

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82281

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065644

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 72878 del 1 de Diciembre de 2014, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMBINACIONES ANTITUMORALES QUE CONTIENEN ANTICUERPOS QUE RECONOCEN ESPECÍFICAMENTE CD38 Y MELFALÁN”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 19 de enero de 2015 con el No. 11-065644-00016-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad SANOFI, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar la recurrente allega junto al memorial del recurso un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones y cancela la tasa por la modificación correspondiente.

Frente al análisis de nivel inventivo, la recurrente manifiesta que se encuentra en desacuerdo frente a los argumentos del examinador, toda vez que los elementos combinados del kit de partes no requieren estar conectados físicamente por un sistema de entrega farmacéutica para constituir una invención de combinación. Agrega la recurrente que “(...) los constituyentes de la combinación pueden administrarse simultáneamente, semi-simultáneamente, por separada o espaciados a lo largo de un periodo de tiempo (...)” y señala que los ejemplos describen la administración simultánea de los compuestos activos mediante administración intravenosa.

Continúa la recurrente señalando que el formato de un kit de partes de la Guía de Examen de Patentes no hace referencia a la especificación de las cantidades o proporciones de los compuestos individuales, siendo la dosis de los compuestos y sus proporciones dependen de diferentes factores intrínsecos del paciente, la vía de administración, la duración del tratamiento, entre otros, y concluye que dichas objeciones no resultan de recibo en el presente caso y, por lo tanto, se deben tener por superadas dado que las nuevas reivindicaciones especifican la cantidad del anticuerpo anti-CD38 y su proporción en la combinación.

Respecto al análisis del efecto sinérgico, la recurrente señala que los argumentos presentados no fueron tenidos en cuenta y solicita se refieran de forma expresa

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82281

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065644

frente al tema. Agrega la recurrente que para un kit de partes la presencia de un efecto sinérgico es suficiente para demostrar el nivel inventivo y señala que, contrario a lo sugerido por el Examinador, la suposición de un efecto sinérgico para dos compuestos que tiene diferentes mecanismos de acción no es correcta, ya que el mecanismo de acción solo podría sugerir efectos aditivos, dado que el efecto sinérgico no es predecible a partir de los efectos individuales de los compuestos. Concluye que la persona experta en la técnica entiende que algunas combinaciones de medicamentos podrían dar lugar a una ligera mejora cuando los mecanismos de acción son diferentes, pero señala que hay muy pocas combinaciones que pueden lograr un efecto sinérgico.

Argumenta la recurrente que el efecto sinérgico de la invención no es predecible y que el documento D4 no da a conocer una combinación con melfalán y que D5 no da a conocer la fabricación real de un conjugado o composición que compren un anticuerpo anti-CD38 y melfalán, y resalta que en ambos documentos solo son parte de una lista repetitiva de conjugados o composiciones potenciales y, por tanto, no se ha demostrado la eficacia de los mismos. Posteriormente, señala la recurrente su desacuerdo frente a lo sugerido por el examinador respecto a la evidencia del efecto sinérgico en todas las concentraciones ensayadas y argumenta que la combinación de anti-CD38 y melfalán generó un retraso de más del doble en el crecimiento del tumor LP1 frente al melfalán, mientras que anti-CD38 fue inactivo en la condición evaluada y agrega que el hecho que se observara un menor efecto en células RPMI-8226 no niega el hecho del efecto sinérgico observado en la línea celular LP1 y, concluye que el efecto sinérgico puede manifestarse bajo diferentes condiciones.

Frente al estado de la técnica, la recurrente señala que, contrario a lo sugerido por el examinador, el documento D4 describe un kit que comprende un anti-CD38 pero el agente citotóxico solo se menciona en el contexto del conjugado anticuerpo-agente citotóxico y, por lo tanto, la anterioridad no describe un kit de partes como el de la solicitud en el que el anticuerpo y el agente citotóxico están en formas físicamente separadas.

Agrega la recurrente que la solicitud presenta carácter inventivo, toda vez que D4 se refiere a inmunoconjugados que comprenden un anticuerpo anti-CD38 y un agente citotóxico [Párr. 0127-0130], mientras que la invención se refiere a un kit de artes que comprende un anti-CD38 y melfalán, en el que los compuestos individuales están físicamente separados, la cual presenta un sorprendente efecto sinérgico demostrado en el modelo LP1 de mieloma múltiple.

