

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 2 février 2022**

N° du recours : T 0113/17 - 3.3.08

N° de la demande : 08154913.1

N° de la publication : 1992696

C.I.B. : C12N15/34, C12N15/86,
C07K14/01, C12N7/04, C12N5/10,
C12N7/00, A01K67/027, C12Q1/68,
C07K16/08, G01N33/569

Langue de la procédure : FR

Titre de l'invention :
Séquences de circovirus associé à la maladie de
l'amaigrissement du porcelet (MAP)

Titulaire du brevet :
Zoetis Services LLC

Opposante :
Laboratorios Hipra, S.A.

Référence :
PCV2, ORF2 - Composition vaccinale/ZOETIS

Normes juridiques appliquées :
CBE Art. 54(3), 56, 68, 83, 100a), 100b), 100c)
CBE R. 84, 100(1)

Mot-clé :

Possibilité d'exécuter l'invention - exposé de l'invention
permettant sa mise en oeuvre (oui)

Nouveauté - requête principale (oui)

Activité inventive - requête principale (oui)

Décisions citées :

T 0969/92, T 0708/01, T 0520/10, T 2536/10, T 1658/12,

T 0895/13

Exergue :



Beschwerdekammern

Boards of Appeal

Chambres de recours

Boards of Appeal of the
European Patent Office
Richard-Reitzner-Allee 8
85540 Haar
GERMANY
Tel. +49 (0)89 2399-0
Fax +49 (0)89 2399-4465

N° du recours : T 0113/17 - 3.3.08

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.08
du 2 février 2022

Requérant : Zoetis Services LLC
(Titulaire du brevet) 10 Sylvan Way
Parsippany, NJ 07054 (US)

Mandataire : Dörries, Hans Ulrich
df-mp Dörries Frank-Molnia & Pohlman
Patentanwälte Rechtsanwälte PartG mbB
Theatinerstrasse 16
80333 München (DE)

Requérant : Laboratorios Hipra, S.A.
(Opposant) Avda. La Selva, 135
17170 Amer (ES)

Mandataire : Grünecker Patent- und Rechtsanwälte
PartG mbB
Leopoldstraße 4
80802 München (DE)

Décision attaquée : **Décision intermédiaire de la division
d'opposition de l'office européen des brevets
postée le 14 novembre 2016 concernant le
maintien du brevet européen No. 1992696 dans une
forme modifiée.**

Composition de la Chambre :

Président B. Stolz
Membres : M. R. Vega Laso
A. Bacchin

Exposé des faits et conclusions

- I. Le brevet européen n° 1 992 696 intitulé "Séquences de circovirus associé à la maladie de l'amaigrissement du porcelet (MAP)" a été délivré sur la base de la demande européenne n° 08154913.1, laquelle est une demande divisionnaire relative à la demande de brevet européen n° 98958957.7. Le brevet revendique la priorité de la demande française antérieure n° 9715396. Dans la présente décision, les références à la "demande telle que déposée" se rapportent aux documents de la demande initiale.
- II. Le brevet a fait l'objet d'une opposition pour les motifs visés à l'article 100a) ensemble les articles 54 et 56, ainsi qu'à l'article 100b) et c) CBE.
- III. Dans une décision intermédiaire remise à la poste le 14 novembre 2016, une division d'opposition a estimé que l'objet des revendications 1, 3 et 5 de la requête principale déposée au cours de la procédure orale était dépourvu de nouveauté par rapport au document (6) (article 54(3) CBE). En revanche, l'objet des revendications 1 à 5 de la requête subsidiaire et l'invention à laquelle il se rapportait ont été considérés comme satisfaisant aux exigences de la CBE.
- IV. Les revendications indépendantes 1, 3 et 5 de la requête principale s'énoncent comme suit :
- "1. Composition vaccinale comprenant un polypeptide isolé codé par une séquence nucléotidique ayant au moins 90 % d'identité avec la séquence SEQ ID N° 12 et correspondant à l'ORF'2 d'un circovirus MAP de type B.

3. Composition vaccinale comprenant un polypeptide isolé de séquence ayant au moins 90 % d'identité avec la séquence SEQ ID N° 15 et correspondant à l'ORF'2 d'un circovirus MAP de type B.

5. Composition vaccinale comprenant un vecteur pour l'expression d'un polypeptide isolé codé par une séquence nucléotidique ayant au moins 90 % d'identité avec la séquence SEQ ID N° 12 et correspondant à l'ORF'2 d'un circovirus MAP de type B."

La revendication dépendante 2 porte sur un mode de réalisation de la composition vaccinale de la revendication 1, et la revendication dépendante 4 sur un mode de réalisation des compositions vaccinales des revendications 1 à 3.

- V. Tant le titulaire du brevet (requérant I) que l'opposant (requérant II) ont formé un recours contre la décision de la division d'opposition et ont présenté un mémoire exposant les motifs du recours.
- VI. Avec le mémoire, le requérant I a déposé de nouveau les jeux de revendications de la requête principale et la requête subsidiaire 1 sous-jacents à la décision frappée de recours. Le requérant II a présenté de nouveaux moyens de preuve (documents (40) à (46)).
- VII. Chaque requérant a répondu au mémoire de recours de l'autre partie. Avec sa réponse, le requérant I a déposé un jeu de revendications supplémentaire en tant que requête subsidiaire 2.
- VIII. Par lettre en date du 20 décembre 2019, le requérant II a soumis de nouveaux moyens quant au fond.

