

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

De:
AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

HOFFMANN EITLE S.L.U.
Paseo de la Castellana 140 3a Planta
Edificio Lima
28046 Madrid
ESPAÑA

PCT

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL
INFORME PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD
(PCT Regla 71.1)

Fecha de envío (día; mes; año)		20.07.2023
Referencia del expediente del solicitante o agente 907 178	NOTIFICACIÓN IMPORTANTE	
Solicitud internacional No. PCT/EP2022/062374	Fecha de presentación internacional (día; mes; año) 06.05.2022	Fecha de prioridad (día; mes; año) 06.05.2021
Solicitante Institut d'Investigacions Biomediques August		

1. Se notifica al solicitante que esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional transmite adjunto el informe preliminar internacional sobre patentabilidad y sus anexos, si los hubiere, establecidos en la solicitud internacional.
2. Se transmite a la Oficina Internacional una copia del informe y de sus anexos, si los hubiere, para su comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Cuando cualquiera de las Oficinas elegidas lo requiera, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del informe (pero no de ningún anexo) y transmitirá dicha traducción a esas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante debe ingresar a la fase nacional ante cada Oficina elegida realizando ciertos actos (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) dentro de los 30 meses siguientes a la fecha de prioridad (o más tarde en algunas Oficinas) (Artículo 39(1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba presentarse una traducción de la solicitud internacional a una Oficina elegida, esa traducción debe contener una traducción de cualquier anexo del informe preliminar internacional sobre patentabilidad. Es responsabilidad del solicitante preparar y proporcionar dicha traducción directamente a cada Oficina electa en cuestión.

Para obtener más detalles sobre los plazos aplicables y los requisitos de las Oficinas elegidas, consulte el Volumen 11 de la Guía del Solicitante del PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el artículo 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descritos en el artículo 33(2) a (4) sirven simplemente a los fines del examen preliminar internacional y que "cualquier Estado Contratante podrá aplicar criterios adicionales o diferentes a los efectos de decidir si, en ese Estado, la invención reivindicada es patentable o no" (véase también el artículo 27(5)). Esos criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones de patentabilidad, requisitos para permitir la divulgación, claridad y soporte de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la autoridad de examen preliminar internacional:

European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Funcionario autorizado

Giel-Barragán Ramos

Tel. +31 70 340-3046



TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo 11 PCT)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o agente: 907178	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Formato PCT/IPEA/416																									
Solicitud internacional No. PCT/EP2022/0623 74	Fecha de presentación internacional (día; mes;año) 06.05.2022	Fecha de prioridad (día; mes; año) 06.05.2021																								
Clasificación Internacional de Patentes (CPI) o clasificación nacional y CPI INV. C07K16/28																										
Solicitante Institut d'Investigacions Biomediques August																										
1. Este informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional de conformidad con el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este INFORME consta de un total de <u>7</u> hojas, incluida esta portada. 3. Este informe se acompaña además de ANEXOS, que comprenden: a. <u>X</u> (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 8 hojas, así: <u>X</u> hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que hayan sido modificados y/o hojas que contengan rectificaciones autorizadas por esta Autoridad, a menos que dichas hojas hayan sido reemplazadas o canceladas, y cualesquiera cartas adjuntas (ver Reglas 46.5, 66.8, 70.16, 91.2 y Sección 607 del Instructivo Administrativo). <u> </u> hojas que contengan rectificaciones, donde la decisión fue tomada por esta Autoridad de no tomarlas en cuenta porque no fueron autorizadas o notificadas a esta Autoridad en el momento en que esta Autoridad comenzó a elaborar este informe, y cualquier carta adjunta (Reglas 66.4bis , 70.2(e), 70.16 y 91.2). <u>X</u> hojas reemplazadas y cualquier carta adjunta, cuando esta Autoridad considere que las hojas reemplazantes contienen una modificación que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional tal como fue presentada, o las hojas reemplazantes no estaban acompañadas de una carta que indique la base de las modificaciones en la solicitud tal como fue presentada, como se indica en el punto 4 del Recuadro N° 1 y el Recuadro Suplementario (ver Regla 70.1B(b)). b. <u> </u> (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)), que contiene(n) una lista de secuencias, en forma de archivo de texto del Anexo CST.25, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo al Listado de Secuencias (ver párrafo 3ter del Anexo C de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes elementos: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;"><u>X</u></td> <td style="width: 20%;">Recuadro No. I</td> <td>Base del informe</td> </tr> <tr> <td><u> </u></td> <td>Recuadro No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td><u> </u></td> <td>Recuadro No. III</td> <td>No establecimiento de opinión sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td><u> </u></td> <td>Recuadro No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td><u>X</u></td> <td>Recuadro No. V</td> <td>Declaración motivada conforme al artículo 35(2), en relación con la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td><u> </u></td> <td>Recuadro No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td><u> </u></td> <td>Recuadro No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td><u> </u></td> <td>Recuadro No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			<u>X</u>	Recuadro No. I	Base del informe	<u> </u>	Recuadro No. II	Prioridad	<u> </u>	Recuadro No. III	No establecimiento de opinión sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial	<u> </u>	Recuadro No. IV	Falta de unidad de invención	<u>X</u>	Recuadro No. V	Declaración motivada conforme al artículo 35(2), en relación con la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha afirmación	<u> </u>	Recuadro No. VI	Ciertos documentos citados	<u> </u>	Recuadro No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	<u> </u>	Recuadro No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
<u>X</u>	Recuadro No. I	Base del informe																								
<u> </u>	Recuadro No. II	Prioridad																								
<u> </u>	Recuadro No. III	No establecimiento de opinión sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial																								
<u> </u>	Recuadro No. IV	Falta de unidad de invención																								
<u>X</u>	Recuadro No. V	Declaración motivada conforme al artículo 35(2), en relación con la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha afirmación																								
<u> </u>	Recuadro No. VI	Ciertos documentos citados																								
<u> </u>	Recuadro No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
<u> </u>	Recuadro No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 06.03.2023	Fecha de finalización de este informe 20.07.2023																									
Nombre y dirección postal de la autoridad de examen preliminar internacional: European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 _____ Fax: +31 70 340 • 3016	Funcionario autorizado Pérez-Mato, Isabel Tel. No. +49 89 2399-2128																									



