

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

Oficio N° 6892

Ref. Expediente N° NC2017/0005536

Señor(a)
MEDIMMUNE LIMITED
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional			
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X
		Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2015/076111		
Fecha de Presentación Internacional	9 de noviembre de 2015		

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	N° NC2017/0005536	2 de junio de 2017
Reivindicaciones:	N° NC2017/0005536	2 de junio de 2017
	N° NC2017/0005536	18 de agosto de 2017
Dibujos:	N° NC2017/0005536	2 de junio de 2017
Secuencias:	N° NC2017/0005536	2 de junio de 2017
Respuesta del solicitante:	N° NC2017/0005536	18 de agosto de 2017
Prioridad(es):	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/077,486 Fecha: 10 de noviembre de 2014	

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

Oficio N° 6892

Ref. Expediente N° NC2017/0005536

	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/147,329 Fecha: 14 de abril de 2015
	País: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 62/188,,999 Fecha: 6 de julio de 2015

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 14 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0005536 del 18 de agosto de 2017).

Título de la solicitud: “MOLECULAS DE UNIÓN ESPECÍFICAS PARA CD73” (Rad. N° NC2017/0005536 del 18 de agosto de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar moléculas que permitan reducir los mecanismos inmunosupresores no solapantes que los tumores utilizan para facilitar la evasión inmunitaria.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona moléculas de unión aisladas o fragmentos de unión al antígeno de las mismas que se unen específicamente a CD73.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28, C07K 16/40, A61K 39/00.

Página 2 de 11

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6892

Ref. Expediente N° NC2017/0005536

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

1. Las reivindicaciones 9 y 11 no son claras porque definen una formulación farmacéutica en términos de que esta comprende una “**cantidad eficaz**” de los anticuerpos anti-CD73; anti-PD-L1; y anti- CTLA4, lo cual hace referencia al régimen de dosificación de dicha formulación, y por lo tanto entra en el campo de la excepción a la patentabilidad que contempla el Art. 20 literal (d) D486. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias, y definir la formulación exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales, es decir especificando sus ingredientes, excipientes en las cantidades o proporciones específicas propias de dicha formulación.
2. Las reivindicaciones 9 a 12 no son claras porque no definen una formulación farmacéutica en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando la estructura aminoácida completa de los anticuerpos anti-CD73 anti-PD-L1; y anti- CTLA4 que actúan como componente activo de dicha formulación. En este sentido se le recuerda a la solicitante que un anticuerpo se debe definir exclusivamente en términos de las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o a partir de las secuencias de las regiones variables de la cadena ligera y de la cadena pesada; o en términos de las secuencias de los 6 CDR’s que conforman ambas cadenas. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias, y definir la formulación en términos de sus características técnicas esenciales, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
3. Las reivindicaciones 9 a 12 no son claras porque definen una formulación farmacéutica haciendo referencia a elementos de la descripción o a nombres comerciales de sus componentes, al indicar que los anticuerpos anti-CD73 son MEDI9447 o hlgG1 Phen0203; que los anticuerpos anti-PD-L1 son MEDI4736, BMS-936559, o MPDL3280A; y que los anticuerpos anti- CTLA4 son ipilimumab o tremelimumab (ticilimumab, CP-675,206), y no se definen dichos anticuerpos a partir de sus características técnicas esenciales, es decir indicando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o a partir de las secuencias de las regiones variables de la cadena ligera y de la cadena pesada; o en términos de las secuencias de los 6 CDR’s

Página 3 de 11

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

Oficio N° 6892

Ref. Expediente N° NC2017/0005536

que conforman ambas cadenas. Se le recuerda a la solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, y no es correcto hacer referencia a tablas, figuras u otros elementos de la descripción, ya que dicha referencia no permite distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

4. Las reivindicaciones 9 y 11 no son concisas porque reclaman una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD73, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda a la solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.
5. Las reivindicaciones 1 y 13 no son concisas porque reclaman un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a CD73, en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda a la solicitante que por categoría inventiva de producto solo puede haber una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades deben presentarse en la forma de reivindicaciones dependientes.
6. Las reivindicaciones 13 y 14 no son claras porque definen un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a CD73, en términos de su resultado alcanzar, que da cuenta de su mecanismo de acción, al indicar que este reconoce un epítipo de unión de CD73 que comprende los aminoácidos correspondientes a Val144, Lys180, Asn185, Tyr135, Lys136, y Asn187. En este caso las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere a la solicitante definir el anticuerpo anti-CD73 en términos de sus características técnicas esenciales, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
7. Las reivindicaciones 13 y 14 no son claras porque no definen un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a CD73, en términos de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir indicando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada, o a partir de las secuencias de las regiones variables de la cadena ligera y de la cadena pesada; o en términos

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

Oficio N° 6892

Ref. Expediente N° NC2017/0005536

de las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas. Se le sugiere a la solicitante realizar las aclaraciones necesarias.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo no presenta evidencia con pruebas técnicas (Ejemplos 1 a 18 - Radicado N° NC2017/0005536 del 2 de junio de 2017) que demuestre la producción de una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD73, o fragmento de unión a antígeno del mismo y un anticuerpo anti-CTLA4, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el anticuerpo anti-CD73 es MEDI9447, hIgG1 Phen0203; y el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab o tremelimumab (ticilimumab, CP-675,206). En este sentido no se presenta evidencia que demuestre un efecto sinérgico alcanzado a partir de la combinación de un anticuerpo anti-CD73 y un anticuerpo anti-CTLA4 siendo útil en la inhibición del crecimiento tumoral por ejemplo en un modelo de carcinoma murino. Cabe resaltar que el capítulo descriptivo únicamente presenta evidencia que el anticuerpo anti-CD73 denominado mIgG1 MEDI9447, presenta una mayor actividad antitumoral cuando se combinaba con un anticuerpo anti-PD-1 en un modelo de carcinoma de colon CT26 singénico murino. Además, la combinación del tratamiento anti-CD73 y anti-PD-1 dio como resultado un 60 % de ratones sin tumores, lo cual confirma un efecto sinérgico y no aditivo muy superior a cuando se administran individualmente los anticuerpos anti-CD73 o Anti-PD-1, los cuales evidencian únicamente un 10 % de animales libres de tumores. Finalmente se demuestra que los anticuerpos anti-PD-1 y anti-PDL1 creaban un microentorno tumoral rico en CD73 detectable en la periferia y reversible por tratamiento con anticuerpo anti-CD73, mIgG1 MEDI9447 (Ejemplos 7 y 8, Tabla 10 - Radicado N° NC2017/0005536 del 2 de junio de 2017). Se le sugiere a la solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las formulaciones producidas y evaluadas que presentan sustento en la descripción.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación en fase nacional de la solicitud en trámite: 10 de noviembre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipa el objeto de esta solicitud:

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

Oficio N° 6892

Ref. Expediente N° NC2017/0005536

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Stagg J. <i>et al.</i> , 2010. <i>PNAS</i> . Vol. 107, No. 4, Pág. 1547 – 1552.	<i>“Anti-CD73 antibody therapy inhibits breast tumor growth and metastasis”</i>	26/Enero/2010
D2	Allard B. <i>et al.</i> , 2013. <i>Clinical Cancer Research</i> . Vol: 19, No. 20, Pág. 5626 – 5635.	<i>“Targeting CD73 Enhances the Antitumor Activity of Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 mAbs”</i>	15/Octubre/2013

El documento D1¹ divulga un estudio que identificó tumores CD73-derivados como un mecanismo de escape inmune del tumor y la metástasis tumoral, en donde también se estableció que la terapia dirigida contra CD73 puede desencadenar inmunidad antitumoral adaptativa e inhibir la metástasis del cáncer de mama (Abstract).

El documento D2² divulga un estudio que revela que el anticuerpo mAb anti-CD73 es capaz de mejorar la actividad terapéutica de los anticuerpos mAb anti-CTLA-4 y anti-PD-1 (Pág. 5627, Col. 2).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 13 consiste en: *“Un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a CD73, en donde el epítipo de unión de CD73 comprende los aminoácidos correspondientes a Val144, Lys180, y Asn185”* (Radicado N° NC2017/0005536 del 18 de agosto de 2017).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales	D1
Un anticuerpo aislado o fragmento de	Anticuerpo que se une específicamente a

¹<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824381/>

²<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/19/20/5626.full-text.pdf>

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

Oficio N° 6892

Ref. Expediente N° NC2017/0005536

unión a antígeno del mismo que se une específicamente a CD73.	CD73 anti-CD73 mAb (Pág. 1548, Fig. 1).
---	---

Las características técnicas esenciales de la reivindicación 13 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, en el cual se divulga un anticuerpo que se une específicamente a CD73 anti-CD73 mAb, el cual demostró la disminución significativa del número de metástasis pulmonares espontáneas en células tumorales 4T1.2 (Pág. 1548, Fig. 1C), incluso cuando los tumores primarios eran de tamaños equivalentes (Pág. 1548, Fig. 1D).

En consecuencia, la reivindicación 13 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación 14 no menciona alguna característica que haga nuevo al anticuerpo anti-CD73 de la reivindicación 13, por lo cual se considera que tampoco es nueva.

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 9 consiste en: *“Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-CD73, o fragmento de unión a antígeno del mismo y un anticuerpo anti-PD-L1, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el anticuerpo anti-CD73 es MEDI9447, hlgG1 Phen0203, o un fragmento de unión a antígeno de los mismos”* (Radicado N° NC2017/0005536 del 18 de agosto de 2017).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características Esenciales	D2
Formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD73 y un anticuerpo anti-PD-L1.	Tratamiento con un anticuerpo anti-CD73 mAb (Clon TY/23) y un anticuerpo anti-PD-1 mAb (Clon RMP1-14) (Pág. 5628, Tratamientos <i>in vivo</i>).

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

Oficio N° 6892

Ref. Expediente N° NC2017/0005536

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 9 porque divulga una composición que comprende un anticuerpo anti-CD73 mAb (Clone TY/23); un anticuerpo anti-PD-1 mAb (Clone RMP1-14); y un anticuerpo anti-CTLA-4 mAb (9H10 o UC10-4F10), con la cual fueron tratados ratones singénicos C57Bl/6, a los que previamente se habían inyectado por vía subcutánea células tumorales MC38-OVA o células tumorales RM-1 (Pág. 5627 y 5628, Tratamientos *in vivo*).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 9, y la composición que comprende un anticuerpo anti-CD73 divulgada en el documento D2, consiste en que la formulación farmacéutica reclamada por la solicitante comprende adicionalmente un anticuerpo anti-PD-L1.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD73 y un anticuerpo anti-PD-L1 reclamada en la presente solicitud, puesto que la reivindicación no define la estructura aminoácida completa de dichos anticuerpos indicando las secuencias de aminoácidos (con su respectivo SEQ ID No.) que los conforman en la cadena ligera y en la cadena pesada; o las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de la cadena ligera y de la cadena pesada; o las secuencias de aminoácidos de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas, de manera que no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada, y por lo tanto no es posible establecer cuál es el aporte al estado de la técnica con el diseño de la alternativa propuesta. Sin embargo cabe resaltar que la solicitante demuestra en el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2017/0005536 del 2 de junio de 2017) que el anticuerpo MEDI9447, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL) definidas por secuencias de aminoácidos específicas (Fig. 1A - D), solo o en combinación con un anticuerpo anti-PD-L1, reducía la expresión de CD73 en células linfoides que infiltraban los tumores. En este sentido se trataron ratones portadores de tumores singénicos CT26 colorrectales dos veces por semana (Día 12 y D16) con 30 mg/kg de MEDI9447 o 30 mg/kg de anti-PD-L1 individualmente o una combinación de MEDI9447 y anti-PD-L1. Adicionalmente se evidenció que la combinación de MEDI9447 y anti-PD-L1 mejoró significativamente la inhibición del crecimiento tumoral cuando se comparó con cualquiera de los dos agentes individualmente en tumores de melanoma y de linfoma (Fig. 12, 13 y 16).

Página 8 de 11

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

Oficio N° **6892**

Ref. Expediente N° NC2017/0005536

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo producir una formulación farmacéutica alternativa que comprende un anticuerpo anti-CD73 y un principio activo adicional, útil como una terapia de combinación (se administran dosificaciones de dos principios activos juntos) que presenta mayor actividad antitumoral, con respecto a la utilización del anticuerpo anti-CD73 por separado.

Sin embargo el mismo documento D2 ya divulgaba que un anticuerpo anti-CD73 era capaz de mejorar significativamente la actividad de los anti-CTLA-4 y anti-PD-1 contra tumores subcutáneos de células tumorales MC38-OVA (colon), células tumorales RM-1 (próstata) tumores subcutáneos, y contra células de cáncer de mama 4T1.2 metastásicas. Además se demostró que el anti-CD73 era capaz de potenciar las respuestas Th1 y regular negativamente la expresión de CD73 en linfocitos infiltrantes tumorales (TIL). En este sentido se evidenció que cuando el anti-CD73 se combina con el anti-PD-1 o anti-CTLA-4, las células T CD8⁺ antígeno-específicas infiltrantes tumorales aumentaron aún más en comparación con los tratamientos de agente único (Pág. 5629, Fig. 2A). El incremento de células T CD8⁺ antígeno-específicas después de los tratamientos combinatorios, se asoció con una mayor expresión del gen Tbx21 (también llamado T-bet) y su IFN- γ objetivo (Pág. 5629, Fig. 2B). Cabe resaltar que específicamente el anti-CD73 se sinergizó preferentemente con el anti-PD-1, demostrando que el tratamiento combinado entre mAbs anti-CD73 / anti-PD-1 induce la regresión tumoral en un modelo de sarcoma inducido químicamente (Pág. 5631, Fig. 4).

Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la enseñanzas para producir una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD73 y un anticuerpo anti-PD-1, la cual demostró ser útil como una terapia combinatoria que genera un efecto sinérgico que induce la regresión tumoral en un modelo de sarcoma inducido químicamente divulgadas en el documento D2, para llegar así al objeto de la reivindicación 9 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 9 de acuerdo con lo divulgado en el documento D1, carece de nivel inventivo (Art. 18).

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

Oficio N° 6892

Ref. Expediente N° NC2017/0005536

Las reivindicaciones 10 a 12, no mencionan alguna característica que haga inventiva la formulación de la reivindicación 9, por lo cual se considera que tampoco tiene nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Stagg J. <i>et al.</i> , 2010. <i>PNAS</i> . Vol. 107, No. 4, Pág. 1547 - 1552.	13 y 14	Novedad
D2	Allard B. <i>et al.</i> , 2013. <i>Clinical Cancer Research</i> . Vol: 19, No. 20, Pág. 5626 - 5635.	9 a 12	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

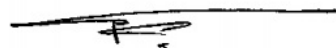
Oficio N° 6892

Ref. Expediente N° NC2017/0005536

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



[DirectorName]

DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO

Revisado: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