- IX. Le 16 décembre 2020, la Chambre a fait savoir aux parties que, bien que le brevet soit éteint dans tous les États contractants désignés, la procédure pouvait être poursuivie sur requête des parties. Les deux parties ont requis la poursuite de la procédure.
- X. Conformément à leur requête subsidiaire, les parties ont été convoquées à une procédure orale.
- XI. Le requérant II a présenté de nouvelles observations, et le requérant I y a répondu.
- XII. Une procédure orale a été tenue par visioconférence le 2 février 2022.
- XIII. Les documents visés dans la présente décision sont les suivants :
- (1): B. M. Meehan *et al.*, 1997, *Journal of General Virology*, Vol. 78, pages 221 à 227 ;
- (2): A. Mankertz *et al.*, March 1997, *Journal of Virology*, Vol. 71, No. 3, pages 2562 à 2566 ;
- (3): A. L. Hamel *et al.*, June 1998, *Journal of Virology*, Vol. 72, No. 6, pages 5262 à 5267 ;
- (4): I. Morozov *et al.*, September 1998, *Journal of Clinical Microbiology*, Vol. 36, No. 9, pages 2535 à 2541 ;
- (5): B. M. Meehan *et al.*, September 1998, *J. Gen. Virol.*, Vol. 79, pages 2171 à 2179 ;
- (6): WO 99/18214, publié le 15 avril 1999 ;

(26): WO 2006/072065, publié le 6 juillet 2006 ;

(29): Décision de la Commission des Communautés européennes accordant l'autorisation de mise sur le marché de "Ingelvac CircoFLEX", en date du 13 février 2008 ; et

(44): US 6,703,023 B1, publié le 9 mars 2004.

XIV. Les moyens invoqués par le requérant I, dans la mesure où ils sont pertinents pour la présente décision, sont essentiellement les suivants :

Article 83 CBE - exposé suffisamment clair et complet

L'invention revendiquée est suffisamment exposée au sens de l'article 83 CBE. Les exemples de la demande fournissent des informations techniques suffisantes pour que la personne du métier puisse reproduire l'invention. L'effet thérapeutique de la composition vaccinale revendiquée est établi de manière crédible dans la demande telle que déposée et confirmé par les moyens de preuve publiés ultérieurement (document (26)), sans impliquer de spéculation. L'objection d'insuffisance de l'exposé repose sur de simples allégations et non pas sur des doutes sérieux étayés par des faits et des preuves vérifiables.

Article 54(3) CBE - nouveauté

C'est à mauvais escient que la division d'opposition a conclu que l'objet revendiqué selon la requête principale n'était pas nouveau par rapport aux revendications du document (6) relatif à une composition vaccinale impliquant un polypeptide codé

par COL13 ("cadre ouvert de lecture" ou COL, en anglais "Open Reading Frame" ou ORF). Le terme "vaccinale" utilisé dans les revendications 1, 3 et 5 du brevet doit être interprété comme une caractéristique fonctionnelle. Puisque le document (6) ne divulgue pas de manière suffisante, c'est-à-dire de façon crédible ou plausible, que les compositions décrites peuvent servir de vaccins, il ne peut pas détruire la nouveauté de l'objet revendiqué.

Le document (6) décrit des compositions vaccinales comportant divers polypeptides, mais reste spéculatif quant à leur efficacité réelle. Les exemples 15 à 18 sont des exemples hypothétiques et ne se rapportent qu'à des vaccins comportant l'intégralité du virus. De même, la description des polypeptides individuels, tels que COL13, est totalement hypothétique et ne repose que sur une analyse *in silico* et non sur l'expression effective. Les auteurs du document (6) ne savaient pas si le polypeptide antigénique correspondait à l'un des ORF décrits ou à plusieurs d'entre eux. Le document (6) n'apporte aucune preuve que le PCV2 était bel et bien l'agent responsable de la MAP.

Dans la décision frappée de recours, la conclusion du défaut de nouveauté repose sur les revendications 18, 14 et 17 ainsi que 11 à 13 du document (6). Or, pour arriver à l'objet qui est pertinent au regard de la nouveauté des compositions vaccinales de l'invention, il faut procéder à une sélection à partir de deux listes différentes de caractéristiques.

Article 56 CBE - activité inventive

L'objection de défaut d'activité inventive par rapport au document (5) en combinaison avec le document (3) ou

le document (4) et les connaissances générales de l'homme du métier est erronée. Si l'on part du document (5), le problème technique consiste à fournir un vaccin contre la MAP. Ce problème est résolu par les compositions vaccinales définies dans les revendications. Les données expérimentales fournies dans les exemples 5 à 7 du brevet établissent de manière plausible la présence d'un effet technique, à savoir l'efficacité thérapeutique de l'ORF2 en tant que vaccin. Bien que l'ORF1 et l'ORF2 soient utilisés tous les deux comme des composants vaccinaux dans l'exemple 5, il est manifeste que c'est le polypeptide ORF2 qui déclenche la réponse immunitaire. Cela est confirmé par le document (26) publié ultérieurement. Le fait que l'ORF1 peut également entraîner la production d'anticorps n'est pas préjudiciable. Les documents (3) et (4) ne disent pas quel ORF correspond au polypeptide de capsid et ne suggèrent pas la possibilité d'un vaccin efficace basé sur l'ORF2.

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

Article 83 CBE - exposé suffisamment clair et complet

Les compositions vaccinales revendiquées ne sont pas suffisamment exposées dans la demande telle que déposée. La division d'opposition a conclu à tort que les exemples de la demande font apparaître une protection contre l'infection par le PCV2 grâce au polypeptide PCV2 ORF2 pour immuniser les porcelets. Or, le seul exemple divulguant un protocole de vaccination (exemple 5) utilise des séquences codant l'ORF1 (SEQ ID NO:11) et l'ORF2 (SEQ ID NO:12), et ne démontre aucun effet thérapeutique d'une composition vaccinale

comportant uniquement le polypeptide codé par la séquence nucléotidique SEQ ID NO:12, ni a fortiori une variante ou un fragment de cette séquence. Les niveaux d'expression de l'ORF1 ou de l'ORF2 et le niveau de protection attribuable aux polypeptides ORF2 n'ont pas été testés. L'efficacité prétendue du vaccin n'est montrée que sur la base du gain de poids quotidien moyen et de l'hyperthermie, qui sont deux variables imprécises. Un gain de poids quotidien moins élevé pourrait être attribué à un autre virus présent dans l'inoculum. Par manque d'information quant à l'agent infectieux et à la dose utilisée pour mettre à l'épreuve les porcelets, un homme du métier ne peut pas reproduire le protocole de vaccination.

L'exemple 6 n'apporte pas de preuve étayant l'utilisation de l'ORF2 seul dans un vaccin, et ne démontre pas non plus l'efficacité protectrice de la protéine recombinante ORF2 chez l'animal. Bien qu'une réponse sérologique à l'ORF2 soit montrée, cela ne signifie pas nécessairement que l'ORF2 soit le principal antigène apportant la protection. Des résultats analogues auraient été obtenus pour l'ORF1, étant donné qu'une infection par le PCV2 génère des anticorps à la fois contre l'ORF1 et contre l'ORF2. Ainsi, la demande ne divulgue pas une contribution incitant à choisir l'ORF2, selon la composition revendiquée.

