

**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 18.11.14**

**N° du recours :** T 1572/09 - 3.3.04  
**N° de la demande :** 01917183.4  
**N° de la publication :** 1267922  
**C.I.B. :** A61K39/385, A61K39/116  
**Langue de la procédure :** FR

**Titre de l'invention :**

Conjugues polysaccharidiques du pneumocoque a usage vaccinal  
contre le tetanos et la diphterie

**Titulaire du brevet :**

Sanofi Pasteur

**Opposante :**

GlaxoSmithKline Biologicals SA

**Référence :**

**Normes juridiques appliquées :**

CBE Art. 56

**Mot-clé :**

Activité inventive - (non)

**Décisions citées :**

**Exergue :**



**Beschwerdekammern  
Boards of Appeal  
Chambres de recours**

European Patent Office  
D-80298 MUNICH  
GERMANY  
Tel. +49 (0) 89 2399-0  
Fax +49 (0) 89 2399-4465

N° du recours : T 1572/09 - 3.3.04

**D E C I S I O N**  
**de la Chambre de recours technique 3.3.04**  
**du 18.11.14**

**Requérant :** Sanofi Pasteur  
(Titulaire du brevet) 2, avenue Pont Pasteur  
69367 Lyon Cedex 07 (FR)

**Mandataire :** Bösl, Raphael Konrad Isenbruck Bösl Hörschler  
LLP Patentanwälte Prinzregentenstraße 68 81675  
München (DE)

**Intimé :** GlaxoSmithKline Biologicals SA  
(Opposant) Rue de l'Institut 89  
1330 Rixensart (BE)

**Mandataire :** Chiappinelli, Susan Ann  
GlaxoSmithKline  
Global Patents (CN925.1)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB)

**Décision attaquée :** **Décision de la division d'opposition de l'Office  
européen des brevets postée le 20 mai 2009 par  
laquelle le brevet européen n° 1267922 a été  
révoqué conformément aux dispositions de  
l'article 101(3) (b) CBE.**

**Composition de la Chambre :**

**Présidente** M.-B. Tardo-Dino  
**Membres :** A. Chakravarty  
M. Montrone

## **Exposé des faits et conclusions**

- I. Le recours est formé par le titulaire (requérant) contre la décision de la division d'opposition de révoquer le brevet européen EP 1 267 922.
- II. La division d'opposition a estimé que l'objet des revendications 1 à 13 de la requête principale (revendications telles que délivrées) était nouveau (article 54 CBE) mais évident au vu de l'état de la technique. En particulier, l'objet des revendications 1 à 4 et 9 à 13 a été jugé évident par rapport à la divulgation de l'état de la technique le plus proche représenté par le document D4 ensemble la divulgation du document D5. L'objet des revendications 5 à 13 a été jugé évident par rapport à la divulgation de l'état de la technique le plus proche représenté par le document D7 ensemble la divulgation du document D5 (article 56 CBE).

Il a été considéré que l'objet des revendications 1 à 13 de la requête subsidiaire manquait d'activité inventive pour les mêmes raisons que l'objet de la requête principale.

- III. La présente décision fait référence aux documents suivants:

D1: WO 98/51339.

D3: Carlsson R.-M. et al., Scand. J. Infect. Dis. 1996; 28, 519-523

D4: Chu C. et al, *Infection and Immunity* 1983; 40(1): 245-256.

D5: EP-A-0 208 375

D6: US-A-4 619 828

D7: McCool T.L. et al., *Infection and Immunity* 1999;  
67(9): 4862-4869.

