

**THE PATENTABILITY OF BIOTECH AND
PRECISION MEDICINE INVENTIONS: SUBJECT
MATTER ELIGIBILITY OF GENE-RELATED
PATENTS, BIOMARKERS, DIAGNOSTICS AND
ALGORITHMS FOR PERSONALIZED MEDICINE**



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

A DOCTORAL DISSERTATION SUBMITTED TO THE
DEPARTMENT OF PRIVATE LAW
OF THE FACULTY OF LAW OF UNIVERSITY OF SALAMANCA
IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS
FOR THE DEGREE OF
DOCTOR OF LAW & JURIDICAL SCIENCE
–SJD/LLD/PhD–

Pedro Mateo Riobo Aboy

2020

**LA PATENTABILIDAD DE INVENCIONES
BIOTECNOLÓGICAS Y SOBRE LA MEDICINA
DE PRECISIÓN: PROTECCIÓN JURÍDICA DE
LAS INVENCIONES SOBRE GENÉTICA,
BIOMARCADORES, TESTS DIAGNÓSTICOS Y
ALGORITMOS PARA LA MEDICINA
PERSONALIZADA COMO MATERIA
SUSCEPTIBLE DE PATENTE**



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



**800 AÑOS
VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

1218 - 2018

DEPARTAMENTO DE
DERECHO PRIVADO FACULTAD DE DERECHO
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Pedro Mateo Riobo Aboy

2020

INTERNATIONAL COLLABORATION & RESEARCH FUNDING

The research for this doctoral thesis was supported, in part, by a Novo Nordisk Foundation Grant for a scientifically independent Collaborative Research Programme in Biomedical Innovation Law (CeBIL – Grant no. NNF17SA0027784). CeBIL is an international and interdisciplinary research collaboration including the following core partner universities:

- University of Copenhagen (CeBIL)
- University of Cambridge (LML)
- Harvard University (PTC)
- University of Michigan

The topic of this research corresponds to the CeBIL – Research Grant Study 3: Precision Medicine, Artificial Intelligence & Law (PMAIL) and Study 6: Synergy/Empirical Studies, a collaboration between University of Copenhagen (CeBIL), University of Cambridge (LML), and Harvard University (PTC).

The research residency (2016-2020) for this doctoral thesis was conducted at the LML/CIPIL (University of Cambridge) and PTC (Harvard University) with research visits to CeBIL (University of Copenhagen). As part of the work of this dissertation, the author led several evidence-based IP studies featuring the key contributions of this work which have been published as Patent Articles in *Nature Biotechnology*. These author-led/first-author articles are included in Appendix H.1.

Dedicated to my wife Dr. Cristina Crespo
and to my daughters Elizabeth & Evelyn Aboy.

I will always treasure our time in Cambridge, UK together;
they will likely be the most interesting, rewarding, stimulating, and fun
years of my life! I loved riding our bikes together to school.

Professionally, this work is dedicated to the brilliant research collaboration
network assembled and led by Prof. Timo Minssen to conduct research on
Biomedical Innovation & Law (CeBIL), especially to Dr. Kathy Liddell
(and the LML team) at University of Cambridge, Prof. Glenn Cohen (and
the PTC team) at Harvard University, and Prof. Timo Minssen (CeBIL) at
University of Copenhagen.

ACKNOWLEDGEMENTS

Special thanks to my thesis advisor, Dr. María Mercedes Curto Polo, and my research colleagues:

- Dr. Kathy Liddell (Director, LML, University of Cambridge)
- Prof. Timo Minssen (Director, CeBIL, University of Copenhagen)
- Prof. Glenn Cohen (Director, PTC, Harvard University)
- Dr. Cristina Crespo (Research Scholar, LML, University of Cambridge)
- Dr. Johnathon Liddicoat (Senior Research Associate, LML, University of Cambridge)
- Prof. Prof. Jacob S. Sherkow (Edmond J. Safra/Petrie-Flom Centers Joint Fellow-in-Residence, Harvard University Professor of Law, Innovation Center for Law and Technology, New York Law School)

I am deeply indebted to the team at the *Centre for Law, Medicine, and Life Sciences (LML)* and the *Center for Intellectual Property & Information Law (CIPIL)* of the Faculty of Law at the University of Cambridge, the *Petrie-Flom Center for Health Law Policy, Biotechnology, and Bioethics* at Harvard Law School (Harvard University), and the *Center for Advanced Studies in Biomedical Innovation Law (CeBIL)* of the Copenhagen Faculty of Law (University of Copenhagen). The research for this thesis was carried out during my tenure as a Senior Research Scholar at the LML/CIPIL (University of Cambridge) and Visiting Scholar at the PTC (Harvard University) from 2016 to 2020. The research visits and collaborations with CeBIL (University of Copenhagen) were also invaluable to this work.

DOCTORAL DISSERTATION APPROVAL PAGE

The Doctoral Thesis/Dissertation of Pedro Mateo Riobo Aboy for the Doctor of Law & Juridical Science (LLD/SJD/PhD in Law) degree was accepted by the Doctoral Dissertation Committee and the Department of Private Law, Faculty of Law, University of Salamanca.

COMMITTEE APPROVALS:

Prof. Timo Minssen, Director, CeBIL, University of Copenhagen

Prof. Jacob S. Sherkow, Edmond J. Safra/Petrie-Flom Centers Joint Fellow-in-Residence, Harvard University & Professor of Law, Innovation Center for Law and Technology, New York Law School

Prof. Pilar Martín Aresti, Faculty of Law, University of Salamanca

CONTENTS

- 1 Introduction 36**
 - 1.1 Overview 37
 - 1.2 Introduction 38
 - 1.3 Hypotheses 40
 - 1.4 Objectives 42
 - 1.5 Methodology 44
 - 1.5.1 Research Methodology 44
 - 1.5.2 Research Questions 46
 - 1.6 Contributions 49
 - 1.7 Dissertation Outline 51

- 2 *Myriad's* General Impact on Gene-Related Patents 54**
 - 2.1 Overview 56
 - 2.2 Introduction & Legal Background 57
 - 2.3 Methodology 61
 - 2.3.1 Patent Landscaping 61

| | | |
|-------|--|----|
| 2.3.2 | Search Strategy | 61 |
| 2.4 | Results and Discussion | 62 |
| 2.5 | European Law Considerations | 70 |
| 2.6 | Conclusions & Further Research | 72 |
| 2.7 | Appendix: Examples & Further Results | 76 |
| 2.8 | Chapter References | 81 |

3 *Myriad's* Impact on Patent Subject-Matter Eligibility & Claim Drafting Strategies for DNA-based Product Inventions 82

| | | |
|-------|---|-----|
| 3.1 | Overview | 84 |
| 3.2 | Introduction & Legal Background | 85 |
| 3.3 | Research Questions | 88 |
| 3.4 | Methodology | 89 |
| 3.4.1 | Search Strategy & Inclusion Criteria | 89 |
| 3.4.2 | Patent Application Classification | 91 |
| 3.4.3 | Patent Application Prosecution History Review | 92 |
| 3.4.4 | Claim Amendment Typology | 94 |
| 3.5 | Results & Discussion | 95 |
| 3.5.1 | Answers to Research Questions | 95 |
| 3.5.2 | Is it Easy to Draft Around <i>Myriad</i> ? | 98 |
| 3.5.3 | What is 'Markedly Different' from Nature after <i>Myriad</i> ?101 | |
| 3.5.4 | What has been the Response of the USPTO to <i>Myriad</i> ?104 | |
| 3.6 | Conclusions & Further Research | 107 |
| 3.7 | Appendix: Examples & Further Results | 111 |
| 3.8 | Chapter References | 135 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 4 | <i>Myriad's</i> Impact on Patent Subject-Matter Eligibility Beyond Isolated DNA Inventions | 136 |
| 4.1 | Overview | 138 |
| 4.2 | Introduction & Legal Background | 139 |
| 4.3 | Research Questions | 142 |
| 4.4 | Methodology | 142 |
| 4.5 | Results | 144 |
| 4.5.1 | What is the expected prosecution timeline of an application receiving a <i>Myriad</i> rejection? | 145 |
| 4.5.2 | What proportion of <i>Myriad</i> -based rejections apply to subject matter beyond isolated DNA? | 145 |
| 4.5.3 | What sorts of subject-matter has been affected? | 147 |
| 4.5.4 | Was <i>Myriad</i> used as a central reference or in combination to justify the 35 USC 101 rejection? | 147 |
| 4.5.5 | How have applicants overcome the 35 USC 101 <i>Myriad</i> -based rejections? | 147 |
| 4.6 | Discussion | 149 |
| 4.7 | Conclusions & Further Research | 154 |
| 4.8 | Appendix: Examples & Further Results | 157 |
| 4.9 | Chapter References | 177 |
| 5 | <i>Mayo's</i> Impact on Patents Applications Related to Biotech, Diagnostics, and Precision Medicine | 178 |
| 5.1 | Overview | 180 |
| 5.2 | Introduction & Legal Background | 181 |
| 5.2.1 | Previous Empirical Studies | 184 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 5.2.2 | Research Questions | 186 |
| 5.2.3 | Methodology | 187 |
| 5.2.4 | Empirical Results | 188 |
| 5.2.5 | How many applications received <i>Mayo</i> -based rejections over the last 6 years, and what has been the fate of these applications? | 188 |
| 5.2.6 | What is the expected prosecution timeline for an application receiving a <i>Mayo</i> rejection? | 189 |
| 5.2.7 | How has the prevalence of 35 USC §101 rejections changed since <i>Mayo</i> ? | 191 |
| 5.2.8 | What sort of subject-matter has been affected by <i>Mayo</i> ? | 192 |
| 5.3 | Discussion | 193 |
| 5.3.1 | Legal Uncertainty | 195 |
| 5.3.2 | Is Law Reform Needed? | 197 |
| 5.3.3 | Recent Federal Circuit Case Law | 198 |
| 5.3.4 | Recent USPTO Examination Guidance | 200 |
| 5.4 | Conclusions and Further Research | 202 |
| 5.5 | Appendix: Examples & Further Results | 204 |
| 5.6 | Chapter References | 214 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 6 | <i>Vandas</i>'s Impact on Patent Applications Related to Methods of Detection, Diagnosis, and Treatment: The transformation of diagnostic claims into methods of treatment as a strategy to overcome <i>Mayo</i>-based rejections | 215 |
| 6.1 | Overview | 217 |
| 6.2 | Introduction & Legal Background | 218 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 6.2.1 | Research Questions | 222 |
| 6.2.2 | Methodology | 223 |
| 6.2.3 | Empirical Results | 224 |
| 6.2.4 | One year after <i>Vanda</i> , to what extent have legal arguments and claim amendments based on <i>Vanda</i> been effective in overcoming 35 USC 101 <i>Mayo</i> -based rejections? | 224 |
| 6.2.5 | How are applicants transforming diagnostic patent claims into method of treatment claims to overcome <i>Mayo</i> -based subject matter eligibility rejections? . . . | 226 |
| 6.3 | Discussion | 232 |
| 6.3.1 | <i>Vanda</i> 's impact on patent prosecution | 232 |
| 6.3.2 | Diagnostic Companies and Divided Infringement . . . | 233 |
| 6.3.3 | Legal Uncertainty | 235 |
| 6.3.4 | Comparison with Europe | 237 |
| 6.4 | Conclusions and Further Research | 240 |
| 6.5 | Appendix: Examples & Further Results | 241 |
| 6.6 | Chapter References | 259 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 7 | <i>Alice</i>'s Impact on the Patentability of Biotech and Precision Medicine Involving Algorithms. A US & Europe Comparative Law Perspective for Precision Medicine. | 260 |
| 7.1 | Overview | 262 |
| 7.2 | Introduction | 263 |
| 7.3 | Categories of Precision Medicine | 263 |
| 7.4 | Emerging US Case Law | 266 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 7.4.1 | Biomarkers & Correlations | 266 |
| 7.4.2 | Algorithms | 267 |
| 7.4.3 | Underlying Concern | 268 |
| 7.5 | Impact on Precision Medicine | 269 |
| 7.5.1 | Biomarkers & Nature-Based Products | 271 |
| 7.5.2 | Individual Responses & Methods of Diagnosis: Natu- ral Relationships | 272 |
| 7.5.3 | Algorithms and AI | 275 |
| 7.5.4 | European Perspective | 282 |
| 7.5.5 | Biomarkers & Nature-Based Products | 283 |
| 7.5.6 | Individual Responses & Methods of Diagnosis: Nat- ural Relationships | 285 |
| 7.5.7 | Comparing the U.S. and European Regimes | 286 |
| 7.5.8 | Conclusions and Further Research | 292 |
| 7.6 | Appendix: Illustrative Examples | 295 |
| 7.7 | Chapter References | 358 |
| 8 | Conclusions | 359 |
| 8.1 | Overview | 361 |
| 8.2 | Dissertation Summary & Contributions | 362 |
| 8.3 | Future Directions | 365 |
| 8.4 | Concluding Remarks | 367 |
| 9 | Introducción | 410 |
| 9.1 | Sinopsis | 411 |
| 9.2 | Introducción | 412 |
| 9.3 | Hipótesis | 415 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 9.4 | Objetivos | 417 |
| 9.5 | Metodología | 419 |
| 9.5.1 | Metodología de investigación | 419 |
| 9.5.2 | Preguntas de investigación | 422 |
| 9.6 | Contribuciones | 425 |
| 9.7 | Esquema de la tesis | 427 |
| 10 | Impacto general del caso <i>Myriad</i> en las patentes genéticas | 431 |
| 10.1 | Sinopsis | 433 |
| 10.2 | Introducción y marco jurídico | 434 |
| 10.3 | Metodología | 439 |
| 10.3.1 | Estudio del panorama de las patentes (<i>Patent Landscaping</i>) | 439 |
| 10.3.2 | Estrategia de búsqueda | 439 |
| 10.4 | Resultados y Análisis | 441 |
| 10.4.1 | Comparación con Europa | 450 |
| 10.5 | Conclusiones e investigación adicional | 451 |
| 10.6 | Apéndice: Ejemplos y resultados adicionales | 455 |
| 10.7 | Bibliografía | 463 |
| 11 | Impacto del caso <i>Myriad</i> sobre la admisibilidad de las invenciones de productos basados en ADN como materia patentable y estrategias de redacción de reivindicaciones para este tipo de invenciones | 466 |
| 11.1 | Sinopsis | 468 |
| 11.2 | Introducción y marco jurídico | 469 |
| 11.3 | Preguntas de investigación | 473 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 11.4 | Metodología | 474 |
| 11.4.1 | Estrategia de búsqueda y criterios de inclusión | 474 |
| 11.4.2 | Clasificación de solicitudes de patentes | 476 |
| 11.4.3 | Revisión de los historiales de tramitación de las solicitudes de patentes | 477 |
| 11.4.4 | Tipología de las enmiendas de reivindicaciones | 480 |
| 11.5 | Resultados y debate | 481 |
| 11.5.1 | Respuestas a las preguntas de investigación | 481 |
| 11.5.2 | ¿Resulta sencillo sortear los problemas planteados por el caso <i>Myriad</i> a la hora de redactar y enmendar reivindicaciones? | 485 |
| 11.5.3 | ¿Qué se considera ‘claramente diferente’ de la natu- raleza tras el caso <i>Myriad</i> ? | 489 |
| 11.5.4 | ¿Cuál ha sido la respuesta de la oficina de patentes de Estados Unidos al caso <i>Myriad</i> ? | 493 |
| 11.6 | Conclusiones e investigación adicional | 496 |
| 11.7 | Apéndice: Ejemplos y resultados adicionales | 501 |
| 11.8 | Bibliografía | 525 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 12 | Impacto del caso <i>Myriad</i> en la admisibilidad de la materia patentable más allá de las invenciones de ADN aislado | 528 |
| 12.1 | Sinopsis | 530 |
| 12.2 | Introducción y marco jurídico | 532 |
| 12.3 | Preguntas de investigación | 536 |
| 12.4 | Metodología | 536 |
| 12.5 | Resultados | 538 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 12.5.1 | ¿Cuál es el plazo de tramitación y argumentación (<i>prosecution</i>) esperado de una solicitud rechazada a raíz del caso <i>Myriad</i> ? | 539 |
| 12.5.2 | ¿Cuál es la proporción de rechazos basados en el caso <i>Myriad</i> que afectan a materia distinta al ADN aislado? | 540 |
| 12.5.3 | ¿Qué tipo de materia se ha visto afectada? | 542 |
| 12.5.4 | ¿Se utilizó el caso <i>Myriad</i> como referencia central o combinado con otros casos para justificar el rechazo basado en el § 101 del Título 35 del USC? | 542 |
| 12.5.5 | ¿Cómo superaron los solicitantes los rechazos por incumplimiento del § 101 del Título 35 del USC basados en el caso <i>Myriad</i> ? | 543 |
| 12.6 | Debate | 544 |
| 12.7 | Conclusiones e investigación adicional | 551 |
| 12.8 | Apéndice: Ejemplos y resultados adicionales | 554 |
| 12.9 | Referencias del capítulo | 574 |

13 Impacto del caso *Mayo* en las solicitudes de patentes relacionadas con biotecnología, diagnóstico y medicina de precisión **577**

| | | |
|--------|---|-----|
| 13.1 | Sinopsis | 579 |
| 13.2 | Introducción y marco jurídico | 580 |
| 13.2.1 | Estudios empíricos anteriores | 583 |
| 13.2.2 | Preguntas de investigación | 586 |
| 13.2.3 | Metodología | 587 |
| 13.2.4 | Resultados empíricos | 588 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 13.2.5 | ¿Cuántas solicitudes han sido rechazadas a raíz del caso <i>Mayo</i> durante los últimos 6 años y qué ha pasado con ellas? | 588 |
| 13.2.6 | ¿Cuál es el plazo de tramitación y argumentación (<i>prosecution</i>) esperado para una solicitud rechazada a raíz del caso <i>Mayo</i> ? | 589 |
| 13.2.7 | ¿Cómo ha cambiado la prevalencia de los rechazos en virtud de lo dispuesto en el § 101 del Título 35 del USC desde el caso <i>Mayo</i> ? | 591 |
| 13.2.8 | ¿Qué tipo de materia se ha visto afectada por el caso <i>Mayo</i> ? | 593 |
| 13.3 | Análisis | 594 |
| 13.3.1 | Incertidumbre jurídica | 597 |
| 13.3.2 | ¿Es necesaria una reforma legal? | 599 |
| 13.3.3 | Jurisprudencia reciente del Circuito Federal | 600 |
| 13.3.4 | Directrices de examen recientes de la oficina de patentes de Estados Unidos | 603 |
| 13.4 | Conclusiones e investigación adicional | 605 |
| 13.5 | Apéndice: Ejemplos y resultados adicionales | 607 |
| 13.6 | Bibliografía | 617 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 14 | Impacto del caso <i>Vanda</i> en las solicitudes de patentes relacionadas con métodos de detección, diagnóstico y tratamiento: la transformación de reivindicaciones diagnósticas en métodos de tratamiento como estrategia para superar rechazos basados en el caso <i>Mayo</i> | 620 |
|-----------|---|------------|

| | | |
|--------|--|-----|
| 14.1 | Sinopsis | 622 |
| 14.2 | Introducción y marco jurídico | 623 |
| 14.2.1 | Preguntas de investigación | 628 |
| 14.2.2 | Metodología | 629 |
| 14.2.3 | Resultados empíricos | 630 |
| 14.2.4 | Un año después del caso <i>Vanda</i> , ¿hasta qué punto han sido eficaces los argumentos legales y las enmiendas de reivindicaciones basadas en el caso <i>Vanda</i> para superar los rechazos por incumplimiento del § 101 del Título 35 del USC basados en el caso <i>Mayo</i> ? | 630 |
| 14.2.5 | ¿Cómo están transformando los solicitantes las reivindicaciones diagnósticas de las patentes en reivindicaciones de métodos de tratamiento para superar los rechazos basados en el caso <i>Mayo</i> relativos a la admisibilidad de la materia como patentable? | 631 |
| 14.3 | Análisis | 639 |
| 14.3.1 | Impacto del caso <i>Vanda</i> en la tramitación y argumentación (<i>prosecution</i>) de patentes | 639 |
| 14.3.2 | Empresas de diagnóstico e infracción dividida | 640 |
| 14.3.3 | Incertidumbre jurídica | 642 |
| 14.3.4 | Comparación con Europa | 644 |
| 14.4 | Conclusiones e investigación adicional | 648 |
| 14.5 | Apéndice: Ejemplos y resultados adicionales | 649 |
| 14.6 | Bibliografía | 667 |

15 Impacto del caso *Alice* y la subsiguiente jurisprudencia

| | |
|--|------------|
| emergente en materia de patentes en Estados Unidos y Europa sobre medicina de precisión. Una perspectiva de derecho comparado de Estados Unidos y Europa. | 670 |
| 15.1 Sinopsis | 672 |
| 15.2 Introducción | 673 |
| 15.3 Categorías de la medicina de precisión | 673 |
| 15.4 Jurisprudencia emergente en Estados Unidos | 676 |
| 15.4.1 Biomarcadores y correlaciones | 676 |
| 15.4.2 Algoritmos | 678 |
| 15.4.3 Preocupación subyacente | 679 |
| 15.5 Impacto sobre la medicina de precisión | 681 |
| 15.5.1 Biomarcadores y productos naturales | 683 |
| 15.5.2 Respuestas individuales y métodos de diagnóstico: relaciones naturales | 684 |
| 15.5.3 Algoritmos e IA | 688 |
| 15.5.4 Perspectiva europea | 695 |
| 15.5.5 Biomarcadores y productos naturales | 697 |
| 15.5.6 Respuestas individuales y métodos de diagnóstico: relaciones naturales | 699 |
| 15.5.7 Comparación de los regímenes de Europa y Estados Unidos | 701 |
| 15.5.8 Conclusiones e investigación adicional | 707 |
| 15.6 Apéndice: Ejemplos ilustrativos | 710 |
| 15.7 Bibliografía | 712 |
| 16 Conclusiones | 715 |

| | |
|---|------------|
| 16.1 Sinopsis | 717 |
| 16.2 Resumen y contribuciones de la tesis | 718 |
| 16.3 Futuras rutas de investigación | 722 |
| 16.4 Consideraciones finales | 724 |
| 17 Publications | 780 |
| 17.1 Author's Thesis Publications | 782 |
| 17.2 Author's Publications List | 785 |
| 17.3 Author's Patents (as Inventor) | 810 |
| References | 811 |

LIST OF FIGURES

- 2.1 Published granted active and expired patents (1996-2016) with gene-related claims (including the general gene-related search terms identified in search S1 from Table 1). The general shape and total number of gene related patents is consistent with previous studies employing different search methodologies in the 1996-2010 timeframe. 63
- 2.2 Granted patents with gene-related claims containing sequence IDs, including the gene-related search terms identified in search S1 (general) and S2 (isolated) from Table 1, as well as the keyword ‘isolated’ within three words of ‘DNA.’ (Search date range: patents with filing dates between 13 June 1988 and 13 June 2016.). While issues of gene-related patents in general continue to increase, there is a decrease in isolated gene-related patents regardless of whether the search is conducted by issue (Fig. 2) or filing dates (Table 1). . . . 65

| | | |
|-----|---|----|
| 2.3 | (a) Granted gene-related patents by small-entities vs large entities (37 CFR definition) based on Search ID S3 in Table 1 (isolated). (b) Granted isolated-gene rated patents by small-entities vs large entities (37 CFR definition) containing “isolated” within 3 words of DNA in the claims. | 67 |
| 2.4 | Study results showing the USPTO and EPO priority dates of patents containing claims directed to isolated DNA. Note that the patent activity peaked years before the <i>Myriad</i> decision indicating that the patent system has already addressing the patentability of these inventions on the basis of novelty and non-obviousness (inventiveness). EU Law Comparative Analysis: It is important to note that despite the fact that the law has not changed in Europe and isolated DNA claims continue to be eligible, there is a substantial decrease on the number of isolated DNA patents granted. Further comparative analysis is included on the US & Europe comparative law analysis for precision medicine. | 69 |
| 3.1 | Methodological overview including the automated search, manual classification, and expert prosecution history review steps. | 90 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 4.1 | Study results showing that a) 85% of the Myriad-based rejections in our sample were directed to non-isolated DNA patent claims, and b) upon receiving a Myriad rejection directed to these claims, applicants advanced prosecution by either amending (71%), cancelling (27%) or providing legal and scientific/technical argument (2%) for these claims. . . . | 146 |
| 5.1 | The fate of patent applications with Mayo citations. As of the 6th anniversary of Mayo, study results show that (a), 49.3% of the patent applications were rejected or abandoned, 27.6% were granted after overcoming a 35 USC §101 Mayo-based rejection and 23.1% are still in active examination or prosecution; (b), the allowance rate for applications with Mayo rejections is 35.9%; (c), overcoming the rejections of record in the granted applications required more than one round of examination or prosecution and the need to file one or more RCEs in 45.8% of the cases (30.3% required two or more); and (d), prevalence of 35 USC §101 rejections in key art units increased from 10.5% (pre-Mayo) to 55.5% (post-Mayo). . . . | 190 |

| | | |
|------|---|-----|
| 6.1 | Figure 1 Study results. (a) Typology of patent applications claims with <i>Mayo</i> rejections. (b) Typology of granted patent claims after <i>Vanda</i> . The results indicate that a large proportion of diagnostic related claims are being amended to method of treatment claims to overcome <i>Mayo</i> -based rejections following the <i>Vanda</i> decision and corresponding USPTO examination guidance. | 225 |
| 7.1 | Application and impact of emergent patent case law to different categories of precision medicine, including biomarkers, diagnostics, and algorithms/AI. | 270 |
| 10.1 | Patentes concedidas activas y caducadas publicadas (1996-2016) con reivindicaciones relacionadas con genes (que incluyen los términos de búsqueda generales relacionados con genes identificados en la búsqueda S1 de la tabla 1). La forma general y el número total de patentes genéticas son coherentes con los de estudios anteriores que emplearon distintas metodologías de búsqueda en el período comprendido entre 1996 y 2010. | 442 |

| | | |
|------|--|-----|
| 10.2 | Patentes concedidas con reivindicaciones relacionadas con genes que contienen ID de secuencias que incluyen los términos de búsqueda relacionados con genes identificados en las búsquedas S1 (generales) y S2 ('isolated') de la tabla 1, además de la palabra clave 'isolated' a un máximo de tres palabras de distancia del término 'DNA'. (Rango de fechas de la búsqueda: patentes con fechas de presentación entre el 13 de junio de 1988 y el 13 de junio de 2016). Mientras que las emisiones de patentes genéticas en general siguen aumentando, se observa un descenso en las patentes relacionadas con genes aislados independientemente de si la búsqueda se lleva a cabo por fecha de emisión (fig. 2) o de presentación (tabla 1). | 444 |
| 10.3 | (a) Patentes genéticas concedidas de pequeñas entidades frente a las de grandes entidades (definición del Título 37 del Código de Reglamentos Federales (CFR)) basadas en el ID de búsqueda S3 de la tabla 1 ("isolated"). (b) Patentes relacionadas con genes aislados concedidas de pequeñas entidades frente a las grandes entidades (definición del Título 37 del CFR) que contienen la palabra "isolated" a un máximo de tres palabras de distancia del término "DNA" en las reivindicaciones. | 446 |

| | | |
|------|--|-----|
| 10.4 | Resultados del estudio que muestran las fechas de prioridad de patentes de la oficina de patentes de Estados Unidos y la OEP que contienen reivindicaciones dirigidas a ADN aislado. Se observa que la actividad patentadora alcanzó su punto álgido años antes de la decisión del caso <i>Myriad</i> , lo que indica que el sistema de patentes ya ha estado abordando la patentabilidad de estas invenciones basándose en los requisitos de la novedad y la no obviedad (inventiva). | 449 |
| 11.1 | Esquema metodológico que incluye los pasos de búsqueda automatizada, clasificación manual y revisión experta del historial de tramitación y argumentación. | 475 |
| 12.1 | Resultados del estudio que muestran que a) el 85 % de los rechazos basados en el caso <i>Myriad</i> de nuestra muestra estaban dirigidos a reivindicaciones de patentes de ADN no aislado y b) tras recibir un rechazo basado en el caso <i>Myriad</i> dirigido a esas reivindicaciones, los solicitantes avanzaron en el proceso de tramitación (<i>prosecution</i>) enmendándolas (71 %), cancelándolas (27 %) o proporcionando argumentos legales y científico-técnicos (2 %) a su favor. | 541 |

13.1 La suerte de las solicitudes de patentes con menciones al caso *Mayo*. En el sexto aniversario del caso *Mayo*, los resultados muestran que: (a) el 49,3 % de las solicitudes de patentes se rechazaron o se abandonaron, el 27,6 % se concedieron tras superar un rechazo basado en el caso *Mayo* por incumplimiento del §101 del Título 35 del USC y el 23,1 % siguen estando en proceso de examen o tramitación y argumentación (*prosecution*); (b) el porcentaje de aceptación de las aplicaciones con rechazos basados en el caso *Mayo* es del 35,9 %; (c) superar los rechazos registrados en las solicitudes concedidas requirieron más de una ronda de examen o tramitación y argumentación (*prosecution*) y la presentación de una o más solicitudes de examen continuo (RCE) en el 45,8 % de los casos (el 30,3 % requirieron 2 o más); y (d) la prevalencia de los rechazos en virtud del §101 del Título 35 del USC en unidades revisoras clave aumentó del 10,5 % (antes del caso *Mayo*) al 55,5 % (después del caso *Mayo*). . . 590

| | | |
|------|--|-----|
| 14.1 | Figura 1 Resultados del estudio. (a) Tipología de reivindicaciones de solicitudes de patentes con rechazos basados en el caso <i>Mayo</i> . (b) Tipología de reivindicaciones de patentes concedidas tras el caso <i>Vanda</i> . Los resultados indican que una gran proporción de reivindicaciones relacionadas con el diagnóstico se están enmendando a reivindicaciones de métodos de tratamiento para superar rechazos basados en el caso <i>Mayo</i> tras la decisión del caso <i>Vanda</i> y la publicación de las correspondientes directrices de examen de la oficina de patentes de Estados Unidos. | 632 |
| 15.1 | Aplicación e impacto de la jurisprudencia emergente en materia de patentes en distintas categorías de medicina de precisión, incluidas las de biomarcadores, diagnósticos y algoritmos e IA. | 681 |

CHAPTER 1

INTRODUCTION

1.1 Overview

This chapter introduces the problems addressed in this doctoral dissertation and provides an overview of subsequent chapters. The chapter starts with an introduction to the problem domain. Next, the problems addressed as part of this dissertation and their significance are explained. Finally, the most significant contributions presented in this work are summarized, and an outline of the topics covered in each of the subsequent chapters is provided.

1.2 Introduction

While there is clarity with regards to the patent eligibility of industrial age technology (e.g., machines, articles of manufacture, compositions of matter), there is currently a high degree of uncertainty with regards to the patentable subject matter eligibility of information age inventions. These include biotech and precision medicine inventions, information processing inventions, artificial intelligence (AI), machine learning inventions, smart systems that rely on programmed processors implementing data science and signal processing algorithms, and computer-implemented inventions where the inventive activity resides on the algorithms as opposed to the hardware.

Given the complexity of the legal, policy, and economic issues involved, the patent offices and judicial bodies on both sides of the Atlantic have struggled to formulate a clear test for determining whether and under what circumstances such information age inventions should be patent-eligible subject matter or be excluded from patent protection. As an example of the complexity underlying this question, the same hardware (e.g., a microcontroller) can result in different and novel smart devices depending on how it is programmed. Consequently, this universal and generic computing machine can be transformed into other specialised machines by incorporating application-specific information process (data science) algorithms. The result is that the same underlying hardware can be transformed into diverse smart devices, for example, a medical device for personalized diagnosis and treatment that analyzes patient-specific physiologic data and uses mathematical relationships to improve precision diagnosis, a navigation

system, or a controller for an industrial plant. The legal difficulty lies in that the underlying hardware is known and therefore not patentable, and all the novelty and inventive step lies on the mathematical methods (information processing, data science, algorithms) that when programmed on the non-novel hardware create a new special-purpose device.

Similarly, the field of biotech is experiencing a great deal of uncertainty, especially with regards to the subject matter eligibility of gene-related patents. These patents often claim DNA molecules with nucleotide sequences that correspond directly to coding regions from the genomes of natural organism and are currently at the centre of controversy regarding subject matter eligibility and policy issues in both the US and Europe.

In summary, recent decisions such as *Myriad*, *Mayo*, and *Alice* could have substantial impact on 1) patent strategy and prosecution, 2) patent policy, jurisprudence and examination guidance in developed jurisdictions including US and Europe, 3) IP liquidity, and 4) investment in innovation. As an example, the recent highly controversial *Alice Corp v CLS Bank* (*Alice*) decision has increased the uncertainty regarding the patent subject matter eligibility of information age inventions that rely on algorithms and advanced mathematical methods. Similarly, the *Association for Molecular Pathology v Myriad Genetics* (*Myriad*) and *Mayo v Prometheus* (*Mayo*) decisions increased uncertainty for life science inventions and could significantly affect current and future R&D effort and investment in precision/personalized medicine and biotech in general. This high degree of uncertainty and lack of stability surrounding patent eligibility of information age inventions could

discourage research, investment, commercialization, and may be suboptimal for the overall innovation ecosystem in key areas such as precision medicine. The future of precision medicine depends on the intellectual property frameworks that apply to its various forms.

1.3 Thesis/Dissertation Hypotheses

The working hypotheses of this doctoral thesis/dissertation are:

1. the *Myriad*, *Mayo*, and *Alice* decisions have had a substantial impact on legal patent practice and strategy (likely the most significant impact since 1952) affecting primarily information age innovation based on biotechnological and computer-related inventions (i.e., the building blocks of precision/personalized medicine innovation);
2. despite the general lack of consensus among leading legal scholars and practitioners regarding the implications of these decisions for the future of precision medicine, their impact can be rigorously analyzed and quantified by conducting evidence-based (empirical) legal studies aimed at understanding the impact of these decisions at three levels of analysis: 1) broad level impacts, 2) claim level impacts, and 3) prosecution level impacts;
3. there is a high degree of uncertainty in the current patent law involving subject matter eligibility of information age inventions (biotech and computer-related), and this uncertainty is detrimental to stakeholders on both sides of the legal and policy arguments regarding the

patentability of these inventions, especially in the context of precision medicine;

4. despite the apparent differences, there is a high degree of convergence between the US and European jurisprudence regarding the patentability of biotech and computer-related inventions affecting precision medicine, including biomarkers, medical relationships/correlations, and algorithms/AI-enabled devices;

1.4 Dissertation Objectives

The overall goal of this research is 1) to examine the impact of three seminal international cases (*Myriad*, *Mayo*, and *Alice*) by developing evidence-based (empirical) IP studies designed to understand the effect of these decisions at various levels of analysis, and 2) to conduct a comparative legal analysis across developed jurisdictions (US and Europe) on the patentability of information age inventions affecting precision medicine (biotech and computer-related inventions). These evidence-based IP studies include three levels of analysis:

- Broad-level impact analysis (before & after patent landscape effects)
- Claim-level impact analysis (before & after claims, claim scope, claim strategies, claim formulations)
- Prosecution-level analysis (before & after prosecution timelines, prosecutions strategies, effects on different types of entities)

The results of these three level of analysis are also the basis of “wide-impact studies” designed to understand the side effects, ripple effects, and unexpected consequences of legal, regulatory, or examination guidance changes.

The primary objective of this doctoral thesis/dissertation is to report the results of evidence-based studies aimed at analyzing the impact and effect of these seminal decisions and offer empirical evidence to on-going legal debates about the significance of these cases on the changing patent landscape involving precision/personalized medicine inventions, including

patents claiming 1) nucleic acids, 2) nature-based products, 3) biomarkers, 4) medical correlations and relationships, and 5) algorithms, AI and big data techniques. A secondary objective is to illustrate how these empirical methodologies can be applied to conduct evidence-based legal IP research and study the impact of other legal decisions affecting the criteria for patentability for biomedical innovation or other emerging information age fields.

In summary, the fundamental aim of this research is to conduct an in-depth legal analysis of key US Supreme Court decisions affecting biotech (*Myriad* and *Mayo*) and computer implemented inventions (*Alice*), as well as the corresponding European patent law in order to:

1. better understand the legal impact of these decisions across both sides of the Atlantic;
2. report the results of evidence-based studies aimed at analyzing the impact and effect of these seminal decisions;
3. offer empirical evidence to on-going legal debates about the significance of these cases on the changing landscape of patents claiming 1) nucleic acids, 2) nature-based products, 3) biomarkers, 4) medical correlations and relationships, and 4) algorithms, AI and big data techniques; and
4. compare the patent law jurisprudence and examine the degree of convergence/divergence with regards to substantive patent law between US and EPC signatory jurisdictions for information age inventions affecting the emerging field of precision medicine (biotech and computer-related).

