

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии
по результатам рассмотрения ☒ возражения ☐ заявления

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 Гражданского кодекса Российской Федерации (далее – Кодекс) и Правилами подачи возражений и заявлений и их рассмотрения в Палате по патентным спорам, утвержденными приказом Роспатента от 22.04.2003 № 56, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 08.05.2003 № 4520 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение Закрытого акционерного общества «БИОКАД» (далее – лицо, подавшее возражение), против действия на территории Российской Федерации евразийского патента ЕА № 027153, поступившее 04.06.2018, при этом установлено следующее.

Евразийский патент ЕА № 027153 на группу изобретений «Применение модифицированных Т-клеток с химерными антигенными рецепторами для лечения злокачественных новообразований», выдан по заявке ЕА №201390847 с приоритетом от 09.12.2011 на имя «ДЗЕ ТРАСТИЗ ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ ПЕНСИЛЬВАНИЯ» (далее – патентообладатель) и действует со следующей формулой:

1. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, трансмембранный домен, содержащий шарнирный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, где сигнальный домен CD3-дзетасодержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24.
2. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.1, где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

3. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.1, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8.

4. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.1, где домен, связывающий антиген CD19, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

5. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.4, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab или scFv.

6. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.1, где сигнальный домен CD3-дзета кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18.

7. Выделенный химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий домен, связывающий антиген CD19, трансмембранный домен, содержащий шарнирный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, где сигнальный домен CD3-дзета содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24.

8. Выделенный CAR по п.7, где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

9. Выделенный CAR по п.7, где домен, связывающий антиген CD19, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

10. Выделенный CAR по п.9, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab или scFv.

11. Клетка, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, трансмембранный домен, содержащий шарнирный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24.

12. Клетка по п.11, где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

13. Клетка по п.11, где нуклеиновая кислота содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8.

14. Клетка по п.11, где домен, связывающий антиген CD19, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

15. Клетка по п.14, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab или scFv.

16. Клетка по п.11, где сигнальный домен CD3-дзета кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18.

17. Клетка по п.11, где клетка выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, естественного киллера (NK), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL) и регуляторной Т-клетки.

18. Вектор, содержащий последовательность выделенной нуклеиновой кислоты, кодирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит антигенсвязывающий домен, связывающий антиген CD19, трансмембранный домен, содержащий шарнирный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, где сигнальный домен CD3-дзета содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24.

19. Вектор по п.18, где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

20. Вектор по п.18, где выделенная последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая CAR, содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8.

21. Вектор по п.18, где домен, связывающий антиген CD19, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

22. Вектор по п.21, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab или scFv.

23. Вектор по п.18, где сигнальный домен CD3-дзета кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18.

24. Способ стимуляции опосредованного Т-клетками иммунного ответа на популяцию клеток или ткань у млекопитающего в качестве мишени, включающий введение млекопитающему эффективного количества клеток, генетически модифицированных для экспрессии CAR, где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, где выбирают домен, связывающий антиген CD19, специфически распознающий популяцию клеток-мишеней или ткань.

25. Способ обеспечения противоопухолевого иммунитета у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества клеток, генетически модифицированных для экспрессии CAR, где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, чем обеспечивается противоопухолевый иммунитет у млекопитающего.

26. Способ лечения млекопитающего с заболеванием, нарушением или состоянием, ассоциированными с повышенной экспрессией опухолевого антигена, включающий введение млекопитающему эффективного количества клеток, генетически модифицированных для экспрессии CAR, где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, чем осуществляется лечение млекопитающего.

27. Способ по п.26, где клетка представляет собой аутологичную Т-клетку.

28. Способ лечения человека с хроническим лимфоцитарным лейкозом, включающий введение человеку Т-клетки, генетически сконструированной для экспрессии CAR, где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный

домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24.

29. Способ по п.28, где человек является резистентным по меньшей мере к одному химиотерапевтическому средству.

30. Способ по п.28, где хронический лимфоцитарный лейкоз является рефрактерным CD19+ лейкозом и лимфомой.