- IV. La chambre a émis une notification au titre de l'article 15(1) RPCR en prévision de la procédure orale, notification informant les parties de son avis provisoire et non contraignant sur le fond de l'affaire. La chambre a notamment fait savoir aux parties que l'activité inventive était au centre des débats et que la divulgation du document D4 représentait l'état de la technique le plus proche pour les méthodes impliquant l'anatoxine tétanique (TT) comme porteur. Quant aux méthodes impliquant les vaccins conjugués à base d'anatoxine diphtérique (DT), la chambre penchait en faveur des documents D7 ou D6 comme représentant l'état de la technique le plus proche.
- V. Par lettres en date des 10 et 13 octobre 2014, le requérant et l'intimé ont respectivement fait savoir à la chambre qu'ils ne seraient pas représentés à la procédure orale. Le requérant a également retiré la demande d'une procédure orale.
- VI. La procédure orale s'est tenue devant la chambre le 18 novembre 2014. Comme elles l'avaient annoncé, les parties n'étaient pas représentées. À l'issue de la procédure orale, la présidente a prononcé la décision de la chambre.
- VII. Le requérant a demandé que la décision objet du recours soit annulée et que le brevet soit maintenu sur la base

d'une des sept requêtes subsidiaires, à savoir les requêtes subsidiaires 1, 2 (a et b) ou 3 (a, b, c et d) telles que déposées avec le mémoire exposant les motifs du recours. L'intimé a demandé que le brevet soit révoqué dans son intégralité pour manque de nouveauté et d'activité inventive.

VIII. La revendication indépendante 5 de la requête principale s'énonce comme suit:

« 5. Utilisation d'une composition comprenant « p » polysaccharides constitués individuellement d'un polysaccharide capsulaire de *Streptococcus pneumoniae* couplé à l'anatoxine diphtérique, pour la fabrication d'un vaccin protégeant contre les infections à *Corynebacterium diphtheriae*, composition dans laquelle:

(1) les « p » polysaccharides capsulaires des « p » conjugués polysaccharidiques sont tous différents,

(2) « p » est supérieur ou égal à 2 et inférieur ou égal à 15,

(3) la quantité totale d'anatoxine diphtérique conjuguée présente dans une dose vaccinale, est de 40 à 130 µg; et

(4) la quantité totale d'anatoxine diphtérique conjuguée présente dans une dose vaccinale est suffisante pour induire une protection contre les infections à *Corynebacterium diphtheriae*.»

La revendication 5 de la requête subsidiaire 1 et la revendication 1 des requêtes subsidiaires 3a et 3b sont identiques à la revendication 5 de la requête principale.

La revendication 5 de la requête subsidiaire 2a s'énonce comme suit:

« 5. Utilisation d'une composition comprenant « p » conjugués polysaccharides constitués individuellement d'un polysaccharide capsulaire de *Streptococcus pneumoniae* couplé à l'anatoxine diphtérique, pour la fabrication d'un vaccin protégeant contre les infections à *Corynebacterium diphtheriae*, composition dans laquelle:

(1) les « p » polysaccharides capsulaires des « p » conjugués polysaccharidiques sont tous différents,

(2) « p » est supérieur ou égal à 2 et inférieur ou égal à 15,

(3) la quantité totale d'anatoxine diphtérique conjuguée présente dans une dose vaccinale, est de 40 à 130 µg; et

(4) la quantité totale d'anatoxine diphtérique conjuguée présente dans une dose vaccinale est suffisante pour induire une protection contre les infections à *Corynebacterium diphtheriae*, et dans laquelle

(5) la quantité résiduelle d'anatoxine diphtérique non conjuguée représente moins de 5% de la quantité totale d'anatoxine diphtérique conjuguée, lorsqu'elle est contrôlée par électrophorèse capillaire ou par chromatographie liquide haute performance.

La revendication 5 de la requête subsidiaire 2b et la revendication 1 des requêtes subsidiaires 3c et 3d sont

identiques à la revendication 5 de la requête subsidiaire 2a.

- IX. Les moyens produits par le requérant, dans la mesure où ils sont pertinents pour la présente décision, peuvent se résumer comme suit:

*Requête principale*

*Activité inventive (article 56 CBE)*

*Revendication 5*

Le document D7 divulgue les conjugués de l'état de la technique le plus proche: les PnPS, polysaccharides de *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), couplés à la CRM<sub>197</sub> (une variante non toxique de la toxine diphtérique) comme porteur protéique. Ils induisent des réactions immunitaires des cellules B et T chez la souris, y compris une production d'anticorps contre le composant polysaccharidique PnPS. Bien que les productions d'anticorps spécifiques anti-CRM<sub>197</sub> soient équivalentes dans le sérum de souris immunisées avec des conjugués comprenant des PnPS en provenance de différents sérotypes pneumococciques, à savoir 6B-CRM<sub>197</sub>, 19F-CRM<sub>197</sub> et 23F-CRM<sub>197</sub>, aucun effet protecteur contre le porteur protéique n'était divulgué ou suggéré.