1.5 Research Methodology

1.5.1 Research Methodology

The research methodology employed to address the overarching research questions stated above includes:

1. conducting an in-depth analysis of the primary sources (legislation, regulation, examination guidance) affecting information age inventions and a literature review of current state of research surrounding biotech and computer-implemented inventions in the context of precision medicine,
2. conducting a broad-level study to empirically analyze *Myriad's* impact on gene-related patents,
3. conducting a claim-level study to empirically analyze *Myriad's* Impact on patent subject-matter eligibility & claim drafting strategies for DNA-based product inventions,
4. conducting a prosecution-level and wider-effects study to empirically analyze *Myriad's* impact on patent subject-matter eligibility beyond isolated DNA inventions,
5. conducting a claim- and prosecution-level study to empirically analyze *Mayo's* impact on patent applications related to biotech, diagnostics, and personalized medicine,
6. analyzing the joint impact of *Alice*, *Myriad*, *Mayo* and the subsequent emerging patent case law in the US and Europe on precision medicine using a comparative law perspective.

In the case of the empirical studies, it is useful to categorize them as 1) broad-level studies designed to answer questions regarding the large effects of these decisions on patenting activity, 2) claim-level studies designed to address questions regarding how claim practice and strategy changes (and associated scope of protection and business models), and 3) prosecution-level analysis designed to answer questions about the prosecution strategies and effects. In summary, this doctoral thesis includes three types of empirical methodologies aimed at analyzing the impact of legal decisions on patent subject-matter eligibility at three different levels of analysis:

- Broad-level impact analysis (before & after patent landscape effects)
- Claim-level impact analysis (before & after claims, claim scope, claim strategies, claim formulations)
- Prosecution-level analysis (before & after prosecution timelines, prosecutions strategies, effects of types of entity)

Given the subject-matter of this research, namely, legal scholarship including empirical analysis of pre-grant and post-grant patent data, there are no IRB, bioethics, biosecurity, or informed consent requirements. Each chapter in the dissertation includes a section and appendix to provide methodological details regarding the particular study, including inclusion criteria, search algorithms, databases used, statistical techniques, and visualization techniques.

1.5.2 Research Questions

As previously stated, the overall goal of this research is 1) to examine the impact of three seminal international cases (*Myriad*, *Mayo*, and *Alice*) by developing evidence-based (empirical) IP studies designed to understand the impact of these decisions, and 2) to conduct a comparative legal analysis across developed jurisdictions (US and Europe) on the patentability of information age inventions affecting precision medicine (biotech and computer-related inventions). In particular, this requires designing and conducting studies aimed at answering the following research questions where there is controversy and a lack of consensus among leading legal scholars and patent practitioners:

1. Did *Myriad* result in a reduction of gene-related patents in general (i.e., beyond isolated DNA patents)?
2. What were the trends in “isolated gene patent activity” in the last 20 years?
3. Are there any indications that the patent system was already ‘self correcting’ prior to *Myriad*?
4. Does the patent data tell us anything about what we might expect if the US Supreme Court had reached the opposite decision in *Myriad*?
5. After *Myriad* what makes a gene patent claim ‘markedly different’ from nature?
6. Has it been easy for patent attorneys to ‘draft around’ *Myriad*?

7. What proportion of human gene-related patent applications published during the 3-year period preceding *Myriad* contain an isolated nucleic acid product claim (i.e., a claim similar to the isolated gDNA claim in contention in *Myriad*)?
8. What proportion of these applications (with at least one isolated nucleic acid product claim) matured into a granted patent?
9. How were simple isolated nucleic acid claims that received a *Myriad*-based rejection amended to become patent eligible subject matter before the USPTO?
10. To what extent has the *Myriad* decision affected patent eligibility of subject-matter beyond naturally-occurring DNA?
11. What impact has *Myriad* had on the prosecution of such patents?
12. How many applications have received *Mayo*-based rejections over the last 6 years, and what has been the fate of these applications –were they eventually allowed, allowed with amendments, abandoned or still pending?
13. What is the expected prosecution timeline of patent applications receiving a *Mayo*-based rejection?
14. How has the prevalence of 35 USC 101 subject-matter eligibility rejections changed over the six years since *Mayo*? for example, has the prevalence of USPTO *Mayo*-based rejections reduced with the passage of time, signaling that legal uncertainty surrounding the *Mayo* decision is declining?

15. To what extent have legal arguments and claim amendments based on *Vanda* been effective in overcoming 35 USC 101 *Mayo*-based rejections?
16. How are applicants transforming diagnostic patent claims into method of treatment claims to overcome *Mayo*-based subject matter eligibility rejections?
17. What is the joint Impact of *Myriad*, *Mayo*, *Alice* and the subsequent emerging patent case law in the US and Europe on precision medicine?
18. How do the US and European patent law compare on the key tenets of subject-matter eligibility for biomarkers, medical relationships, and algorithms/AI-based information age inventions?

1.6 Summary of Contributions

The list below outlines the major contributions developed as part of this work:

- Development of methodologies to conduct evidence-based legal (IP) studies on patent subject-matter eligibility at the broad- (landscape), claim-, and prosecution-levels of analysis.
- Design, development, and implementation of a landscape-level legal study aimed at analyzing and understanding “*Myriad’s* General Impact on Gene-Related Patents.”
- Design, development, and implementation of a claim-level legal study aimed at analyzing and understanding “*Myriad’s* Impact on Patent Subject-Matter Eligibility & Claim Drafting Strategies for DNA-based Product Inventions.”
- Design, development, and implementation of a prosecution-level legal study aimed at analyzing and understanding “*Myriad’s* Impact on Patent Subject-Matter Eligibility Beyond Isolated DNA Inventions.”
- Design, development, and implementation of a claim- and prosecution-level legal study aimed at analyzing and understanding “*Mayo’s* Impact on Patents Applications Related to Biotech, Diagnostics, and Personalized Medicine.”
- Design, development, and implementation of a claim- and prosecution-level legal study aimed at analyzing and understanding “*Vanda’s*

Impact on Patents Applications Related to Methods of Detection, Diagnostics, and Methods of Treatment.”

- Conduct a US and Europe comparative law study designed to analyze the “Joint Impact of *Myriad*, *Mayo*, *Alice* and the Emerging Patent Case Law in the US and Europe on Precision Medicine.”
- Publication of the findings of the above studies as “Feature Patent Articles” in *Nature Biotechnology* (the top-ranked journal in the field of biotechnology and one of the top journals in impact factor across all disciplines)¹ to ensure dissemination of the results and contribute to the on-going legal debates surrounding these decisions with empirical evidence.

¹A Patent Article is one of the *Nature Biotechnology* Article Content Types. According to NBT, a Patent Article “offers Nature Biotechnology’s readership an expert insight and analysis of the legal issues that pertain to biotechnology, including patenting, licensing, and technology transfer. Written by specialists in the field, patent articles are an informative guide to the legal aspects of biotechnology research and industry.”

1.7 Dissertation Outline

This dissertation is structured in nine chapters and one appendix:

- Chapter 1 introduces the doctoral thesis/dissertation and the research questions. This chapter introduces each of the problems addressed as part of this work and briefly describes their relevance. It also provides an outline of the doctoral dissertation.
- Chapter 2 presents the results and discussion of a broad-level landscape study designed to analyze “*Myriad’s* General Impact on Gene-Related Patents.”
- Chapter 3 presents the results and discussion of a claim-level study designed to analyze “*Myriad’s* Impact on Patent Subject-Matter Eligibility & Claim Drafting Strategies for DNA-based Product Inventions.”
- Chapter 4 presents the results and discussion of a prosecution-level study designed to analyze “*Myriad’s* Impact on Patent Subject-Matter Eligibility Beyond Isolated DNA Inventions.”
- Chapter 5 presents the results and discussion of a claim- and prosecution-level study designed to analyze “*Mayo’s* Impact on Patents Applications Related to Biotech, Diagnostics, and Personalized Medicine.”
- Chapter 6 presents the results and discussion of a claim- and prosecution-level study designed to analyze “*Vanda’s* Impact on Patents Applications Related to Methods of Diagnosis and Methods of Treatment.”

- Chapter 7 presents a US and Europe comparative law study designed to analyze the “*Alice’s* Impact on Precision Medicine Inventions and Compare the Emerging Patent Case Law in the US and Europe on Precision Medicine.”
- Additionally, an appendix has been included in this dissertation. The first part of appendix contains an Extended Summary of the dissertation in Spanish. The second appendix section details a list of publications derived from this work.
- The last section provides a comprehensive list of references cited throughout the document.

CHAPTER 8

CONCLUSIONS

8.1 Overview

This chapter presents a summary of the dissertation, highlighting the major contributions of this work. Additionally, the chapter includes a section on future research directions, and provides overall concluding remarks for this work.

8.2 Dissertation Summary & Contributions

This dissertation is structured in seven chapters and one appendix. The first chapter introduces the problems addressed in the dissertation and provided an overview of subsequent chapters. Additionally, it included an explanation of the problem domain. Next, the problems addressed as part of this dissertation and their significance are explained. Finally, the most significant contributions presented in this work are summarized, and an outline of the topics covered in each of the subsequent chapters is provided.

Chapters 1 to 3 focus on the impact of *Myriad* at three levels of analysis: broad-level (landscape of gene-related patents), claim-level (how are the claims changing), and prosecution-level and wider impacts.

The first contribution of this dissertation is presented in Chapter 2. This chapter introduces the current controversies and debates surrounding the potential broad-level impacts of the *Myriad*-decision, the key research questions that have not been addressed by other scholars (e.g., What has been *Myriad's* broad level impact? Are there any side effects of the decision?) Additionally, the methodology for an empirical study, as well as the results and discussion of a broad-level landscape study designed to analyze “*Myriad's* General Impact on Gene-Related Patents” (published in *Nature Biotechnology* as a Feature Patent Article). A secondary contribution of Chapter 2 is the illustration of a methodology for broad-level impact studies of patent decisions.

The second significant contribution of this dissertation is presented in Chapter 3. As in the previous chapter, Chapter 3 introduces the controversies and expert debates surrounding the claim-level impacts of the *Myriad*-decision, the associated research questions that have not been addressed by other scholars (e.g., What makes a DNA claim ‘markedly different’ from nature? Is it easy to ‘draft around *Myriad*’?), a corresponding evidence-based methodology for an empirical study, and the results and discussion of a claim-level study designed to analyze “*Myriad*’s Impact on Patent Subject-Matter Eligibility & Claim Drafting Strategies for DNA-based Product Inventions” (published in *Nature Biotechnology* as a Feature Patent Article). A secondary contribution of Chapter 3 is the illustration of an empirical methodology for claim-level impact studies of patent decisions.

The third contribution of this dissertation is presented in Chapter 4. This chapter introduces the scholarly and practitioner legal debates surrounding the potential broad-level impacts of the *Myriad*-decision, a fundamental research question that have not been addressed by other legal scholars related to prosecution impact and the scope of application of the decision (e.g., Has the *Myriad* decision been applied narrowly in a ‘surgical strike’ manner or broadly at the USPTO?), a methodology for an empirical study to address this research question, and a prosecution-level study designed to analyze “*Myriad*’s Impact on Patent Subject-Matter Eligibility Beyond Isolated DNA Inventions” (published in *Nature Biotechnology* as a Feature Patent Article). A secondary contribution of Chapter 4 is the illustration of a methodology for prosecution-level impact studies of patent decisions. Additionally, it provides an example of how to conduct “wider-impact”

studies.

Whereas Chapters 1 to 3 focus on the impact of *Myriad* at three levels of analysis, Chapter 4 focuses on the impact of *Mayo* on biotech, diagnostics, and precision medicine related patents. Subsequently, Chapter 5 presents the fourth main contribution of this dissertation. Following the structure of previous chapters, Chapter 5 introduces the various controversies and legal debates surrounding the potential impacts of the *Mayo*-decision (on biotech, diagnostics, and personalized medicine patent prosecution), the key research questions that have not been addressed by other scholars, the methodology for an empirical study to answer these questions, and a prosecution-level study designed to analyze “*Mayo*’s Impact on Patent Subject-Matter Eligibility of Biotechnology” (published in *Nature Biotechnology* as a Feature Patent Article). This is followed by a study to analyze the impact of the *Vanda* decision on the patentability of methods of treatment and methods of diagnosis (under review by *Nature Biotechnology*).

The sixth contribution is presented in Chapter 6 which includes a US and Europe comparative law study designed to analyze the “Joint Impact of *Alice* and the Emerging Patent Case Law in the US and Europe on Precision Medicine” (published in *Nature Biotechnology* as a Patent Article).

Additionally, an Appendix has been included, which contains an Extended Summary of the dissertation in Spanish.

8.3 Future Directions

In this section we outline future research directions related to this work:

- Studying the impact of *Myriad* on inventions with claims directed to pharmaceutical compounds.
- Studying the proportion of claim amendments that follow the typology of eligible claims presented in Chapter 3 since the publication of the article and their success rate in overcoming the 35 USC §101 rejections of record.
- Studying the impact of *Mayo* at the claim-level by replicating the *Myriad* study in Chapter 3 to design a typology of claim amendments that transform rejected claims under *Mayo* into patent subject-matter eligible claims.
- Studying the impact of *Vanda* at the claim-level to analyze the extent to which the Vanda claim formulation directed to methods of treatment is being used to amend diagnostics claims rejected under *Mayo* in order to advance prosecution to allowance under Step 2A of the *Mayo/Alice* test.
- Studying the impact of *Alice* empirically using the methodologies employed for *Myriad* and *Mayo*.
- Studying the claim formulations, amendments, arguments, prosecution history, and allowance rates of patent applications filed before the USPTO and EPO with the same priority date and directed to the

same invention in order to empirically compare the degree convergence of corresponding patent practice across jurisdictions.

8.4 Concluding Remarks

This dissertation addressed the problem of 1) examining the impact of three seminal international cases (*Myriad*, *Mayo*, and *Alice*, and follow-on case law) by developing evidence-based (empirical) IP studies designed to understand the impact of these decisions, and 2) conducting a comparative legal analysis across developed jurisdictions (US and Europe) on the patentability of information age inventions affecting precision medicine (biotech and computer-related inventions). These evidence-based IP studies include empirical legal methodologies at three levels of analysis: 1) broad-level impact analysis (before & after patent landscape effects), 2) claim-level impact analysis (before & after claims, claim scope, claim strategies, claim formulations), and 3) prosecution-level analysis (before & after prosecution timelines, prosecutions strategies, effects on types of entity).

This doctoral thesis/dissertation presents the results of evidence-based studies aimed at analyzing the impact and effect of these seminal decisions and offer empirical evidence to on-going legal debates about the significance of these cases on the changing patent landscape involving precision/personalized medicine inventions, including patents claiming 1) nucleic acids, 2) nature-based products, 3) biomarkers, 4) medical correlations and relationships, and 5) algorithms, AI and big data techniques. Additionally, it presents a comparative legal study of the US and European jurisdictions (EPC) considering the joint impact of the *Myriad*, *Mayo*, and *Alice* decisions (and subsequent case law and USPTO Examination Guidance) and the corresponding cases decided in Europe (as well as EPO

Examination Guidance).

In summary, this doctoral thesis/dissertation provides an in-depth legal analysis of key US Supreme Court decisions affecting biotech (*Myriad* and *Mayo*) and computer implemented and information process inventions (*Alice*) in the context of precision medicine, as well as the corresponding European legal frameworks. The results of the evidence-based/empirical (Chapter 2-6) and comparative IP law studies (Chapter 7) represent a contribution designed to:

1. better understand the legal impact of these decisions across both sides of the Atlantic
2. report the results of evidence-based studies aimed at analyzing the impact and effect of these seminal decisions;
3. offer empirical evidence to on-going legal debates about the significance of these cases on the changing landscape of precision medicine-related patents claiming 1) nucleic acids, 2) nature-based products, 3) biomarkers, 4) medical correlations and relationships, and 5) algorithms, AI and big data techniques; and
4. compare the patent law jurisprudence and potential of substantive patent law degree of convergence/divergence between US and EPC signatory jurisdictions for information age inventions affecting the emerging field of precision medicine (biotech and computer-related).

In particular, this work addresses 20 outstanding research questions where there is controversy and a lack of consensus among leading legal scholars

and patent practitioners. These include:

1. Did *Myriad* result in a reduction of gene-related patents in general (i.e., beyond isolated DNA patents)? No. The results of this study indicate that the *Myriad* decision did not result in a reduction of gene-related patenting activity (See Section 2.4 and Fig. 2.1 and Fig. 2.2. Except for isolated gDNA, general gene-related patents continue to be issued in increasing numbers. Gene-related patents including seq. ids in the claims continue to increase post-*Myriad*.
2. What were the trends in “isolated gene patent activity” in the last 20 years? There is a reduction in “isolated gene patent activity”, but this reduction trend precedes the *Myriad* decision. The downward slope has been constant since 2010 and peaked back in 2001. Our results indicate a significant drop in gene-related patents 3 years after *Myriad* containing the terms “isolated”, “purified”, and “natural” in any of the claims. These findings are consistent with a significant impact of *Myriad* with respect to issued patents which include claims directed to isolated gDNA. Given the crisp and decisive Court decision on this narrow legal issue, it is clear that patentees are avoiding, amending (or canceling) claims directed to isolated genes. It is common to find instances of US patent applications filed before the *Myriad* decision which originally contained isolated gene claims which matured into US granted patents with amended claims directed to methods and non-natural genetic constructs. (i.e., the *Myriad*-type claims are amended or canceled to advance prosecution). This is generally possible as long as the patent specification contains sufficient support for the amended

claims to comply with the requirements of 35 USC 112 with respect to written description, enablement, and best mode. Nevertheless, such amendment is more than just a draftsman's exercise because 1) an isolated gene patent cannot be transformed into eligible subject matter by claim drafting techniques²², and 2) even if the isolated gene were to be included as part of an otherwise subject-matter eligible claim, the step of isolation or purification is not sufficient to satisfy the novelty²³ or non-obviousness²⁴ requirements. Additionally, the combination and joint-effect of *Myriad*, *Mayo*²⁵, and *Alice*²⁶ make it substantially more challenging to transform ineligible claims directed to isolated genes, natural products, laws of nature, or abstract ideas into subject-matter eligible claims. Our results show a downward slope in gene-related patents containing the keyword "isolated" within 3 words of "DNA" in the patent claims has been roughly constant since 2010 and peaked back in 2001 (Fig. 2.3(b)).

3. Are there any indications that the patent system was already "self correcting" prior to *Myriad*? Yes. There is strong evidence of "self-correction." The legal standards of novelty & especially non-obviousness (inventive step) had already been preventing further isolated gene patents from being issued. Figure 2.4 shows the USPTO and EPO priority dates of patents containing claims directed to isolated DNA. These results show that patent activity peaked years before the *Myriad* decision indicating that the patent system has already addressing the patentability of these inventions on the basis of novelty and non-obviousness (inventiveness). It is important to note that despite the fact that the law has not changed in Europe

and isolated DNA claims continue to be eligible, there is a substantial decrease on the number of isolated DNA patents granted. Further comparative analysis is included on the US & Europe comparative law analysis for precision medicine.

4. Does the patent data tell us anything about what we may expect is the US Supreme Court had reached the opposite decision in *Myriad*? Are there any side-effects? Our results show that even if *Myriad* had reached the opposite decision (and isolated gDNA patents were eligible subject matter), it is likely that very few of such patents would be granted at this time since new patent filings (unless claiming priority back to the early 2000s) would not satisfy the non-obviousness requirement for patentability. This effect is also partially seen in Fig. 2.4, where the reduction trend in isolated DNA patents precedes the *Myriad* decision. In fact, Fig. 2.4 shows that the downward slope in gene-related patents containing the keyword “isolated” within 3 words of “DNA” in the patent claims has been roughly constant since 2010 and peaked back in 2001. The results of this dissertation indicate that the legal standard of non-obviousness, as opposed to subject-matter eligibility continues to be the main determinant of patent prosecution strategies. The relative importance of subject matter eligibility versus non-obviousness may be studied by comparing filing, publication, and the corresponding priority dates of the patent applications and issued patents. Since patent applicants need to sacrifice valuable patent term in order to claim the priority benefits, the only sound rationale to keep claiming early priority dates is to satisfy the increasingly high-bar of patentability due to the large amount of prior-art now available.

Our results of assignees obtaining gene-related patents (Fig. 2.3) indicate a significant shift in the ratio of small-entities vs. large entities owning US gene-related patents. The proportion of patents owned by small entities dropped dramatically after *Myriad*. This was unexpected and could be a negative side-effect of the decision. It is potentially highly significant, as small entities are important sources of biotech innovation^{27,28}.

The fact that US law does not allow isolated gene patents, whereas European countries do (pursuant to the European Biotech Directive 98/44/EC and the European Patent Convention 2000) has led some commentators to caution that this fundamental asymmetry of subject-matter eligibility involving isolated gene patents could place the US at a competitive disadvantage³⁰. However, the results of this doctoral research already reveal that the priority dates for these granted patents peaked in 1999 and 2003 for the USPTO and EPO, respectively. This indicates that much of the post-*Myriad*/*Mayo* patenting activity (2012-2015) is due to research efforts, investments, and patent filings made long before these cases were decided, where the original patent claims are being amended in newly filed continuation patent applications claiming the priority rights to earlier co-pending applications where there is sufficient support in the originally-filed specifications to allow for the necessary claim amendments to overcome both subject-matter eligibility rejections raised by *Mayo*/*Myriad*, as well as novelty and non-obviousness rejections based on the higher bar due to the ever-increasing prior-art. Consequently, early entrants with

strong patent portfolios which have the ability to claim early priority dates in their continuation applications -and that have the resources to engage in lengthy US patent prosecutions to perfect their patent rights- are best positioned to navigate and benefit from this highly uncertain legal environment affecting patent rights. Since the patent term is measured from the priority date claimed, as opposed to the filing date, many of these newly granted patents will have significantly reduced patent terms and will enter the public domain in 5-10 years, as opposed to 20 years.

5. After *Myriad* what makes a gene patent claim 'markedly different' from nature? We created a typology to classify the amendments that, after *Myriad*, successfully transformed a simple isolated nucleic acid product claim into a patent-eligible claim. Aside from cancelling the isolated nucleic acid claims (n=183), the typology reveals that applicants are typically employing one of eight prosecution strategies: 1) amending to cDNA; 2) amending to nucleic acids with non-naturally occurring sequence variations; 3) amending to nucleic acids recombinantly linked with heterologous sequences; 4) amending to labelled nucleic acids; 5) amending to a nucleic acid in a vector; 6) amending to a nucleic acid recombined with a non-specific regulatory sequence; 7) amending with a Type-2 change and a negative-claim clause; and 8) amending to a short nucleic acid (so short that it does not naturally occur). The Supplementary Information provides definitions for each of these strategies and details the amendments made in each of the 21 cases, including some of the arguments made by Applicants and Examiners. This Information also records three applications that received a

Myriad-based rejection and, as a result, the Applicants cancelled the claims.

The most common way to amend and overcome a *Myriad*-based rejection was to claim cDNA, which occurred in seven of these 21 instances. As described below, although some of these eight strategies may appear obvious in hindsight, the concrete examples provide additional guidance on what degree of difference satisfies the USPTO that an isolated nucleic acid product claim is markedly different from those in nature.

6. Has it been easy for patent attorneys to ‘draft around’ *Myriad*? Our results indicate that in the years immediately after *Myriad* there has been much less amending activity than some commentators had expected. In over 79.2% of M1a cases the simple isolated nucleic acid product claims were canceled. Claim amendments were attempted and successful in less than 18.6% of the cases. We found only 21 (3.2% of the M1a) instances of successful amendments after receiving an explicit *Myriad* rejection. Furthermore, in none of these cases involving successful amendments, is the scope (breadth) of the granted claims equivalent to the original scope.

When we commenced this study we expected to see more amending activity to overcome *Myriad* rejections; we did not expect so many cancellation of entire patents nor so many canceled claims which excised a nucleic acid claim without any attempt to amend the claim to

closely related subject-matter eligible claims. There were potentially many reasons for the large proportion of discontinued isolated nucleic acid product claims. Undoubtedly one reason was the view that such claims were ineligible and difficult to draft around after *Myriad*. No guidelines were initially issued, and even then detailed information for addressing *Myriad*-based rejections in relation to isolated nucleic acids was unavailable. There were also reasons other than patent eligibility, for example, concerns about novelty, obviousness or unity of invention. Another explanation is that such claims are simply not as valuable as they were once perceived to be and are suffering a ‘Darwinian fate’.²⁶

It is important to note that canceled *Myriad*-type claims could, in some cases, be resurrected and amended in future, claiming the original priority date; for example as a divisional, continuation or continuation-in-part patent application. So it may be that some applicants that discontinued *Myriad*-type claims are waiting to learn more about successful claim-drafting practices before trying to prosecute or amend contentious *Myriad*-type claims. The typology, information and concrete examples in this study of what works and doesn’t work is the sort of information that patent practitioners may find helpful. In particular, the file wrappers disclose important nuances that applicants have only learnt through trial and error.

For example, in one of the 21 applications to receive a *Myriad*-based rejection, the applicant attempted to overcome the rejection by claiming an “isolated polydexoxyriboneculeotide that, when transcribed

and translated, yields a polypeptide [that exists in nature]”. However, the examiner maintained the rejection and suggested that the claim be amended to cDNA instead; the applicant accepted this amendment (Case No.1, Supplementary Information). In another application that received a *Myriad*-based rejection, the applicant amended a *Myriad*-type claim to ‘synthetic DNA’; however, the examiner maintained the rejection because the claim still included a sequence that existed in nature despite being made in a synthetic, unnatural way (Case No.7, Supplementary Information). In yet another example, an examiner rejected a claim limited to ‘designer’ nucleic acids because it was not clear how the nucleic acids differed from those in nature. The examiner in this case even said that it is common for experts in the field to “describe natural processes of evolution as examples of engineering or design”. The applicant eventually overcame the rejection by claiming specific, non-naturally occurring sequences (Case No.11, Supplementary Information).

Based on these results, we can conclude that, to date, applicants have not found techniques to draft-around *Myriad* to obtain claims of equal breadth to isolated nucleic acid claims. However, some applicants have been able to amend ineligible isolated nucleic acid claims so that the resulting subject-matter eligible claims lie close to the boundary stated in *Myriad* between ineligible and eligible subject matter. Also we cannot go so far as to say that drafting around *Myriad* to achieve equal breadth is impossible: successful strategies might be found in claims that were, for example, amended for reasons unrelated to subject

matter, or that occurred before examination on the merits.

In the immediate aftermath of the *Myriad* ruling, it may turn out that applicants have avoided trying to draft around *Myriad* (preferring instead to cancel the claims) because there is not enough of a business case to warrant this effort. Or it may turn out that applicants have delayed doing so due to current legal uncertainty. This will be clearer in a few years when we can see if a significant number of the canceled *Myriad*-type claims are resurrected as continuations or divisionals, and successfully amended at that point in time.

7. What proportion of human gene-related patent applications published during the 3-year period preceding *Myriad* contain an isolated nucleic acid product claim (i.e., a claim similar to the isolated gDNA claim in contention in *Myriad*)?; (Answered in Chapter 4) We found 653 applications with at least one simple isolated genomic nucleic acid product claim. This constitutes approximately 50% of the 1292 human gene-related applications found by our S1 search algorithm (See Chapter 3, Table 1).

8. What proportion of these applications (with at least one isolated nucleic acid product claim) matured into a granted patent? This question was directed to finding out the proportion of the 653 gene patent applications that were eventually granted. In other words how many of these patent applications ‘made it’ notwithstanding *Myriad*? Our results show that 313 (47.9%) applications were eventually granted (M1aG), 311 (47.6%) were wholly rejected/abandoned (M1aR) (mean-

ing all claims discontinued), and 29 (4.4%) were, as of January 2017, pending (M1aP).

9. How were simple isolated nucleic acid claims that received a *Myriad*-based rejection amended to become patent eligible subject matter before the USPTO? In this study we examine the M1aG subset (n=313) above. The objective was to see how these patents had managed to survive the *Myriad* ruling. Of these, 183 applications (58.5%) advanced prosecution to allowance by surrendering (i.e., canceling) all simple isolated nucleic acid products claims (M1aGC). These patents, when finally granted, no longer contained any of the isolated nucleic acid claims which had been published prior to the *Myriad* decision. The M1aGC cohort, taken together with the M1aR applications (where the simple isolated nucleic acid claims were abandoned or rejected along with every other claim), reveal that a very large proportion of *Myriad*-type claims filed in the three years before *Myriad* were not taken forward by applicants (79.2% of the 653 in the M1a subset). We found only 14 (4.5%) applications were granted without substantive amendments to the originally published isolated nucleic acid claims (M1aGU). Significantly, all but one of these were examined on the merits before the *Myriad* decision. Some of these claims are now at risk of invalidation in light of *Myriad*, but some of these claims may still be valid if they are limited to nucleic acids that do not exist in nature. In any event, the M1aGU subset is small, constituting approximately 1% of the 1292 applications identified in our S1 search algorithm.

Our results show that the USPTO implemented the *Myriad* ruling swiftly. We found examples where patent applications had received Notices of Allowance in the three months preceding the *Myriad* ruling (i.e., examination on the merits had concluded) but were stopped from issuance and prosecution reopened with a *Myriad*-based rejection (e.g., Cases No.7 and No.24, Supplementary Information). In general, our results also indicate the USPTO Examiners are interpreting *Myriad* and USPTO Examination Guidance literally and narrowly; though it is still debatable whether they are giving effect to the Supreme Court's statement that differences should be 'marked.' For example, does limiting the claim to a single "molecule that includes a nucleic acid and a fluorescent label" really constitute a 'marked difference' from Nature?

We also found that Examiners are conservative in their use of discretion and do not tend to grant allowances based on claim language that deviates from the specific examples provided in the Examination Guidance. The strict attitude is reinforced by the USPTO's current practice of not granting patents on isolated naturally-occurring polypeptides (Case No.12 Supplementary Information). Although the position against eligibility is conservative overall, there seems to be inter-examiner variability. For example, an oligonucleotide that did not differ to sequences in nature was granted (Case No.21, Supplementary Information), yet a claim to a pair of primers was rejected (Case No.23, Supplementary Information).

The conservative approach of USPTO Examiners probably results in longer prosecution-times and in some cases patent applicants may be surrendering more patent protection scope than needed in order to satisfy the Examiners with regards to 35 USC 101 requirements (depending on one's view of the requirement for a 'marked difference' rather than a mere 'difference' from naturally occurring nucleic acid). If so, a potential positive side effect is that granted patents are more likely to withstand a validity challenge, should one be made via the courts at a future time. On balance it is unclear whether the conservative approach is beneficial. The longer patent prosecution times could disproportionately affect startups and small firms. They may not have the resources for engaging in this type of complex prosecutions involving multiple rounds of examination and RCEs (Requests for Continued Examination), unlike larger firms with more resources. We found some preliminary evidence of such disproportionate effect in our previous empirical study¹⁴. Strong, reliable patents are typically important for businesses which need 1) to attract investment in a risky R&D environment, and 2) firm growth during the term of the patent (ie., 20 years from the filing date). But strong, reliable patents are particularly important for SMEs. These firms are important providers of disruptive innovation (e.g., new ventures; substitute and new entrant products), which often require a period of market protection to challenge incumbents. In contrast, larger firms tend to dominate continuous improvement (or sustained-innovation) and can rely more on existing capital, marketing, brand recognition, R&D budgets, and existing distribution channels

for competitive advantage.

10. To what extent has the *Myriad* decision affected patent eligibility of subject-matter beyond naturally-occurring DNA? Our results (Fig. 4.1) show that a) 85% of the *Myriad*-based rejections in our sample were directed to non-isolated DNA patent claims, and b) upon receiving a *Myriad* rejection directed to these claims, applicants advanced prosecution by either amending (71%), cancelling (27%) or providing legal and scientific/technical argument (2%) for these claims. The subject matter that examiners have rejected beyond isolated gDNA is quite diverse. It includes other types of nucleotide-based inventions, such as RNA (Case 4), DNA arrays (Case 5), DNA-based kits, and DNA created after inbreeding (Case 10). It also goes beyond nucleotide-based inventions., including: peptides (Case 1), proteins (Case 2), antibodies (Case 11), cells (Case 12), pharmaceutical compositions (Case 4) and methods of various types (Case 15). All these illustrative cases are located in Supplementary Data.

From the above results, several interesting points emerge which provide a better understanding of the extent to which *Myriad* is affecting patent applications other than gDNA.

Although the Supreme Court justices made several statements that led prominent commentators to think *Myriad* would have a narrow impact on “genes and the information they encode,”¹ empirical evidence shows that at least 6,785 patent applications have been affected by a *Myriad*

rejection in 5 years. Furthermore, our results indicate that 85% of these affected applications pertain to subject matter other than naturally-occurring DNA.

Most *Myriad* citations are Examiner initiated (70%), and it is not the case that Examiners are simply citing *Myriad* as one case amongst a string of cases that have reformulated the law of patent eligibility (eg Alice, Mayo, etc). Indeed our results show that in 60% of cases *Myriad* is employed as the central, and often sole, reference to justify the 35 USC 101 rejection. This indicates that the impact of *Myriad* on cases other than DNA is not mundane, as predicted by some commentators.

It is also important to note that our results indicate that a *Myriad* rejection does not sound a “death knell” for a patent application. Excluding pending applications, we found that 48.5% ultimately received a Notice of Allowance.

That said, successful prosecution of a patent which receives a *Myriad* citation often appears to require extra time and money. For instance in approximately 45.6% of cases, patent applicants file a RCE and go through an extra round of patent examination. Furthermore, 13.7% go through at least an extra 2 rounds of patent examination with all the time and costs that entails before a Notice of Allowance is issued. This is a high frequency of patent applications to be going through RCEs, as can be seen from a comparison with the latest USPTO statistics which

found 18% of patent applications filed 1 RCE and 5% filed 2 RCEs to prosecute successfully (USPTO 2012 RCE Outreach Statistics; RCE by Technology: Chemical/Biological). The results also show that it takes additional time and money for applicants to decide to abandon a patent which has received a *Myriad* citation, meaning greater sunk costs.

The results also indicate that often claims are being narrowed as a result of *Myriad*. To overcome *Myriad* rejections, applicants typically amend claims (71%); arguments from the applicant are sufficient only in 2% of cases. Another strategy is to cancel the specific claims affected (27%).

Considering the controversy following *Myriad* about the breadth of its impact ('surgical strike' v. sweeping impact), these empirical results are noteworthy. To summarize: (i) 85% of rejections including a *Myriad* citations concern products other than isolated DNA); (ii) 48.5% of patent applications receiving a *Myriad* rejection are nevertheless ultimately allowed-it's not necessarily "game over"; (iii) but only 2% are allowed solely on the basis of argument (for the rest the affected claims are amended or cancelled to advance prosecution). It is interesting to consider how and why the *Myriad* case is having this effect on prosecution. To understand this, it is important to look closely at the final USPTO Examination Guidance (MPEP 2106, January 2018) on subject-matter eligibility.

The latest guidance attempts to reconcile case law (including *Myriad*, *Mayo* and *Alice*) into a generally applicable two-step framework for determining subject matter eligibility. This has been a contentious exercise. First (Step 1), the claimed invention must belong to one of the four statutory categories defined in 35 USC 101 (process, machine, manufacture, or composition of matter). Second (Step 2A), the claims should not be ‘directed to’ one of the judicially recognised exceptions (abstract ideas, laws of nature, or natural phenomena, including ‘products of nature’), unless (Step 2B) they include additional limitations such that the claim as a whole amounts to ‘significantly more’ than the exception.

Looking more closely at the details of Step 2A in MPEP 2018 one sees that it casts a broader net than one might originally suspect. This helps explain why *Myriad* is being raised more often than ‘surgical strike’ commentators predicted. First, contrary to what the name might suggest, Step 2A does not restrict the ‘product of nature’ category to naturally-occurring products. Rather, it extends it to ‘nature-based’ products, which may be non-naturally occurring products. The test applied at Step 2A is whether the ‘nature-based’ product has ‘markedly different characteristics’ from any naturally occurring counterpart. Although the term ‘nature-based product’ is not explicitly defined, the examples in the guidance span a broad array of substances found in or derived from nature, as well as combinations and compositions comprising such substances (e.g., chemical compounds, foods, proteins, genetically modified organisms,

nucleic acids, antibodies). Second, the markedly different test is not limited to DNA or nucleotide-based materials; it is abundantly clear that Examiners have been instructed to apply it to the wider natural world. Third, Examiners are instructed to apply Step 2A if a claim recites (i.e., sets forth or ‘includes’) a nature-based element, whether alone or in combination. This is enough for a claim to be considered directed to a product of nature for the purposes of Step 2A unless the nature-based product is ‘markedly different’ from any naturally occurring counterpart.

Looking more closely at Step 2B, one realizes that it offers an additional way to make a claim patentable. It helps explain why, notwithstanding the broadly cast net in step 2A, nature-based claims that are not markedly different are sometimes allowed with amendments. Even if a claim is found to be ‘directed to’ a ‘product of nature’ exception in Step 2A, it may still be found patent eligible under Step 2B if it passes the “significantly more” threshold. Reaching either threshold is enough for the claim to be eligible subject matter. Characteristics that have been found by the Courts to render a nature-based claim markedly different from nature include differences in: (1) biological or pharmacological functions or activities, (2) chemical and physical properties, (3) phenotypic characteristics (functional and structural), and (4) function and form, including chemical, genetic, or physical function and form (MPEP 2106).

In the case of *Myriad*, for example, isolated gDNA was found to

be a ‘product of nature’, and thus ineligible for patent protection, because the mere isolation does not rise to the level of a markedly different characteristic. In contrast, the absence of the introns in cDNA was deemed a marked structural difference with respect to naturally occurring DNA, making it eligible for patent protection.

Immediately following the *Myriad* decision it was unclear whether the ruling was a ‘narrowly crafted’ decision that delivered a ‘surgical strike’ on isolated DNA patents while leaving the patent eligibility of all other claim products intact. Over the years that followed, patent attorneys and other readers of the MPEP guidance could see that the USPTO’s view was that *Myriad* had broader impact for the purposes of patent examination, at least when interpreted alongside other Supreme Court decisions. Nevertheless, five years on, and prior to this empirical study, the magnitude of *Myriads* impact on claims beyond isolated DNA was still unclear. There was also a lot of uncertainty about how the USPTO was applying MPEP guidance in actual examination practice. Our study helps shed light on these issues, in particular it shows: how many times *Myriad* has been cited by examiners; what happens to patents that receive *Myriad* rejections; what proportion of these applications cover subject matter beyond naturally-occurring DNA; what sorts of nature-based products are affected by these rejections; how many advance prosecution without the need for amendment; and the number of rounds of RCEs that take place before the applications are allowed or abandoned.

Overall, the finding that (in our sample) *Myriad* was used to justify 35 USC 101 rejections of non-DNA products in 85% of the cases may seem surprising. It is surprising in light of the Supreme Court's (apparent) attempts to contain its own decision, and also given the line of thinking from some leading legal scholars that *Myriad* was a 'narrowly crafted' decision. It also stands in stark contrast to the equivalent case in Australia, *D'Arcy v Myriad*²⁰. However, the high percentage does make sense when considered in light of the last USPTO Examination Guidance (as implemented as part of the MPEP 2106) for nature-based products.

Under the new guidelines, the key to determining whether a nature-based product constitutes an ineligible 'product of nature' lies not in whether or not the product is naturally or non-naturally occurring, but rather in whether it possesses markedly different characteristics from its closest naturally occurring counterpart; or failing which, whether the product claim covers 'something significantly more'. Thus, even synthetically created products (and combinations of these) may be classified as ineligible 'products of nature' if they are neither markedly different nor offer 'significantly more' than the judicial exception.

11. What impact has *Myriad* had on the prosecution of such patents? Our analysis of the USPTO file wrappers and prosecution histories for the patent application sample (n=6,875) (Box 1-Step 4) shows that Applicants who finally overcame the rejections of record and ultimately obtained a Notice of Allowance resulting in a granted patent typically

received one or more final rejections. Notably, in 45.7% of the cases, applicants were required to engage in a second round of prosecution by filing a Request for Continued Examination (RCE). In 13.5% of the cases two or more RCEs were needed. For rejected applications that were ultimately abandoned the statistics are similar, 43.7% required at least one RCE, and 11.9% with 2 or more RCEs.

12. How many applications have received *Mayo*-based rejections over the last 6 years, and what has been the fate of these applications? Were they eventually allowed, allowed with amendments, abandoned or still pending?

In our study we identified 72,990 USPTO correspondence documents which contained a *Mayo* citation (Chapter 5 Box 1-Step 1) over the last 6 years (March 20, 2012 to March 20, 2018). Of these, 33,878 were identified in Examiner Office Actions, 34,417 in Applicant Responses to Office Actions, and 4,695 in other correspondence such as Appeals (Chapter Box 1-Step 2). The 72,990 correspondence documents we identified correspond to 21,977 patent applications containing a citation to *Mayo* in a 35 USC §101 subject-matter eligibility rejection. Next (Box 1-Step 3) we analyzed the patent applications which were listed as falling within TC 1600. Our search algorithm identified 9,435 patent applications in TC 1600. Given that the search algorithm optimized specificity (instead of sensitivity), we expect that this is a conservative estimate of the number of applications that received rejections citing *Mayo*.

In order to determine the fate of these patent applications (n=9,435 TC=1600) we classified them according to their patent status: abandoned, patented, or pending (Box 1-Step 3). On the sixth anniversary of *Mayo*, 4,650 of these patent applications had been abandoned (49.3%), 2,605 had been granted (27.6%), and 2,180 (23.1%) were still pending (i.e. undergoing active examination/prosecution) (Figure 5.1a). Excluding the pending applications, the overall allowance rate for patent applications in our sample was 35.9%, whereas the percentage of applications which did not reach allowance (for various reasons) after receiving a *Mayo* citation was 64.1% (Figure 5.1b).

In summary, as of the 6th anniversary of *Mayo*, study results (Fig. 5.1) show that (a), 49.3% of the patent applications were rejected or abandoned, 27.6% were granted after overcoming a 35 USC §101 *Mayo*-based rejection and 23.1% are still in active examination or prosecution; (b), the allowance rate for applications with *Mayo* rejections is 35.9%; (c), overcoming the rejections of record in the granted applications required more than one round of examination or prosecution and the need to file one or more RCEs in 45.8% of the cases (30.3% required two or more); and (d), prevalence of 35 USC §101 rejections in key art units increased from 10.5% (pre-*Mayo*) to 55.5% (post-*Mayo*).

13. What is the expected prosecution timeline of patent applications receiving a *Mayo*-based rejection?; Analysis of the USPTO file wrappers and prosecution histories for patent applications in our

sample (Box 1-Step 4) revealed that applications which eventually overcame the rejections of record and ultimately obtained a Notice of Allowance received several office actions (containing Non-Final and Final Rejections). In 45.8% of the cases, applicants engaged in a second round of prosecution by filing a Request for Continued Examination (RCE). In 30.3% of the cases, two or more RCEs were needed (Figure 1c). For rejected applications that were ultimately abandoned the statistics are similar; 45.8% with at least one RCE; and 30.3% with 2 or more RCEs.

This is a high number of RCEs when contrasted to the statistics published by the USPTO in 2012, where 18% of patent applications filing 1 RCE and 5% filing 2 RCEs (in Chemical/Biological technology centers) were considered unacceptably high rates¹⁴. This motivated the USPTO to pilot several programs post-2012 to reduce RCE rates (USPTO 2012 RCE Outreach Statistics; RCE by Technology: Chemical/Biological).

14. How has the prevalence of 35 USC 101 subject-matter eligibility rejections changed over the six years since *Mayo*? for example, has the prevalence of USPTO *Mayo*-based rejections reduced with the passage of time signalling that legal uncertainty surrounding the *Mayo* decision is declining?

Our pre-*Mayo* dataset included 5,045 patent applications examined by Art Unit 1634. Of these, we found 10.5% had 35 USC §101 rejections on the first Non-Final Office Action and 8.2% in a Final Office Action.

The 6 year post-*Mayo* dataset included 4,931 patent applications examined by the same art unit (Art Unit 1634). Our results confirmed an increase in the prevalence of 35 USC §101 rejections (Figure 1d). We found that 55.5% of these post-*Mayo* applications received a 35 USC §101 subject-matter eligibility rejection in the first Non-Final Office Action (Non-Final Rejection) and 45.5% in a Final Office Action (Final Rejection). While this art unit is primarily affected by *Mayo*, it is important to note that this pre- to post-*Mayo* increase (from 10.5% to 55.5%) in the prevalence of 35 USC §101 rejections may also include the effects of other decisions such as *Myriad*¹⁵ and *Alice*².

Our results indicate that *Mayo* has had a significant impact on patent prosecution in the life sciences. For instance, we found at least 4,650 (49.3% of our sample) patent applications in TC1600 (biotechnology) were abandoned after they received a rejection with a *Mayo* citation. Excluding pending applications, this corresponds to a rejection/abandonment rate of 64.1%. That said, our results also show that the impact of *Mayo* may not be as devastating for biotech, diagnostics and personalized medicine patent applications as many commentators have stated. In fact, at least 2,605 patent applications in TC1600 overcame 35 USC §101 rejections based on *Mayo*. In most of these cases, the claims were amended. It will require further research to analyze how the claims changed to satisfy the two step *Mayo*/Alice test.

We estimate an overall allowance rate of 35.9% for patent applications

that received a *Mayo* rejection. This indicates it is possible to draft claim language that satisfies the post-*Mayo* 35 USC §101 threshold for life sciences inventions. Therefore, one should be careful not to equate a *Mayo*-based rejection in an office action with unpatentability. Some of these rejections can be overcome through legal argument or claim amendments during prosecution.

Our results show that although *Mayo* rejections can be overcome, it has not been easy for applicants to do so. In this respect our results provide evidence that confirms and extends a point suggested by patent attorneys¹⁶, namely that *Mayo* has significantly increased the time and costs for prosecuting biotech, diagnostics and personalized medicine patent applications. Notably, we found that in 45.8% of TC1600 applications where applicants overcame a rejection based on *Mayo* and ultimately obtained a Notice of Allowance, the Applicant had to file one or more Requests for Continued Examination (RCEs), meaning additional cost and time. In 30.3% of the cases, two or more RCEs were needed. This is a high rate for RCEs¹⁴.

A fourth point emerging from our results is that post-*Mayo* there has been a marked increase in the prevalence of 35 USC §101 subject-matter eligibility rejections relevant to biotechnology, diagnostics, and personalized medicine. We found an increase from 10.5% (pre-*Mayo*) to 55.5% (post-*Mayo*) in 35 USC §101 rejections for Art Unit 1634. This is consistent with the ‘early look’ by Chao and Mapes, but the differences warrant closer inspection. In their study, they observed

an increase in 35 USC §101 subject matter eligibility rejections from 15.9% (pre-*Mayo*) to 84.6% (post-*Mayo*) for the same art unit (by studying a sample of applications filed after 2006, with office actions issued between August 2007 and March 2016). The higher percentages they obtained can be explained by their sampling methodology. They selected every 10th application and then determined whether each application was drawn to personalized medicine technology. Their results are therefore based on applications that are more likely affected by *Mayo*, since “[a]pplications directed to the diagnosis or treatment of a specific disease, or to specific markers were included. All other types of applications were excluded”¹². Accordingly, a higher percentage of 35 USC §101 rejections can be expected. In order to avoid selection bias, our study included all the applications in the art unit for the entire 6 year period following *Mayo*. Notably, even with our broad inclusion criteria, a substantial increase in §101 rejections is observed.

It is particularly noteworthy that the prevalence of 35 USC §101 rejections and *Mayo* citations has remained high for a full 6 year period (Supplementary Data). This indicates that legal uncertainty about *Mayo* has also remained high. If the threshold of eligibility had become clear and predictable with the passage of time, the patent bar would not be submitting so many patent applications that still receive *Mayo*-based rejections. Unlike the requirements of novelty and non-obviousness (which are relative matters based on comparing the claimed invention with a large and dynamic prior art base), patent eligibility is an inherent and substantive legal matter. A

claim either meets the test of patent eligibility or it does not. This determination (since it is not affected by related art) can be made a-priori (prior to filing an application) with a high degree of accuracy. Our results (for Art unit 1634) indicate that historically, pre-*Mayo*, patent attorneys judged eligibility accurately in approximately 90% of their applications, whereas post-*Mayo* this has dropped to 44.5%. If the legal test is basically clear and workable, patent practitioners will generally not submit patent claims that do not comply with eligibility rules. Our results indicate that pre-*Mayo* levels of 35 USC §101 rejections were around 10%, whereas in the six year period following *Mayo* 55.5% (of the patent applications filed since *Mayo* in Art Unit 1634) received a 35 USC §101 subject-matter eligibility rejection.

15. To what extent have legal arguments and claim amendments based on *Vanda* been effective in overcoming 35 USC 101 *Mayo*-based rejections?

At the one year anniversary of the *Vanda* decision, there were 19 patent applications for which there was a final disposition: 16 applications were allowed and issued as granted patents, and 3 were abandoned.

This represents an allowance rate of 84.2% for patent applications with a rejection citing *Mayo* where the applicant responded to the office action with arguments and amendments based on *Vanda*, and for which there is a final disposition. This figure is substantially higher than the allowance rate previously estimated for applications with a 35 USC 101 rejection citing *Mayo* (35.9%).² Additionally, in one of the three

abandoned cases, the *Vanda* argument was successful in overcoming the *Mayo* rejection.

Accordingly, this strategy has been effective in overcoming the 35 USC 101 rejection in 89.5% of the cases for which there is a final disposition (granted patent issued or final abandonment). This sample was then manually reviewed to determine the nature of the legal arguments and claim amendments.

16. How are applicants transforming diagnostic patent claims into method of treatment claims to overcome *Mayo*-based subject matter eligibility rejections? In order to answer this research question, a manual and expert review of the relevant USPTO file wrappers was conducted. In particular, the prosecution history for each of the granted patent applications was downloaded using the USPTO PAIR (Patent Application Information Retrieval) System. Each application was then analyzed and classified with reference to the first claim receiving the 35 USC 101 rejection citing *Mayo* as either: A) a method of diagnosis (and other related claims that are not methods of treatment) or B) a method of treatment. Fig. 1 shows the results of the classification of the original patent applications (Fig.6.1.a) and the issued patents. (Fig.6.1.b). We found that 80% of the claims in the patent application sample were A-type (i.e., methods of diagnosis or related).

Next we used the prosecution histories to follow the fate of the central claim that sorted groups A and B. The majority of the claims in

group A (diagnostic-related methods receiving a *Mayo*-based rejection) subsequently transformed into method of treatment claims in the final issued patent. In fact, in 81.3% of the granted/issued patents the claims were directed to methods of treatment (Fig. 6.1). The original claims in the patent applications, the corresponding claims in the granted patents, and our classification and prosecution notes are included in the Supplementary Information.

Notably, in all 16 cases, modifying claim language and citing the *Vanda* decision resulted in a reversal of the existing 35 USC 101 rejection (including a *Mayo* citation), with a Notice of Allowance in the following communication. Furthermore, in several of these cases, as shown in the prosecution notes (Supplementary Information), the applicants had already tried several times to persuade the examiner, but were unsuccessful until *Vanda* was cited in support of legal arguments and proposed claim amendments. With rather simple amendments that mirrored claim language in *Vanda*, the applicants finally found a way to effectively overcome the 35 USC 101 subject-matter eligibility rejection, where previously they had been unsuccessful.

Reviewing the applicants' arguments and claim language in the patent file wrappers, we observed three types of successful claim transformations. These included: (1) transforming non-method of treatment claims (e.g., diagnostics claims) to method of treatment claims, (2) altering non-method of treatment claims to claims analogous to methods of treatment, and (3) modifying original method of treatment

claims using *Vanda* to guide the claim drafting.

The first type of transformation (i.e., diagnostic-related claims transforming into method of treatment claims) was the most common, comprising 11 of the 16 analyzed granted patents.

For example, one applicant transformed the claimed invention from a “method for determining, in a patient presenting with hematuria, the level of risk for having urothelial cancer” to a “method for treating a patient for urothelial carcinoma” (case 4, Supplementary Information). In this case, while the examiner initially rejected the claimed invention based on *Mayo/Alice*, the simple amendment from a method of determining cancer risk to a method of treatment made the claim allowable based on *Vanda*.

In another example the applicant changed the claim language from a “method for diagnosing Systemic Lupus Erythematosus (SLE)” to a “method of treating Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in a human subject identified as negative for SLE” (case 7, Supplementary Information). The initial *Mayo*-based rejection (i.e. that identifying SLE disease risk based on various antibody levels is merely a naturally occurring correlation) was overcome by transforming the diagnosis claim into a treatment one, in accordance with the USPTO *Vanda* guidance. Notably, previous arguments and amendments were unsuccessful in several previous responses to office actions.

Finally, while some granted applications did not explicitly mention a “method of treatment,” they included an “administration step” following the *Vanda* memo, which passed Step A of the two-step eligibility test. For example, an applicant changed a three-step method of diagnosing a subject with a certain disorder to a six-step method of determining prognosis in a subject diagnosed with the disorder, in which the fifth step comprised “administering to the subject with an indication of unfavorable prognosis a treatment” (case 11, Supplementary Information). The examiner was persuaded that this active administration of treatment step appropriately applied a law of nature/natural phenomenon, and was therefore patent eligible under *Vanda* (despite being recited at a high level of generality).

There were three examples of the second type of transformation (i.e., altering non-method of treatment claims to claims analogous to methods of treatment). These demonstrated that some examiners were open to claims that were analogous to method of treatment claims. For instance, an applicant modified a “method of identifying a soybean plant that comprises a genotype associated with an stem canker resistance phenotype” to a “method of producing a population of soybean plants that comprises a genotype associated with a stem canker resistance phenotype” through the crossing of selected soybean plants (case 12, Supplementary Information). The examiner found the analogy between the “crossing step” and a *Vanda*-type “administration step” persuasive, and allowed the patent on these grounds.

In another case, an applicant altered a method for diagnosing propensity to CCLR in a dog to a method for breeding a dog, in which the “breeding step” to reduce injury propensity was found to mirror the administration of treatment step in *Vanda* (case 14, Supplementary Information).

The third type of transformation (i.e., modifying original method of treatment claims using *Vanda* to guide the claim drafting) was illustrated by two granted patents. In these prosecution files, the original claims referred to methods of treatment, but the applications were not allowed until after the *Vanda* ruling. An applicant in one example repeatedly modified a method of treating Dengue Hemorrhagic Fever to further increase specificity (narrowing the scope of the claim), but the patent was only allowed after the applicant supplied arguments written after the *Vanda* decision (case 15, Supplementary Information). In these examples, it is possible that the claims in their original form would have been found eligible if the claims and related legal arguments had been made after the *Vanda* guidance.

In summary, in the cohort of 16 patents that we manually reviewed (patent applications with a rejection citing *Mayo* where the applicant responded to the office action with arguments and amendments based on *Vanda*, and for which there is a final disposition), there was clear evidence that most applicants had actively changed their claim type and language in response to *Vanda* to make their patents allowable. It was also evident that examiners had not been ready to accept these

arguments prior to *Vanda*, but clearly became receptive to them after the USPTO *Vanda* Examination Memo.

This research confirms our earlier hypothesis. Following the Federal Circuit’s decision in *Vanda*, as interpreted by the USPTO, patent applicants with rejected methods of diagnosis have sought to transform these into patent eligible claims via claim amendments – without having to satisfy Step B in the *Mayo/Alice* test (showing that the claim amounts to significantly more than a natural law). Averaging more than one per month in the year since *Vanda*, rather than claim a method of diagnosis, patent drafters are amending to method of treatment (or analogous) claims to avoid or overcome *Mayo*-based rejections. This mercurial change, particularly its strikingly positive and immediate impact on patent examiners, has an aura of legal ‘magic’ about it.

This has provoked considerable controversy and debates about whether *Vanda* was a good decision. Parties on both sides of the debate claim that the *Vanda* decision stands to affect “untold numbers of future patents”¹⁰, hinting at the idea that large numbers of patentees could be affected with major socio-economic ramifications. Our research identified 16 patents in 12 months that were issued pursuant to *Vanda* but which otherwise might have been rejected pursuant to *Mayo* (and 35 additional allowed applications). If *Vanda* is overruled, these sorts of claims (method of diagnosis and method of treatment claims) would be unenforceable unless the claim includes ‘significantly more’ (Step B

Mayo/Alice). At this point, we do not think this is a large number of patentees. Nevertheless, there are important policy issues at stake.

17. What is the Impact of *Alice* and the subsequent emerging patent case law in the US and Europe on precision medicine? While *Alice* is often considered a decision that affects primarily the patentability of business methods and generic abstract ideas, the decision also affects computer-implemented inventions in general, and therefore precision medicine inventions based on algorithms and AI.

It is possible to distinguish three types of precision medicine inventions in this category, namely, those that have been explicitly excluded from patent protection, those which are not categorically excluded but affected by legal developments, and those whose eligibility has been established by recent case law or specific examination guidance (Figure 1 category C).

Within the ineligible category (Figure 1 type C.1), one finds inventions directed to mathematical algorithms and mathematical concepts. It is also likely that precision medicine inventions directed to methods of patient engagement (participative care) may be ineligible, on the basis that they are methods of organizing human activity or concepts related to managing human behavior (MPEP 2106). Similarly, expert medical systems applying specialist domain knowledge to diagnose like a human doctor may be deemed ineligible as 'concepts relating to organizing or analyzing information in a way that can be performed

mentally or is analogous to ‘human mental work’ (MPEP 2106). This exclusion also applies to precision medicine inventions claimed at a high level of generality, such as the method for diagnosing an abnormal condition by performing clinical tests and analyzing the results in *In re Grams*.²⁸

A significant proportion of precision medicine inventions affected by *Alice* (Figure 1 type C.2) are based on algorithms that analyze patient data (including physiological signals) in order to develop biomarkers which can be used to diagnose or guide individualized treatment. Such algorithms can be deterministic, statistical, or based on artificial intelligence techniques. While all these algorithms are fundamentally different from a technical standpoint, most of them make use of mathematical equations, mathematical algorithms, and digital signal processing in some form. Accordingly, it is often the case that examiners conservatively issue §101 *Alice*-based rejections on the basis that the claimed invention ‘recites’ mathematics and algorithms. Furthermore, the inventive concept often lies in the algorithm itself and not the hardware (e.g., a new algorithm that can be implemented in any computing device such as a smartphone and processes physiologic signals acquired using standard sensors).

The key to eligibility for these inventions lies in whether the claims satisfy the *Mayo/Alice* test. Recognizing the level of legal uncertainty surrounding this framework, in its most recent update, the USPTO amended the test to help identify ineligible claims more accurately

and consistently (USPTO Eligibility Guidance, Jan 2019 Update¹⁷). Step 2A, which consists of identifying whether a claim is ‘directed to’ an abstract idea, now takes a two-prong approach, first asking whether the claim ‘recites’ an abstract idea (e.g., mathematical concept, method of organising human activity, or mental process), and if so, whether the claim as a whole incorporates the abstract idea into a ‘practical application.’ Contrary to previous guidance and practice, examiners are now instructed to give weight to all elements of the claim when assessing practical application, whether or not they are conventional. The ‘significantly more’ inquiry of Step 2B is where the additional elements of the claim are examined to identify an inventive concept beyond well understood, routine, or conventional activity. According to the USPTO this approach should yield the same eligibility outcome as the original method, albeit maybe at different steps in the *Mayo/Alice* test.

Similar to the effect of *Vanda* on methods of treatment, the new USPTO guidelines open a window for precision medicine inventions involving algorithms implemented in standard hardware to satisfy the *Mayo/Alice* test at Step 2A, circumventing the ‘significantly more’ inquiry, by integrating the algorithm into a practical application. The courts have indicated that some elements do not confer practical application, including mere computer implementation of an otherwise ineligible abstract idea (*Benson*);²⁹ addition of insignificant extra-solution activity such as gathering input data or outputting results, when these are merely a nominal or tangential addition to the claim

(*Flook*);³⁰ nor generally linking the abstract idea to a particular technological environment (*Bilski*).¹⁴

Conversely, examples of elements that have been considered valid ‘practical applications’ include: (1) improvement to a technology or technical field, (2) application of the algorithm to effect a particular treatment or prophylaxis for a disease or medical condition, and (3) use of a particular machine or manufacture that is integral to the claim, or (4) transformation of a particular article to a different state or thing. The recent cases of *McRO*,³¹ *Enfish*³² and *FairWarning IP, LLC v. Iatric Systems, Inc.*³³ provide a good illustration of these concepts.

In *FairWarning IP, LLC v Iatric Systems, Inc.*,³³ the Federal Circuit found a method and system of detecting improper access of a patient’s protected health information in a computer environment ineligible as being directed to an abstract idea. The Federal Circuit explained that the claimed invention did no more than collect information regarding user access to health records, analyzing this log data based on a set of rules, and providing notification if improper access is detected.

The Court likened these claims to those in *Alice*, where the claimed invention essentially amounts to using a computer to automate a process previously being performed by humans. The idea that this produced an improvement in a technology field by increasing speed was rejected, as the improved efficiency arises “from the capabilities of

a general-purpose computer, rather than the claimed method.” The Court reasoned that in this case, as in *Alice*, “it is [the] incorporation of a computer, not the claimed rule, that purportedly improves the existing technological process.”

In the *FairWarning* decision, the Federal Circuit stressed the difference between the claims at hand and those in the previously decided cases of *McRO*³¹ and *Enfish*³². The *McRO* patent claimed a computer automated method for animating lip synchronization and facial expression of 3D characters. Although, like in *FairWarning*, the method involved the use of specific rules to automate a task previously performed by humans, the Court emphasized that in the case of *McRO* the claimed invention transformed a process traditionally based on subjective rules performed by human animators into a set of specific mathematical rules that allowed implementation in a computer. Therefore, “it [was] the incorporation of the claimed rules, not the use of the computer, that improved [the] existing technological process,” and thus constituted an improvement in the technology field of computer animation.

The claims in *Enfish* were directed to a self-referential table for a computer database. Despite being defined in terms of logical structures with no physical components, the Federal Circuit found the *Enfish* claims to be “directed to a specific implementation of a solution to a problem in the software arts”, and thus not directed to an abstract idea, but rather an improvement in computer technology. The Federal

Circuit pointed to the difference between the focus of the claims being “on an improvement in computers as tools” (*Enfish*) as opposed to “an abstract idea using computers as tools” (*Fair Warning*).

Accordingly, in situations where a precision medicine invention can be implemented using standard hardware (standard processors, standard sensors, standard patient monitors, etc) and the inventive concept lies primarily with the novel algorithm or the specific application of AI techniques to solve a particular problem, the claim drafting and prosecution strategies most likely to be successful are those which satisfy the *Alice* eligibility test at Step 2A (i.e., that the claim is not ‘directed to’ an abstract idea) by ensuring that: a) the claim does not preempt the use of the fundamental techniques in other application domains, b) the invention as claimed is not ‘directed to mathematical techniques but instead to the solution of a technical problem, and c) the claimed invention results in a technological improvement in the field of precision medicine (improved detection, diagnosis, monitoring, therapy optimization, etc). A claim-darting strategy that focusses on Step 2B (the claim as a whole amounts to significantly more than the abstract idea) faces challenges if the invention uses generic hardware (e.g., computer, smartphone, wearables, standard physiologic sensors). The Supplementary Information in the Appendix of this chapter includes two examples where this strategy was tested by the author to provide legal arguments designed to overcome 35 USC §101 *Alice*-based rejections in inventions related to methods, systems, and medical devices where the main contribution is in the algorithm. The

arguments were successful in overcoming the 35 USC §101 rejections.

The full extent of *Alice*'s impact remains to be studied using the type of empirical methodologies previously employed to analyze *Myriad*^{18,19,20} and *Mayo*.²¹ For example, how many applications advance to an issued patent notwithstanding an initial rejection? What sorts of claim amendments assist? How long does patent prosecution take when *Alice* rejections are raised by examiners?

Even without this evidence, it is clear that the *Alice* decision affects a wide variety of algorithmic developments in precision medicine, but not all will be ultimately ineligible for patent protection. With thoughtful claim drafting and prosecution, it is possible to obtain patent protection for computer-implemented precision medicine inventions provided that they are not claimed at a high level of generality²⁸ and the focus of the claim is on the improvement of a technology or technical field rather than being either on the algorithm *per se*, or the automation of a mental process for which the computer is merely invoked as a tool.

18. How do the US and European patent law compare on the key tenets of subject-matter eligibility for biomarkers, medical relationships, and algorithms/AI-based information age inventions?

Although patent eligible, the European system does not necessarily provide biomarkers with significantly greater patent protection than the US. For instance, a DNA sequence can lack novelty (an issue for *Myriad*'s European BRCA patents) and will often be 'obvious' (e.g.

where standard techniques of identification and isolation are used). Furthermore some EU member states have added national legislative rules which state that DNA sequence patents are limited to the uses disclosed in the patent (so-called purpose-limited protection).⁴² This differs from the usual rule that a product patent covers all uses of the product provided at least one application is disclosed.

Despite multiple relevant legislative exclusions, European doctrine on patent eligibility of algorithms and machine learning is generous compared with the US because, generally, claim-drafting strategies can be deployed to avoid exclusion under EPC Art 52(2).⁴⁹

Demonstrating inventive step, relative to the prior art, is the more restrictive issue for European patent protection of algorithm-based precision medicine inventions. In Europe, it is strategic to restrict an algorithm-based claim to a specific technical application or adapt it for specific technical implementation. Then the algorithm has 'technical character' and can be considered as part of the inventive step inquiry to support non-obviousness.⁵⁰ Notably this tip concords with the guidance above for drafting algorithm-based claims that meet US patent eligibility rules post-*Alice* in light of *McRO*, *Enfish*, and *FairWarning*.

A divergence between US and European laws pertains to the patent subject-matter eligibility of nature-based biomarkers. In Europe,

biomarkers are patent-eligible even if merely isolated from their natural environment; whereas in the US biomarkers must be markedly different from naturally-occurring products or the claims must include significantly more (which tends to narrow the claim). In contrast, we seem to be entering a period of increasing convergence with respect to patentability of applied algorithms, mathematical methods (including AI), computer programs, methods of treatment based on biomarkers and diagnosis (provided one considers the combined effect of eligibility and non-obviousness inquiries). This convergence is particularly noticeable following *McRO*,³¹ *Enfish*,³² and *Vanda*,²⁵ as well as recent EPO and USPTO Examination Guidelines.

For methods of detection, diagnosis and treatment, there are still some cross-jurisdictional differences, but convergence is afoot. In Europe, methods of detection and in vitro diagnosis are generally patent eligible; a competent draftsman can find language that achieves technical character. In the US, these methods are still affected by the two step *Mayo/Alice* test, particularly methods of diagnosis. In response, and post-*Vanda*, methods of medical treatment are likely to become the claims de jour for medical correlations and relationships. Whereas in Europe, methods of medical treatment cannot be claimed per se but with appropriate claim-drafting could be protected as applications of a new method of diagnosis, or in the form of a medical kit or device (See Chapter 7 Table 2 and Section 7.5.3 European Perspective).

CHAPTER 9

INTRODUCCIÓN

9.1 Sinopsis

Este capítulo presenta los problemas abordados en esta tesis y ofrece una sinopsis de los siguientes capítulos. Comienza con una introducción sobre el ámbito del problema. Continúa con la explicación de los problemas abordados en esta tesis y su relevancia. El capítulo concluye con un resumen de las contribuciones más importantes presentadas en este trabajo y un esquema de los temas tratados en cada uno de los capítulos siguientes.

9.2 Introducción

Mientras que en lo que respecta a la admisibilidad de la tecnología de la era industrial como materia patentable (máquinas, productos manufacturados, composición de materia) existe suficiente claridad, en lo referente a la de las invenciones de la era de la información, entre las que se incluyen las relacionadas con biotecnología y medicina de precisión, procesamiento de la información, inteligencia artificial (IA), aprendizaje automático, sistemas inteligentes basados en procesadores programados que implementan algoritmos de ciencia de datos y procesamiento de señales (invenciones implementadas por ordenador en las que la actividad inventiva reside en los algoritmos en lugar de en el hardware), hay actualmente un alto grado de incertidumbre.

Dada la complejidad de las cuestiones jurídicas, legislativas y económicas implicadas, las oficinas de patentes y los organismos judiciales de ambos lados del Atlántico han tenido dificultades para formular una prueba clara que determine en qué circunstancias deberían ese tipo de invenciones de la era de la información ser admisibles como materia patentable o excluidas de la protección mediante patentes. Como ejemplo de la complejidad que plantea esta cuestión, el mismo hardware (por ejemplo, un microcontrolador) puede dar lugar a distintos dispositivos inteligentes nuevos en función de cómo se programe. Por consiguiente, esta máquina de computación universal y genérica puede transformarse en otras máquinas especializadas mediante la incorporación de algoritmos de procesamiento de la información (ciencia de datos) de aplicación específica. El resultado es que un mismo hardware

subyacente puede transformarse en diversos dispositivos inteligentes, como por ejemplo un dispositivo médico para el diagnóstico y el tratamiento personalizados que analiza los datos fisiológicos específicos del paciente y utiliza relaciones matemáticas para mejorar la precisión de diagnósticos, un sistema de navegación o un controlador para una planta industrial. La dificultad jurídica radica en que el hardware subyacente es conocido y, por tanto, no patentable, y toda la novedad y actividad inventiva reside en los métodos matemáticos (procesamiento de información, ciencia de datos, algoritmos) que al programarse en el hardware ya conocido crean un nuevo dispositivo especializado.

De manera similar, el campo de la biotecnología está experimentando un alto grado de incertidumbre, en especial en lo referente a la admisibilidad de la materia patentable en el caso de las patentes genéticas. Éstas suelen reivindicar moléculas de ADN con secuencias de nucleótidos que se corresponden directamente con regiones de codificación de los genomas de organismos naturales y, en la actualidad, se encuentran en el centro de la polémica tanto en Estados Unidos como en Europa en lo referente a admisibilidad de la materia patentable y cuestiones de legislación.

En resumen, decisiones recientes como las de los casos *Myriad*, *Mayo* y *Alice* podrían tener un impacto considerable en 1) la estrategia y la tramitación y argumentación (*prosecution*) de las patentes, 2) la legislación, la jurisprudencia y las directrices de evaluación en materia de patentes en jurisdicciones desarrolladas, incluidas las de Estados Unidos y Europa, 3) la liquidez de la propiedad industrial y 4) la inversión en innovación.

Como ejemplo, el reciente y muy polémico caso *Alice Corp v CLS Bank* (*Alice*) ha generado un aumento de la incertidumbre en lo referente a la admisibilidad de las invenciones de la era de la información basadas en algoritmos y métodos matemáticos avanzados como materia patentable. De manera similar, las decisiones de los casos *Association for Molecular Pathology v Myriad Genetics* (*Myriad*) y *Mayo v Prometheus* (*Mayo*) han hecho lo mismo en el ámbito de las ciencias de la vida y podrían tender a afectar de manera significativa a los esfuerzos presentes y futuros en I+D y a la inversión tanto en medicina de precisión o personalizada como en biotecnología en general. Este alto grado de incertidumbre y la falta de estabilidad en torno a la admisibilidad de las invenciones de la era de la información como materia patentable suelen ser elementos disuasorios para la investigación, la inversión y la comercialización, y, en general, son factores que resultan subóptimos para el ecosistema global de la innovación.

9.3 Hipótesis de la tesis

Las hipótesis de trabajo de esta tesis doctoral son las siguientes:

1. las decisiones de los casos *Myriad*, *Mayo* y *Alice* han tenido un impacto sustancial en la práctica y la estrategia del derecho de patentes (probablemente el más importante desde 1952) y este impacto afecta principalmente a la innovación basada en invenciones biotecnológicas e implementadas por ordenador de la era de la información;
2. a pesar de la falta general de consenso entre los principales teóricos y prácticos del derecho en cuanto a las implicaciones de estas decisiones, su impacto puede analizarse y cuantificarse rigurosamente realizando estudios legales con datos contrastados (empíricos) destinados a comprender la repercusión de estas decisiones en tres niveles de análisis: 1) impactos a nivel macro (generales), 2) impactos a nivel de reivindicación e 3) impactos a nivel de tramitación y argumentación (*prosecution*);
3. en el derecho de patentes actual existe un alto grado de incertidumbre acerca de la admisibilidad como materia patentable de las invenciones de la era de la información (biotecnológicas e implementadas por ordenador) y esta incertidumbre perjudica a las partes interesadas de ambos bandos de los debates legales y sobre políticas referentes a la patentabilidad de estas invenciones;
4. a pesar de las aparentes diferencias, hay un alto grado de convergencia entre las jurisprudencias de Estados Unidos y Europa en cuanto a la patentabilidad de las invenciones biotecnológicas e implementadas

por ordenador que afectan a la medicina de precisión, incluidos los biomarcadores, las relaciones y correlaciones médicas, y los algoritmos y dispositivos de IA.

9.4 Objetivos de la tesis

Los objetivos generales de esta investigación son 1) examinar el impacto de tres casos seminales internacionales (*Myriad*, *Mayo* y *Alice*) mediante el desarrollo de estudios sobre propiedad industrial con datos contrastados (empíricos) diseñados para entender el impacto de estas decisiones y 2) realizar un análisis jurídico comparativo entre jurisdicciones desarrolladas (Estados Unidos y Europa) sobre la patentabilidad de las invenciones de la era de la información que afectan a la medicina de precisión (invenciones biotecnológicas e implementadas por ordenador). Estos estudios empíricos sobre propiedad industrial incluyen tres niveles de análisis:

- Impactos a nivel macro (generales) (anteriores y posteriores a los efectos del sistema de patentes)
- Impactos a nivel de reivindicación (anteriores y posteriores a las reivindicaciones, su alcance, sus estrategias y sus formulaciones)
- Impactos a nivel de tramitación y argumentación (*prosecution*) (anteriores y posteriores a los plazos y las estrategias de tramitación y argumentación, y a los efectos de tipos de entidad)

Los resultados de estos tres niveles de análisis también son la base de “estudios de impacto legal” diseñados para entender los efectos secundarios, efectos dominó y consecuencias inesperadas de los cambios jurídicos, legislativos o de las directrices de evaluación.

El objetivo principal de esta tesis doctoral es el de presentar los resultados de estudios con datos contrastados destinados a analizar el impacto y

el efecto de estas decisiones seminales y ofrecer pruebas empíricas a los debates legales vigentes sobre la importancia de estos casos en el panorama cambiante del derecho de patentes en lo referente a invenciones de medicina de precisión/personalizada, incluidas las patentes que reivindican 1) ácidos nucleicos, 2) productos naturales, 3) biomarcadores, 4) correlaciones y relaciones médicas, y 4) algoritmos, IA y técnicas de macrodatos. Un objetivo secundario es el de ilustrar cómo estas metodologías empíricas pueden aplicarse para realizar investigaciones jurídicas sobre propiedad industrial con datos contrastados y estudiar el impacto de otras decisiones jurídicas que afectan a los criterios de patentabilidad relacionados con la innovación biomédica o cualquier otro campo emergente de la era de la información.

En resumen, el objetivo fundamental de esta investigación es el de realizar un análisis jurídico exhaustivo de las decisiones clave del Tribunal Supremo de Estados Unidos en materia de invenciones tanto biotecnológicas (*Myriad* y *Mayo*) como implementadas por ordenador y de procesamiento de la información (*Alice*), así como del correspondiente derecho europeo de patentes con el fin de:

1. entender mejor el impacto jurídico de estas decisiones a ambos lados del Atlántico;
2. presentar los resultados de estudios empíricos destinados a analizar el impacto y el efecto de estas decisiones seminales;
3. ofrecer pruebas empíricas a los debates legales vigentes sobre la importancia de estos casos en el panorama cambiante del derecho de

- patentes que reivindican 1) ácidos nucleicos, 2) productos naturales, 3) biomarcadores, 4) correlaciones y relaciones médicas, y 4) algoritmos, IA y técnicas de macrodatos; y
4. comparar la jurisprudencia del derecho de patentes y el potencial de un importante grado de convergencia/divergencia del derecho de patentes entre las jurisdicciones signatarias de Estados Unidos y el CPE en lo referente a las invenciones de la era de la información que afectan al campo emergente de la medicina de precisión (biotecnológicas e implementadas por ordenador).

9.5 Metodología de investigación

9.5.1 Metodología de investigación

La metodología de investigación empleada para abordar las cuestiones generales planteadas anteriormente consiste en:

1. realizar un análisis exhaustivo de las principales fuentes (legislación, regulación, directrices de evaluación) que afectan a las invenciones de la era de la información y una revisión de la literatura sobre el estado actual de la investigación en materia de invenciones biotecnológicas e implementadas por ordenador;
2. realizar un estudio a nivel macro (general) para analizar empíricamente el impacto del caso *Myriad* en las patentes relacionadas con los genes;
3. realizar un estudio a nivel de reivindicación para analizar empíricamente el impacto del caso *Myriad* en la admisibilidad de las invenciones de

- productos basados en ADN como materia patentable y las estrategias de redacción de reivindicaciones para este tipo de invenciones;
4. realizar un estudio a nivel de tramitación y argumentación (*prosecution*) y de efectos a gran escala para analizar empíricamente el impacto del caso *Myriad* en la admisibilidad de la materia patentable más allá de las invenciones de ADN aislado;
 5. realizar un estudio a nivel de reivindicación, tramitación y argumentación (*prosecution*) para analizar empíricamente el impacto del caso *Mayo* en las solicitudes de patentes relacionadas con biotecnología, diagnóstico y medicina personalizada; y
 6. analizar el impacto conjunto de los casos *Myriad*, *Mayo* y *Alice* y la subsiguiente jurisprudencia emergente en materia de patentes en Estados Unidos y Europa sobre medicina de precisión desde una perspectiva de derecho comparado de Estados Unidos y Europa.

En el caso de los estudios empíricos, resulta útil categorizarlos como 1) estudios a nivel macro (generales) diseñados para responder a preguntas sobre los efectos generales de estas decisiones sobre la actividad patentadora, 2) estudios a nivel de reivindicación diseñados para abordar cuestiones sobre cómo reivindicar cambios de práctica y estrategia (y el alcance de la protección y los modelos de negocio asociado) y 3) análisis a nivel de tramitación y argumentación (*prosecution*) diseñados para responder a preguntas sobre las estrategias y los efectos de la tramitación y la argumentación (*prosecution*). En resumen, esta tesis doctoral incluye tres tipos de metodologías empíricas destinadas a analizar el impacto de las

decisiones jurídicas sobre la admisibilidad como materia patentable en tres niveles de análisis distintos:

- Análisis de impactos a nivel macro (generales) (anteriores y posteriores a los efectos del panorama del derecho de patentes)
- Análisis de impactos a nivel de reivindicación (anteriores y posteriores a las reivindicaciones, su alcance, sus estrategias y sus formulaciones)
- Análisis de impactos a nivel de tramitación y argumentación (*prosecution*) (anteriores y posteriores a los plazos y estrategias de tramitación y argumentación, y a los efectos de tipos de entidad)

Dada la materia de esta investigación, a saber, el conocimiento jurídico incluido el análisis empírico de datos anteriores y posteriores a la concesión de patentes, no hay requisitos de IRB, comité ético, bioética, bioseguridad ni consentimiento informado. Cada capítulo de la tesis contiene un apartado y un apéndice con detalles metodológicos sobre el objeto concreto de estudio, incluidos criterios de inclusión, algoritmos de búsqueda, bases de datos utilizadas, técnicas estadísticas y técnicas de visualización.

9.5.2 Preguntas de investigación

Como ya se ha establecido anteriormente, los objetivos generales de esta investigación son 1) examinar el impacto de tres casos seminales internacionales (*Myriad*, *Mayo*, y *Alice*) mediante el desarrollo de estudios sobre propiedad industrial con datos contrastados (empíricos) para entender el impacto de estas decisiones y 2) realizar un análisis jurídico comparativo entre jurisdicciones desarrolladas (Estados Unidos y Europa) sobre la patentabilidad de las invenciones de la era de la información que afectan a la medicina de precisión (invenciones biotecnológicas e implementadas por ordenador). En particular, esto requiere diseñar y realizar estudios destinados a responder las siguientes preguntas de investigación que generan polémicas y falta de consenso entre los principales teóricos y prácticos del derecho de patentes:

1. ¿Ha provocado el caso *Myriad* una reducción de patentes genéticas en general (es decir, más allá de las patentes de ADN aislado)?
2. ¿Cuáles han sido las tendencias en la “actividad de las patentes de genes aislados” durante los últimos 20 años?
3. ¿Existe algún indicio de que el sistema de patentes ya se estuviese ‘autocorrigiendo’ antes del caso *Myriad*?
4. ¿Nos dicen los datos en materia de patentes algo sobre lo que podríamos esperar si el Tribunal Supremo de Estados Unidos hubiese tomado la decisión opuesta en el caso *Myriad*?
5. ¿Qué hace que la reivindicación de genes mediante patente sea ‘claramente diferente’ a la de productos de la naturaleza tras el caso

Myriad?

6. ¿Les ha resultado sencillo a los agentes de la propiedad industrial ‘sortear’ los problemas planteados por el caso *Myriad* a la hora de redactar o enmendar reivindicaciones?
7. ¿Cuál es la proporción de las solicitudes de patentes relativas a genes humanos publicadas durante los 3 años anteriores al caso *Myriad* que contienen una reivindicación de un producto de ácido nucleico aislado (es decir, una reivindicación similar a la del ADN genómico aislado en contienda en el caso *Myriad*)?;
8. ¿Cuál es la proporción de estas solicitudes (con al menos una reivindicación de un producto de ácido nucleico aislado) que han obtenido la concesión de la patente?;
9. ¿Cómo se enmendaron las reivindicaciones de ácido nucleico aislado simple rechazadas a raíz del caso *Myriad* para hacerlas admisibles como materia patentable ante la Oficina de Patentes de Estados Unidos?
10. ¿Hasta qué punto ha afectado la decisión del caso *Myriad* a la admisibilidad de la materia patentable más allá del ADN natural?
11. ¿Qué impacto ha tenido el caso *Myriad* en el proceso de tramitación y argumentación (*prosecution*) de ese tipo de patentes?
12. ¿Cuántas solicitudes han sido rechazadas a raíz del caso *Mayo* durante los últimos 6 años y qué ha pasado con ellas? ¿Acabaron aceptándose, se aceptaron con enmiendas, se han abandonado o siguen pendientes?;

13. ¿Cuál es el plazo de tramitación y argumentación (*prosecution*) esperado de las solicitudes de patentes rechazadas a raíz del caso *Mayo*?
14. ¿Cómo ha cambiado la prevalencia de los rechazos de admisibilidad como materia patentable en virtud de lo dispuesto en el § 101 del Título 35 del USC durante los seis años siguientes al caso *Mayo*? Por ejemplo, ¿se ha reducido con el paso del tiempo la prevalencia de los rechazos por parte de la Oficina de Patentes de Estados Unidos a raíz del caso *Mayo* provocando un descenso de la incertidumbre jurídica en torno a la decisión del caso *Mayo*?
15. ¿Cuál es el impacto conjunto de los casos *Myriad*, *Mayo*, *Alice* y la subsiguiente jurisprudencia emergente en materia de patentes en Estados Unidos y Europa sobre medicina de precisión?
16. ¿Qué coincidencias y discrepancias existen entre el derecho de patentes de Estados Unidos y el de Europa en lo referente a los principios fundamentales de admisibilidad de la materia patentable para biomarcadores, relaciones médicas e invenciones de la era de la información basados en algoritmos o IA?

9.6 Resumen de contribuciones

La siguiente lista resume las principales contribuciones desarrolladas como parte de este trabajo:

- Desarrollo de metodologías para la realización de estudios legales empíricos (de propiedad industrial) sobre la admisibilidad de la materia patentable con análisis a nivel de macro, de reivindicación y de tramitación y argumentación (*prosecution*).
- Diseño, desarrollo e implementación de un estudio jurídico del panorama del derecho de patentes destinado a analizar y entender el “Impacto general del caso *Myriad* en las patentes genéticas”.
- Diseño, desarrollo e implementación de un estudio jurídico a nivel de reivindicación destinado a analizar y entender el “Impacto del caso *Myriad* en la admisibilidad de las invenciones de productos basados en ADN como materia patentable y estrategias de redacción de reivindicaciones para ese tipo de invenciones”.
- Diseño, desarrollo e implementación de un estudio jurídico a nivel de tramitación y argumentación (*prosecution*) destinado a analizar y entender el “Impacto del caso *Myriad* en la admisibilidad de la materia patentable más allá de las invenciones de ADN aislado”.
- Diseño, desarrollo e implementación de un estudio jurídico a nivel tanto de reivindicación como de tramitación y argumentación (*prosecution*) destinado a analizar y entender el “Impacto del caso *Mayo* en las solicitudes de patentes relacionadas con biotecnología, diagnóstico y medicina personalizada”.

- Un estudio de derecho comparado de Estados Unidos y Europa diseñado para analizar el “Impacto conjunto de los casos *Myriad*, *Mayo* y *Alice* y la jurisprudencia emergente en materia de patentes en Estados Unidos y Europa sobre medicina de precisión”.
- Publicación de las conclusiones de los estudios anteriores como “artículos destacados (*Featured Article*) sobre patentes” en la revista más importante de esta materia, *Nature Biotechnology*, para garantizar la divulgación de los resultados y contribuir a los debates legales vigentes en torno a estas decisiones con pruebas empíricas.

9.7 Esquema de la tesis

Esta tesis está estructurada en nueve capítulos y un apéndice:

- El capítulo 1 ofrece una introducción a la tesis doctoral y plantea las preguntas de investigación. Este capítulo presenta cada uno de los problemas abordados como parte de este trabajo y describe brevemente su relevancia. También ofrece un esquema de la tesis doctoral.
- El capítulo 2 presenta los resultados y el debate derivado de un estudio del panorama general del derecho de patentes diseñado para analizar el “Impacto general del caso *Myriad* en las patentes genéticas”.
- El capítulo 3 presenta los resultados y el debate derivado de un estudio a nivel de reivindicación diseñado para analizar el “Impacto del caso *Myriad* en la admisibilidad de las invenciones de productos basados en ADN como materia patentable y estrategias de redacción de reivindicaciones para este tipo de invenciones ”.
- El capítulo 4 presenta los resultados y el debate derivado de un estudio a nivel de tramitación y argumentación (*prosecution*) diseñado para analizar el “Impacto del caso *Myriad* en la admisibilidad de la materia patentable más allá de las invenciones de ADN aislado”.
- El capítulo 5 presenta los resultados y el debate derivado de un estudio a nivel tanto de reivindicación como de tramitación y argumentación (*prosecution*) diseñado para analizar el “Impacto del caso *Mayo* en las solicitudes de patentes relacionadas con biotecnología, diagnóstico y medicina personalizada”.

- El capítulo 5 presenta los resultados y el debate derivado de un estudio a nivel tanto de reivindicación como de tramitación y argumentación (*prosecution*) diseñado para analizar el “Impacto del caso *Vanda* en las solicitudes de patentes relacionadas con métodos de diagnóstico y métodos de tratamiento médico”.
- El capítulo 7 presenta un estudio de derecho comparado de Estados Unidos y Europa diseñado para analizar el “Impacto conjunto de los casos *Myriad*, *Mayo* y *Alice* y la jurisprudencia emergente en materia de patentes en Estados Unidos y Europa sobre medicina de precisión”.
- En esta tesis se han incluido además dos apéndices adicionales. El primero contiene un resumen ampliado de la tesis en español. El segundo detalla una lista de publicaciones derivadas de este trabajo.
- El último apartado ofrece una lista completa de las referencias citadas a lo largo del documento.

CHAPTER 16

CONCLUSIONES

16.1 Sinopsis

Este capítulo presenta un resumen de la tesis y hace especial hincapié en sus principales contribuciones. Además, incluye un apartado sobre futuras rutas de investigaciones y otro que recoge las consideraciones generales finales derivadas este trabajo.

16.2 Resumen y contribuciones de la tesis

Esta tesis está estructurada en siete capítulos y un apéndice. El primer capítulo presenta los problemas abordados en ella y ofrece una sinopsis de los siguientes capítulos. Concretamente, incluye una explicación del ámbito del problema, continúa con la explicación de los problemas abordados y su relevancia, y concluye con un resumen de las contribuciones más importantes presentadas en este trabajo y un esquema de los temas tratados en cada uno de los capítulos siguientes.

Los capítulos del 1 al 3 se centran en las repercusiones del caso *Myriad* en tres niveles de análisis: impactos a nivel macro (panorama de las patentes genéticas), impactos a nivel de reivindicación (cómo están cambiando las reivindicaciones), e impactos a nivel de tramitación y argumentación (*prosecution*) y a mayor escala.

La primera contribución de esta tesis se presenta en el capítulo 2. Este capítulo presenta las polémicas y los debates actuales en torno a las posibles repercusiones a nivel macro de la decisión del caso *Myriad* y las preguntas de investigación clave que no han sido abordadas por otros teóricos (como cuál ha sido el impacto a nivel macro del caso *Myriad* y si la decisión de este caso ha tenido efectos secundarios). También incluye la metodología para un estudio empírico, así como los resultados y el debate derivados de un estudio del panorama general diseñado para analizar el “Impacto general del caso *Myriad* en las patentes genéticas” (publicado como artículo destacado (*Featured Article*) sobre patentes en la revista *Nature Biotechnology*). Una

contribución secundaria del capítulo 2 es la ilustración de una metodología para los estudios del impacto de las decisiones sobre patentes a nivel macro (generales).

La segunda contribución importante de esta tesis se presenta en el capítulo 3. Al igual que el capítulo anterior, el capítulo 3 presenta las polémicas y los debates de expertos en torno a las repercusiones a nivel de reivindicación de la decisión del caso *Myriad*, las preguntas de investigación asociadas no abordadas por otros eruditos (como por ejemplo, qué hace a una reivindicación de ADN ‘claramente diferente’ de la naturaleza o si resulta sencillo sortear los problemas planteados por el caso *Myriad* a la hora de redactar o enmendar reclamaciones), la correspondiente metodología basada en datos contrastados para un estudio empírico y los resultados y el debate derivado de un estudio a nivel de reivindicación diseñado para analizar el “Impacto del caso *Myriad* sobre la admisibilidad de invenciones de productos basados en ADN como materia patentable y estrategias de redacción de reivindicaciones para este tipo de invenciones” (publicado como artículo destacado (*Featured Article*) sobre patentes en la revista *Nature Biotechnology*). Una contribución secundaria del capítulo 3 es la ilustración de una metodología empírica para los estudios del impacto de las decisiones sobre patentes a nivel de reivindicación.

La tercera contribución de esta tesis se encuentra en el capítulo 4. Este presenta los debates legales entre teóricos y prácticos del derecho en torno a los posibles impactos a nivel macro (generales) de la decisión del caso *Myriad*; una pregunta de investigación fundamental no abordada por otros

teóricos del derecho relacionada tanto con el impacto en la tramitación y argumentación (*prosecution*) como con el ámbito de aplicación de la decisión (a saber, ¿se ha aplicado la decisión del caso *Myriad* de manera restringida como un ‘ataque quirúrgico’ o de un modo más amplio en la oficina de patentes de Estados Unidos?); una metodología para un estudio empírico destinado a abordar esta pregunta de investigación; y un estudio a nivel de tramitación y argumentación (*prosecution*) diseñado para analizar el “Impacto del caso *Myriad* en la admisibilidad de la materia patentable más allá de las invenciones de ADN aislado” (publicado como artículo destacado (*Featured Article*) sobre patentes en la revista *Nature Biotechnology*). Una contribución secundaria del capítulo 4 es la ilustración de una metodología para los estudios del impacto de las decisiones sobre patentes a nivel de tramitación y argumentación (*prosecution*). Además, ofrece también un ejemplo de cómo realizar estudios de “repercusiones en un sentido más amplio”.

Mientras que los capítulos del 1 al 3 se centran en las repercusiones del caso *Myriad* en tres niveles de análisis, el capítulo 4 lo hace en el impacto del caso *Mayo* en las patentes relacionadas con biotecnología, diagnóstico y medicina de precisión. Y, a continuación, el capítulo 5 presenta la cuarta de las contribuciones principales de esta tesis. Siguiendo la estructura de los capítulos anteriores, dicho capítulo recoge la variedad de polémicas y debates legales en torno a las posibles repercusiones de la decisión del caso *Mayo* (en la tramitación y la argumentación de patentes de biotecnología, diagnóstico y medicina personalizada), las preguntas de investigación clave que no han sido abordadas por otros teóricos, la metodología para un estudio empírico

destinado a responder a estas preguntas y un estudio a nivel de tramitación y argumentación (*prosecution*) diseñado para analizar el “Impacto del caso *Mayo* en la admisibilidad de la biotecnología como materia patentable” (publicado como artículo destacado (*Featured Article*) sobre patentes en la revista *Nature Biotechnology*). A esto le sigue un estudio para analizar el impacto de la decisión del caso *Vanda* en la patentabilidad de los métodos de tratamiento y de diagnóstico (que está siendo revisado por la revista *Nature Biotechnology*).

La sexta contribución se presenta en el capítulo 6, que incluye un estudio de derecho comparado de Estados Unidos y Europa diseñado para analizar el “Impacto conjunto del caso *Alice* y de la jurisprudencia emergente en materia de patentes en Estados Unidos y Europa sobre medicina de precisión” (publicado como artículo sobre patentes en la revista *Nature Biotechnology*).

Adicionalmente, se ha incluido un apéndice que contiene un resumen extendido de la tesis en español.

16.3 Futuras rutas de investigación

En este apartado perfilamos futuras rutas de investigación relacionadas con este trabajo:

- Estudio del impacto del caso *Myriad* en invenciones con reivindicaciones dirigidas a compuestos farmacéuticos.
- Estudio de la proporción de enmiendas de reivindicaciones que siguen la tipología de reivindicaciones admisibles presentada en el capítulo 3 desde la publicación del artículo y su porcentaje de éxito a la hora de superar los rechazos de registro basados en el § 101 del Título 35 del USC.
- Estudio del impacto del caso *Mayo* a nivel de reivindicación mediante una réplica del estudio del caso *Myriad* en el capítulo 3 para diseñar una tipología de enmiendas de reivindicaciones que transformen reivindicaciones con rechazos basados en el caso *Mayo* en reivindicaciones admisibles como materia patentable.
- Estudio del impacto del caso *Vanda* a nivel de reivindicación para analizar en qué medida se está empleando la formulación utilizada en dicho caso de reivindicaciones dirigidas a métodos de tratamiento para enmendar reivindicaciones de diagnóstico que han sufrido rechazos basados en el caso *Mayo* con el fin de conseguir la aceptación en el paso 2A de la prueba de los casos *Mayo* y *Alice*.
- Estudio empírico del impacto del caso *Alice* utilizando las metodologías empleadas con los casos *Myriad* y *Mayo*.

- Estudio de formulaciones de reivindicaciones, enmiendas, argumentos, historial de tramitación y porcentajes de aceptación de solicitudes de patentes presentadas ante la oficina de patentes de Estados Unidos y la OEP con la misma fecha de prioridad y dirigidas a la misma invención con el fin de comparar empíricamente el grado de convergencia de la correspondiente práctica del derecho de patentes en las distintas jurisdicciones.

16.4 Consideraciones finales

Esta tesis ha acometido las empresas de 1) examinar el impacto de tres casos seminales internacionales (*Myriad*, *Mayo* y *Alice*, y la jurisprudencia subsiguiente) mediante el desarrollo de estudios sobre propiedad industrial con datos contrastados (empíricos) diseñados para entender el impacto de estas decisiones y 2) realizar un análisis jurídico comparativo entre jurisdicciones desarrolladas (Estados Unidos y Europa) sobre la patentabilidad de las invenciones de la era de la información que afectan a la medicina de precisión (invenciones biotecnológicas e implementadas por ordenador). Estos estudios empíricos sobre propiedad industrial incluyen metodologías legales empíricas en tres niveles de análisis: 1) análisis de impactos a nivel macro (generales) (anteriores y posteriores a los efectos del panorama del derecho de patentes), 2) análisis de impactos a nivel de reivindicación (anteriores y posteriores a las reivindicaciones, su alcance, sus estrategias y sus formulaciones) y 3) análisis de impactos a nivel de tramitación y argumentación (*prosecution*) (anteriores y posteriores a los plazos y estrategias de tramitación y argumentación, y a los efectos en los tipos de entidad).

Esta tesis doctoral presenta los resultados de estudios con datos contrastados destinados a analizar el impacto y el efecto de estas decisiones seminales y ofrecer pruebas empíricas a los debates legales vigentes sobre la importancia de estos casos en el panorama cambiante del derecho de patentes en lo referente a invenciones de medicina de precisión/personalizada, incluidas las patentes que reivindican 1) ácidos nucleicos, 2) productos naturales, 3)

biomarcadores, 4) correlaciones y relaciones médicas, y 5) algoritmos, IA y técnicas de macrodatos. Además, incluye un estudio legal comparativo de las jurisdicciones estadounidense y europea (CPE) considerando el impacto conjunto de las decisiones de los casos *Myriad*, *Mayo* y *Alice* (y la jurisprudencia y las directrices de examen de la oficina de patentes de Estados Unidos subsiguientes) y de los casos correspondientes decididos en Europa (así como las directrices de examen de la OEP).

En resumen, esta tesis doctoral ofrece un análisis jurídico exhaustivo de las decisiones clave del Tribunal Supremo de Estados Unidos en materia de invenciones tanto biotecnológicas (casos *Myriad* y *Mayo*) como implementadas por ordenador y de procesamiento de la información (caso *Alice*) en el contexto de la medicina de precisión, así como de los correspondientes marcos jurídicos europeos. Los resultados de los estudios tanto con datos contrastados o empíricos (capítulos 2 a 6) como de derecho comparado de propiedad industrial (capítulo 7) representan una contribución diseñada para:

1. entender mejor el impacto jurídico de estas decisiones a ambos lados del Atlántico;
2. presentar los resultados de estudios empíricos destinados a analizar el impacto y el efecto de estas decisiones seminales;
3. ofrecer pruebas empíricas a los debates legales vigentes sobre la importancia de estos casos en el panorama cambiante de las patentes relacionadas con la medicina de precisión que reivindican 1) ácidos nucleicos, 2) productos naturales, 3) biomarcadores, 5) correlaciones y

relaciones médicas, y 4) algoritmos, IA y técnicas de macrodatos; y

4. comparar la jurisprudencia del derecho de patentes y el potencial de un importante grado de convergencia/divergencia del derecho de patentes entre las jurisdicciones signatarias de Estados Unidos y el CPE en lo referente a las invenciones de la era de la información que afectan al campo emergente de la medicina de precisión (biotecnológicas e implementadas por ordenador).

En concreto, este trabajo aborda las siguientes 20 preguntas de investigación destacadas que generan polémicas y falta de consenso entre los principales teóricos y prácticos del derecho de patentes:

1. ¿Ha provocado el caso *Myriad* una reducción de patentes genéticas en general (es decir, más allá de las patentes de ADN aislado)? No. Los resultados de este estudio indican que la decisión del caso *Myriad* no ha reducido la actividad patentadora en materia genética (apartado 2.4 y figuras 2.1 y 2.2). Salvo en el caso del ADNg aislado, el número de patentes genéticas generales emitidas sigue creciendo. Las patentes genéticas que incluyen ID de secuencia (SEQ ID) en sus reivindicaciones siguen aumentando tras el caso *Myriad*.
2. ¿Cuáles han sido las tendencias en la “actividad de las patentes de genes aislados” durante los últimos 20 años? La tendencia a la reducción precede a la decisión del caso *Myriad*. La pendiente descendente ha sido constante desde 2010 y su punto álgido se produjo en 2001. Nuestros resultados indican una disminución significativa de las patentes genéticas que contienen los términos

“isolated”, “purified” y “natural” en cualquiera de sus reivindicaciones tres años después del caso *Myriad*. Estos hallazgos son coherentes con un impacto significativo del caso *Myriad* con respecto a las patentes emitidas que incluyen reivindicaciones dirigidas al ADNg aislado. Dada la tajante y decisiva decisión del Tribunal sobre esta concreta cuestión jurídica, está claro que los propietarios de patentes están evitando, enmendando (o cancelando) reivindicaciones dirigidas a genes aislados. Es habitual encontrar casos de solicitudes de patentes de Estados Unidos presentadas antes de la decisión del caso *Myriad* que inicialmente contenían reivindicaciones de genes aislados y que evolucionaron a patentes de Estados Unidos concedidas con reivindicaciones enmendadas dirigidas a métodos y fabricaciones genéticas no naturales. (es decir, las reivindicaciones similares a las del caso *Myriad* se enmiendan o cancelan para avanzar en el proceso de tramitación y argumentación (*prosecution*). En general, esto es posible siempre que la especificación de la patente garantice que las reivindicaciones enmendadas cumplan los requisitos del § 112 del Título 35 del USC con respecto a la descripción escrita, la habilitación y la mejor manera (*best mode*). No obstante, tal enmienda es más que el ejercicio de un redactor porque 1) la patente de un gen aislado no puede transformarse en admisible mediante técnicas de redacción de reivindicaciones²², y 2) incluso aunque el gen aislado se incluyese como parte de una reivindicación que por lo demás sería admisible como materia patentable, el paso del aislamiento o la purificación no es suficiente para satisfacer los requisitos de la novedad²³ o la no obviedad²⁴. Además, la combinación y el efecto conjunto

de los casos *Myriad*, *Mayo*²⁵ y *Alice*²⁶ hacen significativamente más complicado transformar reivindicaciones inadmisibles dirigidas a genes aislados, productos naturales, leyes de la naturaleza o ideas abstractas en reivindicaciones admisibles como materia patentable. Nuestros resultados muestran una pendiente descendiente más o menos constante de las patentes genéticas que contienen la palabra clave "isolated" a un máximo de tres palabras de distancia del término "DNA" en sus reivindicaciones desde 2010 tras haber alcanzado su punto álgido en 2001 (fig. 2.3(b)).

3. ¿Existe algún indicio de que el sistema de patentes ya se estuviese "autocorrigiendo" antes del caso *Myriad*? Sí. Hay fuertes indicios de "autocorrección". Las normas jurídicas de la novedad y, en especial, la no obviedad (actividad inventiva) ya habían estado evitando que se emitiesen más patentes de genes aislados. La figura 2.4 muestra las fechas de prioridad de patentes de la oficina de patentes de Estados Unidos y la OEP que contienen reivindicaciones dirigidas a ADN aislado. Nuestros resultados reflejan que la actividad patentadora alcanzó su punto álgido años antes de la decisión del caso *Myriad*, lo que indica que el sistema de patentes ya ha estado abordando la patentabilidad de estas invenciones basándose en los requisitos de la novedad y la no obviedad (inventiva). Resulta importante destacar que, pese al hecho de que en Europa no ha cambiado el derecho y las reivindicaciones de ADN aislado siguen siendo admisibles, existe un descenso significativo en el número de patentes de ADN aislado concedidas. Se incluye un análisis comparativo más detallado en el estudio de derecho comparado de Estados Unidos y Europa en materia

de medicina de precisión.

4. ¿Nos dicen los datos en materia de patentes algo sobre lo que podríamos esperar si el Tribunal Supremo de Estados Unidos hubiese tomado la decisión opuesta en el caso *Myriad*? ¿Hay efectos secundarios? Nuestros resultados indican que incluso si en el caso *Myriad* se hubiese tomado la decisión opuesta (y la materia de las patentes de ADNg aislado fuese admisible como patentable), es probable que muy pocas de esas patentes se hubiesen concedido en este momento, dado que las nuevas presentaciones de patentes (a menos que reivindiquen prioridad hasta principios de los 2000) no cumplirían el requisito de patentabilidad de la no obviedad. Este efecto también se observa parcialmente en la fig. 2.4, donde la tendencia de reducción en las patentes de ADN aislado precede a la decisión del caso *Myriad*. De hecho, la fig. 2.4 muestra que la pendiente descendente de la patentes genéticas que contienen la palabra clave “isolated” a un máximo de tres palabras de distancia del término “DNA” en sus reivindicaciones ha sido más o menos constante desde 2010 tras haber alcanzado su punto álgido en 2001. Los resultados de esta tesis indican que la norma jurídica de la no obviedad, frente a la admisibilidad de la materia como patentable, sigue constituyendo el determinante principal de las estrategias de tramitación y argumentación (*prosecution*) de patentes. La importancia relativa de la admisibilidad de la materia como patentable frente a la no obviedad puede estudiarse comparando las fechas de presentación, publicación y prioridad correspondientes de las solicitudes de patentes y las patentes emitidas. Dado que los solicitantes de patentes necesitan sacrificar valioso tiempo de duración

de la patente para obtener los beneficios de la prioridad, la única base fundada para seguir reivindicando fechas de prioridad anticipadas es la de satisfacer el cada vez más elevado listón de la patentabilidad debido a la gran cantidad de estado anterior de la técnica ahora disponible.

Nuestros resultados relativos a los asignatarios que obtienen patentes genéticas (fig. 2.3) indican un cambio significativo en la proporción entre pequeñas y grandes entidades propietarias de patentes genéticas de Estados Unidos. La proporción de patentes cuya propiedad pertenece a pequeñas entidades disminuyó dramáticamente tras el caso *Myriad*. Esto fue inesperado y podría constituir un efecto negativo de la decisión. Es posiblemente muy significativo, ya que las pequeñas entidades son fuentes importantes de innovación biotecnológica^{27,28}.

El hecho de que el derecho de Estados Unidos no permita obtener patentes de genes aislados mientras que los países europeos sí pueden hacerlo (según lo dispuesto en la directiva europea sobre biotecnología 98/44/EC y el Convenio sobre la Patente Europea de 2000) ha llevado a algunos comentaristas a advertir de que esta asimetría fundamental de la admisibilidad de la materia de las patentes de genes aislados como patentable podría colocar a Estados Unidos en desventaja en términos de competitividad³⁰. Sin embargo, los resultados de esta investigación doctoral ya revelan que las fechas de prioridad de estas patentes concedidas alcanzaron su punto álgido en 1999 y 2003 para la oficina de patentes de Estados Unidos y la OEP respectivamente. Esto indica que mucha de la actividad patentadora posterior a los casos *Myriad* y *Mayo* (2012-2015) se debe

a esfuerzos de investigación, inversiones y presentaciones de patentes que se realizaron mucho antes de que se decidiesen estos casos, donde las reivindicaciones de las patentes originales se están enmendando en nuevas solicitudes de continuación de patentes que reivindican los derechos prioritarios de las solicitudes pendientes anteriores cuando las especificaciones presentadas originalmente ofrezcan las garantías suficientes para permitir que las enmiendas necesarias que se realicen a las reivindicaciones superen rechazos relativos tanto a la admisibilidad de la materia patentable basados en los casos *Mayo* y *Myriad* como a los criterios de la novedad y la no obviedad basados en la existencia de un listón más alto a causa del continuo avance del estado anterior de la técnica. Por consiguiente, los candidatos precoces con carteras de patentes sólidas que cuentan con la capacidad de reivindicar fechas de prioridad anticipadas en sus solicitudes de continuación, así como con los recursos para participar en largos procesos de tramitación y argumentación (*prosecution*) de patentes de Estados Unidos para perfeccionar los derechos de sus patentes, están mejor posicionados para moverse en el entorno jurídico extremadamente incierto que afecta a los derechos de las patentes y beneficiarse de él. Dado que el plazo de las patentes se calcula a partir de la fecha de prioridad reivindicada, no de la de presentación, muchas de estas patentes nuevamente concedidas experimentarán una reducción significativa en sus plazos y pasarán al dominio público transcurridos entre 5 y 10 años en lugar de 20.

5. ¿Qué hace que la reivindicación de genes mediante patente sea ‘claramente diferente’ a la de productos de la naturaleza tras el caso *Myriad*? Creamos una tipología para clasificar las enmiendas que,

tras el caso *Myriad*, transformaron con éxito una reivindicación de un producto de ácido nucleico aislado simple en susceptible de protección mediante patente. Aparte de cancelar las reivindicaciones de ácido nucleico aislado (n=183), la tipología revela que los solicitantes suelen emplear una de ocho estrategias de tramitación y argumentación: 1) enmendarlas a ADNc; 2) enmendarlas a ácidos nucleicos con variaciones de secuencias de origen no natural; 3) enmendarlas a ácidos nucleicos vinculados de manera recombinante con secuencias heterólogas; 4) enmendarlas a ácidos nucleicos marcados; 5) enmendarlas a un ácido nucleico en un vector; 6) enmendarlas a un ácido nucleico recombinado con una secuencia reguladora no específica; 7) enmendarlas con un cambio de tipo 2 y una cláusula de reivindicación negativa; y 8) enmendarlas a un ácido nucleico corto (tan corto que no es de origen natural). En la información complementaria se facilitan definiciones para cada una de estas estrategias y se detallan las enmiendas realizadas en cada uno de los 21 casos, incluidos algunos de los argumentos esgrimidos por solicitantes y examinadores. Además, también se recogen tres solicitudes que se rechazaron a raíz del caso *Myriad* y en las que, como resultado de ese rechazo, los solicitantes cancelaron las reivindicaciones.