Article 54(3) CBE - nouveauté

Les compositions vaccinales revendiquées présentent un défaut de nouveauté par rapport au document (6), qui fait partie de l'état de la technique au sens de l'article 54(3) CBE. Le document (6) divulgue les séquences de quatre souches du circovirus PCV2 et

décrit un polypeptide codé par le cadre ouvert de lecture COL13 (voir page 6, ligne 16) qui correspond essentiellement à la séquence nucléotidique de l'ORF2 du PCV2 et présente une identité de 93 % à 99 % avec la séquence SEQ ID NO:12 du présent brevet. De plus, le document (6) décrit des vaccins à sous-unité comportant un polypeptide codé par les séquences nucléotidiques, par ex. COL13, obtenues par expression *in vitro* à l'aide d'*E. coli* ou de baculovirus (voir page 6, lignes 11 à 30). De même, la revendication 18 divulgue explicitement un vaccin à sous-unité comportant un polypeptide des revendications 14 à 17, codé spécifiquement par un fragment d'ADN correspondant à COL4, COL7, COL10 ou COL13. La revendication 19 mentionne un vecteur d'expression et la revendication 22 un vaccin incluant le vecteur d'expression. Les exemples 17 et 18 décrivent des compositions vaccinales contenant le circovirus inactivé.

Les auteurs du document (6) considèrent que COL13 est la protéine structurale du PCV2 (voir le paragraphe à cheval entre les pages 23 et 24). L'exposé du document (6) va au-delà du libellé de l'exemple 13 et fournit un enseignement clair et non ambigu de l'utilisation d'un polypeptide codé par COL13 pour la vaccination. La plausibilité de cet enseignement est confirmée par les données du document (29).

Article 56 CBE - activité inventive

Le document (5) représente l'état de la technique le plus proche, étant donné qu'il porte sur les séquences dérivées du même agent pathogène que celles du présent brevet, et qu'il traite de la même maladie, à savoir la maladie de l'amaigrissement du porcelet (MAP). Le

document (5) identifie le PCV2 comme étant l'agent responsable de la MAP et le polypeptide codé par l'ORF2 comme étant la protéine structurale majeure. La seule différence entre les enseignements du document (5) et l'invention prétendue tient aux données de vaccination fournies dans l'exemple 5 de la demande telle que déposée. En partant du document (5), le problème à résoudre consiste à fournir un vaccin contre la MAP.

Les données expérimentales fournies à l'exemple 5 du brevet ne démontrent pas que le problème soit résolu sur toute la portée des revendications, étant donné qu'il n'est pas possible d'attribuer l'efficacité du vaccin à la seule protéine ORF2. L'exemple 5 ne divulgue pas la quantité d'ORF1 et d'ORF2 recombinant exprimée par les plasmides ou les baculovirus recombinants, ni la contribution de la protéine codée ORF1 et ORF2 au vaccin. Force est de douter que des variants d'ORF 2 ou des séquences équivalentes à l'ORF2 aient eux aussi un effet protecteur en cas d'administration à des porcelets.

Les compositions vaccinales revendiquées sont évidentes pour une personne du métier. Le document (4) décrit seulement deux polypeptides qui sont suffisamment grands pour être la protéine structurale majeure du PCV2. Réaliser l'expérience de l'exemple 5 du brevet constitue donc la marche à suivre évidente pour l'homme du métier. Puisque le document (5) indique la similitude structurelle du polypeptide ORF2 dans le PCV2 et dans la protéine de capsid du CAV, il est immédiatement évident pour l'homme du métier que l'ORF2 est le candidat le plus prometteur pour un vaccin contre la MAP. Il n'existe aucun obstacle à surmonter, et l'homme du métier a une espérance de réussite

raisonnable. Ainsi, l'objet revendiqué n'implique pas d'activité inventive.

Il en va de même si le document (3) est considéré comme l'état de la technique le plus proche. Le document (3) suggère un vaccin sur la base des ORF qui y sont décrits. Le problème à résoudre consiste à mettre en pratique le vaccin suggéré. Il est évident pour l'homme du métier de procéder à une expérience de vaccination de la manière décrite à l'exemple 5 du brevet, avec une espérance de réussite raisonnable.

XVI. Le requérant I (titulaire du brevet) a demandé l'annulation de la décision contestée et le maintien du brevet sur la base des revendications 1 à 5 selon la requête principale ou, à titre subsidiaire, sur la base de la requête subsidiaire 1, soumises toutes les deux avec le mémoire de recours, ou sur la base de la requête subsidiaire 2 soumise par lettre du 8 août 2017. En outre, le requérant I a demandé à la Chambre de ne pas admettre les nouveaux documents produits par le requérant II dans le cadre de la procédure de recours.

XVII. Le requérant II (opposant) a demandé l'annulation de la décision contestée et la révocation du brevet.

Motifs de la décision

Poursuite de la procédure de recours

1. Pendant la procédure de recours, le présent brevet s'est éteint pour tous les États contractants désignés. Conformément à la règle 84(1) CBE, qui, par analogie, s'applique également à la procédure de recours

(règle 100(1) CBE), la procédure de recours peut être poursuivie sur requête de l'opposant présentée dans un délai de deux mois à compter de la notification de la Chambre l'informant de l'extinction. En application de la règle 84(1) CBE par analogie, la procédure de recours peut également être poursuivie sur requête du titulaire du brevet (voir par exemple les décisions T 708/01 du 17 mars 2005, point 1 des motifs, T 520/10 du 13 juin 2013, point 1 des motifs et T 2536/10 du 13 janvier 2014, point 1 des motifs).

2. En réponse à la notification de la Chambre informant les parties de l'extinction, les deux requérants ont requis, dans le délai imparti de deux mois, la poursuite de la procédure de recours et ont confirmé leurs requêtes initiales. Comme la décision relative au brevet rendue par la Chambre en vertu de l'article 101 CBE a un effet *ex tunc* conformément à l'article 68 CBE, l'opposant a un intérêt légitime à tenter de faire annuler la décision de la division d'opposition, qui n'a pas fait droit à ses prétentions concernant la requête subsidiaire 1. De plus, comme la décision de la division d'opposition n'a pas fait droit aux prétentions du titulaire du brevet concernant la requête principale, le titulaire a lui aussi un intérêt légitime à tenter de faire annuler la décision. De ce fait, la Chambre, exerçant son pouvoir d'appréciation au titre de la règle 84(1) CBE, a décidé de poursuivre la procédure de recours.