Le problème que se propose de résoudre l'objet de la revendication, au vu du document D7, consiste à fournir un vaccin protégeant contre les infections à *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*).

Les exemples 2 et 3 du brevet démontrent que ce problème est résolu avec succès. L'homme du métier

n'aurait pas trouvé d'enseignement dans le document D7 indiquant qu'une composition comprenant un mélange de différents conjugués contenant différents polysaccharides capsulaires couplés chacun à la CRM<sub>197</sub> donnerait un vaccin monodose efficace contre les infections à *C. diphtheriae*. Ni la divulgation de document D1 ni celle de document D5 ne pouvaient remédier à la carence du document D7, car bien que la composition appelée F3 dans le document D1 soit comprise dans l'état de la technique, l'homme du métier n'aurait pas envisagé de l'utiliser pour résoudre le problème technique objectif. Comme il est reconnu dans la décision attaquée (point 31), le document D1 ne porte pas sur la protection contre les infections à *C. tetani* ou à *C. diphtheriae*, mais plutôt sur l'induction d'une protection contre les infections à *S. pneumoniae*. Par conséquent, il n'y a aucun rapport entre la divulgation du document D7 (conjugués PnPS-DT) et celle de document D1 (composition F3).

Les conjugués divulgués dans le document D5 sont des conjugués trivalents composés d'un haptène oligosaccharidique dérivé du polysaccharide d'une bactérie gram-positif et d'un haptène oligosaccharidique dérivé du polysaccharide d'une bactérie gram-négative, les deux liés à une protéine choisie parmi les toxines CRM<sub>197</sub>, TT et la toxine pertussique. Ces conjugués sont donc très différents de ceux de la présente revendication.

- X. Les moyens produits par l'intimé, dans la mesure où ils sont pertinents pour la présente décision, peuvent se résumer comme suit :

*Activité inventive (article 56 CBE)*

*Revendication 5*

Il convient d'avoir à l'esprit les connaissances générales de l'homme du métier concernant l'activité inventive de l'objet revendiqué. L'homme du métier ne pouvait pas ne pas savoir que l'anatoxine diphtérique (DT) et l'anatoxine tétanique (TT) sont les seuls antigènes à avoir été utilisés pendant plus de 60 ans dans les vaccins protégeant contre la diphtérie et le tétanos.

L'homme du métier savait également que DT et TT fonctionnent comme antigènes après avoir subi un traitement chimique, et qu'elles fonctionnent toutes deux comme antigènes lorsqu'elles sont conjuguées" (voir le document D23, point 3(b) ainsi que le point 3(d) et l'art antérieur qui y est cité).

L'homme du métier aurait su que conjuguées, DT et TT fonctionnent à des doses D/T normales (voir le document D23, point 3(e) et l'art antérieur qui y est cité).

*État de la technique le plus proche*

Bien que la division d'opposition ait choisi le document D7 pour représenter l'état de la technique le plus proche vis-à-vis de l'objet de la revendication 5 (conjugués ayant DT comme porteur protéique) la divulgation du document D1 est un meilleur point de départ pour évaluer l'activité inventive, car la formulation F3 qu'il divulgue est structurellement identique à celles que définissent les présentes revendications. L'objet revendiqué manque d'activité inventive ne fût-ce que par rapport au document D1.

Alternativement, des documents D3 et D6 pouvaient être choisis pour représenter l'état de la technique le plus proche.

*Le problème à résoudre*

Le problème technique consiste à fournir un vaccin alternatif conférant une protection contre les infections à *C. diphtheriae*. La solution proposée par le brevet consiste à utiliser un vaccin polysaccharidique conjugué pour induire une immunité protectrice contre les maladies causées par les microbes dont sont tirées les protéines porteuses.

Le document D6 divulgue que « *l'invention fournit aussi un vaccin conjugué utile pour immuniser contre les maladies telles que la diphtérie et le tétanos. La puissance de tels conjugués chez l'homme est supérieure à celle des préparations classiques à base d'anatoxines diphtérique et tétanique* ». En outre, la revendication 4 du document D6 porte sur des polysaccharides conjugués provenant d'un pneumocoque. Par conséquent, si l'on part de la divulgation du document D6 comme état de la technique le plus proche, la seule différence avec l'objet de la revendication 5 du brevet frappé d'opposition est que les formulations de la revendication 5 ont au moins 2 conjugués, comprenant des polysaccharides provenant spécifiquement de *S. pneumoniae*.

Cette différence purement structurelle et non fonctionnelle n'a pas d'effet technique. Le problème doit être considéré simplement comme la fourniture d'un vaccin alternatif contre la diphtérie, problème que l'homme du métier pouvait facilement résoudre en

appliquant l'enseignement du document D6 à la formulation du document D1.

### *Évidence*

Dans la décision attaquée, la division d'opposition a choisi le document D7 pour représenter l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 5 telle que délivrée. D'après le requérant, le document D7 ne divulgue ni ne suggère un effet protecteur contre le porteur protéique (CRM<sub>197</sub>) et aussi que le document D7 ne concerne que l'immunogénicité de vaccins conjugués spécifique aux polysaccharides. Cette affirmation est erronée, car les résultats présentés dans le document D7 concernent en fait l'immunité contre le porteur protéique et suggèrent un effet protecteur. Les résultats des figures 1(d) et 2(d) du document D7 montrent que des anticorps spécifiques contre CRM<sub>197</sub> sont produits, et à la ligne 12 de l'abrégé on peut lire que toutes les souris ont induit des titrages élevés d'anticorps CRM<sub>197</sub>. Une activation vigoureuse des cellules T spécifique au porteur protéique peut être démontrée après immunisation avec les trois vaccins dans les trois groupes. Par conséquent, l'homme du métier aurait envisagé d'utiliser la formulation F3 (de document D1) comme vaccin DT. L'objet de la revendication 5 est donc évident.

## **Motifs de la décision**

1. Le recours est recevable.

*Requête principale*

*Revendication 5*

*Interprétation*

2. La revendication porte sur l'utilisation de certains conjugués de polysaccharides capsulaires (PnPS) de *S. pneumoniae* et d'anatoxine diphtérique (DT) pour fabriquer un vaccin protégeant contre les infections à *C. diphtheriae*, dans lequel la composition comprend des conjugués ayant un PnPS provenant d'au moins 2 et pas plus de 15 sérotypes de *S. pneumoniae* (voir revendication 5 (1) et (2)). La revendication est de "type suisse" et précise que la quantité totale d'anatoxine conjuguée présente dans une dose vaccinale (quantité entre 40 et 130 µg) est suffisante pour induire une protection (voir revendications 5 (3) et (4)). Comme les espèces animales protégeables ne sont pas mentionnées dans la revendication, on considère que sont inclus tous les animaux pouvant être infectés par *C. diphtheriae*.
3. Quand une revendication porte sur l'utilisation d'une substance ou d'une composition pour un médicament destiné à une application thérapeutique définie, l'obtention de l'effet thérapeutique revendiqué constitue une caractéristique technique d'ordre fonctionnel de la revendication (cf. "La Jurisprudence des Chambres de Recours de l'OEB", 7ème édition, II.C., 6.2). Aussi la protection contre les infections à *C.*

*diphtheriae* est-elle une caractéristique fonctionnelle de la revendication 5.

*Activité inventive (article 56 CBE)*

*L'état de la technique le plus proche*

4. Pour évaluer si une invention revendiquée satisfait aux exigences de l'article 56 CBE, les chambres de recours suivent l'approche "problème-solution", laquelle implique en premier lieu l'identification de l'état de la technique le plus proche. Selon la jurisprudence constante des chambres de recours, l'état de la technique le plus proche est un enseignement d'un document qui divulgue un objet conçu dans le même but ou visant à atteindre le même objectif que l'invention revendiquée et présentant pour l'essentiel des caractéristiques techniques semblables, à savoir qui appellent peu de modifications structurelles.
5. Tant la division d'opposition que le requérant jugent que document D7 représente l'état de la technique le plus proche pour l'objet de la revendication 5, à savoir pour des méthodes impliquant des conjugués de DT comme porteur couplé à des PnPS (voir mémoire exposant les motifs du recours, point 4.1). L'intimé, de son côté, estime que le document D1 ou, à défaut, le document D3 ou le document D6 constituent des "points de départ valables pour apprécier l'activité inventive" (voir lettre du 9 février 2010, point 4.1, page 4, paragraphe 3 et point 4.2, page 5, paragraphe 3 et suivantes).
6. Le document D1 divulgue des compositions de vaccins multivalents en partie identiques à celles utilisées dans la méthode de la présente revendication 5 (voir

notamment la formulation F3 divulguée à l'exemple 2). Néanmoins, les compositions vaccinales du document D1 ont pour objectif de protéger contre les infections provoquées par l'organisme source de la partie polysaccharidique du conjugué, à savoir *S. pneumoniae* (voir le document D1, page 1, paragraphe 1), et d'éviter l'interférence entre la charge DT et la charge TT au niveau de la réaction immunitaire vis-à-vis du polysaccharide (voir page 4, paragraphe 1). Dans la mesure où le document de l'état de la technique le plus proche normalement choisi est celui qui vise à atteindre le même objectif ou à obtenir le même effet que l'invention (cf. "La Jurisprudence des Chambres de Recours de l'OEB", 7ème édition, I.D.3), la chambre est d'avis que document D1 ne peut pas représenter l'état de la technique le plus proche aux fins d'évaluer l'activité inventive de l'objet de la revendication 5.

7. Le document D3 divulgue notamment des conjugués entre TT et le polysaccharide capsulaire de *Haemophilus influenzae* type b (Hib), sous la désignation PRP-T, seul ou en combinaison avec DT (sous la désignation PRP-T + D). Ces compositions se révèlent provoquer la production d'anticorps protecteurs contre Hib et le tétanos (voir page 519, colonne 1, paragraphe 2). Le document D3 ne divulgue pas de conjugués entre DT et des polysaccharides capsulaires. Dès lors, bien que ce document relève du même domaine technique que l'invention, son enseignement vise un objectif différent quoique apparenté, à savoir la vaccination contre les infections à Hib et *C. tetani*. D'autre part, les conjugués divulgués diffèrent structurellement des conjugués de la présente revendication tels que décrits plus haut.

8. Le document D6 divulgue des vaccins polysaccharidiques à exo-anatoxine, exemplifiés par des conjugués entre des antigènes dépendants des cellules T, notamment des anatoxines diphtérique et tétanique, des molécules polysaccharidiques provenant de bactéries pathogènes telles que *Haemophilus influenzae b*, *Pneumococcus*, *Streptococcus*, *Meningococcus*, et *Escherichia coli*, et l'haptène polysaccharidique utilisé pour obtenir les conjugués. Le polysaccharide peut provenir d'une souche de *Streptococcus* (voir revendication 5) et l'antigène T-dépendant peut être l'anatoxine diphtérique (voir revendication 8). Le but des vaccins divulgués est de conférer une protection contre les organismes sources du composant polysaccharidique et l'organisme source de l'anatoxine. Il n'y a pas de divulgation individualisée de polysaccharide capsulaire de *S. pneumoniae* couplé à DT. Par conséquent, à l'instar du document D3, les compositions du document D6 sont conçues pour un objectif apparenté à celui des compositions de la présente revendication 5, mais différent structurellement des conjugués de la présente revendication 5, comme il est expliqué ci-dessus.
9. La chambre est donc d'avis qu'aucun des documents D1, D3 ou D6 ne peut représenter l'état de la technique le plus proche aux fins d'évaluer l'activité inventive de l'objet de la revendication 5.
10. Le document D7 divulgue trois conjugués dans lesquels les polysaccharides capsulaires de chacun des sérotypes 6B, 19F et 23F sont couplés séparément à CRM<sub>197</sub>, une variante non toxique de la toxine diphtérique. De fortes réactions immunitaires ont été constatées vis-à-vis des composants protéiques et polysaccharidiques des conjugués. La composition structurellement la plus proche de la composition de la présente revendication 5

