

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 25 avril 2008**

N° du recours : T 0446/07 - 3.3.08

N° de la demande : 00940472.4

N° de la publication : 1185655

C.I.B. : C12N 15/27

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :
GM-CSF EQUIN

Demandeur :
MERIAL

Référence :
Adjuvant de vaccin équin/MERIAL

Normes juridiques appliquées :
CBE Art. 56

Normes juridiques appliquées (CBE 1973) :
-

Mot-clé :
Requête principale - activité inventive - oui"

Décisions citées :
T 0606/89

Exergue :
-



N° du recours : T 0446/07 - 3.3.08

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.08
du 25 avril 2008

Requérant : Merial
17, rue Bourgelat
F-69002 Lyon (FR)

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

Décision attaquée : Décision de la division d'examen de l'Office européen des brevets postée le 29 décembre 2006 par laquelle la demande de brevet européen n° 00940472.4 a été rejetée conformément aux dispositions de l'article 97(1) CBE.

Composition de la Chambre :

Président : L. Galligani
Membres : F. Davison-Brunel
C. Heath

Exposé des faits et conclusions

- I. Le présent recours concerne la demande de brevet européen No. 00 940 472.4 (No. de publication 1 185 655) correspondant à la demande internationale PCT/FR00/01590 publiée sous le No. WO 00/77210 et ayant pour titre "GM-CSF équin".
- II. Par décision en date du 29 décembre 2006, la division d'examen a rejeté la demande de brevet pour défaut d'activité inventive des revendications de la requête principale et des requêtes auxiliaires 1 à 3 alors considérées.

La revendication 1 de la requête principale du 4 avril 2006 était libellée comme suit :

"1. Adjuvant de vaccin ou stimulant non spécifique de l'immunité pour équidés comprenant un vecteur d'expression *in vivo* contenant une séquence nucléotidique SEQ ID NO:8 codant pour le GFM-CSF équin, dans des conditions permettant l'expression chez le cheval d'une protéine GM-CSF équin fonctionnelle."

Les revendications dépendantes 2 à 5 concernaient des caractéristiques supplémentaires du produit de la revendication 1. Les revendication 6 à 10 avaient trait à une composition stimulante, immunogène ou vaccin équin comprenant en particulier un produit selon l'une des revendications 1 à 5. La revendication 11 ainsi que les revendications dépendantes 12 et 13 avaient trait à un adjuvant de vaccin consistant en une protéine équine GM-CSF produite par un système d'expression contenant et

exprimant une séquence nucléotidique SEQ ID NO:8. Les revendications 20 à 22 concernaient des compositions comprenant un adjuvant de vaccin selon l'une quelconque des revendications 11 à 13. Les revendications 14 à 19 avaient trait à des méthodes de production de l'adjuvant de vaccin ou stimulant non spécifique de l'immunité pour équidés SEQ ID NO.8. Les revendications 23 et 24 avaient trait à l'utilisation de tels stimulants ou adjuvants pour la fabrication d'une composition stimulante ou d'un vaccin.

III. La division d'examen a justifié sa décision de rejet de la requête principale de la manière suivante :

Bien que le document (17), (infra) décrive un vaccin spécifiquement dirigé contre la grippe du cheval, l'état de la technique le plus proche est le document (1), (infra) car il décrit i) le clonage de la protéine ovine GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) ainsi que les séquences de la GM-CSF de divers organismes, ii) l'utilisation de la GM-CSF en tant qu'adjuvant, iii) que la GM-CSF est spécifique pour chaque espèce et donc qu'il est nécessaire de cloner le gène la codant pour chacune des espèces ayant un intérêt économique.

Le problème technique à résoudre est le clonage du gène codant pour la GM-CSF de cheval. Formuler ce problème est évident au vu des enseignements des documents (1) ou (2).

Le clonage lui-même ne présente pas de difficultés. La technique de RACE-PCR était bien connue à la date de priorité, d'autres techniques de clonage standard auraient pu également être utilisées.

L'objet de la revendication 1 ne satisfait donc pas aux exigences de l'article 56 CBE.

- IV. Le requérant (demandeur) a formé un recours à l'encontre de cette décision, a acquitté la taxe de recours et déposé un mémoire exposant les motifs de son recours. Ce mémoire était accompagné de la même requête principale et des mêmes trois requêtes auxiliaires que celles qui avaient été refusées par la division d'examen, l'ordre des requêtes auxiliaires 2 et 3 étant inversé. Une requête de remboursement de la taxe de recours pour violation substantielle de procédure a aussi été soumise.
- V. La Chambre a envoyé une notification conformément à l'article 15(1) du Règlement de Procédure des Chambres de Recours pour indiquer son opinion provisoire.
- VI. La procédure orale a eu lieu le 25 avril 2005, au cours de laquelle la requête de remboursement de la taxe de recours a été retirée.
- VII. Les documents auxquels il est fait référence dans la présente décision sont les suivants :
- (1) : WO 92/05255 ;
- (2) : Inumaru, S. et Takamatsu, H., Immunology and Cell Biology, Vol.73, pages 474 to 476, 1995 ;
- (17) : Lunn, D.P. et al., Vaccine No. 17, pages 2245 to 2258, May 4, 1999 ;
- (19) : Schaefer, B.C., Analytical Biochemistry, Vol. 227, pages 255 to 273, 1995.

VIII. Les arguments de la requérante présentés par écrit et au cours de la procédure orale, qui ont été considérés pertinents pour en arriver à la présente décision peuvent être résumés comme suit :

Document (17) qui décrit la vaccination des chevaux contre le virus de l'influenza au moyen d'ADN est l'état de la technique le plus proche. La différence entre les enseignements de ce document et ceux de la présente demande est que celle-ci a trait à un ADN à ajouter au vaccin ou à utiliser en tant que stimulant non spécifique de l'immunité équine.

Le problème à résoudre peut donc être défini comme "comment augmenter l'efficacité d'un vaccin équin et/ou comment stimuler le système immunitaire du cheval".

Ce problème trouve sa solution dans l'objet de la revendication 1 sous forme de l'ADN codant pour le facteur GM-CSF défini par une séquence spécifique : SEQ ID No.8.

Il n'était pas évident de cloner cet ADN. En effet, la personne du métier aurait bien évidemment utilisé la même méthode de clonage que celle qui avait précédemment conduit à l'isolement du gène GM-CSF d'autres mammifères (par exemple, les documents (1) ou (2)): la PCR. Ce faisant, elle s'exposait à obtenir un gène GM-CSF qui ne soit pas exactement celui du cheval - l'utilisation en PCR d'amorces dérivées de séquences GM-CSF d'origines différentes aboutissant nécessairement à l'introduction dans le gène cloné de ces séquences non identiques à celles du cheval. Or, pour ne pas devenir elle-même la

cible du système immunitaire du cheval et donc pour ne pas être détruite une fois injectée in vivo, la molécule GM-CSF recombinante se doit d'être identique à celle naturellement produite. En opérant comme dans l'état de la technique, le gène CSF obtenu aurait perdu sa propriété d'activateur de la réponse immunitaire.

De manière inventive, le requérant a mis au point une méthode de clonage différente de la PCR. Il a pris avantage de ce que la RACE-PCR permette d'obtenir les extrémités 3' et 5' authentiques d'un gène pour cloner les extrémités du gène GM-CSF équin. Puis, il en a dérivé des amorces équines qui, elles, ont par la suite été utilisées pour le clonage PCR du gène en son entier. Cette démarche qui n'est pas évidente au vu de l'état de la technique n'est pas, par ailleurs, nécessairement associée à une espérance raisonnable de succès dans la mesure où, comme il est expliqué dans le document (19), la mise en oeuvre de la RACE-PCR est difficile et aléatoire. L'invention telle que revendiquée satisfait donc aux exigences de l'article 56 CBE.

- IX. Le requérant demande l'annulation de la décision contestée et la délivrance d'un brevet sur la base de la requête principale comprenant les revendications 1 à 24 du 4 avril 2006 ; subsidiairement sur la base de la requête auxiliaire No.1 du 4 avril 2006 ou sur la base de la requête auxiliaire No.2 du 25 mars 2008 ou sur la base de la requête auxiliaire No.3 déposée en tant que requête auxiliaire No.2 le 24 octobre 2006.

Motifs de la décision

Requête principale

Article 56 CBE ; activité inventive

1. La requête principale est la requête principale refusée par la division d'examen qui a conclu que l'objet de la revendication 1 manquait d'activité inventive au vu des enseignements des document (1) ou (2) combinés à la connaissance générale de la personne du métier en matière de clonage. L'activité inventive est, de fait, la seule exigence dont il faut se demander si elle est remplie par l'invention telle que revendiquée pour conclure ou non à la brevetabilité.

2. Le document (17) décrit une étude de la réponse immunitaire équine au virus de l'influenza. Il divulgue qu'un vaccin comprenant l'ADN codant pour la protéine virale hémagglutinine entraîne la production d'anticorps par le cheval à un niveau supérieur à celui observé en utilisant des vaccins conventionnels (page 2254, colonne de droite). Il souligne l'importance d'un tel type de vaccin mais aussi, à la page 2256, que :

"Further experiments are needed to develop more practical delivery strategies for horses and to investigate the longevity of protective equine immune responses to DNA vaccination."

3. Le document (1) a trait à l'isolement du gène codant pour le facteur GM-CSF d'origine ovine. Le clonage de ce gène est effectué par PCR en utilisant des amorces d'origine bovine (exemple 3, page 20). Dans l'introduction (page 2), le document divulgue aussi que les gènes GM-CSF humain, murin et bovin ont déjà été clonés et que la capacité du

facteur GM-CSF à augmenter la réponse immunitaire ne vaut que pour l'espèce à partir de laquelle il a été cloné :

"This species restriction will require the availability of purified or recombinant GM-CSF for each economically important species, including sheep, to examine both the therapeutic and adjuvant potential of this factor."

4. Le document (2) décrit le clonage du cDNA d'origine porcine codant pour le GM-CSF, également par PCR en utilisant des amorces dérivées de la séquence GM-CSF bovine (page 475, colonne de droite). Son enseignement ne s'étend pas au delà de l'enseignement du document (1) - à part, bien sur, pour le fait qu'il ait trait au facteur GM-CSF porcin plutôt qu'ovin. Dans ce qui suit, il sera fait référence au document (1).
5. Selon la jurisprudence (ex : T 606/89 du 18 septembre 1990), l'état de la technique le plus proche est le document de l'état de la technique qui divulgue un objet conçu dans le même but ou visant le même objectif que l'invention revendiquée et présentant pour l'essentiel des caractéristiques techniques semblables, à savoir qui appellent peu de modifications structurelles.
6. La Chambre estime que l'état de la technique le plus proche d'une invention concernant un moyen ayant pour but d'activer la réponse immunitaire du cheval se doit, dans la mesure du possible, d'être un document ayant trait à la réponse immunitaire du cheval. En effet, l'objectif à atteindre est alors correspondant. D'après la jurisprudence citée ci-dessus, ceci est la première des propriétés d'un état de la technique pertinent en tant qu'état de la technique le plus proche. En conséquence,

le raisonnement adoptant l'approche "problème-solution", qu'il est approprié d'utiliser dans ce cas pour déterminer s'il y a ou non activité inventive, sera développé en partant du document (17).

7. Le problème à résoudre peut être défini comme l'amélioration d'un vaccin équin à ADN. La formulation même de ce problème n'implique pas d'activité inventive dans la mesure où les auteurs du document (17) eux-même considèrent la préparation immunogène à ADN qu'ils décrivent comme le début de la mise au point d'un vaccin plutôt que comme un aboutissement (voir point 2, supra).
8. La solution apportée est l'adjuvant de vaccin/le stimulant non spécifique de l'immunité de la revendication 1 qui contient la séquence nucléotidique SEQ ID NO: 8 codant pour le facteur GM-CSF équin.
9. Selon la Chambre, dans la mesure où le document (1) divulgue, d'une part, que le facteur GM-CSF est une molécule activatrice de la réponse immunitaire et, d'autre part, que son action est essentiellement spécifique à l'espèce qui la produit, la nécessité de cloner le gène GM-CSF équin pour augmenter la réponse immunitaire équine est évidente pour la personne du métier. L'activité inventive, si elle existe, doit découler d'une autre source. Le requérant argumente, en particulier, qu'elle réside dans le fait d'obtenir le gène GM-CSF ayant exactement la séquence du gène GM-CSF équin.
10. Dans l'état de la technique (par exemple, documents (1) et (2)), le clonage des gènes GM-CSF est effectué de manière conventionnelle par PCR au moyen d'amorces dont

la séquence est sans aucun doute homologue mais aussi non identique à la séquence du gène à cloner puisque ces amorces proviennent d'autres mammifères. En utilisant cette approche, la personne du métier ne peut bien évidemment être assurée d'obtenir la séquence équine au niveau des amorces. Pour obtenir une solution au problème défini ci-dessus, il était donc nécessaire d'abandonner l'approche classique et d'élaborer un procédé de clonage spécifique, adapté à la situation particulière créée par la spécificité du facteur GM-CSF.

11. Pour ce faire, le requérant a procédé en deux temps, la première des étapes de clonage faisant intervenir une méthode appelée RACE-PCR. Par cette méthode, les extrémités 3' et 5' du gène GM-CSF ont été isolées au moyen d'amorces homologues (dérivées d'une séquence consensus établie à partir des séquences GM-CSF connues). Ces extrémités ont été séquencées et les ADNs **internes** aux amorces qui **font partie** des extrémités 3' et 5' du gène **équin** ont été identifiées. Dans la deuxième étape, une PCR a été mise en oeuvre de novo utilisant des fragments de ces ADNs internes 3' ou 5' comme amorces. Cette technique a ainsi permis d'obtenir l'entièreté de la séquence codante GM-CSF équine naturelle.

12. Ainsi que l'atteste le document (19) qui passe en revue les avantages et inconvénients de la RACE-PCR, cette technique était connue à la date de priorité de la demande. Elle avait originellement été développée pour faciliter le clonage d'ADNs complémentaires entiers après que des séquences partielles eussent été obtenues par d'autres méthodes. Cependant, comme il est indiqué dans le résumé du document (19) :

"While RACE can yield complete sequences of cDNA ends in only a few days, the RACE procedure frequently results in the exclusive amplification of truncated cDNA ends, undermining efforts to generate full length clones."

et aussi, à la page 256 :

"While the method is simple from a theoretical perspective, the actual execution is often fraught with technical difficulties, requiring substantial optimization before the desired result is obtained."

Enfin, à la page 257, on trouve la remarque suivante concernant l'utilisation de divers protocoles de RACE-PCR décrits dans les pages précédentes :

"..., numerous groups (6,8,10,12,13) have observed that it can be extremely difficult to successfully apply these protocols."

De fait, le document (19) décrit sur treize pages les difficultés à surmonter, les pièges à éviter lors de la mise en oeuvre de la RACE-PCR ainsi que des remèdes éventuels.

13. A la lecture du document (19) dans le contexte de l'appréciation de l'activité inventive de la présente invention, deux remarques viennent à l'esprit. D'une part, même si la RACE-PCR était connue à la date de priorité, elle est utilisée dans la demande en quelque sorte à l'inverse de son utilisation classique puisque les extrémités 3' et 5' du gène GM-CSF sont obtenues **avant** la partie interne du gène et servent par la suite au clonage de ce gène en fournissant les amorces appropriées.

D'autre part, il découle du document (19) que la mise en pratique de la RACE-PCR n'est pas une expérience de routine dont on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elle soit couronnée de succès.

14. Pour ces deux raisons - l'utilisation inattendue de la technique et les difficultés inhérentes à sa mise en œuvre - la Chambre estime que l'activité inventive peut être reconnue au produit qui en découle, c'est à dire à la séquence SEQ ID NO.8 utilisable comme adjuvant de vaccin ou comme stimulateur non spécifique de l'immunité telle que revendiquée dans la revendication 1.
15. Les revendications 2 à 24 font toutes directement ou indirectement référence à la séquence SEQ ID NO.8 de la revendication 1. Elles sont donc également inventives.
16. Le requérant a présenté par écrit et à la procédure orale d'autres arguments en faveur de l'activité inventive sur la base de la séquence spécifique du facteur GM-CSF équin et aussi de ses propriétés in vivo. Puisque l'activité inventive peut être reconnue sur la base du procédé de clonage, il n'y a pas lieu de considérer ces arguments supplémentaires.
17. Les exigences de l'article 56 CBE sont remplies.

Dispositif :

Pour ces motifs, il est décidé que :

1. La décision attaquée est annulée.

2. L'affaire est renvoyée à l'instance du premier degré afin de délivrer un brevet dans la version suivante :

requête principale comprenant les revendications 1 à 24 du 4 avril 2006 et la description et les figures telles que déposées.

Le Greffier

Le Président

A. Wolinski

L. Galligani