La forma más habitual de enmendar y superar un rechazo basado en el caso *Myriad* resultó ser la de reivindicar el ADNc, cosa que ocurrió en siete de esos 21 casos. Tal y como se describe más adelante, aunque algunas de esas ocho estrategias pueden parecer evidentes en retrospectiva, los ejemplos concretos proporcionan orientación

adicional sobre qué grado de distinción le resulta satisfactorio a la oficina de patentes de Estados Unidos en la valoración de si una reivindicación de un producto de ácido nucleico aislado es claramente diferente de los que existen en la naturaleza.

6. ¿Les ha resultado sencillo a los agentes de la propiedad industrial ‘sortear’ los problemas planteados por el caso *Myriad* a la hora de redactar o enmendar reivindicaciones? Nuestros resultados indican que en los años inmediatamente posteriores al caso *Myriad* ha habido bastante menos actividad en materia de enmiendas de la esperada por algunos comentaristas. En más del 79,2 % de los casos de M1a, las reivindicaciones de productos de ácido nucleico aislado simple se cancelaron. Se realizaron enmiendas de reivindicaciones que acabaron teniendo éxito en menos del 18,6 % de los casos. Solo encontramos 21 casos (el 3,2 % de los de M1a) de enmiendas que tuvieron éxito tras haber recibido un rechazo explícito basado en el caso *Myriad*. Es más, en ninguno de estos casos con enmiendas que tuvieron éxito, el alcance (la amplitud) de las reivindicaciones concedidas fue equivalente al alcance original.

Cuando comenzamos este estudio esperábamos ver más actividad en materia de enmiendas para superar los rechazos derivados del caso *Myriad*; no esperábamos tantas cancelaciones de patentes al completo ni tantas reivindicaciones canceladas que retirasen una reivindicación de ácido nucleico sin intentar enmendarla para asemejarla a reivindicaciones estrechamente relacionadas admisibles como materia patentable. Había muchos motivos potenciales para la

gran proporción de reivindicaciones de productos de ácido nucleico aislado abandonadas. Sin duda, uno era la perspectiva de que esas reivindicaciones eran inadmisibles y sortear los problemas planteados por el caso *Myriad* a la hora de redactarlas o enmendarlas entrañaba complejidad. Inicialmente no se publicaron directrices, e incluso entonces no había información detallada disponible para abordar los rechazos basados en el caso *Myriad* en lo referente a los ácidos nucleicos aislados. También había otros motivos aparte del de la admisibilidad de la materia como patentable, como por ejemplo, cuestiones sobre la novedad, la obviedad o la unidad de invención. Otra explicación es que tales reivindicaciones sencillamente no son tan valiosas como en su momento se creyó y están sufriendo una ‘suerte darwiniana’²⁶.

Es importante señalar que las reivindicaciones similares a las del caso *Myriad* canceladas podrían, en algunos casos, retomarse y enmendarse en el futuro, aludiendo a la fecha de prioridad original; por ejemplo, como una solicitud de patente divisional, de continuación o de continuación en parte. De modo que algunos solicitantes que no siguieron adelante con reivindicaciones similares a las del caso *Myriad* podrían estar esperando a saber más sobre qué prácticas de redacción de reivindicaciones tienen éxito antes de tramitar/argumentar o enmendar reivindicaciones contenciosas similares a las del caso *Myriad*. La tipología, la información y los ejemplos concretos incluidos en este estudio sobre lo que funciona y lo que no constituye el tipo de información que podría resultarles útil a los agentes de la propiedad industrial. En particular, los expedientes revelan matices importantes

que los solicitantes solo han descubierto mediante el método de ensayo y error.

Por ejemplo, en una de las 21 solicitudes rechazadas a raíz del caso *Myriad*, el solicitante intentó superar el rechazo reivindicando un “polidesoxirribonucleótido aislado que, una vez transcrito y traducido, produce un polipéptido [que existe en la naturaleza]”. Sin embargo, el examinador mantuvo el rechazo y sugirió que la reivindicación se enmendara a una de ADNc; el solicitante aceptó esta enmienda (caso n.º 1 de la información complementaria). En otra solicitud rechazada a raíz del caso *Myriad*, el solicitante enmendó una reivindicación similar a las del caso *Myriad* a una de “ADN sintético”; sin embargo, el examinador mantuvo el rechazo porque la reivindicación enmendada seguía incluyendo una secuencia que existía en la naturaleza a pesar de haberse producido de un modo sintético y no natural (caso n.º 7 de la información complementaria). En otro ejemplo más, un examinador rechazó una reivindicación limitada a ácidos nucleicos ‘de diseño’ porque no estaba claro cómo se diferenciaban esos ácidos nucleicos de los de la naturaleza. El examinador en este caso dijo incluso que es habitual para los expertos en el campo “describir procesos naturales de evolución como ejemplos de ingeniería o diseño”. El solicitante acabó superando el rechazo reivindicando secuencias específicas de origen no natural (caso n.º 11 de la información complementaria).

Basándonos en estos resultados, podemos concluir que, hasta la fecha, los solicitantes no han encontrado técnicas para sortear los problemas

planteados por el caso *Myriad* a la hora de redactar o enmendar reivindicaciones de modo que obtengan la misma amplitud que las de ácidos nucleicos aislados. Sin embargo, algunos solicitantes han conseguido enmendar reivindicaciones de ácido nucleico aislado no admisibles para que las reivindicaciones admisibles resultantes se aproximasen al límite establecido en el caso *Myriad* entre materia inadmisibles y admisible como patentable. Tampoco podemos decir que redactar o enmendar reivindicaciones para sortear los problemas planteados por el caso *Myriad* para lograr la misma amplitud es imposible: podrían encontrarse estrategias exitosas en reivindicaciones que, por ejemplo, se enmendaran por motivos no relacionados con la materia patentable o fuesen anteriores al examen sustantivo de patentabilidad.

Inmediatamente después de la sentencia del caso *Myriad*, puede que los solicitantes hayan evitado intentar sortear los problemas planteados por dicho caso a la hora de redactar y enmendar reivindicaciones (y preferido optar por cancelarlas) por falta de un caso empresarial suficiente para justificar el esfuerzo. O puede que los solicitantes hayan decidido demorarse en hacerlo debido a la actual incertidumbre jurídica. Esto quedará más claro dentro de unos años, cuando podamos ver si una cantidad significativa de las reivindicaciones similares a las del caso *Myriad* que se han cancelado se retoman como divisionales o de continuación y se enmiendan con éxito en ese momento.

7. ¿Cuál es la proporción de las solicitudes de patentes relativas a genes

humanos publicadas durante los tres años anteriores al caso *Myriad* que contienen una reivindicación de un producto de ácido nucleico aislado (es decir, una reivindicación similar a la del ADN genómico aislado en contienda en el caso *Myriad*)? Encontramos 653 solicitudes con al menos una reivindicación de un producto de ácido nucleico genómico aislado simple, lo que constituye aproximadamente el 50 % de las 1292 solicitudes relacionadas con genes humanos encontradas por nuestro algoritmo de búsqueda S1 (capítulo 3, tabla 1).

8. ¿Cuál es la proporción de estas solicitudes (con al menos una reivindicación de un producto de ácido nucleico aislado) que han obtenido la concesión de la patente? El objetivo de esta pregunta era averiguar qué proporción de concesiones hubo entre las 653 solicitudes de patentes genéticas. En otras palabras, cuántas de esas solicitudes de patentes ‘prosperaron’ a pesar del caso *Myriad*. Nuestros resultados muestran que 313 solicitudes (el 47,9 %) acabaron concediéndose (M1aG), 311 (el 47,6 %) se rechazaron/abandonaron totalmente (M1aR) (es decir, acabaron con la suspensión de todas las reivindicaciones) y 29 (el 4,4 %) estaban, a enero de 2017, pendientes (M1aP).
9. ¿Cómo se enmendaron las reivindicaciones de ácido nucleico aislado simple rechazadas a raíz del caso *Myriad* para hacerlas admisibles como materia patentable ante la oficina de patentes de Estados Unidos? En este estudio examinamos el subconjunto M1aG (n=313) mencionado anteriormente con el objetivo de ver cómo estas patentes habían logrado sobrevivir a la sentencia del caso *Myriad*. De ellas,

183 solicitudes (el 58,5 %) avanzaron en el proceso de tramitación hasta conseguir la admisión mediante el desistimiento (es decir, la cancelación) de todas las reivindicaciones de productos de ácido nucleico aislado simple (M1aGC). Estas patentes, cuando por fin se concedieron, ya no contenían ninguna de las reivindicaciones de ácido nucleico aislado que se habían publicado antes de la decisión del caso *Myriad*. El grupo M1aGC, sumado al de las solicitudes M1aR (en las que las reivindicaciones de ácido nucleico aislado simple se abandonaron o rechazaron junto con todas las demás), revela una proporción muy alta de reivindicaciones del estilo de las del caso *Myriad* presentadas en los tres años anteriores a dicho caso con las que los solicitantes decidieron no seguir adelante (el 79,2 % de los 653 incluidos en el subconjunto M1a). Observamos que solo 14 solicitudes (el 4,5 %) se concedieron sin enmiendas sustanciales a las reivindicaciones de ácido nucleico aislado publicadas inicialmente (M1aGU). Un dato significativo es que en todos estos casos menos en uno, el examen sustantivo de patentabilidad tuvo lugar antes de la decisión del caso *Myriad*. Algunas de estas reivindicaciones corren el riesgo de ser invalidadas a la luz de dicha decisión, pero algunas pueden seguir siendo válidas si están limitadas a ácidos nucleicos que no existen en la naturaleza. En cualquier caso, el subconjunto M1aGU es pequeño, ya que constituye aproximadamente el 1 % de las 1292 solicitudes identificadas por nuestro algoritmo de búsqueda S1.

Nuestros resultados muestran que la oficina de patentes de Estados Unidos ha implementado la sentencia del caso *Myriad* con rapidez.

Encontramos ejemplos de solicitudes de patentes que habían recibido notificaciones de aprobación (es decir, cuyo examen sustantivo de patentabilidad había concluido) durante los tres meses anteriores a la sentencia del caso *Myriad* que vieron paralizada su publicación y reabierto su proceso de tramitación y argumentación con un rechazo basado en el caso *Myriad* (como los casos n.º 7 y n.º 24 de la información complementaria). En general, nuestros resultados indican también que los examinadores de la oficina de patentes de Estados Unidos están interpretando sus Directrices de Examen y el caso *Myriad* de manera literal y estricta; aunque sigue siendo discutible si están haciendo efectivo el dictamen del Tribunal Supremo de que las diferencias deben ser ‘claras’. Por ejemplo, ¿constituye realmente una ‘diferencia clara’ con respecto a la naturaleza limitar la reivindicación a una única “molécula que incluye un ácido nucleico y una marca fluorescente”?

También observamos que los examinadores son conservadores a la hora de ejercer su discreción y no tienden a conceder aprobaciones si el lenguaje de las reivindicaciones se desvía de los ejemplos específicos proporcionados en las Directrices de Examen. Esta actitud estricta se ve reforzada por la práctica actual de la oficina de patentes de Estados Unidos de no conceder patentes sobre polipéptidos de origen natural aislados (case n.º 12 de la información complementaria). Aunque la postura contra la admisibilidad es en general conservadora, parece haber variabilidad entre los examinadores. Por ejemplo, un oligonucleótido que no se diferenciaba de secuencias de la naturaleza

obtuvo la concesión (caso n.º 21 de la información complementaria), mientras que la reivindicación de un par de cebadores se rechazó (caso n.º 23 de la información complementaria).

La postura conservadora de los examinadores de la oficina de patentes de Estados Unidos se traduce probablemente en unos mayores tiempos de tramitación y argumentación (*prosecution*), y, en algunos casos, los solicitantes de patentes pueden estar cediendo más alcance de la protección del necesario para satisfacer a los examinadores en lo referente a los requisitos del § 101 del Título 35 del USC (dependiendo de cómo se entienda el requisito de una ‘diferencia clara’ frente a una mera ‘diferencia’ sin más del ácido nucleico de origen natural). En ese caso, un posible efecto secundario positivo es que las patentes concedidas tienen más probabilidades de superar una futura impugnación de su validez a través de los tribunales, si esta se llevase a cabo. Teniendo en cuenta todos los factores, no está claro si el enfoque conservador resulta beneficioso. La extensión de los tiempos de tramitación y argumentación (*prosecution*) podría afectar de manera desproporcionada a empresas emergentes y pequeñas empresas, que pueden no disponer de los recursos necesarios para afrontar este tipo de tramitaciones complejas con varias rondas de evaluación y solicitudes de examen continuo (RCE, *Requests for Continued Examination*), a diferencia de las empresas más grandes con más recursos. Encontramos algunas pruebas preliminares de dicho efecto desproporcionado en nuestro estudio empírico previo¹⁴. Las patentes sólidas y fiables suelen ser importantes para las empresas que necesitan 1) atraer inversión en

un entorno de I+D arriesgado, y 2) un crecimiento estable durante el período de vigencia de la patente (es decir, un período de 20 años a partir de la fecha de presentación). Pero las patentes sólidas y fiables son particularmente importantes para las PYME. Estas empresas son importantes proveedoras de innovación disruptiva (como nuevos proyectos o productos entrantes nuevos y de sustitución), que a menudo requiere un período de protección de mercado para desafiar a los titulares. En contraposición, las empresas más grandes tienden a dominar la mejora continua (o innovación sostenida) y pueden depender más del capital existente, el *marketing*, el conocimiento de sus marcas, los presupuestos de I+D y los canales de distribución existentes para lograr una ventaja competitiva.

10. ¿Hasta qué punto ha afectado la decisión del caso *Myriad* a la admisibilidad de la materia patentable más allá del ADN de origen natural? Nuestros resultados (fig. 4.1) muestran que a) el 85 % de los rechazos basados en el caso *Myriad* de nuestra muestra estaban dirigidos a reivindicaciones de patentes de ADN no aislado y b) tras recibir un rechazo basado en el caso *Myriad* dirigido a esas reivindicaciones, los solicitantes avanzaron en el proceso de tramitación (*prosecution*) enmendándolas (71 %), cancelándolas (27 %) o proporcionando argumentos legales y científico-técnicos (2 %) a su favor. La materia que los examinadores han rechazado más allá del ADNg aislado es bastante diversa. Incluye otros tipos de invenciones basadas en nucleótidos, como ARN (caso 4), matrices de DNA (caso 5), kits basados en ADN y ADN creado tras procesos endogámicos (caso 10). También va más allá de las invenciones basadas en nucleótidos,

como: péptidos (caso 1), proteínas (caso 2), anticuerpos (caso 11), células (caso 12), composiciones farmacéuticas (caso 4) y métodos de varios tipos (caso 15). Todos estos casos ilustrativos están incluidos en la información complementaria.

De los resultados anteriores surgen varios puntos interesantes que ayudan a entender mejor en qué medida está afectando el caso *Myriad* a las solicitudes de patentes de materia distinta al ADNg.

Aunque los jueces del Tribunal Supremo han realizado varias declaraciones que han llevado a los principales comentaristas a pensar que el caso *Myriad* tendría un impacto limitado sobre “los genes y la información que codifican”¹, las pruebas empíricas muestran que al menos 6785 solicitudes de patentes se han visto afectadas por un rechazo basado en el caso *Myriad* en 5 años. Es más, nuestros resultados indican que el 85 % de estas solicitudes afectadas se refieren a materia distinta del ADN de origen natural.

La mayoría de las menciones al caso *Myriad* las inician los examinadores (70 %), y no se limitan a mencionarlo como uno más entre una serie de casos que han reformulado la ley de patentabilidad (como los casos *Alice*, *Mayo*, etc). De hecho, nuestros resultados muestran que en el 60 % de los casos se emplea el caso *Myriad* como referencia central, y a menudo única, para justificar el rechazo basado en el § 101 del Título 35 del USC. Esto indica que el impacto del caso *Myriad* en casos distintos a los del ADN no es trivial, como predecían algunos

comentaristas.

También es importante destacar que nuestros resultados indican que un rechazo basado en el caso *Myriad* no equivale a una “sentencia de muerte” para una solicitud de patente. Excluyendo las solicitudes pendientes, observamos que el 48,5 % acabó recibiendo una notificación de aprobación.

Dicho eso, el éxito en la tramitación y argumentación (*prosecution*) de una patente que recibe una mención al caso *Myriad* a menudo parece requerir la inversión de tiempo y dinero extra. Por ejemplo, en aproximadamente un 45,6 % de los casos, los solicitantes de patentes presentan una solicitud de examen continuo (RCE) y se someten a una ronda extra de examen. Además, el 13,7 % pasan por al menos 2 rondas de examen adicionales, con todos los costes y el tiempo que eso conlleva, antes de que se emita una notificación de aprobación. Estos datos indican que la frecuencia con la que estas solicitudes de patentes se someten a RCE es elevada, como puede observarse si los comparamos con las últimas estadísticas de la oficina de patentes de Estados Unidos que muestran que el 18 % de las solicitudes de patentes presentaron 1 RCE y el 5 % presentaron 2 RCE antes de que la tramitación y argumentación (*prosecution*) tuviese éxito (Estadísticas de proyección de RCE de la oficina de patentes de Estados Unidos de 2012; RCE por tecnología: química/biológica). Los resultados también muestran que a los solicitantes les cuesta más tiempo y dinero decidir abandonar una patente que ha recibido una mención al caso *Myriad*, lo que significa

más costes no recuperables.

Los resultados indican además que las reivindicaciones se están restringiendo a menudo como consecuencia del caso *Myriad*. Para superar rechazos basados en este caso, los solicitantes suelen enmendar las reivindicaciones (71 %); la argumentación por parte del solicitante solo es suficiente en el 2 % de los casos. Otra estrategia empleada es la de cancelar específicamente las reivindicaciones afectadas (27 %).

Teniendo en cuenta la polémica generada tras el caso *Myriad* acerca del alcance de sus repercusiones ('ataque quirúrgico' o impacto radical), merece la pena prestar atención a estos resultados empíricos. En resumen: (i) el 85 % de los rechazos que incluyen alguna mención al caso *Myriad* atañen a productos distintos al ADN aislado; (ii) el 48,5 % de las solicitudes de patentes que recibieron un rechazo basado en el caso *Myriad* acaban aun así siendo aceptadas (ese rechazo no supone necesariamente que esté todo perdido); (iii) pero solo el 2 % se aceptan solo mediante argumentación (en el resto de los casos, las reivindicaciones afectadas se enmiendan o se cancelan para avanzar en el proceso de tramitación (*prosecution*)). Resulta interesante considerar cómo y por qué está teniendo el caso *Myriad* este efecto en el proceso de tramitación y argumentación (*prosecution*). Para entender esto, es importante estudiar con atención las últimas directrices de examen de la oficina de patentes de Estados Unidos (MPEP 2106, enero de 2018) sobre la admisibilidad de la materia como patentable.

Las directrices más recientes intentan encuadrar la jurisprudencia (incluidos los casos *Myriad*, *Mayo* y *Alice*) en un marco de dos pasos de aplicación general para determinar la admisibilidad de una materia como patentable, ejercicio que ha resultado conflictivo. En primer lugar (paso 1), la invención reivindicada debe pertenecer a una de las cuatro categorías establecidas y definidas en el § 101 del Título 35 del USC (proceso, máquina, manufactura o composición de la materia). En segundo lugar (paso 2A), las reivindicaciones no deberían estar ‘dirigidas a’ una de las excepciones reconocidas judicialmente (ideas abstractas, leyes de la naturaleza o fenómenos naturales, incluidos los ‘productos naturales’), a menos que (paso 2B) incluyan limitaciones adicionales que hagan que la reivindicación en su conjunto realice una ‘contribución significativamente mayor’ que la excepción.

Prestando más atención a los detalles del paso 2A del MPEP 2018 puede verse que su red es más amplia de lo que se podría sospechar inicialmente. Esto ayuda a explicar por qué se está mencionando el caso *Myriad* con más frecuencia de la que cabría esperar del ‘ataque quirúrgico’ que predecían los comentaristas. En primer lugar, en contra de lo que el nombre pueda sugerir, el paso 2A no restringe la categoría de ‘producto de la naturaleza’ a los productos de origen natural. Más bien la extiende a los productos ‘naturales’, que pueden no ser productos de origen natural. La prueba aplicada en el paso 2A determina si el producto ‘natural’ tiene ‘características claramente diferentes’ a las de cualquier producto homólogo de origen natural. Aunque el término ‘producto natural’ no se define explícitamente,

los ejemplos ofrecidos en las directrices abarcan una amplia gama de sustancias halladas en la naturaleza o derivadas de ella, así como las combinaciones y composiciones que contienen esas sustancias (como compuestos químicos, comidas, proteínas, organismos modificados genéticamente, ácidos nucleicos o anticuerpos). En segundo lugar, la prueba de las características claramente diferentes no se limita al ADN o a materiales basados en nucleótidos; está meridianamente claro que los examinadores tienen instrucciones de aplicarla de forma más amplia al mundo natural. En tercer lugar, se exhorta a los examinadores a aplicar el paso 2A si una reivindicación recita (es decir, presenta o ‘incluye’) un elemento natural, ya sea individual o combinado. Esto es suficiente para que se considere que una reivindicación está dirigida a un producto de la naturaleza a los efectos del paso 2A a menos que el producto natural sea ‘claramente diferente’ a cualquier producto homólogo de origen natural.

Prestando más atención al paso 2B, uno se da cuenta de que ofrece una forma adicional de convertir una reivindicación en patentable. Ayuda a explicar por qué, a pesar de la amplia red que arroja el paso 2A, las reivindicaciones de productos naturales que no son claramente diferentes, en ocasiones, se aceptan con enmiendas. Incluso si se determina que una reivindicación está ‘dirigida a’ un ‘producto de la naturaleza’ enmarcado en una de las excepciones mencionadas en el paso 2A, esta sigue pudiendo resultar admisible según el paso 2B si supera el umbral de la ‘contribución significativamente mayor’. Alcanzar cualquiera de los dos umbrales es suficiente para que la

reivindicación sea admisible como materia patentable. Entre las características que los tribunales han considerado que hacen una reivindicación de un producto natural claramente diferente de la naturaleza se incluyen diferencias en: (1) funciones o actividades biológicas o farmacológicas, (2) propiedades químicas y físicas, (3) características fenotípicas (funcionales y estructurales) y (4) función y forma, incluidas las funciones y formas químicas, genéticas o físicas (MPEP 2106).

En el caso de *Myriad*, por ejemplo, se determinó que el ADNg aislado era un ‘producto de la naturaleza’ y, por lo tanto, no susceptible de protección mediante patente, ya que el mero hecho de haberlo aislado no le confería una característica claramente diferente. En contraposición, la ausencia de los intrones en el ADNc se consideró una diferencia estructural clara con respecto al ADN de origen natural que lo hizo susceptible de protección mediante patente.

Inmediatamente después de la decisión del caso *Myriad* no estaba claro si la sentencia constituía una decisión ‘restringida’ que lanzaba un ‘ataque quirúrgico’ a las patentes de ADN mientras que dejaba intacta la admisibilidad como materia patentable de todos los demás productos de las reivindicaciones. Durante los años siguientes, los agentes de la propiedad industrial y otros lectores de las directrices del MPEP pudieron ver que la postura de la oficina de patentes de Estados Unidos era que el caso *Myriad* tenía un impacto más amplio para los fines del examen de patentes, al menos cuando se interpretaba junto con otras

decisiones del Tribunal Supremo. Sin embargo, transcurridos cinco años, y antes de que se realizase este estudio empírico, la magnitud del impacto del caso *Myriad* en reivindicaciones más allá del ADN aislado seguía sin estar clara. También había mucha incertidumbre acerca de cómo estaba aplicando en la práctica la oficina de patentes de Estados Unidos las directrices del MPEP en el examen de patentes. Nuestro estudio ayuda a esclarecer estas cuestiones; en particular, muestra: cuántas veces han mencionado los examinadores el caso *Myriad*; qué pasa con las patentes que reciben rechazos basados en el caso *Myriad*; qué proporción de estas solicitudes abarcan materia distinta al ADN de origen natural; qué tipos de productos naturales se ven afectados por estos rechazos; cuántas avanzan en el proceso de tramitación (*prosecution*) sin la necesidad de realizar enmiendas; y cuántas rondas de RCE tienen lugar antes de que las solicitudes se acepten o se abandonen.

En general, el descubrimiento de que (en nuestra muestra) el caso *Myriad* se haya utilizado para justificar rechazos basados en el § 101 del Título 35 del USC de productos distintos al ADN en el 85 % de los casos puede parecer sorprendente. Y lo es a la luz de los (aparentes) intentos del Tribunal Supremo de contener su propia decisión, y también dado que la opinión de algunos de los principales teóricos del derecho de que el caso *Myriad* era una decisión ‘restringida’. También contrasta fuertemente con el caso equivalente en Australia, *D’Arcy v Myriad*²⁰. Sin embargo, el elevado porcentaje no tiene sentido si se considera a la luz de las últimas directrices de examen de la oficina de patentes de

Estados Unidos (implementadas como parte del MPEP 2106) para los productos naturales.

Bajo las nuevas directrices, la clave para determinar si un producto natural constituye un ‘producto de la naturaleza’ no admisible como materia patentable no radica en si el producto es de origen natural o no natural, sino en si posee características claramente diferentes del producto de origen natural más próximo a él; o si eso falla, en si la reivindicación del producto abarca una ‘contribución significativamente mayor’. Por lo tanto, incluso los productos creados sintéticamente (y las combinaciones de estos) pueden clasificarse como ‘productos de la naturaleza’ no admisibles como materia patentable si no son claramente diferentes ni ofrecen una ‘contribución significativamente mayor’ que la excepción judicial.

11. ¿Qué impacto ha tenido el caso *Myriad* en el proceso de tramitación y argumentación (*prosecution*) de ese tipo de patentes? Nuestro análisis de los expedientes e historiales de tramitación de la oficina de patentes de Estados Unidos para la muestra de solicitudes de patentes (n=6875) (cuadro 1, paso 4) muestra que los solicitantes que acabaron superando los rechazos de registro y obteniendo una notificación de aprobación que desembocó en la concesión de la patente recibieron normalmente uno o más rechazos definitivos. En particular, en el 45,7 % de los casos, los solicitantes se vieron obligados a participar en una segunda ronda de tramitación y argumentación (*prosecution*) presentando una solicitud de examen continuo (RCE). En el 13,5 % de los casos, se

necesitaron dos o más RCE. En el caso de las solicitudes rechazadas que acabaron abandonándose, las estadísticas son similares; el 43,7 % requirió al menos una RCE y el 11,9 %, 2 o más RCE.

12. ¿Cuántas solicitudes han sido rechazadas a raíz del caso *Mayo* durante los últimos 6 años y qué ha pasado con ellas? ¿Acabaron aceptándose, se aceptaron con enmiendas, se han abandonado o siguen pendientes?

En nuestro estudio identificamos 72.990 documentos de correspondencia de la oficina de patentes de Estados Unidos que contenían una mención al caso *Mayo* (capítulo 5, cuadro 1, paso 1) en los últimos 6 años (del 20 de marzo de 2012 al 20 de marzo de 2018). De esos, 33.878 se identificaron en acciones administrativas de examinadores, 34.417 en respuestas de los solicitantes a acciones administrativas y 4695 en otro tipo de correspondencia, como apelaciones (capítulo 5, cuadro 1, paso 2). Los 72.990 documentos de correspondencia que identificamos corresponden a 21.977 solicitudes de patentes que contienen una mención al caso *Mayo* en un rechazo de admisibilidad como materia patentable en virtud de lo dispuesto en el § 101 del Título 35 del USC. A continuación (cuadro 1, paso 3), analizamos las solicitudes de patentes que figuraban como dentro del TC 1600. Nuestro algoritmo de búsqueda identificó 9435 solicitudes de patentes en el TC 1600. Dado que el algoritmo de búsqueda optimizaba la especificidad (en lugar de la sensibilidad), esperamos que esta sea una estimación conservadora del número de solicitudes que recibieron rechazos con menciones a *Mayo*.

Para determinar la suerte de estas solicitudes de patentes ($n=9435$ TC=1600), las clasificamos según su estado en abandonadas, concedidas y pendientes (cuadro 5,1, paso 3). En el sexto aniversario del caso *Mayo*, 4650 de estas solicitudes de patentes se habían abandonado (49,3 %), 2605 se habían concedido (27,6 %) y 2180 (23,1 %) seguían pendientes (es decir, con un proceso de examen/tramitación y argumentación (*prosecution*) en curso) (figura 5.1a). Excluyendo las solicitudes pendientes, el porcentaje global de aceptación de las solicitudes de patentes de nuestra muestra resultó ser un 35,9 %, mientras que el de solicitudes que no llegaron a aceptarse (por diversas razones) tras recibir una mención al caso *Mayo* resultó ser un 64,1 % (figura 5.1b).

En resumen, en el sexto aniversario del caso *Mayo*, los resultados del estudio (fig. 5.1) muestran que: (a) el 49,3 % de las solicitudes de patentes se rechazaron o se abandonaron, el 27,6 % se concedieron tras superar un rechazo basado en el caso *Mayo* por incumplimiento del §101 del Título 35 del USC y el 23,1 % siguen estando en proceso de examen o tramitación y argumentación (*prosecution*); (b) el porcentaje de aceptación de las aplicaciones con rechazos basados en el caso *Mayo* es del 35,9 %; (c) superar los rechazos registrados en las solicitudes concedidas requirieron más de una ronda de examen o tramitación y argumentación (*prosecution*) y la presentación de una o más solicitudes de examen continuo (RCE) en el 45,8 % de los casos (el 30,3 % requirieron 2 o más); y (d) la prevalencia de los rechazos en virtud del §101 del Título 35 del USC en unidades revisoras clave aumentó

del 10,5 % (antes del caso *Mayo*) al 55,5 % (después del caso *Mayo*).

13. ¿Cuál es el plazo de tramitación y argumentación (*prosecution*) esperado de las solicitudes de patentes rechazadas a raíz del caso *Mayo*? El análisis de los expedientes e historiales de tramitación de la oficina de patentes de Estados Unidos para las solicitudes de patentes de nuestra muestra (cuadro 1, paso 4) reveló que las solicitudes que acabaron superando los rechazos de registro y obteniendo una notificación de aprobación recibieron varias acciones administrativas (con rechazos provisionales y definitivos). En el 45,8 % de los casos, los solicitantes participaron en una segunda ronda de tramitación y argumentación (*prosecution*) presentando una solicitud de examen continuo (RCE). En el 30,3 % de los casos, se necesitaron dos o más RCE (figura 1c). En el caso de las solicitudes rechazadas que acabaron abandonándose, las estadísticas son similares; el 45,8 % con al menos una RCE y el 30,3 % con 2 o más RCE.

Esta cantidad de RCE es elevada si se contrasta con las estadísticas publicadas por la oficina de patentes de Estados Unidos en 2012, donde el 18 % de las solicitudes de patentes que presentaron 1 RCE y el 5 % que presentaron 2 RCE (en centros de tecnología químicos/biológicos) se consideraron porcentajes inaceptablemente elevados¹⁴. Eso motivó a la oficina de patentes de Estados Unidos a dirigir varios programas posteriores a 2012 para reducir los porcentajes de RCE (Estadísticas de proyección de RCE de la oficina de patentes de Estados Unidos de 2012; RCE por tecnología: química/biológica).

14. ¿Cómo ha cambiado la prevalencia de los rechazos de admisibilidad como materia patentable en virtud de lo dispuesto en el § 101 del Título 35 del USC durante los seis años siguientes al caso *Mayo*? Por ejemplo, ¿se ha reducido con el paso del tiempo la prevalencia de los rechazos por parte de la oficina de patentes de Estados Unidos a raíz del caso *Mayo* provocando un descenso de la incertidumbre jurídica en torno a la decisión del caso *Mayo*?

Nuestro conjunto de datos anterior al caso *Mayo* incluía 5045 solicitudes de patentes examinadas por la unidad revisora Art Unit 1634. De estas, encontramos un 10,5 % que recibieron rechazos basados en el §101 del Título 35 del USC en la primera acción administrativa provisional y un 8,2 % que los obtuvieron en una acción administrativa definitiva. El conjunto de datos de los seis años posteriores al caso *Mayo* incluía 4931 solicitudes de patentes examinadas por la misma unidad revisora (Art Unit 1634). Nuestros resultados confirmaron un aumento en la prevalencia de los rechazos basados en el §101 del Título 35 del USC (figura 1d). Observamos que el 55,5 % de estas solicitudes posteriores al caso *Mayo* recibieron un rechazo de admisibilidad como materia patentable en virtud de lo dispuesto en el § 101 del Título 35 del USC en la primera acción administrativa provisional (rechazo provisional) y el 45,5 % lo recibieron en una acción administrativa definitiva (rechazo definitivo). Mientras que esta unidad revisora se ve afectada principalmente por el caso *Mayo*, es importante apuntar que este aumento producido de antes a después del caso *Mayo* (del 10,5 % al 55,5 %) en la prevalencia de los rechazos en virtud de lo dispuesto en el §101 del Título 35 del USC puede deberse también a los efectos

de otras decisiones como las de los casos *Myriad*¹⁵ y *Alice*².

Nuestros resultados indican que el caso *Mayo* ha tenido un impacto significativo en la tramitación y argumentación (*prosecution*) de patentes pertenecientes al campo de las ciencias de la vida. Por ejemplo, encontramos al menos 4650 (el 49,3 % de nuestra muestra) solicitudes de patentes en el TC1600 (biotecnología) que fueron abandonadas tras recibir un rechazo con una mención al caso *Mayo*. Si excluimos las solicitudes pendientes, esto corresponde a un porcentaje de rechazos/abandonos del 64,1 %. Dicho eso, nuestros resultados muestran también que puede que el impacto del caso *Mayo* no sea tan devastador para las solicitudes de patentes de biotecnología, diagnóstico y medicina personalizada como han afirmado muchos comentaristas. De hecho, al menos 2605 solicitudes de patentes del TC1600 superaron rechazos por incumplimiento del §101 del Título 35 del USC basados en el caso *Mayo*. En la mayoría de estos casos, las reivindicaciones se enmendaron. El análisis de cómo cambiaron la reivindicaciones para cumplir con la prueba de dos pasos de los casos *Mayo* y *Alice* requerirá investigación adicional.

Calculamos un porcentaje de aprobación general del 35,9 % para las solicitudes de patentes que recibieron un rechazo a raíz del caso *Mayo*. Esto indica que es posible usar un lenguaje de redacción de reivindicaciones que satisfaga el umbral del §101 del Título 35 del USC establecido después del caso *Mayo* para las invenciones de las ciencias de la vida. Por tanto, se debe tener cuidado de no igualar

un rechazo basado en el caso *Mayo* en una acción administrativa con la impatentabilidad. Algunos de estos rechazos pueden superarse mediante argumentos legales o enmiendas de reivindicaciones durante la tramitación y argumentación (*prosecution*).

Nuestros resultados muestran que aunque los rechazos basados en el caso *Mayo* pueden superarse, la tarea no ha resultado sencilla para los solicitantes. En este sentido, nuestros resultados proporcionan pruebas que confirman y amplían algo ya sugerido por agentes de la propiedad industrial¹⁶: que el caso *Mayo* ha aumentado de manera significativa el tiempo y los costes de tramitación de solicitudes de patentes de biotecnología, diagnóstico y medicina personalizada. En particular, observamos que en el 45,8 % de las solicitudes del TC1600 en las que los solicitantes superaron un rechazo basado en el caso *Mayo* y acabaron obteniendo una una notificación de aprobación, estos tuvieron que presentar una o más solicitudes de examen continuo (RCE), lo que se traduce en tiempo y costes adicionales. En el 30,3 % de los casos, se necesitaron dos o más RCE, lo que supone un porcentaje elevado de RCE¹⁴.

Un cuarto punto que surge de nuestros resultados es que después del caso *Mayo* se ha producido un aumento claro de los rechazos de admisibilidad como materia patentable en virtud de lo dispuesto en el § 101 del Título 35 del USC relacionadas con la biotecnología, el diagnóstico y la medicina personalizada. Observamos que el porcentaje de rechazos por incumplimiento del §101 del Título 35 del USC de la

unidad revisora Art Unit 1634 aumentó del 10,5 % (antes del caso *Mayo*) al 55,5 % (después del caso *Mayo*). Esto es coherente con el ‘análisis prematuro’ de Chao y Mapes, pero las diferencias merecen un examen más minucioso. En su estudio, observaron un aumento de los rechazos de admisibilidad como materia patentable en virtud de lo dispuesto en el §101 del Título 35 del USC, que pasaron del 15,9 % (antes del caso *Mayo*) al 84,6 % (después del caso *Mayo*) para la misma unidad revisora (estudiando una muestra de solicitudes presentadas después de 2006, con acciones administrativas emitidas entre agosto de 2007 y marzo de 2016). Su obtención de porcentajes más elevados puede explicarse dada su metodología de muestreo. Seleccionaron cada solicitud número y a continuación determinaron si cada solicitud se dirigía a tecnología de medicina personalizada. Sus resultados se basan, por tanto, en solicitudes con más probabilidades de verse afectadas por el caso *Mayo*, ya que “se incluyeron las solicitudes dirigidas al diagnóstico o tratamiento de una enfermedad específica o a marcadores específicos. Todos los demás tipos de solicitudes quedaron excluidos”¹². En consecuencia, puede esperarse un porcentaje más elevado de rechazos por incumplimiento del §101 del Título 35 del USC. Con el fin de evitar una selección parcial, nuestro estudio incluyó todas las solicitudes de la unidad revisora del período de seis años posterior al caso *Mayo* completo. Cabe destacar que incluso con nuestros amplios criterios de inclusión, se observa un aumento significativo en los rechazos relativos al §101.

Resulta particularmente destacable que la prevalencia de los rechazos

en virtud de lo dispuesto en el §101 del Título 35 del USC y las menciones al caso *Mayo* hayan seguido siendo elevadas durante todo un período de 6 años (datos complementarios). Esto indica que el nivel de incertidumbre jurídica sobre el caso *Mayo* también se ha mantenido elevado. Si el umbral de admisibilidad se hubiese vuelto claro y predecible con el paso del tiempo, los agentes de la propiedad industrial no presentarían tantas solicitudes de patentes que siguen recibiendo rechazos basados en el caso *Mayo*. A diferencia de los requisitos de novedad y no obviedad (que son cuestiones relativas basadas en la comparación de la invención reivindicada con una base extensa y dinámica del estado anterior de la técnica), la admisibilidad como materia patentable es una cuestión legal inherente y sustancial. Una reivindicación o cumple con la prueba de admisibilidad como materia patentable o no. Esto (al no verse afectado por la técnica relacionada) puede determinarse *a priori* (antes de presentar una solicitud) con grado elevado de precisión. Nuestros resultados (para la unidad revisora Art unit 1634) indican que históricamente, antes del caso *Mayo*, los agentes de la propiedad industrial juzgaban la admisibilidad con exactitud en aproximadamente el 90 % de sus solicitudes, mientras que después del caso *Mayo* ese porcentaje cayó hasta el 44,5 %. Si la prueba jurídica es básicamente clara y aplicable, los agentes de la propiedad industrial, por lo general, no presentarán reivindicaciones de patentes que no cumplan las normas de admisibilidad. Nuestros resultados indican que los niveles de rechazos por incumplimiento del §101 del Título 35 del USC antes del caso *Mayo* estaban en torno al 10%, mientras que en el período de los seis años siguientes al caso *Mayo*

el 55,5 % (de las solicitudes de patentes presentadas desde dicho caso en la unidad revisora Art Unit 1634) recibió un rechazo de admisibilidad como materia patentable en virtud de lo dispuesto en el §101 del Título 35 del USC.

15. ¿Hasta qué punto han sido eficaces los argumentos legales y las enmiendas de reivindicaciones basadas en el caso *Vanda* para superar los rechazos por incumplimiento del § 101 del Título 35 del USC basados en el caso *Mayo*?

En el primer aniversario de la decisión del caso *Vanda*, había 19 solicitudes de patentes con disposiciones finales: 16 se aceptaron y se publicaron como patentes concedidas y 3 se abandonaron.

Esto representa un porcentaje de aceptación del 84,2 % en el caso de las solicitudes de patentes que recibieron un rechazo con menciones al caso *Mayo* cuyos solicitantes respondieron a la acción administrativa con enmiendas y argumentos basados en el caso *Vanda* y para las que hay una disposición final. Es un porcentaje sustancialmente mayor que el calculado anteriormente para las solicitudes con rechazos basados en el § 101 del Título 35 del USC que mencionan el caso *Mayo* (35,9 %)². Además, en uno de los tres casos abandonados, el argumento del caso *Vanda* sirvió para superar el rechazo basado en el caso *Mayo*.

Por tanto, a la hora de superar los rechazos basados en el § 101 del Título 35 del USC, esta estrategia ha surtido efecto en un 89,5 % de los casos para los que hay una disposición final (patente concedida

publicada o abandono definitivo). Esta muestra se sometió luego a una revisión manual para determinar la naturaleza de los argumentos legales y las enmiendas de las reivindicaciones.

16. ¿Cómo están transformando los solicitantes las reivindicaciones diagnósticas de las patentes en reivindicaciones de métodos de tratamiento para superar los rechazos basados en el caso *Mayo* relativos a la admisibilidad de la materia como patentable? Para responder a esta pregunta de investigación, se llevó a cabo una revisión manual por parte de expertos de los expedientes de la oficina de patentes de Estados Unidos relevantes. En concreto, se descargaron los historiales de tramitación de cada una de las solicitudes de patente concedidas utilizando el sistema PAIR (Patent Application Information Retrieval, recuperación de información sobre solicitudes de patentes) de la oficina de patentes de Estados Unidos. A continuación, cada solicitud se analizó y se clasificó en relación con la primera reivindicación que recibió el rechazo basado en el § 101 del Título 35 del USC con menciones al caso *Mayo* ya fuera como A) un método de diagnóstico (y otras reivindicaciones relacionadas distintas a métodos de tratamiento) o B) un método de tratamiento. La fig. 6.1 muestra los resultados de la clasificación de las solicitudes de patentes originales (fig. 6.1.a) y las patentes publicadas (fig. 6.1.b). Observamos que el 80 % de las reivindicaciones de las solicitudes de patentes de la muestra eran del tipo A (es decir, de métodos de diagnóstico o relacionadas).

A continuación utilizamos los historiales de tramitación para ver qué

suerte había corrido la reivindicación central a partir de la que se clasificaron los grupos A y B. La mayoría de las reivindicaciones del grupo A (métodos relacionados con el diagnóstico que recibieron un rechazo basado en el caso *Mayo*) se transformaron posteriormente en reivindicaciones de métodos de tratamiento en la patente final publicada. De hecho, en el 81,3 % de las patentes concedidas/publicadas, las reivindicaciones se dirigían a métodos de tratamiento (fig. 6.1). Las reivindicaciones originales de las solicitudes de patentes, las reivindicaciones correspondientes en las patentes concedidas y nuestras notas sobre la clasificación y la tramitación están incluidas en la información complementaria.

Cabe destacar que, en los 16 casos, la modificación del lenguaje de redacción de las reivindicaciones y la alusión a la decisión del caso *Vanda* conllevaron una revocación del rechazo existente basado en el § 101 del Título 35 del USC (con mención al caso *Mayo* incluida), con una notificación de aprobación en la siguiente comunicación. Es más, en varios de estos casos, tal y como se muestra en las notas sobre la tramitación (Información complementaria), los solicitantes ya habían intentado varias veces persuadir al examinador, pero no tuvieron éxito hasta que el caso *Vanda* se mencionó para respaldar los argumentos legales y las enmiendas de reivindicaciones propuestas. Con enmiendas bastante sencillas que empleaban un lenguaje de redacción que imitaba al del caso *Vanda*, los solicitantes por fin encontraron un modo de superar de manera eficaz los rechazos de admisibilidad como materia patentable basados en el § 101 del Título 35 del USC, cuando antes

no habían tenido éxito.

Al revisar los argumentos de los solicitantes y el lenguaje de redacción de las reivindicaciones de los expedientes de las patentes, observamos tres tipos de transformaciones de reivindicaciones exitosas: (1) la transformación de reivindicaciones que no eran de métodos de tratamiento (como las de diagnóstico) en reivindicaciones de métodos de tratamiento, (2) la alteración de reivindicaciones que no eran de métodos de tratamiento para hacerlas análogas a las de métodos de tratamiento, y (3) la modificación de reivindicaciones iniciales de métodos de tratamiento utilizando el caso *Vanda* como guía para su redacción.

El primer tipo de transformación (la transformación de reivindicaciones relacionadas con el diagnóstico en reivindicaciones de métodos de tratamiento) era el más común, presente en 11 de las 16 patentes concedidas analizadas.

Por ejemplo, un solicitante transformó la invención reivindicada de un “método para determinar, en un paciente que presenta hematuria, el nivel de riesgo de padecer cáncer urotelial” a un “método para tratar en un paciente el carcinoma urotelial” (caso 4 de la información complementaria). En este caso, mientras que el examinador rechazó inicialmente la invención reivindicada basándose en los casos *Mayo* y *Alice*, la sencilla enmienda para que la reivindicación pasase de ser la

de un método para determinar el riesgo de cáncer a la de un método de tratamiento la hizo admisible según las bases del caso *Vanda*.

En otro ejemplo, el solicitante cambió el lenguaje de redacción de la reivindicación para que el método reivindicado pasase de un “método para diagnosticar lupus eritematoso sistémico (LES)” a un “método para tratar lupus eritematoso sistémico (LES) en un sujeto humano identificado como negativo en LES” (caso 7 de la información complementaria). El rechazo inicial basado en el caso *Mayo* (alegando que la identificación del riesgo de LES basada en varios niveles de anticuerpos es una mera correlación de origen natural) se superó mediante la transformación de la reivindicación de diagnóstico en una de tratamiento, de acuerdo con las directrices de la oficina de patentes de Estados Unidos relativas al caso *Vanda*. Cabe destacar que otros argumentos y enmiendas anteriores no habían tenido éxito en varias respuestas a acciones administrativas.

Por último, aunque algunas de las solicitudes concedidas no mencionaban explícitamente un “método de tratamiento”, sí incluían un “paso de administración” tras el memorando basado en el caso *Vanda*, que superaba el paso A de la prueba de admisibilidad de dos pasos. Por ejemplo, un solicitante cambió un método de tres pasos para diagnosticar a un sujeto con un determinado trastorno a un método de seis pasos para determinar el pronóstico en un sujeto diagnosticado con el trastorno cuyo quinto paso consistía en “administrarle al sujeto que presente indicios de pronóstico desfavorable un tratamiento” (caso

11 de la información complementaria). El examinador consideró que este paso de la administración activa de un tratamiento aplicaba de un modo adecuado una ley de la naturaleza o un fenómeno natural y era por tanto admisible como materia patentable según el caso *Vanda* (pese a recitarse estar recitado con un nivel elevado de generalidad).

Del segundo tipo de transformación (la alteración de reivindicaciones que no eran de métodos de tratamiento para hacerlas análogas a las de métodos de tratamiento) había tres ejemplos. Esto demostraba que algunos examinadores estaban abiertos a las reivindicaciones análogas a las de métodos de tratamiento. Por ejemplo, un solicitante modificó un “método de identificación de una planta de soja que contiene un genotipo asociado con un fenotipo de resistencia a la gangrena del tallo” para convertirlo en un “método de producción de una población de plantas de soja que contiene un genotipo asociado con un fenotipo de resistencia a la gangrena del tallo” mediante el cruce de plantas de soja seleccionadas (caso 12 de la información complementaria). El examinador El examinador consideró convincente la analogía entre el “paso del cruce” y un “paso de administración” similar al del caso *Vanda* y aprobó la patente basándose en eso.

En otro caso, un solicitante alteró un método para diagnosticar la propensión a la rotura del ligamento cruzado craneal en perros para convertirlo en un método para la cría de perros, en el que el “paso de la cría” para reducir la propensión a la lesión se consideró análogo al de administración de un tratamiento del caso *Vanda* (caso 14 de la

información complementaria).

El tercer tipo of transformación (la modificación de reivindicaciones iniciales de métodos de tratamiento utilizando el caso *Vanda* como guía para su redacción) lo ilustraban dos patentes concedidas según cuyos expedientes de tramitación, aunque las reivindicaciones iniciales se referían a métodos de tratamiento, las solicitudes no se aprobaron hasta después de la sentencia del caso *Vanda*. El solicitante de uno de estos ejemplos modificó repetidamente un método de tratamiento de la fiebre hemorrágica del dengue para para aumentar aún más la especificidad (restringiendo el alcance de la reivindicación), pero la patente solo se aprobó después de que el solicitante ofreciese argumentos escritos tras la decisión del caso *Vanda* (caso 15 de la información complementaria). En estos ejemplos, es posible que las reivindicaciones en su forma inicial se hubiesen declarado admisibles si tanto estas como los argumentos legales relacionados se hubiesen presentado tras las directrices del caso *Vanda*.

En resumen, en el grupo de 16 patentes que revisamos de manera manual (solicitudes de patentes que recibieron un rechazo con menciones al caso *Mayo* cuyos solicitantes respondieron a la acción administrativa con enmiendas y argumentos basados en el caso *Vanda* y para las que hay una disposición final), había pruebas claras de que la mayoría de los solicitantes habían cambiado de forma activa el tipo de reivindicación y su lenguaje de redacción en respuesta al caso *Vanda* para hacer sus patentes fuesen admisibles. También era

evidente que los examinadores no habían estado listos para aceptar estos argumentos antes del caso *Vanda*, pero se volvieron claramente receptivos a ellos tras el memorando de examen del caso *Vanda* de la oficina de patentes de Estados Unidos.

Esta investigación confirma nuestra anterior hipótesis. Tras la decisión del Circuito Federal en el caso *Vanda*, tal y como la interpreta la oficina de patentes de Estados Unidos, los solicitantes de patentes con métodos de diagnóstico rechazados han intentado transformar las reivindicaciones rechazadas en admisibles como materia patentable mediante enmiendas, sin tener que cumplir el paso B de la prueba de los casos *Mayo* y *Alice* (demostrando que la reivindicación realiza una contribución significativamente mayor que una ley de la naturaleza). Con una media superior a una por mes en el año transcurrido desde el caso *Vanda*, en vez de reivindicar un método de diagnóstico, los redactores de patentes están realizando enmiendas para que las reivindicaciones pasen a ser de métodos de tratamiento (o análogas) para evitar o superar rechazos basados en el caso *Mayo*. Este mercurio cambio, y en concreto su impacto sorprendentemente positivo e inmediato en los examinadores de patentes, tiene cierta aura de ‘magia’ jurídica.

Esto ha provocado una polémica y unos debates considerables sobre si la del caso *Vanda* fue una buena decisión. Las partes posicionadas en ambos bandos del debate coinciden en que la decisión del caso *Vanda* puede afectar a un “número incalculable de futuras patentes”¹⁰,

lo que da a entender que podría tener importantes ramificaciones socioeconómicas para una gran cantidad de propietarios de patentes. Nuestra investigación identificó 16 patentes en 12 meses que se publicaron al amparo del caso *Vanda* pero que de otro modo podrían haber obtenido rechazos basados en el caso *Mayo* (y 35 solicitudes adicionales aprobadas). Si el caso *Vanda* se desestima, estos tipos de reivindicaciones (las de métodos de diagnóstico y de tratamiento) podrían no ser ejecutables a menos que realicen una ‘contribución significativamente mayor’ (paso B de la prueba de los casos *Mayo* y *Alice*). En este momento, no nos parece que este sea un número elevado de propietarios de patentes. No obstante, hay importantes cuestiones legislativas en juego.

17. ¿Cuál es el impacto del caso *Alice* y de la subsiguiente jurisprudencia emergente en materia de patentes en Estados Unidos y Europa sobre medicina de precisión? Aunque la del caso *Alice* suele considerarse una decisión que afecta principalmente a la patentabilidad de métodos de negocio e ideas abstractas genéricas, en realidad afecta también a las invenciones implementadas por ordenador en general y, por lo tanto, a las invenciones de medicina de precisión basadas en algoritmos e IA.

En esta categoría pueden distinguirse tres tipos de invenciones de medicina de precisión: las excluidas explícitamente de protección mediante patente, las no excluidas categóricamente pero que se ven afectadas por acontecimientos jurídicos y aquellas cuya admisibilidad como materia patentable se ha establecido por la jurisprudencia

reciente o por directrices de examen específicas (figura 1, categoría C).

Dentro de la categoría de las invenciones no admisibles (figura 1, tipo C.1), encontramos invenciones relativas a algoritmos y conceptos matemáticos. También es probable que las invenciones de medicina de precisión relativas a métodos de implicación de pacientes (atención participativa) no sean admisibles, si nos basamos en que son métodos de organización de la actividad humana o conceptos relacionados con la gestión del comportamiento humano (MPEP 2106). De manera similar, los sistemas médicos expertos que aplican conocimientos de dominio especializados para diagnosticar como un médico humano pueden no considerarse admisibles como conceptos relacionados con la organización y el análisis de información de un modo que puede llevarse a cabo de forma intelectual o es análogo a la ‘actividad intelectual humana’ (MPEP 2106). Esta exclusión también es de aplicación a las invenciones de medicina de precisión reivindicadas con un nivel elevado de generalidad, como el método de diagnóstico de una enfermedad anómala mediante la realización de ensayos clínicos y el análisis de los resultados del caso *In re Grams*²⁸.

Un porcentaje significativo de las invenciones de medicina de precisión a las que afecta el caso *Alice* (figura 1, tipo C.2) se basan en algoritmos que analizan datos de pacientes (incluidas señales fisiológicas) para desarrollar biomarcadores que pueden emplearse para diagnosticar o pautar un tratamiento personalizado. Tales algoritmos pueden

ser deterministas, estadísticos o basados en técnicas de inteligencia artificial. Aunque todos estos algoritmos son fundamentalmente distintos desde un punto de vista técnico, la mayoría de ellos hacen uso de ecuaciones y algoritmos matemáticos y de procesamiento de señales digitales de alguna forma. En consecuencia, suele darse el caso de que los examinadores sigan una línea conservadora y rechacen solicitudes de patentes en virtud de lo dispuesto en el § 101 basándose en el caso *Alice* y alegando que la invención reivindicada ‘recita’ matemáticas y algoritmos. Es más, el concepto inventivo suele residir en el propio algoritmo y no en el hardware (por ejemplo, un nuevo algoritmo que puede implementarse en cualquier dispositivo informático como un *smartphone* y que procesa señales fisiológicas adquiridas empleando sensores estándar).

La clave de la admisibilidad de estas invenciones como materia patentable radica en si las reivindicaciones superan la prueba de los casos *Mayo* y *Alice*. Reconociendo el nivel de incertidumbre jurídica en torno a este marco, en su actualización más reciente, la oficina de patentes de Estados Unidos enmendó la prueba para ayudar a identificar las reivindicaciones no admisibles con más exactitud y coherencia (actualización de enero de 2019 de las directrices de admisibilidad de la oficina de patentes de Estados Unidos¹⁷). El paso 2A, que consiste en identificar si una reivindicación se refiere a una idea abstracta, adquiere ahora una doble vertiente que consiste en preguntar primero si la reivindicación ‘recita’ una idea abstracta (es decir, un concepto matemático, un método de organización de

la actividad humana o un proceso intelectual) y, en caso afirmativo, si la reclamación en su conjunto incorpora la idea abstracta a una ‘aplicación práctica’. Al contrario que en las directrices y la práctica anteriores, ahora las instrucciones de los examinadores son las de sopesar todos los elementos de la reivindicación al evaluar la aplicación práctica, sean o no convencionales. El requisito de la ‘contribución significativamente mayor’ del paso 2B es el que exige examinar los elementos adicionales de la reivindicación para identificar un concepto inventivo que vaya más allá de la actividad bien entendida, rutinaria o convencional. Según la oficina de patentes de Estados Unidos, este enfoque debería arrojar los mismos resultados que el método original en lo referente a admisibilidad, si bien quizás en distintos pasos de la prueba de los casos *Mayo* y *Alice*.

De manera similar al efecto del caso *Vanda* sobre los métodos de tratamiento, las nuevas directrices de la oficina de patentes de Estados Unidos abren una ventana para que las invenciones de medicina de precisión que incluyan algoritmos implementados en hardware estándar superen la prueba de los casos *Mayo* y *Alice* en el paso 2A, evitando así la cuestión de la ‘contribución significativamente mayor’, mediante la integración del algoritmo en una aplicación práctica. Los tribunales han indicado que algunos elementos no confieren aplicación práctica, incluidas la mera implementación por ordenador de una idea abstracta inadmisibles de otro modo (*Benson*)²⁹; la adición de actividad adicional a la solución insignificante como la recopilación de datos o la producción de resultados, cuando estas constituyen una

mera adición nominal o tangencial a la reivindicación (*Flook*)³⁰; y la vinculación general de la idea abstracta a un entorno tecnológico particular (*Bilski*)¹⁴.

En contraposición, entre los ejemplos de elementos que se han considerado ‘aplicaciones prácticas’ válidas se incluyen: (1) la mejora a una tecnología o un campo técnico, (2) la aplicación del algoritmo para que afecte a un tratamiento o una profilaxis concretos para una enfermedad o afección médica y (3) el uso de una máquina o un producto manufacturado particular que resulte esencial para la reivindicación o (4) la transformación de un artículo concreto en un estado o ente distintos. Los recientes casos *McRO*³¹, *Enfish*³² y *FairWarning IP, LLC v. Iatric Systems, Inc.*³³ ilustran bastante bien estos conceptos.

En el caso *FairWarning IP, LLC v Iatric Systems, Inc.*³³, el Circuito Federal declaró un método y un sistema de detección de acceso indebido a información sanitaria protegida de un paciente en un entorno por ordenador no admisibles por referirse a una idea abstracta. El Circuito Federal explicó que la invención reivindicada no hacía más que recabar información relativa al acceso de usuarios a historiales médicos, analizar estos datos de registro mediante una serie de reglas y notificar cualquier acceso indebido detectado.

El Tribunal comparó esas reivindicaciones con las del caso *Alice*,

en el que la invención reivindicada implica esencialmente utilizar un ordenador para automatizar un proceso anteriormente llevado a cabo por humanos. La idea de que esto producía una mejora en un campo tecnológico aumentando la velocidad se rechazó, ya que la eficiencia mejorada surge “de las capacidades de un ordenador de propósito general, más que del método reivindicado”. El Tribunal razonó que en este caso, al igual que en el caso *Alice*, “es [la] incorporación de un ordenador, no la regla reivindicada, lo que supuestamente mejora el proceso tecnológico existente”.

En la decisión del caso *FairWarning*, el Circuito Federal subrayó la diferencia entre las reivindicaciones tratadas en este y las de los casos *McRO*³¹ y *Enfish*³², decididos anteriormente. La patente de *McRO* reivindicaba un método automatizado por ordenador para la animación de la sincronización labial y la expresión facial de personajes en 3D. Aunque, como en el caso *FairWarning*, el método incluía el uso de reglas específicas para automatizar una tarea llevada a cabo anteriormente por humanos, el Tribunal enfatizó que en el caso de *McRO* la invención reivindicada transformaba un proceso tradicionalmente basado en reglas subjetivas realizado por animadores humanos en un conjunto de reglas matemáticas específicas que permitían su implementación en un ordenador. Por lo tanto, “[era] la incorporación de las reglas reivindicadas, no el uso del ordenador, lo que mejoraba [el] proceso tecnológico existente”, y, por lo tanto, constituía una mejora en el campo tecnológico de la animación por ordenador.

Las reivindicaciones del caso *Enfish* se referían a una tabla autorreferencial para una base de datos informática. A pesar de haberse definido en términos de estructuras lógicas sin componentes físicos, el Circuito Federal declaró que las reivindicaciones de *Enfish* se “dirigían a una implementación específica de una solución a un problema en las artes del software”, y por tanto no se dirigían a una idea abstracta, sino más bien a una mejora en el campo de la tecnología informática. El Circuito Federal señaló que la diferencia radicaba en que el foco de las reivindicaciones estuviese “en una mejora de los ordenadores como herramientas” (*Enfish*) frente a “en una idea abstracta que utilizase los ordenadores como herramientas” (*FairWarning*).

En consecuencia, en aquellas situaciones en las que una invención de medicina de precisión pueda implementarse utilizando hardware (procesadores, sensores, monitores de pacientes, etc.) estándar y el concepto inventivo resida principalmente en el algoritmo nuevo o la aplicación específica de las técnicas de IA para resolver un problema concreto, la redacción de reivindicaciones y las estrategias de tramitación y argumentación con más probabilidades de éxito son las que superan la prueba de admisibilidad del caso *Alice* en el paso 2A (es decir, en las que la reivindicación no esté ‘dirigida a’ una idea abstracta) garantizando que: a) la reivindicación no evite el uso de técnicas fundamentales en otros ámbitos de aplicación, b) la invención tal y como se reivindica no esté ‘dirigida a’ técnicas matemáticas sino a la solución de un problema técnico y c) la invención reivindicada dé como resultado una mejora tecnológica en el campo de

la medicina de precisión (mejor detección, diagnóstico, monitorización, optimización de terapias, etc.). Una estrategia de redacción de reivindicaciones que se centra en el paso 2B (la reivindicación en su conjunto realiza una contribución significativamente mayor que la idea abstracta) se enfrenta a desafíos si la invención utiliza hardware genérico (como un ordenador, un *smartphone*, tecnología ponible o sensores fisiológicos estándar). La información complementaria del apéndice de este capítulo incluye dos ejemplos en los que el autor probó esta estrategia para proporcionar argumentos legales diseñados para superar los rechazos por incumplimiento del §101 del Título 35 del USC basados en el caso *Alice* de invenciones relacionadas con métodos, sistemas y dispositivos médicos en las que la contribución principal reside en el algoritmo. Los argumentos tuvieron éxito a la hora de superar los rechazos basados en el §101 del Título 35 del USC.

Todavía está pendiente el estudio de la magnitud del impacto del caso *Alice* utilizando el tipo de metodologías empíricas empleadas previamente para analizar los casos *Myriad*^{18,19,20} y *Mayo*²¹. Habría que ver, por ejemplo, cuántas solicitudes se convierten en patentes emitidas pese a haber sufrido un rechazo inicial, qué tipo de enmiendas de las reivindicaciones ayudan y cuánto tarda la tramitación y argumentación de una patente cuando los examinadores la rechazan en base al caso *Alice*.

Incluso sin estos datos, está claro que la decisión del caso *Alice* afecta a una gran variedad de desarrollos algorítmicos en el campo

de la medicina de precisión, pero no todos ellos resultarán en última instancia no susceptibles de protección mediante patente. Con una redacción y una argumentación y tramitación cuidadas, es posible obtener protección mediante patente para invenciones de medicina de precisión implementadas por ordenador, siempre que no se reivindicuen a un nivel elevado de generalidad²⁸ y que el foco de la reivindicación esté en la mejora de un campo tecnológico o técnico en lugar de en el algoritmo en sí o en la automatización de un proceso intelectual para el que el ordenador solo se usa como herramienta.

18. ¿Qué coincidencias y discrepancias existen entre el derecho de patentes de Estados Unidos y el de Europa en lo referente a los principios fundamentales de admisibilidad de la materia patentable para biomarcadores, relaciones médicas e invenciones de la era de la información basados en algoritmos o IA?

Aunque son admisibles como materia patentable, el sistema europeo no necesariamente ofrece a los biomarcadores una protección mediante patente mayor que el de Estados Unidos. Por ejemplo, una secuencia de ADN puede carecer de novedad (problema para las patentes europeas del gen BRCA de *Myriad*) y a menudo será ‘obvia’ (como en los casos en los que se usen técnicas estándar de identificación y aislamiento). Es más, algunos estados miembros de la UE han añadido reglas legislativas nacionales que establecen que las patentes de secuencias de ADN se limitan a los usos descritos en la patente (protección limitada a la finalidad)⁴². Esto difiere de la regla habitual de que la patente de un producto abarca todos los usos de ese producto

siempre que se describa al menos una aplicación.

A pesar de las múltiples exclusiones legislativas relevantes, la doctrina europea sobre la admisibilidad de los algoritmos y el aprendizaje automático como materia patentable resulta generosa en comparación con la de Estados Unidos, porque, en general, pueden emplearse estrategias de redacción de reivindicaciones para evitar la exclusión en virtud de lo dispuesto en el art. 52(2) del CPE⁴⁹.

Demostrar actividad inventiva, en relación al estado anterior de la técnica, es el requisito más restrictivo para la protección mediante patente europea de las invenciones de medicina de precisión basadas en algoritmos. En Europa, restringir una reivindicación basada en algoritmos a una aplicación técnica o adaptarla para una implementación técnica específica es algo estratégico, porque entonces el algoritmo tiene 'carácter técnico' y puede considerarse parte del requisito de la actividad inventiva para cumplir con la no obviedad⁵⁰. En particular, este consejo concuerda con las directrices mencionadas anteriormente para redactar reivindicaciones basadas en algoritmos que cumplan las normas de Estados Unidos para la admisibilidad como materia patentable tras el caso *Alice* a la luz de los casos *McRO*, *Enfish* y *FairWarning*.

Una divergencia entre el derecho de Estados Unidos y el de Europa la encontramos en lo referente a la admisibilidad de los biomarcadores

naturales como materia patentable. En Europa, los biomarcadores son admisibles como materia patentable incluso si solo se han aislado de su entorno natural, mientras que en Estados Unidos deben ser marcadamente diferentes de los productos de origen natural o incluir en sus reivindicaciones una contribución significativamente mayor (lo que tiende a restringir la reivindicación). En contraposición, parece que entramos en un período de creciente convergencia con respecto a la patentabilidad de los algoritmos aplicados, los métodos matemáticos (incluida la IA), los programas de ordenador, los métodos de tratamiento basados en biomarcadores y de diagnóstico (siempre que se considere el efecto combinado de los requisitos de admisibilidad y no obviedad). Esta convergencia es especialmente perceptible tras los casos *McRO*³¹, *Enfish*³² y *Vanda*²⁵, así como tras las directrices de examen recientes de la OEP y la oficina de patentes de Estados Unidos.

Para los métodos de detección, diagnóstico y tratamiento, todavía hay algunas diferencias interjurisdiccionales, pero la convergencia está en marcha. En Europa, los métodos de detección y de diagnóstico *in vitro* son, por lo general, admisibles como materia de patente; un redactor competente puede encontrar la forma de expresarse para conseguir reflejar el carácter técnico. En Estados Unidos, estos métodos siguen viéndose afectados por la prueba de dos pasos de los casos *Mayo* y *Alice*, en especial los de diagnóstico. En respuesta a eso y tras el caso *Vanda*, es probable que los métodos de tratamiento médico se conviertan en las reivindicaciones *de jour* para las relaciones y correlaciones médicas. Mientras que en Europa, los métodos de tratamiento médico

no pueden reivindicarse *per se*, pero con una redacción adecuada de las reivindicaciones podrían obtener protección como aplicaciones de un nuevo método de diagnóstico, o en la forma de un kit o dispositivo médico (capítulo 7, tabla 2 y apartado 7.5.3 Perspectiva europea).

CHAPTER 17

PUBLICATIONS

17.1 Author's Thesis Publications

Below is a list of peer-reviewed publications led by the author of this doctoral thesis/dissertation (lead and first author) and the corresponding chapter.

1. Myriad's impact on gene patents. **Nature Biotechnology**, 34 (11), 1119-1123 & Supplementary Information, 2016 (Aboy *et al*)
Summary (1 sentence): A patent landscape study to analyze the broad impacts of of *Myriad* on gene-related patents.
Corresponding Thesis Chapter: Chapter 2
2. After Myriad, what makes a gene patent claim 'markedly different' from nature? **Nature Biotechnology**, 35 (9), 820-825, 2017 (Aboy *et al*)
Summary (1 sentence): Examining the types of claim amendments that have transformed isolated gene claims from patent-ineligible into eligible subject matter provides clarity into the threshold of eligibility for gene-related patents.
Corresponding Thesis Chapter: Chapter 3
3. Was the Myriad decision a 'surgical strike' on isolated gene-related patents? **Nature Biotechnology**, 36, 1146-1149 (Aboy *et al*) & Supplementary Information.
Summary (1 sentence): On the fifth year anniversary of Myriad, an empirical study examines the wider impacts of the US Supreme Court decision on subject-matter eligibility and patent prosecution on 'products of nature' beyond isolated DNA.
Corresponding Thesis Chapter: Chapter 4

4. Mayo's impact on patent applications related to biotechnology, diagnostics and personalized medicine. **Nature Biotechnology**, 37 (5), 513-518 & Supplementary Information, 2019 (Aboy *et al*)

Summary (1 sentence): On the six year anniversary of Mayo, an empirical study examines the impacts of the US Supreme Court decision on subject-matter eligibility and patent prosecution on personalized medicine and diagnostics patents. Corresponding Thesis Chapter: Chapter 5

5. One year after Vanda, are diagnostics patents transforming into methods of treatment to overcome Mayo-based rejections? **Nature Biotechnology**, 2020 (Aboy *et al*) (Accepted; Featured Patent Article - March 2020)

Summary (1 sentence): On the first anniversary of Vanda, 1) to what extent have legal arguments and claim amendments based on Vanda been effective in overcoming 35 USC 101 Mayo-based rejections?; and 2) How are applicants transforming diagnostic patent claims into method of treatment claims to overcome Mayo-based subject matter eligibility rejections?

Corresponding Thesis Chapter: Chapter 6

6. How does emerging patent case law in the US and Europe affect precision medicine? **Nature Biotechnology**, 37 (10), 118-1125& Supplementary Information, 2019 (Aboy *et al*)

Summary (1 sentence): An analysis of how today's patent law will affect tomorrow's innovation in three areas of precision medicine: (1) biomarkers and nature-based products; (2) diagnostics; and (3)

algorithms, big data, and AI.

Corresponding Thesis Chapter: Chapter 7

17.2 Author's Publications List

1. One year after Vanda, are diagnostics patents transforming into methods of treatment to overcome Mayo-based rejections? **Nature Biotechnology**, 2019 (Aboy et al) (Submitted; Under Review)
2. How does emerging patent case law in the US and Europe affect precision medicine? **Nature Biotechnology**, 37 (10), 118-1125& Supplementary Information, 2019 (Aboy et al)
3. Mayo's impact on patent applications related to biotechnology, diagnostics and personalized medicine. **Nature Biotechnology**, 37 (5), 513-518 & Supplementary Information, 2019 (Aboy et al)
4. The Effects of Myriad and Mayo on Molecular Test Development in the US and Europe: Interviews from the Frontline.
J Liddicoat , L Liddell, M Aboy, M
Vanderbilt Journal of Ent. and Technology Law, 2019, 40 pages,
(Accepted) <https://doi.org/10.17863/CAM.39395>
5. After six years, what has been Mayo's impact on patent applications related to biotech, diagnostics, and personalized medicine?
M Aboy, C Crespo, K Liddell, T Minssen, J Liddicoat
Nature Biotechnology, 37 (5), 513-518 & Supplementary Information,
2019
6. Continental drift? Do European clinical genetic testing laboratories have a patent problem?
J Liddicoat, K Liddell, AH McCarthy, S Hogarth, M Aboy, D Nicol,

S Patton

European Journal of Human Genetics, Nature Group, March 2019

7. Was the Myriad decision a 'surgical strike' on isolated DNA patents, or does it have wider impacts? M Aboy, C Crespo, K Liddell, J Liddicoat, M Jordan Nature biotechnology 36 (12), 1146-1150, 2018
8. After Myriad, what makes a gene patent claim 'markedly different' from nature?
M Aboy, J Liddicoat, K Liddell, M Jordan, C Crespo
Nature Biotechnology 35 (9), 820-825, 2017, 2017
9. Inertial and time-of-arrival ranging sensor fusion
P Vasilyev, S Pearson, M El-Gohary, M Aboy, J McNames
Gait & Posture 54, 1-7, 2017
10. Review of Recent Patents in the Area of Intelligent, Adaptive, Wireless and GPS Enabled HVAC Control Devices E Polk, L Polk, M Aboy, C Crespo
Recent Patents on Engineering 10 (3), 175-186, 2016
11. Myriad's impact on gene patents
M Aboy, K Liddell, J Liddicoat, C Crespo
Nature biotechnology 34 (11), 1119-1123, 2016
12. A novel particle filtering method for estimation of pulse pressure variation during spontaneous breathing S Kim, F Noor, M Aboy, J McNames
Biomedical engineering online 15 (1), 94, 2016

-
13. Review of Recent Patents on Anaerobic Digester Gas for Fuel Cell Applications
B Warlick, C Diaz, P S Vasconcelos, C Crespo, M Aboy
Recent Patents on Engineering 9 (2), 113-123, 2015
 14. Review of Recent Patents on Carbon Nanotube Based Electrodes for use in Supercapacitor Applications
C Diaz, A R Ponder, M McGee, C Crespo, M Aboy
Recent Patents on Engineering 9 (1), 21-28, 2015
 15. Review of Recent Patents on Flexible Photovoltaic Applications in Portable and Niche Markets
R Smith, C Crespo, M Aboy
Recent Patents on Engineering 7 (3), 153-166, 2013
 16. Review of recent patents on wearable movement sensors
M Aboy, J McNames, C Crespo
Recent Patents on Biomedical Engineering 6 (2), 82-88, 2013
 17. Review of Recent Patents on Detection and Quantification of Tremor
M Aboy, C Crespo, J McNames, J Sprunger
Recent Patents on Biomedical Engineering 6 (2), 89-96, 2013
 18. Influence of QRS complex detection errors on entropy algorithms. Application to heart rate variability discrimination A Molina-Picó, D Cuesta-Frau, P Miró-Martínez, S Oltra, Crespo, M Aboy
Computer methods and programs in biomedicine 110 (1), 2-11, 2013
 19. Clinical application of a novel automatic algorithm for actigraphy-based activity and rest period identification to accurately determine

- awake and asleep ambulatory blood pressure monitoring parameters and cardiovascular risk
C Crespo, JR Fernández, M Aboy, A Mojón
Chronobiology international 30 (1-2), 43-54, 2013
20. Pulse Pressure Variation Tracking Using Sequential Monte Carlo Methods Biomedical Signal Processing and Control.
Sunghan K, Aboy M, McNamers J
Biomedical Signal Processing and Control, Vol 8, Page(s): 333-340, 2013
21. Automatic identification of activity-rest periods based on actigraphy
C Crespo, M Aboy, JR Fernández, A Mojón
Medical & biological engineering & computing 50 (4), 329-340, 2012
22. Automated prediction of the apnea-hypopnea index from nocturnal oximetry recordings
JV Marcos, R Hornero, D Alvarez, M Aboy, F Del Campo
IEEE Transactions on Biomedical Engineering 59 (1), 141-149, 2012
23. Comparative study of approximate entropy and sample entropy robustness to spikes
A Molina-Picó, D Cuesta-Frau, M Aboy, C Crespo, P Miró-Martínez
Artificial intelligence in medicine 53 (2), 97-106, 2011
24. Influence of QRS Complexity Detection Error on Entropy Measures.
Molina-Picó A, Cuesta-Frau D, Miró-Martínez P,Oltra-Crespo S, Aboy M

- Medical & Biological Engineering and Computing, 2013, Vol 110(1)
Page(s): 2-11
25. Pulse Pressure Variation: Where Are We Today?
Cannesson M, Aboy M, Hofer C, Rehman M.
Journal of Clinical Monitoring and Computing, 2011, Feb; 25(1)
Page(s): 45-46
26. Automated detection of obstructive sleep apnoea syndrome from oxygen saturation recordings using linear discriminant analysis.
Marcos JV, Hornero R, Alvarez D, Del Campo F, Aboy M.
Medical & Biological Engineering and Computing, 2010 Sep;48(9)
Page(s): 895-902
27. Automatic segmentation of long-term ECG signals corrupted with broadband noise based on sample entropy.
Micó P, Mora M, Cuesta-Frau D, Aboy M.
Computer Methods and Programs in Biomedical Engineering, 98, 2010
Page(s): 118-129
28. An enhanced automatic algorithm for estimation of respiratory variations in arterial pulse pressure during regions of abrupt hemodynamic changes.
Aboy M, Crespo C, Austin D.
IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 56, 2009
Page(s): 2537-2545
29. A Novel Recursive Fourier Transform for Nonuniform Sampled Signals: Application to Heart Rate Variability Spectrum Estimation.

Holland, A; Aboy, M.

Medical & Biological Engineering and Computing, Volume: 47,
Number: 7, 2009

Page(s): 1741-0444

30. Can a simulation study of T-wave alternans (TWA) resolve whether TWA is T-wave amplitude dependent?

Cuesta-Frau D, Aboy M, Biagetti M.

Medical & Biological Engineering and Computing, 2009 Jan 31

Page(s): 353-354

31. A Novel Method for Nonstationary Power Spectral Density Estimation of Cardiovascular Pressure Signals Based on a Kalman Filter with Variable Number of Measurements.

Tsui, KM; Zhang, S; Chan, WY; Aboy, M

Medical & Biological Engineering and Computing, Volume: 46, Issue: 8, 2008

Page(s): 789-797

32. Complexity Analysis of Arterial Pressure During Periods of Abrupt Hemodynamic Change

Hornero, R; Aboy, M; Gomez, C; Hagg, D; Phillips, C

IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 55, Issue: 2, 2008

Page(s): 797-801

33. Statistical modeling of cardiovascular signals and parameter estimation based on the extended Kalman filter.

McNames, J.; Aboy, M.

IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 55, Issue: 1,
2008

Page(s): 119-129

34. Enhanced modified moving average analysis of T-wave alternans using a curve matching method: a simulation study.

Cuesta-Frau D, Micó-Tormos P, Aboy M, Biagetti MO, Austin D, Quinteiro RA.

Medical & Biological Engineering and Computing, 2008, Oct 21

Page(s): 323-331

35. A Statistical Model and Simulator for Cardiovascular Pressure Signals.

Staats, C; Austin, D; Aboy, M

Journal of Engineering in Medicine, Volume: 222, Issue: 6, 2008

Page(s): 991-998

36. Design and implementation of a portable physiologic data acquisition system

Vincore, K.; Aboy, M.; McNames, J.; Phillips, C.; Goldstein, B.

Pediatric Critical Care Medicine, Volume: 8, Issue: 6, 2007

Page(s): 563-569

37. Pulse Morphology Visualization and Analysis with Applications in Cardiovascular Pressure Signals.

Ellis, T.; McNames, J.; Aboy, M.

IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 54, Issue: 9,
2007

Page(s): 1552-1559

-
38. Predicting survival in critical patients by use of body temperature regularity measurement based on approximate entropy.
Cuesta D, Varela M, Miró P, Galdós P, Abásolo D, Hornero R, Aboy M.
Med Biol Eng Comput. 2007 Jul;45(7)
Page(s): 671-8.
39. A novel automatic image processing algorithm for detection of hard exudates based on retinal image analysis.
Sánchez CI, Hornero R, López MI, Aboy M, Poza J, Abásolo D.
Medical Engineering Physics, Volume: 30(3), 2007
Page(s): 350-357
40. Analysis of intracranial pressure during acute intracranial hypertension using Lempel-Ziv complexity: further evidence.
Hornero R.; Aboy M.; Abásolo D
Medical & Biological Engineering and Computing, Volume: 45, Issue: 3 2007
Page(s): 229-239
41. Unsupervised Classification of Ventricular Extrasystoles using Bounded Clustering algorithms and Morphology Matching.
Cuesta-Frau, D.; Biagetti, MO.; Quinteiro, RA.; Mico-Tomos, P., Aboy, M
Medical & Biological Engineering and Computing, Volume: 45, 2007
Page(s): 229-239
42. Reliability and Accuracy of Heart Rate Variability Metrics versus ECG Segment Duration.

McNames; Aboy, M

Medical & Biological Engineering and Computing, Volume: 44, Issue:
9, 2006

Page(s): 747-756

43. Interpretation of the Lempel-Ziv complexity measure in the context of
biomedical signal analysis.

Aboy M, Hornero R, Abasolo D, Alvarez D

IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 53, Issue: 11,
2006

Page(s): 2282-228

44. An Automatic Algorithm for Stationary Segmentation of Extracellular
Microelectrode Recordings

Aboy, M; Falkerberg, JH.

Medical & Biological Engineering and Computing, Volume: 44, Issue:
6, 2006

Page(s): 511-515

45. The Population RDH Index. A Novel Index and Graphical Method
for Statistical Assessment of Antihypertensive Treatment Reduction
Duration, and Homogeneity.

Aboy, M.; Fernandez, J.R.; Hermina, R.C.

Blood Pressure Monitoring. Volume: 11, Issue: 3, 2006

Page(s): 143-155

46. Variability, Regularity, and Complexity of Time Series Generated by
Schizophrenic Patients and Control Subjects.

Honero, R.; Abásolo, D.; Jimeno, N.; Sanchez, C.; Poza, J.; J.; Aboy, M.

IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 52, Issue: 10, 2006

Page(s): 210-218

47. Complex Analysis of Intracranial Hypertension using Approximate Entropy.

Honero, R.; Aboy M.; Abásolo, D.; Wakeland, W.; Goldstein, B.

Critical Care Medicine, Volume: 34, Issue: 1, 2006

Page(s): 87-95

48. The Individual RDH Index. A Novel Vector Index for Statistical Assessment of Antihypertensive Treatment Reduction, Duration, and Homogeneity.

Aboy, M.; Fernandez, J.R.; Hermina, R.C.

Blood Pressure Monitoring. Volume: 11, Issue: 2, 2006

Page(s): 69-78

49. An Automatic Beat Detection Algorithm for Pressure Signals.

Aboy, M.; McNames. J; Thong, T.; Tsunami, D.; Ellenby, M. Goldstein, B.

IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 52, Issue: 10, 2005

Page(s): 1662-1670

50. Interpretation of Approximate Entropy. Case Studies in the Analysis of Intracranial Pressure During Acute Elevations in Traumatic Brain

Injury.

Honero, R.; Aboy, M.; Abásalo, D.; McNames, J.; Goldstein, B.

IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 52, Issue: 10
, 2005

Page(s): 1671-1680

51. Adaptive Modeling and Spectral Estimation of Nonstationary Biomedical Signals Based on Kalman Filtering.

Aboy, M.; Márquez, O.W.; McNames, J.; Hornero, R.; Thong, T.;
Goldstein, B.

IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 52, Issue: 8,
2005

Page(s): 1485-1489

52. Methodological Considerations in the Evaluation of the Duration of Action of Antihypertensive Therapy Using Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Aboy, M.; Fernandez, J.R.; Hermina, R.C.

Blood Pressure Monitoring. Volume: 10, Issue: 3, 2005

Page(s): 111-115

53. Pulse and Mean Intracranial Pressure Analysis in Pediatric Traumatic Brain Injury.

Aboy, M.; McNames, J.; Wakeland, W.; Goldstein, B.

Acta Neurochirurgica (Suppl), Volume: 95 2005

Page(s): 307-310

54. A Novel Algorithm to Estimate the Pulse Pressure Variation Index

Aboy, M.; McNames, J.; Thong, T.; Phillips, C.R.; Ellenby, M.

Goldstein, B.

IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 51, Issue: 12,
2004

Page(s): 2198 - 2203

55. A Microcontroller-Based Portable Electrocardiograph Recorder.

Segura-Juarez, J.J.; Cuesta-Frau, D.; Samblas-Pena, L.; Aboy, M.;

IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 51, Issue: 9,
2004

Pages: 1686 - 1690

56. Prediction of Paroxysmal Atrial Fibrillation by Analysis of Atrial
Premature Complexes.

Thong, T; Goldstein, B.; McNames, J; Aboy, M.

IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Volume: 51, Issue: 4,
2004

Page(s): 561-569

57. Pattern Matching Techniques Applied to Biomedical Signal Process-
ing.

Cuesta-Frau, D.; Mico Tormos, P.; Novak, D.; Aboy, M.

IIAS Transactions of Systems Research and Cybernetics Volume: 4,
Issue: 1, 2004

Page(s): 29-35

58. Determination of sleep/wake periods based on actigraphy signals

Crespo, C; Fernández, JR; Aboy, M; Mojón, A

Proceedings of the 26th Conference of the International Society for

- Chronobiology 2010, 2010
Page(s): 98-99
59. Clinical Implications of Automatic Activity/Rest Identification in Cardiovascular Risk Assessment
Crespo, C; Fernández, JR; Aboy, M; Mojón, A
Proceedings of the 26th Conference of the International Society for Chronobiology 2010, 2010
Page(s): 101-102
60. Algorithm for Sleep/Wake Identification From Actigraphy
Crespo, C; Aboy, M; Fernández, JR; Mojón, A
European Association for Speech, Signal and Image Processing (EURASIP), 2010.
Proceedings of the 20th International EURASIP Conference BIOSIGNAL 2010, Volume: 1, 2010
Page(s): 224 -228
61. Comparison of Automatic Sleep/Wake Detection Algorithms for Cardiovascular Risk Assessment
Crespo, C; Aboy, M; Fernández, JR; Mojón, A
European Association for Speech, Signal and Image Processing (EURASIP), 2010.
Proceedings of the 20th International EURASIP Conference BIOSIGNAL 2010, Volume: 1, 2010
Page(s): 229-232
62. Measuring body temperature time series regularity using approximate entropy and sample entropy.

Cuesta-Frau, D.; Miro-Martinez, P.; Oltra-Crespo, S.; Varela-Entrecanales, M.; Aboy, M.; Austin, D;

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2011.

Proceedings of the 31st International Conference of the IEEE, Volume: 1, 2009

Page(s): 3461-3464

63. Neurologic Monitoring

Goldstein, B.; Aboy, M.; Graham, A.

Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care (2008)

64. Characterization of sample entropy in the context of biomedical signal analysis.

Aboy, M.; Cuesta-Frau, D.; Austin, D.; Mico-Tormos,, P.;

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2007.

Proceedings of the 27th International Conference of the IEEE, Volume: 1, 2007

Page(s): 5942-5

65. T-wave Alternans Analysis Improvement by Means of Curve Alignment Prior to Distance Calculation.

Cuesta-Frau, D.; Biagetti, M.; Mico-Tormos, P.; Aboy, M.; Austin, D.; Quinteiro, R.

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2007.

Proceedings of the 27th International Conference of the IEEE, Volume: 1, 2007

Page(s): 690-3

66. Cardiovascular Signal Decomposition and Estimation with the Ex-

tended Kalman Smoother

McNames, M; Aboy, M

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2006.

Proceedings of the 28th International Conference of the IEEE, Volume:
1, 2006

Page(s): 3708-3711

67. A Novel Approach to Pulse Pressure Variation

Austin, D.; Staats, C.; Aboy, M

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2006.

Proceedings of the 28th International Conference of the IEEE, Volume:
3, 2006

Page(s): 1391-1393

68. Speech recognition methods applied to biomedical signals processing

Novak, D.; Cuesta-Frau, D.; Al ani, T.; Aboy, M.; Mico, R.; Lhotska,
L.

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2004.

Proceedings of the 26th International Conference of the IEEE, Volume:
1, 2004

Page(s): 118-121

69. Lomb-Wech periodogram for non-uniform sampling

Thong, T.; McNames, J; Aboy, M..

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2004.

Proceedings of the 26th International Conference of the IEEE, Volume:
1, 2004

Page(s): 271-274

-
70. Impulse rejection filter for artifact removal in spectral analysis of biomedical signals
McNames, J.; Thong, T.; Aboy, M.; .
IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2004.
Proceedings of the 26th International Conference of the IEEE, Volume:
1, 2004
Page(s): 145-148
71. Heart rate variability analysis of effect of nicotine using periodograms
Thong, T.; Yung, I.O.; Zajdel, D.P.; Ellingson, R.M.; McNames, J.;
Aboy, M.; Oken, B.S.; .
IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2004.
Proceedings of the 26th International Conference of the IEEE, Volume:
1, 2004
Page(s): 294-297
72. Power spectral density estimation and tracking nonstationary pressure signals based on Kalman filtering
Aboy, M.; McNames, J.; Marquez, O.W.; Hornero, R.; Thong, T.;
Goldstein, B.; .
IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2004.
Proceedings of the 26th International Conference of the IEEE, Volume:
1, 2004
Page(s): 156-159
73. ICU Monitoring of Continuous Physiologic Signals: Engineering Aspects, Clinical Interpretation, and Future Directions
Goldstein, B.; McNames, J.; Ellenby, M.; Ibsen, L.; Jacques, S.; Aboy,

- M.; Thong, T.; Phillips, C
Crit. Care Med, Current Concepts in Pediatric Critical Care, Volume:
1, Issue: 1, 2004
Page(s): 201-229
74. Clustering of Intracranial Pressure Using Hidden Markov Models
Novak, D.; Cuesta-Frau, D.; Aboy, M.; Goldstein, B.; Lhotska, L.
EMCSR-17 European Meetings on Cybernetics and Systems Research,
2004
75. Morphology analysis of physiological signals using hidden Markov
models
Novak, D.; Lhotska, L.; Al-ani, T.; Hamam, Y.; Cuesta-Frau, D.; Mico,
P.; Aboy, M.;
Pattern Recognition, 2004. ICPR 2004. Proceedings of the 17th
International Conference, Volume: 3, 2004
Pages:754-757
76. A Novel Statistical Model for Simulation of Pressure Signals
Aboy, M.; McNames, J.; Thong, T.
European Association for Speech, Signal and Image Processing (EURASIP),
2004.
Proceedings, 17th International EURASIP Conference BIOSIGNAL
2004, Volume:17
Page(s): 364-367
77. Time-Delay Estimation between Arterial Blood Pressure and Intracra-
nial Pressure Signals Based on Kalman Filtering

Aboy, M.; Marquez, O.W.; McNames, J.; Cuesta-Frau, D.
European Association for Speech, Signal and Image Processing (EURASIP),
2004.
Proceedings, 17th International EURASIP Conference BIOSIGNAL
2004, Volume: 17
Page(s): 355-357

78. Complex Analysis of Intracranial Hypertension in Traumatic Brain
Injury using Approximate Entropy
Hornero, R.; Abasolo, D.E.; Aboy, M.; Mcnames, J.; Goldstein, B.
European Association for Speech, Signal and Image Processing (EURASIP),
2004.
Proceedings, 17th International EURASIP Conference BIOSIGNAL
2004, Volume: 17
Page(s): 15-17

79. Averaged Lomb Periodograms for Nonuniform Sampling
Thong, T.; McNames, J.; Aboy, M.; Oken, B.
European Association for Speech, Signal and Image Processing (EURASIP),
2004.
Proceedings, 17th International EURASIP Conference BIOSIGNAL
2004, Volume: 17
Page(s): 39-41

80. A Database of Occulographic Signals
Cuesta-Frau, D.; Novak, D.; Aboy, M.; Brzezny, R.; Cerny, R.;
Jerabek, J.
European Association for Speech, Signal and Image Processing (EURASIP),

2004.

Proceedings, 17th International EURASIP Conference BIOSIGNAL

2004, Volume: 17

Page(s): 97-99

81. Designing Portable Biomedical Signal Recorders

Cuesta-Frau, D.; Segura-Juarez, J.J; Aboy, M.; Samblas-Pena, L.

European Association for Speech, Signal and Image Processing (EURASIP),
2004.

Proceedings, 17th International EURASIP Conference BIOSIGNAL

2004, Volume: 17

Page(s): 155-157

82. Transient Pulse Morphology Analysis of Intracranial Pressure after
Ventricular Drainage

Aboy, M.; Crespo, C.; McNames. J; Ellenby, M; Goldstein, B.

Society of Critical Care Medicine.

Critical Care Medicine (Part 2 Suppl.), Volume: 31, Number: 12, 2003

Page(s): 334

83. Evidence for Diminished Complexity During Acute Hypotension in
Sepsis

Aboy, M.; McNames. J.; Goldstein, B.

Society of Critical Care Medicine.

Critical Care Medicine (Part 2 Suppl.), Volume: 31, Number: 12, 2003

Page(s): 229

84. Response Analysis of Intracranial Pressure to Changes in Respiratory
Rate

Levitte, G.; Aboy, M.; McNames, J.; Goldstein, B.

Society of Critical Care Medicine.

Critical Care Medicine (Part 2 Suppl.), Volume: 31, Number: 12, 2003

Page(s): 333

85. Accuracy of ultra-short heart rate variability measures

Thong, T.; Li, K.; McNames, J.; Aboy, M.; Goldstein, B.;

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2003.

Proceedings of the 25th International Conference of the IEEE, Volume:
3, 2003

Page(s): 2424-2427

86. Significance of Intracranial Pressure Pulse Morphology in Pediatric
Traumatic Brain Injury

Aboy, M.; McNames, J.; Cuesta-Frau, D.; Wakeland, W.; Thong, T.;;
Lai, S.; Gold

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2003.

Proceedings of the 25th International Conference of the IEEE, Volume:
3, 2003

Page(s): 2491-2494

87. Pulse Pressure Variation Estimation Based on Rank-Order Fitters

Aboy, M.; McNames, J.; Thong, T; Phillips, C.R.; Ellenby, M.S.;;
Goldstein, B.

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2003.

Proceedings of the 25th International Conference of the IEEE, Volume:
3, 2003

Page(s): 2435-2438

-
88. Paroxysmal Atrial Fibrillation Prediction Using Isolated Premature Atrial Events and Paroxysmal Atrial Tachycardia
Thong. T. ; McNames. J; Aboy, M. Goldstein, B
IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2003.
Proceedings of the 25th International Conference of the IEEE, Volume:
1, 2003
Page(s): 163-166
89. Morphology Analysis of Intracranial Pressure Using Pattern Matching Techniques
Cuesta-Frau, D.; Aboy, M.; McNames, J.; Goldstein, B.
IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2003.
Proceedings of the 25th International Conference of the IEEE, Volume:
3, 2003
Page(s): 2917-2920
90. Biosignal Laboratory: A Software Tool for Complete Biomedical Signal Processing
Cuesta-Frau, D.; Mico, P; Aboy, M.; Novak, D; Brezny, R.; Samblas, L; Pastor, D; Sancho, D.
IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2003.
Proceedings of the 25th International Conference of the IEEE, Volume:
4, 2003
Page(s): 3544-3547
91. Modeling intracranial fluid flows and volumes during traumatic brain injury to better understand pressure dynamics Wakeland, W.; McNames, J.; Aboy, M.; Hollemon, D.; Goldstein, B.;

-
- IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2003.
Proceedings of the 25th International Conference of the IEEE, Volume:
1, 2003
Page(s): 402-405
92. Adaptive Comb Filter for Semi-Periodic Signals
Cyrill, D.; McNames, J.; Aboy, M.
IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2003.
Proceedings of the 25th International Conference of the IEEE, Volume:
3, 2003
Page(s): 2439-2442
93. A New Resource for Independent and Blinded Assessment of QRS
Detection Algorithms
Tsunami, D.; McNames, J.; Aboy, M. Ellenby, M.
IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2003.
Proceedings of the 25th International Conference of the IEEE, Volume:
3, 2003
Page(s): 2889-2892
94. Segmentation of Extracellular Microelectrode Recordings with Equal
Power
Falkenberg, J.H.; McNames, J.; Aboy, M.; Burchiel, K.J.
IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2003.
Proceedings of the 25th International Conference of the IEEE, Volume:
3, 2003
Page(s): 2475-2478
95. Stationarity of Ultra-Short Heart Rate Variability Measures
-

- Thong. T. ; Kehai, L; McNames. J; Aboy, M. Goldstein, B
IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2003.
Proceedings of the 25th International Conference of the IEEE., 2003
Page(s): 2424-2427
96. Transient Pulse Morphology Analysis of the Intracranial Pressure
Signal After Ventricular Drainage
Aboy, M.; McNames. J.; Wakeland, W.; Ellenby, M.; Desiree, H.; Lai,
S.; Goldstein, B.
International Symposium Intracranial Pressure and Brain Monitoring,
2003.
Proceedings of the 12th International Symposium Intracranial Pres-
sure and Brain Monitoring Volume, 2003
Page(s): 402-405
97. Intracranial Pressure Pulse Amplitude and Mean Intracranial Pressure
Analysis in Pediatric Traumatic Brain Injury
Aboy, M.; McNames. J.; Wakeland, W.; Ellenby, M.; Desiree, H.; Lai,
S.; Goldstein, B.
International Symposium Intracranial Pressure and Brain Monitoring,
2003.
Proceedings of the 12th International Symposium Intracranial Pres-
sure and Brain Monitoring, 2003
98. Evidence for Diminished Complexity During Intracranial Hypertension
in Traumatic Brain Injury
Aboy, M.; Crespo, C.; McNames. J; Ellenby, M; Goldstein, B.
Society of Critical Care Medicine, December 2002.

Critical Care Medicine, Volume: 30, Number: 12, 2002

Page(s): A80 (355)

99. Automatic Detection Algorithm for Physiologic Pressure Signal Components

Aboy, M.; Crespo, C.; McNames, J.; Goldstein, B.

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2002.

Proceedings of the 24th International Conference of the IEEE, Volume: 1, 2002

Page(s): 196-197

100. Harmonic Spectrogram for the Analysis of Semi-Periodic Signals

McNames, J.; Crespo, C.; Aboy, M.; Bassale, J.; Jenkins, L.; Goldstein, B.

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2002.

Proceedings of the 24th International Conference of the IEEE, Volume: 1, 2002

Page(s): 143-44

101. A Biomedical Signal Processing Toolbox

Aboy, M.; Crespo, C.; McNames, J.; Bassale, J.; Jenkins, L.; Goldstein, B.

European Association for Speech, Signal and Image Processing (EURASIP), 2002.

Proceedings of the 16th International EURASIP Conference BIOSIGNAL 2002, Volume: 16, 2002

Page(s): 49-52 vol. 16

102. Techniques for the Visualization of Nonstationary Biomedical Signals

- McNames, J.; Bassale, J.; Aboy, M.; Crespo, C.; Goldstein, B.
European Association for Speech, Signal and Image Processing (EURASIP),
2002.
Proceedings of the 16th International EURASIP Conference BIOSIG-
NAL 2002, Volume: 16, 2002
Page(s): 42-45 vol. 16
103. Precursors in the Arterial Blood Pressure Signal to Episodes of Acute
Hypotension in Sepsis
Crespo, C.; McNames, J.; Aboy, M.; Bassale, J.; Ellenby, M.; Lai, S.;
Goldstein, B.
European Association for Speech, Signal and Image Processing (EURASIP),
2002.
Proceedings of the 16th International EURASIP Conference BIOSIG-
NAL 2002, Volume: 16, 2002
Page(s): 206-208 vol. 16
104. Sensitive Precursors to Acute Episodes of Intracranial Hypertension
McNames, J.; Crespo, C.; Bassale, J.; Aboy, M.; Ellenby, M.; Lai, S.;
Goldstein, B.
Proceedings of the 4th International Workshop Biosignal Interpreta-
tion, 2002
Page(s): 303-306
105. Changes in the Blood Pressure Signal Autocorrelation Function Prior
To Hypotension in Septic Shock
Bassale, J.; McNames, J.; Ellenby, M.; Aboy, M.; Crespo, C.; Lai, S.;
Goldstein, B.

Critical Care Medicine, 2001. Volume: 29, No. 12/SS

Page(s): A112-A113

106. Automatic Detection Algorithm of Intracranial Pressure Waveform Components

Aboy, M.; McNames, J.; Goldstein, B.

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2001.

Proceedings of the 23th International Conference of the IEEE, Volume: 3, 2001

Page(s): 2231-2234

107. Precursors to Rapid Elevations in Intracranial Pressure

McNames, J.; Crespo, C.; Aboy, M.; Ellenby, M.; Lai, S.; Sclabassi, R.; Goldstein, B.

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS), 2001.

Proceedings of the 23th International Conference of the IEEE, Volume: 4, 2001

Page(s): 3977-3980

17.3 Author's Patents (as Inventor)

1. US 8,920,345 System and apparatus for continuous monitoring of movement disorders
2. US 8,647,287 Wireless synchronized movement monitoring apparatus and system
3. US 8,926,521 Method for blood pressure measurement from noninvasive oscillometric pressure signals

4. US 7,927,283 Blood pressure algorithm
5. US 8,900,153 Ambulatory patient monitoring apparatus, system and method
6. US 8,315,698 Method and apparatus for automatic analysis of T-wave alternans
7. US 8,305,423 Communication system for remote patient visits and clinical status monitoring
8. US 8,057,398 Method, system, and apparatus for cardiovascular signal analysis, modeling, and monitoring
9. US 8,529,458 Method and apparatus for assessment of fluid responsiveness
10. US 8,298,151 Method and apparatus for evaluation of fluid responsiveness
11. US 8,647,287 Method and system for activity/rest identification
12. US 8,862,195 Method, system, and apparatus for automatic detection of obstructive sleep apnea from oxygen saturation recording

REFERENCES

- A. Abbott. Protein gene patent faces challenge in court. *Nature*, 371(6499): 645, 1994. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/371645a0. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7935802>.
- A. Abbott. Clinicians win fight to overturn patent for breast-cancer gene. *Nature*, 429(6990):329, 2004. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/429329a. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15164022>.
- Frederick M. Abbott. Legislative and regulatory takings of intellectual property: Early stage intervention against a new jurisprudential virus. *Intellectual Property and Development: Understanding the Interfaces*, January 2019. doi: 10.1007/978-981-13-2856-5_2. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-981-13-2856-5_2.
- Alice Juvon Abn. Finding vicarious liability in us patent law: The control or direction standard for joint infringement. *Berkeley Tech. LJ*, 24:149, 2009.

- M. Aboy, K. Liddell, J. Liddicoat, and C. Crespo. Myriad's impact on gene patents. *Nat Biotechnol*, 34(11):1119–1123, 2016. ISSN 1546-1696 (Electronic) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt.3719. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27824831><http://www.nature.com/articles/nbt.3719.pdf>.
- M. Aboy, J. Liddicoat, K. Liddell, M. Jordan, and C. Crespo. After myriad, what makes a gene patent claim 'markedly different' from nature? *Nat Biotechnol*, 35(9):820–825, 2017. URL <https://www.nature.com/articles/nbt.3953>.
- M. Aboy, C. Crespo, K. Liddell, J. Liddicoat, and M. Jordan. Was the myriad decision a 'surgical strike' on isolated dna patents, or does it have wider impacts? *Nature Biotechnology*, 36(12):1146–1149, 2018. URL <https://www.nature.com/articles/nbt.4308>.
- M. Aboy, C. Crespo, K. Liddell, T. Minssen, and J. Liddicoat. After six years, what has been mayo's impact on patent applications related to biotech, diagnostics, and personalized medicine? *Nature Biotechnology*, 37(5), 2019.
- J. F. Aceto. Patent portfolios after myriad, how to fit in those new genes? *ACS Med Chem Lett*, 4(8):681–3, 2013. ISSN 1948-5875 (Linking). doi: 10.1021/ml400254f. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24900729>.
- Anurag K. Agarwal. Will intellectual property help my business? *Business Leadership and Law*, January 2017. doi: 10.1007/978-81-322-3682-5_6. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-81-322-3682-5_6.

- C. Anderson. Us patent application stirs up gene hunters. *Nature*, 353(6344):485–6, 1991. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/353485a0. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1845650><http://www.nature.com/articles/353485a0.pdf>.
- C. Anderson. Gene wars escalate as us official battles nih over pursuit of patent. *Nature*, 359(6395):467, 1992. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/359467a0. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1406958>.
- I. Anderson. Gene patent granted: now the real fight begins. *New Sci*, 103(1420):7, 1984. ISSN 0262-4079 (Print) 0262-4079 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11655626>.
- American Intellectual Property Law Association. Aipla legislative proposal and report on patent eligible subject matter. Report, 12 May 2017 2017. URL <http://www.aipla.org/resources2/reports/2017AIPLADirect/Documents/AIPLA%20Report%20on%20101%20Reform-5-19-17-Errata.pdf>.
- R. W. Bahr. Recent subject matter eligibility decision: Vanda pharmaceuticals inc. v. west-ward pharmaceuticals. *USPTO*, 2018a. URL <https://www.uspto.gov/sites/default/files/documents/memo-vanda-20180607.PDF>.
- R. W. Bahr. Changes in examination procedure pertaining to subject matter eligibility, recent subject matter eligibility decision (berkheimer v. hp, inc.). *USPTO*, 2018b. URL <https://www.uspto.gov/sites/default/files/documents/memo-berkheimer-20180419.PDF>.

- Woodrow Barfield. Sensors and the law. *Cyber-Humans*, January 2015. doi: 10.1007/978-3-319-25050-2_6. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-25050-2_6.
- BARBARA A BENOIT and LYNNE E PETTIGREW. United states patent and trademark office.
- S. Benowitz. European groups oppose myriad's latest patent on brca1. *J Natl Cancer Inst*, 95(1):8–9, 2003. ISSN 0027-8874 (Print) 0027-8874 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12509391>.
- N. Berthels, G. Matthijs, and G. Van Overwalle. Impact of gene patents on diagnostic testing: a new patent landscaping method applied to spinocerebellar ataxia. *Eur J Hum Genet*, 19(11):1114–21, 2011. ISSN 1476-5438 (Electronic) 1018-4813 (Linking). doi: 10.1038/ejhg.2011.109. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811306>.
- Roger D Blair and Thomas F Cotter. Rethinking patent damages. *Tex. Intell. Prop. LJ*, 10:1, 2001.
- B. Borrell. Lawsuit rekindles gene-patent debate. *Nature*, 463(7280):413, 2010. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/463413a. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110958>.
- X. Bosch. Myriad loses rights to breast cancer gene patent. *Lancet*, 363 (9423):1780, 2004a. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). doi: 10.1016/S0140-6736(04)16345-9. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15174478>[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(04\)16345-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(04)16345-9/fulltext).

- X. Bosch. Myriad loses rights to breast cancer gene patent. *Lancet*, 363 (9423):1780, 2004b. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). doi: 10.1016/S0140-6736(04)16345-9. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15174478>.
- J. Bradshaw. Gene patent policy: does issuing gene patents accord with the purposes of the u.s. patent system? *Willamette Law Rev*, 37(4): 637–60, 2001. ISSN 0191-9822 (Print) 0191-9822 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12774776>.
- D. Brill. Gene patent ruling could thwart research, experts fear. *BMJ*, 346:f1144, 2013. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-535X (Linking). doi: 10.1136/bmj.f1144. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23427130>.
- J. T. Brougher. Gene patent reform: Still in doubt: The patent-eligibility doctrine remains in limbo as the battle over gene patents cuts a tortuous path through the court system. *Biotechnol Healthc*, 8(4):28–9, 2011. ISSN 1554-169X (Print) 1554-169X (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22479232>.
- V. Brower. Us court reverses gene patent ruling for brca1 and brca2. *Lancet Oncol*, 12(9):835, 2011. ISSN 1474-5488 (Electronic) 1470-2045 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21984989>.
- T. Bubela, E. R. Gold, G. D. Graff, D. R. Cahoy, D. Nicol, and D. Castle. Patent landscaping for life sciences innovation: toward consistent and transparent practices. *Nat Biotechnol*, 31(3):202–6, 2013. ISSN 1546-1696

- (Electronic) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt.2521. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23471065>.
- T. Bubela, S. Vishnubhakat, and R. Cook-Deegan. The mouse that trolled: The long and tortuous history of a gene mutation patent that became an expensive impediment to alzheimer's research. *J Law Biosci*, 2(2): 213–262, 2015. ISSN 2053-9711 (Linking). doi: 10.1093/jlb/lsv011. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26594384>.
- S. Budiansky. Gene diagnosis: Yale bungles patent claim. *Nature*, 305 (5935):569, 1983. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6578421>.
- D. L. Burk. Dolly and alice. *J Law Biosci*, 2(3):606–626, 2015. ISSN 2053-9711 (Linking). doi: 10.1093/jlb/lsv042. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774214>.
- D. L. Burk. The curious incident of the supreme court in myriad genetics. *Notre Dame Law Review*, 90(2):505–542, 2016.
- Dan L. Burk. The inventive concept in *alice corp. v. cls bank int'l*. *IIC - International Review of Intellectual Property and Competition Law*, 45(8): 865, December 2014. ISSN 2195-0237. doi: 10.1007/s40319-014-0285-9. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s40319-014-0285-9>.
- D. Butler. Patent system gets vote of support from gene workers. *Nature*, 373(6513):376, 1995. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/373376a0. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7830781>.

- D. Butler and S. Goodman. French researchers take a stand against cancer gene patent. *Nature*, 413(6852):95–6, 2001. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/35093217. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11557932>.
- Julie Carlson, Ginger Zhe Jin, Matthew Jones, Jason O’Connor, and Nathan Wilson. Economics at the ftc: Deceptive claims, market definition, and patent assertion entities. *Review of Industrial Organization*, 51(4):487, December 2017. ISSN 1573-7160. doi: 10.1007/s11151-017-9596-6. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s11151-017-9596-6>.
- T. Caulfield. Reflections on the gene patent war: the myriad battle, sputnik and beyond. *Clin Chem*, 57(7):977–9, 2011a. ISSN 1530-8561 (Electronic) 0009-9147 (Linking). doi: 10.1373/clinchem.2011.162313. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507909>.
- T. Caulfield. Reflections on the gene patent war: the myriad battle, sputnik and beyond. *Clin Chem*, 57(7):977–9, 2011b. ISSN 1530-8561 (Electronic) 0009-9147 (Linking). doi: 10.1373/clinchem.2011.162313. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507909>.
- T. Caulfield, T. Bubela, and C. J. Murdoch. Myriad and the mass media: the covering of a gene patent controversy. *Genet Med*, 9(12): 850–5, 2007a. ISSN 1530-0366 (Electronic) 1098-3600 (Linking). doi: 10.1097/GIM.0b013e31815bf965. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18091435>.
- T. Caulfield, T. Bubela, and C. J. Murdoch. Myriad and the mass media: the covering of a gene patent controversy. *Genet Med*, 9(12):

- 850–5, 2007b. ISSN 1530-0366 (Electronic) 1098-3600 (Linking). doi: 10.1097/GIM.0b013e31815bf965. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18091435>.
- K. G. Chahine. Anchoring gene patent eligibility to its constitutional mooring. *Nat Biotechnol*, 28(12):1251–5, 2010. ISSN 1546-1696 (Electronic) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt.1728. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21139606>.
- B. Chao and A. Mapes. An early look at mayo’s impact on personalized medicine. *Patently-O Patent Law Journal*, 10, 2016. URL https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2758994.
- Bernard Chao. Finding the point of novelty in software patents. *Berkeley Tech. LJ*, 28:1217, 2013.
- E. Check. Patent flurry casts cloud over gene silencing. *Nature*, 417(6891): 779, 2002. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/417779a. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12075310>.
- Colleen V Chien. Reforming software patents. *Hous. L. Rev.*, 50:325, 2012.
- Andrew Chin. Ghost in the new machine: How alice exposed software patenting’s category mistake. *NCJL & Tech.*, 16:623, 2014.
- C.; Liddicoat J.E. Christie, A. F.; Dent. The examination effect: A comparison of the outcome of patent examination in the us, europe and australia. *John Marshall Review of Intellectual Property Law*, 16:21–43, 2016.

- Jacopo Ciani. A competition-law-oriented look at the application of data protection and ip law to the internet of things: Towards a wider ‘holistic approach’. *Personal Data in Competition, Consumer Protection and Intellectual Property Law*, January 2018. doi: 10.1007/978-3-662-57646-5_9. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-57646-5_9.
- A. Coghlan. Sweeping patent shocks gene therapists. *New Sci*, 146(1971): 4, 1995a. ISSN 0262-4079 (Print) 0262-4079 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11656409>.
- A. Coghlan. Sweeping patent shocks gene therapists. *New Sci*, 146(1971): 4, 1995b. ISSN 0262-4079 (Print) 0262-4079 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11656409>.
- P. Cole. Patenatbility of genes: A european union perspective. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(5):1–12, 2015.
- Kevin Emerson Collins. Patent law’s functionality malfunction and the problem of overboard, functional software patents. *Wash. UL Rev.*, 90: 1399, 2012.
- Giorgio Fabio Colombo and Matteo Dragoni. The legal protection of software in japan—an original model? *Law, Development and Innovation*, January 2016. doi: 10.1007/978-3-319-13311-9_5. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-13311-9_5.
- Legal Committee and Constitutional Affairs Legislation. Patent amendment (human genes and biological materials) bill 2010. Report, The Senate, September 2011 2010.

- R. Cook-Deegan. Patent law. law and science collide over human gene patents. *Science*, 338(6108):745–7, 2012. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). doi: 10.1126/science.1229854. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23139317>.
- R. M. Cook-Deegan. Insulin gene patent litigation. *Science*, 278(5338):560–1, 1997. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9381158>.
- Francesco Corea. Ai and intellectual property. *An Introduction to Data*, January 2019. doi: 10.1007/978-3-030-04468-8_14. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-04468-8_14.
- R. Davis. Kappos calls for abolition of section 101 of patent act. *Law360*, 2016. URL <https://www.law360.com/articles/783604/kappos-calls-for-abolition-of-section-101-of-patent-act>.
- Ignacio De Leon and Jose Fernandez Donoso. Why do we need intellectual property rules? *Innovation, Startups and Intellectual Property Management*, January 2017a. doi: 10.1007/978-3-319-54906-4_1. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-54906-4_1.
- Ignacio De Leon and Jose Fernandez Donoso. Offensive ip strategy: Litigation. *Innovation, Startups and Intellectual Property Management*, January 2017b. doi: 10.1007/978-3-319-54906-4_4. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-54906-4_4.
- D. Dickson. Mixed reaction greets new gene patent proposals from brussels. *Nature*, 361(6410):285, 1993. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking).

- doi: 10.1038/361285a0. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8426638>.
- D. Dickson. House of lords is asked to rule on breadth of gene patent coverage. *Nature*, 372(6506):487–8, 1994. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/372487a0. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7990909>.
- D. Dickson. Hugo and hgs clash over 'utility' of gene sequences in us patent law. *Nature*, 374(6525):751, 1995. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/374751a0. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723817>.
- D. Dickson. 'leak' rumours fuel debate on gene patent. *Nature*, 379(6566):574, 1996. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/379574a0. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8628383>.
- T. Dilenge, H. Sauer, Holman C.M., S.P. Waxman, T.G. Saunders, N.R. Fox, M. Guarnieri, and W.C. Pickering. Brief for amicus curiae the biotechnology industry organization in support of respondents. 2013.
- A. Dorozynski. Europe needs gene patent laws. *BMJ*, 312(7035):868, 1996. ISSN 0959-8138 (Print) 0959-535X (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8611870>.
- Jay Dratler Jr. Alice in wonderland meets the us patent system. *Akron L. Rev.*, 38:299, 2005.
- L. Du, K. Kamenova, and T. Caulfield. The gene patent controversy on twitter: a case study of twitter users' responses to the cheo lawsuit against

- long qt gene patents. *BMC Med Ethics*, 16:55, 2015. ISSN 1472-6939 (Electronic) 1472-6939 (Linking). doi: 10.1186/s12910-015-0049-1. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26302779>.
- C. Dyer. Patent on brca1 gene should never have been granted, researchers say. *BMJ*, 340:c1629, 2010. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-535X (Linking). doi: 10.1136/bmj.c1629. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308183>.
- O. Dyer. Researchers face patent race for breast cancer gene. *BMJ*, 312 (7022):12, 1996. ISSN 0959-8138 (Print) 0959-535X (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555847>.
- Editorial. Patent granted for gene-splicing. *New Sci*, 101(1399):3, 1984. ISSN 0262-4079 (Print) 0262-4079 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11655648>.
- Editorial. Nih files counter-patent in breast cancer gene dispute. *Nature*, 372(6502):118, 1994. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/372118a0. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7969430>.
- Editorial. Gene patent fight. *New Sci*, 186(2505):7, 2005. ISSN 0262-4079 (Print) 0262-4079 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16178103>.
- Editorial. Recent patent applications in gene therapy. *Nat Biotechnol*, 24 (5):520, 2006. ISSN 1087-0156 (Print) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt0506-520. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680131>.

- Editorial. Recent patent applications in gene expression. *Nat Biotechnol*, 25 (7):742, 2007. ISSN 1087-0156 (Print) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt0707-742. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17621296>.
- Editorial. Gene patent pool set to launch. *Am J Med Genet A*, 155A (12):x–xi, 2011. ISSN 1552-4833 (Electronic) 1552-4825 (Linking). doi: 10.1002/ajmg.a.34380. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22105911>.
- Editorial. Court ruling invalidates patent on noninvasive test for down syndrome: decision cites landmark supreme court ruling in myriad genetics case. *Am J Med Genet A*, 164A(2):xi, 2014. ISSN 1552-4833 (Electronic) 1552-4825 (Linking). doi: 10.1002/ajmg.a.36419. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24449203>.
- K. J. Egelie, G. D. Graff, S. P. Strand, and B. Johansen. The emerging patent landscape of crispr-cas gene editing technology. *Nat Biotechnol*, 34 (10):1025–1031, 2016. ISSN 1546-1696 (Electronic) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt.3692. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27727218>.
- R. S. Eisenberg. Diagnostics need not apply. *BUJ Sci. & Tech. L.*, 21:256, 2015. URL https://heinonline.org/HOL/Page?handle=hein.journals/jstl21&div=15&g_sent=1&casa_token=&collection=journals.
- M. Enserink. Biomedical patents. patent office may raise the bar on gene claims. *Science*, 287(5456):1196–7, 2000. ISSN 0036-8075 (Print)

- 0036-8075 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10712148>.
- EPO. Epc implementing regulations. official journal epo. decision of the administrative council of 12 december 2002 adopting the implementing regulations to the european patent convention 2000. Report.
- Robert C Faber and John L Landis. *Faber on Mechanics of Patent Claim Drafting*. Practising Law Institute, 2008.
- FDA/NIH. Best (biomarkers, endpoints, and other tools resource. Report, FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>.
- Robin Feldman. Gene patenting after the u.s. supreme court decision - does myriad matter? *Stan. L. & Pol'y Rev.*, 16:16–22, 2014.
- Dennis Fernandez, Antonia Maninang, Shumpei Kobayashi, Shashank Bhatia, and Carina Kraatz. Intellectual property protection for bioinformatics and computational biology. *Bioinformatics and Biomedical Engineering*, January 2015. doi: 10.1007/978-3-319-16483-0_9. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-16483-0_9.
- Alison Firth. Code, autonomous concepts and procedure: Stepping stones for european law? *Global Governance of Intellectual Property in the 21st Century*, January 2016. doi: 10.1007/978-3-319-31177-7_5. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-31177-7_5.
- Laura R Ford. Patenting the social: Alice, abstraction, & functionalism in software patent claims. *Cardozo Pub. L. Pol'y & Ethics J.*, 14:259, 2015a.

- Laura R Ford. Patenting the social: Alice, abstraction, & functionalism in software patent claims. *Cardozo Pub. L. Pol'y & Ethics J.*, 14:259, 2015b.
- J. L. Fox. Gene splicers square off in patent courts. *Science*, 224(4649):584–6, 1984. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6200939>.
- J. L. Fox. Industry reels as prometheus falls and myriad faces further reviews. *Nature Biotechnology*, 30:373–374, 2012. URL <https://www.nature.com/articles/nbt0512-373>.
- H. Gavaghan. Nih wins patent on basic technique covering all ex vivo gene therapy. *Nature*, 374(6521):393, 1995a. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/374393a0. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7700334>.
- H. Gavaghan. Nih resolves dispute on cancer gene patent. *Nature*, 373(6516):649, 1995b. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/373649a0. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7854429>.
- E. R. Gold. Moving the gene patent debate forward. *Nat Biotechnol*, 18(12):1319–20, 2000. ISSN 1087-0156 (Print) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/82460. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11101818>.
- R.E. Gold, R. Cook-Deegan, and T. Bubela. Amp v. myriad: A surgical strike on blockbuster business models. *Science Translational Medicine*, 5(192ed9), 2013.
- M. F. Goldsmith. Tomorrow's gene therapy suggests plenteous, patent cardiac vessels. *JAMA*, 268(23):3285–6, 1992. ISSN 0098-7484 (Print)

- 0098-7484 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453512>.
- C. J. Guerrini, M. A. Majumder, and A. L. McGuire. Persistent confusion and controversy surrounding gene patents. *Nat Biotechnol*, 34(2):145–7, 2016. ISSN 1546-1696 (Electronic) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt.3470. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26849516>.
- E. J. Haanes and J. M. Cànaves. Stealing fire: a retrospective study of biotech patent claims in the wake of mayo v prometheus. *Nature Biotechnology*, 30(8):758, 2012. URL <https://www.nature.com/articles/nbt.2318>.
- Gerald B. Halt, John C. Donch, Amber R. Stiles, Lisa Jenkins VanLuvanee, Brandon R. Theiss, and Dana L. Blue. Patents. *FDA and Intellectual Property Strategies for Medical Device Technologies*, January 2019. doi: 10.1007/978-3-030-04462-6_6. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-04462-6_6.
- Jr. Halt, Gerald B., Jr. Donch, John C., Amber R. Stiles, and Robert Fesnak. Patents. *Intellectual Property and Financing Strategies for Technology Startups*, January 2017. doi: 10.1007/978-3-319-49217-9_9. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-49217-9_9.
- C. Harrison. Patent watch: Australian court upholds myriad’s gene patent. *Nat Rev Drug Discov*, 13(11):805, 2014a. ISSN 1474-1784 (Electronic) 1474-1776 (Linking). doi: 10.1038/nrd4481. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25359373>.

- C. Harrison. Patent watch: Australian court upholds myriad's gene patent. *Nat Rev Drug Discov*, 13(11):805, 2014b. ISSN 1474-1784 (Electronic) 1474-1776 (Linking). doi: 10.1038/nrd4481. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25359373>.
- S. Hogarth. Personalized medicine - a typology briefing for cadth. Report, CADTH, March 2016 2016.
- Timothy R. Holbrook and Mark Dr. Janis. Expressive eligibility. *IC Irvine Law Review*, 5(5):973–100, 2015.
- C. Holden. Gene-splicing patent may net \$1 million a year. *Science*, 213(4512):1089, 1981. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking). doi: 10.1126/science.213.4512.1089-a. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17741085>.
- T. Hollon. Gene patent revisions to remove some controversies. *Nat Med*, 6(4):362–3, 2000. ISSN 1078-8956 (Print) 1078-8956 (Linking). doi: 10.1038/74591. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10742123>.
- C. M. Holman. Genetics. trends in human gene patent litigation. *Science*, 322(5899):198–9, 2008. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). doi: 10.1126/science.1160687. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845733>.
- C. M. Holman. The mayo framework is bad for your health. *Geo. Mason L. Rev.*, 23:901, 2016.
- F.B. Horak and M. Mancini. Objective biomarkers of balance and gait for

- parkinson's disease using body-worn sensors. *Movement Disorders*, 28 (11):1544–1551, 2013.
- D. Hsieh. Current issues with patenting software. *IEEE Potentials*, 33(6):16–20, November 2014. ISSN 0278-6648. doi: 10.1109/MPOT.2014.2335238.
- I. Huys, G. Van Overwalle, and G. Matthijs. Gene and genetic diagnostic method patent claims: a comparison under current european and us patent law. *Eur J Hum Genet*, 19(10):1104–7, 2011. ISSN 1476-5438 (Electronic) 1018-4813 (Linking). doi: 10.1038/ejhg.2011.76. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21654725>.
- I. Huys, G. Matthijs, and G. Van Overwalle. The fate and future of patents on human genes and genetic diagnostic methods. *Nat Rev Genet*, 13(6):441–8, 2012. ISSN 1471-0064 (Electronic) 1471-0056 (Linking). doi: 10.1038/nrg3255. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22596320>.
- J.P.A. Ioannidis and P.M.M. Bossuyt. Waste, leaks, and failures in the biomarker pipeline. *Clinical Chemistry*, 63(5):963–972, 2017.
- O. A. Jefferson, D. Kollhofer, T. H. Ehrich, and R. A. Jefferson. Transparency tools in gene patenting for informing policy and practice. *Nat Biotechnol*, 31(12):1086–93, 2013. ISSN 1546-1696 (Electronic) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt.2755. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24316644>.
- O. A. Jefferson, D. Kollhofer, T. H. Ehrich, and R. A. Jefferson. Gene patent practice across plant and human genomes. *Nat Biotechnol*, 33(10):1033–

- 8, 2015. ISSN 1546-1696 (Electronic) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt.3364. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26448084>.
- S. Jenks. Nih wins broad patent on human gene therapy. *J Natl Cancer Inst*, 87(8):569–70, 1995. ISSN 0027-8874 (Print) 0027-8874 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7752254>.
- J. Kaiser. Intellectual property. patent sprawl: from genes to gene interpretation. *Science*, 302(5652):1878, 2003. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). doi: 10.1126/science.302.5652.1878b. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14671261>.
- S. Katzman. What is patent-worthy? due to differing legal standards for patentability, applications for gene patents face different outcomes in various countries. *EMBO Rep*, 2(2):88–90, 2001. ISSN 1469-221X (Print) 1469-221X (Linking). doi: 10.1093/embo-reports/kve036. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11258717>.
- A.S. Kesselheim and J. Karlawish. Biomarkers unbound - the supreme court's ruling on diagnostic-test patents. *New England Journal of Medicine*, 336(25):2338–2340, 2012. URL <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1204164>.
- R. M.; Winickoff D. E. Kesselheim, A. S.; Cook-Deegan and M. M. Mello. Gene patenting - the supreme court finally speaks. *N Engl J Med*, 369(9):869 – 875, 2013. doi: 10.1056/NEJMhle1308199. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3777541/pdf/nihms512779.pdf>.
- E. Kintisch. Intellectual property. court tightens patent rules on gene tags. *Science*, 309(5742):1797–9, 2005. ISSN 1095-9203 (Electronic)

- 0036-8075 (Linking). doi: 10.1126/science.309.5742.1797a. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16166482>.
- Jessica C. Lai. D'arcy v. myriad genetics: A demand for the “made” or “non-information” and clear subject matter? *IIC - International Review of Intellectual Property and Competition Law*, 47(5):537, August 2016. ISSN 2195-0237. doi: 10.1007/s40319-016-0486-5. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s40319-016-0486-5>.
- A. Lecrubier. Patents and public health. european institutions are challenging myriad genetics’s patent monopoly on the brca1 gene. *EMBO Rep*, 3(12):1120–2, 2002a. ISSN 1469-221X (Print) 1469-221X (Linking). doi: 10.1093/embo-reports/kvf251. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475923>.
- A. Lecrubier. Patents and public health. european institutions are challenging myriad genetics’s patent monopoly on the brca1 gene. *EMBO Rep*, 3(12):1120–2, 2002b. ISSN 1469-221X (Print) 1469-221X (Linking). doi: 10.1093/embo-reports/kvf251. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475923>.
- H. Ledford. Myriad ruling causes confusion. *Nature*, 498(7454):281–2, 2013. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/498281a. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23783606>.
- H. Ledford. Personalized medicine takes hit. *Nature*, 536:382, 2016. URL https://www.nature.com/polopoly_fs/1.20436.1472058503!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/nature.2016.20436.pdf?origin=ppub.

- Nari Lee. Revisiting the principle of technological neutrality in patent protection in the age of 3d printing technology and cloud computing. *TRIPS plus 20*, January 2016. doi: 10.1007/978-3-662-48107-3_11. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-48107-3_11.
- Jeffrey A Lefstin. The three faces of prometheus: A post-alice jurisprudence of abstractions. *NCJL & Tech.*, 16:647, 2014.
- Mark A Lemley. Software patents and the return of functional claiming. *Wis. L. Rev.*, page 905, 2013.
- LENS. Lens.org. 2017. URL <https://www.lens.org/lens/>.
- LENS.ORG. Lens.org. 2017. URL <https://www.lens.org/lens/>.
- T. Lewin. Move to patent cancer gene touches off storm of protest. *N Y Times Web*, page A14, 1996. ISSN 0362-4331 (Print) 0362-4331 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11647105>.
- W. Li and L. Cai. The scope of patent protection for gene technology in china. *Nat Biotechnol*, 32(10):1001–3, 2014. ISSN 1546-1696 (Electronic) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt.3031. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25299918>.
- J. Liddicoat, T. Whitton, and D. Nicol. Are the gene-patent storm clouds dissipating? a global snapshot. *Nat Biotechnol*, 33(4):347–52, 2015. ISSN 1546-1696 (Electronic) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt.3182. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25850055>.
- C. Luo and J. Goldstein. Patenting purified natural products by specific activity: Eligibility and enablement. Report, 2015. URL

- https://www.sterneessler.com/sites/default/files/2017-11/Patenting_Purified_Natural_Products.pdf.
- A. MacCord. A successful software patent [patent reviews]. *IEEE Power Electronics Magazine*, 3(3):12–13, September 2016. ISSN 2329-9207. doi: 10.1109/MPEL.2016.2585471.
- Alice Machado-Silva, Pedro Pires Goulart Guimarães, Carlos Alberto Pereira Tavares, and Rubén Dario Sinisterra. New perspectives for leishmaniasis chemotherapy over current anti-leishmanial drugs: a patent landscape. *Expert opinion on therapeutic patents*, 25(3):247–260, 2015.
- C. Macilwain. Gene patent study drowned as ota sinks. *Nature*, 376(6541): 541, 1995. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/376541a0. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7637791>.
- M. J. Malecek, R. Barnes, T. C. Goldstein, and E. F. Citron. On petition for a writ of certiorari to the united states court of appeals for the federal circuit. 2016. URL <http://www.scotusblog.com/wp-content/uploads/2016/04/Sequenom-Cert-Petition.pdf>.
- Fabio E Marino and Teri HP Nguyen. From alappat to alice: The evolution of software patents. *Hastings Sci. & Tech. LJ*, 9:1, 2017.
- E. Marshall. Gene patents. patent on hiv receptor provokes an outcry. *Science*, 287(5457):1375, 1377, 2000. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10722375>.
- E. Marshall. Genetics. patient advocate named co-inventor on patent for the pxe disease gene. *Science*, 305(5688):1226, 2004. ISSN 1095-9203

- (Electronic) 0036-8075 (Linking). doi: 10.1126/science.305.5688.1226a. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333813>.
- E. Marshall. Patent policy. amicus brief unfriendly to gene patents. *Science*, 330(6005):746–7, 2010. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). doi: 10.1126/science.330.6005.746-b. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21051606>.
- E. Marshall. Patents. u.s. appeals court hears gene patent arguments. *Science*, 337(6092):277–8, 2012. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). doi: 10.1126/science.337.6092.277. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22822118>.
- C. A. Mason, J. L. Bigras, S. B. O’Blenes, B. Zhou, B. McIntyre, N. Nakamura, Y. Kaneda, and M. Rabinovitch. Gene transfer in utero biologically engineers a patent ductus arteriosus in lambs by arresting fibronectin-dependent neointimal formation. *Nat Med*, 5(2):176–82, 1999. ISSN 1078-8956 (Print) 1078-8956 (Linking). doi: 10.1038/5538. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9930865>.
- G. Matthijs, I. Huys, G. Van Overwalle, and D. Stoppa-Lyonnet. The european brca patent oppositions and appeals: coloring inside the lines. *Nature Biotechnology*, 31(8):704, 2013.
- J. F. Merz and M. R. Henry. The prevalence of patent interferences in gene technology. *Nat Biotechnol*, 22(2):153–4, 2004. ISSN 1087-0156 (Print) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt0204-153. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14755283>.

- J. A. Miller. Gene engineering: patent for products. *Sci News*, 126(10): 150, 1984. ISSN 0036-8423 (Print) 0036-8423 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11653590>.
- T. Minssen. *Patenting Human Genes in Europe - and how it compares to the US and Australia*, book section 3, pages 26–39. Research Handbooks in Intellectual Property. Edward Elgar Publishing, Cheltenham, UK, 2017.
- T. Minssen and D. Nilsson. The us supreme court in mayo v. prometheus- taking the fire from or to biotechnology and personalized medicine. *Queen Mary J. Intell. Prop.*, 2:376, 2012. URL https://heinonline.org/HOL/Page?handle=hein.journals/qmjip2&div=41&g_sent=1&casa_token=&collection=journals.
- T. Minssen and J. Pierce. *Big Data and Intellectual Property Rights in the Health and Life Sciences*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2018.
- T. Minssen and R.M. Schwartz. Separating sheep from goats: A european view on the patent eligibility of biomedical diagnostic methods. *Journal of Law and the Biosciences*, 3(2):365–372, 2016.
- G. J. Mossinghoff. The evolution of gene patents viewed from the united states patent office. *Adv Genet*, 50:13–21; discussion 507–10, 2003. ISSN 0065-2660 (Print) 0065-2660 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14714684>.
- Adam Mossoff. A brief history of software patents (and why they’re valid). 2014.

- NBT. Australia upholds brca1 gene patent. *Nat Biotechnol*, 32(11): 1076, 2014. ISSN 1546-1696 (Electronic) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt1114-1076c. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25380432>.
- Richard M Nestrud, Donald E Hill, Robert W Arrington, Alice G Beard, William T Dungan, Pui-Yan Lau, JB Norton, and Richard I Readinger. Indomethacin treatment in patent ductus arteriosus. *Developmental pharmacology and therapeutics*, 1:125–136, 1980.
- Elizabeth Siew-Kuan Ng. Intellectual property in vaccine innovation: Impact of recent patent developments. *Vaccine Design*, January 2016. doi: 10.1007/978-1-4939-3389-1_54. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-3389-1_54.
- M.E. Norton, B. Jacobsson, G.K. Swamy, L.C. Laurent, A.C. Ranzini, H. Brar, M.W. Tomlinson, L. Pereira, J.L. Spitz, D. Hollemon, H. Cuckle, T.J. Musci, and R.J. Wapner. Cell-free dna analysis for noninvasive examination of trisomy. *The New England Journal of Medicine*, 372(17): 1589–1597, 2015. URL <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1407349?cookieSet=1#t=articleDiscussion>.
- R. Nowak. Gene therapy. patent award stirs a controversy. *Science*, 267 (5206):1899, 1995. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7701313>.
–CaseNo.13-298.14–CaseNo.13-298.14
- Decision of the Supreme Court 19 June 2014 – Case No. 13-298. “alice corp v. cls bank int’l. et al.”. *IIC - International Review of Intellectual*

- Property and Competition Law*, 45(8):977, December 2014. ISSN 2195-0237. doi: 10.1007/s40319-014-0274-z. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s40319-014-0274-z>.
- H. Olsson. [commercialization of genes—breast cancer gene patent is a pilot case. sweden must play a part in the development]. *Lakartidningen*, 96(37):3920–3, 1999. ISSN 0023-7205 (Print) 0023-7205 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10522102>.
- E. M. Olstein. Patent domination: a genetic patent problem for gene therapy? *Hum Gene Ther*, 1(2):193–4, 1990. ISSN 1043-0342 (Print) 1043-0342 (Linking). doi: 10.1089/hum.1990.1.2-193. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2078581>.
- J. Paradise. European opposition to exclusive control over predictive breast cancer testing and the inherent implications for u.s. patent law and public policy: a case study of the myriad genetics’ brca patent controversy. *Food Drug Law J*, 59(1):133–54, 2004. ISSN 1064-590X (Print) 1064-590X (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15190928>.
- Julia Powles. United kingdom patent decisions 2014. *IIC - International Review of Intellectual Property and Competition Law*, 46(2):221, March 2015. ISSN 2195-0237. doi: 10.1007/s40319-015-0308-1. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s40319-015-0308-1>.
- W.N. Price. Black-box medicine. *Harvard Journal of Law & Technology*, 28(2):419–467, 2015. URL <http://jolt.law.harvard.edu/articles/pdf/v28/28HarvJLTech419.pdf>.

- A. K. Rai. Locating gene patents within the patent system. *Am J Bioeth*, 2(3):18–9, 2002. ISSN 1526-5161 (Print) 1526-5161 (Linking). doi: 10.1162/152651602760250011. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230845>.
- A. K. Rai and R. Cook-Deegan. Moving beyond “isolated” gene patents. *Science*, 341(6142):137–138, 2013. doi: 10.1126/science.1242217. URL <http://science.sciencemag.org/content/sci/341/6142/137.full.pdf>.
- A. K. Rai and J. S. Sherkow. The changing life science patent landscape. *Nat Biotechnol*, 34(3):292–4, 2016a. ISSN 1546-1696 (Electronic) 1087-0156 (Linking). doi: 10.1038/nbt.3504. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26963552>.
- A.K. Rai and J.S. Sherkow. The changing life science patent landscape. *Nat Biotechnol*, 34(3):292–294, 2016b. URL <https://www.nature.com/articles/nbt.3504>.
- T. Reichhardt. Patent on gene fragment sends researchers a mixed message...as germany hesitates over brussels directive. *Nature*, 396(6711): 499, 1998. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/24929. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9859973>.
- T. Reynolds. Gene patent race speeds ahead amid controversy, concern. *J Natl Cancer Inst*, 92(3):184–6, 2000. ISSN 0027-8874 (Print) 0027-8874 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655427>.
- Matthew Rimmer. Intellectual ventures: Patent law, climate change, and geoengineering. *Intellectual Property and Clean Energy*, January 2018.

- doi: 10.1007/978-981-13-2155-9_9. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-981-13-2155-9_9.
- J. Roberts. Us gene discovery leads to patent war. *BMJ*, 312(7043):1378, 1996. ISSN 0959-8138 (Print) 0959-535X (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8646088>.
- L. Roberts. Ostop to wade into gene patent quagmire. *Science*, 254(5035):1104–5, 1991. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1957160>.
- A. Rogers. European union approves gene-patent directive. *Lancet*, 351(9114):1500, 1998. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking). doi: 10.1016/S0140-6736(05)78892-9. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11655350>.
- Dina Roumiantseva. The eye of the storm: Software patents and the abstract idea doctrine in *cls bank v. alice*. *Berkeley Technology Law Journal*, 28:569–608, 2013.
- R Sachs. Innovation law and policy: Preserving the future of personalized medicine. *U.C. Davis Law Review*, 49:1881–1940, 2015a.
- R Sachs. Innovation law and policy: Preserving the future of personalized medicine. *U.C. Davis Law Review*, 49:1881, 2015b.
- J. D. Sarnoff. The patent law duchy of grand fenwick: a comment on the mouse that trolled: the long and tortuous history of a gene mutation patent that became an expensive

- impediment to alzheimer's research. *J Law Biosci*, 2(3):723–728, 2015. ISSN 2053-9711 (Linking). doi: 10.1093/jlb/lsv048. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27774223><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5034390/pdf/lsv048.pdf>.
- Sigram Schindler. The recent aipla meeting's new trend as to nationwide §101-guidelines and the “invention description language, idl” trivializing using etcis' fstep-tests. *On the Move to Meaningful Internet Systems. OTM 2017 Workshops*, January 2018. doi: 10.1007/978-3-319-73805-5_23. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-73805-5_23.
- G.A. Schor, V. Norviel, and I.G. Cohen. Brief for amicus curiae eric s. lander in support of neither party. 2013.
- R.M. Schwartz and T. Minssen. Life after myriad: The uncertain future of patenting biomedical innovation and personalised medicine in an international context. *Intellectual Property Quarterly*, 3:189–241, 2015.
- J.S. Sherkow and H.T. Greely. The history of patenting genetic material. *Annual Review of Genetics*, 49:161–182, 2015. URL <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-genet-112414-054731>.
- A. Sklan. Us supreme court rules on landmark gene patent case. *Pharm Pat Anal*, 2(5):581, 2013. ISSN 2046-8962 (Electronic) 2046-8954 (Linking). doi: 10.4155/ppa.13.54. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237164>.
- A. A. Skolnick. Cancer gene patent dispute settled. *JAMA*, 273(11):833,

1995. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7869539>.
- P. Smaglik. Tissue donors use their influence in deal over gene patent terms. *Nature*, 407(6806):821, 2000. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/35038209. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11057626>.
- Sigrid Sterckx and Julian Cockbain. The natural, the informational, the claimable? human body material in us and european patent law. *Symbolic Legislation Theory and Developments in Biolaw*, January 2016. doi: 10.1007/978-3-319-33365-6_13. URL http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-33365-6_13.
- R. H. Stern. Alice v. cls bank: Are us business-method and software patents doomed? part 2. *IEEE Micro*, 34(6):98–c3, November 2014. ISSN 0272-1732. doi: 10.1109/MM.2014.93.
- Richard H Stern. Alice v. cls bank: Us business method and software patents marching towards oblivion? *European Intellectual Property Review*, 36(10):619–629, 2014a.
- Richard H Stern. Alice v. cls bank: Are us business-method and software patents doomed? part 1. *IEEE Micro*, 34(5):64–69, 2014b.
- E. H. Tallmadge. Patenting natural products after myriad. *Harvard Journal of Law & Technology*, 30(2):569 – 600, 2017.
- David O. Taylor. The supreme court’s revolution in patent eligibility law: alternative protections for biotechnology. *Nature Biotechnology*, 37(3):

- 227, March 2019. ISSN 1546-1696. doi: 10.1038/s41587-019-0039-9. URL <http://dx.doi.org/10.1038/s41587-019-0039-9>.
- S. Thambisetty. The construction of legitimacy in european patent law. *Intellectual Property Quarterly*, 3 (in press)(In Press), 2017.
- Jasper L Tran. Software patents: A one-year review of alice v. cls bank. *J. Pat. & Trademark Off. Soc’y*, 97:532, 2015a.
- Jasper L Tran. Software patents: A one-year review of alice v. cls bank. *J. Pat. & Trademark Off. Soc’y*, 97:532, 2015b.
- Jasper L Tran. Two years after alice v. cls bank. *J. Pat. & Trademark Off. Soc’y*, 98:354, 2016a.
- Jasper L Tran. Two years after alice v. cls bank. *J. Pat. & Trademark Off. Soc’y*, 98:354, 2016b.
- V. K. Unni. India’s trips-compliant patent decade – the tumultuous journey in search of a pragmatic equilibrium. *IIC - International Review of Intellectual Property and Competition Law*, 50(2):161, February 2019. ISSN 2195-0237. doi: 10.1007/s40319-019-00783-3. URL <http://dx.doi.org/10.1007/s40319-019-00783-3>.
- USPTO. 2012 rce outreach statistics.
- USPTO. Interim guidance on patent subject matter eligibility (uspto 2014 ieg). 2014a. ISSN 2014 IEG.
- USPTO. Interim guidance on patent subject matter eligibility (uspto 2014 ieg). 2014b. ISSN 2014 IEG.

- USPTO. Interim guidance on patent subject matter eligibility (uspto 2014 ieg). 2014c. ISSN 2014 IEG.
- USPTO. Comments received in response to the interim guidance on patent subject matter eligibility (2014, 2015, 2016) -. *USPTO* (<https://www.uspto.gov/patent/laws-and-regulations/examination-policy/subject-matter-eligibility>), 2014-206a.
- USPTO. Comments received in response to the interim guidance on patent subject matter eligibility (2014, 2015, 2016) -. *USPTO* (<https://www.uspto.gov/patent/laws-and-regulations/examination-policy/subject-matter-eligibility>), 2014-206b.
- USPTO. Interim guidance on patent subject matter eligibility-july 2015 update (uspto 2015 ieg). 2015.
- USPTO. Interim guidance on patent subject matter eligibility-may 2016 update (uspto 2016 ieg). 2016a.
- USPTO. Interim guidance on patent subject matter eligibility-may 2016 update (uspto 2016 ieg). 2016b.
- USPTO. 2019 revised patent subject matter eligibility guidance. federal register. Report, 2019.
- T. Valoir. Hipla comments on patent subject matter eligibility. 2017. URL <https://www.uspto.gov/sites/default/files/documents/RT2%20Comments%20Houston%20IP%20Law%20Association.pdf>.
- Alice J Vollaro and Donald T Hawkins. End-user searching in a large library network: A case study of patent attorneys. *Online*, 10(4):67–72, 1986.

- M. Wadman. Testing time for gene patent as europe rebels. *Nature*, 413(6855):443, 2001. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking). doi: 10.1038/35097228. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586313>.
- R. Watson. Scientists welcome ruling on patent on breast cancer gene. *BMJ*, 335(7623):740–1, 2007. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-535X (Linking). doi: 10.1136/bmj.39360.646435.DB. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932176>.
- L. J. Weber and M. G. Bissell. Challenging disease gene patent holders. *Clin Leadersh Manag Rev*, 14(3):133–4, 2000. ISSN 1527-3954 (Print) 1527-3954 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11793535>.
- B. Williams-Jones. History of a gene patent: tracing the development and application of commercial brca testing. *Health Law J*, 10:123–46, 2002. ISSN 1192-8336 (Print) 1192-8336 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14748275>.
- H. Wolinsky. Gene patents and capital investment. the consequences of the revocation of myriad’s patents on the brca genes on venture capital investment in the life sciences. *EMBO Rep*, 14(10):871–3, 2013. ISSN 1469-3178 (Electronic) 1469-221X (Linking). doi: 10.1038/embor.2013.144. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24030279>.
- A. Y. Wong and A. W. Chan. Myriad and its implications for patent protection of isolated natural products in the united states. *Chin Med*, 9:

- 17, 2014. ISSN 1749-8546 (Linking). doi: 10.1186/1749-8546-9-17. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25006347>.
- G. Xu and N. Zhang. Nanoparticles for gene delivery: a brief patent review. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 3(2):125–36, 2009. ISSN 2212-4039 (Electronic) 1872-2113 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19519572>.
- C. Yao. Federal circuit holds isolated dna is patent-eligible—association for molecular pathology v. united states patent and trademark office (myriad iii). *Am J Law Med*, 38(4):755–7, 2012. ISSN 0098-8588 (Print) 0098-8588 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356105>.
- Ognjen Zivojnovic. Patentable subject matter after alice—distinguishing narrow software patents from overly broad business method patents. *Berkeley Technology Law Journal*, 30(4):807–862, 2015.