divulguée dans le document D7 est une composition contenant des conjugués 19F-CRM<sub>197</sub> et 23F-CRM<sub>197</sub> fournis à des doses de 10 µg de polysaccharide pneumococcique (voir page 4863, colonne 1, « *Immunization of mice* ») servant à immuniser simultanément des souris (voir page 4865, colonne 1). Des titrages élevés d'anticorps spécifiques à CRM<sub>197</sub> d'immunoglobuline d'isotype G1 sont mesurés (voir abrégé), lesquels sont équivalents dans le sérum de souris immunisées à l'aide de 6B-CRM<sub>197</sub>, 19F-CRM<sub>197</sub>, et 23F-CRM<sub>197</sub>. IgG1 est l'isotype prédominant des anticorps spécifiques à CRM<sub>197</sub>, après deux immunisations (figure 2D) (voir page 4865, colonne 1, deuxième paragraphe complet). Ces résultats indiquent qu'une forme immunogène de CRM<sub>197</sub> a été administrée à toutes les souris, que CRM<sub>197</sub> a été traitée et présentée par des cellules présentatrices d'antigènes, et que l'intervention des cellules T a été provoquée après immunisation à l'aide de l'un quelconque des trois vaccins conjugués utilisés.

11. La composition bivalente divulguée dans le document D7 constitue un mode de réalisation des compositions de la présente revendication, car elle consiste en deux conjugués polysaccharidiques (19F-CRM<sub>197</sub> et 23F-CRM<sub>197</sub>). Par conséquent, dans le contexte de la revendication 5(1), "p" = 2.
12. La quantité totale d'anatoxine diphtérique présente dans une dose du vaccin du document D7 est de 11 µg (voir page 4863, partie intitulée « *Immunization of mice* »). Ceci est inférieur à la dose minimale de 40 µg spécifiée dans la présente revendication 5.
13. Le requérant fait valoir que des essais *in vitro* tels que le test ELISA utilisé dans les expériences du document D7 ne sont pas appropriés pour quantifier la

protection contre un microbe pathogène. Le document D7 ne portant que sur l'immunogénicité spécifique aux polysaccharides des vaccins conjugués, la divulgation qu'il contient est très éloignée de l'invention revendiquée.

14. La chambre reconnaît que les dosages *in vitro* faisant état d'une réaction immunitaire anti-CRM<sub>197</sub> dans le document D7 ne garantissent pas que le conjugué divulgué vaccinerait efficacement contre les infections à *C. diphtheriae*. Toutefois, tant les compositions conjuguées de la revendication 5 que celles divulguées par le document D7 produisent des anticorps contre la toxine diphtérique. Le document D7 ne divulgue pas explicitement que le titrage d'anticorps anti-DT atteint un niveau assurant une protection, mais il existe une relation claire et établie entre les preuves contenue dans le document et l'effet technique suggérant à l'homme du métier qu'une protection contre *C. diphtheriae* peut être atteinte. La chambre se rallie en outre à l'argument de l'intimé selon lequel la divulgation que toutes les souris ont produit des titrages élevés d'anticorps CRM<sub>197</sub> (voir abrégé) est un élément de preuve *in vitro* suggérant à l'homme du métier que des niveaux protecteurs d'anticorps sont atteints.
  
15. Vu l'effet technique commun et l'identité structurelle des compositions, la chambre conclut que le document D7 représente l'état de la technique le plus proche pour évaluer l'activité inventive de l'objet de la revendication 5.

