

ALMA MATER STUDIORUM-UNIVERSITA' DI BOLOGNA

Corso di Laurea in FARMACIA

CAR-T: Patent Landscape

Tesi di laurea in
Tecnologia e Legislazione Farmaceutiche I
Tesi pratico-professionale

Presentata da:

Melissa Miucci

Matr. n°

0000732070

Relatore:

Prof.ssa. Patrizia Rampinelli

Correlatore:

Dott.ssa Olga Capasso

Anno accademico: 2019/2020

INDICE

INTRODUZIONE.....	6
CAPITOLO I: IL BREVETTO PER INVENZIONE.....	8
1.1. STORIA DEL BREVETTO.....	8
1.1.1 La Convenzione Unione di Parigi:	9
1.1.2. La Convenzione di Strasburgo:	10
1.1.3. La Convenzione di Monaco sul Brevetto Europeo (CBE):	10
1.1.4. Trattato di cooperazione in materia di brevetti (PCT).....	10
1.2. CODICE DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE:	10
1.3. INVENZIONE:	11
1.3.1. Esclusione brevettabilità:	11
1.4. DALL'INVENZIONE AL BREVETTO	13
1.5. REQUISITI	14
1.5.1. Novità	14
1.5.2. Attività inventiva	14
1.5.3. Applicabilità industriale	15
1.5.4. Liceità	15
1.5.5. Sufficiente descrizione:	17
1.6. DOMANDA DI BREVETTO:.....	17
1.6.1. Claims	18
1.6.2. Supplementary Protection Certificate (Certificato Protezione Complementare)	18
1.7. DEPOSITO DOMANDA DI BREVETTO:	19
1.7.1. Vantaggi procedura PCT:.....	21
CAPITOLO II: LA TERAPIA CAR-T.....	22
2.1. STORIA DELLA TERAPIA	22
2.2. CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapies).....	23
2.3. STRUTTURA DELLE CELLULE CAR-T	23
2.3.1. Ectodominio.....	24
2.3.2. Distanziatore (Spacer)	24
2.3.3. Dominio transmembrana	24
2.3.4. Endodominio	25
2.4. EVOLUZIONE DEI CAR-T.....	25

2.4.1. Prima generazione CAR-T	25
2.4.2. Seconda generazione CAR-T	26
2.4.3. Terza generazione CAR-T	26
2.4.4. Quarta generazione CAR-T	26
2.5. COME FUNZIONA ?	26
2.6. TERAPIE CAR-T	28
2.6.1. Kymriah® (Tisagenlecleucel)	28
2.6.2. Yescarta® (Axicabtagene ciloleucel)	29
2.7. EFFICACIA E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO	30
2.8. EFFETTI AVVERSI	31
2.8.1. Effetti avversi CAR-T, bambino salvato dagli effetti avversi della terapia ..	32
2.9. PROSSIMI ORIZZONTI	33
2.9.1. CAR-M per tumori solidi	33
2.10. CAR-T IN ITALIA	33
2.11. IL RUOLO DEL FARMACISTA OSPEDALIERO	34
CAPITOLO III: LA RICERCA IN BANCHE DATI	36
3.1. PUBBLICAZIONI E BREVETTI	36
3.2. RICERCA BANCHE DATI	37
3.2.1. Keywords, codici di classificazione: IPC e CPC	38
3.2.2. IPC	39
3.1.3. CPC	40
3.3. BREVETTI CAR-T	40
3.3.1. Strategia di ricerca e confronto Banche Dati	40
3.4. SEARCH QUERY:	40
3.4.1. Codici CPC e IPC rilevanti per CAR-T	41
3.5. RICERCA IN ESPACENET:	43
3.6. ANALISI DATI:	44
3.6.1. Paesi in cui è stata richiesta protezione:	44
3.6.2. Data pubblicazione	45
3.6.3. Richiedenti	46
3.6.4. Inventori	47
3.6.5. Provenienza inventori	48
3.6.6. Provenienza richiedenti	49
3.7. VALORE DEI BREVETTI:	49
3.7.1. Brevetti CAR-T con più family members	50

3.7.2. Collaborazioni CAR-T	50
3.7.3. Brevetti CAR-T più citati	51
3.8. DOMANDA BREVETTO WO2012079000A1.....	51
3.8.1. Domanda di brevetto depositata presso EPO:	61
CONCLUSIONI	64
BIBLIOGRAFIA	65
RINGRAZIAMENTI.....	67

INTRODUZIONE

La proprietà intellettuale è uno degli strumenti più efficaci per stimolare l'inventiva e l'ingegno umano. L'obiettivo della mia Tesi è quello di presentare una emergente e innovativa tecnologia, CAR-T, basata sull'ingegnerizzazione delle cellule T, analizzando il Panorama Brevettuale e la sua evoluzione negli ultimi anni.

Questa Tesi nasce da un'esperienza presso lo studio DE SIMONE&PARTNERS dove ho potuto approfondire le nozioni legate ai Brevetti nonché alla ricerca in Banche Dati con la conseguente analisi dei risultati.

Il Capitolo I, contiene gli elementi introduttivi di Brevettistica. In questa vengono illustrati i requisiti fondamentali per richiedere la protezione brevettuale, i diritti che il brevetto conferisce all'inventore, l'armonizzazione delle procedure internazionali nel corso degli anni con particolare attenzione alla protezione delle invenzioni biotecnologiche di cui fa parte la tecnologia CAR-T.

Il Capitolo II, presenta una nuova terapia per il cancro, sviluppata all'Università di Pennsylvania che prende il nome di CAR-T. I CAR sono recettori antigene chimerici che, una volta esposti sulla superficie dei linfociti T, vanno ad attaccare selettivamente le cellule cancerose. Si riporta in questo capitolo anche un caso clinico di un bambino sottoposto alle cure con cellule CAR-T, salvato dal Team dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma dagli effetti collaterali della terapia.

Il Capitolo III mostra la tecnica usata nella ricerca in banche dati. Attraverso i dati ottenuti è stato definito il Panorama Brevettuale a livello globale della terapia CAR-T. In questo Capitolo si riporta anche un confronto fra le pubblicazioni relative a CAR-T e la richiesta di protezione, mostrando come camminino di pari passo nel corso degli anni.

“La storia della proprietà intellettuale è la storia del mondo moderno: sviluppo economico e sviluppo della protezione dei diritti IP sono infatti sempre andati di pari passo, influenzandosi reciprocamente.” Galli C. - Proprietà intellettuale, un diritto per il futuro: le tendenze della giurisprudenza e le linee di evoluzione della normativa, Guida Convey, 2010

CAPITOLO I: IL BREVETTO PER INVENZIONE

1.1. STORIA DEL BREVETTO

La storia dei Brevetti nel nostro Paese affonda le sue origini nel 1400, quando si iniziò ad avvertire la necessità di valorizzare l'inventiva e offrire tutela giuridica all'inventore.

Il 19 marzo del 1947 il Senato della Repubblica di Venezia approva una legge che istituisce una procedura amministrativa per la concessione di un brevetto industriale, decretando la nascita della Proprietà Intellettuale.¹

Si tratta della prima legge di brevetti, oggi conosciuta a livello internazionale che definisce il concetto di protezione della proprietà intellettuale garantendo, per la prima volta nella storia, diritti all'inventore.

Questa prima legge definisce:

- requisito della NOVITA' dell'invenzione;
- definizione del contenuto dell'esclusiva;
- determinazione dei limiti territoriali e temporali;
- deposito della domanda presso un organo amministrativo

Altro tassello importante per la storia della proprietà intellettuale è la Rivoluzione Industriale. Dopo una fase di spietata concorrenza che permise l'affermarsi dei grandi nuclei industriali², in un periodo di progresso senza precedenti, si sentì il bisogno di regolamentare la proprietà intellettuale e tutelare gli inventori. Questo periodo si afferma, nella storia comune, come un'importante punto di svolta per la storia dell'umanità. Dopo la Rivoluzione Industriale infatti, incremento tecnologico umano e protezione di tale ingegno aumentano esponenzialmente fino ai giorni odierni.

Nel 7 gennaio 1791, in Francia, l'Assemblea Costituente emana la prima legge sui brevetti "L'assemblée...considérant que toute idée nouvelle, dont la manifestation et le développement peuvent devenir utiles à la Société, appartient primitivement à celui qui

¹ "L'andarà parte che per auctorità de questo Conseio, chadaun che farà in questa Città algun nuovo et ingegnoso artificio, non facto per avanti nel dominio nostro, reducto chel sarà a perfection, siche el se possi usar, et exercitar, sia tegnudo darlo in nota al officio di nostri provveditori de Comun. Siando prohibito a chadaun altro in alguna terra e luogo nostro, far algun altro artificio, ad immagine et similitudine di quello, senza consentimento et licentia del auctor, fino ad anni 9" Archivio di Stato di Venezia, Senato terra, registro 7, carta 32)

² Vanzetti A. Di Cataldo V., "Manuale di diritto industriale " (ottava edizione) 2018, Giuffrè

l'a conçue, et que ce serait attaquer les droits de l'homme dans leur essence, que de ne pas regarder une découverte industrielle comme la propriété de son auteur”³

Il 20 marzo 1883 venne firmata la Convenzione Unione di Parigi, uno dei primi trattati su Proprietà Industriale e Proprietà Intellettuale, tuttora in vigore.

1.1.1 La Convenzione Unione di Parigi:

si applica alla proprietà industriale in senso ampio (brevetti, marchi, disegni e modelli industriali). La convenzione stabilì i principi generali della Proprietà industriale:

- **Il Principio Territorialità**⁴: la Convenzione stabilisce che il brevetto è valido nei paesi in cui è stato richiesto e rilasciato. Il deposito di una domanda di brevetto all'Ufficio Brevetti italiano ha validità solo nel territorio nazionale. Per estendere il diritto di esclusiva in altri stati devono essere depositate le domande nei Paesi di interesse, anche secondo procedure centralizzate, europea (EPO) o internazionale (PCT, che permette attraverso un'unica domanda di arrivare ai 173 stati membri), almeno nelle fasi iniziali della procedura brevettuale.
- **Il Principio di Priorità**⁵: la Convenzione stabilisce che chiunque abbia depositato in uno dei paesi dell'Unione una domanda di brevetto d'invenzione, di modello d'utilità, di disegno o modello industriale, di marchio di fabbrica o di commercio, godrà di un diritto di priorità per eseguire il deposito negli altri paesi e “retrodatare” l'analisi dei requisiti di brevettabilità alla data del primo deposito. È sufficiente depositare la domanda di brevetto in uno Stato dell'Unione per avere il diritto alla priorità. I tempi per estendere la richiesta di protezione della propria invenzione ad altri Stati di interesse sono di dodici mesi per i brevetti d'invenzione e i modelli d'utilità, di sei mesi per i disegni o modelli industriali e per i marchi di fabbrica o di commercio.

In altre parole, a seguito del deposito di una domanda di brevetto in uno Stato dell'Unione, l'inventore godrà di un diritto Priorità, ovvero avrà un anno di tempo per depositare la domanda in ciascuno o alcuni stati dell'Unione per la stessa invenzione.

³ – Decreto emanato dall'Assemblea Costituente Francese il 7 gennaio 1791. Il primo brevetto francese è datato 27 luglio 1791.

⁴ Art.3 Convenzione Parigi

⁵ Art.4 Convenzione Parigi

La Convenzione di Parigi ha dato vita alla WIPO (OMPI, nella versione francese dell'acronimo), Organizzazione Mondiale per la Proprietà Intellettuale, che ha sede a Ginevra ed è oggi un'agenzia speciale delle Nazioni Unite ⁶

1.1.2. La Convenzione di Strasburgo:

entrata in vigore nel 1° agosto 1980, a cui aderiscono 13 Stati tra cui l'Italia. La convenzione unifica alcuni principi delle varie legislazioni nazionali sui brevetti per invenzione.

1.1.3. La Convenzione di Monaco sul Brevetto Europeo (CBE):

sottoscritta il 5 ottobre del 1973 e poi entrata in vigore nel 7 ottobre del 1977, revisionata nel 2000. Il nuovo testo è entrato in vigore nel 13 dicembre 2007, vi aderiscono quasi tutti gli Stati dell'Unione Europea e molti non dell'UE. Conta attualmente 38 Stati Membri.

La CBE si propone di risolvere il problema dei depositi plurimi tramite una procedura unificata di rilascio del brevetto (con esame preventivo) curata dall' Ufficio Europeo dei Brevetti (UEB) che ha sede principale a Monaco di Baviera.

Dopo il rilascio del brevetto la procedura si frammenta in validazioni nazionali negli Stati di effettivo interesse.

1.1.4. Trattato di cooperazione in materia di brevetti (PCT)

Il Patent Cooperation Treaty è stato sottoscritto a Washington nel 1978 e modificato nel 2001. Ad esso aderiscono 152 (tra cui l'Italia). Il PCT si propone di agevolare i depositi plurimi e facilitare l'esame preventivo da parte dei vari Uffici Nazionali, armonizzando così le procedure.

Tuttavia, dopo 30 mesi dalla data di deposito della domanda internazionale (o dalla data di priorità, se è rivendicata), la domanda PCT deve essere confermata con depositi nazionali negli Stati di effettivo interesse.

1.2. CODICE DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE:

Il Codice di Proprietà Industriale, emanato il 10 febbraio 2005, n.30, ha introdotto nel sistema italiano un metodo di difesa, tutela e valorizzazione della proprietà intellettuale.

È suddiviso in 8 Capi, ciascuno dei quali suddiviso in varie Sezioni:

⁶Vanzetti A. Di Cataldo V, "Manuale di diritto industriale "(ottava edizione). 2018, Giuffrè .pagina 497

Capo I - Disposizioni generali e principi fondamentali (Artt. 1-6)

Capo II - Norme relative all'esistenza, all'ambito e all'esercizio dei diritti di proprietà industriale (Artt. 7-116)

Capo III - Tutela giurisdizionale dei diritti di proprietà industriale (Artt. 117-146)

Capo IV - Acquisto e mantenimento dei diritti di proprietà industriale e relative procedure (Artt. 147-193)

Capo V - Procedure speciali (Artt. 194-200)

Capo VI - Ordinamento professionale (Artt. 201-222)

Capo VII - Gestione dei servizi e diritti (Artt. 223-230)

Capo VIII - Disposizioni transitorie e finali (Artt. 231-24)

Il Codice della Proprietà Industriale italiano fa riferimento a fonti normative internazionali, principalmente la European Patent Convention.

1.3. INVENZIONE:

Un' invenzione è definita come una soluzione nuova ed innovativa in risposta ad un problema tecnico.

1.3.1. Esclusione brevettabilità:

Possono costituire oggetto di brevetto per invenzione le invenzioni, di ogni settore della tecnica, che sono nuove e che implicano un'attività inventiva e sono atte ad avere un'applicazione industriale.

Non sono considerate come invenzioni ai sensi del comma 1 in particolare:

- a) le scoperte, le teorie scientifiche e i metodi matematici;
- b) i piani, i principi ed i metodi per attività intellettuali, per gioco o per attività commerciale ed i programmi di elaboratore;
- c) le presentazioni di informazioni.

3. Le disposizioni del comma 2 escludono la brevettabilità di ciò che in esse è nominato solo nella misura in cui la domanda di brevetto o il brevetto concerne scoperte, teorie, piani, principi, metodi, programmi e presentazioni di informazioni considerati in quanto tali

4. Non possono costituire oggetto di brevetto:

a) i metodi per il trattamento chirurgico o terapeutico del corpo umano o animale e i metodi di diagnosi applicati al corpo umano o animale;

b) le varietà vegetali e le razze animali ed i procedimenti essenzialmente biologici di produzione di animali o vegetali, comprese le nuove varietà vegetali rispetto alle quali l'invenzione consista esclusivamente nella modifica genetica di altre varietà vegetale, anche se detta modifica è il frutto di un procedimento di ingegneria genetica.

b-bis) le varietà vegetali iscritte nell'Anagrafe nazionale della biodiversità di interesse agricolo e alimentare nonché le varietà dalle quali derivano produzioni contraddistinte dai marchi di denominazione di origine protetta, di indicazione geografica protetta o di specialità tradizionali garantite e da cui derivano i prodotti agroalimentari tradizionali

5. La disposizione del comma 4 non si applica ai procedimenti microbiologici ed ai prodotti ottenuti mediante questi procedimenti, nonché ai prodotti, in particolare alle sostanze o composizioni, per l'uso di uno dei metodi nominati

5-bis. Non possono costituire oggetto di brevetto le invenzioni biotecnologiche di cui all'articolo 81-quinquies⁷

Quest'articolo traccia una linea di separazione tra scoperta e invenzione, con la prima vengono intese tutte ciò che viene portato alla luce con un'attività deduttiva, che già esiste in natura, senza una diretta applicabilità. Mentre con invenzione si intende un'attività di ricerca e definizione di qualcosa che prima non esisteva, e che sia utile a risolvere un problema tecnico.

Per esempio, è certamente una scoperta l'identificazione della doppia elica del DNA, tuttavia perché sia un'invenzione e quindi possa essere brevettabile questo non basta.

Se ho l'isolamento di specifici geni dal loro ambiente naturale, la loro riproduzione in coltura con la tecnica del DNA ricombinante e l'attribuzione di una funzione, che sono in possesso di un'invenzione. Devo quindi trovare un'applicabilità da poter proteggere. Una sequenza umana o qualsiasi sequenza di materiale genetico non è considerata un'invenzione, e dunque non è brevettabile, se la domanda di brevetto o la rivendicazione non specifica quale sia la sua attività industriale.

⁷ Art.45 Codice Proprietà Industriale

1.4. DALL'INVENZIONE AL BREVETTO

Il brevetto per invenzione è l'istituto giuridico che assicura all'inventore o al suo avente causa, ad esempio il datore di lavoro, il diritto di utilizzazione esclusiva dell'invenzione per un certo periodo di tempo e nel territorio nel quale la domanda di brevetto è stata depositata. Nel linguaggio tecnico dei brevetti, un'invenzione è generalmente definita come una soluzione nuova ed innovativa in risposta ad un problema tecnico. In Italia, il brevetto conferisce, in accordo con l'articolo 66 del Codice Proprietà Industriale, la facoltà esclusiva di attuare l'invenzione e di trarne profitto nel territorio dello Stato, entro i limiti ed alle condizioni previste dal presente codice.⁸

Per attuazione si intendono atti di produzione e di commercializzazione.

Il brevetto è un contratto a tre termini: tra l'inventore, l'autorità che conferisce il monopolio e il pubblico. Il brevetto si colloca alla metà fra diritti contrapposti. Il diritto dell'inventore è di evitare che altri sfruttino la propria invenzione, il diritto del pubblico è quella di poterla sfruttare alla fine della protezione. Questo condizionerà anche i requisiti della brevettabilità.

Pertanto, il brevetto conferisce al titolare il diritto di vietare a terzi di sfruttare la sua invenzione a fini industriali e commerciali, tale diritto ha durata ventennale e decorre dalla data di deposito della domanda.⁹

Per ricerche ad alto costo e ad alto rischio, quali quelle nel settore farmaceutico, l'esclusiva commerciale è di fatto un obbligo per compensare i costi affrontati e avere un ritorno economico, che in parte può anche essere reinvestito in ricerca.

È anche vero che a fronte dell'esclusiva commerciale, l'inventore mette a disposizione della collettività la propria invenzione.

Tutte le domande di brevetto sono infatti pubbliche e accessibili su banche dati anche gratuite dopo 18 mesi dalla data di deposito. Questo assicura il diffondersi delle innovazioni e rappresenta uno stimolo alla ricerca derivata.

⁸ Art.66 Codice Proprietà Industriale

⁹ Art.20 Codice Proprietà Industriale

1.5. REQUISITI

Non tutte le invenzioni sono brevettabili, solo quelle che rispondono a requisiti imposti dalle norme. I requisiti sono quattro:

1.5.1. Novità¹⁰: Un'invenzione è considerata nuova se non è compresa nello stato della tecnica. Lo stato della tecnica è costituito da tutto ciò che è stato reso accessibile al pubblico nel territorio dello Stato o all'estero prima della data del deposito della domanda di brevetto, mediante una descrizione scritta od orale, una utilizzazione o un qualsiasi altro mezzo.

In altre parole, un'invenzione è ritenuta nuova se non esistono documenti, pubblicazioni sia scientifiche che brevettuali o anche divulgazioni su internet precedenti.

Poiché la norma non discrimina tra pubblicazioni dello stesso richiedente della domanda di brevetto e pubblicazioni di altri, è pertanto assolutamente necessario che la descrizione dell'invenzione non venga pre-divulgata.

Negli Stati Uniti invece l'inventore gode per un intero anno del "periodo di grazia" (one-year grace period), un anno intero in cui l'autore della pubblicazione può comunque depositare domanda di brevetto.

Per esempio, se l'invenzione è anche oggetto di una pubblicazione scientifica, occorre che questa sia pubblicata dopo il deposito della domanda di brevetto. La novità non è soddisfatta se vi è una domanda di brevetto depositata antecedentemente nello stesso territorio, anche se quest'ultima è ancora segreta al momento del deposito della domanda, insomma "vince" chi deposita per primo. Questo è ciò che succede in Europa, questo criterio è definito "First to File".

Negli Stati Uniti si applica il "First Invent to File"¹¹: chi prima inventa ha i diritti sull'invenzione e non chi prima brevetta.

1.5.2. Attività inventiva¹²: l'invenzione, al momento del deposito della domanda di brevetto, non deve risultare in modo evidente dallo stato della tecnica e, più precisamente, non deve risultare evidente od ovvia per un tecnico del settore.

¹⁰ Art.46 CPI

¹¹ The America Invents Act, 16 Sept.2011

¹² Art 56 EPC 2000, e Art 48 CPI

Il tecnico del settore è una figura fittizia, dotata delle conoscenze tecniche del settore a cui l'invenzione appartiene con normali capacità e strumenti di sperimentazione e ha accesso alla documentazione che costituisce lo stato della tecnica.

In altre parole, l'invenzione è considerata inventiva se, partendo da un documento specifico di tecnica anteriore, il tecnico del settore non vi giunga in maniera ovvia, evidente. L'attività inventiva può essere vantaggiosamente valutata secondo un metodo di analisi noto come "problem and solution approach", messo a punto e utilizzato dagli esaminatori dell'EPO (Ufficio Europeo dei Brevetti). Esso consiste nei seguenti passaggi:

- Determinare la closest prior art (arte anteriore più vicina)
- Stabilire il problema tecnico da risolvere alla luce della closest prior art
- Identificare la soluzione proposta dalla domanda di brevetto,
- Verificare l'efficacia di essa
- Verificare se in vista di altri documenti di tecnica anteriore tale soluzione sia evidente per il tecnico del settore.

1.5.3. Applicabilità industriale¹³: l'invenzione deve essere materialmente realizzabile, e deve consentire una produzione industriale, in qualsiasi genere di industria, compresa quella agricola.

1.5.4. Liceità¹⁴: Non possono essere brevettate invenzioni la cui attuazione vada contro l'ordine pubblico e la moralità. Tale esclusione non è da intendersi come un divieto all'attuazione in sé, quanto piuttosto come all'impedimento che trovati che contravvengano ai principi fondamentali di ordine pubblico e buon costume abbiano un qualche riconoscimento legale, dato da un'autorità governativa, quale appunto il brevetto.

1.5.4.1. Invenzioni Biotecnologiche

È utile aprire una parentesi sulle Invenzioni Biotecnologiche.

Con invenzione biotecnologica ci riferiamo a prodotti contenenti o consistenti materiale biologico o ad processo che produce o utilizza materiale biologico.

Proprio per assolvere il criterio di liceità, in tale campo non sono brevettabili:

¹³ Art 57 EPC 2000, e Art. 49 CP

¹⁴ Art 53 (a) EPC 2000, e Art. 50 CPI

Esclusioni¹⁵

1. Ferme le esclusioni di cui all'articolo 45, comma 4, sono esclusi dalla brevettabilità:

a) il corpo umano, sin dal momento del concepimento e nei vari stadi del suo sviluppo, nonché la mera scoperta di uno degli elementi del corpo stesso, ivi compresa la sequenza o la sequenza parziale di un gene, al fine di garantire che il diritto brevettuale sia esercitato nel rispetto dei diritti fondamentali sulla dignità e l'integrità dell'uomo e dell'ambiente;

b) le invenzioni il cui sfruttamento commerciale è contrario alla dignità umana, all'ordine pubblico e al buon costume, alla tutela della salute, dell'ambiente e della vita delle persone e degli animali, alla preservazione dei vegetali e della biodiversità ed alla prevenzione di gravi danni ambientali, in conformità ai principi contenuti nell'articolo 27, paragrafo 2, dell'Accordo sugli aspetti dei diritti di proprietà intellettuale attinenti al commercio (TRIPS). Tale esclusione riguarda, in particolare:

1) ogni procedimento tecnologico di clonazione umana, qualunque sia la tecnica impiegata, il massimo stadio di sviluppo programmato dell'organismo donato e la finalità della clonazione; 2) i procedimenti di modificazione dell'identità genetica germinale dell'essere umano;

3) ogni utilizzazione di embrioni umani, ivi incluse le linee di cellule staminali embrionali umane;

4) i procedimenti di modificazione dell'identità genetica degli animali, atti a provocare su questi ultimi sofferenze senza utilità medica sostanziale per l'essere umano o l'animale, nonché gli animali risultanti da tali procedimenti;

5) le invenzioni riguardanti protocolli di screening genetico, il cui sfruttamento conduca ad una discriminazione o stigmatizzazione dei soggetti umani su basi genetiche, patologiche, razziali, etniche, sociali ed economiche, ovvero aventi finalità eugenetiche e non diagnostiche;

c) una semplice sequenza di DNA, una sequenza parziale di un gene, utilizzata per produrre una proteina o una proteina parziale, salvo che venga fornita l'indicazione e la descrizione di una funzione utile alla valutazione del requisito dell'applicazione industriale e che la funzione corrispondente sia specificatamente rivendicata; ciascuna

¹⁵ Art. 81-quinquies C.P.I.

sequenza è considerata autonoma ai fini brevettuali nel caso di sequenze sovrapposte solamente nelle parti non essenziali all'invenzione.

2. E', comunque, escluso dalla brevettabilità ogni procedimento tecnico che utilizzi cellule embrionali umane.

1.5.5. Sufficiente descrizione:

La sufficiente descrizione non è un vero e proprio requisito di brevettabilità, tuttavia è necessaria, in quanto il brevetto in assenza di questo requisito è considerato nullo.

Alla domanda di concessione di brevetto per invenzione industriale debbono unirsi (la descrizione, le rivendicazioni e) i disegni necessari alla sua intelligenza.¹⁶

L'invenzione deve essere descritta in modo sufficientemente chiaro e completo perché ogni persona esperta del ramo (la stessa che entrata in gioco nella valutazione dell'attività inventiva) possa attuarla. Se non sufficientemente descritta, un'invenzione non può essere attuabile.

È sufficiente che uno solo dei requisiti elencati non sia soddisfatto che la domanda non verrà rilasciata o, se lo è stata, che terze parti ne potranno chiedere l'annullamento davanti ad un Giudice.

1.6. DOMANDA DI BREVETTO:

Chi realizza una invenzione ed intende brevettarla, può depositare la relativa domanda presso l'UIBM (Ufficio Italiano Brevetti e Marchi) oppure presso l'EPO (European Patent Office), oppure presso la WIPO (World Intellectual Property Organization-Ginevra) anche avvalendosi di un consulente specializzato (patent attorney) e iscritto a specifici ordini professionali. In tutti questi uffici il deposito può avvenire con procedura online.

La domanda di brevetto è composta da:

- Domanda vera e propria formulata su appositi moduli
- Allegati comprendenti:
 - Titolo dell'invenzione

¹⁶ Art.51 CPI

- Riassunto
- Descrizione dell'invenzione
- Descrizione stato della tecnica: evidenzia come essa non risolve il problema tecnico che l'invenzione intende risolvere
 - Rivendicazioni (Claims), sono l'anima vera e propria del brevetto.
- Disegni

1.6.1. Claims

Le Claims sono la parte finale e fanno da perimetro a ciò che legalmente si intende proteggere con tale domanda di brevetto.

Le rivendicazioni, in genere sono dei paragrafi numerati che enunciano in maniera il più chiara possibile l'oggetto della richiesta, cioè ciò che l'inventore desidera proteggere.

1.6.2. Supplementary Protection Certificate (Certificato Protezione Complementare)

Il Supplementary Protection Certificate in Italia Certificato di Protezione Complementare è il titolo in forza del quale viene prolungata la protezione brevettuale.

Il settore farmaceutico infatti, presenta delle peculiarità rispetto ad altri settori, poiché la sperimentazione necessaria per l'immissione in commercio di un nuovo farmaco comporta ingenti spese e tempi molto lunghi.

Tali spese sono per lo più sostenute dalle stesse aziende farmaceutiche, cosiddette originator.

In questo settore il tempo che intercorre tra deposito della domanda di brevetto e il lancio sul mercato è notevolmente maggiore che in altri settori, proprio perché i medicinali devono ottenere l'AUTORIZZAZIONE IMMISSIONE IN COMMERCIO (AIC).

La durata dell'esclusiva conferita dal brevetto durante la quale è effettivamente possibile produrre e commercializzare il farmaco viene pertanto erosa da questi tempi. Sono stati dunque introdotti i Certificati Complementari Protezione, che di fatto prolungano la vita del brevetto che concerne un farmaco per il quale si è dovuto ottenere una AIC.

Con l'introduzione dei CCP prima negli ordinamenti nazionali, poi soppiantati dall'ordinamento comunitario europeo (regolamento comunitario CEE n 1768/1992 ora

REG. CE N. 429/2009), è stato possibile prolungare il diritto di esclusiva relativo all' invenzione farmaceutica, restituendo parzialmente al titolare del brevetto il tempo impiegato per l'ottenimento dell'AIC.

La durata di un CCP si calcola facendo la differenza tra la data di deposito della domanda di brevetto e la data della prima AIC (rilasciata in Europa) e sottraendo a tale risultato un numero di anni pari a 5. In ogni caso la durata del certificato non può essere superiore a 5 anni a decorrere dalla data in cui il certificato acquista efficacia. (Fig.1).

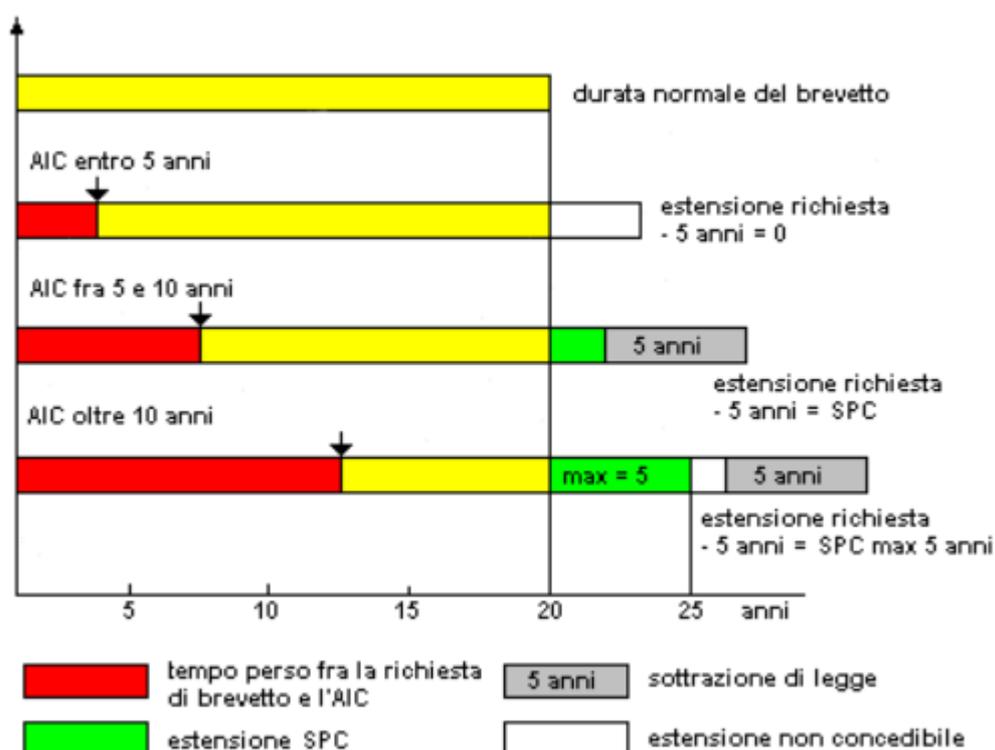


Figura 1 tratta da: <http://www.galenotech.org/brevetti.htm>. Esempio di calcolo CCP.