Requête principale

Arrière-plan technique et état de la technique à la date de dépôt

3. La maladie d'amaigrissement du porcelet (MAP, abréviation anglaise PMWS) a été identifiée pour la

première fois au Canada en 1991. Cette maladie, à l'origine de pertes économiques importantes pour l'industrie porcine jusqu'à l'introduction du vaccin, se caractérise par une perte de poids progressive ou, au moins, une diminution du gain de poids, des symptômes respiratoires et une jaunisse (document (3), page 5262, colonne de gauche, deuxième paragraphe, et document (5), page 2171, colonne de droite, premier paragraphe entier).

4. Les circovirus sont un groupe de virus qui ont des génomes d'ADN simple brin circulaire et de petits virions isométriques qui ont été identifiés chez un certain nombre d'espèces animales et végétales. Il a été établi que le premier circovirus porcine (PCV) isolé en 1974 à partir de la culture cellulaire de rein de porc PK/15 était répandu dans diverses populations porcines. L'infection expérimentale de porcs par le PCV isolé à partir de la culture cellulaire PK-15 n'a toutefois pas déclenché de maladie clinique (voir document (2), page 2562, premier paragraphe de la colonne de gauche ; document (4), page 2535, deux premières phrases de la colonne de droite ; et document (5), page 2171, paragraphe à cheval entre les colonnes de gauche et de droite).
5. En 1996 et en 1997, un antigène et un acide nucléique **similaires** au PCV de PK-15 ont été découverts dans les tissus de porcs atteints de la MAP et d'autres syndromes similaires, ce qui a incité les scientifiques à formuler l'hypothèse selon laquelle un PCV pathogène nouveau ou modifié pouvait être apparu dans les populations porcines de divers pays (voir document (5), page 2171, deux derniers paragraphes de la colonne de droite). En juin et en septembre 1998, l'isolement de souches de PCV nouvelles chez des porcs atteints de la

MAP a été signalé dans la littérature scientifique et le génome de l'ADN simple brin viral a été caractérisé (voir documents (3) à (5)).

6. Le présent brevet a été délivré pour une demande divisionnaire relative à une demande de brevet déposée le 4 décembre 1998.
7. Dans la présente décision, le terme français "circovirus MAP de type B" et l'acronyme anglais "PCV2", qui désignent le même virus, sont utilisés indistinctement.

Portée des revendications

8. La question de savoir si la caractéristique "*vaccinale*" s'appliquant aux compositions définies dans les revendications est une caractéristique fonctionnelle qui limite la portée des revendications a divisé les parties. Dans la décision contestée, la division d'opposition a considéré que cette caractéristique n'introduit pas de limitation fonctionnelle et, par conséquent, ne peut pas servir à établir la nouveauté par rapport à un document faisant partie de l'état de la technique, en particulier le document (6) (voir point 1.3.4 de la décision contestée).
9. La Chambre ne partage pas cet avis. Le terme "préparation vaccinale" est utilisé dans le domaine technique pertinent pour des préparations qui confèrent, au moins dans une certaine mesure, une protection contre une maladie, principalement en déclenchant une réponse immunitaire chez un animal. De ce fait, et à la lumière du brevet dans son ensemble, un homme du métier comprend "*vaccinale*" dans les présentes revendications comme une caractéristique

limitant la portée des revendications à des compositions qui, administrées à un animal, sont non seulement immunogènes, mais aussi aptes à protéger l'animal vacciné contre une maladie, en particulier une maladie causée par un circovirus MAP de type B. Cela implique qu'il existe une limitation fonctionnelle entre la composition revendiquée et l'effet protecteur recherché.

10. Ainsi, contrairement à l'avis de la division d'opposition, la limitation fonctionnelle introduite par la caractéristique "vaccinale" doit être prise en considération pour l'évaluation de la brevetabilité de l'objet revendiqué.

Article 83 CBE - exposé suffisamment clair et complet

11. Dans la décision contestée, la division d'opposition a considéré - en lien avec la requête subsidiaire 1 - que les preuves expérimentales fournies dans les exemples de la demande démontrent qu'il est possible d'utiliser les compositions spécifiées dans les revendications comme un vaccin afin de protéger les porcelets contre une infection par le circovirus MAP de type B. De l'avis de la division d'opposition, aucune réserve sérieuse étayée par des faits vérifiables n'a été formulée par l'opposant pour justifier l'objection d'insuffisance de l'exposé (voir point 2.5.3 de la décision).
12. De l'avis de la Chambre, les conclusions de la décision contestée s'appliquent aussi, *mutatis mutandis*, à l'invention telle que revendiquée dans la présente requête principale. L'exemple 5 de la demande telle que déposée divulgue une composition vaccinale à vecteur comportant la séquence nucléotidique SEQ ID NO:12 qui

correspond à l'ORF2 d'un circovirus MAP de type B (voir Lot C(F3) dans le passage à cheval entre les pages 55 et 56 de la demande telle que déposée), et démontre que cette composition vaccinale est efficace pour protéger les porcelets contre la maladie de l'amaigrissement du porcelet (MAP). Mis à l'épreuve avec le circovirus, les porcelets auxquels la composition vaccinale a été administrée ne développent pas les symptômes caractéristiques de la MAP, en particulier diminution du gain de poids et hyperthermie (voir "Conclusion" à la page 58, tableaux 6 et 7 et figures 9 et 10 de la demande telle que déposée).

13. De plus, l'exemple 6 de la demande montre que les sérums de porcs inoculés par le circovirus MAP de type B réagissent à une préparation antigénique isolée à partir de cellules exprimant l'ORF2, alors qu'ils ne réagissent pas à une préparation antigénique de contrôle obtenue à partir de cellules qui ne comportent pas - et donc n'expriment pas - l'ORF2 (voir tableau 9, colonne de droite). Dans l'exemple 7 de la demande telle que déposée, quatre épitopes qui sont spécifiques au circovirus MAP de type B sont identifiés dans le polypeptide codé par l'ORF2. Ces résultats indiquent que le polypeptide codé par la séquence nucléotidique ORF2 inclut des épitopes qui sont impliqués dans le déclenchement d'une réponse immunitaire au circovirus MAP de type B.

14. Il est incontesté qu'un homme du métier peut préparer sans efforts excessifs les compositions vaccinales revendiquées sur la base des informations fournies dans la demande telle que déposée. À la lumière des résultats de l'expérience de vaccination selon l'exemple 5 et des résultats selon les exemples 6 et 7, l'homme du métier déduit également de la demande qu'une

composition comportant un polypeptide codé par l'ORF2 est apte à déclencher une réponse immunitaire au circovirus MAP de type B chez les porcelets et à protéger les animaux contre l'apparition de la MAP.

15. Le dossier ne comporte aucun élément de preuve qui soit susceptible de faire naître des doutes sérieux quant à l'aptitude des compositions vaccinales revendiquées à provoquer une réponse immunitaire protégeant contre le circovirus MAP de type B, comme allégué par le requérant II. En revanche, des preuves publiées ultérieurement, en particulier le document (26) (page 77) déposé par le requérant I, confirment l'efficacité des compositions (voir aussi le document (44) (exemple 8), auquel le requérant II se réfère dans le mémoire exposant les motifs de son recours, bien que le requérant I ait fait objection à son admission et qu'il n'ait pas été examiné pendant la procédure orale).

16. Contrairement à la position du requérant II, le fait que le vaccin à vecteur utilisé pour la vaccination dans l'exemple 5 de la demande inclut non seulement la séquence nucléotidique SEQ ID NO:12 correspondant à l'ORF2, mais aussi la séquence nucléotidique SEQ ID NO: 11 correspondant à l'ORF1 du circovirus MAP de type B ne soulève pas de doutes sérieux quant à la possibilité que l'invention revendiquée puisse être réalisée par une personne du métier. La question de savoir si les polypeptides codés par les ORF du circovirus MAP de type B autres que l'ORF2, en particulier l'ORF1, sont immunogènes lorsqu'ils sont administrés seuls ou en combinaison avec le polypeptide codé par l'ORF2, n'est pas pertinente pour l'évaluation du caractère suffisamment clair et complet de l'exposé de l'invention revendiquée. Le fait que l'exemple 5 de la demande telle que déposée ne fournit aucune information

quant aux niveaux d'expression de l'ORF2 et de l'ORF1 est également dépourvu de pertinence.

17. La Chambre ne souscrit pas à l'allégation du requérant II concernant le manque de précision des critères utilisés dans l'exemple 5 pour déterminer si, après mise à l'épreuve, les porcelets vaccinés et non vaccinés développent la MAP, à savoir une diminution du gain de poids et une hyperthermie. Comme décrit dans les documents (3) à (5)), une diminution du gain de poids est un symptôme central de la MAP (voir point 3 ci-dessus). De plus, l'allégation selon laquelle la diminution du gain de poids observée chez les animaux témoins de l'exemple 5 pourrait être due à une infection par un autre virus est considérée comme spéculative et non étayée par un moyen de preuve.

18. Le requérant II a avancé par ailleurs que, puisque les informations relatives à l'agent infectieux et à la dose utilisée pour mettre à l'épreuve les porcelets font défaut dans l'exemple 5, l'homme du métier ne peut pas reproduire le protocole de vaccination. Cet argument n'est pas convaincant. L'homme du métier qui cherche à reproduire le protocole de l'exemple 5 pourrait utiliser comme agent infectieux pour mettre à l'épreuve les porcelets un inoculum préparé à partir de porcelets atteints de la MAP et chez qui l'absence d'autres virus spécifiques a été testée, comme décrit pour l'expérience 2 de l'exemple 4 de la demande telle que déposée. La recherche d'une dose convenable de l'agent infectieux pour la mise à l'épreuve relève des capacités normales d'un homme du métier de compétence moyenne dans le domaine concerné.

19. Au vu de ce qui précède, la Chambre entérine la conclusion de la division d'opposition selon laquelle

un homme du métier, se fondant sur les informations techniques fournies dans les exemples de la demande telle que déposée, complétées par ses connaissances générales à la date de dépôt, est en mesure de réaliser l'invention revendiquée sans efforts excessifs ou apport inventif personnel. Ainsi, l'exigence de l'article 83 CBE est considérée comme remplie.

Article 54(3) CBE - nouveauté

20. Il est indéniable que la priorité de la demande antérieure FR 9715396 ne peut pas être valablement revendiquée pour l'objet revendiqué et que, par conséquent, le contenu du document (6) fait partie de l'état de la technique pertinent pour l'évaluation de la nouveauté (article 54(3) CBE).
21. Dans la décision contestée, l'objet des revendications 1, 3 et 5 de la requête principale a été considéré comme présentant un défaut de nouveauté par rapport au document (6), une demande de brevet international déposée au titre du PCT (voir point 1.3.4 de la décision contestée).
22. La revendication 18 du document (6), qui, selon la division d'opposition, détruit la nouveauté de l'objet de la présente revendication 1, porte sur un vaccin à sous-unité comportant au moins un polypeptide selon la revendication 14 ou 17 dans un diluant ou un véhicule acceptable sur le plan vétérinaire, et éventuellement un adjuvant acceptable sur le plan vétérinaire. La revendication 14, à laquelle se réfère la revendication 18, porte sur un polypeptide codé par un fragment d'ADN selon l'une des revendications 11 à 13 où divers fragments d'ADN sont spécifiés. En particulier, à la

revendication 12, le fragment d'ADN est défini comme contenant un cadre ouvert de lecture (COL, en anglais "Open Reading Frame" ou ORF) sélectionné à partir du groupe composé des COL 1 à 13. La revendication 13, qui dépend de la revendication 12, spécifie que le fragment d'ADN est sélectionné à partir du groupe composé des COL 4, 7, 10 et 13. Il est incontesté que la séquence nucléotidique du COL13, qui correspond à l'ORF2, est au moins à 90 % identique à la séquence SEQ ID NO:12 du présent brevet.

23. Dans la décision contestée, la division d'opposition a estimé que la revendication 18 du document (6) concerne une composition adaptée à une utilisation comme vaccin (voir page 6, premier et deuxième paragraphes de la décision contestée).

Cependant, le document (6) ne fournit aucune preuve expérimentale d'un effet immunogène du polypeptide codé par le COL13, et encore moins d'un effet protecteur d'un vaccin comportant ce polypeptide sous forme isolée. De même, le document (6) ne fournit aucune preuve expérimentale que les souches du circovirus porcin qui y sont décrites, qui ont été isolées à partir de porcelets atteints de la MAP, soient l'agent responsable de cette maladie. De ce fait, la question cruciale pour l'évaluation de la nouveauté est de savoir si une composition vaccinale apte à protéger des porcelets contre la MAP peut être dérivée du document (6) de manière suffisante.

24. Dans la décision T 1658/12 du 6 avril 2017, la Chambre a fait observer que pour déterminer ce qui est rendu accessible au public au sens de l'article 54 CBE par un document de brevet faisant partie de l'état de la technique, il convient de garder à l'esprit que la

fonction principale des revendications est de définir l'objet de la protection demandée, tandis que c'est la description qui sert principalement à exposer une invention de manière qu'elle puisse être réalisée par une personne du métier. Le point 3.8 des motifs de la décision T 1658/12 s'énonce comme suit :

"Where a combination of features is found only in the claims (or only in the claims and a "Summary of the Invention" which merely recites the features of the claims), it must be very carefully considered whether this combination truly corresponds to the technical teaching of the document as it would be understood by a skilled person, or whether it is merely an artefact of the claim drafting process aimed at obtaining maximal scope of protection." ["Lorsqu'une combinaison de caractéristiques se trouve uniquement dans les revendications (ou uniquement dans les revendications et dans un "Résumé de l'invention" qui ne fait que reprendre les caractéristiques des revendications), il convient d'examiner très attentivement si cette combinaison correspond vraiment à l'enseignement technique du document tel qu'il serait compris par un homme du métier ou si c'est le simple résultat du processus de rédaction de la revendication visant à obtenir une protection maximale.", traduction par la Chambre].

C'est dans le même sens que va la décision T 969/92 du 31 mars 1995, point 3 des motifs (en particulier à la page 4, premier paragraphe), citée par le requérant I. En appliquant ces principes au présent dossier, la Chambre fait observer ce qui suit :

25. Les passages de la partie générale de la description du document (6) cités par le requérant II énoncent les

caractéristiques de la revendication 18 (vaccin à sous-unité comportant un polypeptide, un diluant et, en option, un adjuvant) et de la revendication 13 (COL 4, 7, 10 et 13), et fournissent quelques informations d'ordre technique pour produire des sous-unités in vitro (voir page 6, lignes 17 à 24). Le passage de la page 7, lignes 14 à 20, décrit de manière très générale divers types de vaccins et suggère qu'une vaccination contre le circovirus porcin peut être associée à une vaccination contre d'autres pathogènes porcins, en particulier "... ceux pouvant être associés au syndrome PMWS".

26. L'exemple 13 décrit l'analyse des protéines codées par le génome d'une des souches de PCV isolées associées à la MAP. Treize COL sont identifiés (voir le tableau page 22), dont quatre présentent une homologie significative à des COL analogues dans le génome du circovirus non pathogène (PCV PK-15) (voir tableaux page 23). En ce qui concerne le COL13, il est indiqué dans le passage à cheval entre les pages 23 et 24 :

"L'identité de séquence entre le COL13 Imp. 1010 et le COL2 PK-15 est moins forte (66,4 % d'homologie), mais chacun de ces deux COLs présente bien une région basique N-terminale très conservée, qui est identique à la région N-terminale de la protéine structurale majeure du circovirus aviaire CAV".

Dans le passage suivant à la page 24, les auteurs concluent :

"La protéine structurale majeure est probablement issue d'un épissage entre plusieurs cadres de lecture situés sur le même brin du génome du circovirus porcin. On peut donc considérer que tout cadre ouvert de lecture (COL1 à

COL13) tel que décrit dans le tableau ci-dessus peut représenter tout ou partie d'une protéine antigénique codée par le circovirus porcin de type II et est donc potentiellement un antigène utilisable pour le diagnostic spécifique et/ou pour la vaccination."

Sur la base de ces informations, il est très incertain que l'un quelconque des treize COL identifiés, en particulier le COL13, soit un composant antigénique apte à être utilisé dans le vaccin.

27. Il convient de relever que bien que les exemples 17 et 18 du document (6) décrivent la préparation d'un vaccin, le composant antigénique utilisé dans ces vaccins est le circovirus inactivé plutôt qu'un polypeptide isolé. Ces exemples ne fournissent aucune donnée concernant l'efficacité protectrice des vaccins.

28. De l'avis de la Chambre, un homme du métier ne peut pas déduire de la description du document (6) une composition vaccinale appropriée pour protéger les porcelets contre la MAP. Le document (6) ne divulgue pas de relation étiologique entre les circovirus porcins qui y sont décrits et la MAP. De plus, les enseignements relatifs à la nature de l'agent immunogène à utiliser dans le vaccin restent spéculatifs, et il n'est pas fourni de données expérimentales étayant un effet protecteur potentiel des vaccins putatifs. De ce fait, la Chambre estime que l'homme du métier, même en s'appuyant sur ses connaissances générales, ne considère pas l'enseignement technique du document (6) comme une divulgation suffisante, mais plutôt comme une invitation à mettre en œuvre un programme de recherche. Dans ces circonstances, le document (29) publié

ultérieurement ne peut pas être considéré comme confirmant des enseignements et/ou des effets thérapeutiques qui, de l'avis de la Chambre, ne sont pas déductibles du document (6) (voir par exemple T 895/13, points 15 à 18 des motifs).

29. Ainsi, le document (6) n'est pas considéré comme destructeur de la nouveauté de la composition vaccinale selon la revendication 1. Il en va de même, *mutatis mutandis*, des compositions vaccinales selon les revendications 3 et 5.

Article 56 CBE - activité inventive

État de la technique le plus proche

30. Dans la décision contestée, le document (5) a été considéré comme l'état de la technique le plus proche pour l'invention revendiquée dans la requête subsidiaire. Pendant la procédure de recours, les deux requérants ont pris le document (5) comme point de départ de leur argumentation respective concernant l'activité inventive liée à la requête principale. Toutefois, les analyses faites par les requérants au sujet de l'enseignement effectif du document (5) divergent de manière notable.
31. Le document (5) décrit le clonage et la caractérisation d'ADN de circovirus nouveaux, purifiés à partir d'isolats viraux réalisés avec des tissus de porcs atteints de syndromes d'amaigrissement. Il est indiqué que les nouvelles souches de circovirus sont étroitement apparentées au niveau des séquences nucléotidiques, mais présentent une identité de séquence nucléotide moins grande avec le PCV isolé à partir de la culture cellulaire PK-15. Les auteurs

proposent de dénommer les nouveaux circovirus "PCV2", par opposition à l'isolat initial issu de la culture cellulaire PK-15, qui devrait être appelé PCV1 (voir abrégé, colonne de droite).

32. L'étude décrite dans le document (5) met l'accent sur la caractérisation du génome des nouveaux circovirus du PCV2 et sur la comparaison de la séquence nucléotidique avec celle de l'isolat issu de la culture cellulaire PK-15 (voir page 2172, premier paragraphe de la colonne de gauche). L'analyse *in silico* de la séquence nucléotidique des souches de PCV2 révèle six cadres ouverts de lecture (ORF) qui codent des polypeptides **putatifs** d'une certaine taille. Seulement quatre ORF partagent une homologie significative avec les ORF analogues présents dans le génome de l'isolat issu de la culture cellulaire PK-15 (voir page 2176, colonne de droite, deuxième paragraphe sous la rubrique "Protein sequence analysis", et figure 5).
33. La plus grande identité de séquence de protéines a été trouvée pour le polypeptide putatif codé par le plus grand ORF potentiel (ORF1). Il est indiqué que le polypeptide codé par l'ORF1 est le seul polypeptide putatif codé par l'isolat issu de la culture cellulaire PK-15 qui ait été caractérisé. Il a été démontré qu'il contenait des motifs caractéristiques des protéines impliquées dans la réplication d'ADN en cercle roulant et qu'il était essentiel pour la réplication du virus (voir page 2177, colonne de droite, deux premiers paragraphes entiers, et document (1) mentionné dans ce passage sous le nom de "Meehan *et al.*, 1997"). L'identité de la séquence de protéines entre les ORF2 du PCV2 et l'isolat issu de la culture cellulaire PK-15 "... was lower (66.4% identity) than that of the ORF1s but each of the ORF2s shared a highly conserved basic

N-terminal region, similar to that observed in the N-terminal region of the major structural protein of the avian circovirus CAV ... ["était inférieure (identité de 66,4 %) à celle des ORF1, mais chacun des ORF2 partageait une région N-terminale de base très conservée, similaire à celle observée dans la région N-terminale de la protéine structurale majeure du circovirus aviaire CAV...", traduction par la Chambre] (voir page 2177, colonne de droite, troisième paragraphe entier). Des différences plus importantes ont été observées entre les ORF3 et ORF4 respectifs, la région N-terminale de ces deux ORF présentant la plus grande homologie de séquence de protéines avec les ORF correspondants de l'isolat issu de la culture cellulaire PK-15.

34. Au vu de ce qui précède, les auteurs du document (5) affirment :

"ORF1 is the only ORF identified in the PCV PK-15 RF large enough to encode the PCV major structural protein of 36 kDa (Tischer et al., 1982). As there are no examples of circular ssDNA viruses where the Rep is also the structural protein (Meehan et al., 1997; Mankertz et al., 1997), the major structural protein of the PCV PK-15 isolate is thought to arise as a result of splicing (Mankertz & Buhk, 1990; Mankertz et al., 1993). ["L'ORF1 est le seul ORF identifié dans le PCV PK-15 RF qui soit suffisamment grand pour coder la protéine structurale majeure du PCV de 36 kDa (Tischer et al., 1982). Comme il n'existe aucun exemple de virus à ADN simple brin circulaire où la Rep est également la protéine structurale (Meehan et al., 1997 ; Mankertz et al., 1997), il est estimé que la protéine structurale majeure de l'isolat PCV PK-15 provient de l'épissage

(Mankertz & Buhk, 1990 ; Mankertz et al., 1993)",
traduction par la Chambre].

[...]

*The nucleotide sequence differences observed between these circovirus isolates highlights conserved regions at the N-terminal regions of the respective ORF2s and ORF4s. This may provide an insight into the origins of the major structural protein. **Splicing that facilitates the joining of coding regions within ORF2 and ORF4 could produce a potential ORF of 34.3 kDa, a size similar to that necessary for the coding of the major structural protein of the PCV PK-I5 isolate (Tischer et al., 1982). Conclusive identification of the ORF encoding the major structural protein of both isolates awaits further transcript mapping and protein sequence investigation.*** ["Les différences de séquence

nucléotidique observées entre ces isolats de circovirus mettent en lumière des régions conservées dans les régions N-terminales des ORF2 et ORF4 respectifs. Cela peut donner un aperçu des origines de la protéine structurale majeure. **L'épissage qui facilite la jonction de régions codantes au sein de l'ORF2 et de l'ORF4 pourrait produire un ORF potentiel de 34,3 kDa, taille similaire à celle nécessaire pour coder la protéine structurale majeure de l'isolat PCV PK-15 (Tischer et al., 1982). Une identification probante de l'ORF codant la protéine structurale majeure des deux isolats nécessiterait un approfondissement de la cartographie des transcrits et de plus amples investigations concernant la séquence de protéine.**",
traduction par la Chambre] (voir page 2177, dernier paragraphe entier et paragraphe à cheval entre les pages 2177 et 2178 ; caractères gras ajoutés par la Chambre).

35. Il est incontesté, également au vu de ces passages, que le document (5) n'enseigne ni ne suggère une composition vaccinale, ni a fortiori une composition vaccinale comportant l'un quelconque des polypeptides codés par les ORF putatifs qui y sont décrits. Contrairement au point de vue du requérant II, le document (5) n'identifie même pas le PCV2 comme l'agent étiologique de la MAP, puisqu'il caractérise les circovirus PCV2 isolés comme étant simplement "**associated** with emerging syndromes, such as PWMS, in pigs" ["**associés** à des syndromes émergents, tels que la MAP, chez le porc", traduction par la Chambre] (voir le titre de la publication et le premier paragraphe sous la rubrique "Results and Discussion" à la page 2172 ; caractères gras ajoutés par la Chambre). Selon les connaissances générales de l'homme du métier dans le domaine pertinent, l'association d'un virus à une condition pathologique peut être fortuite, non causale ou causale. Ainsi, l'association à une maladie ne peut pas être assimilée à un lien de causalité avec cette maladie. En fait, l'affirmation du document (5) selon laquelle "*The aetiological role of PCV2 in wasting syndromes in pigs is currently under investigation*" ["Le rôle étiologique du PCV2 dans les syndromes d'amaigrissement chez le porc est actuellement à l'étude", traduction par la Chambre] (voir page 2178, colonne de gauche, dernière phrase du deuxième paragraphe entier) indique que, à la date de publication de ce document, une relation causale entre le PCV2 et la MAP n'avait pas encore été établie.
36. Au vu de ce qui précède, la Chambre considère qu'en partant du document (5), le problème objectif à résoudre consiste à fournir des moyens pour traiter ou prévenir la MAP.

37. Bien que dans la décision contestée, la division d'opposition n'ait pas formulé le problème technique de manière explicite, elle a considéré que l'objet des revendications indépendantes 1, 3 et 5 de la requête subsidiaire 1 - formulées en tant que revendications d'utilisation médicale - résout le problème technique, étant donné que le brevet identifie l'ORF2 comme le cadre ouvert de lecture codant la protéine de capsid majeure et qu'il enseigne l'utilisation de cette protéine en tant qu'antigène pour le vaccin.
38. Le requérant II a contesté ces conclusions et attiré l'attention sur le paragraphe [264] du brevet, qui expose que l'ORF2 correspond "*probablement*" à la protéine de capsid. De l'avis de la Chambre, il est secondaire de savoir si les présents inventeurs étaient certains de la fonction effective du polypeptide codé par l'ORF2, puisque la demande telle que déposée apporte un enseignement clair d'un vaccin comportant un polypeptide isolé codé par l'ORF2 ou un vecteur exprimant ce polypeptide, et apporte également une preuve expérimentale à l'appui de cet enseignement. Comme indiqué plus haut dans le contexte de la suffisance de l'exposé, la Chambre ne doute aucunement que l'effet technique sous-tendant l'invention revendiquée, à savoir le déclenchement d'une réponse immunitaire qui protège les porcelets contre la MAP, puisse être déduit des exemples du brevet. De ce fait, l'invention revendiquée résout de manière crédible le problème technique formulé plus haut.
39. Il reste à établir si l'objet revendiqué était évident pour un homme du métier. Dans la décision contestée, la réponse à cette question était négative.

40. Le requérant II a contesté cette conclusion négative en s'appuyant sur une combinaison des enseignements du document (5) et des documents (3) et (4) ainsi que sur les connaissances générales de l'homme du métier à la date du dépôt.
41. Le document (3) décrit la séquence nucléotidique du génome d'un circovirus (pmws PCV) ayant un "high degree of association" (degré d'association élevé) à la MAP chez les porcs, et les séquences d'acides aminés codés par 8 de 11 ORF potentiels, y compris celle du polypeptide codé par l'ORF2 (voir figure 3). La séquence d'acides aminés, la taille et les sites de glycosylation potentiels des polypeptides putatifs sont comparés à ceux du circovirus porcin non pathogène (np PCV). Toutefois, le document (3) n'enseigne ni ne suggère un vaccin qui comprend un polypeptide isolé codé par l'ORF2 ou un vecteur exprimant le polypeptide. Les seules affirmations du document (3) concernant les vaccins figurent dans le premier paragraphe entier de la colonne de gauche de la page 5267 : "*We hope the nucleotide sequence pmws PCV described here will be useful for improving our understanding of the disease PMWS and developing effective vaccines against the disease ...*". ["Nous espérons que la séquence nucléotidique pmws PCV décrite ici sera utile pour améliorer notre compréhension de la MAP et mettre au point des vaccins efficaces contre cette maladie.", traduction par la Chambre].
42. Le document (4) décrit la caractérisation d'un circovirus porcin isolé à partir de porcs atteints de la MAP. Les séquences d'acides aminés des polypeptides codés par l'ORF1 et l'ORF2 sont fournies à la figure 2. Le document (4) porte non pas sur des vaccins contre les circovirus, mais sur la mise au point du PCR et

d'essais d'hybridation *in situ* pour la détection du PCV dans des échantillons cliniques (voir page 2535, colonne de droite, première phrase du deuxième paragraphe). Même si un ADN viral abondant a été trouvé dans divers organes de porcs atteints de la MAP, les auteurs du document (4) déclarent : "... *the role of PCV infection in the pathogenesis of PMWS is uncertain ...*" ["le rôle de l'infection par le PCV dans la pathogénèse de la MAP est incertain", traduction par la Chambre] (voir page 2539, colonne de droite, premier paragraphe sous le titre "Discussion"), et : "... *additional studies are needed to understand the significance of PCV in PMWS*" ["des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre l'importance du PCV dans la MAP", traduction par la Chambre] (voir page 2541, colonne de gauche, lignes 13 et 14).

43. Même si les affirmations du document (3) citées ci-dessus peuvent inciter l'homme du métier à essayer de développer un vaccin contre la MAP, ni le document (3) ni le document (4) n'ajoutent d'éléments pertinents aux enseignements du document (5), ou ne donnent à l'homme du métier de suggestion en direction d'une composition vaccinale apte à protéger des porcs contre la MAP, en particulier une composition vaccinale telle que définie dans les présentes revendications.
44. Pour ces motifs, la Chambre rejoint la position de la division d'opposition et considère que l'objet revendiqué implique une activité inventive.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit

45. La décision contestée est annulée.
46. L' affaire est renvoyée à la division d'opposition afin qu'elle maintienne le brevet sur la base des revendications 1 à 5 de la requête principale, soumise avec le mémoire de recours, et d'une description à adapter si nécessaire.

La Greffière :

Au nom du Président
(en vertu de l'article
8(3) RPCR 2020) :



L. Malécot-Grob

A. Bacchin

Décision authentifiée électroniquement