Recuadro No. I Base del Informe

1. En cuanto al idioma, este informe se basa en

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
- ☐ una traducción de la solicitud internacional al idioma____, que es el idioma de una traducción proporcionada a los efectos de la:
- ☐ búsqueda internacional (según las Reglas 12.3(a) y 23.1(b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a) y (b))

2. Con respecto a los **elementos*** de la solicitud internacional, el presente informe se basa en (las hojas de reemplazo que se han entregado a la Oficina receptora en respuesta a una invitación conforme al Artículo 14 se denominan en este informe como "según presentadas originalmente" y no se adjuntan a este informe):

Descripción, Páginas

1-42 según presentadas originalmente

Listado de Secuencias, SEQ ID NO

1-13 según presentadas originalmente

Reivindicaciones, Números

1-11 presentado con la carta de fecha 06-03-2023

Dibujos, Hojas

1/16-16/16 según presentadas originalmente

☒ un listado de secuencias; consulte el Recuadro Suplementario relacionado con el Listado de Secuencias.

3. ☐ Las modificaciones han dado lugar a la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencias (especifique):

4. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las modificaciones adjuntas a este informe y que se enumeran a continuación no se hubieran realizado, ya que se considera que van más allá de la divulgación tal como se presentó, o no fueron acompañadas de una carta que indique el fundamento de las modificaciones en la solicitud tal como fue presentada, según se indica en el Recuadro Suplementario (Reglas 70.2(c) y (c-bis)):

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ el listado de secuencias (especifique):

5. ☐ Este informe ha sido elaborado:
 ☐ teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizada o notificada a esta Autoridad conforme a la Regla 91 (Reglas 66.1(d-bis) y 70.2(e)).
 ☐ sin tener en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado o notificado a esta Autoridad conforme a la Regla 91 (Reglas 66.4bis y 70.2(e)).
6. ☒ Respecto a las búsquedas complementarias (Reglas 66.1 ter y 70.2.f):
 ☒ Esta Autoridad llevó a cabo una búsqueda complementaria el 06.07.2023 (todos los documentos descubiertos se enumeran en el Recuadro Suplementario relacionado con la búsqueda complementaria).
 ☐ Se han descubierto documentos relevantes adicionales durante la búsqueda complementaria.
 ☐ Esta Autoridad no llevó a cabo ninguna búsqueda complementaria porque no tendría ningún propósito útil.
7. ☐ Se han recibido y tenido en cuenta informes de búsqueda internacional suplementarios de las Autoridades al elaborar este informe (Regla 45bis.8(b) y (c)).

* Si se aplica el punto 4, algunas o todas esas hojas pueden estar marcadas como "reemplazadas".

Recuadro No. V Declaración motivada conforme al artículo 35(2), en relación con la novedad, la actividad inventiva o la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad	Sí:	Reiv.	<u>1-11</u>
	No:	Reiv.	
Actividad Inventiva	Sí:	Reiv.	<u>1-11</u>
	No:	Reiv.	
Aplicabilidad industrial	Sí:	Reiv.	<u>1-11</u>
	No:	Reiv.	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja aparte

Recuadro Suplementario relacionado con el Listado de Secuencias

Continuación del Recuadro 1, punto 2:

1. Respecto de cualquier secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos divulgada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, este dictamen se ha establecido sobre la base de un listado de secuencias:
 - a. ☐ que forma parte de la solicitud internacional tal como fue presentada:
☒ en forma de archivo de texto del anexo CJST.25
☐ en papel o en forma de archivo de imagen.
 - b. ☐ presentada junto con la solicitud internacional conforme a la Regla 13ter.1(a) del PCT para los fines de la búsqueda internacional únicamente en forma de archivo de texto del Anexo CST.25.
 - c. ☐ proporcionada con posterioridad a la fecha de presentación internacional a los efectos de la búsqueda y/o examen internacional:
☐ en forma de archivo de texto del Anexo C/ST.25 (Regla 13ter.1(a)).
☐ en papel o en forma de archivo de imagen (Regla 13ter.1(b) e Instrucciones Administrativas, Sección 713).
 - d. ☐ presentado a esta Autoridad como una modificación* conforme al Artículo 34 del PCT sobre:
☐ en forma de archivo de texto del Anexo C/ST.25, y preferiblemente identificado como "Modificado" en la primera línea de texto.
☐ en papel o en forma de archivo de imagen.
2. ☐ Además, en el caso de que se haya presentado o proporcionado más de una versión o copia de un listado de secuencias, las declaraciones requeridas de que la información en las copias posteriores o adicionales es idéntica a la que forma parte de la solicitud tal como fue presentada o no va más allá de la solicitud presentada, según corresponda, se proporcionaron.
3. Comentarios adicionales:
 - *Si se aplica el punto 4 del Recuadro No. 1, el listado de secuencias, que forma parte de la base del informe, podrá marcarse como "reemplazado".*

Resumen

La solicitud se refiere a anticuerpos contra CD19 y su uso en receptores de antígenos quiméricos (CAR).

Documentos citados

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1 WO 2020/180551 A1 (PROMAB BIOTECHNOLOGIES INC [US]; FOREVERTEK BIOTECHNOLOGY CO LTO [CN]) 10 de septiembre, 2020 (2020-09-10)
- D2 WO 2019/159193 A1 (INDIAN INST TECHNOLOGY BOMBAY [IN]) 22 de agosto, 2019 (2019-08-22)
- D3 US 10 221 245 B2 (NOVARTIS AG [CH]; UNIV PENNSYLVANIA [US]) 5 de Marzo, 2019 (2019-03-05)
- D4 US 2021/069244 A1 (PANG TE-LING [TW] ET AL) 11 de marzo, 2021 (2021-03-11)
- D5 WO 2020/180882 A1 (NKARTA INC [US]) 10 de septiembre, 2020 (2020-09-10)
- D6 US 2020/384023 A1 (LEE JONG SEO [KR] ET AL) 10 de diciembre, 2020 (2020-12-10)
- D7 WO 2014/184143 A1 (CELLECTIS [FR]) 20 de noviembre, 2014 (2014-11-20)
- D8 WO 2019/137518 A1 (LI HUASHUN [CN]) 18 de julio, 2019 (2019-07-18)
- D9 FREY NOELLE V ET AL: "Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 38, no. 5, 9 de diciembre, 2019 (2019-12-09), páginas 415-422; XP055948471, DOI: 10.1200/JCO.19 Recuperado del Internet: URL:<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.01892>
- D10 STEPHANIE VAIRY ET AL: "CTL019 (tisagenlecleucel): CAR-T therapy for relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia", DRUG DESIGN, DEVELOPMENT AND THERAPY, vol. 12, 1 de noviembre, 2018 (2018-11-01), páginas 3885-3898, XP055610598, DOI: 10.2147/DDDT.S138765

- D11 FREY NOELLE V ET AL: "Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia", HEMATOLOGY / THE EDUCATION PROGRAM OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 2016, no. 1, 2 de diciembre, 2016 (2016-12-02), páginas 567-572, XP008184859, ISSN: 1520-4383, DOI: 10.1182/ASHEDUCATION-2016.1.567
- D12 MOSTAFA KAMEL YASSER: "CAR-T Therapy, the End of a Chapter or the Beginning of a New One?", CANCERS, vol. 13, no. 4, 18 de febrero 2021 (2021-02-18), página 853, XP055948452, DOI: 10.3390/cancers13040853
- D13 HAO ZHANG ET AL: "Engineering better chimeric antigen receptor T cells", EXPERIMENTAL HEMATOLOGY & ONCOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 9, no. 1, 2 de diciembre 2020 (2020-12-02), páginas 1-13, XP021285035, DOI: 10.1186/S40164-020-00190-2
- D14 Wang Zhicai ET AL: "A long way to the battlefield: CAR T cell therapy against solid cancers", JOURNAL OF CANCER, vol. 10, no. 14, 1 de enero, 2019 (2019-01-01), páginas 3112-3123, XP093030614, AU ISSN: 1837-9664, DOI: 10.7150/jca.30406

Artículo 34(2)(b) PCT

Las modificaciones presentadas con la carta de fecha 06.03.2023 no parecen introducir materia que vaya más allá del contenido de la solicitud tal como fue presentada, cumpliendo así los requisitos del **Artículo 34(2)(b) del PCT**.