1.7. DEPOSITO DOMANDA DI BREVETTO:

Posto che la soluzione tecnica innovativa che si intende brevettare possieda i requisiti fondamentali di novità, attività inventiva, applicabilità industriale e sufficiente descrizione, è possibile depositare la domanda di Brevetti nell'Ufficio scelto.

Si può scegliere la procedura unificata di rilascio del brevetto, all'Ufficio Europeo di Brevetti, con sede a Monaco di Baviera, o Ufficio Brevetti di uno Stato aderente alla CBE.

Nella fase nazionale la domanda di brevetto può essere redatta in qualsiasi lingua (es. italiano) dopodiché si deve scegliere una delle tre diverse lingue della convenzione: inglese, tedesco, francese.

A seguito si indicano gli Stati per i quali si chiede la protezione brevettuale.

L'Ufficio Europeo effettua, tramite la sua Sezione di deposito, un esame formale della domanda. Poi la domanda (se ritenuta formalmente regolare) passa ad una divisione di ricerca, che redige il rapporto di ricerca delle anteriorità.¹⁷

È possibile anche scegliere il sistema PCT, questa permette all'inventore, con un unico atto, di designare più Paesi (anche tutti Stati aderenti) attraverso un deposito centralizzato gestito dall'Ufficio Internazionale WIPO.

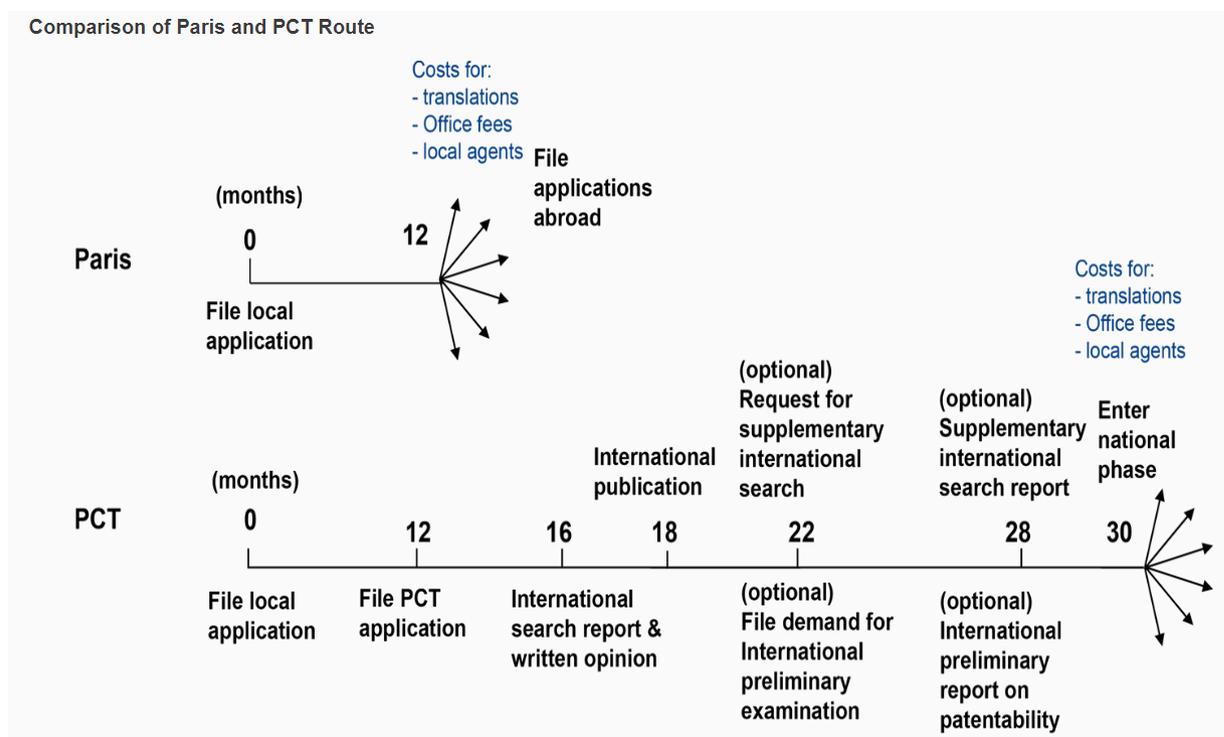


Figura 2 tratta da: <https://www.wipo.int/pct/en/faqs/faqs.html>. Procedura PCT.

Confronto fra la via Nazionale e Internazionale (PCT) e le varie fasi

Il sistema PCT consta varie fasi:

¹⁷ Vanzetti A. Di Cataldo V., "Manuale di diritto industriale" (ottava edizione)-Pagina 415

Fase Nazionale: sotto il controllo delle Autorità Nazionali designate.

Tempo 0: deposito domanda locale (Italia)

Tempo 12: possibilità di estendere la domanda in altri Stati. Convenzioni procedura PCT o CBE. Ultima possibilità di integrare nuovi dati sperimentali.

Tempo 16: confronto con l'esaminatore e opinioni

Tempo 18: pubblicazione della domanda di brevetto

Fino a 18 mesi la domanda rimane segreta, da 12 a 18 mesi posso modificarla (togliere dati) ho la possibilità di interloquire con l'esaminatore per facilitare l'esito positivo della domanda. Se la domanda viene rifiutata non potrò più ripresentarla.

Tempo 30: conferma domanda di brevetto negli stati di interesse.

1.7.1. Vantaggi procedura PCT:

La procedura PCT (Patent Cooperation Treaty) è gestita dalla WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO), consente il deposito di un'unica domanda internazionale di brevetto.

-Opzione di deposito per 30 mesi: a partire dalla data di priorità per tutti i Paesi aderenti alla convenzione PCT consentendo la messa a punto, da parte dell'inventore, della validità tecnica e della profittabilità commerciale della propria invenzione grazie anche all'ottenimento del Search Report internazionale (ricerca delle anteriorità)

-pubblicazione della domanda internazionale con effetto pubblicistico dei propri diritti sull'invenzione

- esame preliminare internazionale effettuato da Uffici altamente qualificati che facilita il successivo esame preventivo da parte dei vari Uffici Nazionali

- tempo per la decisione delle estensioni (scelta dei Paesi)¹⁸

¹⁸ Rampinelli Patrizia, Lezioni di Socio-economia Brevettistica Farmaceutiche. A.A. 2018-2019

CAPITOLO II: LA TERAPIA CAR-T

2.1. STORIA DELLA TERAPIA

La storia della terapia CAR-T risale a dieci anni fa. Nel 2010 Emily Whitehead aveva 5 anni e le era stata diagnosticata una leucemia linfoblastica acuta (ALL) resistente alle terapie convenzionali. Dopo diversi cicli di chemioterapia e il rischio di amputazione delle gambe, a causa di una fascite necrotizzante, i genitori di Emily decisero di farla partecipare allo studio per la Terapia CAR-T, sviluppata dai ricercatori dell'Università di Pennsylvania, ancora in fase di sperimentazione. Questa, nota come CART-19, prevedeva l'ingegnerizzazione genetica delle cellule T del paziente per uccidere selettivamente le cellule tumorali.

A distanza di tre settimane dall'infusione, la bambina è andata incontro a una remissione completa della malattia, superando anche una crisi da rilascio di citochine. A 20 mesi dal trattamento la paziente era ancora in remissione.

Nell'agosto 2017, la FDA ha approvato il primo recettore dell'antigene chimerico:

Terapia con cellule T (CAR-T), Novartis, Tisagenlecleucel, per pazienti fino a 25 anni affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta refrattaria o recidiva. I risultati sono stati sorprendenti: 83% di 63 bambini che hanno ricevuto Tisagenlecleucel in fase II sperimentazione hanno avuto completa eliminazione di cellule maligne in tre mesi.¹⁹

Axicabtagene ciloleucel, sviluppato e testato da Gilead, ottiene l'approvazione da FDA nell'ottobre 2017.

Entrambi i prodotti hanno ottenuto l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) nell'agosto 2018.

¹⁹ . Buechner J, Grupp SA, Maude SL, et al. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): update to the interim analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; Suppl 2:S263-S264. abstract

2.2. CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell therapies)

Una delle tecniche più recenti e promettenti per il trattamento del cancro è l'immunoterapia con cellule T con recettori chimerici specifici per un dato antigene. I recettori chimerici antigene-specifici (CAR) sono basati su proteine naturali riprogettate per legarsi a una specifica molecola bersaglio, come quella che si trova sulla superficie di una cellula cancerosa.

Questa terapia antitumorale si basa sull'alterazione di cellule T autologhe mediante riprogrammazione genetica in laboratorio per ottenere l'espressione dei CAR sulla loro superficie, indirizzando così le cellule CAR-T a legarsi specificamente alle cellule tumorali.

I linfociti T vengono prelevati dal paziente, ingegnerizzati e le cellule T così riprogrammate vengono reintrodotte nel paziente. In questo modo il recettore CAR consente il legame alle cellule tumorali in modo specifico.

Questa terapia innovativa è utilizzata soprattutto per il trattamento della leucemia e linfomi.

L'ingegnerizzazione di cellule T offre speranza a pazienti affetti da tumori al sangue resistenti a terapie convenzionali e, allo stesso tempo, offre un nuovo e innovativo panorama di studi per il progresso dell'immuno-oncologia

I CAR (Chimeric Antigen Receptor) sono recettori sintetici che reindirizzano la specificità, la funzione e il metabolismo delle cellule T.

I CAR comprendono tre parti: un dominio di riconoscimento dell'antigene extracellulare della variante di frammento a catena singola (scFv) derivata da un anticorpo), un dominio transmembrana e un dominio di attivazione delle cellule T intracellulari di CD3 ζ

2.3. STRUTTURA DELLE CELLULE CAR-T

I CAR sono recettori artificiali bifunzionali, da una parte riconoscono gli antigeni presenti sulla cellula tumorale, dall'altra generano segnali biochimici che attivano i Linfociti T.

I CAR collegano un dominio di riconoscimento dell'antigene (ectodominio) nella porzione extracellulare, distanziatore, dominio transmembrana ed un dominio di segnalazione intracellulare (endodominio) che attiva la cellula T quando l'antigene è legato.

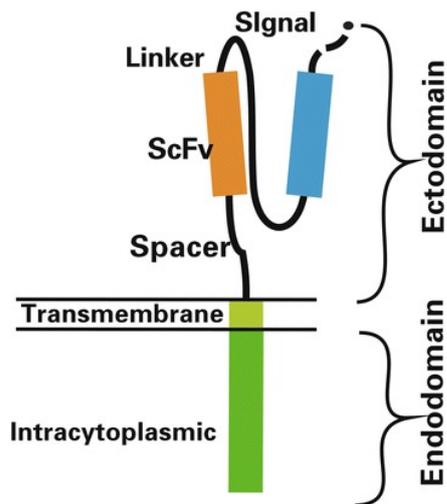


Figura 3 tratta da: Cheng Zhang, et al. Engineering CAR-T Cells Biomarker Research, 24 June 2017. Struttura recettore CAR.

2.3.1. Ectodominio

L'ectodominio, dominio extracellulare per il legame dell'antigene, è una proteina di membrana esterna al citoplasma ed esposta allo spazio extracellulare. In questo caso è costituito da un peptide di segnale, si trova all'esterno della cellula e interagisce con le potenziali molecole target.

È solitamente derivato dalle regioni variabili di un anticorpo monoclonale e collegato con un frammento variabile a singola catena (scFv).

Una scFv è una proteina costituita da catene leggere (VL) e pesanti (VH) di immunoglobuline precedentemente selezionate per la capacità di legare l'antigene bersaglio, ad esempio il CD19.

2.3.2. Distanziatore (Spacer)

Questa regione è un piccolo dominio strutturale frapposto fra regione di riconoscimento dell'antigene e membrana esterna. Un distanziatore ideale mira a migliorare la flessibilità della testa del recettore scFv, permettendo l'avvicinamento fra CAR e il suo bersaglio.

2.3.3. Dominio transmembrana

Il dominio transmembrana è costituito da un'alfa elica idrofoba che attraversa la membrana. La stabilità del recettore è correlata al dominio transmembrana. Ad oggi, il dominio transmembrana CD28 è il recettore più stabile.

2.3.4. Endodominio

L'endodominio è l'estremità funzionale del recettore e il componente più comune è il CD3 ζ . Questa è la regione intracellulare di segnalazione. Solitamente viene usato il CD3 ζ perché l'attivazione delle cellule T si basa sulla fosforilazione degli ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) immunorecettori presenti nel dominio citoplasmatico di CD3 ζ .

Dopo il riconoscimento dell'antigene, il gruppo di recettori e il segnale sono stati attivati, quindi il segnale viene trasmesso alla cellula T.

2.4. EVOLUZIONE DEI CAR-T

Dallo sviluppo iniziale dei CAR nel 1989, le cellule CAR-T possono essere divise in quattro generazioni in base alla struttura dell'endodominio.

I linfociti T hanno un recettore specifico per l'antigene costituito da struttura detta TCR (T-cell receptor) associata a un insieme di molecole che formano un'unità strutturale.

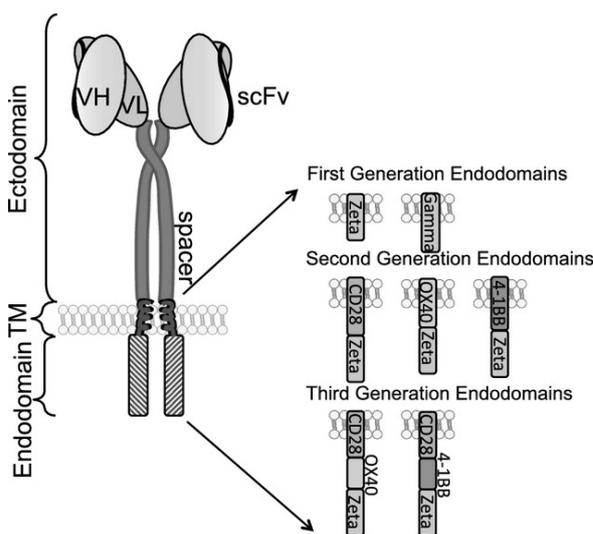


Figura 4 tratta da: Sara Ghorashian et al., CD 19 chimeric antigen receptor T cell therapy for haematological malignancies, British Journal of Hematology, 05 March 2015. Generazioni e modifiche del recettore CAR.

2.4.1. Prima generazione CAR-T

I CAR di prima generazione sono costituiti da un dominio di legame extracellulare, uno spacer, dominio transmembrana e uno o più domini di segnalazione intracellulari.

Il dominio extracellulare contiene un frammento variabile a singola catena (scFv), derivato da anticorpi con alta specificità per un antigene tumorale.

Tuttavia, queste cellule non potevano produrre abbastanza interleuchina-2 (IL-2), quindi per uccidere le cellule tumorali era necessario somministrare IL-2 esogeno.

2.4.2. Seconda generazione CAR-T

Le CAR di seconda generazione vedono l'aggiunta di un dominio co-stimolatorio, ad esempio CD28 o 4-1BB. Questo migliora la proliferazione delle cellule T e la resistenza all'apoptosi.

2.4.3. Terza generazione CAR-T

I CAR di terza generazione sono stati realizzati combinando domini di segnalazione multipli, come CD3 ζ -CD28-OX40 o CD3 ζ -CD28-41BB, per aumentare la potenza con una maggiore produzione di citochine e capacità di uccisione. Queste cellule scFv CD20-CD28-CD137-CD3 ζ -CAR-T e HER2-CAR-T sono state usate per trattare il linfoma e il cancro del colon.

2.4.4. Quarta generazione CAR-T

I CAR di quarta generazione, noti anche come TRUCK, sono stati generati aggiungendo ulteriori fattori che aumentano sia l'espansione che l'attività antitumorale delle cellule T, ad esempio IL-2, IL-5, IL-12 e ligandi co-stimolatori.

Quattro generazioni CAR-T	Domini segnalazione
Prima generazione	Dominio legame extracellulare, spacer, dominio transmembrana, e uno o più domini intracellulari.
Seconda generazione	Aggiunto dominio co-stimolatorio CD28 o 4-1BB
Terza generazione	Aggiunti ulteriori domini costimolatori CD3 ζ -CD28-OX40 o CD3 ζ -CD28-41BB
Quarta generazione	Aggiunti ulteriori fattori che aumentano l'espansione e attività antitumorale: es. IL-2, IL-5, IL-12 e ligandi co-stimolatori

Tabella 1. Generazioni CAR. M.Miucci

2.5. COME FUNZIONA ?

I linfociti T svolgono un ruolo centrale nell'immunità cellulo-mediata. Esistono diverse sottopopolazioni di Linfociti T:

- Linfociti Tc (citotossici): lisano le cellule bersaglio portandole alla morte e favoriscono l'azione dei macrofagi

- Linfociti T-helper : stimolano l'azione di riconoscimento e di risposta dei linfociti T e B.
- Linfociti T suppressor : bloccano l'azione dei T-helper e T-citotossici
- Linfociti T DHT (T delayed type hypersensitivity) mediatori di fenomeni infiammatori.

Il modo in cui le cellule T svolgono il loro lavoro è molto raffinato: hanno dei recettori proteici sulla superficie, strutture ad artiglio che legano gli antigeni.

Quando uno di questi recettori riconosce un antigene anomalo (quale ad esempio quello che si trova su una cellula malata) le cellule T si attivano e stimolano la risposta immunitaria.

I CAR sono recettori ingegnerizzati che innestano una specificità definita su una cellula dell'effettore immunitario, tipicamente una cellula T e ne aumentano la funzione. Una volta infuse, le cellule T CAR si innestano e subiscono un'estesa proliferazione nel paziente.

Le tappe della produzione dei CAR-T sono:

- Leucaferesi: i pazienti vengono sottoposti ad una procedura per isolare Linfociti T che vengono estratti con un processo di estrazione del sangue. Questi vengono così riprogrammati
- Geni riprogrammati: usando un virus inattivo (vettore virale) i linfociti T vengono codificati geneticamente per riconoscere le cellule tumorali e altre cellule che esprimono un antigene specifico, sono così in grado di riconoscere e legarsi a una particolare proteina espressa in questi tumori, l'antigene/sensore CD 19
- Espansione: le cellule Car T appena create subiscono un'espansione forzata
- Controllo qualità: prima del rilascio delle cellule CAR-T e del loro reinserimento nel paziente vengono effettuati diversi controlli qualità
- Linfodeplezione chemioterapica: paziente sottoposto a linfodeplezione chemioterapica per ridurre la conta dei globuli bianchi e stimolare l'organismo ad accettare le cellule CAR-T riprogrammate
- Re-infusione delle cellule CAR-T riprogrammate

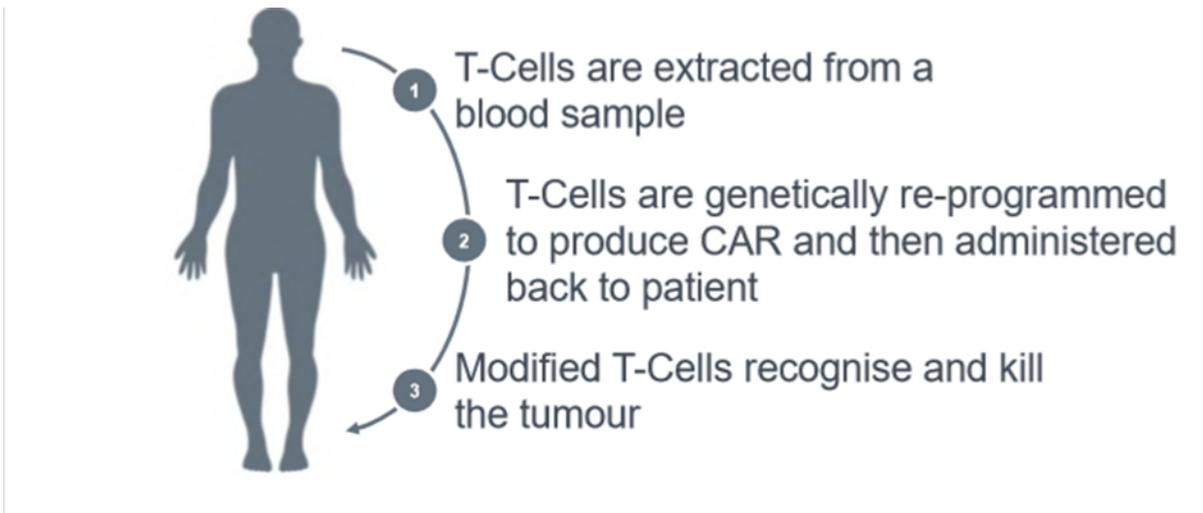


Figura 5 tratta dalle slides del Webinar online: CAR-T Patent Landscape di EPO, aprile 2020.

2.6. TERAPIE CAR-T

La terapia si rivolge ad un gruppo di persone con tumori al sangue resistenti a trattamenti convenzionali.

Il trattamento CAR-T è stato sviluppato da Carl H. June nell' Università di Pennsylvania, la licenza è stata concessa a Novartis per Tisagenlecleucel, commercializzato come Kymriah®.

Altro farmaco che ha ottenuto AIC è axicabtagene ciloleucel, commercializzato come Yescarta® da KitePharma

2.6.1. Kymriah® (Tisagenlecleucel)

Tisagenlecleucel è indicato per il trattamento di:

- Pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.
- Pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.

Posologia:

- Dosaggio per pazienti pediatrici e giovani adulti con LLA a cellule B:

- a. pazienti fino a 50 kg: $0,25 \times 10^6$ cellule T vitali CAR positive/kg di peso corporeo.
 - b. pazienti sopra i 50 kg: $0,125 \times 10^8$ cellule T vitali CAR positive (non basato sul peso).
2. Dosaggio per pazienti adulti con DLBCL:
- a. $0,66 \times 10^8$ cellule T vitali CAR positive (non basato sul peso).

Meccanismo d'azione:

La terapia si basa sulla tecnologia CAR-T, anti-CD19. In seguito al legame con le cellule che esprimono l'antigene CD19, il CAR trasmette un segnale che promuove da un lato l'espansione e la persistenza dei linfociti T modificati, dall'altro il potenziamento della loro azione antitumorale che conduce all'eliminazione diretta della cellula bersaglio

Efficacia clinica:

- Studio Eliana (LLA): ha mostrato un tasso globale di remissione completa dell'81.3% nei pazienti che hanno ricevuto Kymriah®, e le analisi più mature mostrano come la maggior parte delle risposte sembri essere duratura
- Studio Juliet (DLBLC): I risultati più aggiornati dallo studio JULIET (Dicembre 2017, follow-up mediano 13.9 mesi) mostrano nei pazienti che hanno ricevuto Kymriah® un ORR del 51.6% con un tasso di CR pari a 32.3% (33.9% e 24.2%, rispettivamente considerando anche i pazienti arruolati che non hanno potuto ricevere Kymriah®)²⁰

2.6.2. Yescarta® (Axicabtagene ciloleucel)

Farmaco approvato per il trattamento di:

- Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL);
- Linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL)

YESCARTA è esclusivamente per uso autologo

Una singola dose di YESCARTA contiene 2×10^6 cellule T vitali positive per CAR per kg di peso corporeo (o

²⁰ Report tecnico Kymriah® (Tisagenlecleucel) -EMA
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf

massimo 2 x 10⁸ cellule T vitali positive per CAR per pazienti di peso pari o superiore a 100 kg) in circa 68 ml di dispersione in una sacca per infusione.

La disponibilità di YESCARTA deve essere confermata prima di iniziare il regime di linfodeplezione.

Pre-trattamento (chemioterapia linfodeplezione)

- Un regime di chemioterapia per linfodepleti costituito da ciclofosfamide 500 mg / m² endovenoso e fludarabina 30 mg / m² endovenoso devono essere somministrati il 5 °, 4 ° e 3 ° giorno prima dell'infusione di YESCARTA®.

Pre-medicazione:

- Paracetamolo 500-1.000 mg somministrato per via orale e difenidramina 12,5-25 mg per via endovenosa o orale (o equivalente) circa 1 ora prima dell'infusione di YESCARTA®.
- L'uso profilattico di corticosteroidi sistemici non è raccomandato in quanto potrebbe interferire con l'attività di YESCARTA.

Monitoraggio

- I pazienti devono essere monitorati quotidianamente per i primi 10 giorni dopo l'infusione per segni e sintomi di potenziale CRS, eventi neurologici e altre tossicità. I medici dovrebbero considerare ricovero per i primi 10 giorni dopo l'infusione o ai primi segni o sintomi di CRS e / o eventi neurologici.
- Dopo i primi 10 giorni dall'infusione, il paziente deve essere monitorato dal medico riservatezza.
- I pazienti devono essere istruiti a rimanere in prossimità di una struttura clinica qualificata per almeno 4 settimane dopo l'infusione.

2.7. EFFICACIA E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO

Le cellule CAR-T hanno permesso, rispetto alle terapie “convenzionali” di ottenere remissioni complete anche in fasi di malattia avanzate. Inoltre, la maggior parte dei pazienti a un anno dall'infusione di CAR-T che ha ottenuto una remissione è ancora viva e libera da malattia. Negli studi clinici valutati ai fini dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) della terapia CAR-T per la leucemia linfoblastica acuta (LLA) a

cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva, sono stati osservati i seguenti dati di efficacia:

- l'81% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T ha ottenuto una remissione completa della leucemia;
- l'80% dei pazienti che ha ottenuto una remissione completa di malattia era ancora libero da malattia 6 mesi dopo l'infusione della terapia CAR-T;
- il 76% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T era ancora in vita a distanza di un anno dal trattamento.

Per il trattamento del linfoma B diffuso a grandi cellule B (Diffuse Large B Cell Lymphoma - DLBCL) e del linfoma primitivo del mediastino a cellule B (Primary mediastinal B-cell Lymphoma – PMBCL) dopo fallimento di due o più linee di terapia sistemica, negli studi clinici² delle terapie CAR-T autorizzate si è invece osservato che:

- il 40-47% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T ha ottenuto una remissione completa del linfoma;
- il 65% dei pazienti che ha ottenuto una remissione completa era ancora libero da malattia a distanza di 12 mesi dall'infusione;
- il 50-60% dei pazienti che ha ricevuto la terapia CAR-T era ancora in vita a un anno dal trattamento.²¹

2.8. EFFETTI AVVERSI

La terapia CAR-T è molto efficace ma non priva di rischi.

Uno degli effetti collaterali più frequenti e gravi è la sindrome da rilascio di citochine (CRS) una sindrome infiammatoria non specifica comunemente osservata 1-12 giorni dopo l'infusione.

²¹ EMA EPAR KYMRIAHA Novartis: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-publicassessment-report_en.pdf Maude SL et al, NEJM 2018

EMA EPAR KYMRIAHA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-publicassessment-report_en.pdf Schuster SJ et al, NEJM 2019; Locke FL et al, Lancet Oncology 2018; Neelapu SS et al, NEJM 2017

Il quadro clinico si presenta con diversi sintomi ad esempio: febbre, instabilità emodinamica, insufficienza respiratoria e disfunzioni d'organo. Alla patogenesi contribuiscono anche l'attivazione di macrofagi e di fattori endoteliali (vWF, ang-2), nonché il rilascio di citochine effettrici / pro-infiammatorie (es. interleuchina-6 (IL-6), INF- γ , TNF- α , IL-8, IL-12, IL-15).

Vengono segnalati anche infezioni e tossicità a livello neurologico: confusione, tremori, afasia, convulsioni, a volte allucinazioni, generalmente reversibili.

Altro effetto della somministrazione di CAR-T riscontrato è aplasia cellule B, impoverimento per morte cellulare dei Linfociti B.

2.8.1. Effetti avversi CAR-T, bambino salvato dagli effetti avversi della terapia

Le terapie CAR-T, come preannunciato, non sono prive di effetti collaterali.

Il 20 febbraio 2020, su ANSA.it (Salute e Benessere) viene pubblicato un articolo riguardante un bambino affetto da Leucemia trattato con terapia CAR-T. La terapia CAR-T si è dimostrata molto efficace per la cura dei tumori al sangue.

Nel 25% dei pazienti trattati - sia in ambito pediatrico sia adulto - si sviluppano però gravi effetti collaterali, la cosiddetta Cytokine Release Syndrome (CRS), caratterizzata da una risposta infiammatoria incontrollata e potenzialmente letale. Sino ad oggi, questa grave sindrome è stata trattata con farmaci che non sempre riescono però a controllare lo stato infiammatorio, oltre a sopprimere il sistema immunitario e aumentando il rischio di infezione grave. Il team del Bambin Gesù ha deciso quindi - in questo caso grave - di ricorrere alla terapia aferetica, con l'obiettivo di depurare il sangue del paziente, tutto questo senza compromettere il sistema immunitario. Lo studio attesta che il paziente è stato salvato e dimesso dalla terapia intensiva, dopo 15 giorni.²²

La tecnica di aferesi consiste nel rimuovere dal sangue una o più delle sue componenti tramite un separatore cellulare.

Dunque, la combinazione della Terapia CAR-T in combinazione con Aferesi ha permesso al piccolo paziente di sopravvivere, Ad oggi l'immunoterapia CAR-T rappresenta la

²² Magnani N., Bimbo con leucemia salvo da effetti collaterali Car-T Bambino Gesù, primo caso al mondo con tecnica della depurazione del sangue Redazione ANSA 17 febbraio 2020

terapia più efficace per il trattamento del tumore al sangue, sembra che l'aferesi possa rappresentare una soluzione promettente per controllare le complicanze causate da questa terapia antitumorale.

2.9. PROSSIMI ORIZZONTI

La terapia con cellule T del recettore dell'antigene chimerico (CAR) ha dato promettenti risultati per alcuni pazienti per i quali la chemioterapia era fallita. Lo sviluppo delle terapie CAR-T è stato un viaggio lungo decenni, la tecnologia di ingegnerizzazione delle cellule T è stata proposta negli anni '80 fino all'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) di tisagenlecleucel di Novartis nel 2017. Il primo CAR fu riportato nel 1993, quando Eshhar et al. combinarono con successo il potenziale citotossico di una cellula T con il targeting specifico di un anticorpo in un singolo trasferimento genico.

Il CAR di prima generazione collegava una regione variabile a catena singola di anticorpo con domini di segnalazione FcR γ o CD3 ζ .

L'ottimizzazione del costrutto di base con domini costimolatori che portano al miglioramento dell'attivazione e della sopravvivenza delle cellule T e all'identificazione di antigeni target favorevoli, soprattutto CD19 ha dato risultati clinici favorevoli. Tuttavia, per i tumori solidi le terapie CAR-T non hanno ancora mostrato grande efficacia.

2.9.1. CAR-M per tumori solidi

Guardando al successo di CAR-T per le terapie ematologiche, una nuova prospettiva è quella di ingegnerizzazione dei macrofagi, per la cura dei tumori solidi.

Questi ultimi infatti sono particolarmente espressi nel microambiente dei tumori solidi. I macrofagi CAR (CAR-M) hanno dimostrato la fagocitosi specifica dell'antigene e la clearance del tumore in vitro. In due modelli di topo di xenotrapianto di tumore solido, una singola infusione di CAR-M umani ha ridotto il carico tumorale e prolungato la sopravvivenza globale.

2.10. CAR-T IN ITALIA

Le terapie CAR-T non sono una cura standard per tutti i malati di tumore al sangue ma una terapia efficace solo in casi selezionati. Come abbiamo visto, la terapia è destinata a pazienti con prognosi severa che, con questa strategia, hanno avuto una remissione

completa e duratura nel 35-40% dei casi. In base ai criteri stabiliti da AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) gli Ospedali qualificati ad eseguire CAR-T sono:

- Ospedale Bambino Gesù di Roma
- Ospedale Gemelli di Roma
- Ospedale San Raffaele di Milano
- Ospedale Humanitas di Milano
- Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
- Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo
- Pediatria dell'Ospedale San Gerardo di Monza
- Policlinico Sant'Orsola di Bologna

È in corso la qualificazione per altri centri in diverse regioni.

2.11. IL RUOLO DEL FARMACISTA OSPEDALIERO

Le cellule CAR-T sono farmaci per Terapie Avanzate, soggette al regolamento 1394/2007, che introduce disposizioni aggiuntive rispetto a quelle stabilite dalla direttiva 2001/83 / CE²³ e dal regolamento 726/2004 sui medicinali per uso umano.²⁴

Questa Terapia è utilizzata in ambito ospedaliero pertanto il Farmacista, in qualità di professionista chiave nella gestione del Farmaco, ha la responsabilità di contribuire nell'utilizzo razionale delle terapie CAR-T.

I farmaci CAR-T richiedono oltre ad una corretta somministrazione e monitoraggio, anche un controllo di sicurezza ed efficacia sia a lungo che breve termine.

L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio obbliga un servizio di Farmacovigilanza nonché la registrazione di tutti i pazienti trattati in un registro europeo centralizzato al fine di monitorare la sicurezza e l'efficacia di queste terapie a lungo termine.

²³ DIRETTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 6 novembre 2001 recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano

²⁴ Regulation (EC) 726/2004 of the European Parliament and of the Council on March 31, 2004, establishing community procedures for the authorization and control of medicinal products for human and veterinary use and establishing the European Medicines Agency. Official Journal of the European Union No. L136 (April 30, 2004, viaggio pages 1-69)

A seguire si riporta una Tabella riguardante le responsabilità del Farmacista Ospedaliero nei confronti della Terapia CAR-T:

Medicines selection and purchase
<ul style="list-style-type: none">- Participate in the selection and approval of the CAR-T medication as a member of the CFyT.- Participate in the elaboration of a guide on indications and therapy criteria with CAR-T cells approved by the CFyT.- Own the hospital's accreditation for the administration of CAR-T by the Ministry of Health, Consumption and Social Welfare.- Be qualified for the hospital by the pharmaceutical company, through a contract signed by both parties.- Participate in the assessment of patients who are candidates for treatment through the CAR-T multidisciplinary committee.- Process requests to the regional health authority of the autonomous communities.- Purchase order and acceptance of the probable date of manufacture and delivery of the laboratory.
Obtaining the patient's autologous T lymphocytes (Blood bank)
<ul style="list-style-type: none">- Understand the procedure established for apheresis and the identification system of the product obtained.
Reception of CAR-T cells
<ul style="list-style-type: none">- Guarantee the correct receipt and integrity of the medicine.
CAR-T cell preservation
<ul style="list-style-type: none">- Ensure conservation in appropriate conditions.
Chemotherapeutic conditioning or lymphodepletion
<ul style="list-style-type: none">- Validate the prescription, preparation and dispensing of the conditioning protocol, according to clinical criteria and expected date of reception and CAR-T cells infusion.- Check availability of support treatments according to the treatment protocol for CRS, such as tocilizumab.
Validation, dispensing of CAR-T cells
<ul style="list-style-type: none">- Confirm that the conditioning phase is complete and the patient is ready CAR-T infusion.- Have a defrosting standard operational procedure.
Administration of CAR-T cells
<ul style="list-style-type: none">- Understand the key points of the administration.- Check availability of the necessary doses of tocilizumab in the hospitalization unit and/or Pharmacy Service.
Pharmacovigilance and monitoring
<ul style="list-style-type: none">- Monitor within the first 10 days subsequent the for signs or symptoms of CRS and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome ICANS.- Record all patient's adverse events.- Patient follow-up after discharge.

Figura 6 tratta da: María Estela Moreno-Martínez¹, Joan Vinent-Genestar, Carmen Muñoz-Sánchez, María Josep Carreras-Soler -Hospital pharmacist's roles and responsibilities with CAR-T medicines Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CAR-T, Farmacia Hospitalaria 2020, Vol. 44.

CAPITOLO III: LA RICERCA IN BANCHE DATI

3.1. PUBBLICAZIONI E BREVETTI

Nell'ultimo decennio la ricerca si è concentrata sul potenziale delle cellule CAR-T.

Questo si è tradotto in un rapido aumento del numero di pubblicazioni scientifiche che descrivono la ricerca relativa alla CAR-T dal 2008.

Ciò che è ancora più interessante è che il numero di domande di brevetto con richieste relative a CAR-T non è stato in ritardo, ma ha rispecchiato l'aumento del numero di pubblicazioni scientifiche.

Questo dimostra chiaramente che l'industria farmaceutica ha realizzato il potenziale commerciale di questo lavoro come si sia mossa rapidamente nel tentativo di capitalizzarlo.

La protezione brevettuale per i prodotti CAR-T può assumere diverse forme. È possibile presentare la domanda di brevetto per proteggere specifici progetti di costrutti CAR, per l'applicazione di farmaci CAR-T per particolari indicazioni di malattie (cancro) e sotto forma di specifiche sequenze di legame antigene incorporate nei CAR.

Molte aziende hanno archiviazioni che descrivono sequenze CAR proprietarie che possono includere modifiche di sequenza in qualsiasi elemento del design del costrutto incluso il legante target, il dominio transmembrana, i domini di co-stimolazione o di attivazione. La prossima grande sfida nel settore sarà applicare efficacemente la terapia cellulare CAR-T ai tumori solidi

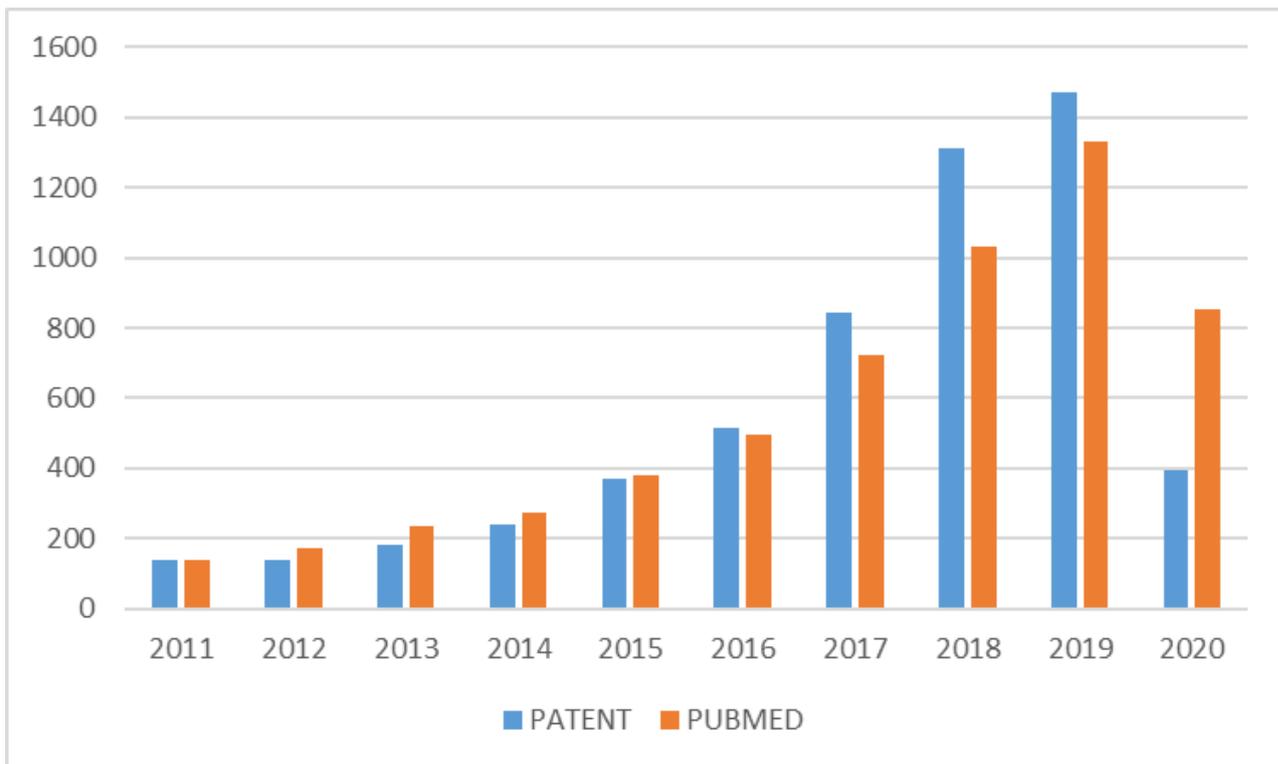


Grafico 1. Confronto fra pubblicazioni scientifiche e domande di brevetto per CAR-T. M. Miucci. Fonte dei dati: PubMed e Espacenet

Il grafico mostra un confronto fra le ricerche scientifiche pubblicate sul motore di ricerca PubMed rispetto alle domande di brevetto pubblicate.

Come possiamo vedere nel 2016 il numero di domande di brevetto relative a CAR-T ha superato il numero di articoli di ricerca scientifica sottolineando il potenziale commerciale delle terapie CAR-T.

3.2. RICERCA BANCHE DATI

Quando l'inventore deve valutare se la propria invenzione possiede i requisiti di brevettabilità della novità e dell'attività inventiva occorre individuare i documenti, brevettuali e non, pubblicati prima della data di deposito inerenti con l'invenzione stessa. Per i documenti brevettuali si esegue una ricerca su Banche Dati brevettuali mondiali.

L'unico "buco" della ricerca è rappresentato dal fatto che le domande di brevetto sono soggette a pubblicazione solo dopo 18 mesi dalla data di deposito della domanda.

Le banche dati liberamente accessibili più utilizzate sono: Espacenet²⁵ dell'European Patent Office (EPO), Patentscope²⁶ del WIPO di World Intellectual Property Organization, la banca dati dell'USTPO²⁷ (United States Patent and Trademark Office), e quella del JPO²⁸ (Japan Patent Office). Anche l'UIBM²⁹ (Ufficio Italiano Brevetti e Marchi) ha una sua banca dati.

Prima di procedere al progetto di ricerca è importante analizzare l'invenzione per cui si intende richiedere la protezione, delineare le caratteristiche tecniche che meglio la descrivono, qual è il problema risolto da essa. Si procede quindi con una ricerca dei documenti rilevanti in banca dati.

3.2.1. Keywords, codici di classificazione: IPC e CPC

La ricerca avviene tramite l'uso di parole chiave ricercate in più campi: testo del brevetto o della domanda di brevetto pubblicata, data di deposito o pubblicazione, inventore, titolare del brevetto.

Si usano parole chiave e concetti già individuati nella definizione dell'argomento di ricerca. Tuttavia, una singola parola non è sufficiente a definire una ricerca per diversi motivi: documenti insufficienti, risposte non pertinenti, troppe risposte.

Per una ricerca più accurata si utilizza la Logica Booleana. In queste ricerche vengono utilizzati tre operatori:

- AND: documenti che contengono tutte le parole inserite, usato per accomunare più concetti
- OR: documenti che contengono una o l'altra parola
- NOT: documenti che contengono la prima e non la seconda parola.

Tuttavia, spesso la ricerca non risulta efficiente, si utilizzano allora i codici di classificazione.

I brevetti sono organizzati, indicizzati e catalogati tramite il contenuto tecnico in modo da renderli facilmente e accuratamente identificabili, nonché ricercabili.

²⁵ <https://worldwide.espacenet.com/>

²⁶ <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>

²⁷ <https://www.uspto.gov/>

²⁸ <https://www.jpo.go.jp/e/>

²⁹ <http://www UIBM.gov.it/bancadati/>

I codici di classificazione sono sostanzialmente di due tipi:

- IPC: International Patent Classification

-CPC: Cooperative Patent Classification è una classificazione collaborativa fra European Patent Office e US, un'estensione della IPC con più di 250.000 sottoclassi che permettono una maggior specificità di ricerca.

Esistono anche codici Statunitensi USPC e giapponesi FI.

3.2.2. IPC

La Classificazione IPC (International Patent Classification) istituita a seguito dell'Accordo di Strasburgo prevede un sistema di codici per classificare i brevetti in base alle caratteristiche funzionali.

La IPC suddivide i brevetti in otto sezioni (A-H) e a loro volta in sottosezioni classi, sottoclassi, gruppi e sottogruppi più dettagliati

Al fine di mantenere la IPC aggiornata, viene sottoposta a revisione ogni anno e la nuova versione viene pubblicata regolarmente sul sito del WIPO.

Dal 2006 è in vigore l'ottava versione, che contiene circa 70.000 voci.

Solo IPC ha valore ufficiale, la CPC si trova solo nelle banche dati brevettuali con eccezione degli US.

Classificazione IPC

	A	HUMAN NECESSITIES
	B	PERFORMING OPERATIONS; TRANSPORTING
	C	CHEMISTRY; METALLURGY
	D	TEXTILES; PAPER
	E	FIXED CONSTRUCTIONS
	F	MECHANICAL ENGINEERING; LIGHTING; HEATING; WEAPONS; BLASTING
	G	PHYSICS
	H	ELECTRICITY

Figura 7 tratta da Espacenet

3.1.3. CPC

La Classificazione CPC (Cooperative Patent Classification) è un ampliamento di IPC al fine di migliorare la ricerca. CPC è divisa in nove sezioni, A-H e Y, che a loro volta sono suddivise in classi, sottoclassi, gruppi e sottogruppi.

Le voci di classificazione sono circa 250.000 contro le circa 70.000 della IPC, che rende la CPC molto precisa.

3.3. BREVETTI CAR-T

Lo studio oggetto della tesi si propone di illustrare la metodologia e i risultati di ricerche brevettuali sulla Terapia CAR-T, che si basa sulla riprogrammazione genetica delle cellule T, per far esprimere il recettore CAR che si lega in modo specifico alle cellule tumorali.

3.3.1. Strategia di ricerca e confronto Banche Dati

FINALITA' DELLA RICERCA: definire la situazione brevettuale in Europa sulla tecnologia CAR-T e sulle sue applicazioni terapeutiche.

Inserendo come keyword in Espacenet: CAR-T OR Chimeric Antigen Receptor si sono ottenuti 82.712

In Patentscope: 487.172 risultati

Questo suggerisce come una sola parola chiave non sia utilizzabile ai fini della ricerca, ma occorre descrivere in modo accurato cosa si sta ricercando; impiego e caratteristiche ci permettono di trovare classi e sottoclassi rilevanti, la precisione è fondamentale, se non si ricerca in modo accurato, si ha solo un numero di risultati esorbitante senza utilità pratica.

3.4. SEARCH QUERY:

Uno dei primi passi è la definizione di una strategia di ricerca al fine di recuperare l'insieme di documenti più pertinente.

Questi documenti, in una fase successiva, costituiranno il set di dati da analizzare. La strategia di ricerca si basa in genere esclusivamente su parole chiave, ma nel caso di documenti brevettuali, che includono domande di brevetto e specifiche di brevetto, abbiamo il vantaggio che i brevetti sono classificati in base al campo tecnologico, IPC e CPC.

Per ottenere un Panorama Brevettuale della Terapia CAR-T sono state utilizzate due query di ricerca:

- 1) La prima query per recuperare i Brevetti pertinenti classificati con CPC, questa identifica i brevetti delle cellule T-CAR classificati con C07K2319 / 03 in combinazione con C07K2317 / 622 o C07K2317 / 55.
- 2) La seconda query ha identificato i brevetti tramite codice IPC: C07K14/705 e A61K35/17 e combinato la query con una ricerca dei termini "CAR T" o "recettore dell'antigene chimerico" nel titolo o nell'abstract al fine di recuperare i nostri dati.

3.4.1. Codici CPC e IPC rilevanti per CAR-T

Classificazione CPC: C07K2319/03 C07K2317/622 o C07K2317/55

Classificazione IPC: C07K14/705 o A61K35/17

CPC rilevanti

Tabella 2

C07K2319/03	Chemistry, organic, peptides , fusion polypeptide , containing a transmembrane segment a localisation/targetting motif containing a transmembrane segment
C07K2317/622	Chemistry , organic peptides, fusion polypeptide , Immunoglobulins specific features, characterized by non-natural combinations of immunoglobulin fragments, comprising only variable region components, Single chain antibody (scFv)
C07K2317/55	Chemistry , organic peptides, fusion polypeptides, Immunoglobulins specific features, characterized by immunoglobulin fragments, , F ab or Fab'

IPC rilevanti

Tabella 3

C07K14/705	Chemistry, organic peptides, peptides having more that 20 amino acids, gastrins, somatostatins, melanotropins, deivatives thereof. Receptors, cell surface antigens, cell surface deteminants.
A61K35/17	Human necessities, medical or vetermiary science, Lymphocytes, Bcells ,Tcells , Nkillers cells, interfer-actived or cytokine-actived lymphocytes

3.5. RICERCA IN ESPACENET:

Utilizzando la nuova versione Espacenet, in modalità ADVANCE SEARCH abbiamo inserito le nostre query nei BOX di ricerca

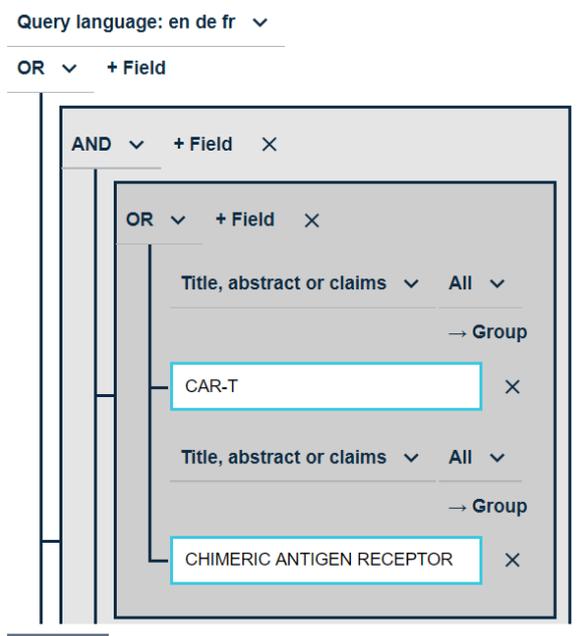


Figura 8: tratta da Espacenet

La Figura riportata mostra la nostra combinazione di ricerca:

Inserisco le mie query di ricerca

Title, abstract, claims: CAR-T OR chimeric antigen receptor

In combinazione con

IPC or CPC: C07K14/705 *Application number:* C07K2317/622 OR C07K2317/35

OR *IPC or CPC:* A61K35/17 o C07K14/705

((ctxt all "CAR-T" OR ctxt all "CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR") AND (cl all "A61K35/17" OR cl all "C07K14/705")) OR (cl any "C07K2319/03" AND (ap any "C07K2317/622" OR ap any "C07K2317/55"))

Otengo 2645 risultati che costituiranno il nostro set di dati.

