

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8060 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004630

Señor(a)
BLUEBIRD BIO INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIONES DE CÉLULAS T CON CAR ANTI-BCMA”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/059989

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 3 de noviembre de 2017.

PRIORIDADES: US, 62/417,840 04 de noviembre de 2016.

US, 62/514,401 02 de junio de 2017.

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 23 de febrero de 2021, bajo el número N° NC2019/0004630, 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 11 del radicado N° NC2019/0004630 del 23 de febrero de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de composiciones que comprendan dosis terapéuticas de células T con receptor de antígeno quimérico anti-BCMA para tratar el mieloma múltiple.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-antígeno de maduración de células (BCMA), en una cantidad que varía entre $15,0 \times 10^7$ y $12,0 \times 10^8$, en donde el CAR anti-BCMA está codificado por la SEQ ID NO: 10.

3. De la solicitud de patente

3.1. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 4 - Radicado N°



Oficio N° 8060 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004630

NC2019/0004630 el 06 de mayo de 2019), no presenta un desarrollo concreto ni explícito con pruebas técnicas de una composición que comprenda células T con un CAR, cuya cantidad varía entre $15,0 \times 10^7$ y $12,0 \times 10^8$. En este punto, se le aclara el solicitante que la memoria descriptiva únicamente evidencia el desarrollo de una composición que comprende células T con un CAR, en donde las cantidades probadas son: 5×10^7 , 15×10^7 , 45×10^7 y 80×10^7 células T con CAR anti-BMCA (Ejemplos 3 y 4, Tablas 5 y 6).

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 4 de noviembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2016/094304	“BCMA Chimeric Antigen Receptors”	16 de junio de 2016

El documento D1¹ divulga una composición que comprende células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-antígeno de maduración de células (BCMA) y donde el CAR anti-BCMA comprende la secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO: 9 (Págs. 4, línea [23], 12, línea [10], 13, líneas [11-16], 72, línea [15-31], 77, línea [28], 89, línea [28], Reiv. 25, Ejemplos 1 a 10).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición que comprende células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-antígeno de maduración de células (BCMA) (...)”* (Radicado N° NC2019/0004630 del 23 de febrero de 2021).

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

Características esenciales	D1
Una composición que comprende una cantidad de células T con CAR específico contra BCMA.	Una composición que comprende células T con CAR anti-antígeno BCMA (Resumen, Págs. 89-96, Reiv. 49)
caracterizado porque dicha cantidad de células T con CAR anti-BMCA varía entre $15,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BCMA y $12,0 \times 10^8$ células T con CAR anti-BMCA,	donde la cantidad varía entre 1×10^8 y 1×10^9 células T con CAR anti-BCMA (Págs. 101, líneas [19 a 28]).
y porque el CAR anti-BCMA esta codificado por la SEQ ID NO: 9.	y porque el CAR anti-BCMA comprende la SEQ ID NO: 9 (Reiv. 25, Págs. 4, línea [23 y 24], 12, línea [10], Ejm. 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición que comprende células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-antígeno de maduración de células (BCMA)

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/1a/2d/0a/cb5fe9eaa50997/WO2016094304A2.pdf>.

Oficio N° 8060 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004630

para tratar el mieloma múltiple (Pág. 98, línea [16]), donde la cantidad varía entre 1×10^8 y 1×10^9 células T con CAR anti-BCMA (Págs. 101, líneas [19 a 28]) y donde el CAR anti-BCMA comprende la SEQ ID NO: 9 (Reiv. 25, Págs. 4, línea [23], 12, línea [10], Ejm. 1), este documento también divulga métodos para la elaboración de células T con CAR anti-BCMA y métodos para la evaluación de su actividad terapéutica (Ejms. 5 a 10).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que, la solicitud menciona una cantidad que varía entre $15,0 \times 10^7$ y $12,0 \times 10^8$ células T con CAR anti-BMCA.

No se evidencia un efecto técnico inesperado asociado al incluir una cantidad de células T con CAR anti-BMCA que varía entre $15,0 \times 10^7$ y $12,0 \times 10^8$ células T con CAR anti-BMCA, toda vez que, el documento D1 enseña la reducción completa en el volumen tumoral (aproximadamente de 100 mm^3) en ratones transgénicos con tumores de mieloma múltiple humano subcutáneo experimental (RPMI-8226), después de 15 días de tratamiento con una composición que comprende 10^7 células T CAR anti-BCMA02 (Figs. 8A y 8B).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, el mismo documento D1 enseña métodos para elaborar células T con CAR anti-BCMA y métodos para evaluar su potencial terapéutico (Ejm. 5, Págs. 161, líneas [14-24], 162, líneas [1-24], 163, líneas [1-12], 248, líneas [2-23], 249, líneas [1-4]). Adicionalmente, divulga la construcción de un receptor de antígeno quimérico de BCMA que comprende la SEQ ID NO: 9 (Ejm. 1), donde el CAR presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la SEQ ID NO: 9 divulgada por la solicitud, como se muestra en el alineamiento 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment			
WO_2018_085690_9	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHW	60	
WO_2016_094304_9	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIVLTQSPPSLAMSLGKRATISCRASESVTILGSHLIHW	60	

WO_2018_085690_9	YQQKPGQPPPTLLIQLASNVQTVGPARGSGSGRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRITP	120	
WO_2016_094304_9	YQQKPGQPPPTLLIQLASNVQTVGPARGSGSGRTDFTLTIDPVEEDDVAVYYCLQSRITP	120	

WO_2018_085690_9	RTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELKKPGETVKISKASGYTFT	180	
WO_2016_094304_9	RTFGGGTKLEIKGSTSGSGKPGSGEGSTKGQIQLVQSGPELKKPGETVKISKASGYTFT	180	

WO_2018_085690_9	DYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNKKYED	240	
WO_2016_094304_9	DYSINWVKRAPGKGLKWMGWINTETREPAYAYDFRGRFAFSLETSASTAYLQINNKKYED	240	

WO_2018_085690_9	TATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVSSAAATTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA	300	
WO_2016_094304_9	TATYFCALDYSYAMDYWGQGTSTVSSAAATTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA	300	

WO_2018_085690_9	AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT	360	
WO_2016_094304_9	AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT	360	

WO_2018_085690_9	TQEEDGCSRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNLNLYNELNLRREEYDVLKRR	420	
WO_2016_094304_9	TQEEDGCSRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNLNLYNELNLRREEYDVLKRR	420	

WO_2018_085690_9	GRDPENGGKPRKPNQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD	480	
WO_2016_094304_9	GRDPENGGKPRKPNQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD	480	

WO_2018_085690_9	TYDALHMQALPPR	493	
WO_2016_094304_9	TYDALHMQALPPR	493	

Oficio N° 8060 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004630

Alineamiento 1. Alineamiento entre la SEQ ID NO: 9 de la solicitud y la SEQ ID NO: 9 del documento D1. Se evidencia 100% de identidad y cobertura entre secuencias.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la metodología para elaborar las células T con CAR anti-BCMA, los métodos para evaluar su potencial terapéutico y el receptor de antígeno quimérico que comprende la SEQ ID NO: 9 del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que para obtener las células T con CAR anti-BCMA las células fueron transducidas con un vector lentiviral que corresponde a un vector del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) y que codifica el CAR anti-BCMA (Reivs. 33 y 34, Pág. 52, líneas [25-31], Ejms. 1, 4, 5 y 8). Asimismo, menciona que las células T comprenden células T CD8+ (Pág. 154, líneas [12-21]) y que la composición comprende un portador terapéuticamente aceptable (Pág. 94, líneas [22-28], Pág. 7, líneas [26-27]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. 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	WO2016/094304	1 a 11	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al examen de Novedad

El solicitante sostiene “(...) Así, dado que el documento D1 no divulga de forma TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales del péptido de la presente solicitud, es posible manifestar que la solicitud de las nuevas reivindicaciones 1 a 11 cumple con el requisito de novedad estipulado en el Artículo 16 de la Decisión 486”.

Al respecto, este Despacho se permite manifestar que, de acuerdo con el capítulo reivindicatorio modificado y el presente examen de patentabilidad, la solicitud tal y como esta reivindicada es nueva. En consecuencia, se traslada un nuevo examen de patentabilidad que afecta el nivel inventivo de la presente solicitud. En este sentido el documento D1 divulga una composición que comprende células T con CAR anti-BCMA y donde el CAR comprende la SEQ ID NO: 9 (Resumen, Págs. 15, línea [10-16], Reiv. 25). Por otro lado, esta Oficina se permite aclarar que el capítulo descriptivo no presenta evidencia técnica que demuestre la efectividad terapéutica de células T con CAR anti-BCMA en concentraciones superiores a 80.0×10^7 . De hecho, el solicitante menciona lo siguiente “Cohortes de dosis adicionales se planifican con niveles de dosis de 80.0×10^7 y 12×10^8 ” (Ejemplo 3). Por consiguiente, no es posible atribuirle un efecto técnico a todo el rango de células T con CAR anti-BCMA02 reclamado en la reivindicación independiente. Adicionalmente, vale decir que el documento D1 ya sugería una composición que



Oficio N° 8060 de 31 de mayo de 2021

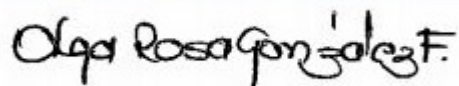
Ref. Expediente N° NC2019/0004630

comprende células T con un receptor de antígeno quimérico de SEQ ID NO: 9 que demostró su efectividad terapéutica en la reducción del volumen tumoral en ratones transgénicos con tumores de mieloma múltiple humano subcutáneo experimental (RPMI-8226) en concentraciones de 10^7 células T CAR anti-BCMA02 (Figs. 8A y 8B). En consecuencia, no se produce un verdadero salto cualitativo en la regla técnica que demuestre un efecto técnico inesperado o sorprendente que le conceda nivel inventivo a la composición reclamada a la luz de las enseñanzas del documento D1.

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)

Oficio N° 8060 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004630

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0004630		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/059989		3 de noviembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
04/11/2016				X					
Solicitante									
BLUEBIRD BIO INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 11
Palabras clave utilizadas	Composition, BCMA, anti-BCMA, CAR T cells, SEQ ID NO: 9
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 48/00, C12N 15/62

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⁾
Lens/EPO	WO2016/094304	16/06/2010	1 a 11	Resumen, Págs. 4, línea [23], 12, línea [10], 13, línea [11-16], 72, línea [15-31], 77, línea [28], 89, línea [28], 161, líneas [14-24], 162, líneas [1-24], 163, líneas [1-12], 248, líneas [2-23], 249, líneas [1-4], Reiv. 25, Ejemplos 1 a 10, Figs. 8A y 8B	Y
EPO	US2016/0046724	08/02/2016	-	-	A
	US2016/0002601	07/01/2016	-	-	A
Patbase	WO2013/154760	17/10/2013	-	-	A
	WO2014/153270	25/09/2014	-	-	A
Lens	US2015/0051266	19/02/2015	-	-	A

(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.	“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.

Oficio N° 8060 de 31 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0004630

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
Fecha del reporte de búsqueda: 17/03/2021
Examinador: Molkary Andrea López De La Torre