Ref: Punto V

Novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.

D9 puede considerarse como la técnica anterior más cercana al objeto de las reivindicaciones 1 a 11, y describe el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con terapia con células CAR-T anti-CD19, en la que las células CAR-T se administraron fraccionadas a lo largo de 3 días (día 1, 10%; día 2, 30%; día 3, 60%), ver arriba. El scFv presente en el CAR es FMC63 (ver D10, página 3886).

Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 1 se diferencia de lo conocido en D9 en que el anticuerpo presente en el CAR comprende secuencias CDR diferentes y, por lo tanto, es nuevo (**Artículo 33(2) PCT**).

La solicitud muestra que el CAR reclamado, si bien tiene una potencia citotóxica similar al CAR de D9, es decir: FMC63 (ver la página 17, líneas 10-12, página 18, líneas 1-4 y figura 3), da como resultado un SLC (síndrome de liberación de citocinas) significativamente reducido. Este efecto se indica en la tabla 7, página 37 y se soporta además con datos comparativos proporcionados después de la presentación con carta de fecha 18.05.2023.

Por lo tanto, el problema que debe resolver la presente invención puede considerarse el proporcionar células CAR anti-CD19 mejoradas (más seguras) para su uso en la terapia con células CAR-T.

La solución, como en la presente reivindicación 1, se considera inventiva porque el experto a partir de D9 no habría llegado al CAR reivindicado con las secuencias CDR citadas y no habría podido anticipar que dichas secuencias CDR darían lugar a las propiedades mejoradas indicadas.

Las reivindicaciones 2 a 11 dependen de la reivindicación 1 y, como tales, también cumplen con los requisitos del PCT con respecto a la novedad y la actividad inventiva.

... | ...
HOFFMANN EITLE
MADRID | BARCELONA

HOFFMANN EITLE S.L.U. Paseo de la Castellana 140 280 16 Madrid

Oficina Europea de Patentes

80298 Munich

Madrid, 06 de marzo, 2023

Nuestra Ref.: 907 178

Solicitud Internacional PCT/EP2022/062374

Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) ET AL

**En respuesta a la Opinión Escrita de la Autoridad Encargada de la
Búsqueda Internacional**

Solicitamos aquí el Examen Preliminar Internacional (Art. 31 PCT) de la solicitud de la referencia ante la Oficina Europea de Patentes como Autoridad de Examen Preliminar Internacional.

Se solicita que el nuevo conjunto de reivindicaciones adjuntas sea declarado admisible conforme a las normas del tratado PCT.

Modificaciones

La reivindicación 1 modificada se refiere a una composición que comprende una pluralidad de células, en donde las células comprenden un receptor de antígeno quimérico (CAR) que a su vez comprende un anticuerpo, F(ab')₂, Fab, scFab o scFv con una región variable de cadena ligera (VL) y una región variable de cadena pesada (VH), en donde dicha VH comprende polipéptidos de HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y dicha VL comprende polipéptidos de LCDR1, LCDR2 y LCDR3, y en donde HCDR1 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 1, HCDR2 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 2, HCDR3 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 3, LCDR1 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 4, LCDR2 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 5 y LCDR3 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 6, para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas CD19+.

HOFFMANN EITLE S.L.U.
Agencia de la Propiedad Industrial
Paseo de la Castellana 140
28046 Madrid
T +34. 91. /82 2/ 80

C/Baldiri Reixac 4-8, Torre R
08028 Barcelona
T + 34. 93. 400 83 63

www.hoffmanneitle.es

MUNICH
LONDRES
DÜSSELDORF
HAMBURGO
MILANO
MADRID
AMSTERDAM

HOFFMANN EITLE S.L.U. incluye:
Abogados de Patentes Europeos
Agentes de la Propiedad Industrial
Abogados de Patentes Españoles
Abogados | Abogados Españoles
Abogados de Patentes Alemanes
Abogados de Registro de Marcas Europeos

Sociedad Limitada Unipersonal | CIF: B86610599

* Las oficinas de Milán, Madrid y Ámsterdam son entidades jurídicas independientes que actúan en cooperación con HOFFMANN EITLE PartmbB (Alemania).

La base para el término "*composición*" se puede encontrar, por ejemplo, en las páginas 7 y 8 de la solicitud tal como se presentó originalmente que describe la "*composición de la invención*". Además, los **Ejemplos 2.1.3 y 2.2.4** se refieren a "*la composición del producto*" de la invención. La base para la expresión "*pluralidad de células que comprenden un receptor de antígeno quimérico (CAR)*" se puede encontrar, por ejemplo, en la página 7. Las secuencias de CDR ya estaban incluidas en la solicitud tal como se presentó originalmente. La expresión "*para uso en el tratamiento de neoplasias malignas CD19+*" se puede encontrar, por ejemplo, en las páginas 7 y 8.

