

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 25487

Ref. Expediente N° 14043469 000017

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

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 N° 98693 del 18 de Diciembre de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada: “MÉTODO PARA TRATAR EL CÁNCER MEDIANTE LA ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE UN INHIBIDOR MEK Y UN ANTAGONISTA DE LA UNIÓN DE PD-L1”, con fundamento en el artículo 20 literal d) y en el artículo 30 y 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la materia de las reivindicaciones iniciales corresponde a un método de tratamiento terapéutico y por estimar que la modificación al pliego reivindicatorio amplía la divulgación de la solicitud inicialmente aportada.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 03 de Febrero de 2016 con el número 14-043469-00017-0000 encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad GENENTECH, INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La sociedad recurrente manifiesta lo siguiente: “(...) *nos permitimos manifestar nuestro desconcierto respecto a la decisión tomada por el señor Examinador ya que el pliego reivindicatorio presentado en la pasada actuación se encontraba debidamente soportado por las enseñanzas del capítulo descriptivo y por tanto, representaba una divulgación válida de la presente invención. Pese a esto, ponemos a su consideración una nueva versión de dicho pliego reivindicatorio modificado de manera tal que exista total coherencia entre el alcance de la descripción y la materia reclamada, razón por la que solicitamos este sea aceptado y estudiado de manera pertinente en esta instancia*”. A continuación, la sociedad

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 25487

Ref. Expediente N° 14043469 000017

recurrente solicita que se consideren las reivindicaciones 46 a 69 en las que se presentan restricciones sustanciales, por lo que mediante radicado bajo el número 14-043469-00018-0000 del 03 de febrero de 2016, presenta una modificación al pliego reivindicatorio que ahora está conformado por un total de cuarenta y nueve (49) reivindicaciones de producto tipo kit y combinación que comprende el antagonista de unión al eje PD-1 y el inhibidor de MEK.

La sociedad recurrente señala que modificó el encabezado de las reivindicaciones de composición farmacéutica a combinación, de conformidad con la información proporcionada por el capítulo descriptivo de la solicitud, en el que se divulgan ampliamente las combinaciones de medicamentos. En relación con lo anterior, la sociedad recurrente manifiesta lo siguiente: “(...) *si bien el capítulo descriptivo de la presente solicitud no menciona de manera explícita el desarrollo de una composición que incorpore (i) un antagonista de unión al eje PD-1 y (ii) un inhibidor de MEK; este sí hace referencia a la combinación de dichos dos agentes como parte esencial de un tratamiento para una condición patológica determinada*”.

Frente a las nuevas reivindicaciones 31 a 45 en las que se caracteriza el kit de partes farmacéutico, la sociedad recurrente manifiesta lo siguiente: “(...) *si bien los ejemplos presentados en el capítulo descriptivo no se encuentran dirigidos al desarrollo puntual de dichos kits, estos no pretenden en ningún momento restringir o limitar el alcance de la invención sino ilustrar situaciones específicas de aplicación de las distintas modalidades de la presente invención, ya sea kit de partes o combinación farmacéutica y por tal razón, el alcance de esta solicitud no debe verse limitado por los mismos. En otras palabras, afirmamos que aun cuando los ejemplos de la presente solicitud no describan específicamente alguna modalidad de la materia reivindicada, los mismos no perjudican la patentabilidad de la misma pues estos, en lugar de definir el alcance y objeto de la invención, buscan demostrar la efectividad de un tratamiento ejecutada de acuerdo con el kit de partes o la combinación farmacéutica de la presente invención. Asimismo, es de notar que más allá de dichos ejemplos, el capítulo descriptivo de la presente solicitud instruye pertinentemente el desarrollo de un kit de partes y combinación farmacéutica, soportando por tanto la totalidad de la materia reivindicada*”.

En cuanto a la falta de sustento la sociedad recurrente señala lo siguiente: “(...) *no es apropiado atribuirle falta de sustento a la materia reivindicada con base en los diferentes ejemplos incluidos en la descripción, y que la posición tomada por el*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 25487

Ref. Expediente N° 14043469 000017

señor Examinador carece de fundamentos a la luz de las enseñanzas del capítulo descriptivo, el cual proporciona el debido sustento a este nuevo pliego reivindicatorio". La sociedad recurrente se refiere en particular al contenido del Ejemplo 4 y señala que: "(...) demuestra que la combinación con (i) un antagonista de unión al eje PD-1, y ii) un inhibidor de MEK permite reducir en mayor medida los niveles séricos de citoquinas, las cuales son unas de las proteínas responsables de promover el crecimiento tumoral, comparando tales resultados frente al comportamiento de dichos fármacos por separado".

La sociedad recurrente se refiere a las gráficas incluidas en la figura 6 del capítulo descriptivo y señala que: "(...) la mayor reducción de los niveles de IL-10 (interleuquina) y KC (quimiocina) fue lograda por la combinación de un agente anti-PDL1 y un inhibidor de MEK, evidenciando de este modo un efecto técnico superior al logrado por los mismos fármacos por separado".

La sociedad recurrente también menciona los ejemplos 5 y 6 y señala que: "(...) demuestran que la combinación con (i) un antagonista de unión al eje PD-1 y ii) un inhibidor de MEK permite inhibir en mayor medida el crecimiento tumoral in vivo en comparación con la inhibición lograda por los mismos ingredientes activos por separado, analizando el efecto de los mismos sobre el crecimiento de tumores colorrectales y melanoma respectivamente".

Adicionalmente, se presentan las figuras 7A y 12 y la sociedad recurrente indica lo siguiente: "(...) la combinación de (i) un antagonista de unión al eje PD-1, y (ii) un inhibidor de MEK permitió controlar el volumen del tumor tratado – tumor colorrectal y melanoma respectivamente de manera más eficaz que en los casos en los que se empleó cada uno de dichos agentes por separado, lo cual demuestra la superioridad terapéutica de la presente invención. (...) en términos generales, el efecto alcanzado por la presente invención corresponde a la inhibición del crecimiento tumoral, permitiendo que el tamaño de los tumores se mantenga o incluso disminuya a lo largo del tiempo, lo cual ni siquiera es logrado por la utilización del antagonista de unión al eje PD-1 y el inhibidor de MEK por separado. En vista de esto, es claro que la presente invención logra un efecto sinérgico mediante la combinación de dichos dos ingredientes activos, hecho que no se ve anticipado o sugerido en ningún momento por el estado de la técnica y que por tanto, constituye una muestra contundente de la patentabilidad de la misma".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 25487

Ref. Expediente N° 14043469 000017

Finalmente, la sociedad recurrente sostiene que los documentos D1, D2 y D3 no anticipan de ninguna manera el concepto técnico inventivo que caracteriza a la invención y agrega que no constituyen soporte documental suficiente para atribuir obviedad al contenido del pliego reivindicatorio. Y agrega que: *“(...) el citado arte previo carece igualmente de información o datos experimentales que demuestren los beneficios en términos de efectividad y eficacia de la combinación propuesta por la presente invención, de manera tal que el comportamiento terapéutico de la misma era completamente desconocido para el versado en la materia”*. La sociedad recurrente se refiere a la imposibilidad de predecir el comportamiento de una combinación de fármacos y su eficacia como parte de una terapia contra el cáncer.

A continuación señala que: *“(...) las consideraciones farmacéuticas –entendidas como todos los aspectos farmacotécnicos, farmacocinéticos, biofarmacéuticos y de estabilidad implicados en el desarrollo de una composición que incluye una combinación determinada de fármacos no puede de ninguna manera ser extrapolados a partir del comportamiento de cada uno de dichos fármacos en sus formulaciones independientes pues los mismos son únicamente aplicables a una combinación estricta de activos y de ninguna manera resultan extrapolables a cualquier otro tipo de molécula o combinación. Evidentemente, el versado en la materia al momento de desarrollar la presente invención enfrentaría una serie de retos y desafíos dada la necesidad de procurar total seguridad, eficacia y efectividad de la nueva combinación, teniendo en cuenta siempre que el comportamiento de los principios activos presentes en la misma es sumamente variable y además, impredecible”*.

La sociedad recurrente finaliza argumentando lo siguiente: *“(...) aún si el versado en la materia decidiera tomar las enseñanzas de dichos documentos como punto de partida para el desarrollo de una nueva combinación, este se limitaría a mantener la caracterización de dichas anterioridades en lugar de dirigirse precisamente a desarrollar una composición y kit de partes farmacéutico que combina (i) un antagonista de unión al eje PD-1, y ii) un inhibidor de MEK”*.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto, teniendo en cuenta los argumentos de la recurrente en los siguientes términos:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° **25487**

Ref. Expediente N° 14043469 000017

Teniendo en cuenta las modificaciones al pliego reivindicatorio allegadas mediante radicado bajo el N° 14-043469-00018-00000 del 03 de febrero de 2016, este Despacho no las encuentra ajustadas a la divulgación contenida en la solicitud inicialmente aportada, en la medida que corresponden a los métodos de tratamiento de los ejemplos 5 y 6 de la memoria descriptiva en los que se divulga el cotratamiento de ratones con el inhibidor de MEK y anticuerpos anti-PD-L1 mediante administración de una combinación para reducir los niveles de citoquinas presentes en el suero con el fin de evitar el crecimiento tumoral (Págs. 96 y 97), aun cuando las nuevas reivindicaciones se encabecen en términos de un producto llamado combinación o kit-de-partes.

De manera que por tratarse de una solicitud que se presenta como método, en la que la divulgación comprende el tratamiento de ratones en el que prevalecen propósitos terapéuticos y se caracteriza por la administración del anticuerpo PRO314483 y el inhibidor MEKi G38963 este Despacho no acepta las modificaciones al pliego reivindicatorio. El hecho que exista sustento para los métodos de tratamiento terapéutico y para la administración combinada de dos fármacos pertenecientes a las categorías farmacoterapéuticas que se enuncian a continuación, no permite que se reivindiquen productos como ocurre en el presente caso.

Las categorías farmacoterapéuticas a las que se refiere esta Oficina son:

- i) inhibidor de MEK, para retrasar la progresión del tumor, mediante activación de células dendríticas, y
- ii) antagonista de unión al eje PD-1 para reducir la señal coestimuladora negativa mediada por o a través de proteínas expresadas en la superficie celular de linfocitos T.

Con el fin de reducir el crecimiento tumoral.

Así, la presentación de modificaciones no obliga al Despacho a admitir la reivindicación de un producto tipo combinación, como ocurre en las cláusulas 1 a 30 y 46 a 49, y adicionalmente, de un kit-de-partes farmacéutico, como ocurre en las cláusulas 31 a 45 por dos motivos esenciales, el primero tiene que ver con el hecho que la divulgación se orienta al método de tratamiento terapéutico y el segundo porque la combinación y el kit se caracterizan en términos de la función terapéutica que cumplen los ingredientes combinados y pasan por alto que un kit-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 25487

Ref. Expediente N° 14043469 000017

de-partes está conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito o efecto técnico y la sola asociación o simple agregación no la convierte en unidad funcional, ya que se requiere la interacción directa de compuestos específicos en cantidades y proporciones concretas y no de categorías farmacoterapéuticas como lo presenta la sociedad recurrente.

En consecuencia, este Despacho no acepta la modificación aportada por la sociedad recurrente mediante el radicado bajo el N° 14-043469-00018-0000 del 03 de febrero de 2016, teniendo en cuenta las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486 y lo señalado por el instructivo de examen¹ vigente frente a las invenciones por combinación encabezadas en la forma de kit-de-partes elegibles para examen de patentabilidad.

Por otra parte, y frente al argumento de la sociedad recurrente en cuanto a que el capítulo descriptivo no menciona de manera explícita el desarrollo de una composición que incorpore (i) un antagonista de unión al eje PD-1 y (ii) un inhibidor de MEK; pero sí hace referencia a la combinación de dichos dos agentes como parte esencial de un tratamiento para una condición patológica determinada, esta Oficina advierte que las objeciones formuladas en cuanto a la falta de divulgación tienen que ver con el hecho que en la memoria descriptiva no se divulga una formulación farmacéutica o composición ni el kit-de-partes como tal frente a una combinación de ingredientes específica.

Las páginas 18 y 42 en adelante que se refieren a los anticuerpos y sus formas humanizadas presentan los inhibidores PD-1 como una generalidad y sin especificar la secuencia concreta de las regiones variables de cadena pesada y ligera (Págs. 46 a 57) de los anticuerpos que caben en dicha categoría farmacoterapéutica y se selecciona para administrarse de forma simultánea con el segundo agente activo. En el mismo sentido ocurre con el agente quimioterapéutico inhibidor MEK (Págs. 57 a 91) que se caracteriza en términos de una fórmula Markush, sin especificar la estructura molecular del compuesto que efectivamente se combina con el anticuerpo.

¹ Instructivo de examen PI02-I06 Versión 2 del 09 de Enero de 2014.

Disponible en: <https://sigi.sic.gov.co/SIGI/portal/index.php?idcategoria=3627>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° **25487**

Ref. Expediente N° 14043469 000017

En los ejemplos se mencionan los códigos de los ingredientes activos PRO314483 (Ejemplo 4, Págs. 96 y 97) y el inhibidor MEKi G38963 (Ejemplo 1, Pág. 92) y se resaltan los resultados de los tratamientos en las Figs. 7A y 7C (niveles de citoquinas en suero). Sin embargo, nada del ejemplo 4 hace referencia al diseño de una combinación o de un kit-de-partes para el que se definan concentraciones de los ingredientes activos administrados. Si bien es cierto se menciona que los niveles de IL-10 en suero se redujeron al administrar a los ratones el anticuerpo + el inhibidor MEK el resultado se presenta en términos generales sin indicar los elementos que definen las unidades funcionales que se requieren para caracterizar el kit-de-partes.

A continuación, en el ejemplo 5 (Pág. 97) se indica que para determinar la potencia del inhibidor MEK más el anticuerpo anti-PD-L1 se realizó el siguiente ensayo:

Inoculación subcutánea de los ratones con células tumorales hasta que se logre un volumen tumoral de 200mm³ o 450 mm³. Los ratones se asignaron aleatoriamente a los siguientes grupos:

Grupo 1.

10mg/kg de anticuerpo control de isotipo anti-gp120, PRO67181, PUR#20455 por vía intraperitoneal tres veces a la semana durante 3 semanas más vehículo de control MCT y en forma oral a diario durante 21 días.

Grupo 2.

10mg/kg de anticuerpo PRO314483 anti-PD-L1 N° de lote 59554.96 por vía intraperitoneal tres veces a la semana durante 3 semanas.

Grupo 3.

10mg/kg de un anticuerpo control de isotipos anti-gp120, PRO67181, PUR#20455 en forma intraperitoneal tres veces a la semana durante 3 semanas más 75mg/kg de MEKi G-38963, en forma oral, a diario durante 21 días.

Grupo 4.

10mg/kg de un anticuerpo PRO314483 anti-PD-L1 en forma intraperitoneal tres veces a la semana durante 3 semanas más 75mg/kg de MEKi G-38963 en forma oral a diario durante 21 días.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 25487

Ref. Expediente N° 14043469 000017

De acuerdo con el ejemplo el resultado del tratamiento anticuerpo anti-PD-L1 y MEKi inhibió significativamente el crecimiento tumoral en intervenciones tempranas y tardías y fue significativamente más efectivo que el tratamiento individual cuando se administró en ratones. Sin embargo, nada en el Ejemplo 5 instruye a la persona versada en la materia sobre el diseño de una combinación o de un kit-de-partes para la administración de un anticuerpo específico anti-PD-L1 humanizado y de un inhibidor MEK específico en concentraciones o cantidades concretas. De manera que no hay sustento en la memoria descriptiva que permita inferir de forma razonable que la solicitante estaba en posesión de la invención al momento de su presentación ya que no se advierte la posibilidad de administrar la combinación en un ser humano comoquiera que las pruebas técnicas están orientadas a la administración del anticuerpo murino + un inhibidor MEK en ratones en una dosis de 10mg/kg. La administración de un anticuerpo murino a humanos conlleva a reacciones anafilácticas, lo que le impediría a la persona versada en la materia extrapolar el comportamiento de la combinación ahora reivindicada para que pueda ser administrada en humanos.

En cuanto al argumento de la recurrente frente a la ausencia de información que permita derivar los elementos que caracterizan la combinación, a partir de las enseñanzas de los documentos WO03077914, WO2011057222 y WO2011060328, esta Oficina advierte que no se realizó el examen de patentabilidad sobre las reivindicaciones encabezadas como kit debido a que involucran expresiones y elementos que corresponden al método de tratamiento terapéutico. Así lo manifestó este Despacho en el Oficio N° 6841 del 23 de junio de 2015 y resulta evidente de la Resolución impugnada que no se efectuó análisis de patentabilidad, por lo que el argumento de la recurrente en este sentido resulta improcedente.

En cuanto al hecho que el resultado de la combinación de fármacos no puede ser anticipado por el comportamiento de cada uno de los activos cuando se administran a partir de formulaciones independientes, es del caso manifestar que en el caso de invenciones por combinación encabezadas en la forma de un kit-de-partes se prevén ciertos casos en los cuales la SIC no puede estudiar ni siquiera la combinación porque como en el presente caso, la solicitud es presentada como un método², de manera que el argumento de la sociedad recurrente en cuanto a los

² Instructivo de examen PI02-I06. Versión 2 del 13 de Enero de 2014.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 25487

Ref. Expediente N° 14043469 000017

retos que tuvo que enfrentar la persona versada en la materia para diseñar el método que busca la administración concomitante de los fármacos, no se puede considerar en la medida que bajo el régimen de la Comunidad Andina está prohibido el patentamiento de los métodos de tratamiento.

Finalmente, este Despacho considera relevante reiterar que no se efectuó el análisis de nivel inventivo y por lo tanto no se evaluó si la persona versada en la materia tomaría como punto de partida las enseñanzas de los documentos WO03077914, WO2011057222 y WO2011060328 para llegar al objeto reivindicado, toda vez que la materia tal y como se encuentra divulgada corresponde a una excepción de patente.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no es una excepción a la patentabilidad en los términos del artículo 20 literal d) de la Decisión 486, 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 N° 98693 del 18 de Diciembre de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención, por las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

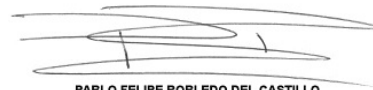
Resolución N° **25487**

Ref. Expediente N° 14043469 000017

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad solicitante GENENTECH, INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 15 de mayo de 2017



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio