

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

Señor
PFIZER INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“RECEPTORES DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS QUE SE DIRIGEN A FLT3”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/035492

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de mayo de 2018.

PRIORIDADES: US 62/514,634 02 de junio de 2017.
US 62/514,574 02 de junio de 2017.
US 62/660,908 20 de abril de 2018.

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. 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 87 del radicado N° NC2019/0013654 del 03 de diciembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener métodos y composiciones para el tratamiento del cáncer, particularmente de neoplasias malignas que implican la expresión anómala de FLT3.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de estos que se unen específicamente a la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3), receptores de antígenos quiméricos (CAR) que se unen específicamente a FLT3 y células inmunitarias modificadas que expresan dichos CAR (por ejemplo, linfocitos T con CAR específicos para FLT3). También se proporciona la confección de dichos anticuerpos, CAR y células inmunitarias.

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

El objeto de las reivindicaciones 59 y 61 a 63 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que, se refiere a un método para el tratamiento de un sujeto que comprende administrar células, poblaciones de células o composiciones a dicho sujeto. Lo anterior porque, los métodos de tratamiento corresponden a materia exceptuada de patentabilidad.

Las reivindicaciones 64 a 71 y 78 a 87 no son patentables de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que, se refieren a: un método para inhibir el crecimiento o la evolución de un tumor en un sujeto, un método para inhibir la metástasis de células malignas, un método para inducir la regresión de un tumor en un sujeto, un método para



Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

agotar de un sujeto las células inmunitarias modificadas y un método para promover la recuperación de células progenitoras de médula ósea, que comprenden como único paso la administración a un sujeto de un anticuerpo, un análogo de nucleósido, una composición farmacéutica o células inmunitarias modificadas. Lo anterior porque, la administración de principios activos a sujetos con el propósito de mejorar su condición de salud o combatir una enfermedad es una característica de un método de tratamiento y dicha materia se encuentra exceptuada de patentabilidad.

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de las reivindicaciones 53 y 54 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que aunque tiene como preámbulo una: *“célula inmunitaria modificada (...)”* dicho objeto se está caracterizando porque es: *“para utilizar como medicamento (...)”*. Los usos no son patentables toda vez que, solo son susceptibles de patentabilidad los productos y procesos.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque, contiene más de una reivindicación independiente para un objeto de una misma categoría inventiva, ya que, las reivindicaciones 1 a 6 son reivindicaciones independientes que tienen como objeto un receptor de antígeno quimérico (CAR), así mismo, se evidencian múltiples reivindicaciones dependientes que tienen como objeto dicho CAR. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a los mismos objetos mediante las mismas características técnicas y presentar las reivindicaciones que correspondan a verdaderas modalidades como reivindicaciones dependientes.

- La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción ya que, se refiere a un receptor de antígenos quimérico (CAR) el cual se caracteriza exclusivamente por su funcionalidad, esto es porque, es específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3), sin suministrar ninguna característica técnica esencial estructural, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier estructura CAR que reconozca un dominio de FLT3 con SEQ ID NO: 200 o 202. Se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y debe contener todas las características técnicas esenciales del producto, que en el presente caso corresponden a la secuencias de aminoácidos del dominio scFv, de las regiones variables de cadena ligera y pesada que lo conforman o de las seis regiones determinantes de complementariedad de unión al antígeno (CDR's).
- La reivindicación 2 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un receptor de antígenos quimérico (CAR) que comprende un dominio extracelular, para el cual se menciona que: *“comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL)”*; sin embargo, la reivindicación refiere como características estructurales múltiples opciones para cada una de las seis CDR's, por lo que, las características técnicas estructurales suministradas son regiones diferentes de las mencionadas en el preámbulo de la reivindicación; así mismo la reivindicación contempla estructuras con una única región VH o VL, ya que las opciones (a) y (b) se listan mediante el conector “y/o” siendo que la solicitud no ha explorado receptores CAR que comprendan únicamente tres regiones determinantes de complementariedad (CDR's) ya sea de la región variable de cadena ligera o pesada. Se sugiere al



Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

solicitante no mencionar regiones estructurales en el preámbulo que no coincidan con las secuencias suministradas y restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas en la solicitud, esto se logra sustituyendo la expresión “y/o” por el conector “y” para definir correctamente la estructura de la molécula reivindicada.

