

P-19208

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0004630**Solicitud de patente a nombre de **BLUEBIRD BIO, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **BLUEBIRD BIO, INC.**, domiciliada en Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. 8060, notificado mediante notificación electrónica el 01 de junio de 2021, relacionado con el segundo concepto técnico de fondo, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de once (11) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. El soporte para las reivindicaciones modificadas puede encontrarse a lo largo de la descripción y en las reivindicaciones como fueron presentadas originalmente, por ejemplo, al menos en el Ejemplo 1 (páginas 24-27) y en la Tabla 3 (páginas 24 a 27).

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original, por lo que es posible afirmar que se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un número de cláusulas igual que el presentado anteriormente.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se anexa el comprobante de pago correspondiente a la tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución No. 59669 de 2020.

Por otra parte, de acuerdo con lo estipulado en la Resolución 59669 de 2020 en donde se establece que *"Junto a la respuesta al requerimiento e independientemente de que se hayan presentado modificaciones a la solicitud, el solicitante podrá pedir la realización de un nuevo estudio de patentabilidad. Esta petición, podrá ser solicitada máximo en dos oportunidades y deberá estar acompañada del pago de la tasa correspondiente a un examen de patentabilidad."*, se anexa recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

3. Suficiencia de la descripción

El examinador afirma que la descripción carece de un desarrollo concreto o explícito para una composición que comprenda células T con un CAR, cuya cantidad varía entre $15,0 \times 10^7$ y $12,0 \times 10^8$. El examinador sostiene 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).

Al respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con la apreciación del examinador. No obstante, únicamente con el propósito de darle continuidad al trámite de la presente solicitud, el solicitante ha modificado las reivindicaciones de manera que ahora reclaman las cantidades de 15×10^7 , 45×10^7 y 80×10^7 células T con CAR mencionadas por el examinador en su concepto técnico (es decir, se ha eliminado la cantidad de 12×10^8 células T con un CAR).

Por tanto, es posible manifestar que la descripción divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). Además, se hace notar que

la descripción de la presente solicitud divulga la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención reivindicada, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 28, literal (e).

4. Nivel inventivo

El examinador objeta en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las composiciones de células T con CAR anti-BCMA de las antiguas reivindicaciones 1 a 11, a la luz de las enseñanzas descritas en el documento WO2016/094304, titulado "*BCMA Chimeric Antigen Receptors*" (denominado como **D1**).

En particular, el examinador sostiene que el documento **D1** describe una composición que comprende células T con CAR anti-BCMA para el tratamiento del mieloma múltiple, en donde la cantidad varía entre 1×10^8 y 1×10^9 células T con CAR anti-BCMA, y donde el CAR anti-BCMA comprende la SEQ ID NO: 9.

El examinador señala que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento **D1** consiste en que la presente solicitud menciona una cantidad que varía entre $15,0 \times 10^7$ y $12,0 \times 10^8$ células T con CAR anti-BCMA. Sin embargo, el examinador considera que no se evidencia un efecto técnico inesperado asociado al incluir una cantidad de células T con CAR anti-BCMA que varía entre $15,0 \times 10^7$ y $12,0 \times 10^8$ células T con CAR anti-BCMA, debido a que considera 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 con CAR anti-BCMA02 (Figs. 8A y 8B). Además señala que 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]) y divulga la construcción de un receptor de antígeno quimérico de BCMA que comprende la SEQ ID NO: 9 (Ejm. 1), en donde el CAR presenta 100% de identidad y cobertura con respecto a la SEQ ID NO: 9 divulgada por la presente solicitud.

El examinador concluye que las reivindicaciones son obvias ya que considera que una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica 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 lograr así llegar al objeto de la reivindicación 1.

Al respecto, se hace notar que el artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que "*una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*". (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, a continuación se procede a destacar las diferencias entre la presente invención y el arte previo citado por el examinador, y a señalar cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado a la invención reivindicada que no puede derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas contenidas en el documento **D1**, para de esta forma hacer evidente la no obviedad de la invención reclamada por mi mandante.

Como primera medida, se hace notar que el documento **D1** no enseña o sugiere una composición que comprende entre $15,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BCMA y $80,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BCMA como la reivindicada en el actual pliego reivindicatorio. Como se discutió previamente en la respuesta al Oficio No. 15210, el documento **D1** simplemente recita una larga lista de posibles cantidades de células y no enseña la gama actualmente reivindicada de células T con CAR anti-BCMA, y mucho menos ejemplifica cualquier cantidad efectiva de células T con CAR con anti-BCMA.

Además, la afirmación del examinador de que "*no se evidencia un efecto técnico inesperado*" es incorrecta. La descripción de la presente solicitud indica específicamente que las altas dosis de células T con CAR en ensayos clínicos anteriores dieron como resultado un síndrome de liberación de citosinas (CRS) grave, lo que limita su eficacia (véase la página 2, líneas 3-23, del documento WO2018/085690, en donde se divulga que:

"La mayoría de las terapias de células T con CAR aplicadas a neoplasias malignas hematológicas se asocian con el síndrome de liberación de citosinas (CRS, por su sigla en inglés) o tormenta de citocinas. El CRS es específico de inmunoterapias celulares adoptivas, se manifiesta con síntomas tipo choque séptico y en última instancia puede resultar en la muerte del paciente. De hecho, la FDA suspendió una cantidad de ensayos clínicos temporalmente debido a muertes relacionadas con el CRS en ensayos de células T con CAR. El CRS puede ser rápido, impredecible y actualmente no hay consenso sobre la prevención y manejo del CRS. Sin embargo, una característica que contribuye al CRS es la dosis celular terapéutica de células T con CAR. Las células T con CAR son «fármacos vivos» con capacidad de multiplicarse in vivo, después de la infusión y hogar de la médula ósea. Por ejemplo, en un estudio de caso seminal de UPenn, publicado en 2011, apenas 1.5×10^5 células T con CAR, suministradas a pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL, por su sigla en inglés), se expandieron más de 1000 veces in vivo con el tiempo. Por lo tanto, la terapia con células T con CAR presenta un conjunto único de desafíos respecto de la dosificación. No hay consenso uniforme sobre la dosificación de infusión de células T con CAR y los factores de influencia, que incluyen carga tumoral, eficacia y efectos secundarios. Las pequeñas infusiones de dosis pueden no obtener el efecto curativo ideal sino que pueden inducir la eliminación del antígeno tumoral y escape del antígeno. Las grandes infusiones de dosis y la carga tumoral grave aumentarán el CRS y el síndrome de lisis tumoral. Debido a que es un fármaco vivo, determinar la dosis terapéutica correcta es impredecible. Los conceptos de interacción cuerpo-fármaco convencionales de la farmacodinámica y farmacocinética no pueden aplicarse fácilmente a la terapia de células T con CAR debido a que las células T con CAR son un fármaco dinámico, vivo y persistente.", que corresponde a los párrafos 1 y 2 de la página 2 de la descripción presentada con el radicado NC2019/0004630).

Sin embargo, sorprendentemente, en la presente solicitud el solicitante demuestra específicamente eficacia con dosis significativamente más altas de células T con CAR anti-BCMA en el rango reivindicado de $15,0 \times 10^7$ a $80,0 \times 10^7$, y también demuestra que las tasas de respuesta caen significativamente por debajo de $15,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BCMA (véanse los Ejemplos 3 y 4, y las Tablas 5 y 6). Además, contrariamente a los hallazgos conocidos en el estado de la técnica previo a la presentación de la presente solicitud, la Tabla 6 muestra la información de seguridad/CRS que indica que la presente invención no produce CRS grave.

La eficacia de las dosis altas de la presente invención, combinada con la seguridad contra CRS de esas dosis, no se encuentra enseñado ni sugerido en el estado de la técnica previo a la presentación de la presente solicitud. Por tanto, contrario a lo señalado por el examinador, una persona del oficio normalmente versada en la materia

técnica no tendría ninguna expectativa razonable de que el intervalo reivindicado de $15,0 \times 10^7$ a $80,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BCMA sea eficaz y no dé como resultado una CRS grave (contrario a lo señalado por el examinador, las Figs. 8A and 8B del documento D1 no enseñan el rango reivindicado por la presente solicitud).

Por lo tanto, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio en esta oportunidad y de los argumentos aquí proporcionados, es posible afirmar que las composiciones de células T con CAR anti-BCMA de la presente solicitud, tal como se encuentran reivindicadas en el nuevo pliego reivindicatorio, implican un nivel inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

5. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) Las modificaciones aquí presentadas cumplen con las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;
- ii) La descripción divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 28 de la Decisión 486;
- iii) La invención de la presente solicitud no hubiese resultado obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486.

Así, respetuosamente se solicita al examinador reconocer la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "*COMPOSICIONES DE CÉLULAS T CON CAR ANTI-BCMA*" a nombre de BLUEBIRD BIO, INC. y, por lo tanto, conceder el privilegio de patente, si los cumpliera; o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y*

con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”, (el subrayado es nuestro).

6. Anexos

- 6.1** Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye once (**11**) reivindicaciones.
- 6.2** Recibo de pago por concepto de modificación voluntaria al pliego reivindicatorio.
- 6.3** Recibo de pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

- 1.** Una composición que comprende una cantidad de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) específico contra el antígeno de maduración de células B (BCMA), caracterizada porque dicha cantidad de células T con CAR anti-BCMA varía entre $15,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BCMA y $80,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BCMA, y porque el CAR anti-BCMA comprende los aminoácidos 22-493 de la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 9.
- 2.** La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el CAR anti-BCMA comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 9.
- 3.** La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizada porque el CAR está codificado por la secuencia de polinucleótidos establecida en la SEQ ID NO: 10.
- 4.** La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5.** La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque está formulada en una solución que comprende un medio de criopreservación.
- 6.** La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la cantidad de células T con CAR anti-BCMA es de $45,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BCMA.
- 7.** La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la cantidad de células T con CAR anti-BCMA es de $80,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BCMA.

- 8.** La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la cantidad de células T con CAR anti-BMCA varía entre $15,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BCMA y $45,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BCMA.
- 9.** Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 10.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizada porque comprende además un portador terapéuticamente aceptable.
- 11.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, caracterizada porque las células T comprenden células T CD8⁺.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0004630

Recibo: 21-101412

Fecha: 30/09/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 587670

CUS: 1147836047

Patente PCT

COMPOSICIONES DE CÉLULAS T CON CAR ANTI-BCMA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 169,680	\$ 169,680
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,151,240	\$ 1,151,240
TOTAL					\$ 1,320,920