La administración fraccionada es una característica preferida, pero no esencial, de la invención. Véase, por ejemplo, la página 8 de la solicitud tal como se presentó originalmente, en la que se indica que "*En una realización preferida, se llevó a cabo una administración fraccionada de la composición celular de la invención, particularmente un fraccionamiento de dosis progresivo*".

Novedad

Tal como lo indica el Examinador en el punto 1 del ISR-WO, ninguno de los documentos de la técnica anterior describe un CAR que comprende un anticuerpo o fragmentos del mismo, que a su vez comprende la secuencia CDR de la reivindicación 1.

Por lo tanto, las reivindicaciones son novedosas con respecto al estado de la técnica citado.

Actividad Inventiva

En cuanto a la actividad inventiva, **D9** puede considerarse como el estado de la técnica más cercano porque divulga el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda con terapia con células CART-T anti-CD19. El CAR de **D9** comprende el scFv FMC63.

La presente invención difiere de **D9** en que las células CAR-T de la invención comprenden secuencias de CDR diferentes en comparación con las células CAR-T descritas en **D9**. En otras palabras, el CAR de la invención es estructuralmente diferente del CAR descrito en **D9**.

Contrariamente a la opinión del Examinador, las células CAR-T de la invención están asociadas con un efecto técnico mejorado derivado de dicha diferencia estructural.

Como se muestra en la Figura 1, se observó un aumento en la proliferación de células T en A3B1-CAR (el CAR de la invención) y FMC63-CAR después de 12 días de expansión. El porcentaje de células con expresión del CAR en la membrana también fue diferente entre los dos, observándose una expresión más leve para A3B1. Se ha demostrado que un nivel de expresión del CAR más leve conduce a una persistencia prolongada de células CAR-T, lo que se correlaciona con el aumento de la proliferación de células T observada. La mayor capacidad de proliferación de las células T transducidas con A3B1 también se correlaciona con un fenotipo más diferenciado de estas células (Figura 2). Las células con expresión del A3B1-CAR mostraron una mayor proporción de fenotipo EM y una menor proporción de fenotipo CM en comparación con las células con expresión del FMC63-CAR, en los días 9 y 12 de expansión. Se sabe que las células EM tienen un mayor potencial citotóxico y una mayor producción de citoquinas, en comparación con las células CM, que están menos diferenciadas. Como se muestra en la Figura 3, no se observaron diferencias significativas en la citotoxicidad contra las células NALM-6 cuando se utilizaron células CAR-T A3B1 o FMC63 que habían sido expandidas durante 7 días.

Sin embargo, se detectaron diferencias significativas en los niveles de IL-8 e IL-2 producidos. Las células CAR-T A3B1 producen más IL-8 y menos IL-2 tras la activación mediante unión a antígeno que las células CAR-T FMC63. Además, la relación TNF α /IL-8 mostró diferencias significativas. Las diferencias en los niveles de producción de citoquinas tienen un impacto en la actividad antitumoral y en el Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) a través de la modulación de la actividad de las propias células T y la modulación del reclutamiento y la función de otras células inmunes. Se sabe que la IL-8 actúa como una quimiocina para los neutrófilos, que tienen un efecto inhibitor sobre el efecto antitumoral de las células CAR-T. IL-2 y TNF α son activadores de la función de las células T. Por lo tanto, todos estos datos combinados pueden indicar que las células CAR-T A3B1 tienen un perfil de producción de citoquinas más seguro y al mismo tiempo tienen un potencial citotóxico similar.

