

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90253

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-137536

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 8176 del 27 de Febrero de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO AISLADO (CAR) PARA TRATAMIENTO DE CÁNCER”, con fundamento en los artículos 14, 18 y 20 lit. c) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que las reivindicaciones 18 a 37 están referidas a un uso, las reivindicaciones 1, 2 y 14 carecen de nivel inventivo y las reivindicaciones 3 a 13 y 15 a 17 están referidas a material biológico el cual se considera no patentable.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 10 de Abril de 2015, con el No. 13-137536-00010-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la solicitante THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, la recurrente allega junto al memorial del recurso un nuevo pliego reivindicatorio conformado por ocho (8) reivindicaciones. Señala la recurrente que en el nuevo pliego reivindicatorio no amplía el alcance de la solicitud inicial y sobre el mismo se realizaron modificaciones para aclarar las características novedosas de la invención. La recurrente manifiesta que la reivindicación 3 ha sido modificada de forma que es dependiente de la reivindicación 2 aportando las características estructurales de CAR (SEQ ID NO: 12) y agrega que las reivindicaciones 4 a 7, 11, 13 y 15 a 37 han sido canceladas.

Respecto a las objeciones de claridad, la recurrente manifiesta que se dan por superadas, toda vez que se cancelaron las reivindicaciones 18 a 37. Agrega la recurrente que las reivindicaciones 3 a 13 y 15 a 17 se refieren a células modificadas, por lo que no tienen nada que ver con plantas, animales y procedimientos para producir plantas y animales, como se lee del artículo 20 de la Decisión 486 y señala que bajo un argumento equivocado sin base técnica, ni jurídica, se ha negado un derecho fundamental para las citadas reivindicaciones. Señala que las nuevas reivindicaciones 8 a 10, 12 y 14 no contravienen la Decisión 486, ya que están referidas a células modificadas.

Frente al análisis de patentabilidad, la recurrente manifiesta que ninguna de las anterioridades citadas resuelve el mismo problema técnico, donde el documento D1 divulga la caracterización de un receptor quimérico de células T, describiendo los dominios transmembrana y extracelular como criterio informativo y que a juicio de la recurrente no puede determinarse como antecedente de la solicitud. Resalta que el documento D1 centra su divulgación en el diseño de células T con un receptor quimérico CD19 pero no identifica el receptor quimérico con el antígeno CD19, ni con las características esenciales de la solicitud, es decir, un receptor quimérico que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90253

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-137536

comprende un dominio de unión con el antígeno CD19, un dominio transmembrana CD8alfa, una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3zeta y resalta que D1 tampoco divulga la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 12 que comprende cada uno de los componentes del receptor quimérico.

La recurrente concluye que un técnico medio versado en la materia, partiendo de las enseñanzas de D1, habría tenido que buscar entre todas las opciones y diseñar CAR sin tener idea de la necesidad de los dominios transmembrana CD8alfa, la región de señalización co-estimuladora y los dominios específicos que incluyen el antígeno anti CD19 y CD3zeta, para obtener la secuencia del CAR reivindicada. Además, teniendo en cuenta que la anterioridad no sugiere la combinación específica de dichos dominios, ni su aplicación en una célula modificada bajo el concepto de receptor de antígeno quimérico CAR.

Frente al documento D2, la recurrente manifiesta que el documento no ensaña o sugiere el receptor CAR específico con el antígeno CD19 para el tratamiento del cáncer, como lo reclama la solicitud, ni tampoco divulga la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 12 que comprende cada uno de los componentes del receptor quimérico. Agrega la recurrente que a partir de D2 el término genérico de CAR no permite determinar la estructura secuencial o la función de las células así modificadas, dando múltiples opciones de elementos de reconocimiento (CD28, IL13, CD20, CD19, etc.) con preferencia en la IL13 y no contemplando el antígeno CD19 como tal, sino el dominio que lo reconoce, es decir, CD19R. Señala además que D2 menciona una región de señalización co-estimulador como CD28, 4-1BB y OX-40 y un dominio de señalización como la zetacina IL13.

La recurrente señala que el documento D2 no divulgaba los dominios para solucionar el problema técnico planteado por la solicitud, tales como: un dominio de unión con el antígeno CD19, un dominio transmembrana CD8alfa, una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3zeta, por lo que no motivaba al técnico versado a realizar dicha modificación en el CAR para llegar al objeto reivindicado.

