VIH-1, VIH-2, **HTLV-1 ou HTLV-2.**"

III. Le brevet a été délivré avec 31 revendications.

Les revendications indépendantes 1 et 16 du brevet délivré s'énonçaient comme suit :

"1. **Une composition pharmaceutique** comprenant un composé immunogène administrable à l'homme car dénué de toxicité, caractérisé en ce que ledit composé immunogène dérive d'une protéine de régulation d'un virus VIH-1, VIH-2, **HTLV-1 ou HTLV-2** ou d'un de ses fragments peptidiques **par traitement chimique ou par couplage avec une protéine porteuse activée par un pré-traitement à l'aide d'un aldéhyde**, lui permettant d'être reconnu par des anticorps dirigés contre ladite protéine de régulation native, et de conserver des propriétés immunogènes suffisantes pour créer des anticorps neutralisant ou bloquant ladite protéine native, tout en ayant perdu au moins 50 % des propriétés biologiques toxiques de ladite protéine native.

16. Une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé immunogène tel que défini à l'une des revendications 1 à 7, associée à une protéine Gag, Pol ou Env d'un virus VIH-1, VIH-2, **HTLV-1 ou HTLV-2.**"

IV. Lors de l'opposition, le brevet a été attaqué sur le fondement de l'article 100(a) ensemble les articles 54 et 56, 100(b) et 100(c) CBE.

V. La décision de la division d'opposition s'est fondée sur une requête principale et trois requêtes subsidiaires.

La revendication 1 de la requête principale et de la première requête subsidiaire correspondait à la revendication 1 du brevet délivré.

La revendication 1 de la deuxième requête subsidiaire s'énonçait comme la revendication 1 délivrée, à laquelle était cependant ajouté, à la fin : "... , **ladite protéine de régulation étant soit la protéine Tat, soit la protéine Tax.** "

La revendication 1 de la troisième requête subsidiaire s'énonçait comme la revendication 1 délivrée, à laquelle était cependant ajouté, à la fin : "... , **ladite protéine de régulation étant la protéine Tat.** "

VI. Dans sa décision, la division d'opposition a estimé que l'invention présentée dans la requête principale et dans la première requête subsidiaire n'était pas exposée d'une manière telle que les exigences de l'article 83 CBE étaient satisfaites, l'homme du métier ne sachant pas quelles propriétés biologiques toxiques possédaient les protéines de régulation Vif, Rev ou Nef. La division d'opposition a statué, en outre, que la revendication 1 de la deuxième requête subsidiaire contenait des modifications qui allaient au-delà du contenu de la version déposée à l'origine, étant donné que la demande telle que déposée à l'origine

n'enseignait pas directement et de manière non-ambiguë une protéine tat modifiée par **tout** traitement chimique. Enfin, l'objet de la revendication 1 de la troisième requête subsidiaire n'était pas nouveau par rapport aux divulgations du document D5 (WO91/15224), qui décrivait des protéines tat modifiées tombant sous le coup de la revendication.

- VII. Avec le mémoire exposant les motifs du recours, la requérante (titulaire du brevet) a déposé une requête principale modifiée, ainsi que des requêtes subsidiaires 1 et 2 modifiées. Dans la revendication 1 de la requête principale modifiée, l'expression "HTLV-1 ou HTLV-2" a été supprimée, par rapport à la requête principale qui avait été présentée à la division d'opposition. L'expression "**par traitement chimique**" a été remplacée par l'expression "**par traitement à l'aide d'un agent chimique**".
- VIII. Dans une pièce déposée ultérieurement, les requêtes existantes ont été à nouveau modifiées. Dans la requête principale, qui correspondait à la requête principale déjà déposée, la revendication 5 a également été modifiée en supprimant l'expression "**HTLV-1 ou HTLV-2**".
- IX. Dans l'annexe à la convocation à la procédure orale, la chambre a informé les parties que sur la question de la nouveauté, elle considérait notamment que le document D5 ne divulguait pas un traitement à l'aide d'un agent chimique. Elle a, en outre, indiqué qu'elle avait l'intention d'entendre les parties sur tous les motifs d'opposition au cours de la procédure orale.

X. Une procédure orale s'est tenue en présence de toutes les parties. La chambre a estimé au cours de la procédure orale que la requête principale qui lui était présentée n'était pas conforme aux dispositions de la règle 57bis CBE, car la suppression de la caractéristique "HTLV-1 ou HTLV-2" de la revendication 5 n'était pas intervenue suite à des motifs d'opposition. La requérante a alors déposé une requête principale modifiée, réintroduisant la caractéristique dans la revendication 5.

Les revendications 1 et 5 de la requête principale s'énonçaient donc comme suit :

"1. **Une composition pharmaceutique** comprenant un composé immunogène administrable à l'homme car dénué de toxicité, caractérisé en ce ledit composé immunogène dérive d'une protéine de régulation d'un virus VIH-1 ou VIH-2, ou d'un de ses fragments peptidiques, **par traitement à l'aide d'un agent chimique ou par couplage avec une protéine porteuse activée par un pré-traitement à l'aide d'un aldéhyde**, lui permettant d'être reconnu par des anticorps dirigés contre ladite protéine de régulation native, et de conserver des propriétés immunogènes suffisantes pour créer des anticorps neutralisant ou bloquant ladite protéine native, tout en ayant perdu au moins 50% des propriétés biologiques toxiques de ladite protéine native, **ladite protéine de régulation étant la protéine Tat.**

5. Une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé immunogène tel que défini à l'une des revendications 1 à 4, associée à une protéine

Gag, Pol ou Env d'un virus VIH-1, VIH-2, **HTLV-1 ou HTLV-2.**"

XI. Les documents suivants ont joué une importance au cours de la procédure de recours:

D6: Frankel, A.D. et Pabo, C.O., Cell, vol. 55, 1988, pages 1189-1193;

D8: WO 91/18454;

D13: Le Buanec, H. et Bizzini, B., Biomed. & Pharmacother., vol. 54, 2000, pages 41-44.

XII. Les principaux arguments avancés par écrit et oralement par la requérante peuvent être résumés comme suit:

Article 84 CBE

Une revendication correspondant essentiellement à l'actuelle revendication 5 se trouve déjà dans la revendication 16 délivrée. La clarté de l'expression "composition pharmaceutique" ne peut donc être contestée.

Article 123(2) CBE

La définition de la tat-toxoïde, page 13, lignes 10 à 11 de la demande telle que déposée à l'origine, selon laquelle il s'agit d'un "peptide ou une protéine Tat traitée par un agent chimique", se rapporte spécifiquement aux protéines tat et constitue donc un support pour la caractéristique de procédé, figurant à la revendication 1, relative au traitement de la protéine tat avec **tout** agent chimique.

Quant aux modifications apportées aux revendications au cours de la procédure de recours, elles sont aussi toutes basées sur la demande telle que déposée à l'origine :

- la limitation de la revendication 1 à la protéine tat a nécessairement entraîné la suppression des termes HTLV-1 et HTLV-2 de la revendication 1;
- l'expression "**par traitement à l'aide** d'un agent chimique", dans la présente revendication 1, se base sur la page 13, ligne 11 de la demande telle que déposée à l'origine;
- la revendication 5 correspond essentiellement à la revendication 18 de la demande telle que déposée à l'origine.

Article 83 CBE

L'homme du métier peut déduire des paragraphes [0029] et [0067] ainsi que des exemples 7 et 8 du brevet, ce qu'il faut entendre par "propriétés biologiques toxiques". Au paragraphe [0029], les tests des propriétés toxiques sont présentés comme des variantes. La façon de calculer la valeur de réduction des propriétés toxiques, qui est d'au moins 50%, est claire. Les essais de mise en évidence de la néoangiogénèse des cellules endothéliales sont connus de l'homme du métier. Celui-ci peut donc vérifier la caractéristique dans la revendication 1 "tout en ayant perdu au moins 50% des propriétés biologiques toxiques de ladite protéine native".

Sur la base de la description, l'homme du métier sait clairement ce qu'il faut entendre par une protéine tat "native".

Par ses connaissances techniques, l'homme du métier sait comment se déroule le couplage avec une protéine porteuse activée par un pré-traitement à l'aide d'un aldéhyde.

L'exemple 9 du brevet montre que les composés selon les revendications créent des anticorps neutralisants. L'effet pharmaceutique est ainsi démontré.

Constater que les compositions obtenues par "couplage avec une protéine porteuse activée par un pré-traitement à l'aide d'un aldéhyde" sont hétérogènes du fait d'éventuelles réactions d'agglutination et que ses compositions ne peuvent donc être utilisées en tant que médicaments, est une allégation, étant donné qu'elle ne s'appuie sur aucune preuve.

Le brevet décrit au moins un agent chimique permettant d'obtenir l'effet pharmaceutique consistant à "conserver des propriétés immunogènes suffisantes pour créer des anticorps neutralisant ou bloquant ladite protéine native". Cela suffit à remplir les conditions de l'article 83 CBE.

Article 54 CBE

Concernant la protéine tat carboxyméthylée, le document D6 ne décrit pas les propriétés citées dans la revendication, à savoir "d'être reconnue par des anticorps dirigés contre ladite protéine de régulation

native" et "de conserver des propriétés immunogènes suffisantes pour créer des anticorps neutralisant ou bloquant ladite protéine native".

Concernant le composé "tat 2-86 CM" le document D8 ne décrit au sujet d'un dérivé de la protéine tat de carboxyamide-méthyle-cystéine qui y est divulgué, ni les propriétés citées ci-dessus, ni l'autre caractéristique figurant dans la revendication 1, à savoir "tout en ayant perdu au moins 50% des propriétés biologiques toxiques de ladite protéine native".

Etant donné qu'aucun des deux documents ne décrit toutes les caractéristiques de l'objet des revendications, ni le document D6 ni le document D8 ne détruisent la nouveauté de l'objet de la revendication 1.

Article 111(1) CBE

Lors de la procédure écrite de recours, l'intimée II n'a avancé aucun argument concernant l'article 56 CBE, et l'intimée I a attendu un stade très tardif de la procédure pour le faire. La chambre ne s'est donc pas prononcée par écrit sur cette question. La requérante n'a donc pas été en mesure de se préparer correctement sur ce point litigieux important. Il conviendrait donc que la chambre renvoie l'affaire devant l'instance du premier degré.

XIII. Les principaux arguments avancés par écrit et oralement par les intimées I et II (ci-après dénommées "les intimées") peuvent être résumés comme suit :

Article 84 CBE

L'expression "composition pharmaceutique" employée à la revendication 5 n'est pas claire.

Article 123(2) CBE

De la combinaison de la phrase à la page 4, lignes 16 à 28 de la demande telle que déposée à l'origine avec la phrase à la page 13, lignes 10 et 11 de la demande telle que déposée à l'origine, il s'ensuit, pour l'homme du métier, une limitation de l'expression "agent chimique", mentionnée à la page 13, à celle d'un "agent de couplage" mentionnée à la page 4. La caractérisation des composés pharmaceutiques de la revendication 1 par le fait qu'ils contiennent une protéine tat obtenue "par traitement à l'aide d'un agent chimique" représente donc une modification qui s'étend au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée à l'origine.

Article 83 CBE

La description énumère quatre propriétés toxiques, mais il en existe encore au moins une autre non-citée mais connue par l'état de la technique, à savoir la neurotoxicité. Par conséquent, l'homme du métier ne sait pas, d'une part, quelle est la propriété toxique qu'il faut réduire de 50%. D'autre part, il ne sait pas si, oui ou non, la caractéristique de réduction de 50% est suffisamment satisfaite lorsque l'une des propriétés toxiques est réduite. Même si l'homme du métier était en mesure d'identifier le nombre maximum de propriétés à tester, sur la base du fascicule de brevet, il ne sait pas si le pourcentage de réduction porte alors sur la moyenne de toutes les propriétés. De plus, pour l'une

des propriétés toxiques citées, la "néoangiogénèse des cellules endothéliales", le brevet ne décrit absolument aucun protocole de test. L'homme du métier ne peut donc pas vérifier la caractéristique suivante de la revendication 1, "tout en ayant perdu au moins 50% des propriétés biologiques toxiques de ladite protéine native".

Faute de définition dans le fascicule, l'homme du métier ne sait pas clairement ce qu'il faut entendre par le terme tat "native". Cependant, ceci est essentiel, car il n'est pas possible, autrement, de mettre correctement en évidence la réduction de 50% par rapport à la protéine tat "native".

Le processus de modification qui repose sur un "traitement par couplage avec une protéine porteuse activée par un pré-traitement à l'aide d'un aldéhyde" n'est pas décrit dans le brevet car, à l'exemple 3, la protéine tat, la protéine porteuse et l'aldéhyde sont mélangés simultanément.

Le brevet ne décrit pas l'effet thérapeutique souhaité, à savoir "de conserver des propriétés immunogènes suffisantes pour créer des anticorps neutralisant ou bloquant ladite protéine native". L'objet de la revendication 1, concernant une composition pharmaceutique, n'est donc pas décrit de façon suffisante.

Si l'on veut effectivement fabriquer les composés immunogènes au moyen du procédé mentionné à la revendication 1, mais qui n'est pas exemplifié, et qui comprend le traitement préalable de la protéine porteuse

avec l'aldéhyde, il se pourrait qu'intervienne - à moins d'avoir recours à des conditions particulières, qui ne sont cependant pas indiquées dans le brevet - une réaction d'agglutination, en particulier dans le cas du glutaraldéhyde, donnant un produit final, après addition de tat, qui est un mélange de différentes entités chimiques. De telles compositions hétérogènes ne sont cependant pas adaptées à être administrées comme médicament. Il manque donc une description, pour une partie de l'objet de la revendication, de la façon dont il doit être utilisé comme "composition pharmaceutique".

Les seuls exemples indiqués dans le brevet pour le traitement à l'aide d'un agent chimique sont le formaldéhyde et le glutaraldéhyde. Cependant, le brevet n'enseigne pas, en outre, quels autres agents chimiques permettent d'atteindre le résultat souhaité. Selon la décision T 694/92, un exemple ne peut pas être considéré comme représentatif d'un grand groupe si l'on peut sérieusement douter que l'effet technique peut être obtenu dans l'ensemble du domaine de protection revendiqué. Le document D13 montre, par exemple, que des protéines tat tombant structurellement sous le coup du libellé de la revendication, c'est-à-dire des protéines tat traitées au dithionitrobenzoate (DTNB) ou au N-éthylemaléimide, ne présentent pas les propriétés indiquées dans la revendication. Ceci montre que ce n'est pas tout agent chimique qui permet d'obtenir l'effet recherché. Pour exécuter l'invention, il faut donc d'abord que l'homme du métier trouve les agents chimiques adaptés pour cela, ce qui représente un effort excessif.

Article 54 CBE

Le document D6 décrit qu'une protéine tat modifiée par carboxyméthylation des résidus de cystéine avec de l'acide iodoacétique, a perdu son activité. Effectivement, la caractéristique "lui permettant d'être reconnu par des anticorps dirigés contre ladite protéine de régulation native" n'est pas décrite dans le document. Il s'agit cependant d'une propriété inhérente à la protéine tat carboxyméthylée. Ceci ressort d'une pièce déposée par la requérante au cours de la procédure d'examen, où elle déclarait avoir fabriqué ce composé, que celui-ci était effectivement inactif, mais que ses propriétés immunogènes étaient conservées. L'objet de la revendication 1 est donc antérieur par le composé décrit dans le document D6.

Le document D8 décrit un dérivé de méthylcystéine carboxamide d'une protéine tat constituée d'acides aminés 2-86 ("tat 2-86 CM"), qui est donc une protéine qui satisfait aux exigences structurelles des protéines de la revendication 1. Les propriétés "lui permettant d'être reconnu par des anticorps dirigés contre ladite protéine de régulation native" et "tout en ayant perdu au moins 50% des propriétés biologiques toxiques de ladite protéine native" qui ne sont pas décrites pour ce composé, dans le document D8, sont des propriétés inhérentes au composé. Ceci ressort du document D13. Il montre que l'antigénicité d'une protéine tat carboxyamidée est conservée à 100% tandis que son activité biologique, c'est-à-dire la toxicité, est de 0%. Le composé décrit dans le document D8 détruit donc la nouveauté de l'objet de la revendication 1.

Article 111(1) CBE

Selon l'intimée I, l'affaire ne doit pas faire l'objet d'un renvoi, car aucun document nouveau n'a été introduit au cours de la procédure de recours. L'intimée II n'est pas opposée à un renvoi, mais est également disposée à être entendue sur la question de l'activité inventive.

XIV. A l'issue de la procédure orale, les requêtes suivantes ont été formulées :

La requérante (titulaire du brevet) a demandé l'annulation de la décision attaquée et le maintien du brevet européen sur la base de la requête principale et des requêtes subsidiaires n° 1 et n° 2 soumises au cours de la procédure orale. Elle demande le renvoi de l'affaire à l'instance du premier degré, au cas où la chambre devait annuler la décision attaquée.

Les intimées I et II (opposantes 01 et 02) ont demandé le rejet du recours. Au cas où la chambre devait annuler la décision attaquée, l'intimée I (opposante 01) a demandé la poursuite de la procédure de recours et l'intimée II (opposante 02) a déclaré ne pas être opposée à un renvoi de l'affaire, tout en étant disposée à poursuivre la procédure de recours.

Motifs de la décision

Acceptation de la requête principale présentée au cours de la procédure orale

1. La requête principale actuellement présentée a été déposée suite à la décision de la chambre, prononcée en

procédure orale, selon laquelle la requête principale précédente n'était pas conforme aux dispositions de la règle 57bis CBE. Cette objection a été formulée par les intimées au cours de la procédure orale. La requête n'avait donc pas pu être déposée plus tôt. En outre, la modification est minime. Elle consiste à ajouter les termes "HTLV-1 ou HTLV-2" à la revendication dépendante 5. Une telle définition des protéines auxquelles les protéines selon l'invention peuvent être associées se trouvait déjà dans la revendication 18 de la demande telle que déposée à l'origine (voir ci-dessus, point 4.3). La modification ne soulève aucun problème ni de procédure ni de fond. Les intimées n'ont soulevé aucune objection contre l'acceptation de la requête. La chambre a donc admis la requête dans la procédure.

Article 84 CBE

2. Les intimées ont formulé l'objection que la revendication 5 n'est pas claire en raison de la formulation "composition pharmaceutique". Etant donné que l'article 84 CBE n'est pas un motif d'opposition, il ne convient d'examiner ses exigences que dans la mesure où elles concernent des modifications par rapport aux revendications telles que délivrées. Cependant, l'expression "composition pharmaceutique" se trouve déjà dans la revendication 16 délivrée (voir section III.), qui correspond à l'actuelle revendication 5 (voir section X). L'objection n'est donc pas recevable.

Les intimées n'ont pas soulevé d'autres objections en vertu de l'article 84 CBE et la chambre n'en voit pas non plus.

Les revendications satisfont donc aux exigences de l'article 84 CBE.

Articles 123(2)(3) CBE

Les citations suivantes dans les points 3 et 4 font référence à la demande PCT telle que publiée, qui est identique à la demande telle que déposée à l'origine.

3. Les intimées font valoir que la caractéristique de la revendication 1 concernant le traitement de protéines tat à l'aide d'un **agent chimique** n'a pas de support dans la demande telle que déposée à l'origine. La position de la chambre sur ce point est la suivante :

3.1 Les protéines selon l'invention sont définies à la page 4, lignes 16 à 26. Il y est expliqué, entre autres, qu'il est possible d'obtenir les composés selon l'invention, entre autres, "par traitement chimique à l'aide d'un agent de couplage tel qu'un aldéhyde". Ensuite, il est constaté que les protéines selon l'invention sont également qualifiées de "toxoides". Le terme "toxöide" est donc utilisé comme terme abrégé et comme terme générique des protéines selon l'invention.

3.2 Le terme "toxöide" ne se trouve pas dans la présente revendication 1. Les protéines qui se trouvent dans la composition y sont définies de la façon suivante: "dérive d'une protéine de régulation".

A la page 6 de la demande il est expliqué ce que l'on entend par "dérivent" ou "dériver" d'une protéine de régulation. Du fait de la concordance de la terminologie entre la revendication et le passage de la page 6, la

chambre estime que la page 6 contient elle aussi une définition des protéines selon l'invention ou, en d'autres termes, des "toxoides".

Suivant cette définition, les protéines sont structurellement constituées "de la totalité ou d'un fragment de la protéine de régulation et peut comporter une ou plusieurs modifications dans les acides aminés". La liste des modifications possibles comporte, entre autres, les "fonctionnalisations telles qu'acylation d'acides aminés". Dans ce passage, l'homme du métier trouve donc une définition plus large, plus générale de la nature de la modification chimique qu'à la page 4, qui se limite à "un agent de couplage tel qu'un aldéhyde".

3.3 Du fait que des descriptions des protéines selon l'invention se trouvent aux pages 4 et 6, la chambre estime que l'homme du métier n'aurait pas forcément interprété le renvoi de la page 13 - "comme on l'a indiqué ci-dessus" - comme une allusion à la définition donnée à la page 4. La chambre n'est donc pas convaincue par l'argument des intimées, selon lequel l'homme du métier aurait donné à l'expression "agent chimique" de la page 13 la signification limitée de la page 4 "d'agent de couplage tel qu'un aldéhyde".

3.4 La chambre considère donc que la caractéristique dans la revendication 1 concernant le traitement de protéines tat à l'aide d'un **agent chimique** est supportée par le passage de la page 13: "Par Tat-toxoïde, [...] on entend un peptide ou une protéine Tat traitée par un agent chimique."

4. Les modifications apportées aux revendications de la requête principale, au cours de la procédure de recours, sont supportées par la description comme suit :

4.1 Le fait que la protéine tat représente un constituant des virus VIH-1 et VIH-2 apparaît à la page 6, ligne 4. La suppression de la caractéristique "HTLV-1 ou HTLV-2" de la revendication 1 n'entraîne donc pas la définition d'un objet qui n'aurait pas déjà été décrit à l'origine.

4.2 Un support de l'expression "**par traitement à l'aide** d'un agent chimique" de la revendication 1 se trouve à la page 13, lignes 10 et suivantes: "Par Tat-toxoïde, [...] on entend un peptide ou une protéine Tat **traitée par un agent chimique. Ce traitement** a fait perdre"

4.3 L'objet de la revendication 5 telle que modifiée (cf. section X.) correspond essentiellement à la revendication 18 telle que déposée à l'origine (cf. section II.).

5. La revendication 1 de la requête principale est limitée, par rapport à la revendication 1 telle que délivrée, aux compositions pharmaceutiques qui contiennent des protéines dérivées de la protéine tat. Les revendications 2 à 9 dépendent directement de la revendication 1 ou y font référence. Par conséquent, elles sont tout aussi limitées que la revendication 1.

Les revendications telles que délivrées se rapportaient, par contre, à une composition pharmaceutique contenant des protéines de régulation de HIV-1, HIV-2, HTLV-1 ou HTLV-2.

La protection conférée par le brevet, par rapport aux revendications telles que délivrées, n'est donc pas étendue par les actuelles revendications.

6. Par conséquent, l'objet des revendications 1 à 9 remplit les conditions énoncées à l'article 123(2) et (3) CBE.

Article 83 CBE

7. Les intimées ont soulevé les objections les plus diverses à l'encontre de l'insuffisance de la description et de l'impossibilité d'exécution de l'invention qui en découle. Elles portent, entre autres, sur l'impossibilité de vérifier les caractéristiques fonctionnelles, l'absence de description de la fabrication, l'impossibilité d'employer certains des composés revendiqués comme médicaments, et sur l'absence de description de l'effet pharmaceutique.

La caractéristique dans la revendication 1 "tout en ayant perdu au moins 50% des propriétés biologiques toxiques de ladite protéine native"

8. Selon l'argument des intimées, l'homme du métier ne sait comment déterminer la réduction des propriétés biologiques toxiques et, en outre, le brevet ne décrit aucun protocole de test permettant de mettre en évidence la néoangiogénèse. Par conséquent, l'homme du métier ne peut pas fabriquer les composés revendiqués car il n'est pas en mesure de vérifier les propriétés citées des composés fabriqués, qui sont structurellement couvertes par la revendication.

8.1 Aux paragraphes [0029] et [0067], le brevet décrit quatre propriétés qu'il convient de considérer comme des "propriétés biologiques toxiques". Le paragraphe [0029] expose également clairement que la mise en évidence de l'une de ces propriétés suffit à établir si la caractéristique fonctionnelle de la revendication "tout en ayant perdu au moins 50% des propriétés biologiques toxiques de ladite protéine native" est remplie, puisque les différentes propriétés sont reliées par le mot "ou".

L'exemple 8 décrit des essais ou renvoie à des tests connus permettant de mettre en évidence trois des propriétés biologiques toxiques citées.

8.2 Il est vrai que le brevet ne décrit pas de test pour la quatrième propriété concernant la "néoangiogénèse des cellules endothéliales".

Mais, conformément aux principes développés dans la jurisprudence des Chambres de Recours de l'OEB, l'homme du métier, pour exécuter une invention, doit se référer non seulement à la divulgation de l'invention dans le fascicule du brevet, mais peut également faire appel à ses connaissances générales (Jurisprudence des Chambres de Recours de l'OEB, 5ème édition, 2006, II.A.2).

Selon la jurisprudence constante, il ne peut être fait droit à une objection d'impossibilité d'exécuter l'invention que si les doutes sur la possibilité d'exécuter l'invention sont étayés par des preuves (Jurisprudence des Chambres de Recours de l'OEB, 5ème édition, 2006, II.A.7). Les intimées, auxquelles incombent la charge de la preuve parce qu'elles ont soulevées l'objection (Jurisprudence des Chambres de

Recours de l'OEB, 5ème édition, 2006, VI.K.5.1.1), n'ont pas indiqué à la chambre les raisons pour lesquelles l'homme du métier ne connaissait pas le procédé, sur la base de ses connaissances générales.

De ce fait, la chambre n'est pas convaincue que l'absence d'une description d'un tel essai a pour conséquence d'entraîner l'insuffisance de la description de l'invention.

Le terme tat "native"

9. Le brevet décrit, au moins aux paragraphes [0026], [0034] et [0068], la structure et, au paragraphe [0026], le mode de fabrication possible des protéines tat : "... être obtenu par exemple par synthèse peptidique conventionnelle sur résine ou par génie génétique. Tous ces procédés sont bien connus par l'état de la technique." En se basant sur la divulgation dans ces paragraphes, mais également à l'aide de l'ensemble de l'exposé, l'homme du métier, selon l'avis de la chambre, identifie clairement quels composés de départ sont aptes aux processus de modification et, par conséquent, ce qu'il faut entendre par protéine "tat native". De ce fait, l'homme du métier est en mesure de déterminer si les composés fabriqués présentent la caractéristique fonctionnelle "tout en ayant perdu au moins 50% des propriétés biologiques toxiques de ladite protéine native" qui figure dans la revendication 1. Il n'y a donc pas insuffisance de l'exposé, sur ce point.

Absence de description de la caractéristique de procédé dans la revendication 1 "traitement par couplage avec une protéine porteuse activée par un pré-traitement à l'aide d'un aldéhyde"

10. Comme déjà évoqué au point 8.2 ci-dessus, l'homme du métier peut combler d'éventuelles lacunes dans la description du brevet en s'appuyant sur ses connaissances générales; par conséquent, l'absence de description du procédé ne mène pas automatiquement à la conclusion que la description est insuffisante et qu'il est impossible d'exécuter l'invention.

Les intimées n'ont pas indiqué à la chambre que l'homme du métier ne connaissait pas le procédé, sur la base de ses connaissances générales.

L'allégation invoquée que l'homme du métier n'était pas en mesure d'exécuter le procédé cité et qu'il n'était donc pas possible d'obtenir les composés selon les revendications ne convainc donc pas la chambre pour les raisons exposées au point 8.2, troisième paragraphe.

Impossibilité d'utilisation comme produit pharmaceutique

11. Sur ce point les intimées ont poursuivi deux lignes d'argumentations qui se basent, d'une part, sur l'absence de description de l'effet pharmaceutique dans le brevet et, d'autre part, sur l'hétérogénéité de certains des composés revendiqués.

L'effet pharmaceutique "conserver des propriétés immunogènes suffisantes pour créer des anticorps neutralisants"

12. Pour les substances et les compositions déjà exposées dans l'état de la technique, mais pour lesquelles une utilisation dans une méthode chirurgicale, thérapeutique ou diagnostique est nouvelle, il est possible, en vertu

de l'article 54(5) CBE, d'accorder une protection à une revendication de substance proposée à une fin spécifique, pour une utilisation dans l'une de ces méthodes.

- 12.1 La revendication 1 vise "une composition pharmaceutique". Certes, cette revendication n'est pas rédigée sous la forme de première indication médicale comme prévue à l'article 54(5) CBE, mais la chambre estime qu'il convient, d'après son sens, de l'interpréter comme telle (voir également le sommaire de la décision W 13/89 du 12 juillet 1990). Il convient donc de considérer que l'indication du but de l'application - "pharmaceutique" - constitue une caractéristique fonctionnelle à effet limitatif, celle-ci étant le seul élément nouveau dans une revendication visant la première indication médicale (cf. la décision G 6/83; JO OEB 1985, 67; point 21 des motifs, troisième paragraphe).
- 12.2 Selon la jurisprudence des chambres de recours de l'OEB pour qu'une invention portant sur une nouvelle application thérapeutique - soit la première soit la deuxième ou ultérieure - puisse être considérée comme suffisamment décrite au sens de l'article 83 CBE, il faut que l'application thérapeutique des composés décrits dans les revendications, puisse être plausible sur la base des divulgations dans le brevet ou sur la base des connaissances générales de l'homme du métier (cf. les décisions T 219/01 du 15 décembre 2004, point 4 des motifs et T 609/02 du 27 octobre 2004, point 9 des motifs).
- 12.3 Les intimées allèguent que le brevet n'indique pas d'effet permettant de "conserver des propriétés immunogènes suffisantes pour créer des anticorps

neutralisants" et que, par conséquent, il n'est pas satisfait à l'exigence qu'une revendication de première indication thérapeutique doit remplir.

12.4 L'exemple 9 du brevet décrit toutefois la préparation d'anticorps anti-tat-toxoïdes chez des chevaux hyperimmunisés. Les antisérums obtenus ont été, entre autres, pré-incubés avec du tat natif, puis soumis à différents essais permettant de tester l'activité biologique de la protéine tat native. Il est constaté que "les résultats ont montré que les anticorps inhibent l'action du tat natif". Selon la chambre, ceci ne signifie rien d'autre que le fait que les anticorps présents dans le sérum sont des anticorps qui neutralisent les anticorps anti-tat-toxoïdes, car ils inhibent l'activité du tat.

12.5 La chambre en conclut donc que le brevet décrit des expériences qui laissent penser qu'il est possible d'utiliser les composés revendiqués dans le domaine médical. Pour ce motif, le brevet satisfait à l'exigence de la suffisance de description dans ce point.

"traitement par couplage avec une protéine porteuse activée par un pré-traitement à l'aide d'un aldéhyde"

13. Les intimées allèguent en outre que les compositions obtenues, selon la revendication 1, par "traitement par couplage avec une protéine porteuse activée par un prétraitement à l'aide d'un aldéhyde" ne peuvent être utilisées en tant que médicament du fait d'éventuelles réactions d'agglutination et qu'aucune application thérapeutique n'est donc possible pour une partie des compositions selon la revendication 1.

La chambre ne dispose cependant d'aucun élément montrant, premièrement, que la méthode mentionnée ci-dessus en effet mène aux produits agglutinés, et deuxièmement que ces produits sont inutilisables en tant que médicaments, en raison de l'hétérogénéité provoquée par l'agglutination. Puisque, selon la jurisprudence constante, il ne peut être fait droit à une objection d'impossibilité d'exécuter l'invention que si les doutes sur la possibilité d'exécuter l'invention sont étayés par des preuves (Jurisprudence des Chambres de Recours de l'OEB, 5ème édition, 2006, II.A.7) et puisque la charge de la preuve incombe aux intimées (Jurisprudence des Chambres de Recours de l'OEB, 5ème édition, 2006, VI.K.5.1.1), l'argument selon lequel certaines des compositions selon l'invention ne sont pas utilisables en médecine ne convainc pas la chambre.

*Obtention de l'effet consistant à "conserver des propriétés immunogènes suffisantes pour créer des anticorps neutralisant ou bloquant ladite protéine native" par **tous** les composés revendiqués*

14. A l'égard des caractéristiques "conserver des propriétés immunogènes suffisantes pour créer des anticorps neutralisant ladite protéine native ou bloquant ladite protéine native" et "tout en ayant perdu au moins 50 % de ses propriétés biologiques toxiques de ladite protéine native", la chambre part du principe (voir également ci-après au sujet de la nouveauté) que ces caractéristiques fonctionnelles ne sont pas de nature purement descriptive, mais limitative. Cela signifie que la nombre des compositions qui sont structurellement couvertes par la revendication est limitée par ces

caractéristiques fonctionnelles. La revendication concerne donc uniquement les compositions qui remplissent aussi bien les conditions structurelles que fonctionnelles. L'argument selon lequel on peut sérieusement douter que toutes les compositions couvertes par la revendication produisent l'effet souhaité, n'est donc pas pertinent.

- 14.1 On pourrait se demander si la possibilité d'obtenir l'effet est tellement incertaine que la sélection de compositions présentant l'effet souhaité, parmi l'ensemble des compositions qui sont structurellement possibles, demanderait un effort excessif. Si tel est le cas, la jurisprudence constante considère qu'il y a insuffisance de description aux termes de l'article 83 CBE (Jurisprudence des Chambres de Recours de l'OEB, 5ème édition, 2006, II.A.4).
- 14.2 Dans le cadre de leur objection d'impossibilité d'exécuter l'invention pour insuffisance de la description, formulée au point 14, les intimées se réfèrent à deux compositions décrites dans le document D13, dans lesquelles les résidus de cystéine de la protéine tat sont modifiés par du dithionitrobenzoate ou du N-éthylemaléimide. Elles tombent toutes deux structurellement sous le coup du libellé de la revendication, mais les effets recherchés, selon la revendication - conservation des propriétés immunogènes et au moins 50% de perte des propriétés biologiques - ne se sont pas manifestés.
- 14.3 Mais c'est justement au sujet de ces deux compositions que les auteurs du document D13 se pose des questions sur la fidélité des résultats. En bas de la colonne de

droite du document D13, les auteurs constatent que :
"Since substitutions with DTNB and N-ethyl maleimide were carried out in the absence of reducing agent, it is difficult to know at which extent the reaction took place.". De plus, le document décrit au moins trois compositions possédant les propriétés souhaitées : la protéine tat traitée au glutaraldéhyde, la protéine tat carboxyméthylée et la protéine tat carboxyamidée (voir tableau I).

14.4 L'exposé du document D13 ne donne pas lieu à la chambre de penser qu'il est moins probable qu'apparaisse l'effet recherché que l'effet non souhaité. Les preuves présentées ne permettent donc pas de conclure que l'effet souhaité est tellement improbable que, de ce fait, l'invention ne peut être exécutée qu'en fournissant un effort excessif.

15. Puisque aucun des arguments développés par les intimées ne la convainc, la chambre conclut que les conditions de l'article 83 CBE sont remplies.

Article 54 CBE

16. Selon les moyens invoqués par les intimées, les documents D6 et D8 décrivent tous deux une composition couverte par la définition structurelle qui caractérise les compositions de la revendication 1.

En outre, le document D6 décrit que cette composition n'est pas active ("Carboxymethylation completely eliminated activity"; cf. page 1189) et expose ainsi la caractéristique "tout en ayant perdu au moins 50 % de ses propriétés biologiques toxiques de ladite protéine

native", mais pas celle qui consiste à "conserver des propriétés immunogènes suffisantes pour créer des anticorps neutralisant ladite protéine native ou bloquant ladite protéine native". D'autre part, le document D8 ne décrit aucune de ces deux caractéristiques fonctionnelles figurant dans la revendication 1.

