

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5782 de 4 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

Señores

NOVARTIS AG, THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“MÉTODO DE FABRICACIÓN DE UNA CELULA QUE EXPRESA UN RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO QUE SE UNE A CD19”***.

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2015/024671

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de abril de 2015.

PRIORIDADES:

US	61/976,396	07 de abril de 2014.
US	62/007,309	03 de junio de 2014.
US	62/036,493	12 de agosto de 2014.
US	62/076,238	06 de noviembre de 2014.
US	62/087,888	05 de diciembre de 2014.
US	62/097,278	29 de diciembre de 2014.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 10 de junio de 2019, bajo el número NC2016/0002762, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 28 del radicado N° NC2016/0002762 del 10 de junio de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener células T modificadas genéticamente para reconocer y destruir células diana Leucémicas, que tengan la capacidad de proliferar y persistir en el tiempo.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método de fabricación de una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19 (una célula que expresa CAR19), que comprende: poner en contacto la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes con un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (BTK) *in vitro*; en donde el inhibidor de BTK se selecciona de: ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, o LFM-A13 e introducir un ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19 en la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes bajo condiciones tales que la molécula de CAR19 se expresa, en donde el paso de introducir comprende la transducción del ácido nucleico que codifica una molécula de CAR19 en la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5782 de 4 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

3. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal(d))

El objeto de la reivindicación 4 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que menciona que el primer paso del método de fabricación de una célula efectora inmune CAR CD19 puede ocurrir: *“(i) después de que la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes es cosechada; (ii) antes de que la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes es estimulada; (iii) después de que la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes es estimulada; (v) después de que la célula efectora inmune o la población de células efectoras inmunes es transducida”*, sin embargo, el único método *in vitro* para evaluar el efecto del ibrutinib sobre la producción de células CAR CD19 comprende la obtención de PCMBs de donantes normales y su incubación con ibrutinib 5µM durante 30 minutos, luego de lo cual se transducen con los constructos lentivirales CAR CD19 (Pág. 326, Párr. [00946]), por lo que los pasos (i), (ii), (iii) y (v) que comprenden tratamientos posteriores a la transducción o luego de la estimulación, no se relacionan con la producción de células CAR CD19, toda vez que dichas células ya han sido obtenidas, así mismo, la adición de ibrutinib posterior a la estimulación, hace referencia implícita a que las células CAR CD19 ya obtenidas deben ser administradas a un sujeto (para la estimulación) y luego de un tiempo (pos-estimulación) se debe suministrarse el inhibidor CAR, lo que en realidad corresponde a una administración sucesiva de compuestos a un sujeto, o a un método de tratamiento terapéutico que se considera materia exceptuada de patentabilidad.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por los solicitantes en el escrito radicado bajo el N° NC2016/0002762 el 03 de agosto de 2018 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “MÉTODO DE FABRICACIÓN DE UNA CELULA QUE EXPRESA UN RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO QUE SE UNE A CD19”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicación 1 y 7 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción, ya que se refieren a un método para la fabricación de una célula efectora inmune, el cual no se encabeza como *“in vitro”* y en donde de acuerdo con el capítulo descriptivo, su primer paso no incluye las condiciones necesarias para su desarrollo como lo son los tiempos del tratamiento y la concentración del inhibidor, teniendo en cuenta que únicamente existe sustento para un método para evaluar el efecto del ibrutinib sobre la producción de células CAR CD19 que comprende poner en contacto con ibrutinib durante 30 min con 5µM del inhibidor y transducir la célula con el constructo CAR (Pág. 336, Párr. [00946]). Se sugiere al solicitante encabezar adecuadamente el método reivindicado e incluir las condiciones esenciales que permiten la reproducción del mismo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5782 de 4 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

- La reivindicación 7 no es concisa toda vez que corresponde a una reivindicación independiente que se refiere al mismo método de la reivindicación 1, sin adicionar ninguna característica técnica adicional, por lo que se considera redundante. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones independientes que correspondan a los mismos métodos reclamados por las mismas etapas técnicas, teniendo en cuenta que debe existir una única reivindicación independiente por cada objeto o proceso reclamado.
- Las reivindicaciones 23, 26 a 28 no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren a un método para la fabricación de una célula efectora inmune que comprende un paso adicional de poner en contacto con un agente inhibidor que inhibe una molécula inmune seleccionada entre: PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM, CEACAM-1, 3-CEACAM, CEACAM-5, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160 o 2B4, sin embargo en la descripción no se evidencia ningún método para producir una célula CAR CD19 que comprenda la adición de un agente inhibidor de una molécula inmune, ya que únicamente se evidencia un método para evaluar el efecto del ibrutinib sobre la producción de células CAR CD19 (Pág. 326, Párr.[00946]). Es importante mencionar que, la adición de un agente inhibidor de una molécula inmune de acuerdo con lo divulgado en la descripción, se considera referente a un método de tratamiento terapéutico, toda vez que ensayos que comprenden dicho paso se realizarían *in vivo* y no tiene como objetivo la producción de la células CAR CD19 por lo que involucrarían la administración de dichos principios activos en sujetos (Págs. 330 y 331, Párr. [00957-00961]). Se sugiere al solicitante eliminar dichas reivindicaciones toda vez que su alcance se refiere a un método no patentable.

4.3 Descripción (Art. 28 Decisión 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla) ya que se reclama un método para la fabricación de una célula efectora inmune cuyo primer paso se lleva a cabo en los intervalos de tiempo 10-20, 20-30, 30-40, 40-60, o 60-120 minutos, sin embargo de acuerdo con la descripción solo se evidencia soporte para un método para evaluar el efecto del ibrutinib sobre la producción de células CAR CD19, en el que el tratamiento con ibrutinib se da durante 30 minutos previo a la transducción de las células (Pág. 326, Párr.[00946]); además, no existe ninguna prueba técnica que dé cuenta de que el método para la fabricación de células CAR CD19 se lleve a cabo en otros tiempos de exposición al ibrutinib y por lo tanto no hay evidencia que el método sea funcional en los amplios intervalos de tiempo incluidos en la reivindicación. Se sugiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 07 de abril de 2014 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Cheadle E. J., et al, 2010, The Journal of Immunology.	"Natural Expression of the CD19 Antigen Impacts the Long-Term Engraftment but Not Antitumor	20 de enero de 2010

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5782 de 4 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

		Activity of CD19-Specific Engineered T Cells”	
D2	Kharfan-Dabaja M. A., et al, 2013, Leukemia.	“Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors”	22 de noviembre de 2013

El documento D1¹ divulga el desarrollo de una molécula CAR de ratón específica para CD19 y su eficacia antitumoral contra una célula de linfoma singénica con el trasfondo genético de una célula B; en donde las células T de ratones en las que se ha introducido un CD19CD3 ζ CAR fueron capaces de lisar específicamente blancos de linfoma A20 y las células B in vitro (Pág. 1885, Resumen).

El documento D2² divulga un revisión de las estrategias empleadas para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL) destacando las terapias asociadas a la vía de señalización de las células B, específicamente al uso del inhibidor de la vía de las tirosina quinasa Ibrutinib en combinación con anticuerpos monoclonales o quimioterapia, también se refiere a las terapias con receptores de antígenos quiméricos que pueden llevar a un tratamiento personalizado que mejore la eficacia y eviten la toxicidad indeseada (Pág. 1, Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método de fabricación para hacer una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19 (una célula que expresa CAR19), que comprende: (...)”* (Radicado N° NC2016/0002762 del 10 de junio de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D1
Un método de fabricación para hacer una célula efectora inmune o una población de células efectoras inmunes que expresan un CAR que se une a CD19 (una célula que expresa CAR19), que comprende:	Método para diseñar una célula que comprende una estructura CAR (Pág. 509, Col. der., “ <i>Chimeric Antigen Receptor (CAR) therapy por CLL</i> ”)	Un método para elaborar líneas celulares productoras de CAR-CD19 (Pág. 1886, Col. Izq., Párr. [4])
poner en contacto la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes con un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (BTK) <i>in vitro</i> ; en donde el inhibidor de BTK se selecciona de: ibrutinib, GDC-0834, RN-486, CGI-560, CGI-1764, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, o LFM-A13 e	Tratar con inhibidores BTK, quimioterapia; HTC, Anticuerpos monoclonales (MoAbs) (Pág. 5Col. Izq., Párr. [1]).	No se menciona
Transducir un ácido nucleico en la célula efectora inmune o población de células efectoras inmunes que codifica una molécula de CAR19 que comprende un dominio de unión anti-CD19 con	Introducir mediante vectores retrovirales o lentivirales un transgén que codifica las	Transducir con retrovirus células 293T con el vector retroviral pMP71.tCD34.2A.am

1 Cheadle E. J., et al. (2010). Natural Expression of the CD19 Antigen Impacts the Long-Term Engraftment but Not Antitumor Activity of CD19-Specific Engineered T Cells. *The Journal of Immunology* 184 (4) 1885-1896; DOI: 10.4049/jimmunol.0901440. Recuperado desde: <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/184/4/1885.full.pdf?with-ds=yes>

2 Kharfan-Dabaja M. A., et al. (2013), Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors. *Leukemia volume 28, pages 507–517 (2013) doi:10.1038/leu.2013.311*. Recuperado desde: <https://www.nature.com/articles/leu2013311>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5782 de 4 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

una región determinante de complementariedad 1 de cadena ligera (LC CDR1) de SEQ ID NO: 25, una región determinante de complementariedad 2 de cadena ligera (LC CDR2) de SEQ ID NO: 26, una región determinante de complementariedad 3 de cadena ligera (LC CDR3) de SEQ ID NO: 27, y una región determinante de complementariedad 1 de cadena pesada (HC CDR1) de SEQ ID NO: 19, una región determinante de complementariedad 2 de cadena pesada (HC CDR2) de SEQ ID NOS: 20-23, y una región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada (HC CDR3) de SEQ ID NO: 24.	moléculas CAR (Pág. 4, Col. Izq., Párr. [4]).	CD19 para la expresión de las moléculas CAR en las células T (Pág. 1886, Col. Izq., Párr. [4])
---	---	--

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga, un método para diseñar una célula que comprende una estructura CAR específica para CD-19 o CD-20 que comprende (Pág. 3, Col. Der., Párr. [5]), tratar con: inhibidores BTK, quimioterapia; HTC y/o Anticuerpos monoclonales (MoAbs) (Pág. 5Col. Izq., Párr. [1]) e introducir mediante vectores retrovirales o lentivirales un transgén que codifica las moléculas CAR (Pág. 4, Col. Izq., Párr. [4]), y resalta, al inhibidor de BTK ibrutinb, como una sustancia con gran capacidad para interrumpir el microambiente tumoral mediante el aumento de la citotoxicidad, que constituye una estrategia de valor agregado a las terapias convencionales (Pág. 8, Col. Izq., Párr. [4]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D2 consiste en que: (i) el método de la solicitud comprende un paso de poner en contacto la célula o población de células con un inhibidor de quinasa de Bruton (BTK) y (ii) en que las secuencias de nucleótidos codifican un CAR CD19 que comprende un dominio de unión anti-CD19 con una región determinante de complementariedad 1 de cadena ligera (LC CDR1) de SEQ ID NO: 25, una región determinante de complementariedad 2 de cadena ligera (LC CDR2) de SEQ ID NO: 26, una región determinante de complementariedad 3 de cadena ligera (LC CDR3) de SEQ ID NO: 27, y una región determinante de complementariedad 1 de cadena pesada (HC CDR1) de SEQ ID NO: 19, una región determinante de complementariedad 2 de cadena pesada (HC CDR2) de SEQ ID NOS: 20-23, y una región determinante de complementariedad 3 de cadena pesada (HC CDR3) de SEQ ID NO: 24.

No se evidencia un efecto técnico asociado a: (i) un paso de contactar con un inhibidor quinasa de BTK la célula o población de células, ya que las pruebas técnicas que se refieren a un método *in vitro* para evaluar el efecto del ibrutinib sobre la producción de células CAR CD19 comprenden la adición de 5µM de ibrutinb durante 30 minutos y la posterior transducción con vectores lentivirales que codifican para el constructo CAR CD19 (Ej. 9), por lo que, no se mencionan en la reivindicación, las condiciones específicas de tiempo y concentración del inhibidor que permiten establecer algún efecto técnico asociado. Asi mismo, no se evidencia un efecto técnico asociado a (ii) las secuencias de los seis CDR's de la molécula CAR, toda vez que no se refieren los ácidos nucleicos necesarios para la transducción y obtención de la molécula CAR.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para producir células TCAR conocido en D2 para obtener un método alternativo?

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5782 de 4 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a un método para elaborar líneas celulares productoras de CAR que comprende (Pág. 1886, Col. Izq., Párr. [4]) transducir con células 293T con una secuencia de nucleótidos específico que corresponde al vector retroviral pMP71.tCD34.2A.amCD19, la cual permite la expresión de las moléculas CAR-CD19 en células T (Pág. 1886, Col. Izq., Párr. [4]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, emplearía el vector retroviral CAR-CD19 del documento D1, en un método para la producción de células CART como el del documento D2 y llegaría así al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente el documento D2 menciona, como la terapia específica para CD-19 reduce la expansión de las células de leucemia linfocítica crónica (CLL) y en algunos casos remite la enfermedad en términos de años (Pág. 4, Col. Izq., Párr. [6]), y menciona ensayos que muestran la utilidad de la terapia de células CAR posterior al tratamiento con quimioterapia, HCT, Anticuerpos monoclonales MoAbs o inhibidores de BTK (Pág. 5, Col. Izq., Párr. [1]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 3 y 5 a 28 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Cheadle E. J., et al, 2010, The Journal of Immunology.	1 a 3 y 5 a 28	Nivel Inventivo
D2	Kharfan-Dabaja M. A., et al, 2013, Leukemia.	1 a 3 y 5 a 28	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por art. 30.

El solicitante argumenta *“En cuanto las objeciones de la Reivindicación 4 (...) que dentro de las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se elimina el ítem (vi) de dicha reivindicación. Adicionalmente, respetuosamente difiero de la opinión del Despacho respecto a la Reivindicación 4 puesto que el Capítulo Descriptivo en su página 167 y 168 – párrafo [00527] describe que el inhibidor de la quinasa se puede añadir en varios puntos durante el proceso de fabricación, por ejemplo, después de recoger las células, antes de la estimulación de perlas, después de la estimulación con perlas, antes de la transducción, después de la transducción, o antes de la administración de las células al paciente. Además, el inhibidor de quinasa se añade después de recoger las células o antes de estimular, por ejemplo, con los granos; antes y después, en este contexto, puede referirse a, por ejemplo, 1, 5, 15, 30, 45, o 60 minutos antes o después, 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 horas antes o después.”*

Se aclara que pese a que el solicitante hace referencia a apartes de la descripción referentes a los posibles escenarios de la administración del ibrutinib a las células, se identifica que el único método *in vitro* para la producción de células CAR CD19 explorado

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 5782 de 4 de julio de 2019

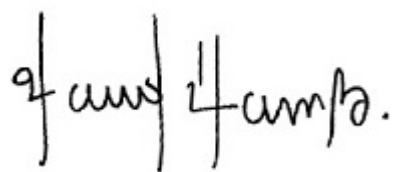
Ref. Expediente N° NC2016/0002762

en la solicitud comprende un paso de poner en contacto células PBMCs de donantes normales con 5µM de ibrutinib durante 30 minutos, previo a la transducción de las células con el constructo CAR CD19 (Pág. 326, Párr. [00946]). Los métodos que comprenden la adición del ibrutinib en etapas posteriores a la transducción o a la estimulación descritos en los ejemplos 7 y 8 no están relacionados con la obtención de las células CAR CD19, toda vez que estas ya han sido obtenidas mediante la transducción con el constructo lentiviral, así las cosas, la reivindicación 4 no puede considerarse objeto de estudio toda vez que sus ítem (i),(ii), (iii) y (v) se refieren a la administración de ibrutinb sobre células (dentro de pacientes) posterior a la transducción o al estimulación de dichas células, por lo que no constituyen un paso necesario para la obtención de dichas células CAR CD19 y, en realidad, se refieren a un método de tratamiento terapéutico que se considera materia no patentable de acuerdo con el art. 20 lit. d).

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5782 de 4 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2016/0002762		1°	-	2°	-	3°	-	Revoca	-
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2015/024671		7 de abril de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
07 de abril de 2014				X					
Solicitante									
NOVARTIS AG, THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	4	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 3 y 5 a 28
Palabras clave utilizadas	METHOD+ , PRODUCTION OR FABRICATION, , TCAR, CH[I,Y]MER[I,Y]C, ANTIGEN+, RECEPTOR, CD19, METHOD+ PRODUCTION, METHOD+ FABRICATION, K[Y,I]NASEINHIBITOR+
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 5/0783, A61K 35/17, A61K 31/00, A61P 35/02

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA/IPEA (****) EPO EPOQUENET STN	WO2012/079000	-	-	-	A
	WO2014/153270	-	-	-	
	Huye E L.	30/08/2011	-	-	
	Brown J R.	2014	-	-	
	Xu Y.	29/04/2014	-	-	
	WO2004003019	08/01/2004	-	-	
USPTO	CN2015849128	24/07/2015	-	-	A
	CA2940671	05/10/2015	-	-	
	Ruella M.	13/06/2015	-	-	
	D'Cruz OJ.	06/03/2013	-	-	
	Jingjing W.	04/09/2015	-	-	
	Ruella M.	01/06/2016	-	-	
Google Academico	Cheadle E. J.	15/02/2010	1 a 10, 13 a 15 y 18 a 27	(Pág. 1886, Col. Izq., Párr. [4])	Y
	Kharfan-Dabaja M. A	2013	1 a 10, 13 a 15 y 18 a 27	(Pág. 3, Col. Der., Párr. [5]), (Pág. 5Col. Izq., Párr. [1]), (Pág. 4, Col. Izq., Párr. [4]), (Pág. 8, Col. Izq.,	Y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5782 de 4 de julio de 2019

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

				Párr. [4]) (Pág. 4, Col. Izq., Párr. [6]), (Pág. 5, Col. Izq., Párr. [1]).		
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		M RUELLA, (2015), "COMBINATION OF IBRUTINIB AND ANTI-CD19 CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELLS FOR THE TREATMENT OF RELAPSING/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL)", 20TH CONGRESS OF THE EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION, JUN 11-14, 2015, VIENNA, AUSTRIA, page 1, XP055281361				
		D'CRUZ OJ ET AL, (2013), "Novel Bruton's tyrosine kinase inhibitors currently in development", ONCOTARGETS AND THERAPY, GB, vol. 6, doi:10.2147/OTT.S33732, ISSN 1178-6930, pages 161 - 176, XP055217561				
		WU JINGJING ET AL, (2015), "Blinatumomab: a bispecific T cell engager (BiTE) antibody against CD19/CD3 for refractory acute lymphoid leukemia.", JOURNAL OF HEMATOLOGY & ONCOLOGY, vol. 8, doi:10.1186/s13045-015-0195-4, ISSN 1756-8722, page 7PP, XP002764048				
		RUELLA MARCO ET AL, (2016), "The Addition of the BTK Inhibitor Ibrutinib to Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART19) Improves Responses against Mantle Cell Lymphoma.", CLINICAL CANCER RESEARCH : AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, vol. 22, no. 11, doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-1527, ISSN 1078-0432, pages 2684 - 2696, XP002764049				
		HUYE E L ET AL, (2011), "Combining mTor Inhibitors With Rapamycin-resistant T Cells: A Two-pronged Approach to Tumor Elimination", MOLECULAR THERAPY, GB, vol. 19, no. 12, doi:10.1038/mt.2011.179, ISSN 1525-0016, pages 2239 - 2248, XP055191016				
		BROWN J R ET AL, (2014),"Novel Treatments for Chronic Lymphocytic Leukemia and Moving Forward", AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY EDUCATIONAL BOOK, vol. 34, doi:10.14694/EdBook_AM.2014.34.e317, ISSN 1548-8748, pages e317 - e325, XP055201368				
		XU Y ET AL, (2014), "Closely related T-memory stem cells correlate with in vivo expansion of CAR.CD19-T cells and are preserved by IL-7 and IL-15", BLOOD, vol. 123, no. 24, doi:10.1182/blood-2014-01-552174, ISSN 0006-4971, pages 3750 - 3759, XP055201372				
		Eleanor J. Cheadle, Robert E. Hawkins, Hayley Batha, Allison L. O'Neill, Simon J. Dovedi, David E. Gilham, (2010), "Natural Expression of the CD19 Antigen Impacts the Long-Term Engraftment but Not Antitumor Activity of CD19-Specific Engineered T Cells". The Journal of Immunology February 15, 184 (4) 1885-1896; DOI: 10.4049/jimmunol.0901440				
	Kharfan-Dabaja, W G Wierda & L J N Cooper (2014) "Immunotherapy for chronic lymphocytic leukemia in the era of BTK inhibitors" M A. Leukemia volume 28, pages 507–517 doi:10.1038/leu.2013.311					
(²) Categorías de documentos citados						
"A" Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. "E" Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. "L" Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. "O" Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. "P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. "T" Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. "X" Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. "Y" Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.						
Fecha del reporte de búsqueda: 19/06/2019						
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ						

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **5782** de **4** de julio de **2019**

Ref. Expediente N° NC2016/0002762