La recurrente enfatiza que la combinación de D1 y D2 tampoco permite derivar la invención, debido a que un técnico versado en la materia no sabría cuales dominios incluir dentro del receptor quimérico de antígeno CAR para obtener los resultados ventajosos de la solicitud y presenta una tabla que a su juicio resume las diferencias entre los documentos citados y la solicitud.

La recurrente concluye que dadas las características opcionales del documento D2 no habría sido posible incluir las secuencias específicas del documento D1 en el CAR del documento D2, para derivar de forma evidente el objeto reclamado. Resalta que el receptor quimérico de la solicitud CAR T19 fue efectivo en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda recaída y refractaria, siendo asociado a una alta tasa de remisión hasta por 24 meses (90%), incluso entre pacientes en los que el trasplante de células madre había fracasado (Shannon M.L., et al., *Remissions in Leukemia* publicada el 16 de octubre de 2014), lo cual evidencia las ventajas sorprendentes de la invención para una molécula que no estaba descrita ni propuesta en el estado de la técnica.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90253

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-137536

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En primera instancia, se establece que el nuevo capítulo reivindicatorio allegado bajo el No. 13-137536-00010-0000 de 10 de Abril de 2015, conformado por 8 cláusulas, es aceptado, ya que no constituye una ampliación de materia conforme a lo definido en el Artículo 34 de la Decisión 486, y la recurrente realizó el pago de la tasa correspondiente por la modificación voluntaria.

Asimismo, este Despacho establece que la solicitud reclama: (i) una molécula de ácido nucleico de la secuencia SEQ ID No. 8 (reivindicación 1); (ii) un receptor de antígeno quimérico aislado (CAR) que comprende un dominio de unión de antígeno, un dominio que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID No. 12 (reivindicación 2); (iii) una célula ex vivo que comprende un receptor quimérico CAR, donde el CAR comprende un dominio de unión con el antígeno CD19, un dominio transmembrana CD8alfa, una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3zeta (reivindicaciones 3 a 7) y un vector ; polipéptido de la secuencia SEC ID No. 1 (reivindicación 4); (iv) un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de la secuencia SEQ ID No. 1 (reivindicación 8).

Frente a la afectación de los requisitos de patentabilidad la Resolución No. 8176 del 27 de Febrero de 2015, establece que las antiguas reivindicaciones 1, 2 y 14 carecen de nivel inventivo frente a los documentos WO2002077029 denominado D1 y WO2010025177 denominado D2. El documento D1 divulga células T diseñadas por ingeniería genética que expresan un receptor de células T quimérico que tiene un dominio extracelular que comprende un receptor que es específico para CD19, un dominio de señalización intracelular, y un dominio transmembrana (Resumen). Por su parte, el documento D2 enseña la integración de dominios de señalización coestimuladora dentro de un receptor de antígeno quimérico (CAR), tales como la IL13-zetakine específica IL13R α 2 (IL13 ζ), para mejorar las respuestas mediadas por células T contra tumores (Resumen).

Respecto a las objeciones por la definición de materia no patentable, en las reivindicaciones 8 a 10, 12 y 14, la recurrente argumenta que dichas reivindicaciones se refieren a células modificadas, por lo que no tienen nada que ver con plantas, animales y procedimientos para producir plantas y animales, como se lee del artículo 20 de la Decisión 486, al respecto, este Despacho se permite aclarar que en el contexto de la solicitud, la expresión “célula ex vivo” hace referencia a una célula del sistema inmune, por ejemplo una célula T, aislada a partir de sangre periférica o médula ósea de un sujeto (Folio 78) y que posteriormente es administrada a un sujeto para su proliferación *in vivo* (Folio 97). En este escenario, una “célula ex vivo” se encuentra comprendida dentro de las excepciones a la patentabilidad que contempla el artículo 20 literal c) de la Decisión 486, toda vez que la célula es la unidad funcional tanto de plantas como de animales. Asimismo, se recuerda a las solicitantes que si bien es posible obtener una patente sobre el material biológico objeto de una transformación, la manera como se debe caracterizar no debe involucrar elementos que constituyen la planta o el animal como es el caso de una célula del sistema

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90253

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-137536

inmune en las reivindicaciones 3 a 7. Este Despacho aclara a la recurrente que si el interés de la solicitante era obtener la exclusividad sobre un hibridoma, se debió encabezar la reivindicación en los términos de “línea celular”, es decir, en la forma del material biológico recombinante que puede ser conservado y cultivado en unas condiciones específicas que permitan la reproducción de la invención a escala industrial y no sobre cualquier célula del sistema inmune aisladas de un sujeto.

Por lo tanto, este Despacho encuentra que persisten los problemas de claridad en las nuevas reivindicaciones 3 a 7 que reclaman una “célula ex vivo”, toda vez que no define inequívocamente un material biológico que ha sido objeto de una transformación funcional y mantenida, tal como una línea celular o hibridoma, sino que hace referencia a que el receptor CAR se exprese en cualquier célula del sistema inmune no caracterizada o mantenida en condiciones que permitan su reproducibilidad.

Frente al argumento de la recurrente donde manifiesta que el documento D1 no puede definirse como antecedente de la solicitud, porque divulga la caracterización de un receptor quimérico de células T, describiendo los dominios transmembrana y extracelular como criterio informativo, este Despacho aclara a la recurrente que el documento D1 pertenece al mismo campo técnico de la solicitud, toda vez que divulga células T que expresan un receptor quimérico, por lo cual, el examinador se situó en el momento que se planteó la necesidad de desarrollar células que expresen un receptor CAR y puedan ser expandidas in vivo para el tratamiento del cáncer, y estableció los documentos D1 y D2 como el estado del arte más cercano a la solicitud.

Respecto al argumento de la recurrente donde manifiesta que el documento D1 no divulga un receptor quimérico que comprende un dominio de unión con el antígeno CD19, un dominio transmembrana CD8alfa, una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3zeta, ni tampoco la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 12, este Despacho encuentra que el documento D1 divulga un receptor quimérico de célula T que comprende un dominio de señalización intracelular que corresponde a la cadena zeta del CD3 humano, un dominio transmembrana de CD4 o CD8 (Pág. 16, Párr. [0050] a Pág. 17, Párr. [0050]) y un dominio extracelular específico para CD19 que corresponde a las cadenas variables de un anticuerpo monoclonal que une CD19, donde dicho receptor quimérico comprende los aminoácidos 23 a 634 de la SEQ ID No. 2 (Pág. 11, Párr. [0025] a Pág. 12, Párr. [0028]). Además, divulga un método para el tratamiento de patologías mediadas en parte por las células B, tales como leucemias, desordenes linfoproliferativos, entre otros, que comprende la administración de células T CD4+ o CD8+ redirigidas frente a CD19 (Pág. 14, Párr. [0040-0043]). Por lo tanto, contrario a lo sugerido por la recurrente, el documento D1 enseña un receptor quimérico de células T que comprende todos los elementos del reclamado en la presente solicitud, excepto por la región de señalización co-estimuladora.

Respecto al argumento de la recurrente donde señala que partiendo de las enseñanzas de D1 un técnico versado en la materia habría tenido que buscar entre todas las opciones divulgadas, sin tener idea de la necesidad de los dominios

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90253

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-137536

transmembrana CD8alfa, la región de señalización co-estimuladora y los dominios específicos que incluyen el antígeno anti CD19 y CD3zeta, para obtener la secuencia del CAR reivindicada, este Despacho reitera a la recurrente que el documento D1 divulga un receptor quimérico de célula T que comprende un dominio de señalización intracelular que corresponde a la cadena zeta del CD3 humano, un dominio transmembrana de CD4 o CD8 (Pág. 16, Párr. [0050] a Pág. 17, Párr. [0050]) y un dominio extracelular específico para CD19 (Pág. 11, Párr. [0025] a Pág. 12, Párr. [0028]), por lo tanto, contrario a lo sugerido por la recurrente, una persona versada en la materia encontraría divulgados en el documento D1 todos los elementos del receptor quimérico, sin tener que buscar entre opciones, toda vez que la modalidad preferida del documento D1 corresponde a un receptor que incluye el dominio de la cadena zeta del CD3 humano, un dominio transmembrana de CD4 o CD8 (Pág. 16, Párr. [0050] a Pág. 17, Párr. [0050]) y un dominio extracelular específico para CD19 (Pág. 11, Párr. [0025] a Pág. 12, Párr. [0028]), además, se debe tener en cuenta que la secuencia SEQ ID No. 2 del documento D1 presente un % de identidad del 75% con la secuencia SEQ ID No. 12 de la presente solicitud, lo cual evidencia la similitud en la disposición de los diferentes dominios entre los dos receptores quiméricos.

Frente a los argumentos de la recurrente, donde señala que el documento D2 no enseña o sugiere el receptor CAR específico con el antígeno CD19 para el tratamiento del cáncer y que el término genérico de CAR no permite determinar la estructura secuencial del receptor quimérico porque brinda múltiples opciones de elementos de reconocimiento, preferiblemente la IL13 y no CD19, este Despacho aclara a la recurrente que el documento D2 divulga un receptor quimérico de células T que comprende un elemento de reconocimiento, un dominio transmembrana, una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3 zeta (Pág. 3, Párr. [007]), por lo tanto, dentro del análisis de nivel inventivo el examinador estableció que el receptor quimérico comprendía los mismos elementos que la divulgación del documento D1, pero incorporando, adicionalmente, una región de señalización co-estimuladora, seleccionada a partir de: CD28, 4-1BB y OX-40 (Pág. 3, Párr. [007]), donde 4-1BB, también denominado CD57, corresponde a la señal co-estimuladoras divulgada en el receptor quimérico de la presente solicitud.

Por lo tanto, el documento D2 suple las falencias del documento D1, es decir, divulga un receptor quimérico de célula T que incorpora además una región de señalización co-estimuladora, específicamente CD57, en la estructura básica del receptor que corresponde a un elemento de reconocimiento, un dominio transmembrana y un dominio de señalización CD3 zeta (Pág. 3, Párr. [007]).

Asimismo, se aclara a la recurrente que el documento D1 sugiere que la administración de células T CD4+ o CD8+ redirigidas frente a CD19 puede generar mejores resultados en el tratamiento de patologías mediadas por células B si se incorpora una señal co-estimuladora o una clona productora de IL-2 (Pág. 20, Párr. [0056] a Pág. 20, Párr. [0057]), lo cual sugiere guía inequívocamente a una persona versada en la materia a la búsqueda de un dominio de una señal co-estimuladora, tal como las divulgadas en el documento D2.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90253

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-137536

Por tanto, a partir de la combinación de D1 y D2 una persona versada en la materia estaría en la capacidad de derivar la presente solicitud, toda vez que el documento D1 enseña todos los elementos del receptor quimérico y su efectividad a nivel clínico, así como la indicación del mejoramiento en la citotoxicidad en presencia de IL2 o una señal co-estimuladora y el documento D2 divulga un receptor quimérico de células T que además de los elementos técnicos del receptor divulgado en el documento D1, incorpora una región de señalización co-estimuladora (Pág. 3, Párr. [007]), lo cual en combinación llevaría a una persona versada en la materia a proponer un receptor quimérico como el reclamado en la presente solicitud que comprende: un dominio de unión con el antígeno CD19, un dominio transmembrana CD8alfa, una región de señalización co-estimuladora y un dominio de señalización CD3zeta.

En relación al argumento de la recurrente donde señala que la publicación de Shannon M.L., et al., *Remissions in Leukemia*, enseña que el receptor quimérico CAR T19 de la solicitud fue efectivo en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda mostrando las ventajas sorprendentes de la invención, este Despacho llama la atención a la recurrente al hecho que a partir de la lectura de la información suplementaria de los métodos de la publicación¹, se evidencia que el receptor quimérico construido en la publicación corresponde a un receptor CD19-4BB-CD3zeta, tal como se evidencia en el siguiente apartado, lo cual no corresponde al objeto de la presente solicitud, toda vez que carece del dominio transmembranal CD8alfa, y por tanto, dichos resultados no resultan relevantes para evaluar los resultados técnicos de la solicitud reclamada.

Production of CTL019 T cells

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were collected by leukapheresis, T cells were enriched by mononuclear cell elutriation, washed, and expanded by addition of anti-CD3/CD28-coated paramagnetic beads for activation of T cells.² The lentiviral vector containing the previously described CD19-BB- ζ transgene² (produced by the Vector Core at the Children's Hospital of Philadelphia) was added at the time of cell activation and was washed out on day 3 after culture initiation.³ Cells were expanded on a rocking platform device (WAVE Bioreactor System) for 8 to 12 days. On the final day of culture, the beads were removed by passage over a magnetic field and the CTL019 cells were harvested and cryopreserved in infusible medium. Final product release criteria in the IND included the following: cell viability $\geq 70\%$, CD3+ cells $\geq 80\%$, residual paramagnetic anti-CD3/CD28-coated paramagnetic beads ≤ 100 per 3×10^6 cells,

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no

¹ Disponible en:

http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoal407222/suppl_file/nejmoa1407222_appendix.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:90253

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/13-137536

cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el del nivel inventivo y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 8176 del 27 de Febrero de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la solicitante THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 23 Nov 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDÓ DEL CASTILLO

Doctor(a)

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO, JUANCUESTA@CUESTALAWYERS.COM

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaña

Revisó: Sandra Carolina Crespo

Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: JosÉ Luis Londoño FernÁndez