31. Способ получения персистирующей популяции генетически сконструированных Т-клеток у человека с диагнозом злокачественного новообразования, включающий введение человеку Т-клетки, генетически сконструированной так, что она экспрессируется CAR, где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, где персистирующая популяция генетически сконструированных Т-клеток сохраняется у человека в течение по меньшей мере одного месяца после введения.

32. Способ по п.31, где персистирующая популяция генетически сконструированных Т-клеток содержит по меньшей мере одну клетку, выбранную из группы, состоящей из Т-клетки, которую вводили человеку, потомства Т-клетки, которую вводили человеку, и их комбинации.

33. Способ по п.31, где персистирующая популяция генетически сконструированных Т-клеток содержит Т-клетки памяти.

34. Способ по п.31, где злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз.

35. Способ по п.34, где хронический лимфоцитарный лейкоз является рефрактерным CD19+ лейкозом и лимфомой.

36. Способ по п.31, где персистирующая популяция генетически сконструированных Т-клеток сохраняется у человека в течение по меньшей мере трех месяцев после введения.

37. Способ по п.31, где персистирующая популяция генетически сконструированных Т-клеток сохраняется у человека в течение по меньшей

мере четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, двух лет или трех лет после введения.

38. Способ по п.34, где хронический лимфоцитарный лейкоз подвергают лечению.

39. Способ экспансии популяции генетически сконструированных Т-клеток у человека с диагнозом злокачественного новообразования, включающий введение человеку Т-клетки, генетически сконструированной так, что она экспрессирует CAR, где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, где вводимая генетически сконструированная Т-клетка дает начало популяции потомства Т-клетки у человека.

40. Способ по п.39, где потомство Т-клетки у человека включает Т-клетки памяти.

41. Способ по п.39, где Т-клетка представляет собой аутологичную Т-клетку.

42. Способ по п.39, где человек является резистентным по меньшей мере к одному химиотерапевтическому средству.

43. Способ по п.39, где злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз.

44. Способ по п.43, где хронический лимфоцитарный лейкоз является рефрактерным CD19⁺ лейкозом и лимфомой.

45. Способ по п.39, где популяция потомства Т-клеток сохраняется у человека в течение по меньшей мере трех месяцев после введения.

46. Способ по п.39, где популяция потомства Т-клеток сохраняется у человека в течение по меньшей мере четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, двух лет или трех лет после введения.

47. Способ по п.39, где злокачественное новообразование подвергают лечению.

48. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, трансмембранный домен, содержащий шарнирный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, где дополнительно указанная выделенная последовательность нуклеиновой кислоты содержит последовательность SEQ ID NO: 9.

49. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.48, где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

50. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.48, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8.

51. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.48, где домен, связывающий антиген CD19, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

52. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.51, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab или scFv.

53. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.48, где сигнальный домен CD3-дзета кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18.

54. Выделенный химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий домен, связывающий антиген CD19, трансмембранный домен, содержащий шарнирный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, где сигнальный домен CD3-дзета содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, где дополнительно указанный выделенный CAR экспрессируется посредством последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей последовательность SEQ ID NO: 9.

55. Выделенный CAR по п.54, где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

56. Выделенный CAR по п.54, где антигенсвязывающий домен представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

57. Выделенный CAR по п.56, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab или scFv.

58. Применение Т-клетки, генетически модифицированной для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR) против CD19, в лечении хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у пациента-человека, где указанный CAR содержит антигенсвязывающий домен антитела против CD19, костимуляторную сигнальную область 4-1BB и сигнальный домен CD3-дзета.

59. Применение аутологичной Т-клетки, трансфицированной вектором, содержащим трансген химерного антигенного рецептора (CAR) против CD19, в лечении пациента-человека с хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL), где указанный CAR содержит антигенсвязывающий домен антитела против CD19, костимуляторную сигнальную область 4-1BB и сигнальный домен CD3-дзета.

60. Способ получения аутологичной Т-клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор

(CAR) против CD19, для применения ее в лечении хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у пациента-человека, где указанный способ включает трансфекцию аутологичной Т-клетки вектором, содержащим трансген, кодирующий указанный CAR, где указанный CAR содержит антигенсвязывающий домен антитела против CD19, костимуляторную сигнальную область 4-1BB и сигнальный домен CD3-дзета и где, когда указанную Т-клетку трансфицируют указанным CAR, указанная Т-клетка экспрессирует указанный CAR против CD19.

61. Применение аутологичной Т-клетки, трансфицированной вектором, экспрессирующим трансген химерного антигенного рецептора (CAR) против CD19, в лечении пациента-человека, где указанный CAR содержит

антигенсвязывающий домен антитела против CD19, костимуляторную сигнальную область 4-1BB и сигнальный домен CD3-дзета.

62. Применение аутологичной Т-клетки, трансфицированной вектором, экспрессирующим трансген химерного антигенного рецептора (CAR) против CD19, в иммунотерапии злокачественных новообразований пациента-человека, где указанный CAR содержит антигенсвязывающий домен антитела против CD19, костимуляторную сигнальную область 4-1BB и сигнальный домен CD3-дзета.

63. Применение аутологичных генетически модифицированных Т-клеток, содержащих химерный антигенный рецептор (CAR) против CD19, в экспансии указанных Т-клеток у человека, у которого диагностировали резистентные к химиотерапии CD19-положительные лейкоз или лимфому, где указанный CAR содержит антигенсвязывающий домен антитела против CD19, костимуляторную сигнальную область 4-1BB и сигнальный домен CD3-дзета.

64. Применение по п.61 или 62, где пациент-человек имеет CD19-положительное гематологическое злокачественное новообразование.

65. Применение по любому из пп.61-63, где указанный человек имеет хронический лимфоцитарный лейкоз или острый лимфоцитарный лейкоз.

66. Фармацевтическая композиция, содержащая противоопухолевое эффективное количество популяции Т-клеток человека, где указанные клетки популяции включают клетки, которые содержат последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует химерный антигенный рецептор (CAR) против CD19, где указанный CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, шарнирный домен CD8 α , трансмембранный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; где указанные Т-клетки представляют собой Т-клетки человека, имеющего гематологическое злокачественное новообразование».

Против действия на территории Российской Федерации евразийского патента ЕА №027153 в соответствии с пунктом 1 статьи 13 Евразийской Патентной Конвенции от 09.09.1994, ратифицированной Российской Федерацией законом от 01.06.1995 № 85-ФЗ и вступившей в силу для Российской Федерации с 27.09.1995 (далее – Конвенция), и пунктом 1 Правила 54 Патентной инструкции к Евразийской Патентной Конвенции, утвержденной Административным советом Евразийской патентной организации на втором (первом очередном) заседании 1 декабря 1995 г., с изменениями и дополнениями, утвержденными на шестом (четвертом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 25-26 ноября 1997 г., одиннадцатом (восьмом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 15-19 октября 2001 г., четырнадцатом (десятом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 17-21 ноября 2003 г., семнадцатом (двенадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 14–18 ноября 2005 г., девятнадцатом (четырнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 13-15 ноября 2007 г., двадцать первом (шестом внеочередном) заседании Административного совета ЕАПО 30-31 марта 2009 г., двадцать третьем (семнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 8-10 ноября 2010 г., поступило возражение, мотивированное несоответствием независимых п.п. 61, 62 и 63 формулы изобретения по оспариваемому патенту условию патентоспособности «новизна».

К возражению приложены следующие материалы (копии):

- статья С. IMAI at all. «Chimeric receptors with 4-1 BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic », Leukemia, Nature Publishing Group, 2004, 18, pp.676-684 (далее – [1]);

- Словарь биотехнологических терминов. под.ред. В.З. Тарантула, М., Информационно-издательский центр Роспатента, 2005, с.3, 24-25, 96-97 (далее-[2]).

По мнению лица, подавшего возражение, изобретения по независимым п.п.61, 62 и 63 формулы по оспариваемому патенту не соответствуют условию патентоспособности «новизна», поскольку являются частью известного уровня

техники. Далее отмечено, что совокупность признаков по данным независимым пунктам формулы оспариваемого патента раскрыта в статье [1].

Для однозначного понимания термина «Т-клетка, трансфицированная вектором», используемого в оспариваемом патенте, лицо, подавшее возражение приводит определения, данные в словаре [2].

Второй экземпляр возражения в установленном порядке был направлен в адрес патентообладателя. На заседании коллегии, состоявшемся 28.09.2018, патентообладателем был представлен отзыв.

В своем отзыве, патентообладатель сообщает, что не заинтересован в защите независимых п.п. 61 и 62 формулы и просит предоставить ему возможность уточнить формулу изобретения путем исключения из нее независимых п.61 и 62 и зависимого от них п.64 (уточненная формула к отзыву прилагается).

Относительно независимого п.63 формулы изобретения патентообладатель отмечает, что данный пункт соответствует условию патентоспособности «новизна» по отношению к решению, известному из статьи [1], поскольку ни в одном из цитированных фрагментов статьи не упоминается применение экспансии Т-клеток у человека. По мнению патентообладателя, оспариваемый патент является первым сообщением о «применении аутологичных генетически модифицированных Т-клеток, содержащих химерный антигенный рецептор (CAR) против CD19, в экспансии указанных Т-клеток у человека», что подтверждено исследованием *in vivo*, которое показывает, что экспансия имела место у всех троих тестируемых пациентов. При этом, экспансия таких модифицированных Т-клеток у человека в статье [1] не раскрыта. Соответствующие исследования, как указано в статье [1], проводились не на живом организме (*in vivo*), а в условиях *in vitro* и введение клеток для их экспансии не предполагалось ни человеку, ни животному.

Изучив материалы дела, и заслушав участников рассмотрения возражения, коллегия установила следующее.

С учетом даты подачи международной заявки (09.12.2011), на основании которой был выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки патентоспособности группы изобретений по указанному патенту включает упомянутую Конвенцию и Патентную Инструкцию к Евразийской Патентной Конвенции, утвержденной Административным советом Евразийской патентной организации на втором (первом очередном) заседании 1 декабря 1995 г., с изменениями и дополнениями, утвержденными на шестом (четвертом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 25-26 ноября 1997 г., одиннадцатом (восьмом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 15-19 октября 2001 г., четырнадцатом (десятом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 17-21 ноября 2003 г., семнадцатом (двенадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 14–18 ноября 2005 г., девятнадцатом (четырнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 13-15 ноября 2007 г., двадцать первом (шестом внеочередном) заседании Административного совета ЕАПО 30-31 марта 2009 г., двадцать третьем (семнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 8-10 ноября 2010 г. (далее - Патентная инструкция).

В соответствии со статьей 6 Конвенции Евразийское ведомство выдает евразийский патент на изобретение, которое является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Согласно статье 6 Конвенции изобретение признается новым, если оно не является частью предшествующего уровня техники. Объекты, являющиеся частью предшествующего уровня техники, для определения новизны изобретения могут учитываться лишь отдельно. Предшествующий уровень техники включает все сведения, ставшие общедоступными в мире до даты подачи заявки в Евразийское ведомство или, если испрашен приоритет, до даты ее приоритета.

Согласно статье 10 Конвенции объем правовой охраны, предоставляемой евразийским патентом, определяется формулой изобретения. Описание и чертежи служат только для целей толкования формулы изобретения.

Согласно пункту 2 правила 47 Патентной инструкции проверка новизны изобретения проводится в отношении всей совокупности признаков, содержащихся в независимом пункте формулы изобретения. Изобретение не признается соответствующим условиям новизны, если в предшествующем уровне техники выявлен объект, который имеет признаки, идентичные всем признакам, содержащимся в формуле изобретения.

Согласно пункту 4.9 Правил ППС при рассмотрении возражения коллегия палаты по патентным спорам вправе предложить лицу, подавшему заявку на выдачу патента на изобретение, внести изменения в формулу изобретения, если эти изменения устраняют причины, послужившие единственным основанием для вывода о несоответствии рассматриваемого объекта условиям патентоспособности.

Анализ доводов возражения, касающихся оценки соответствия независимых п.п.61 и 62 формулы изобретения условию патентоспособности «новизна», показал следующее.

Изобретение по независимым п.п.61 и 62 формулы описывает применение аутологичной Т-клетки, трансфицированной вектором, экспрессирующим трансген химерного антигенного рецептора, который содержит антигенсвязывающий домен антитела против CD19, костимулирующую сигнальную область 4-1BB и сигнальный домен CD3-дзета в лечении пациента-человека (п.61) и в иммунотерапии злокачественных образований пациента человека (п.62).

Статья [1] раскрывает, что химерные анти-CD19 рецепторы, содержащие 4-1BB домен и сигнальный домен CD3-дзета, представляют собой инструмент Т-клеточной терапии для лечения В-клеточного острого лимфобластного лейкоза и других злокачественных заболеваний, обусловленных патологией CD19 В-лимфоцитов. Таким образом, техническое решение согласно статье [1] (см. реферат), также как и изобретения по независимым п.п.61 и 62 по оспариваемому патенту, относится к средствам одного назначения. При этом, все признаки, которыми характеризуется изобретение по независимым п.п.61 и

62 раскрыты в статье [1] (см. реферат, стр. 4, 5, 9, 12, 13 и 17). Признаки независимого п.64 «CD19-положительное гематологическое злокачественное новообразование» (лейкоз) также известны из решения, раскрытого в статье [1] (реферат).

Следовательно, можно констатировать, что изобретение по независимым п.п. 61, 62 формулы оспариваемого патента не соответствует условию патентоспособности «новизна» согласно статьи 6 Конвенции.

На заседании коллегии (28.09.2018) заявитель воспользовался предоставленным ему правом и представил формулу изобретения (см. приложение к протоколу №2), уточненную путем исключения из нее независимых п.п. 61, 62, зависимого от них п.64 и исключения из зависимого от пунктов 61-63 пункта 65 отсылки на п.п.61-62 с изменением соответствующей нумерации пунктов в следующей редакции:

«1. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, трансмембранный домен, содержащий шарнирный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, где сигнальный домен CD3-дзета содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24.

2. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.1, где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

3. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.1, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8.

4. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.1, где домен, связывающий антиген CD19, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

5. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.4, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab или scFv.

6. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.1, где сигнальный домен CD3-дзета кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18.

7. Выделенный химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий домен, связывающий антиген CD19, трансмембранный домен, содержащий шарнирный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, где сигнальный домен CD3-дзета содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24.

8. Выделенный CAR по п.7, где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

9. Выделенный CAR по п.7, где домен, связывающий антиген CD19, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

10. Выделенный CAR по п.9, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab или scFv.

11. Клетка, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, трансмембранный домен, содержащий шарнирный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24.

12. Клетка по п.11, где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

13. Клетка по п.11, где нуклеиновая кислота содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8.

14. Клетка по п.11, где домен, связывающий антиген CD19, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

15. Клетка по п.14, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab или scFv.

16. Клетка по п.11, где сигнальный домен CD3-дзета кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18.

17. Клетка по п.11, где клетка выбрана из группы, состоящей из Т-клетки, естественного киллера (NK), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL) и регуляторной Т-клетки.

18. Вектор, содержащий последовательность выделенной нуклеиновой кислоты, кодирующую химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит антигенсвязывающий домен, связывающий антиген CD19, трансмембранный домен, содержащий шарнирный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, где сигнальный домен CD3-дзета содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:24.

19. Вектор по п.18, где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

20. Вектор по п.18, где выделенная последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая CAR, содержит последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8.

21. Вектор по п.18, где домен, связывающий антиген CD19, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

22. Вектор по п.21, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab или scFv.

23. Вектор по п.18, где сигнальный домен CD3-дзета кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18.

24. Способ стимуляции опосредованного Т-клетками иммунного ответа на популяцию клеток или ткань у млекопитающего в качестве мишени, включающий введение млекопитающему эффективного количества клеток, генетически модифицированных для экспрессии CAR, где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, где выбирают домен, связывающий антиген CD19, специфически распознающий популяцию клеток-мишеней или ткань.

25. Способ обеспечения противоопухолевого иммунитета у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества клеток, генетически модифицированных для экспрессии CAR, где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, чем обеспечивается противоопухолевый иммунитет у млекопитающего.

26. Способ лечения млекопитающего с заболеванием, нарушением или состоянием, ассоциированными с повышенной экспрессией опухолевого антигена, включающий введение млекопитающему эффективного количества клеток, генетически модифицированных для экспрессии CAR, где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, чем осуществляется лечение млекопитающего.

27. Способ по п.26, где клетка представляет собой аутологичную Т-клетку.

28. Способ лечения человека с хроническим лимфоцитарным лейкозом, включающий введение человеку Т-клетки, генетически сконструированной для экспрессии CAR, где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24.

29. Способ по п.28, где человек является резистентным по меньшей мере к одному химиотерапевтическому средству.

30. Способ по п.28, где хронический лимфоцитарный лейкоз является рефрактерным CD19+ лейкозом и лимфомой.

31. Способ получения персистирующей популяции генетически сконструированных Т-клеток у человека с диагнозом злокачественного новообразования, включающий введение человеку Т-клетки, генетически

сконструированной так, что она экспрессируется CAR, где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, где персистирующая популяция генетически сконструированных Т-клеток сохраняется у человека в течение по меньшей мере одного месяца после введения.

32. Способ по п.31, где персистирующая популяция генетически сконструированных Т-клеток содержит по меньшей мере одну клетку, выбранную из группы, состоящей из Т-клетки, которую вводили человеку, потомства Т-клетки, которую вводили человеку, и их комбинации.

33. Способ по п.31, где персистирующая популяция генетически сконструированных Т-клеток содержит Т-клетки памяти.

34. Способ по п.31, где злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз.

35. Способ по п.34, где хронический лимфоцитарный лейкоз является рефрактерным CD19+ лейкозом и лимфомой.

36. Способ по п.31, где персистирующая популяция генетически сконструированных Т-клеток сохраняется у человека в течение по меньшей мере трех месяцев после введения.

37. Способ по п.31, где персистирующая популяция генетически сконструированных Т-клеток сохраняется у человека в течение по меньшей мере четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, двух лет или трех лет после введения.

38. Способ по п.34, где хронический лимфоцитарный лейкоз подвергают лечению.

39. Способ экспансии популяции генетически сконструированных Т-клеток у человека с диагнозом злокачественного новообразования, включающий введение человеку Т-клетки, генетически сконструированной так, что она экспрессирует CAR, где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19,

костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, где вводимая генетически сконструированная Т-клетка дает начало популяции потомства Т-клетки у человека.

40. Способ по п.39, где потомство Т-клетки у человека включает Т-клетки памяти.

41. Способ по п.39, где Т-клетка представляет собой аутологичную Т-клетку.

42. Способ по п.39, где человек является резистентным по меньшей мере к одному химиотерапевтическому средству.

43. Способ по п.39, где злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз.

44. Способ по п.43, где хронический лимфоцитарный лейкоз является рефрактерным CD19+ лейкозом и лимфомой.

45. Способ по п.39, где популяция потомства Т-клеток сохраняется у человека в течение по меньшей мере трех месяцев после введения.

46. Способ по п.39, где популяция потомства Т-клеток сохраняется у человека в течение по меньшей мере четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, двух лет или трех лет после введения.

47. Способ по п.39, где злокачественное новообразование подвергают лечению.

48. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит домен, связывающий антиген CD19, трансмембранный домен, содержащий шарнирный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, где дополнительно указанная выделенная последовательность нуклеиновой кислоты содержит последовательность SEQ ID NO: 9.

49. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.48, где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

50. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.48, содержащая последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8.

51. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.48, где домен, связывающий антиген CD19, представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

52. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.51, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab или scFv.

53. Выделенная последовательность нуклеиновой кислоты по п.48, где сигнальный домен CD3-дзета кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 18.

54. Выделенный химерный антигенный рецептор (CAR), содержащий домен, связывающий антиген CD19, трансмембранный домен, содержащий шарнирный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, где сигнальный домен CD3-дзета содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24, где дополнительно указанный выделенный CAR экспрессируется посредством последовательности нуклеиновой кислоты, содержащей последовательность SEQ ID NO: 9.

55. Выделенный CAR по п.54, где CAR содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 12.

56. Выделенный CAR по п.54, где антигенсвязывающий домен представляет собой антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

57. Выделенный CAR по п.56, где антигенсвязывающий фрагмент представляет собой Fab или scFv.

58. Применение Т-клетки, генетически модифицированной для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR) против CD19, в лечении хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у пациента-человека, где

указанный CAR содержит антигенсвязывающий домен антитела против CD19, костимуляторную сигнальную область 4-1BB и сигнальный домен CD3-дзета.

59. Применение аутологичной Т-клетки, трансфицированной вектором, содержащим трансген химерного антигенного рецептора (CAR) против CD19, в лечении пациента-человека с хроническим лимфоцитарным лейкозом (CLL), где указанный CAR содержит антигенсвязывающий домен антитела против CD19, костимуляторную сигнальную область 4-1BB и сигнальный домен CD3-дзета.

60. Способ получения аутологичной Т-клетки, экспрессирующей химерный антигенный рецептор

(CAR) против CD19, для применения ее в лечении хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у пациента-человека, где указанный способ включает трансфекцию аутологичной Т-клетки вектором, содержащим трансген, кодирующий указанный CAR, где указанный CAR содержит антигенсвязывающий домен антитела против CD19, костимуляторную сигнальную область 4-1BB и сигнальный домен CD3-дзета и где, когда указанную Т-клетку трансфицируют указанным CAR, указанная Т-клетка экспрессирует указанный CAR против CD19.

61. Применение аутологичных генетически модифицированных Т-клеток, содержащих химерный антигенный рецептор (CAR) против CD19, в экспансии указанных Т-клеток у человека, у которого диагностировали резистентные к химиотерапии CD19-положительные лейкоз или лимфому, где указанный CAR содержит антигенсвязывающий домен антитела против CD19, костимуляторную сигнальную область 4-1BB и сигнальный домен CD3-дзета.

62. Применение по любому из пп.61, где указанный человек имеет хронический лимфоцитарный лейкоз или острый лимфоцитарный лейкоз.

63. Фармацевтическая композиция, содержащая противоопухолевое эффективное количество популяции Т-клеток человека, где указанные клетки популяции включают клетки, которые содержат последовательность нуклеиновой кислоты, которая кодирует химерный антигенный рецептор (CAR) против CD19, где указанный CAR содержит домен, связывающий антиген CD19,

включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, шарнирный домен CD8 α , трансмембранный домен CD8 α , костимуляторную сигнальную область, содержащую 4-1BB, и сигнальный домен CD3-дзета, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 24; где указанные Т-клетки представляют собой Т-клетки человека, имеющего гематологическое злокачественное новообразование».

Уточненная формула признана не изменяющей сущность заявленного изобретения и была принята коллегией к рассмотрению.

При этом установлено, что в отношении данной формулы, уточненной путем исключения из нее объектов по независимым п.п. 61, 62 и зависимого п. 64, проведения дополнительного информационного поиска не требуется.

На заседании коллегии, состоявшемся 05.10.2018, лицо, подавшее возражение, ознакомленное с доводами патентообладателя в поддержку новизны независимого пункта 63 формулы изобретения и с предложенной новой редакцией формулы изобретения (исключение из формулы независимых п.п.61, 62 и зависимого от них п.64), представленной патентообладателем на заседании, состоявшемся 28.09.2018, обратилось с просьбой не рассматривать мотивы возражения в отношении независимого п.63 формулы при условии исключения из формулы изобретения оспариваемого патента независимых пунктов 61 и 62. (см. приложение к протоколу №1).

Таким образом, каких-либо обстоятельств, препятствующих признанию заявленной группы изобретений патентоспособной в объеме упомянутой выше уточненной формулы, не выявлено.

Учитывая вышеизложенное, коллегия, пришла к выводу о наличии оснований для принятия Роспатентом следующего решения

удовлетворить возражение, поступившее 04.06.2018, действие евразийского патента ЕА №027153 на территории Российской Федерации признать недействительным частично и сохранить его действие с уточненной формулой.