Frente al documento D5, la recurrente manifiesta que dicho documento describe proteínas de unión monoclonal anti-CD38 y sugiere la administración de dichas proteínas en combinación con un agente quimioterapéutico, tal como melfalán, pero no da a conocer anticuerpos anti-CD38 como los definidos en la invención.

Concluye la recurrente que ni D4 ni D5 sugieren o describen combinar el anti-CD38 en forma de un kit de partes con melfalán, en el que los compuestos estén físicamente separados y, por tanto, la combinación de la invención no es obvia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82281

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065644

porque no hay ninguna descripción según la cual el experto estaría incitado a combinar un anti-CD38 citotóxico con melfalán en forma físicamente separada excluyendo inmunoconjugados. Agrega la recurrente que ninguno de los documentos proporciona alguna sugerencia respecto al efecto sinérgico entre dichos agentes, mientras que la solicitud de forma inesperada demuestra el efecto sinérgico entre anti-CD38 y melfalán en células LP1 y por lo tanto, la invención tiene nivel inventivo en vista de los documentos D4 y D5 citados por el Examinador.

TERCERO: Que la sociedad opositora PROCAPS S.A. no presentó respuesta frente al traslado de pruebas allegadas con el recurso.

CUARTO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En primera instancia, se establece que el nuevo capítulo reivindicatorio allegado bajo el No. 11-065644-00016-0000 del 19 de enero de 2015, conformado por 2 cláusulas, es aceptado, ya que no implica una ampliación de la materia inicialmente presentada de acuerdo con el Artículo 34 de la Decisión 486 y se canceló la tasa correspondiente por la modificación voluntaria.

Adicionalmente, este Despacho encuentra que la invención comprende una combinación farmacéutica que comprende un anticuerpo que reconoce CD38 y melfalán, donde dicho anticuerpo caracterizado por comprender una región variable de la cadena pesada con secuencia SEQ ID NO: 66 y una región variable de la cadena ligera con secuencia seleccionada SEQ ID NOS: 62 y 64, donde el anticuerpo y melfalán son preparaciones separadas para administración simultánea y en donde la cantidad de anticuerpo anti-CD38 varía de 1 a 160mg/Kg y representa entre 10 y 90% del peso de la combinación.

Por otra parte, aunque la recurrente manifiesta que las reivindicaciones fueron modificadas especificando la cantidad del anticuerpo (1 a 160 mg/Kg) y la cantidad del mismo en la combinación (10 a 90% del peso), este Despacho aclara a la recurrente que técnicamente es un error expresar un % p/p para una combinación que comprende dos preparaciones separadas, toda vez que dicho parámetro hace referencia al porcentaje de un componente respecto al 100% de los elementos de una preparación única, por lo tanto, no es procedente emplear dicho parámetro para expresar la relación o proporción entre las preparaciones del anticuerpo anti-CD38 y el melfalán, toda vez que no tiene ningún significado en el campo técnico; asimismo, no resulta adecuado definir el contenido de un fármaco en una preparación farmacéutica empleando un rango de dosificación, toda vez que el contenido del fármaco y su rango de dosificación no guardan ninguna relación, ya que este último depende de la ventana terapéutica del fármaco y de las condiciones fisiológicas del paciente, mientras que el contenido del fármaco en una composición depende de las propiedades farmacocinéticas y tecnológicas del principio activo.

Respecto al argumento de la recurrente donde señala que la objeción realizada por el Examinador por la supuesta falta de claridad, es injustificada, este Despacho

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82281

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065644

reitera a la recurrente que de acuerdo con la memoria descriptiva (Pág. 20 y 21) el “kit de partes” solamente hace referencia a la preparación de las composiciones individuales, las cuales se administran los días 16, 19, 22 y 25 post-implantación del tumor en los ratones. Sin embargo, la descripción no hace referencia en ningún momento a la administración simultánea de dichas composiciones, ni tampoco a la administración por la misma vía o al uso de un dispositivo que permita la convergencia de las dos composiciones durante la administración, por lo que se aclara a la recurrente que no resulta correcto asumir que la administración de las dos composiciones el mismo día, esta implícitamente relacionado con la administración concomitante o por la misma vía de administración, por lo tanto,

Respecto a la falta de respuesta en la Resolución No. 72878 del 01 de Diciembre de 2014 de los argumentos de la solicitante relacionados con el efecto sinérgico, este Despacho encuentra que el Examinador se manifestó frente a los principales elementos técnicos de la argumentación presentada por la solicitante, específicamente se señaló que la sinergia es un efecto esperado cuando se asocian dos o más compuestos activos con diferentes mecanismos de acción, en el cual se optimiza el efecto terapéutico a las mismas dosis empleadas con los compuestos individuales. Adicionalmente, se manifestó que a partir de los resultados de la tabla I no se evidencia el sinergismo referido por la solicitante, y se señaló que a partir de los logaritmos de muerte celular, solamente se observa el efecto sinérgico para la línea de mieloma LP1 pero no en la línea RPMI8226, pero que dicho efecto se restringe a una concentración determinada de hu38SB19 y melfalán, por lo que el efecto técnico no es atribuible a cualquier kit que contenga el anticuerpo hu38SB19 y melfalán a cualquier concentración como lo reclama el solicitante.

En relación con el efecto sinérgico de la combinación señalado por la recurrente, este Despacho se permite aclarar que en el campo de la farmacología el efecto sinérgico de una combinación de fármacos se entiende como el efecto resultante superior a la aditividad de cada uno de los fármacos por separado, sin embargo, para el caso en particular el retraso en el crecimiento del tumor (T-C) y el log de destrucción celular como lo señala la descripción (Pág. 22, Líneas 28-29), el efecto aditivo o sinérgico no se establece de forma aritmética sumando el efecto individual de los fármacos o comparando la actividad directamente, sino que se emplean métodos matemáticos basados en la ecuación del efecto mediano que permiten cuantificar dicha aditividad a través del índice de combinación o de un isoblograma para establecer la existencia o no del sinergismo de una combinación. En este orden de ideas, los resultados del ejemplo consignado en la tabla 2 evidencian que el co-tratamiento con el anticuerpo hu38SB19 y melfalán retrasan el crecimiento del tumor de forma dosis-dependiente, pero no permiten concluir la existencia de un efecto sinérgico, toda vez que no se presenta el índice de combinación o el isoblograma para la combinación a un nivel de efecto. Por lo tanto, para este Despacho no resulta determinante la simple afirmación de la existencia de un efecto sinérgico cuando no se ha realizado la comprobación matemática del mismo, de acuerdo con los modelos matemáticos aceptados en el campo técnico¹.

¹ Chou Thing-Chao. Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies. Pharmacol Rev 58:621–681, 2006.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82281

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065644

Frente al argumento de la recurrente donde señala que para un kit de partes la presencia de un efecto sinérgico es suficiente para demostrar el nivel inventivo, este Despacho reitera a la recurrente que aunque el ensayo experimental muestra un efecto dosis dependiente en el crecimiento del tumor (T-C), no se puede concluir el efecto sinérgico de la combinación evaluada, debido a la falta de la comprobación matemática empleando los modelos aceptados por la comunidad científica para establecer la aditividad de la combinación y no por métodos aritméticos, como lo plantea la recurrente, y, por lo tanto, este Despacho no evidencia el nivel inventivo de la combinación reclamada.

Respecto al argumento de la recurrente donde señala que el documento D4 describe un kit que comprende un conjugado anticuerpo anti-CD38-agente citotóxico y, por lo tanto, la anterioridad no describe un kit de partes como el de la solicitud, este Despacho encuentra que el documento D4 enseña composiciones y combinaciones del anticuerpo anti CD38+ - denominado 38SB19 - que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 54 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 42. De forma específica, la anterioridad divulga un método para inhibir el crecimiento de poblaciones celulares que comprende tratar dichas células con una cantidad efectiva del anticuerpo solo o en combinación con otro agente citotóxico o terapéutico, siendo una modalidad particular donde dicho agente es seleccionado a partir de un quimioterapéutico o inmunomodulador (Pág. 27, Línea 56 a Pág., 28, Línea 8). Por lo tanto, contrario a lo señalado por la recurrente, el documento D4, además de divulgar conjugados citotóxicos del anticuerpo anti-CD38, divulga combinaciones de dicho anticuerpo junto con otros agentes citotóxicos (Pág. 27, Línea 56 a Pág., 28, Línea 8) y revela un listado de dichos agentes, dentro de los cuales se encuentra el melfalán (Pág. 26, Líneas 19 a 24).

Además, contrario a lo señalado por la recurrente, el hecho que el melfalán aparezca dentro de un listado de agentes quimioterapéuticos no significa que corresponda a un equivalente terapéutico en el tratamiento del mieloma múltiple, puesto que cualquier persona medianamente versada en la materia tiene el conocimiento que el melfalán es la terapia estándar desde hace más de 40 años para el tratamiento de dicha patología y que todos los protocolos de quimioterapia en mieloma múltiple incorporan este agente como primera línea de tratamiento, por lo tanto, una persona versada en la materia reconocería a partir de dichos listados al melfalán como primera opción para la combinación con nuevos agentes, tales como el anticuerpo anti-CD38, debido a su uso amplio en terapia clínica y a los resultados que ha mostrado en ensayos clínicos, en los cuales regímenes que incorporan varios fármacos citotóxicos, por ejemplo: tiotepa, busulfan y ciclofosfamida, no muestran superioridad en términos de supervivencia libre de progresión y sobrevida frente al melfalán en el tratamiento de mieloma múltiple². Por lo tanto, a partir de la lectura del documento D4 una persona versada en la materia derivaría sin ambigüedad la combinación del anticuerpo anti-CD38 38SB19 y el melfalán como agente

² Anagnostopoulos, A., et al. Comparison of high-dose melphalan with a more intensive regimen of thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide for patients with multiple myeloma. Cancer (2004) 100 (12): 2607–2612. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20294/full>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82281

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065644

quimioterapéutico, más aún cuando la solicitud no demuestra un efecto técnico inesperado para dicha combinación.

Respecto al argumento de la recurrente donde manifiesta que el documento D5 describe proteínas de unión monoclonal anti-CD38 y sugiere la administración de dichas proteínas en combinación con un agente quimioterapéutico, tal como melfalán, pero no da a conocer anticuerpos anti-CD38, como los definidos en la invención, este Despacho aclara a la recurrente que en ningún momento del trámite se afectó el requisito de la novedad de la presente solicitud frente al documento D5, y que no se ha sugerido que la anterioridad D5 divulga una combinación de un anti-CD38 38SB19 y melfalán, sino que la combinación reclamada carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D4 y D5. Por otra parte, este Despacho encuentra que el documento D5 enseña combinaciones farmacéuticas que comprenden: un anticuerpo anti-CD38 y un agente quimioterapéutico, que puede ser melfalán (Pág. 176, Líneas 11 a 15), sin embargo, contrario a lo expresado por la recurrente, a partir de la lectura del documento se evidencia que dicho anti-CD38 corresponde a un anticuerpo monoclonal y no a una proteína, toda vez que el mismo comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 7 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 2 (Reivindicaciones), por lo tanto, a partir de la combinación divulgada en el documento D5 que comprende una composición del anti-CD38 y un agente quimioterapéutico adicional como el melfalán, una persona versada en la materia, sin ningún esfuerzo, reemplazaría el anticuerpo anti-CD38 del documento D5, por el anticuerpo 38SB19 descrito en el documento D4, que corresponde a un equivalente técnico para desarrollar una combinación para el tratamiento de mieloma múltiple.

Frente al argumento de la recurrente donde señala que ni D4 ni D5 sugieren combinar el anti-CD38 en forma de un kit de partes con melfalán, en el que los compuestos estén físicamente separados y, por tanto, la combinación de la invención no es obvia, este Despacho concluye que no se evidencia el nivel inventivo de la presente solicitud a la luz de las enseñanzas del documento D4, que divulga el anticuerpo 38SB19 que comprende la región variable de la cadena pesada de la SEQ ID NO: 54 y la región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO: 42 y enseña un método de tratamiento que comprende tratar las células tumorales con una cantidad efectiva del anticuerpo en combinación con otro agente citotóxico (Pág. 27, Línea 56 a Pág., 28, Línea 8) y del documento D5 que divulga combinaciones farmacéuticas que comprenden una composición de un anticuerpo anti-CD38 y un agente quimioterapéutico adicional como el melfalán, (Pág. 176, Líneas 11 a 15), lo cual guiaría inequívocamente a una persona versada en la materia a evaluar una combinación del anticuerpo anti-CD38 38SB19 y melfalán, tal como la materia reclamada la presente solicitud, la que, a partir de los resultados experimentales incluidos en la memoria descriptiva, no demuestra ningún efecto sorprendente, toda vez que solamente se evidencia un efecto dosis dependiente en el control del crecimiento del tumor.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82281

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-065644

de nivel inventivo, y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 72878 del 1 de Diciembre de 2014, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la solicitante SANOFI, y a la sociedad PROCAPS S.A., en su calidad de opositora, advirtiéndole(s) que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 20 Oct 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, cavelier@cavelier.com

Doctor(a)
ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ, negocios@optimum-co.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández