

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.

En particular, el solicitante ha modificado la reivindicación 1 con el propósito de hacer claridad en que la composición reivindicada es una composición contra el mieloma múltiple. Además, el solicitante presenta las nuevas reivindicaciones 9 a 11 dirigidas a modalidades preferentes de la composición de la antigua reivindicación 10.

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 menor que el presentado anteriormente con el recibo de caja No. 19-35112.

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.

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.

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 $80,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BMCA. Sin embargo, el examinador considera que 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 $80,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BMCA, 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, el examinador señala que el mismo documento **D1** enseña métodos para elaborar células T con CAR anti-BCMA y métodos para evaluar su potencial terapéutico (Págs. 107-117 Ejs. 2-10) y divulga la construcción de un receptor de antígeno quimérico de BCMA que comprende la SEQ ID NO: 9 (pág. 105, 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 la reivindicación se ha modificado para especificar que la composición es contra el mieloma múltiple. Se hace notar que el solicitante ha demostrado, a partir de estudios clínicos en sujetos humanos, la eficacia

de las células T con CAR anti-BCMA en el rango de $15,0 \times 10^7$ a $12,0 \times 10^8$ para el tratamiento del mieloma múltiple en sujetos humanos en ausencia de síndrome de liberación de citosinas (CRS) grave (véanse los Ejemplos 3 y 4 y tablas 5 y 6). **D1** no enseña ni sugiere la eficacia de una composición que comprende la cantidad declarada de células T con CAR anti-BCMA, combinada con el perfil de seguridad de CRS en dosis dentro de este rango, y su hallazgo fue inesperada. La confianza del Examinador en los datos obtenidos a partir de ratón en el documento **D1** está fuera de lugar, ya que una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica de la invención habría entendido que una dosis efectiva para los seres humanos está determinada por estudios en humanos y no en estudios con ratones.

Dado que una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica de la invención estaba al tanto de las enseñanzas del estado de la técnica sobre el riesgo de CRS grave con dosis altas de células T con CAR, no habría habido razón o motivación para seleccionar una cantidad de células T CAR anti-BCMA dentro del rango reclamado de $15,0 \times 10^7$ a $12,0 \times 10^8$ para tratar el mieloma múltiple en sujetos humanos, independientemente de los datos en ratones proporcionados en **D1**. Incluso suponiendo para fines de la argumentación, que hubo razón o motivación para modificar las enseñanzas de **D1** en la forma propuesta por el examinador, la persona normalmente versada en el oficio no habría encontrado el resultado predecible, ya que los resultados demostrados por el solicitante fueron inesperados dado el conocimiento previo de que dosis tan altas de células CAR T en humanos dan como resultado CRS. En consecuencia, las reivindicaciones son inventivas.

En consecuencia, la solución propuesta la presente solicitud resuelve el problema técnico de generar composiciones que comprendan dosis terapéuticas de células T con receptor de antígeno quimérico anti-BCMA para tratar el mieloma múltiple y sin que se genere síndrome de liberación de citosinas (CRS) grave, superando el prejuicio técnico existente en el campo de la técnica de que dosis altas de células T con CAR resultan en el desarrollo de CRS, lo cual es un indicio a favor de la existencia de nivel inventivo.

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 contra mieloma múltiple 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-BMCA varía de $15,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BCMA a $80,0 \times 10^7$ células T con CAR anti-BMCA, 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 esta 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.** La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que las células T son células T humanas.
- 10.** La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que las células T se obtuvieron del sujeto.
- 11.** La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el mieloma múltiple es un mieloma múltiple en recaída o refractario.
- 12.** Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 13.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque comprende además un portador terapéuticamente aceptable.
- 14.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, caracterizada porque las células T comprenden células T CD8⁺.