- Las reivindicaciones 3 y 4 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un receptor de antígenos quimérico (CAR) cuya caracterización estructural es incompleta porque únicamente se refieren sus secuencias para sus regiones variables de cadena pesada o ligera en cada reivindicación, siendo que, la solicitud no ha explorado receptores CAR que comprendan únicamente una región variable de cadena pesada o ligera. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los CAR explorados en la solicitud esto se logra caracterizándolos mediante su estructura completa que contempla las secuencias de aminoácidos para sus regiones variables de cadena pesada y ligera.
- Las reivindicaciones 3 y 4 no son concisas porque, se refieren al CAR correctamente caracterizado en la reivindicación 5 mediante las mismas características técnicas esenciales. Se sugiere al solicitante unificar las reivindicaciones que se refieran a los mismos objetos mediante las mismas características técnicas.
- La reivindicación 7 no es clara porque, reclama un CAR específico para FLT3 cuyas regiones variables de cadena pesada y/o ligera pueden comprender variables con una o varias sustituciones de aminoácidos conservadoras; sin embargo la expresión “una o varias” es impreciso e impide establecer la cantidad de sustituciones posibles en cada molécula; además, no se refieren dichas modificaciones por el aminoácido sustituyente y su posición con respecto a la secuencia de referencia suministrada. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.
- La reivindicación 22 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción ya que, reclama un CAR que comprende “uno o más” epítopes específicos para un anticuerpo monoclonal, en donde el término “uno o más” es impreciso e impide establecer el número de epítopes incluidos, los cuales tampoco son caracterizadas estructuralmente mediante alguna secuencias biológica; además, la solicitud no ha explorado cualquier epítope para cualquier anticuerpo monoclonal sino únicamente epítopes de un anti-CD20. Se sugiere al solicitante precisar el rango de epítopes comprendidos y señalar que estos corresponden al antígeno CD20.
- Las reivindicaciones 57 y 58 no son claras ya que, se refieren a un método para modificar una célula inmunitaria que expresa un CAR, en donde dicho método comprende un paso de introducir “al menos” un polinucleótido que codifica un CAR de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34; no obstante, el término “al menos” es impreciso e impide establecer el número o rango de polinucleótidos a introducir. Además, las reivindicaciones 1 a 34 no se refieren a un polinucleótido codificante de un CAR, sino a un CAR por lo que, no se refiere adecuadamente la molécula a introducir. Se sugiere al solicitante sustituir los términos imprecisos por términos preciso o rangos concretos y referir adecuadamente la molécula de polinucleótido en el paso b.
- Las reivindicaciones 73 y 74 no son claras porque, comprenden el término “opcionalmente” el cual es optativo e impide establecer el alcance del paso adicional



Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

del método reclamado. Se sugiere al solicitante eliminar las expresiones optativas para que pueda establecerse el alcance del método reclamado.

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

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), porque se reclama un receptor de antígeno quiméricos (CAR) que se une a los dominios SEQ ID NO: 200 y 202 de FLT3 o una molécula CAR que puede comprender una única región variable de cadena ligera o pesada con secuencias específicas para sus CDR's; sin embargo, la solicitud únicamente ha explorado receptores de antígenos quiméricos (CAR) de unión a FLT3 con secuencias específicas denominados P1A5, P1B4, P3A1, P3E10, P4C7, P4H11, P7H3, P9B5, P12B6 y P14G2 cuyas estructuras se relacionan en la Tabla 8 (Págs. 92 a 95).

5. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es un receptor de antígenos quimérico (CAR) que se une a FLT3, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2017053889 que se refiere a un receptor quimérico de antígeno (CAR) que comprende: (a) un dominio de unión de un anticuerpo anti-FLT3, (b) un dominio bisagra, (c) un dominio transmembrana; (d) y un dominio intracelular (Pág. 79, Reiv. 1) .

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1:** Un receptor de antígenos quimérico (CAR) P3A1 que comprende un dominio de unión que se une a FLT3 que comprende una HCDR1 SEQ ID NO: 49 o 50; HCDR2 SEQ ID NO: 51 o 52; y una HCDR3 SEQ ID NO: 53; una LCDR1 SEQ ID NO: 150; una LCDR2 SEQ ID NO: 151; y una LCDR3 SEQ ID NO: 152, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el CAR, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una célula inmunitaria modificada que expresa el CAR, una población de células que comprende las células inmunitarias y un método para modificar la célula inmunitaria (Reivindicaciones 1 a 8, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 2 a 77 parcialmente y Reivindicación 10 totalmente).
- **Grupo inventivo 2:** Un receptor de antígenos quimérico (CAR) P4C7 que comprende un dominio de unión que se une a FLT3 que comprende una HCDR1 SEQ ID NO: 43, 44 o 45; HCDR2 SEQ ID NO: 46 o 47; y una HCDR3 SEQ ID NO: 48; una LCDR1 SEQ ID NO: 147; una LCDR2 SEQ ID NO: 148; y una LCDR3 SEQ ID NO: 149, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el CAR, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una célula inmunitaria modificada que expresa el CAR, una población de células que comprende las células inmunitarias y un método para modificar la célula inmunitaria (Reivindicaciones 1 a 8, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 2 a 77 parcialmente y Reivindicaciones 12 y 13 totalmente).
- **Grupo inventivo 3:** Un receptor de antígenos quimérico (CAR) P3E10 que comprende un dominio de unión que se une a FLT3 que comprende una HCDR1 SEQ ID NO: 90, 91 o 92; HCDR2 SEQ ID NO: 93 o 94; y una HCDR3 SEQ ID NO:



Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

95; una LCDR1 SEQ ID NO: 171; una LCDR2 SEQ ID NO: 172; y una LCDR3 SEQ ID NO: 173, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el CAR, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una célula inmunitaria modificada que expresa el CAR, una población de células que comprende las células inmunitarias y un método para modificar la célula inmunitaria (Reivindicaciones 1 a 8, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 72 a 77 parcialmente y Reivindicaciones 9 y 11 totalmente).

- **Grupo inventivo 4:** Un receptor de antígenos quimérico (CAR) P9B5 que comprende un dominio de unión que se une a FLT3 que comprende una HCDR1 SEQ ID NO: 60, 61 o 62; HCDR2 SEQ ID NO: 63 o 64; y una HCDR3 SEQ ID NO: 65; una LCDR1 SEQ ID NO: 156; una LCDR2 SEQ ID NO: 157; y una LCDR3 SEQ ID NO: 158, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el CAR, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una célula inmunitaria modificada que expresa el CAR, una población de células que comprende las células inmunitarias y un método para modificar la célula inmunitaria (Reivindicaciones 1 a 5, 7, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 72 a 77 parcialmente y Reivindicaciones 14 y 15 totalmente).
- **Grupo inventivo 5:** Un receptor de antígenos quimérico (CAR) P1A5 que comprende un dominio de unión que se une a FLT3 que comprende una HCDR1 SEQ ID NO: 305, 306 o 307; HCDR2 SEQ ID NO: 308 o 309; y una HCDR3 SEQ ID NO: 310; una LCDR1 SEQ ID NO: 174; una LCDR2 SEQ ID NO: 175; y una LCDR3 SEQ ID NO: 176, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el CAR, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una célula inmunitaria modificada que expresa el CAR, una población de células que comprende las células inmunitarias y un método para modificar la célula inmunitaria (Reivindicaciones 1 a 5, 7, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 72 a 77 parcialmente).
- **Grupo inventivo 6:** Un receptor de antígenos quimérico (CAR) P1B4 que comprende un dominio de unión que se une a FLT3 que comprende una HCDR1 seleccionada de las SEQ ID NO: 72 a 74 o 96 a 98; HCDR2 SEQ ID NO: 75, 76, 99 o 100; y una HCDR3 SEQ ID NO: 77 o 101; una LCDR1 SEQ ID NO: 162; una LCDR2 SEQ ID NO: 163; y una LCDR3 SEQ ID NO: 164, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el CAR, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una célula inmunitaria modificada que expresa el CAR, una población de células que comprende las células inmunitarias y un método para modificar la célula inmunitaria (Reivindicaciones 1 a 5, 7, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 72 a 77 parcialmente).
- **Grupo inventivo 7:** Un receptor de antígenos quimérico (CAR) P4H11 que comprende un dominio de unión que se une a FLT3 que comprende una HCDR1 seleccionada de las SEQ ID NO: 102 a 104 o 316 a 318, ; HCDR2 SEQ ID NO: 105, 106, 319 o 320; y una HCDR3 SEQ ID NO: 107 o 321; una LCDR1 SEQ ID NO: 180; una LCDR2 SEQ ID NO: 181; y una LCDR3 SEQ ID NO: 182, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el CAR, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una célula inmunitaria modificada que expresa el CAR, una población de células que comprende las células inmunitarias y un método para modificar la célula inmunitaria (Reivindicaciones 1 a 5, 7, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 72 a 77 parcialmente).



Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

- **Grupo inventivo 8:** Un receptor de antígenos quimérico (CAR) P5F7 que comprende un dominio de unión que se une a FLT3 que comprende una HCDR1 seleccionada de las SEQ ID NO: 102 a 104 o 316 a 318, ; HCDR2 SEQ ID NO: 105, 106, 319 o 320; y una HCDR3 SEQ ID NO: 107 o 321; una LCDR1 SEQ ID NO: 177; una LCDR2 SEQ ID NO: 178; y una LCDR3 SEQ ID NO: 179, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el CAR, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una célula inmunitaria modificada que expresa el CAR, una población de células que comprende las células inmunitarias y un método para modificar la célula inmunitaria (Reivindicaciones 1 a 5, 7, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 72 a 77 parcialmente).
- **Grupo inventivo 9:** Un receptor de antígenos quimérico (CAR) P7H3 que comprende un dominio de unión que se une a FLT3 que comprende una HCDR1 SEQ ID NO: 84, 85 o 86; HCDR2 SEQ ID NO: 87 o 88; y una HCDR3 SEQ ID NO: 89; una LCDR1 SEQ ID NO: 168; una LCDR2 SEQ ID NO: 169; y una LCDR3 SEQ ID NO: 170, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el CAR, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una célula inmunitaria modificada que expresa el CAR, una población de células que comprende las células inmunitarias y un método para modificar la célula inmunitaria (Reivindicaciones 1 a 5, 7, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 72 a 77 parcialmente).
- **Grupo inventivo 10:** Un receptor de antígenos quimérico (CAR) P8B6 que comprende un dominio de unión que se une a FLT3 que comprende una HCDR1 SEQ ID NO: 126, 127 o 128; HCDR2 SEQ ID NO: 129 o 130; y una HCDR3 SEQ ID NO: 131; una LCDR1 SEQ ID NO: 189; una LCDR2 SEQ ID NO: 190; y una LCDR3 SEQ ID NO: 191, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el CAR, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una célula inmunitaria modificada que expresa el CAR, una población de células que comprende las células inmunitarias y un método para modificar la célula inmunitaria (Reivindicaciones 1 a 5, 7, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 72 a 77 parcialmente).
- **Grupo inventivo 11:** Un receptor de antígenos quimérico (CAR) P12B6 que comprende un dominio de unión que se une a FLT3 que comprende una HCDR1 SEQ ID NO: 120, 121 o 122; HCDR2 SEQ ID NO: 123 o 124; y una HCDR3 SEQ ID NO: 125; una LCDR1 SEQ ID NO: 186; una LCDR2 SEQ ID NO: 187; y una LCDR3 SEQ ID NO: 188, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el CAR, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una célula inmunitaria modificada que expresa el CAR, una población de células que comprende las células inmunitarias y un método para modificar la célula inmunitaria (Reivindicaciones 1 a 5, 7, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 72 a 77 parcialmente).
- **Grupo inventivo 12:** Un receptor de antígenos quimérico (CAR) P14G2 que comprende un dominio de unión que se une a FLT3 que comprende una HCDR1 SEQ ID NO: 132, 133 o 134; HCDR2 SEQ ID NO: 135 o 136; y una HCDR3 SEQ ID NO: 137; una LCDR1 SEQ ID NO: 192; una LCDR2 SEQ ID NO: 193; y una LCDR3 SEQ ID NO: 194, un polinucleótido que comprende un ácido nucleico que codifica el CAR, un vector de expresión que comprende el polinucleótido, una célula inmunitaria modificada que expresa el CAR, una población de células que comprende las células inmunitarias y un método para modificar la célula inmunitaria (Reivindicaciones 1 a 5, 7, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 72 a 77 parcialmente).



Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 02 de junio de 2017 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	WO2016120216	"mAb-driven Chimeric Antigen Receptor systems for sorting/depleting engineered immune cells"	04 de agosto de 2016
D2	WO2017053889	"FLT3 directed CAR cells for immunotherapy"	30 de marzo de 2017

El documento D1¹ divulga un polipéptido que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende al menos un dominio de unión extracelular que comprende un scFv formado por al menos una cadena VH y una cadena VL específicas para un antígeno, en donde dicho dominio extracelular comprende al menos un epítipo específico de un anticuerpo monoclonal (mAb) (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga un receptor de antígeno quimérico (CAR) que comprende: (a) un dominio de unión de un anticuerpo anti-FLT3; (b) un dominio bisagra; (c) un dominio transmembrana y (d) un dominio intracelular (Pág. 79, Reiv. 1)

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

7.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *"Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende un dominio de unión al ligando extracelular, un primer dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio de unión al ligando extracelular comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), donde el scFv se une a la SEQ ID NO:*

¹<https://patents.google.com/patent/WO2016120216A1/en?q=WO2016120216>

²<https://patents.google.com/patent/WO2017053889A2/en?q=WO2017053889>

Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

202 (Dominio 4 de FLT3) o la SEQ ID NO: 200 (Dominio 2 de FLT3).” (Radicado N° NC2019/0013654 del 03 de diciembre de 2019).

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

Características esenciales	D1
Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende	Un polipéptido de receptor de antígeno quimérico (CAR) que se une a FLT-3 y comprende (Pág. 73, Reiv. 28)
un dominio de unión al ligando extracelular, que comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), donde el scFv se une a la SEQ ID NO: 202 (Dominio 4 de FLT3) o la SEQ ID NO: 200 (Dominio 2 de FLT3);	Al menos un dominio de unión extracelular que comprende un scFv formado por al menos una cadena pesada VH y una cadena VL específicas para un antígeno y al menos un epítoto específico de un anticuerpo monoclonal (mAb), en donde el antígeno blanco del CAR tiene 80% o 90% de identidad con un antígeno FLT-3 (SEQ ID NO: 48) (Pág. 73, Reiv. 28)
un primer dominio transmembrana y	Un dominio transmembrana y (Pág. 70, Reiv. 6 y Pág. 73, Reiv. 28)
un dominio de señalización intracelular.	Un dominio intracelular (Pág. 70, Reiv. 6 y Pág. 73, Reiv. 28)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del receptor de antígenos quimérico (CAR) de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que enseña, un polipéptido de receptor de antígeno quimérico (CAR) que se une a FLT-3 y comprende, al menos un dominio de unión extracelular que comprende un scFv formado por al menos una cadena pesada VH y una cadena VL específicas para un antígeno y al menos un epítoto específico de un anticuerpo monoclonal (mAb), en donde el antígeno blanco del CAR tiene 80% o 90% de identidad con un antígeno FLT-3 (SEQ ID NO: 48), un dominio transmembrana y un dominio intracelular (Pág. 70, Reiv. 6 y Pág. 73, Reiv. 28). El antígeno FLT-3 SEQ ID NO: 48 de la solicitud, comprende con un 100% de identidad en sus posiciones 347 a 434 el antígeno SEQ ID NO: 200 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1. Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_202	-----	0
WO_2016_120216_A1_48	MPALARDGGQLPLLVFVSAMIFGTITNQDLPVIKCVLINHKNNDSVSGKSSSYPMVSESP	60
SEQ_ID_NO_202	-----	0
WO_2016_120216_A1_48	EDLGALRPQSSGTVYEAAVEVDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFKHSSLNCQPHFDL	120
SEQ_ID_NO_202	-----	0
WO_2016_120216_A1_48	QNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTILFTVSIRNTLLYTLRRPYFRKMENQD	180
SEQ_ID_NO_202	-----	0
WO_2016_120216_A1_48	ALVCISESVPEPIVEWVLCDSDQGESCKEESPAVVKKEEKVLHELFGTDIRCCARNELGRE	240
SEQ_ID_NO_202	-----	0
WO_2016_120216_A1_48	CTRLFTIDLNQTPQTTLPLQLFKVGEPLWIRCKAVHVNHGFLTWELNKALEEGNYFEM	300
SEQ_ID_NO_202	-----KGFINATNSSDYE	14
WO_2016_120216_A1_48	STYSTNRTMIRILFAFVSSVARNDTGYYTCSSSKHPSQSALVTIVEKGFINATNSSDYE	360
SEQ_ID_NO_202	IDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKSFPCEQKGLDNGYSISKFCNHHKQPGEYIFHA	74
WO_2016_120216_A1_48	IDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKSFPCEQKGLDNGYSISKFCNHHKQPGEYIFHA	420
SEQ_ID_NO_202	ENDDAQFTKMFTLN-----	88
WO_2016_120216_A1_48	ENDDAQFTKMFTLNIRRRKPQVLAEASASQASCFSDGYPLPSWTWKKCSKSPNCTEEITE	480

Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

Alineamiento N° 1: Entre el dominio 4 de FLT3 SEQ ID NO: 202 de la solicitud y el antígeno FLT-3 del CAR documento D1 SEQ ID NO: 48 (WO_2016_120216_A1_48)

Adicionalmente, el documento D1 menciona que, el polipéptido que comprende el CAR comprende entre 1 a 4 epítopes de anticuerpo monoclonal (Pág. 70, Reiv. 7) en donde los epítopes son reconocidos específicamente por un anticuerpo, como por ejemplo rituximab (Pág. 71, Reiv. 16) y se seleccionan de las SEQ ID NO: 35 a 42, 144 o 174 (Pág. 72, Reiv. 18) en donde la SEQ ID NO: 35 tiene un 100% de identidad y cobertura con el epítopo SEQ ID NO: 229 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 2.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_229	CPYSNPSLC	9
WO_2016_120216_A1_35	CPYSNPSLC	9

Alineamiento N° 2: Entre el epítopo de anticuerpo monoclonal SEQ ID NO: 229 de la solicitud y el epítopo incluido en el polipéptido CAR del documento D1 SEQ ID NO: 35 (WO_2016_120216_A1_35)

El documento D2 señala que el anticuerpo comprende un dominio bisagra de IgG4, CD38 alfa o Fc gamma RII, un dominio transmembrana de una cadena alfa de un receptor de células T, 4-1BB u OX40 (Pág. 74, Reivs. 33 y 34) y se refiere a, un polinucleótido que codifica dicho polipéptido que comprende el CAR (Pág. 75, Reiv. 42), un vector de expresión que lo comprende, una célula inmune modificada que expresa el polipéptido, un método para modificar una célula inmune que comprende (a) proveer la célula inmune y (b) introducir el polinucleótido que codifica el receptor quimérico de antígeno (CAR) y un método para seleccionar la célula inmune modificada con al menos un epítopo de anticuerpo monoclonal que comprende, contactar la población de células inmunes con un anticuerpo monoclonal específico para el epítopo (Pág. 75, Reivs. 44, 45, 48 y 50).

Las reivindicaciones dependientes 16 a 19, 21 a 26, 30, 35, 43, 44, 55 a 58 y 72 a 77 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 2 consiste en: *“Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende un dominio de unión al ligando extracelular, un primer dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular, donde el dominio extracelular comprende un fragmento variable de cadena simple (scFv) que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), donde (...)”* (Radicado N° NC2019/0013654 del 03 de diciembre de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Un receptor de antígenos quimérico (CAR) específico para la tirosina cinasa 3 similar a Fms (FLT3) que comprende	Un receptor quimérico de antígeno (CAR) que comprende: (Pág. 4, Párrs. [0011])
un dominio de unión al ligando extracelular, que comprende (i) una HCDR1 de SEQ ID NO: 37, 38, 39, 43, 44, 45, 49, 50, 54, 55, 56, 60, 61, 62, 66, 67, 68, 72, 73, 74, 78, 79, 80, 84, 85, 86, 90, 91, 92, 96, 97, 98, 102, 103, 104, 108, 109, 110, 114, 115, 116, 120, 121, 122, 126, 127, 128, 132, 133, 134, 138, 139, 140, 294, 295, 296, 300, 301, 305, 306, 307, 311, 312, 316, 317	un dominio de unión de un anticuerpo anti-FLT3 que comprende una región variable de cadena pesada con las regiones CDR's seleccionadas de las SEQ ID NO: 21 a 23 o 29 a 31 y una cadena liviana que comprende las CDR's seleccionadas de las SEQ ID NO: 24 a 26 o 32 a 34 (Pág. 4, Párrs. [0011-0014])

Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

o 318; (ii) una región HCDR2 SEQ ID NO: 40, 41, 46, 47, 51, 52, 57, 58, 63, 64, 69, 70, 75, 76, 81, 82, 87, 88, 93, 94, 99, 100, 105, 106, 111, 112, 117, 118, 123, 124, 129, 130, 135, 136, 141, 142, 297, 298, 302, 303, 308, 309, 313, 314, 319, 320 o 322; y (iii) una HCDR3 SEQ ID NO: 42, 48, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 89, 95, 101, 107, 113, 119, 125, 131, 137, 143, 299, 304, 310, 315 o 321,	
un primer dominio transmembrana y	Un dominio transmebrana y (Pág. 4, Párrs. [0011])
un dominio de señalización intracelular	Un dominio intracelular (Pág. 4, Párrs. [0011])

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga, un receptor quimérico de antígeno (CAR) que comprende: un dominio de unión de un anticuerpo anti-FLT3 que comprende una región variable de cadena pesada con las regiones CDR's seleccionadas de las SEQ ID NO: 21 a 23 o 29 a 31 y una cadena liviana que comprende las CDR's seleccionadas de las SEQ ID NO: 24 a 26 o 32 a 34; un dominio transmembrana y un dominio intracelular (Pág. 4, Párrs. [0011-0014]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el receptor de antígeno quimérico (CAR) divulgado en el documento D2 consiste en que, el receptor de la solicitud comprende diferentes secuencias para sus regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR's).

No se evidencia un efecto técnico asociado a las secuencias particulares para las tres CDR's de cadena pesada del CAR porque, todos los constructos CAR explorados en la solicitud comprenden un dominio scFv que está compuesto por una región variable de cadena pesada y de cadena ligera y, no se han explorado estructuras funcionales que comprendan únicamente un dominio variable de cadena pesada. Así mismo, la solicitud no ha explorado cualquier combinación posible de las múltiples secuencias para cada una de las tres CDR's de la cadena pesada, ya que, solo se presentan pruebas técnicas para los CAR que comprenden cadenas pesadas y ligeras con combinaciones específicas para sus seis CDR's (Tabla 8).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el receptor de antígeno quimérico (CAR) conocido en D2 con el fin de obtener un CAR alternativo?

Sin embargo, el documento D2 ya señala que, el dominio de unión a antígeno puede comprender cualquier dominio derivado de un anticuerpo anti-FTL3 obtenido de cualquier anticuerpo monoclonal comercial disponible (Pág. 38, Párr. [0129]) y, además, refiere los métodos empleados para la producción del CAR específico para FLT3 que comprenden transducir una célula aislada con una secuencia de ácido nucleico que codifica un CAR como las allí descritas y seleccionar dicha célula aislada que expresa el CAR (Pág. 6, Párrs. [0027-0028])

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un dominio de unión a antígeno de un anticuerpo anti-FLT-3 comercial, de acuerdo con lo mencionado en el documento D2, en un constructo CAR elaborado de acuerdo a los procedimientos allí divulgados, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona la molécula de ácido nucleico que codifica el CAR en donde dicha secuencia puede comprender un gen suicida (Pág. 5, Párrs.

Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

[0017-0019]), un vector que comprende uno o más de los ácidos nucleicos aislados, una célula que comprende el vector o el ácido nucleico (Pág. 5, Párrs. [0023-0024]), una composición que comprende el CAR, el ácido nucleico, el vector o la célula y un potador (Pág. 6, Párr. [0025]).

Así mismo, D2 señala que, las células que expresan los CAR pueden estar modificadas para reducir o eliminar la expresión de genes endógenos de TCRs, dichas modificaciones tiene como blanco los ácidos nucleicos que codifican los TCRa, TCRb y/o las cadenas CD3 en las células T primarias (Pág. 54, Párrs. [0181-0182]).

Las reivindicaciones 3 a 5, 7, 8, 20, 31 a 34, 45 a 52 y 60 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al receptor de antígenos quimérico (CAR) de la reivindicación 2, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. 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	WO2016120216	1, 16 a 19, 21 a 26, 30, 35, 43, 44, 55 a 58 y 72 a 77	Novedad
D2	WO2017053889	2 a 5, 7, 8, 20, 31 a 34, 45 a 52 y 60	Nivel inventivo

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2019/0013654				1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/035492				31 de mayo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad			Presentación		
02/06/2017						X					
Solicitante											
PFIZER INC.											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	53 y 54	Art. 15	-	Art. 20	59, 61 a 71, 78 a 87	Art. 25 (Falta de unidad de invención)				9 y 11 a 15	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 8, 10, 16 a 52, 55 a 58, 60 y 72 a 77							
Palabras clave utilizadas				ANTIGEN CHIMERIC RECEPTOR, CAR, FLT-3, FLT3							
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/28, A61K 35/17, C07K 14/725						
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⁾			
SIPI	CO NC2018/0011804	31/10/2018	-	-				A			
ISA	WO2017053889	30/03/2017	2 a 5, 7, 8, 20, 31 a 34, 45 a 52 y 60	(Pág. 4, Párrs. [0011-0014]), (Pág. 5, Párrs. [0017-0019]), (Pág. 5, Párrs. [0023-0024]), (Pág. 6, Párr. [0025]), (Pág. 54, Párrs. [0181-0182])				Y			
EPO	WO2009155015	23/12/2009	-	-				A			
USPTO	WO2017173410	05/10/2017	-	-							
Patbase	WO2018119279	28/06/2018	-	-							
Orbit	WO2016120216	04/08/2016	1, 16 a 19, 21 a 26, 30, 35, 43, 44, 55 a 58 y 72 a 77	(Pág. 70, Reiv. 6 y Pág. 73, Reiv. 28) (Pág. 70, Reiv. 7), (Pág. 71, Reiv. 16), (Pág. 72, Reiv. 18), (Pág. 74, Reivs. 33 y 34), (Pág. 75, Reiv. 42), (Pág. 75, Reivs. 44, 45, 48 y 50).				X			
Epoquenet	WO2014011988	16/01/2004	-	-				A			
STN	WO2016210293	29/12/2016	-	-							
	WO2017015427	26/01/2017	-	-							
	WO2017001572	05/01/2017	-	-							
	WO2016142532	15/09/2016	-	-							
	WO2016075612	19/05/2016	-	-							
	WO2015142675	24/09/2015	-	-							
PatentLens	US20170037149	09/02/2017	SEQ ID NO: 202	SEQ ID NO: 825 (100%)				A			

Oficio N° 14507 de 10 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0013654

(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.	N/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. “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: 28/07/2021 Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ	