

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN **70059**
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 02 008005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el
artículo 3, numeral 45 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 44911 del 31 de agosto de 2009, la Superintendencia de Industria y Comercio, negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "MOLECULAS DE ANTICUERPO QUE TIENEN ESPECIFICIDAD POR EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA HUMANO Y USO DE LAS MISMAS".

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 29 de septiembre de 2009, bajo el número 02 008005 00016 - 0000, el doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad Celltech R&D Limited, interpuso recurso de reposición contra la decisión contenida en la citada resolución, con el objeto de que se revoque la mencionada providencia y en consecuencia "se conceda el derecho a la patente de la invención...".

TERCERO: Que el recurso a que hace referencia el ordinal anterior se fundamentó, de la siguiente manera:

Transcribe el recurrente el artículo 18 de la Decisión 486 y manifiesta:

"[...] De acuerdo con lo anterior, queremos reiterar que el documento D2 menciona un anticuerpo anti- TNF humanizado (CDP571), el cual se diferencia del que se presenta en la solicitud de mi representada por las secuencias de amino ácidos de sus cadenas pesada y ligera. Por lo tanto no se podría obtener de D2 información alguna que lleve de manera obvia a la solución de la presente solicitud pues mi representada no esta reivindicando cualquier anticuerpo anti- TNF sino un anticuerpo anti-TNF específico, el cual se define por las secuencias de la cadena ligera (SEQ ID NO: 8 o 113) y la cadena pesada (SEQ ID NO: 11 o 115).

De esta forma, una persona versada en la materia, a partir del anticuerpo que enseña D2, no podría identificar las secuencias de amino ácidos de los anticuerpos reivindicados mediante ingeniería genética porque dicho anticuerpo CDP571, como se mencionó anteriormente, es diferente al que reivindica mi representada por lo tanto la afirmación de su despacho no es correcta.

Además, es importante mencionar las ventajas del anticuerpo reivindicado en la presente solicitud en comparación con el anticuerpo que enseña el documento D2 pues debido a pruebas clínicas realizadas al anticuerpo CDP571 del documento D2, dicho anticuerpo nunca llegó al mercado porque no mostró eficacia alguna en los ensayos realizados, por ejemplo, en los relacionados a la enfermedad de Crohn (por

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 7 0 0 5 9

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 02 008005

favor vea el resumen y discusión de *Feagan BG, Sandborn WJ, Lichtenstein G, Radford-Smith G, Patel J, Innes A, CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, for steroid-dependent Crohn's disease: a randomized, doubleblind, placebo-control/ed trial, Aliment Pharmacol Ther. 2006 Mar 1;23(5):617-28*, documento adjunto al presente recurso). Por el contrario, el anticuerpo de la presente solicitud (COP870) mostró ser eficaz y posteriormente aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide (por favor ver documento anexo: *Keystone E. et al., Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase 111, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup study, Arthritis Rheum. 2008 Nov;58(11):3319-29 and Allez M. et al., Efficacy and safety of a third anti- TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti- TNF, Aliment Pharmacol Ther. 2009 Aug 26, Epub ahead of print*). Por lo tanto, la aplicabilidad terapéutica del anticuerpo que reivindica mi representada no se deriva de forma obvia por el documento D2.

Con respecto al documento D1, dicha anterioridad no menciona ninguna información con respecto a la secuencia de un anticuerpo anti-TNF.

Por lo tanto, las reivindicaciones de la presente solicitud se refieren a un anticuerpo anti-TNF específico, el cual difiere de los anticuerpos anti-TNF del arte previo (D1 y D2) *inter alia* por las secuencias de amino ácidos de las cadenas pesada y ligera, además de su perfil y utilidad terapéutica.

Por ultimo, es importante mencionar que el anticuerpo de la presente solicitud (CDP870, INN=certolizumab pegol) tiene una afinidad mayor que otro tipo de anticuerpos anti-TNF útiles para los tratamientos (por favor vea el resumen de *Sorbera, L.A., Leeson, P.A, Certolizumab pegol, Drugs of the Future, Drugs Fut 2005, 30(11): 1087*). El CDP870 también presente una mayor afinidad que el anticuerpo CDP571 de D2 (~90pM para CDP870, tal y como se presenta en *Bobera et al.* En la página 1088 en la sección 'Pharmacological Actions' con respecto a 140 pM para CDP571 en D2 en la pagina 37, ultima línea).

Por lo anterior queda demostrado el nivel inventivo de la presente solicitud en vista de los documentos D1 y D2, pues la solicitud de mi representada demuestra efectos sorprendentes que no fueron enseñados o sugeridos en las referencias citadas. Además, una persona versada en la materia no podría suponer de los documentos D1 y D2 las secuencias de aminoácidos y el perfil y/o utilidad farmacéutica de los anticuerpos reivindicados por mi representada".

CUARTO: Que para atender lo señalado en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo es preciso resolver todas las cuestiones que hayan sido planteadas y las que aparezcan con motivo del recurso, en los siguientes términos:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 7 0 0 5 9

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 02 008005

1. NORMA APLICABLE

El artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina establece que: “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”.

El artículo 18 de la norma comunitaria expone que “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

2. FRENTE AL CASO EN ESTUDIO

Examinadas nuevamente las actuaciones administrativas que cursan en este expediente se encuentra que la solicitud se refiere a la producción de un anticuerpo con afinidad y especificidad por el factor de necrosis tumoral –alfa humano.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de producir fácil y eficazmente un anticuerpo para tratar enfermedades inflamatorias crónicas, que pueda ser utilizado repetidamente. Igualmente este anticuerpo debe presentar alta afinidad por el factor TNF α y baja inmunogenicidad en seres humanos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un(os) anticuerpo(s) producidos mediante técnicas in Vitro de última generación con especificidad y afinidad por el TNF α humano.

Mediante la Resolución 44911 del 31 de agosto de 2009 la Superintendencia de Industria y Comercio resolvió negar la solicitud de patente antes referenciada por cuanto la misma no cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en la Decisión 486.

2.1. Respecto a la relevancia de D2 (WO 92/011383)

Para impugnar la decisión adoptada, argumenta el recurrente que “el documento D2 menciona un anticuerpo anti-TNF humanizado (CDP571), el cual se diferencia del que se presenta en la solicitud de mi representada por las secuencias de aminoácidos de sus cadenas pesada y ligera. Por lo tanto, no se podría obtener de D2 información alguna que lleve de manera obvia a la solución de la presente solicitud pues mi representada no esta reivindicando cualquier anticuerpo anti-TNF sino un anticuerpo anti-TNF específico, el cual se define por las secuencias de la cadena ligera (SEQ ID N° 8 ó 113) y la cadena pesada (SEQ ID N° 11 ó 115)” (folio 516).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 7 0 0 5 9
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 02 008005

Respecto a este argumento, este Despacho está de acuerdo con el recurrente en relación a que **las secuencias CDR** del anticuerpo divulgado en D2 y el de la solicitud son diferentes y, por tanto, pueden considerarse como anticuerpos distintos. Sin embargo, debe tenerse presente que el objeto de D2 es producir un anticuerpo humanizado que se une a TNF alfa humano, es decir el objeto es justamente el mismo que el de la solicitud en estudio. Por tanto, los productos corresponden a alternativas de solución de un mismo problema, cuyas pruebas experimentales y metodológicas son altamente relacionadas.

2.2. Respecto a la relevancia de D1 (WO 98/25971)

De otra parte, el recurrente argumenta respecto a D1, que dicha anterioridad no menciona ninguna información con respecto a la secuencia de un anticuerpo anti-TNF (folio 517, párrafo 2).

Esta Oficina considera que, tal como se ha manifestado en la Resolución de negación, aunque las secuencias específicas del anticuerpo de murino no se hubieran determinado, no implica altura inventiva en la medida en que se conoce la molécula por la que tiene especificidad ese anticuerpo que es el factor de necrosis tumoral TNF α . Las técnicas de secuenciación y análisis de nucleótidos son conocidas desde hace más de 50 años así como las técnicas de humanización de anticuerpos, que en el caso del anticuerpo de murino eran conocidas en el estado de la técnica para la fecha de presentación de la prioridad (como se evidencia en el documento D2). Por lo tanto, conociendo la molécula por la que tiene afinidad el anticuerpo, la determinación de su secuencia es un paso rutinario en biología molecular, y su ingeniería en la producción de un anticuerpo humanizado también lo es.

Ahora bien, a partir de lo anterior y para evidenciar la falta de altura inventiva, de la solicitud, se comparan las características técnicas esenciales de la invención con la divulgación realizada por D1 y D2.

Solicitud 02-8005	D1 (WO98/25971)	D2 (WO92/11383)
Anticuerpo (Ac) con especificidad para TNF α humano	X	X
Cadena ligera y pesada del Ac comprende la región variable de hTNF40	X	
CDR de cadena ligera con residuos de acuerdo a SEQ N°8	X (contiene la misma secuencia aunque no la identifica)	
CDR de cadena pesada con residuos de acuerdo a SEQ N°11	X (contiene la misma secuencia aunque no la identifica)	
Ac con segmentos CDR murinos y		X

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 7.005.9
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 02 008005

estructura constante de Ig humana		
Compuesto que comprende Ac definido con el extremo C-terminal unido a etilenoglicol	X	
Secuencia de ADN que identifica cadena ligera y/o pesada del Ac		X (divulga secuencia del Ac CDP571)
Vector que contiene el Ac		X
Célula huésped transformada con el Ac		X

De lo anterior se evidencia que D1 aporta la información del hTNF40, como un anticuerpo murino que se puede unir al TNF α humano y que presenta una modificación como es la molécula de etilenoglicol en el extremo C-Terminal que incrementa su afinidad.

La diferencia entre D1 y la solicitud en estudio es que la solicitud construye su anticuerpo quimérico humanizado, usando los segmentos CDR de hTNF40 y los segmentos constantes de una Ig humana. Además, identifica las secuencias de aminoácidos de cada una de las cadenas del anticuerpo.

Sin embargo, se reitera, las técnicas de humanización son ampliamente conocidas, tal como se ha manifestado reiteradamente durante la etapa de fondo y son ejemplificadas en un anticuerpo con la especificada por el mismo antígeno en el documento D2, el cual además divulga los métodos para hacer tal humanización, los vectores que lo contienen y las células transformadas con el mismo. En este documento también se identifica las secuencias aminoácidas del anticuerpo. Por tanto, D2 le da al técnico versado en la materia la información relevante para hacer la humanización de un anticuerpo que se une justamente al mismo antígeno.

3. Sobre los efectos del anticuerpo de la solicitud.

El recurrente menciona que el anticuerpo de la presente solicitud (CDP870, INN= certolizumab pegol) tiene una afinidad mayor que otro tipo de anticuerpos anti-TNF útiles para los tratamientos, de acuerdo con lo divulgado por Sorbera, *et.al*, 2006 (folio 517, párrafo 4).

Sin embargo considera este Despacho que a partir de divulgaciones científicas entregadas por el mismo solicitante también se evidencia que las ventajas terapéuticas del anticuerpo de la solicitud CDP870, no son contundentes.

Así lo muestra el artículo de Choy, *et.al* (2002) el cual menciona que el anticuerpo CDP870 tiene una actividad *in-vitro* similar respecto al anticuerpo murino del cual se deriva (ver columna izq, pág 1137). Adicionalmente, menciona que el CDP870 reduce

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 70059
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 02 008005

la inflamación y mejora los síntomas en artritis rematoidea de una manera comparable al etanercept e infliximab, que son medicamentos y anticuerpos disponibles en el mercado para tratar esta afección. También divulga que en dosis alta el CDP870 genera muy bajos niveles de respuesta de anticuerpos.

Con lo anterior, no es evidente la ventaja técnica en la terapéutica que puede ofrecer el anticuerpo de la solicitud, puesto que la sola humanización se esperaría que produzca una disminución en la inmunogenicidad, pero una actividad similar respecto al anticuerpo murino del cual se deriva, muestra que esta mejora no es aparente. Lo mismo sucede respecto a las alternativas farmacéuticas existentes, incluido el anticuerpo infliximab.

Respecto a los artículos reportados por el recurrente, a partir del documento de Feagan, *et.al.* (2006), es evidente que el anticuerpo CDP571 no presentaría eficacia aparente en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Sin embargo, tal como se mencionó en la parte inicial de este concepto, este anticuerpo no es relevante frente al de la solicitud por cuanto se tratan de anticuerpos con epítomos diferentes. Adicionalmente, la mención de este anticuerpo a lo largo de este análisis se ha realizado es como un producto comparable a la solicitud por la metodologías empleadas para su obtención, esto es la obtención de un anticuerpo humanizado a partir de un anticuerpo monoclonal murino con interacción con el TNF α a partir de técnicas moleculares conocidas. Por tanto, no presenta relevancia la actividad que pueda presentar este anticuerpo.

Los otros artículos que se refieren específicamente al Certolizumab, que es el anticuerpo de estudio, tal como se mencionó anteriormente, son contradictorios puesto que con referencias anteriores (tal como la de Choy, *et.al.*) se concluiría que este anticuerpo puede no tener una eficacia importante en el tratamiento de enfermedades como la artritis rematoidea, mientras que el artículo de Keystone, *et.al.* (2008) muestra que hay un efecto mayor al tratar pacientes con artritis con una mezcla de metrotexate y Certolizumab que al tratarlos solo con metrotexate. Las mejoras se centran en que el certolizumab minimiza eventos adversos, tales como dolor o reacción en el sitio de la inyección, ayuda en el mantenimiento de concentraciones efectivas en el plasma del medicamento y promueve la distribución preferencial en tejido inflamado, todo esto como efecto de la pegilación, la cual como se ha mencionado a lo largo de este estudio ya era conocida y se sabía específicamente los beneficios que presentaba en anticuerpos contra este antígeno (ver argumentos frente a D1).

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 7 0 0 5 9

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT 02 008005

RESUELVE

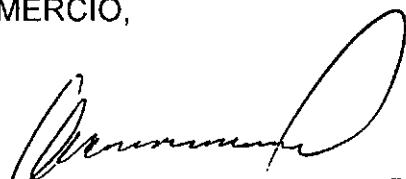
ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 44911 del 31 de agosto de 2009, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad Celltech R&D Limited, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **31 DIC. 2009**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


GUSTAVO VALBUENA QUIÑONES

Doctor
EMILIO FERRERO
Carrera 4 Nº 72-35
Bogotá D. C.


202066