

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 13-046.124

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTICUERPO ANTI-VEGFR-3"

Solicitante: IMCLONE, LLC.

Nuestra Ref.: P2013/000027

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-046124- -00026-0000

Fecha: 2015-11-09 16:22:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 8

3V

RESPUESTA AL RECURSO INTERPUESTO EN CONTRA DE LA RESOLUCIÓN NO. 39054 DEL 30 DE JULIO DE 2015, NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No 12958, POR FIJACIÓN EN LISTA No. 044 DE FECHA 03 DE NOVIEMBRE DE 2015

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el Recurso interpuesto por el señor Tito Noé Parra Murillo, actuando como apoderado de la sociedad LAFRANCOL S.A.S (en adelante el Opositor) dentro del término legal establecido por el artículo 79 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo contencioso Administrativo (C.P.A.C.A) y el numeral 5.3.1 del Capítulo Quinto del Título I de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, me permito presentar los siguientes argumentos:

1. a- El Opositor señala que sus argumentos contenidos en la Oposición presentada durante el trámite de la presente solicitud no fueron tenidos en cuenta por la Superintendencia de Industria y Comercio, y que la decisión de conceder en su totalidad la patente de mi representada a través de la Resolución No. 39054 de fecha 30 de julio de 2015 viola flagrantemente la Decisión 486, particularmente porque ésta adolece de novedad y nivel inventivo a la luz de los documentos citados en el Informe de Búsqueda Internacional, así como la Opinión Escrita de la Autoridad Internacional de Búsqueda, sin suministrar argumentos técnicos o legales reales que

controviertan las razones técnicas que llevaron a la SIC a conceder el privilegio de patente de mi representada.

El Opositor también señala que las combinaciones de productos conocidos y su variación no pueden ser consideradas invenciones, por lo tanto no pueden ser patentadas.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 14 de mayo de 2015 en respuesta al primer y único examen de fondo. En particular, la Reivindicación 1 de dicho documento reclama específicamente un anticuerpo o porción del mismo enlazante al antígeno que se une específicamente a VEGFR-3 humano, caracterizado porque comprende un LCDR1 de la SEC ID NO 1, una LCDR2 de la SEC ID NO 2, una LCDR3 de la SEC ID NO 3, una HCDR1 de la SEC ID NO 6, una HCDR2 de la SEC ID NO 7 y una HCDR3 de la SEC ID NO 8.

ii) Ahora bien, respecto al documento citado en el Informe de Búsqueda Internacional, así como la Opinión Escrita de la Autoridad Internacional de Búsqueda, que corresponde al artículo "*Involvement of the VEGF receptor 3 in tubular morphogenesis demonstrated with a human anti-human VEGFR-3 monoclonal antibody that antagonizes receptor activation by VEGF-C*" (D1), me permito aclarar que éste describe un anticuerpo humano que se une específicamente al VEGFR-3 humano. El anticuerpo definido como 3C5, muestra un número de propiedades y parámetros idénticos al anticuerpo de la reivindicación 2 de la solicitud. La materia objeto de la reivindicación 1 de la solicitud **difiere con D1 en que el anticuerpo comprende 6 CDRs definidas por las SEQ ID Nos: 1-3 y 6-8.** Es decir, D1 no puede afectar ni la novedad ni el nivel inventivo de la presente invención, pues **no** se refieren a los anticuerpos aquí reclamados.

D1 es un artículo de investigación que simplemente describe el uso de un anticuerpo antagonista del VEGFR-3 humano, buscando ilustrar el rol de este receptor en una morfogénesis tubular bovina in vitro y en las células endoteliales humanas inducidas por VEGF-C.

Sea esta la oportunidad de hacer énfasis en el hecho que para establecer que un documento afecta la novedad de una invención, la técnica anterior debe **explícitamente y sin ambigüedades divulgar la invención incluyendo todas sus características esenciales**¹. En este sentido, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que la divulgación del arte previo utilizada para desvirtuar la patentabilidad de una invención, **debe ser lo suficientemente detallada para que una persona medianamente versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y**

¹ Manual Andino de Patentes, Secretaría General Andina, OMPI, EPO, 2004. Sección 9.4.

explotar la invención sin acudir a experimentación adicional alguna². **En conclusión, D1 no afecta la novedad de la presente invención ya que los anticuerpos descritos en este documento son estructuralmente diferentes.**

Por otra parte y respecto al nivel inventivo, me permito aclarar lo siguiente:

1. El anticuerpo de la Reivindicación 1, específicamente definido por sus seis CDRs, se une a un epítipo particular de VEGFR-3, en la que P219 es el componente central del epítipo, V175 es un componente subordinado del epítipo y L221 es un componente menor del epítipo;
2. El anticuerpo de la reivindicación 1 se une a este epítipo y es capaz de bloquear la unión del VEGF-C “ligante” con el VEGFR-3, es decir, la presente invención proporciona **un nuevo epítipo neutralizante en la VEGFR-3 humana**, lo que no es sugerido ni incluso motivado por la técnica anterior.
3. El efecto técnico asociado con la diferencia entre el anticuerpo anti- VEGFR-3 de la reivindicación 1 y el anticuerpo anti- VEGFR-3 de D1 es **que el anticuerpo reivindicado en este documento se une a un nuevo epítipo neutralizante en la VEGFR-3;**
4. No hay nada en la técnica anterior que hubiera motivado al técnico calificado a modificar el anticuerpo anti- VEGFR-3 de D1 y de ese modo obtener el anticuerpo de la reivindicación 1, con sus seis específicos y particulares CDRs definidos por SEQ ID números: 1-3 y 6-8, y esperar que dicho anticuerpo se uniera a un epítipo neutralizante diferente al epítipo de D1;
5. En este sentido, aunque los anticuerpos reivindicados en este documento tendrían propiedades y parámetros similares a los anticuerpos anti- VEGFR-3 de D1, los cuales fueron determinados por los métodos de detección de rutina, el técnico calificado no hubiera obtenido fácilmente un anticuerpo anti- VEGFR-3 que incluyera los seis CDRs definidos por las secuencias específicas que se unieran al nuevo epítipo neutralizante mencionado anteriormente.

A partir de lo expuesto anteriormente, la invención no consiste, como mal interpreta el Opositor, en hacer la secuenciación de los aminoácidos del anticuerpo reportado en D1, la invención es un anticuerpo **diferente** del divulgado en D1, el cual está perfectamente caracterizado por la secuencia de los CDRs.

Adicionalmente, D1 no enseñaba ni sugería que un anticuerpo con unos CDRs diferentes a los existentes en el estado de la técnica tendría la **capacidad de unirse a un epítipo distinto al que**

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

usualmente sirve de enlace entre los anticuerpos anti-VEGFR-3 y menos, hacía posible pensar que dicha unión mediante el epítipo P219 tendría un efecto neutralizante sobre VEGFR-3.

Complementando lo ya expuesto, llamamos la atención del Despacho sobre los resultados del Ejemplo 7, que evalúa el comportamiento Anticuerpo 1 mAb anti-VEGFR-3 en el modelo de injerto heterólogo subcutáneo de célula eritroleucemia (HEL) humana. Como se evidencia en los resultados consolidados en la tabla 5, el tratamiento con el Anticuerpo 1 resulta en una inhibición dependiente de la dosis del crecimiento de tumor HEL, con 60 mg/kg del Anticuerpo 1 significativamente inhiben el crecimiento de tumor ($p=0.0031$). Sin embargo, no existe efecto en el peso corporal con el tratamiento del Anticuerpo 1 en este estudio (Tabla 5). Por lo tanto, los anticuerpos de la presente invención demuestran eficacia anti-tumoral en un modelo *in vivo* de HEL, mientras resulta en efectos secundarios adversos mínimos en el modelo.

Así mismo, el Ejemplo 11, que evalúa el comportamiento del anticuerpo 2 de mAB Anti-VEGFR-3 en un Modelo de Injerto Heterólogo de Células renales de Carcinoma Humano SK-RC-29 (RCC) concluye que el anticuerpo 2 proporciona un % T/C de 62% ($p=0.012$); lo que demuestra la inhibición del crecimiento de carcinoma de células renales en un modelo de injerto heterólogo subcutáneo con efectos secundarios mínimos adversos.

Por lo tanto, me permito señalar que el hecho de que las características esenciales del anticuerpo reivindicado no pueda predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo concuerda completamente con los principios fundamentales del nivel inventivo como lo establece el Manual Andino de Patentes (MAP), el cual establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos.³ Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características estructurales inesperadas (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁴. De esta manera, es claro que el anticuerpo de la presente invención, cuyos CDRs no habían sido divulgados con anterioridad es novedoso e inventivo, pues de ninguna manera el documento D1 no evidenciaba ni enseñaba que la existencia de anticuerpo con dichos CDRs podrían unirse con un epítipo de VEGFR-3 distinto y menos que la actividad de tales anticuerpos neutralizaría el receptor VEGFR-3 y reduciría la presencia de efectos secundarios indeseables.

³Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1. (<http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁴ Ibidem. Sección 10.8.1.

A partir de la información anterior es evidente que los anticuerpos de la presente invención tienen un efecto inesperado que no podría haber sido previsto o derivado de la información contenida en D1.

iii) Siendo así, el concepto inventivo para el que se solicita protección mediante la presente solicitud no son **composiciones y combinaciones farmacéuticas** útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, particularmente en el tratamiento de cáncer de ovario, eritroleucemia humana, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, carcinoma de células renales, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de colon y metástasis de nodo linfático y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas, como de forma incorrecta afirma el Opositor.

Así mismo, el Opositor se equivoca cuando afirma que la presente solicitud pretende reivindicar **combinaciones**, las cuales no se consideran invenciones y que la mezcla (Combinaciones) de productos (Moléculas) conocidos y su variación, bien sea en uso, forma, dimensión o de materia, NO se consideran invenciones por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad, luego NO pueden acceder a beneficios paténtanos. Más aun cuando hace referencia a sinergias que de ninguna manera hace parte del alcance de la presente solicitud ni de las características esenciales de la invención reivindicada. **La única invención para la que el solicitante requiere patente es para el anticuerpo que comprende las seis CDRs definidas en la Reivindicación 1.**

En conclusión, **nada** en el arte previo citado por el Opositor en su oposición ni en su Recurso de Reposición proporciona motivación alguna para desarrollar los anticuerpos aquí reivindicados, tal como se reclama en la presente invención, y mucho menos esperar que éstos presentaran los efectos y propiedades logrados con las características estructurales aquí reclamadas. El arte previo citado por el Opositor no proporciona información alguna sobre cómo derivar de manera obvia la materia reclamada en la presente invención, sin tener que recurrir a un esfuerzo intelectual significativo.

iv) Adicionalmente, llamo la atención del Opositor sobre la tercera página de la Resolución No. 39054 de fecha 30 de julio de 2015 en donde el Despacho determinó que:

*“Respecto al argumento de la sociedad solicitante frente al documento
“Involvement of the VEGF receptor 3 in tubular morphogenesis demonstrated
with a human anti-human VEGFR-3 monoclonal antibody the antagonizes*

receptor activation by VEGF-C", este Despacho considera que este documento no divulga la estructura del anticuerpo, ni una formulación que lo contenga.

Analizadas las razones anteriormente expuestas, se concluye que documento aportado por las sociedades opositoras no permite desvirtuar la patentabilidad de la materia reclamada.

De acuerdo con lo expuesto, considera esta Superintendencia que los argumentos presentados por la sociedad opositora no están debidamente sustentados, por lo mismo, no prosperan frente a la solicitud que aquí se analiza, como elementos que permitan desvirtuar su patentabilidad."

(subrayado fuera de texto)

Con base en lo anterior, y como lo concluyó acertadamente el Despacho, el Opositor no sólo falla en demostrar con argumentos científicos por qué se debe negar el privilegio de patente para la presente solicitud ni de cómo ésta "viola flagrantemente la Decisión 486", sino que también falla al asegurar que la SIC no realizó su trabajo al no analizar los documentos suministrados en su Oposición.

v) Por otra parte, resulta evidente que el Opositor sencillamente se opuso a la Resolución No. 39054 de fecha 30 de julio de 2015 sin una motivación fundada, ya que, como se ha evidenciado a lo largo del trámite, los documentos citados en su Oposición no tienen relevancia alguna frente a la materia reclamada por mi representada, ni tampoco tiene coherencia. Además, las pruebas aportadas como nuevas por parte del Opositor en dicho Recurso de Reposición, corresponden simplemente a al ISR y a la Opinión Escrita, los cuales son de emisión obligatoria cuando una solicitud entra a fase internacional vía PCT. Por lo tanto, es claro que dichos documentos fueron de conocimiento obligatorio por parte de la Superintendencia de Industria y Comercio desde el mismo momento en que la presente solicitud entró a fase nacional en Colombia. En vista de lo anterior, es evidente que la SIC tuvo acceso a dichos documentos durante la evaluación de patentabilidad de la presente invención y por ende, la información allí contenida fue tomada en cuenta al momento de considerar que la presente invención cumple todos los requisitos de patentabilidad en Colombia.

En este sentido, también resulta incoherente la oposición frente a las combinaciones farmacéuticas ya que éstas no hacen parte del Capítulo Reivindicatorio concedido por la Superintendencia de Industria y Comercio en la Resolución No. 39054 de fecha 30 de julio de 2015 que otorga el privilegio de patente. Así las cosas, pareciera como si se opusiera de forma

arbitraria en vista de la notificación sin realmente apreciar el contenido y el alcance de la patente ya concedida por la SIC sin explicar de manera organizada el porqué de su oposición.

2. La solicitante además quiere recalcar lo siguiente respecto a los resultados sorprendentes e inesperados de la presente invención.

– **La presente invención demuestra eficacia en modelos *in vivo*:**

El anticuerpo de la invención es sorprendentemente eficaz en ocho tipos de tumores *in vivo*. En contraste, no hay datos *in vivo* descritos en D1. Los anticuerpos de la invención exhiben eficacia como monoterapia en los siguientes tipos de tumores: de ovario (Ejemplo 6), eritroleucemia (Ejemplo 7), la cabeza de células escamosas y el cuello (Ejemplo 8), de mama (Ejemplo 9), pulmón (Ejemplo 10), renal (Ejemplo 11), páncreas (Ejemplo 12). Además, los anticuerpos de la invención exhiben eficacia como parte de una terapia de combinación en los siguientes tipos de tumores: la cabeza de células escamosas y el cuello en combinación con quimioterapia (Ejemplo 8), de mama en combinación con quimioterapia (Ejemplo 9), pulmón en combinación con quimioterapia (Ejemplo 10), colon en combinación con quimioterapia (Ejemplo 13). La eficacia del anticuerpo actualmente reivindicado en una amplia gama de tipos de tumores tales no se podría haber predicho a partir de D1 y por lo tanto representa un efecto técnico inesperado. Los anticuerpos reivindicados en el presente son por lo tanto claramente inventiva sobre D1.

– **El anticuerpo actualmente reclamado se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos avanzados:**

El efecto técnico del anticuerpo actualmente reivindicado incluye la capacidad para tratar varios tipos de cáncer como se establece en el Capítulo Descriptivo. Adicionalmente, la solicitante llama la atención del Opositor sobre la siguiente página web: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01288989>. Este sitio web describe que un ensayo clínico del anticuerpo actualmente reivindicado (IMC-3C5) está en funcionamiento en pacientes con tumores sólidos avanzados. La entrada de IMC-3C5 en la clínica es un claro reflejo de la actividad terapéutica de este anticuerpo, determinado a partir de los estudios pre-clínicos, algunos de los que se proporcionan en el Capítulo Descriptivo. Los ejemplos incluyen estudios que demuestran la alta especificidad del anticuerpo reivindicado en la unión a VEGFR-3 (Ejemplo 3), la capacidad del anticuerpo reivindicado para bloquear la unión de VEGF-C ligando para VEGFR-3 (Ejemplo 4) y el efecto del anticuerpo reclamado sobre la proliferación celular (Ejemplos 6 y 7). La actividad terapéutica del anticuerpo actualmente reclamado es subrayada por el hecho de que actualmente no hay otros anticuerpos anti-VEGFR-3 en desarrollo clínico. Por lo tanto la solicitante sostiene que el anticuerpo que se reivindica es inventivo a la luz del arte previo.

3. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con la emisión de la nueva resolución confirmando la decisión de la Resolución No. 39054 de fecha 30 de julio de 2015, referente a la concesión de la presente solicitud.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295