- 16.1 Si l'on suit l'argumentation des intimées, les propriétés non décrites représentent cependant des propriétés inhérentes aux produits divulgués dans les documents D6 et D8. En ce qui concerne la propriété qui n'est pas décrite dans le document D6, les intimées renvoient à une observation faite par la requérante au cours de la procédure d'examen. En ce qui concerne les propriétés qui ne sont pas décrites dans le document D8, ils renvoient au document D13 publié postérieurement. Les intimées en concluent par conséquent que, malgré l'absence de divulgation de caractéristiques, la description du produit, dans les documents D6 et D8, antériorise l'objet de la revendication.
- 16.2 Cette ligne d'argumentation impose tout d'abord de clarifier si les deux propriétés qui figurent dans la revendication mais pas dans les documents D6 et D8 sont réellement ce que l'on peut appeler des propriétés "inhérentes". Par propriétés inhérentes, on entend généralement celles qui permettent de remonter à des paramètres propres au produit (cf. par exemple la décision T 205/83 publiée au JO OEB 1985, 363; point 3.2.3 des motifs).
- 16.3 Dans l'avis de la Grande Chambre de Recours G 1/92 (JO OEB 1993, 277), la question est de savoir dans quelle

mesure les propriétés inhérentes à un produit, qui est à la disposition du public, sont également rendues accessibles au public par le fait même que le produit l'est. Selon l'avis de la Grande Chambre, "si l'homme du métier parvient à découvrir la composition ou la structure interne du produit et à la reproduire sans difficulté excessive, alors le produit et sa composition ou sa structure interne sont compris dans l'état de la technique." (cf. motifs de la décision, point 1.4).

Au point 3, la Grande Chambre poursuit ainsi: "Peut-être convient-il d'ajouter qu'en soi, un produit accessible sur le marché ne divulgue rien d'autre, implicitement, que sa composition ou sa structure interne. **Les caractéristiques extrinsèques, qui n'apparaissent que lorsqu'il y a interaction entre le produit et des conditions externes spécifiquement choisies, par exemple des réactifs ou des produits du même genre, afin d'obtenir un effet ou un résultat particulier ou de découvrir des résultats ou des moyens potentiels, conduisent au-delà du produit en soi, dans la mesure où elles dépendent de choix délibérés.** Des exemples typiques sont l'utilisation d'une substance ou d'une composition connue comme produit pharmaceutique (cf. article 54(5) CBE), ou l'utilisation d'un composé connu dans un but précis reposant sur un effet technique nouveau (cf. G 2/88, JO OEB 1990, 93). En conséquence, de telles caractéristiques ne peuvent être considérées comme ayant déjà été rendues accessibles au public." (C'est la chambre qui souligne.)

- 16.4 Sur la base de cet avis, la chambre estime par conséquent que les deux caractéristiques dont il est question ne sont pas des caractéristiques inhérentes,

puisqu'elles n'apparaissent qu'après interaction avec l'organisme vivant.

- 16.5 En ce qui concerne l'accessibilité, l'avis de la Grande Chambre précise que, contrairement aux caractéristiques inhérentes, les caractéristiques non inhérentes ne peuvent fonder leur accessibilité sur celle du produit (cf. dernière phrase, point 3 des motifs). Par conséquent, de telles propriétés non inhérentes à un produit ne peuvent être considérées comme rendues accessibles au public que lorsqu'il est possible de prouver qu'elles étaient elles-mêmes accessibles à l'homme du métier avant la date de priorité.
- 16.6 Mais ceci n'est démontré ni par la déclaration du titulaire du brevet, dont il convient de considérer que la force probante est plutôt faible, car elle a été faite dans une autre procédure et pas devant la chambre, ni par le document D13, qui a été publié postérieurement. La chambre conclut donc qu'au moins la caractéristique "conserver des propriétés immunogènes suffisantes pour créer des anticorps neutralisant ladite protéine native ou bloquant ladite protéine native" n'était pas accessible à l'homme du métier avant la date de priorité.
- 16.7 En conséquence, ni le document D6, ni le document D8 ne décrivent les composés immunogènes définis à la revendication 1. Une composition pharmaceutique contenant ces composés immunogènes n'est donc pas non plus décrite dans ces documents. Puisque les revendications 2 à 9, au moins, se rapportent aux composés immunogènes de la revendication 1, la nouveauté de leur objet n'est pas détruite par les documents D6 et D8.

16.8 Les revendications 1 à 9 satisfont donc aux exigences de l'article 54 CBE.

Article 111(1) CBE

17. Dans les moyens invoqués par écrit devant la division d'opposition par les opposantes - à l'époque - qui sont maintenant les intimées, en particulier par l'opposante 01, la question de l'activité inventive avait pris une place importante; des arguments les plus divers avait été avancés. La division d'opposition, dans une notification, a exprimé son opinion provisoire sur ce point de façon sommaire. L'activité inventive n'a pas été abordée dans la décision attaquée.

A la lumière des moyens soulevés par écrit, la chambre estime que l'activité inventive est un élément central dans la présente procédure. La chambre considère donc qu'il convient d'offrir aux parties la possibilité d'être entendues par deux instances sur la question de l'activité inventive.

En vertu de son pouvoir d'appréciation conféré par l'article 111(1) CBE, la chambre a donc décidé de renvoyer l'affaire à la première instance.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. La décision attaquée est annulée.

2. L'affaire est renvoyée à l'instance du premier degré afin de poursuivre la procédure.

Le Greffier :

Le Président :

P. Cremona

R. Gramaglia