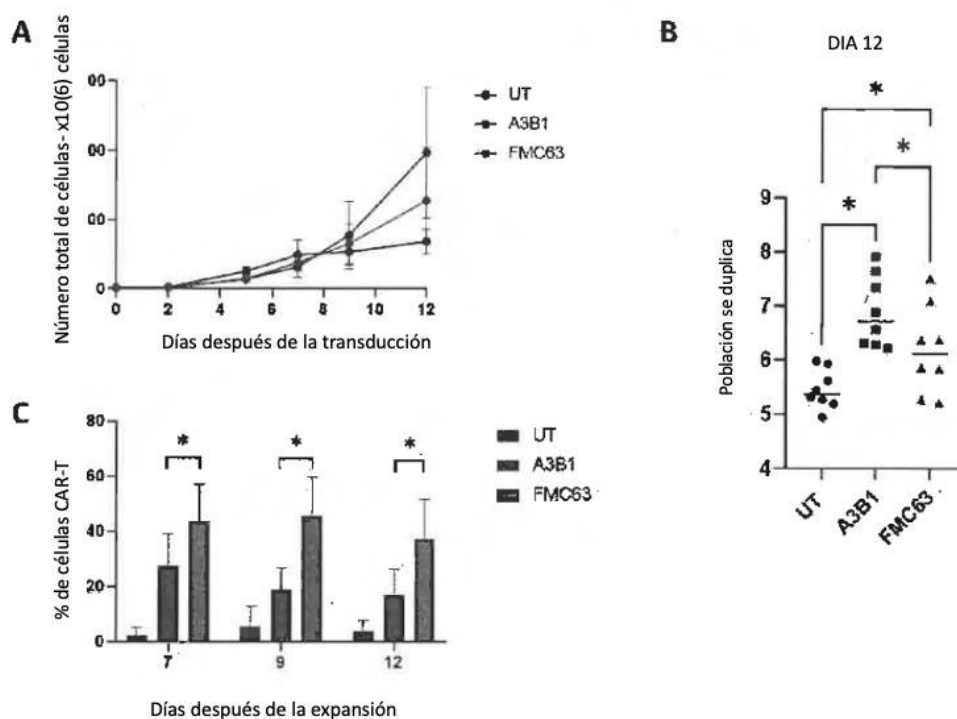


Figura 1. Expansión de células T. Las células T de 8 donantes diferentes se dejaron sin transducir (UT) o se transdujeron con CAR basado en A3B1 o FMC63-CAR. Las células se expandieron hasta 12 días después de la transducción. (A) Se determinó el número de células viables cada 2-3 días para controlar la expansión de las células T. (B) Se calculó el número de duplicaciones de la población en el último día de expansión (día 12). (C) Porcentaje de células que expresan CAR durante la expansión celular (*) Indica significación estadística $p \leq 0,05$

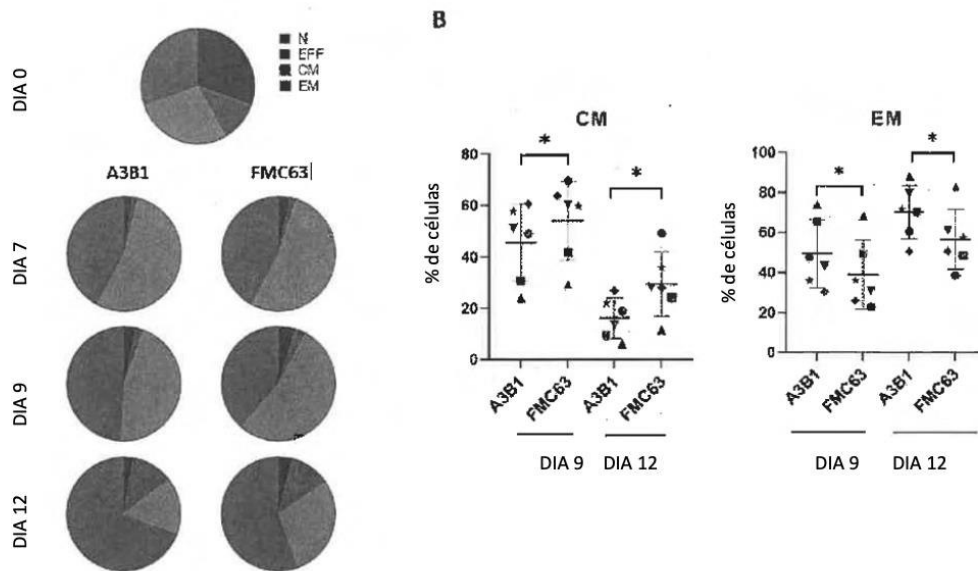


Figura 2. Fenotipo de células T. El fenotipo de células T de células transducidas con A3B1 o FMC63 de 6 donantes diferentes se determinó en varios momentos durante la expansión de las células T. El porcentaje de memoria Naive (N), efectora (EFF), memoria central (CM) o memoria efectora (EM) se determinó mediante citometría de flujo para células que expresan CAR, en función de la expresión de CD45RA y CCR7. (A) Los gráficos muestran la proporción de cada subpoblación de células T en diferentes días durante la expansión. (B) Porcentaje de células CM y EM en células transducidas A3B1 o FMC63 en los días 9 y 12 de expansión. (*) Indica significancia estadística $p \leq 0.05$ (t-test pareado)

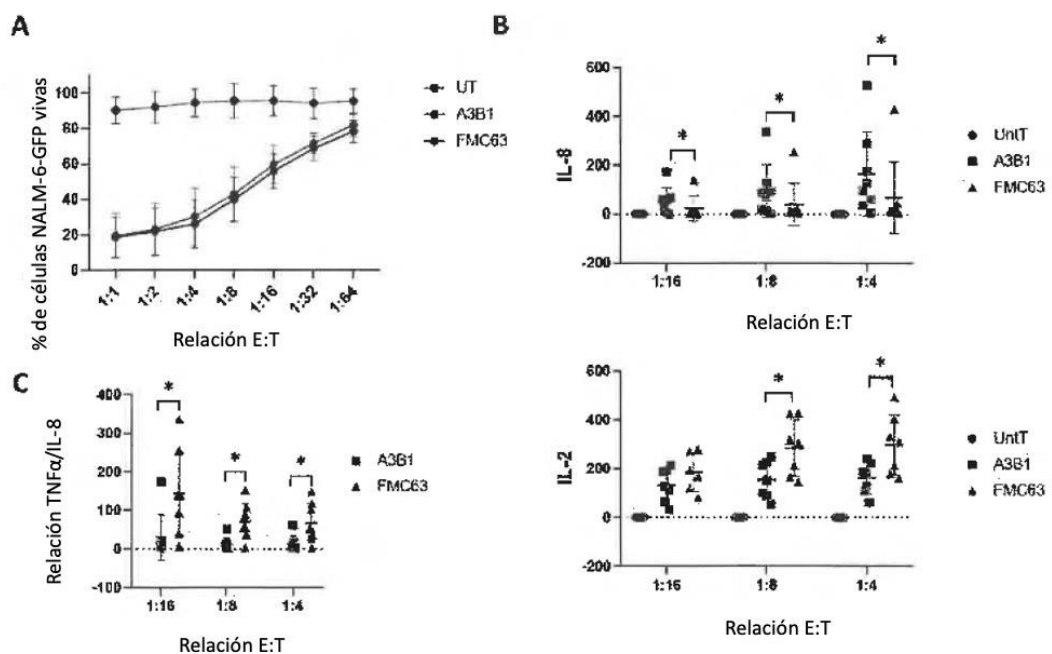


Figura 3. Citotoxicidad y producción de citoquinas. Las células T de 7 donantes diferentes se dejaron sin transducir (UT) o se transdujeron con CAR basado en A381 o FMC63-CAR. Después de 7 días de expansión, se evaluó la citotoxicidad de las células CAR-T y la producción de citoquinas. El porcentaje de células con expresión del CAR se ajustó al 50% para cada donante antes del establecimiento de los co-cultivos. (A) La citotoxicidad mediada por células CAR-T contra células diana (NALM-6-GFP) se evaluó en diferentes proporciones efector (E): diana (T). Los co-cultivos se incubaron durante 20 h y luego se midió el número absoluto de células viables que expresan GFP (células diana) mediante citometría de flujo. (B) Se midieron los niveles de citoquinas en los sobrenadantes de co-cultivos utilizando la plataforma Luminex. Se muestran los resultados de IL-2 e IL-8. (C) Relación entre los niveles de TNF α e IL-8 (*) indica significancia estadística $p \leq 0,05$ (t-test pareado)

Así, en resumen, dicha diferencia estructural entre ambos CAR, (es decir, el uso de A3B1-CAR en lugar de FMC63-CAR), está asociada a:

- i. Proliferación mejorada de células T con una expresión más leve de CAR en la membrana (Figura 1), lo que conduce a una persistencia prolongada de células CAR-T, que se correlaciona con el aumento de la proliferación de células T observada,
- ii. Fenotipo más diferenciado de estas células (Figura 2) y
- iii. Diferencias significativas en los niveles de producción de citoquinas (particularmente IL-8, IL-2 y la relación TNF α /IL-8), lo que es una indicación de un perfil de producción de citoquinas más seguro (niveles reducidos de síndrome de liberación de citoquinas) mientras se mantiene una actividad citotóxica equivalente. (Figura 3).

Por lo tanto, el problema que debe resolverse mediante la presente invención es la provisión de células CAR-T, para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas CD19+, con i) capacidad de proliferación de células T mejorada y un porcentaje más leve de células con expresión del CAR, lo que conduce a una persistencia prolongada de las células CAR-T, ii) fenotipo más diferenciado y iii) perfil de producción de citoquinas más seguro (niveles reducidos de síndrome de liberación de citoquinas) en comparación con las células CAR-T de **D9**.

La presente invención soluciona este problema utilizando las células CAR-T de la invención caracterizadas por las CDR de la reivindicación 1.

En nuestra opinión, partiendo de la técnica anterior, particularmente D9, el experto en la técnica no tendría base para implementar la solución propuesta en la presente invención (utilizando precisamente las células CAR-T de la invención caracterizadas por las CDR de la reivindicación 1) para solucionar el problema técnico objetivo propuesto, simplemente porque la técnica anterior no divulga las secuencias CDR de la invención, y mucho menos su posible uso para diseñar células CAR-T con capacidad de proliferación de células T mejorada y un porcentaje más leve de células con expresión del CAR que conduce a una persistencia prolongada de las células CAR-T, un fenotipo más diferenciado y un perfil de producción de citoquinas más seguro (niveles reducidos de síndrome de liberación de citoquinas) en comparación con las células CAR-T de **D9**.

El experto en la técnica nunca aprendería de D9, o del conocimiento general común, que precisamente el uso de las CDR de la invención daría lugar a células CAR-T con capacidad de proliferación de células T mejorada y un porcentaje más leve de células con expresión del CAR que conduce a una persistencia prolongada de las células CAR-T, un fenotipo más diferenciado y un perfil de producción de citoquinas más seguro (niveles reducidos de síndrome de liberación de citoquinas) en comparación con las células CAR-T de **D9**.

Finalmente, el Examinador indica en el punto 2.1 del ISR-WO que "*una actividad inventiva sólo podría reconocerse si los anticuerpos mostraran propiedades inesperadas...*". En nuestra opinión, los datos comparativos anteriores entre las células CAR-T de la invención y las células CAR-T de D9 muestran claramente las propiedades inesperadas requeridas. Por tanto, se debe reconocer la actividad inventiva.

Observaciones finales

Por las razones expuestas, el nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas debería declararse admisible con arreglo a las disposiciones del tratado PCT.

Procedimiento adicional

Si queda algo que pueda resolverse por teléfono, se invita al Examinador a llamar al representante del solicitante.

Finalmente, si es necesario, le rogamos que emita una segunda opinión escrita, dándole así al solicitante una oportunidad adicional de presentar más modificaciones y/o argumentos para superar cualquier objeción que haya surgido en la primera opinión escrita.

Respetuosamente.

MIGUEL ANGEL MARTINEZ

Abogado de Patentes Europeo

Hoffmann Eitle

Asociación No. 151

Incl: Nuevo conjunto de reclamaciones modificadas (copia funcional y limpia de las reclamaciones)

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una pluralidad de células, en la que las células comprenden un receptor de antígeno quimérico (CAR) que a su vez comprende un anticuerpo, F(ab')₂, Fab, scFab o scFv con una región variable de cadena ligera (VL) y una región variable de cadena pesada (VH), en la que dicha VH comprende polipéptidos de HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y VL comprende polipéptidos de LCDR1, LCDR2 y LCDR3, y en la que HCDR1 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 1, HCDR2 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 2, HCDR3 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 3, LCDR1 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 4, LCDR2 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 5 y LCDR3 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 6, para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas CD19+.
2. Composición que comprende una pluralidad de células, en la que las células comprenden un receptor de antígeno quimérico (CAR) que a su vez comprende un anticuerpo, F(ab')₂, Fab, scFab o scFv con una región variable de cadena ligera (VL) y una región variable de cadena pesada (VH), en la que dicha VH comprende polipéptidos de HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y VL comprende polipéptidos de LCDR1, LCDR2 y LCDR3, y en la que HCDR1 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 1, HCDR2 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 2, HCDR3 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 3, LCDR1 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 4, LCDR2 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 5 y LCDR3 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 6, para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas CD19+ según la reivindicación 1, caracterizada porque se lleva a cabo una administración fraccionada progresiva de las células, en la que el porcentaje de células administradas se aumenta progresivamente en cada fracción consecutiva administrada.
3. Composición que comprende una pluralidad de células, en la que las células comprenden un receptor de antígeno quimérico (CAR) que a su vez comprende un anticuerpo, F(ab')₂, Fab, scFab o scFv con una región variable de cadena ligera (VL) y una región variable de cadena pesada (VH), en la que dicha VH comprende polipéptidos de HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y VL comprende polipéptidos de LCDR1, LCDR2 y LCDR3, y en la que HCDR1 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 1, HCDR2 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 2, HCDR3 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 3, LCDR1 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 4, LCDR2 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 5 y LCDR3 consiste en la secuencia SEQ ID NO: 6, para su uso en el tratamiento de neoplasias malignas CD19+ según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque se lleva a cabo una administración fraccionada de las células administrando una primera fracción que comprende alrededor del 10 % de la dosis total en el día 0, seguido por una segunda fracción que comprende alrededor del 30 % de la dosis total y por una tercera fracción que comprende alrededor del 60 % de la dosis total.
4. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el anticuerpo, F(ab')₂, Fab, scFab o scFv comprende un dominio VL y un dominio VH, en la que el dominio VL consiste en SEQ ID NO: 7 y el dominio VH consiste en SEQ ID NO: 8.
5. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el CAR comprende además un dominio transmembrana, un dominio de señalización coestimulador y/o un dominio de señalización intracelular.
6. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el dominio bisagra y transmembrana del CAR consiste en CD8a de SEQ ID NO: 9, el dominio de señalización coestimulador consiste en 4-1BB de SEQ ID NO: 10 y el dominio de señalización intracelular consiste en CD3δ de SEQ ID NO: 11.
7. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el CAR comprende SEQ ID NO: 12.
8. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque las células son células T o células NK.
9. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque es una composición farmacéutica que comprende portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
10. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda, linfoma no Hodgkin o leucemia linfocítica crónica o cualquier trastorno CD19+.
11. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la dosis total es de 0,5-5 x10⁶ células/kg, preferiblemente 1 x10⁶ células/kg.