*Problème technique et solution*

16. La différence entre l'objet de la revendication 5 et l'objet du document D7 tient à la quantité de DT que contient une dose vaccinale. La quantité utilisée dans document D7 est de 11 µg (voir page 4863, partie intitulée « *Immunization of mice* »), alors qu'une dose minimale de 40 µg est spécifiée dans la présente revendication 5.
17. Cette différence a pour effet technique que la composition vaccinale est capable de conférer une protection contre les infections à *C. diphtheriae* moyennant une dose unique de vaccin.
18. Compte tenu de l'état de la technique le plus proche et de la différence par rapport à cet état de la technique, et vu l'effet technique de ladite différence, le problème technique à résoudre via l'objet revendiqué consiste à fournir une utilisation améliorée des polysaccharides capsulaires de *S. pneumoniae* conjugués à l'anatoxine diphtérique dans le traitement des infections à *C. diphtheriae*.
19. La résolution du problème formulé *supra* par "l'utilisation" revendiquée apparaît aux exemples 2 à 4, où des cobayes, des macaques et des êtres humains sont protégés par différentes compositions vaccinales de l'invention comprenant entre autres des PnPS conjugués à DT. Les cobayes ont chacun reçu la moitié de la dose humaine totale, équivalent à 30 µg de DT conjuguée pour la composition à 11 valences (voir exemple 2). La chambre note que la dose utilisée pour les cobayes ne tombe pas dans le champ de la revendication 5, laquelle précise que la quantité

totale d'anatoxine diphtérique conjuguée présente dans une dose vaccinale, est de 40 à 130 µg.

20. L'intimé n'a pas contesté que le problème ait été résolu. Au contraire, il a toujours affirmé que l'homme du métier savait nécessairement que la DT à l'état conjugué fonctionne comme antigène (voir lettre datée du 9 février 2010, point 4.1)

#### *Évidence*

21. L'homme du métier, partant de l'état de la technique le plus proche représenté par le document D7, aurait-il trouvé évident d'obtenir une protection efficace contre les infections à *C. diphtheriae* au moyen d'une dose unique de vaccin comprenant au moins 40 µg de DT? La réponse à cette question dépend de ce que l'homme du métier, à la date de priorité, connaissait de la relation existant entre la dose et l'effet protecteur. Il faut en particulier se demander si l'homme du métier se serait attendu à ce qu'une augmentation de la quantité d'antigène DT en dose unique par rapport à l'art antérieur aurait eu pour conséquence l'apparition d'un effet protecteur après une seule immunisation.
22. Le document D7 divulgue qu'en immunisant des souris avec un contenu protéique de 11 µg par dose dans un protocole « prime-boost » il est induit des niveaux significatifs d'anticorps anti-CRM<sub>197</sub> après la première immunisation, et plus encore après un rappel (voir page 4863, figure 1D). Les expériences relatées dans le document D7 ont eu lieu sur des souris. La chambre estime qu'il fait partie des connaissances générales que le dosage d'un immunogène doit être ajusté au poids corporel (cf. exemple 2 du brevet). Aussi, pour obtenir le même effet sur un animal plus lourd, l'homme du

métier aurait trouvé évident d'accroître la dose comparée à celle administrée à une souris. Ceci est reflété à l'exemple 2 du brevet litigieux, où la quantité totale d'anatoxine diphtérique conjuguée dans une dose vaccinale utilisée sur des cobayes est de moitié celle utilisée sur l'être humain (30 µg) pour la composition à 11 valences.

23. Si des doutes subsistaient quant à l'obtention de niveaux protecteurs par production d'anticorps vis-à-vis du composant DT du conjugué, l'enseignement de document D6 - le document considéré comme reflétant les connaissances générales susmentionnées - pouvait contribuer à les dissiper. Comme il est expliqué au point 22 ci-dessus, le document D6 porte sur des vaccins conjugués de polysaccharides et d'anatoxines, entre autres des conjugués entre l'anatoxine diphtérique et des polysaccharides tirés de bactéries, dont *Streptococcus spp.* Il est enseigné que le conjugué antigène polysaccharide peut être utilisé comme vaccin pour induire des réactions T-dépendantes aux polysaccharides provenant des organismes précités. Le vaccin conjugué est utile pour immuniser contre des maladies telles que la diphtérie et le tétanos. La puissance chez l'homme de ces conjugués est supérieure à celle des préparations classiques à base d'anatoxines diphtérique et tétanique (voir colonne 1, lignes 10 à 51).

24. Il est rapporté dans le document D6 que des lapins immunisés à l'aide d'un conjugué d'un polysaccharide de méningocoque du groupe W135 et d'anatoxine diphtérique ont, après dose unique, induit une réaction immunitaire vis-à-vis de l'anatoxine à peine différente de celle obtenue après deux immunisations (voir figure 2). La quantité de DT par dose est de 1 µg/ml (voir colonne 9,

ligne 45), et toutes les immunisations se font par administration sous-cutanée sans adjuvant, en volumes de 1 ml (voir colonne 11, lignes 13-14).

25. Compte tenu de ces faits, la chambre conclut que l'homme du métier se serait attendu à ce qu'une dose initiale plus élevée du vaccin de l'art antérieur puisse raisonnablement provoquer une réaction immunitaire protectrice après une dose unique. Ce point de vue est renforcé par le fait que la revendication 5, tout en spécifiant une plage pour la quantité totale de DT conjuguée présente dans une dose, ne spécifie pas le poids du patient.

La chambre est d'avis que la divulgation du document D6, selon quoi des niveaux protecteurs peuvent être obtenus au moyen de vaccins couplant exo-anatoxine et polysaccharide (exo-anatoxine = TT ou DT) à des faibles doses (1 µg) de toxines, aurait dissipé les doutes de l'homme du métier quant à la possibilité de résoudre le problème technique objectif en augmentant - jusqu'à 40 µg/dose - la quantité de DT présente dans chaque dose par rapport à la quantité utilisée dans l'art antérieur le plus proche. En fait, il semblerait qu'en fonction du poids de l'animal à vacciner, l'homme du métier s'attendrait déjà à obtenir une protection contre *C. diphtheriae* avec des teneurs en DT inférieures à 40 µg par dose.

26. Par conséquent, la chambre estime que l'homme du métier aurait été à même, sans faire preuve d'activité inventive, de déterminer la quantité correcte d'antigène nécessaire pour provoquer une réaction immunitaire protectrice en dose unique. Elle considère dès lors que l'objet de la revendication 5 manque d'activité inventive par rapport à la divulgation du

document D7 ensemble avec les connaissances générales de l'état de la technique et/ou ensemble la divulgation du document D6.

27. Il n'est donc pas satisfait aux exigences de l'article 56 CBE.

*Demandes subsidiaires 1, 3a et 3b*

*Revendication 5 de la requête subsidiaire 1*

*Revendication 1 des requêtes subsidiaires 3a et 3b*

28. Ces revendications étant identiques à la revendication 5 de la requête principale, leur objet manque d'activité inventive pour les mêmes raisons que l'objet de la revendication 5 de la requête principale.

*Demandes subsidiaires 2a, 2b, 3c et 3d*

*Revendication 5 des requêtes subsidiaires 2a et 2b*

*Revendication 1 de la requête subsidiaire 3c et 3d*

29. Ces revendications sont identiques entre elles et diffèrent de la revendication 5 de la requête principale en ce qu'elles comportent l'étape supplémentaire (5) spécifiant que la quantité résiduelle d'anatoxine diphtérique non conjuguée représente moins de 5% de la quantité totale d'anatoxine conjuguée.
30. D'après le requérant, cette caractéristique vise à préciser que contre toute attente, seul le conjugué entraîne une protection (voir lettre datée du 30 septembre 2009, point 2.3).

31. L'évaluation de l'activité inventive pour l'objet de la revendication de la requête principale supposait déjà que la protection était due au conjugué. Il s'ensuit que le raisonnement fourni pour la requête principale s'applique de même à l'objet de la revendication des requêtes subsidiaires.

*Conclusion*

32. Aucun des jeux de revendications soumis ne présentant les conditions de brevetabilité relative à l'activité inventive il y a lieu de rejeter le recours.

**Dispositif**

**Par ces motifs, il est statué comme suit**

Le recours est rejeté.

Le Greffier :

La Présidente :



P. Cremona

M.-B. Tardo-Dino

Décision authentifiée électroniquement