

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2016/0000106

Asunto: Solicitud de patente para: ANTICUERPOS HUMANOS PARA PD-1

Solicitante: REGENERON PHARMACEUTICALS, INC

Fecha de solicitud: 22 de julio de 2016

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **17533**, notificado por fijación en lista el 18 de diciembre de 2017.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad apporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **14** reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. Se han eliminado las antiguas Reivindicaciones 2 a 7, 9 a 13 y 20 a 56.

2. En la nueva Reivindicación 1 se ha incluido los números de las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras. Esta modificación se hace soportada en la tabla 1 de la descripción.

3. Se ha incluido la nueva Reivindicación 2, en la cual se incluye la materia divulgada por la antigua Reivindicación 1.

4. En la nueva Reivindicación 3 (antigua Reivindicación 8), se han especificado las secuencias de cada uno de los 6 CDRs del anticuerpo reclamado.

“EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS”

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1 - 25 - Torre 4 - Oficina 303 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-22 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

5. Se han incluido las nuevas Reivindicaciones 4 a 6 soportadas en la tabla 3 y los párrafos 21 y 202 de la descripción.

6. Se han incluido las nuevas Reivindicaciones 14 y 15 soportadas en los párrafos 46 y 157 de la descripción.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. Con respecto a la objeción del Examinador según la cual la Reivindicación 1 no era clara por supuestamente no definir estructuralmente el anticuerpo reclamado y presentar resultados a alcanzar, se desea poner de presente que dicha reivindicación ha sido modificada incluyéndose las secuencias de las regiones variables de la cadena pesada y ligera del anticuerpo reclamado. De igual manera se han eliminado las referencias a la tabla 1 y los fragmentos objetados por supuestamente comprender resultados a alcanzar. Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, queda claro que la Reivindicación 1 es autosuficiente y describe de manera clara las características esenciales de la invención.

2. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de las antiguas Reivindicaciones 1 a 3 y 9, según la cual estas no eran claras por supuestamente describir resultados a alcanzar, se aclarar que mientras la Reivindicación 1 se ha modificado eliminándose los fragmentos objetados, las antiguas Reivindicaciones 2, 3 y 9 se han eliminado completamente. Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, se debe dar por superada esta objeción.

3. Con respecto a la objeción del Examinador según la cual las antiguas Reivindicaciones 1, 2 y 4 a 7 no son claras por referirse a la "Tabla 1" de la descripción, se desea poner de presente que tales referencias han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado y por tanto deberá darse por superada esta objeción.

4. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de las antiguas Reivindicaciones 1, 4 y 9, según la cual estas reclamaban el mismo objeto, se desea una vez más aclarar que tal y como se mencionó en el numeral I del presente memorial, las reivindicaciones originales 4 y 9 han sido eliminadas del capítulo Reivindicatorio modificado, quedando el objeto de la invención reclamado solo por la nueva Reivindicación 1. Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, se da por superada esta objeción.

2. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de las antiguas Reivindicaciones 2 y 3, según la cual estas no eran claras por supuestamente definir el anticuerpo haciendo referencia a la secuencia con la cual compite, se desea poner de presente que tal y como se mencionó en el numeral I del presente memorial, tales reivindicaciones han sido eliminadas y por tanto se da por superada esta objeción.

5. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de la antigua Reivindicación 4, según la cual esta no es clara por supuestamente no definir el anticuerpo reclamado y referirse a la Tabla 1 de la descripción, se desea poner de presente que tal y como se mencionó en el numeral I del presente memorial, dicha Reivindicación ha sido eliminada y por tanto se debe dar por superada esta objeción.

6. Con respecto a las objeciones del Examinador en contra de las antiguas Reivindicaciones 8 y 9, según la cual esta no son concisas y carecen de soporte en la descripción por reclamar anticuerpos aun no desarrollados por el Solicitante, se desea poner de presente que:

- En la antigua Reivindicación 8 (nueva Reivindicación 3) se han especificado las secuencias de cada uno de los 6 CDRs.
- La antigua Reivindicación 9 se ha eliminado completamente.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, queda claro que la nueva Reivindicación 3 es clara y define de manera concisa el anticuerpo reclamado por medio de las secuencias específicas de sus 6 CDRs y por tanto las objeciones a este respecto deberán darse por superadas.

III. EN CUANTO A MATERIA NO PATENTABLE

Con respecto a la observación del Examinador según la cual el capítulo reivindicatorio contenía materia que no es objeto de patentabilidad como métodos de tratamientos y usos del anticuerpo reivindicado, se desea destacar que tal y como se mencionó en el numeral I del presente memorial, se han eliminado las antiguas Reivindicaciones 20 a 56, dentro de las cuales habían reivindicaciones no patentables en Colombia. Teniendo en cuenta lo anterior, se debe dar por superada esta objeción.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE UNIDAD DE INVENCIÓN

Respecto a la objeción del Examinador en contra del capítulo reivindicatorio, según la cual este comprendía 27 grupos inventivos y por tanto no cumplía el criterio de unidad de invención, se desea poner de presente que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado y la invención se ha limitado a un único concepto inventivo común, en particular, al denominado por el Examinador como Grupo inventivo 11 que comprende: *Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende CDRs de cadena pesada (HCVR) que tienen una secuencia de aminoácidos SEC ID NO: 162, y CDRs de cadena ligera (LCVR) que tienen una secuencia de aminoácidos SEC ID NO: 170; y/o una cadena pesada y una ligera con secuencias SEC ID NO:330 y 331, respectivamente.*

Teniendo en cuenta la limitación realizada sobre las reivindicaciones queda claro que la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó 3 documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento WO2006/121168 titulado *“Human monoclonal antibodies to programmed death 1 (PD-1) and methods for treating cancer using anti-PD-1 antibodies alone or in combination with other immunotherapeutics”* que se relaciona con anticuerpos monoclonales, particularmente anticuerpos monoclonales humanos, que se unen específicamente a PD-1 con alta afinidad.
2. D2, referido al documento WO2004/056875 titulado *“Antibodies against PD-1 and uses therefor”* que se relaciona con divulga anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno

que pueden actuar como agonistas y/o antagonistas de PD-1 (muerte programada 1), modulando respuestas inmunes en general y particularmente aquellas mediadas por TcR y CD28.

3. D3, referido al documento US2010/0266617 titulado "*Antibodies to human programmed death receptor PD-1*" que se relaciona anticuerpos que bloquean la unión del receptor de muerte programada 1 (hPD-1) a sus ligandos (hPD-L1 o hPD-L2), así como un método para incrementar la actividad de una respuesta inmune a través de la vía PD-1.

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

1. Con respecto a la afirmación del Examinador en contra de la novedad de la antigua Reivindicación 1, según la cual todas sus características esenciales eran enseñadas por los documentos D1, D2 y D3, se desea poner de presente que dicha reivindicación ha sido modificada a fin de delimitar el concepto inventivo reclamado, el cual comprende *Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprende CDRs de cadena pesada (HCVR) que tienen una secuencia de aminoácidos SEC ID NO: 162, y CDRs de cadena ligera (LCVR) que tienen una secuencia de aminoácidos SEC ID NO: 170*, lo cual no ha sido enseñado ni sugerido por ninguno de los documentos citados por el Examinador.

De igual manera, el Examinador afirma que las antiguas Reivindicaciones 2 y 3 carecen de novedad por supuestamente no mencionar características adicionales frente a lo cual se desea aclarar que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado.

2. Con respecto a la afirmación del Examinador, según la cual la antigua Reivindicación 4 y sus reivindicaciones dependientes no eran nuevas a la luz de D1, se desea poner de presente que dichas reivindicaciones fueron eliminadas y por tanto cualquier objeción sobre ellas deberá entenderse como superada.

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. El Examinador considera que las Reivindicación 8 (nueva Reivindicación 3) carece de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 y D3, al respecto se desea mencionar que dicha reivindicación ha sido modificada a fin de especificar claramente las secuencias

correspondientes a cada uno de los 6 CDRs, las cuales no han sido anticipadas por los documentos D1 y D3.

Adicionalmente, se desea destacar que el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo reivindicado poseen propiedades inesperadas y mejoradas. Por ejemplo, el anticuerpo reivindicado o el fragmento de unión a antígeno del mismo muestran una unión superior a PD-1 dimérico. En particular, en la descripción se establece que mientras el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo se une a PD-1 monomérico con una K_D de menos de aproximadamente 40 nM a una temperatura de 25 o 37 °C [Párr. 124], este mismo puede unirse a PD-1 dimérico con una K_D de menos de aproximadamente 300 pM a las mismas temperaturas [Párr. 125].

De acuerdo con lo anterior, en las tablas 4 y 6 se muestra la constante de equilibrio de disociación (K_D) de unión (determinada por resonancia de plasmón de superficie a 25 °C) del anticuerpo reclamado o fragmento del mismo a PD-1 en forma monomérica y dimérica. Al respecto, es posible observar el efecto superior del anticuerpo reclamado (H2aM7798N), en donde el K_D de unión del anticuerpo reivindicado a PD-1 en forma monomérica fue de **2.31 nM**, mientras que el K_D de unión a un PD-1 en forma dimérica fue de **0.0655 nM**.

Estos resultados muestran una disminución de **35 veces** en el K_D de unión del anticuerpo al dímero en comparación con el monómero, lo cual indica una afinidad sustancialmente mayor del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno para el dímero.

De manera similar, al comparar la K_D de unión del anticuerpo reclamado a PD-1 monimérico y dimérico a 37 °C (tablas 5 y 7), se observa que el valor de K_D de unión del anticuerpo reivindicado a PD-1 monimérico fue mucho menor que el mismo valor en el caso de PD-1 dimérico (**3.79 nM** y **0.028 nM** respectivamente); evidenciándose una diferencia de **135 veces**, la cual es aún mayor que obtenida a una temepratura de 25 °C (tablas 4 y 6).

El anticuerpo reclamado además de mostrar una disminución dramática en el K_D de unión a PD-1 dimérico, mostró alta efectividad en la eliminación de tumores *in vivo* en un modelo de crecimiento tumoral MC38.ova en ratones. En dicho análisis, el 100% de los ratones sobrevivieron y estuvieron libres de tumores cuando se trataron con el anticuerpo H2aM7798N, comprendido en las Reivindicaciones de la presente aplicación [Párr. 235 y tabla 25 de la descripción].

Por el contrario, aunque D1 también describe anticuerpos anti-PD-1 y sus afinidades a PD-1 recombinantes, los anticuerpos enseñados por D1 no hacen distinción entre las afinidades del mismo a las formas monoméricas y diméricas de PD-1 (Pág. 79-80; Ejemplo 3, Tabla 2). Por lo tanto, no hay ningún indicio en D1 que enseñe que alguno de los anticuerpos allí descritos pueda tener de una afinidad de unión sorprendentemente más fuerte a PD-1 monomérico. En particular, se desea destacar que D1 ni siquiera presenta comparaciones de la afinidad en ambas formas del ligando PD-1.

Adicionalmente, D1 enseña que los anticuerpos anti-PD-1 fueron relativamente ineficaces como monoterapia para la inhibición del crecimiento tumoral en un modelo crecimiento tumoral en ratones, en donde los resultados mostraron que ninguno de los ratones tratados estuvieron libres de tumores. Por el contrario, seis de los diez ratones tratados con el anticuerpo anti-PD-1 alcanzaron un tumor de 1500mm³ y cuatro de ellos tuvieron tumores de 750 mm³ o menores (Ejemplo 15, Fig 27 B).

Por su parte, D3 describe anticuerpos anti-PD-1 y sus afinidades de unión a PD-1 humano, pero, al igual que D1, D3 no hace ninguna distinción entre la afinidad a las formas monoméricas y diméricas de PD-1 ([Párr. 198], tabla II). D3 no enseña o sugiere que alguno de los anticuerpos pueda tener una afinidad de unión sorprendentemente más fuerte a PD-1 en forma dimérica en comparación con la forma monomérica. Por tanto, no hay ninguna base para esperar que los anticuerpos de D3 puedan tener mayor afinidad al ligando PD-1 dimérico y por tanto de ninguna manera las enseñanzas de D3 no cubren las deficiencias de D1.

2. Finalmente, el Examinador consideró que la Reivindicación 9 también carecía de nivel inventivo en vista del arte previo citado, sin embargo, se desea poner de presente que dicha reivindicación ha sido eliminada y por tanto esta objeción deberá ser eliminada.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que los documentos citados por el Examinador solos o en combinación no anticipan la totalidad de la materia reclamada por las reivindicaciones presentadas y por tanto, se concluye que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

Concesión de solicitudes equivalentes

El mérito investigativo de la presente invención ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado patentes para invenciones

equivalentes. Tal es el caso de la Oficina de Patente de Estados Unidos, la cual ha emitido una notificación de aceptación para la solicitud equivalente No. US No. 14/603,776.

A este respecto, deseamos poner de presente que si bien cada país es autónomo de conceder o negar una solicitud luego de la realización del estudio de fondo, es claro que el hecho de que la novedad y el nivel inventivo de una invención hayan sido reconocidos por varias oficinas a nivel mundial, es un indicio de la patentabilidad de la misma toda vez que (i) el estudio de novedad y nivel inventivo en todas las Oficinas de Patentes del mundo es realizado por personas con conocimientos técnicos en el área de interés que son consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad de una invención y que (ii) los resultados de los exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, tal como se señala en el artículo 46 de la Decisión 486:

“Artículo 46.- La oficina nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos, para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención. Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial.

De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

- a) copia de la solicitud extranjera;*
- b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;*
- (...)*

*La oficina nacional competente podrá **reconocer los resultados de los exámenes referidos en el literal b) como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención***” (Negrilla fuera del texto).

VIII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. Subsidiariamente, en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

IX. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **14** reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de tasa por **4** reivindicaciones adicionales;
3. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional;

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-16813-0841-0030-8
LAG\LAG\ID-300082\WPC16813
No. M-2018-300082\LAG