Espacenet ci permette a questo punto di recuperare il numero di documenti classificati in base a vari filtri come:

- Paesi scelti per la pubblicazione
- Data di pubblicazione
- Richiedenti protezione
- Inventori
- Provenienza inventori
- Provenienza richiedenti
- Data di priorità

3.6. ANALISI DATI:

I risultati ottenuti forniscono un set di dati con cui sono stati costruiti grafici tramite l'uso di Excel

3.6.1. Paesi in cui è stata richiesta protezione:

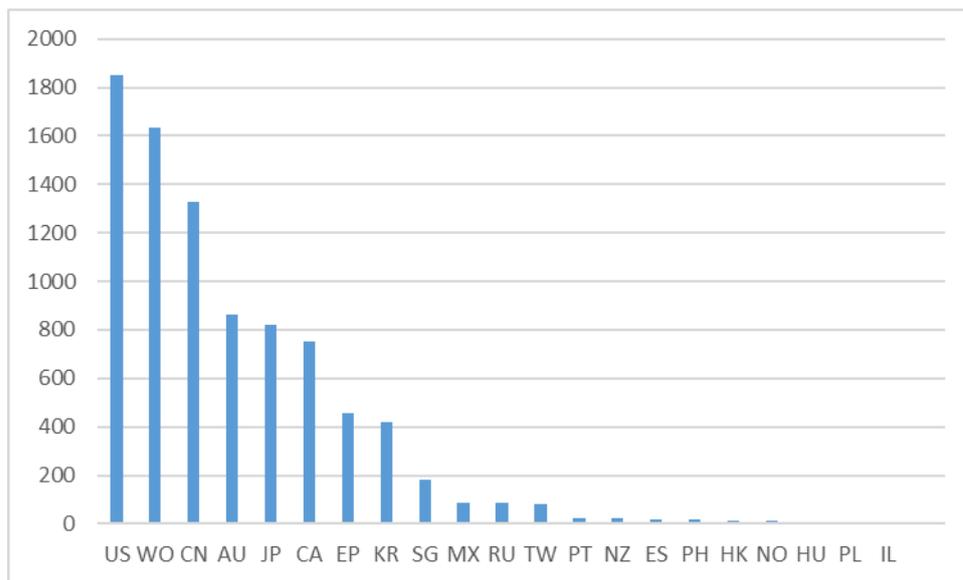


Grafico 2: M. Miucci. Fonte dei dati: Espacenet

Il grafico prodotto con i dati Espacenet ottenuti mostra Paesi in cui è stata chiesta la protezione.

Il primo Paese scelto per la deposizione sono gli Stati Uniti con 1849 domande di brevetto depositate.

Segue la procedura WO ai sensi Patent Cooperation Treaty con 1634 domande di brevetto.

A seguito troviamo Cina con 1329 domande di brevetto, Australia 865 seguiti da Canada, domande di brevetto Europeo (EP) ai sensi dell'European Patent Convention.

Questo ci dà un'informazione importante, infatti basandoci sui Paesi scelti dai richiedenti per la protezione sono i mercati importanti per la terapia CAR-T.

3.6.2. Data pubblicazione

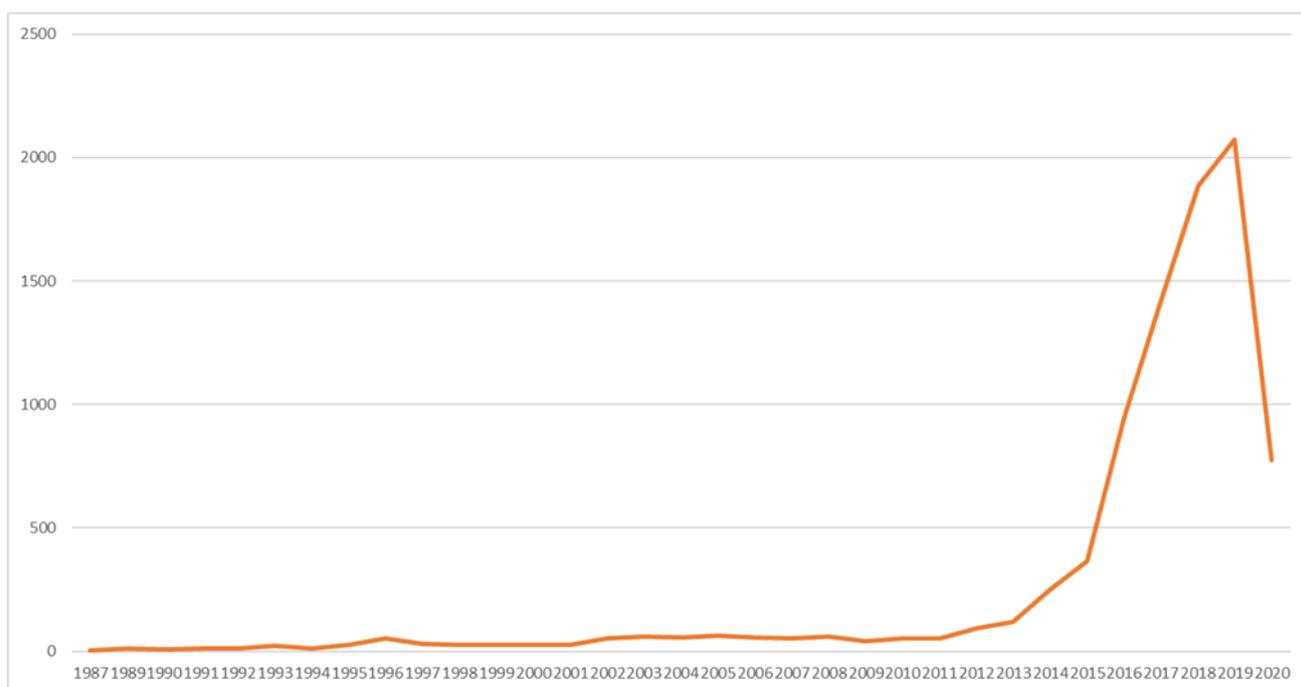


Grafico 3: M. Miucci. Fonte dei dati: Espacenet

Analizzando le date di pubblicazione delle domande di brevetto per CAR-T notiamo come si sia registrato un netto aumento della richiesta di protezione per la terapia CAR-T. Nel 2007 troviamo solo 51 domande di brevetto che nel 2017 passano a 1423 domande.

Questo ci suggerisce come la terapia CAR-T si sia sviluppata sul panorama mondiale negli ultimi anni.

3.6.3. Richiedenti

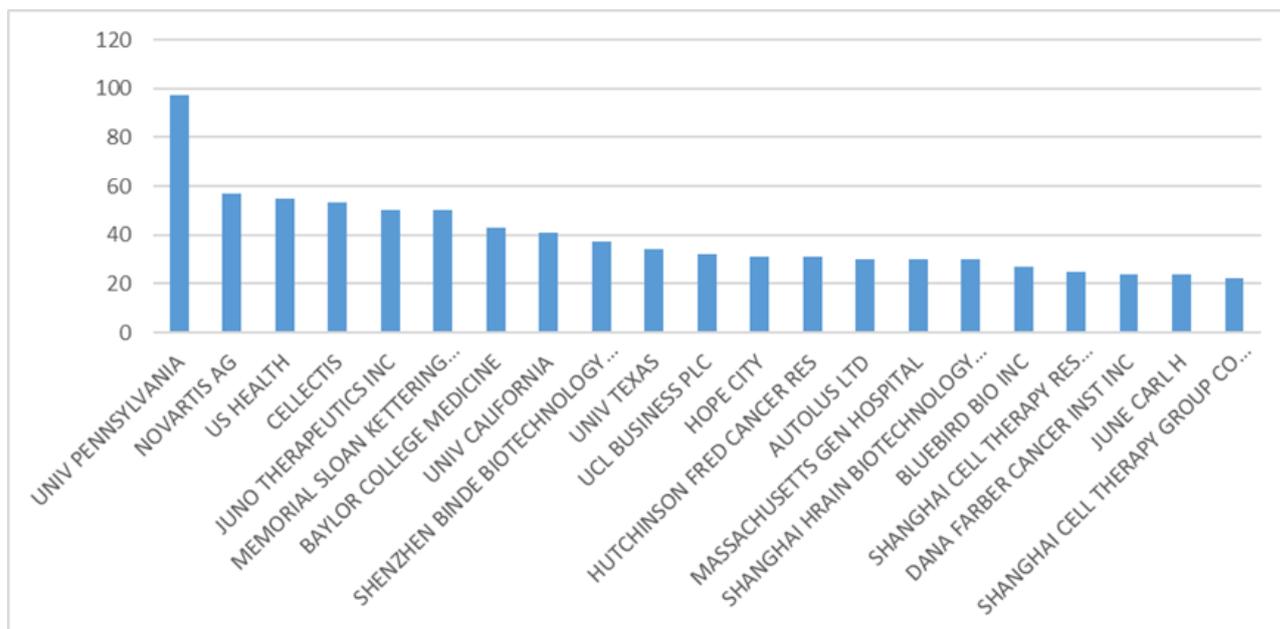


Grafico 4: M. Miucci. Fonte dei dati: Espacenet

Al primo posto fra i richiedenti, troviamo l'Università di Pennsylvania con 97 domande di brevetto depositate. Seguono il pharma svizzero Novartis, con 57 domande depositate, Us Health con 58 domande depositate la francese biotecnologia Collectis con 53.

3.6.4. Inventori

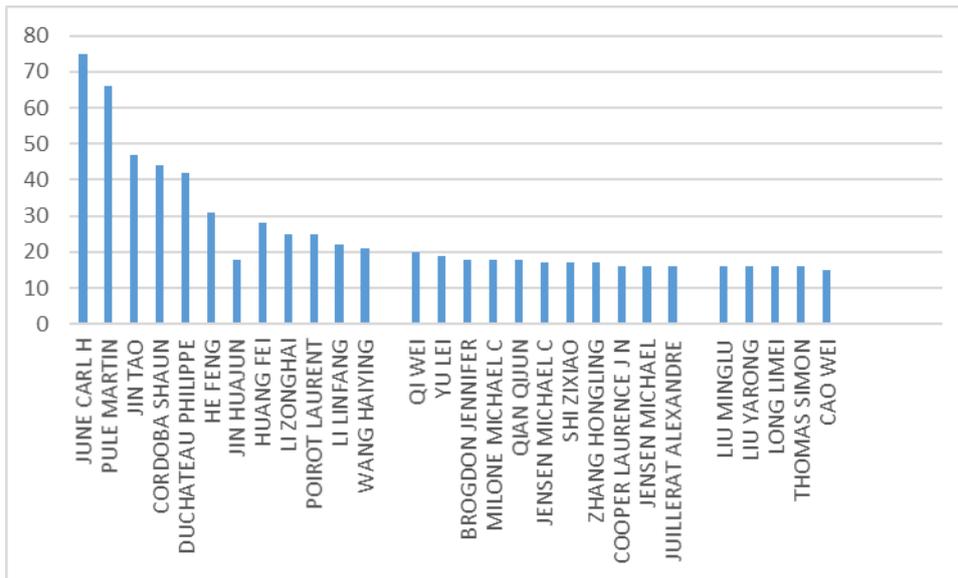


Grafico 5: M. Miucci. Fonte dei dati: Espacenet

Fra gli inventori per le cellule CAR-T troviamo al primo posto June Carl H. con 75 documenti, seguito da Pule Martin con 66 documenti e Jin Tao con 47.

3.6.4.1. INVENTORI: pubblicazioni scientifiche e brevetti

È stato eseguito un confronto fra le pubblicazioni scientifiche degli inventori sul database PubMed e confrontato con le domande di brevetto pubblicate su Espacenet, con i relativi anni di pubblicazione e centri di ricerca in cui lavorano gli inventori.

	PULE MARTIN Dept.of Hematology at UCL cancer institute		CARL H. JUNE Univ.Pennsylvania		JIN TAO Shangai Cell Therapy Res Institute		CORDOBA SHAUN Autolus LTD		DUCHATEAU PHILIPPE Collectis		HE FENG Shangai Cell Therapy Res Institute		JIN HUAJUN Shangai Cell Therapy Res		HUANG FEI Shangai biotechnology CO LTD	
	PubMed	Espacenet	PubMed	Espacenet	PubMed	Espacenet	PubMed	Espacenet	PubMed	Espacenet	PubMed	Espacenet	PubMed	Espacenet	PubMed	Espacenet
2008	1		1													
2009																
2010	2		2													
2011	2		6													
2012	1		3	2		0		0		0		0		0		0
2013		1	12	8		0		0		0		0		1		0
2014	1		11	10		0		0		1		0		0		0
2015	3	6	9	3		0		2	1	6		0		0		0
2016	2	15	19	12		1		10	1	7		1	1	1	1	1
2017	3	10	2	7	1	1		7	2	4	1	1	1	1	1	0
2018	2	11	27	1	1	26		9	1	11	1	21	2	2	2	21
2019	3	16	15	10		14		11	4	12		6	2	12	2	6
2020	1	7	13	2		5		5	1	1		2	2	0	2	0

3.6.5. Nazionalità inventori

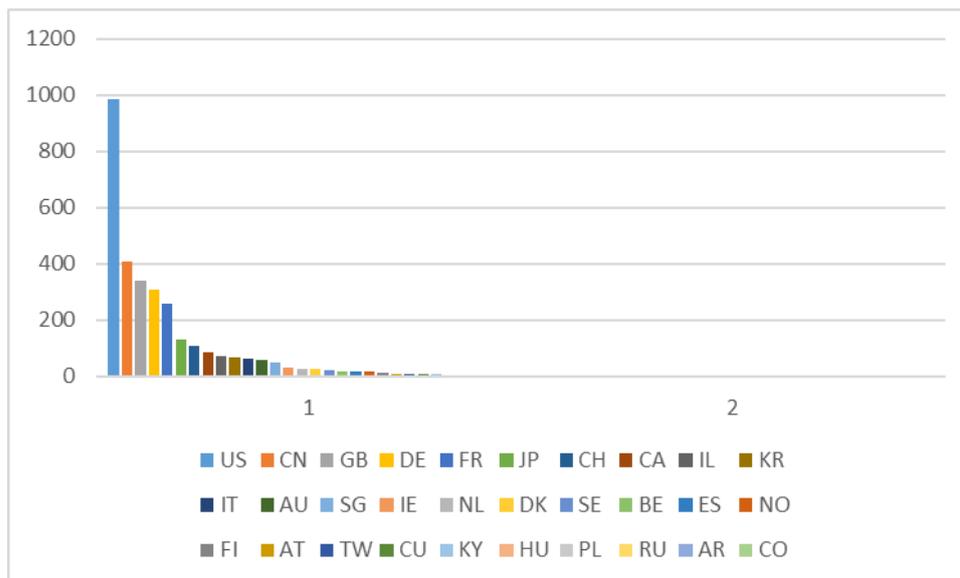


Grafico 6: M. Miucci. Fonte dei dati: Espacenet

Andando ad esaminare la provenienza degli inventori , possiamo notare come la maggior parte siano di origine statunitense più di 900 domande di brevetto. Seguono Cina, Gran Bretagna

3.6.6. Nazionalità richiedenti

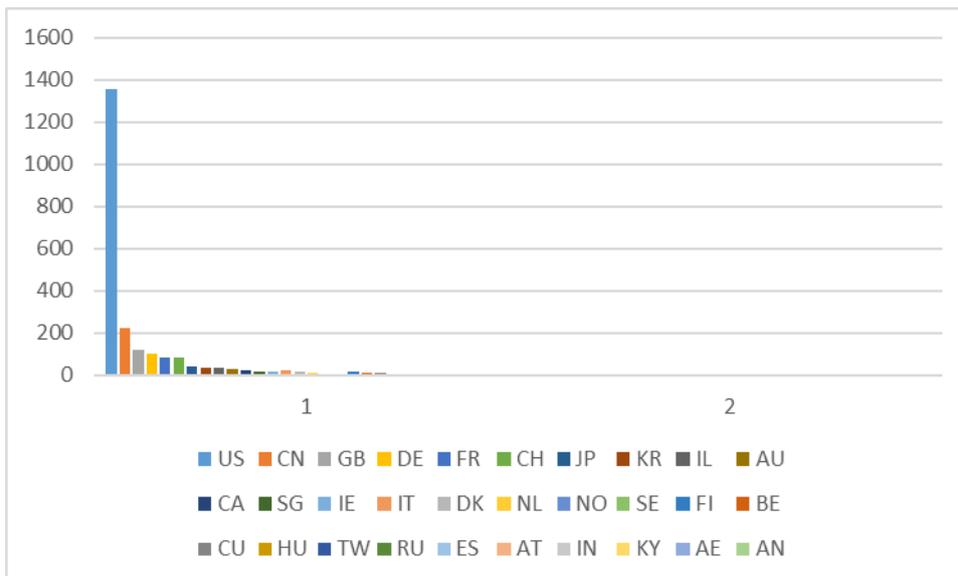


Grafico 7: M. Miucci. Fonte dei dati: Espacenet

Paesi di provenienza dei richiedenti mostra come la maggior parte, anche questa volta, sono statunitensi con oltre mille documenti depositati. Seguono Cina e Giappone ma con documenti nettamente inferiori.

3.7. VALORE DEI BREVETTI:

Tramite l'analisi dei dati si può valutare il valore di un'invenzione brevettata relativa alle cellule T CAR. Indicazione importante che permette di valutare che il richiedente è disposto ad assorbire gli alti costi della brevettazione in più Paesi. Il numero di inventori o ricercatori che partecipano a un'invenzione è un altro indicatore che può aiutare a misurare l'importanza di un brevetto.

L'analisi ha rivelato che i primi cinque brevetti sulle cellule T CAR con la maggior parte degli inventori sono stati tutti depositati dall'Università della Pennsylvania in comproprietà con Novartis.

La maggior parte degli inventori o ricercatori sono residenti negli Stati Uniti, e quindi possiamo presumere che la maggior parte della ricerca sia stata condotta presso l'Università della Pennsylvania.

3.7.1. Brevetti CAR-T con più family members

(Webinar EPO- CAR-T PATENT LANDSCAPE)

Per famiglia di brevetti si intendono tutte le domande di brevetto e/o i brevetti concessi che corrispondono ad una singola invenzione e coprono differenti regioni geografiche.

La Convenzione di Parigi infatti consente di richiedere la protezione brevettuale per una stessa invenzione in molteplici nazioni rivendicando la priorità del primo deposito.

Quando si richiede l'estensione della protezione di quella stessa invenzione in altri Paesi, le domande e pubblicazioni successive sono definite “ patent family”, discendono tutte dalla stessa domanda di Brevetto depositata presso l'Ufficio scelto e sono accomunate da numero di priorità.

Il primo brevetto con più family members, oltre 60, è il brevetto “Use of chimeric antigen receptor-modified T cell to trat cancer”

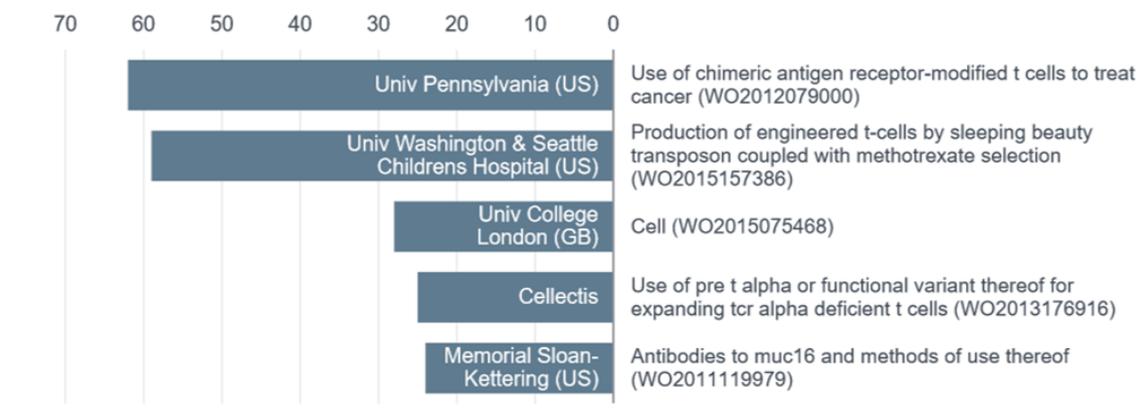


Figura 9 tratta da: Slides webinar EPO, aprile 2020. Le cinque domande di brevetto con più family members.

3.7.2. Collaborazioni CAR-T

Per le domande di brevetto CAR-T la maggior collaborazione è quella tra il pharma svizzero Novartis e Università di Pennsylvania con 29 invenzioni in co-proprietà.

Altra collaborazione importante è quella fra la azienda Statunitense Eureka e Memorial Sloan Kettering cancer center con 5 co-proprietà.

3.7.3. Brevetti CAR-T più citati

Il brevetto WO2012079000 non è solo la domanda di brevetto con più “family members” ma anche il più citato, con 101 citazioni.

Seguono “Method and compositions for cellular immunotherapy” (WO2014031687) di Fred Hutchinson Cancer Research Center& Seattle Hospital (US) e “T-cell receptor-deficient T cell composition” (WO201105836).

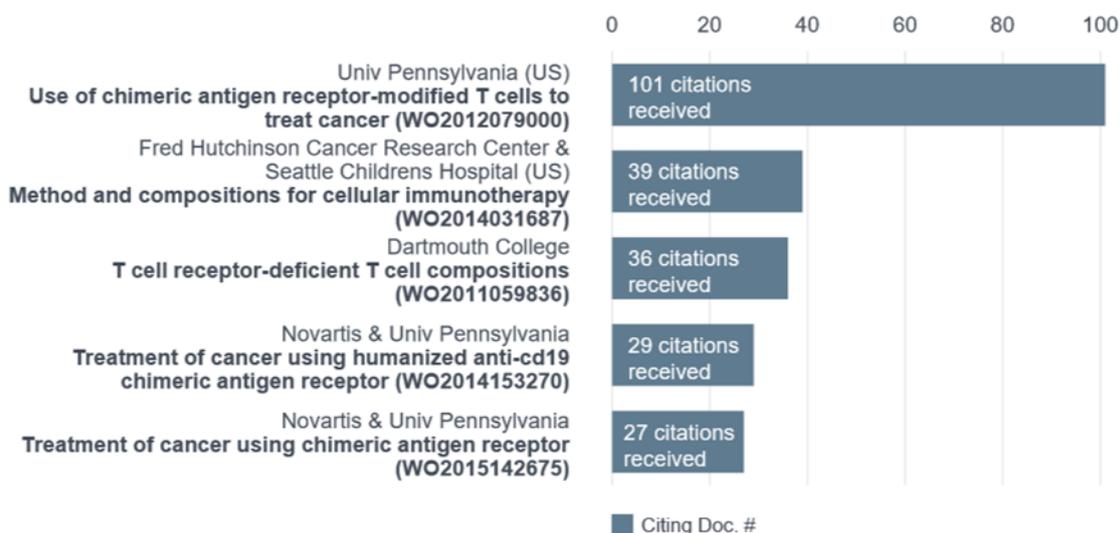


Tabella 7 tratta: Slides Webinar EPO. Citazioni relativi alle domande di brevetto.

3.8. DOMANDA BREVETTO WO2012079000A1

Il brevetto WO2012079000A1 dal Titolo: “USE OF CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR-MODIFIED T CELLS TO TREAT CANCER”

Si riporta a seguito il documento originale del Brevetto WO2012079000A1.

In alto a sinistra si trova:

- Procedura: PCT
- Data pubblicazione internazionale: 14 giugno 2012
- IPC: C07H21/04 e A61K39/00
- Data di deposito: 9 dicembre 2011
- Data priorità: 9 dicembre 2010 e 29 giugno 2011
- Richiedenti: Università Pennsylvania

- Inventori/Richiedenti: Carl H. June, Bruce L. Levine, David L. Porter. Michael D. Kalos. Michael C. Milone.

A destra vediamo:

- Numero pubblicazione internazionale: WO2012079000A1

A1 indica una domanda di brevetto pubblicata con search report.

- Stati designati per la deposizione

L'oggetto del brevetto è, come riportato nell'abstract, una terapia per il cancro tramite l'uso di CAR (recettori antigene chimerici). I CAR comprende un dominio di legame dell'antigene, un dominio transmembrana, una regione di segnalazione co-stimolatoria e un dominio di segnalazione CD3 zeta.

Il brevetto WO2012079000A1 contiene ben 46 claims, come precedentemente annunciato le rivendicazioni delineano il perimetro del brevetto, sono la cornice di ciò che l'inventore desidera proteggere.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2016/109410 A2

(43) International Publication Date
7 July 2016 (07.07.2016)

(51) International Patent Classification:
C07K 14/725 (2005.01) C12N 5/0783 (2010.01)
C12N 5/09 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2015/067635

(22) International Filing Date:
28 December 2015 (28.12.2015)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
62/097,375 29 December 2014 (29.12.2014) US
62/133,137 13 March 2015 (13.03.2015) US

(71) Applicants: NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35,
4056 Basel (CH). THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA [US/US]; 3160 Chestnut Street, Suite 200, Philadelphia, Pennsylvania 19104 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): BEDOYA, Felipe [CO/US]; 3202 Hays Road, East Norristown, PA 19403 (US). GHASSEM, Saba [IR/US]; 3641 Haywood St., Philadelphia, PA 19129 (US). JUNE, Carl, H. [US/US]; 409 Baird Road, Merion Station, PA 19066 (US). LEVINE, Bruce, L. [—/US]; 1258 Liberty Bell Drive, Cherry Hill, NJ 08003 (US). MELENHORST, Jan, J. [US/US]; 11 Exton Circle, Cherry Hill, NJ 08003 (US). MILONE, Michael, C. [US/US]; 314 Surrey Road, Cherry Hill, NJ 08002 (US). POWELL, Daniel, J., Jr. [—/US]; 36 Aberdale Road, Bala Cynwyd, PA 19004 (US). ZHENG, Zao [US/US]; 412 Dorset Drive, Cherry Hill, NJ 08003 (US).

(74) Agent: KOYFMAN, Hannah R.; Lando & Anastasi LLP, Riverfront Office Park, One Main Street, Suite 1100, Cambridge, MA 02142 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS OF MAKING CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR-EXPRESSING CELLS

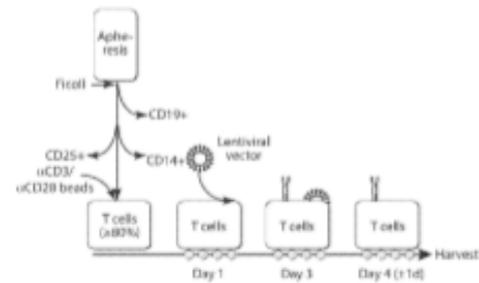


Fig. 20

(57) Abstract: The invention provides the methods of making immune effector cells (e.g., T cells, NK cells) that can be engineered to express a chimeric antigen receptor (CAR), and compositions and reaction mixtures comprising the same.

WO 2016/109410 A2

What is claimed is:

1. A method of making a population of immune effector cells (e.g., T cells, NK cells) that is depleted of T regulatory cells and can be engineered to express a CAR, the method comprising:

providing a population of immune effector cells (e.g., T cells), and

removing T regulatory cells, e.g., CD25+ T cells, from the population, to thereby provide a population of T regulatory-depleted cells, e.g., CD25+ depleted cells, that are suitable for expression of a CAR.

2. The method of claim 1, wherein the population of T regulatory-depleted cells contains less than 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells.

3. The method of claim 1, wherein the population of immune effector cells are cells of a subject having cancer, e.g., a subject having a CD25 expressing cancer such as, e.g., chronic lymphocytic leukemia (CLL).

4. The method of claim 3, wherein the population of T regulatory-depleted cells contains less than 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells and less than 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of tumor cells.

5. The method of claim 1, wherein the T regulatory cells, e.g., CD25+ T cells, are removed from the population using an anti-CD25 antibody, or fragment thereof.

6. The method of claim 5, wherein the anti-CD25 antibody, or fragment thereof, is conjugated to a substrate, e.g., a bead.

7. The method of claim 3, wherein the population of immune effector cells are obtained from a subject having a hematological cancer, e.g., a leukemia, e.g., chronic lymphocytic leukemia (CLL), acute lymphocytic leukemia (ALL), or a lymphoma, e.g., mantle cell lymphoma (MCL).

8. The method of claim 7, wherein the population of T regulatory-depleted cells contains less than 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of the leukemia cells, e.g., CLL cells, ALL cells, or lymphoma cells, e.g., MCL cells, HL cells, e.g., wherein the

population of T regulatory-depleted cells contains less than 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells and less than 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of tumor cells, e.g., CLL cells, e.g., wherein the population of T regulatory-depleted cells contains less than 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells and less than 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of tumor cells, e.g., CLL cells.

9. The method of claim 1, the method further comprising:

removing cells from the population which express a tumor antigen, e.g., a tumor antigen that does not comprise CD25, e.g., CD19, CD30, CD38, CD123, CD20, CD14 or CD11b, to thereby provide a population of T regulatory-depleted, e.g., CD25+ depleted, and tumor antigen depleted cells that are suitable for expression of a CAR, e.g., a CAR described herein.

10. The method of claim 1, the method further comprising removing cells from the population which express a check point inhibitor, e.g., a check point inhibitor described herein, e.g., one or more of PD1+ cells, LAG3+ cells, and TIM3+ cells, to thereby provide a population of T regulatory-depleted, e.g., CD25+ depleted cells, and check point inhibitor depleted cells, e.g., PD1+, LAG3+ and/or TIM3+ depleted cells.

11. The method of claim 1, wherein the population of immune effector cells provided has been selected based upon the expression of one or more markers, e.g., CD3, CD28, CD4, CD8, CD45RA, and CD45RO, e.g., the provided population of immune effector cells (e.g., T cells) are CD3+ and/or CD28+.

12. The method of any of the preceding claims, further comprising: activating the population of T regulatory-depleted cells, e.g., CD25+ depleted cells, e.g., by a method described herein, and/or transducing a cell from the population of T regulatory-depleted cells, e.g., the population of CD25+ depleted cells, with a vector comprising a nucleic acid encoding a CAR, e.g., a CAR described herein, e.g., a CD19 CAR described herein.

13. The method of claim 12, further comprising expanding the population of T regulatory-depleted cells, e.g., engineered to express a CAR, a CAR described herein, e.g., a CD19 CAR described herein, e.g., by a method described herein.

14. The method of claim 13, wherein the population of cells is expanded for a period of 8 days or less, e.g., 7, 6, 5, 4, or 3 days, or wherein the population of cells is expanded

in culture for 5 days, and the resulting cells are more potent than the same cells expanded in culture for 9 days under the same culture conditions, e.g., wherein the cells expanded for 5 days show at least a one, two, three or four fold increase in cells doublings upon antigen stimulation as compared to the same cells expanded in culture for 9 days under the same culture conditions, or wherein the cells are expanded in culture for 5 days, and the resulting cells exhibit higher proinflammatory cytokine production, e.g., IFN- γ and/or GM-CSF levels, as compared to the same cells expanded in culture for 9 days under the same culture conditions.

15. The method of claim 13, wherein the population of cells is expanded by culturing the cells in the presence of an agent that stimulates a CD3/TCR complex associated signal and a ligand that stimulates a costimulatory molecule on the surface of the cells, e.g., as described herein. In one embodiment, the agent is a bead conjugated with anti-CD3 antibody, or a fragment thereof, and/or anti-CD28 antibody, or a fragment thereof.

16. The method of any of claims 13-15, wherein the population of cells is expanded in an appropriate media (e.g., media described herein) that includes one or more interleukin that result in at least a 200-fold (e.g., 200-fold, 250-fold, 300-fold, 350-fold) increase in cells over a 14 day expansion period, e.g., as measured by a method described herein such as flow cytometry, e.g., wherein the population of cells is expanded in the presence IL-15 and/or IL-7 (e.g., IL-15 and IL-7).

17. The method of any of claims 13-16, wherein the population of the cells is cryopreserved after the appropriate expansion period.

18. The method of any of the preceding claims further comprising contacting the population of immune effector cells with a nucleic acid encoding a telomerase subunit, e.g., hTERT, and wherein the nucleic acid is, e.g., DNA or RNA.

19. A reaction mixture comprising a population of T regulatory-depleted cells containing less than 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells.

20. A reaction mixture comprising a population of T regulatory-depleted cells containing less than 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells and less than 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25 expressing tumor cells, e.g., CLL cells.

21. The reaction mixture of claim 20, wherein the population of cells contains less than 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells and less than 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of tumor cells, e.g., CD25 expressing tumor cells, e.g., CLL cells, or wherein the population of cells contains less than 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells and less than 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of tumor cells, e.g., CD25 expressing tumor cells, e.g., CLL cells.

22. The reaction mixture of any of claims 20-21, wherein the reaction mixture comprises a population of T regulatory-depleted cells containing less than 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells and less than 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of a checkpoint inhibitor expressing cells, e.g., a PD1+ cells, LAG3+ cells, or TIM3+ cells.

23. The reaction mixture of any of claims 19-22, wherein the reaction mixture further comprises an agent that activates and/or expands to cells of the population, e.g., an agent that stimulates a CD3/TCR complex associated signal and/or a ligand that stimulates a costimulatory molecule on the surface of the cells, e.g., wherein the agent is a bead conjugated with anti-CD3 antibody, or a fragment thereof, and/or anti-CD28 antibody, or a fragment thereof.

24. The reaction mixture of any of claims 19-23, further comprising one or more factor for proliferation and/or viability, including serum (e.g., fetal bovine or human serum), interleukin-2 (IL-2), insulin, IFN- γ , IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-12, IL-15, TGF β , and TNF- α or any other additives for the growth of cells, e.g., wherein the reaction mixture further comprises IL-15 and/or IL-7.

25. The reaction mixture of any of claims 19-24, wherein a plurality of the cells of the population in the reaction mixture comprise a nucleic acid molecule, e.g., a nucleic acid molecule described herein, that comprises a CAR encoding sequence, e.g., a CD19 CAR encoding sequence, e.g., as described herein, e.g., wherein a plurality of the cells of the population in the reaction mixture comprise a vector comprising a nucleic acid sequence encoding a CAR, e.g., a CAR described herein, e.g., a CD19 CAR described herein, e.g., wherein the vector is a vector described herein, e.g., a vector selected from the group consisting of a DNA, a RNA, a plasmid, a lentivirus vector, adenoviral vector, or a retrovirus vector.

26. The reaction mixture of any of claims 19-24, further comprising a cryoprotectant or stabilizer such as, e.g., a saccharide, an oligosaccharide, a polysaccharide and a polyol (e.g., trehalose, mannitol, sorbitol, lactose, sucrose, glucose and dextran), salts and crown ethers. In one embodiment, the cryoprotectant is dextran.

27. A method of making a population of immune effector cells (e.g., T cells, NK cells) engineered to express a CAR, the method comprising:

providing a population of immune effector cells (e.g., T cells), wherein a plurality of the immune effector cells comprise a nucleic acid encoding a CAR, e.g., a CAR described herein, e.g., a CD19 CAR described herein, and

expanding the cells of the population in the presence of one or more interleukin that result in at least a 200-fold (e.g., 200-fold, 250-fold, 300-fold, 350-fold) increase in cells over a 14 day expansion period, e.g., as measured by a method described herein such as flow cytometry.

28. The method of claim 27, wherein the population of cells is expanded in the presence of IL-15 and/or IL-7, e.g., IL-15 and IL-7.

29. The method of claim 27 or 28, wherein the population of cells is expanded for a period of less than 8 days, e.g., 7, 6, 5, 4 or 3 days.

30. The method of claim 27 or 28, wherein the cells are expanded in culture for 5 days, and the resulting cells are more potent than the same cells expanded in culture for 9 days under the same culture conditions.

31. The method of claim 30, wherein the cells expanded for 5 days show at least a one, two, three or four fold increase in cells doublings upon antigen stimulation as compared to the same cells expanded in culture for 9 days under the same culture conditions, or wherein the cells are expanded in culture for 5 days, and the resulting cells exhibit higher proinflammatory cytokine production, e.g., IFN- γ and/or GM-CSF levels, as compared to the same cells expanded in culture for 9 days under the same culture conditions.

32. The method of any of claims 27-31, wherein the population of cells is expanded by culturing the cells in the presence of an agent that stimulates a CD3/TCR complex associated signal and a ligand that stimulates a costimulatory molecule on the surface of the

cells, e.g., as described herein, e.g., wherein the agent is a bead conjugated with anti-CD3 antibody, or a fragment thereof, and/or anti-CD28 antibody, or a fragment thereof.

33. The method of any of claims 27-32, wherein the provided population of immune effector cells is a population of T regulatory-depleted cells containing less than 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells, or wherein the provided population of immune effector cells is a population of T regulatory-depleted cells containing less than 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells and less than 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25 expressing tumor cells, e.g., CLL cells.

34. The method of claim 33, wherein the provided population of cells contains less than 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells and less than 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of tumor cells, e.g., CD25 expressing tumor cells, e.g., CLL cells, or wherein the provided population of cells contains less than 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of CD25+ cells and less than 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of tumor cells, e.g., CD25 expressing tumor cells, e.g., CLL cells.

35. The method of any of claims 50-53, wherein the provided population of immune effector cells also contains less than 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% of a checkpoint inhibitor expressing cells, e.g., a PD1+ cells, LAG3+ cells, or TIM3+ cells.

36. The method of any claims 33-35, further comprising contacting the population of immune effector cells with a nucleic acid encoding a telomerase subunit, e.g., hTERT, and wherein the nucleic acid is, e.g., DNA or RNA.

37. A reaction mixture comprising a population of immune effector cells, wherein a plurality of the cells of the population in the reaction mixture comprise a nucleic acid molecule, e.g., a nucleic acid molecule described herein, that comprises a CAR encoding sequence, e.g., a CD19 CAR encoding sequence, e.g., as described herein, and IL-7 and/or IL-15.

38. A reaction mixture comprising a population of immune effector cells, wherein a plurality of the cells of the population in the reaction mixture comprise a vector comprising a nucleic acid sequence encoding a CAR, e.g., a CAR described herein, e.g., a CD19 CAR described herein, and IL-7 and/or IL-15, and optionally wherein the vector is a vector described

herein, e.g., a vector selected from the group consisting of a DNA, a RNA, a plasmid, a lentivirus vector, adenoviral vector, or a retrovirus vector.

39. The reaction mixture of claim 37 or 38, further comprising an agent that activates and/or expands to cells of the population, e.g., an agent that stimulates a CD3/TCR complex associated signal and/or a ligand that stimulates a costimulatory molecule on the surface of the cells, e.g., wherein the agent is a bead conjugated with anti-CD3 antibody, or a fragment thereof, and/or anti-CD28 antibody, or a fragment thereof.

40. A method of making a population of immune effector cells (e.g., T cells, NK cells), the method comprising:

providing a population of immune effector cells (e.g., T cells), and

contacting the population of immune effector cells with a nucleic acid encoding a CAR and a RNA encoding a telomerase subunit, e.g., hTERT, under conditions suitable for expression of the CAR and the telomerase subunit.

41. The method of claim 40, wherein the nucleic acid encoding the CAR and the RNA encoding the telomerase subunit are part of the same nucleic acid molecule, or wherein the nucleic acid encoding the CAR and the RNA encoding the telomerase subunit are part of separate nucleic acid molecules.

42. The method of claim 40, which comprises contacting the population of immune effector cells with a nucleic acid encoding the CAR and the RNA encoding the telomerase subunit at substantially the same time, or which comprises contacting the population of immune effector cells with a nucleic acid encoding the CAR before contacting the population of immune effector cells with the RNA encoding the telomerase subunit, or which comprises contacting the population of immune effector cells with a nucleic acid encoding the CAR after contacting the population of immune effector cells with the RNA encoding the telomerase subunit.

43. The method of claim 40, wherein the RNA encoding the telomerase subunit is mRNA, or wherein the RNA encoding the telomerase subunit comprises a poly(A) tail or 5' cap structure.

44. The method of claim 40, which comprises transfecting, transducing, or electroporating the immune effector cells with the RNA encoding the telomerase subunit.

45. An immune effector cell (e.g., T cell or NK cell) comprising:
a nucleic acid encoding a CAR; and
an RNA (e.g., mRNA) encoding an exogenous telomerase subunit, e.g., hTERT.

46. An immune effector cell (e.g., T cell or NK cell) comprising:
a CAR; and
an exogenous telomerase subunit, e.g., hTERT,
wherein the cell does not comprise DNA encoding the exogenous telomerase

subunit.

Figura 10: domanda brevetto WO2012079000A1

3.8.1. Domanda di brevetto depositata presso EPO:

Nel precedente paragrafo è stato mostrato il documento originale della domanda di brevetto internazionale PCT/US2015/067635.

Viene rivendicata la priorità di due precedenti domande, la prima depositata il 09.12.2010, e la seconda depositata il 29.06.2011.

La domanda di brevetto internazionale ha originato la corrispondente domanda di brevetto europeo EP17191702.4, la quale ha prodotto il brevetto EP3305798.



(11) **EP 3 305 798 A1**

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication: **11.04.2018** Bulletin 2018/15 (51) Int Cl.: **C07H 21/04** (2006.01) **A61K 39/00** (2006.01)

(21) Application number: **17191702.4**

(22) Date of filing: **09.12.2011**

(84) Designated Contracting States:
**AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB
GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO
PL PT RO RS SE SI SK SM TR**
Designated Extension States:
BA ME

(30) Priority: **09.12.2010 US 421470 P**
29.06.2011 US 201161502649 P

(62) Document number(s) of the earlier application(s) in accordance with Art. 76 EPC:
17153799.6 / 3 214 091
11846757.0 / 2 649 086

(71) Applicant: **The Trustees of The University of Pennsylvania**
Philadelphia, PA 19104-6283 (US)

(72) Inventors:
• **JUNE, Carl H.**
Merion Station, PA 19066 (US)

- **LEVINE, Bruce L.**
Cherry Hill, NJ 08003 (US)
- **PORTER, David L.**
Springfield, PA 19064 (US)
- **KALOS, Michael D.**
Philadelphia, PA 19119 (US)
- **MILONE, Michael C.**
Cherry Hill, NJ 08002 (US)

(74) Representative: **Bassil, Nicholas Charles et al**
Kilburn & Strode LLP
Lacon London
84 Theobalds Road
London WC1X 8NL (GB)

Remarks:

- This application was filed on 18-09-2017 as a divisional application to the application mentioned under INID code 62.
- Claims filed after the date of receipt of the divisional application (Rule 68(4) EPC).

(54) **USE OF CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR-MODIFIED T CELLS TO TREAT CANCER**

(57) The present invention provides compositions and methods for treating cancer in a human. The invention includes relates to administering a genetically modified T cell to express a CAR wherein the CAR comprises an antigen binding domain, a transmembrane domain, a costimulatory signaling region, and a CD3 zeta signaling domain.

EP 3 305 798 A1

Figura 11: domanda brevetto EP17191702.4

CONCLUSIONI

In questa tesi si sono analizzate le invenzioni e i conseguenti brevetti che hanno dato luogo ad una importante terapia emergente in campo immuno-oncologico: la *CAR-T therapy*.

Partendo da un'introduzione alla brevettistica e dai requisiti di brevettabilità, sono passata ad una descrizione della terapia CAR-T, il cui studio approfondito è stato fondamentale per la ricerca nelle banche dati di quelle invenzioni che l'hanno generata e, successivamente evoluta.

Partendo da un confronto fra pubblicazioni scientifiche su PubMed e pubblicazioni di domande di brevetto su Espacenet ho dimostrato come negli ultimi anni, la protezione brevettuale e la pubblicazione scientifica abbiano camminato di pari passo, influenzandosi reciprocamente. Questo a riprova di come la valorizzazione dell'inventore stimoli la ricerca e, a sua volta, la ricerca stimoli il desiderio di protezione della propria invenzione.

Ho identificato gli inventori e richiedenti di brevetti più prolifici, i Paesi in cui l'attività di ricerca e invenzione è maggiore e quelli in cui si richiede la protezione brevettuale.

L'inventore più prolifico è Carl June e la più grande famiglia di brevetti CAR T-cell include WO201207900, che è anche la domanda di brevetto più citata.

Emerge da questo studio, che la terapia CAR-T ha dato grandi risultati per tumori al sangue resistente alle terapie convenzionali e si sta sviluppando a ritmi accelerati negli ultimi anni, come possiamo vedere sia dall'aumento delle pubblicazioni che dall'aumento della richiesta di brevetti. Sono già state ottenute quattro generazioni di CAR e si sta sperimentando questo recettore anche sui macrofagi per trattare i tumori solidi offrendo speranza a un sempre più ampio numero di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- Vanzetti, A., “Codice della proprietà Industriale” Giuffrè Editore, 2013
- P. Rampinelli, lezioni di Socioeconomia e Brevettistica Farmaceutiche, Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna, A.A. 2019-2020
- Vanzetti A. Di Cataldo V., “Manuale di diritto industriale “(ottava edizione), 2018, Giuffrè
- Björn Jürgens and Nigel S. Clarke, “*Evolution of CAR T-cell immunotherapy in terms of patenting activity*”, Nature Biotechnology (April 2019) Pagg.1-6
- Pichaya Thanindratarna at al. “Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell immunotherapy for sarcomas: from mechanisms to potential clinical applications, Cancer Treatment Reviews Volume 82, January 2020, Elsevier. Pagg.1-3.
- Carl H. June at al. “CAR-T cell immunotherapy for human cancer “, Science,23 Mar 2018 Pagg.1-5
- Carl H. June at al., Chimeric Antigen Receptor Therapy, New England Journal of Medicine, 5 Jul.2018, Pagg 1-10
- Cheng at al., Engineering CAR-T cells, Biomarker Research, 24 June 2017, Pagg1-6.
- Lisa Rosenbaum, M.D “Tragedy, Perseverance, and Chance — The Story of CAR-T Therapy Lisa Rosenbaum”, The New England Journal of Medicine, 5 Oct.2017, Pagg.1-3
- Buechner J, Grupp SA, Maude SL, et al. “Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): update to the interim analysis. Clin Lymphoma Myeloma” CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol , 7 Mar.2019, Pagg 1-12
- Sara Ghorashian at al., CD 19 chimeric antigen receptor T cell therapy for haematological malignancies, British Journal of Hematology, 05 March 2015, Pagg.463-477
- María Estela at al. Hospital pharmacist’s roles and responsibilities with CAR-T medicines Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CAR-T ,Farmacia Hospitalaria 2020, Vol. 44, Pagg. 26 - 31
- European Medicine Agency – Report tecnico KYMRIA H
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf
- European Medicine Agency – Report tecnico YESCART
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf

FONTI NORMATIVE

- European Patent Convention, <https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/epc.html>
- Codice della Proprietà Industriale (Decreto Legislativo 10 febbraio 2005, n. 30)

DOCUMENTI BREVETTUALI CONSULTATI:

- Domanda Brevetto WO2012079000A1
- Domanda Brevetto EP17191702.4
- Domanda Brevetto WO2015157386A1
- Domanda Brevetto WO20150075468A1
- Domanda Brevetto WO201376916A1
- Domanda Brevetto WO2011119979A1
- Domanda Brevetto WO2001097858A2
- Domanda brevetto WO2018027036A1

ARTICOLI PUBBLICATI SU RIVISTE DI SETTORE

- Galli C. - Proprietà intellettuale, un diritto per il futuro: le tendenze della giurisprudenza e le linee di evoluzione della normativa, Guida Convey, 2010
- Magnani N., *Bimbo con leucemia salvo da effetti collaterali Car-T. Bambino Gesù, primo caso al mondo con tecnica della depurazione del sangue*- 17 febbraio 2020 ANSA.IT salute&benessere

BANCHE DATI CONSULTATE

- <https://ipportal.wipo.int/>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- <https://worldwide.espacenet.com/>

RINGRAZIAMENTI