

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

Resolución N° 69364

Ref. Expediente N° 16056577

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 4 de marzo de 2016, con el N° 16-056577-00000-0000, por CUREVAC AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPOSICIÓN Y VACUNA PARA TRATAR CÁNCER DE PULMÓN", que corresponde a la solicitud internacional que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2014/002299 del 21 de agosto de 2014.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 769 el 31 de agosto de 2016, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2902, notificado el 13 de marzo de 2018, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 16056577 el 27 de julio de 2018, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presenta nuevas reivindicaciones 1 a 5 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69364

Ref. Expediente N° 16056577

tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 5 incluidas en el radicado bajo el N° 16056577 del 27 de julio de 2018, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener un sistema eficiente, para estimular efectivamente el sistema inmunitario y permitir el tratamiento de cáncer de pulmón, especialmente de cáncer de pulmón de células pequeñas (NSCLC).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición de seis ARNm, caracterizada porque cada ARNm codifica un antígeno seleccionado del grupo que consiste de 5T4 (Glicoproteína Trofoblástica, TPBG), Survivina (Proteína 5 que contiene la repetición IAP Baculoviral; BIRC5), NYESO-1 (Carcinoma 1 de células escamosas esofágicas de Nueva York; CTAG1B), MAGE-C1 (Familia de antígenos de melanoma C1), MAGE-C2 (Familia de antígenos de melanoma C2), y MUC1 (Mucina 1) y cada ARNm es idéntico a una secuencia de ARN seleccionada entre las secuencias de ARN de acuerdo con SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23 o 24, en donde una parte de cada ARNm está complejada con protamina en una relación de 2:1 (p/p) y una parte de cada ARNm está presente en forma libre, y en donde la relación molar del ARN complejado con respecto al ARN libre es 1:1.

Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de Agosto de 2013, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009046738	"Composition for treating lung cancer, particularly of non-small lung cancers (NSCLC)"	16/Abril/2009

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69364

Ref. Expediente N° 16056577

D2	US20110250225	"Composition comprising a complexed (m)RNA and a naked mRNA for providing or enhancing an immunostimulatory response in a mammal and uses thereof"	13/Octubre/2011
----	---------------	--	-----------------

El documento D1¹ divulga una composición inmunoestimuladora que comprende al menos un RNA, preferiblemente un mRNA que codifica para al menos dos antígenos preferiblemente diferentes capaces de ejercer una respuesta inmune adaptativa en un mamífero. También se divulga una vacuna para el tratamiento del cáncer de pulmón, particularmente el cáncer de células pulmonares no pequeñas (NSCLC) (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga una composición inmunoestimuladora que comprende: a) un componente adyuvante, que consiste de al menos un ARNm en complejo con un compuesto catiónico o policationico y b) al menos un ARNm libre que codifica al menos una proteína terapéuticamente activa, antígeno o alérgeno y/o anticuerpo, donde dicha composición inmunoestimuladora es capaz de disparar o incrementar una respuesta inmune innata y opcionalmente la respuesta inmune adaptativa en un mamífero (Pág. 1, Resumen).

Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

En el presente caso, la composición reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una composición de seis ARNm, caracterizada porque cada ARNm codifica un antígeno seleccionado del grupo que consiste (...)"* (Radicado N° 16056577 del 27 de julio de 2018)

¹ <https://www.google.com/patents/WO2009046738A1?cl=en>

² <https://www.google.com/patents/US20110250225>

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

Resolución N° 69364

Ref. Expediente N° 16056577

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Una composición de seis ARNm, caracterizada porque	Una composición activa que comprende: (Pág. 60, Rev. 1)	Una composición inmunoestimuladora que comprende: (Pág. 89, Rev. 1)
cada ARNm codifica un antígeno seleccionado del grupo que consiste de 5T4, Survivina, NY-ESO-1, MAGE-C1, MAGE-C2 y MUC1	Al menos un ARNm que codifica al menos dos antígenos seleccionados del grupo que consiste en: hTERT, WT1, MAGE-A2, 5T4, MAGE-A3, MUC1, Her-2/neu, NY-ESO-1, CEA, Survivina, MAGE-C1, o MAGE-C2 (Pág. 60, Rev. 1)	a) Un adyuvante que comprende o consiste de al menos un ARNm en complejo con un compuesto catiónico o policationico y b) al menos un ARNm libre que codifica al menos una proteína terapéutica activa, un antígeno y/o un anticuerpo (Pág. 89, Rev. 1) en donde el ARNm libre codifica al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 antígenos diferentes del siguiente grupo: hTERT, WT1, MAGE-A2, 5T4, MAGE-A3, MUC1, Her-2/neu, NY-ESO-1, CEA, Survivina, MAGE-C1, y/o MAGE-C2, en cualquier combinación (Pág. 90, Rev. 29)
y cada ARNm es idéntico a una secuencia de ARN seleccionada entre las secuencias de ARN de acuerdo con SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23 o 24.	Y comprende una secuencia al menos 80% idéntica a las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 (Pág. 67 y 68, Rev. 10 y 16)	En donde al menos un ARNm libre es estabilizado por contenido G-C en comparación con la región de ADN nativa (Pág. 89, Rev. 26)
en donde una parte de cada ARNm está complejada con protamina en una relación de 2:1 (p/p) y una parte de cada ARNm está presente en forma libre, y en donde la relación molar del ARN complejado con respecto al ARN libre es 1:1.	En donde al menos un ARN se encuentra en complejo con protamina (Pág. 68, Rev. 17)	El ARNm fue preparado en forma de complejo con protamina en relaciones de (1:1 a 1:4) p/p, luego de incubarlo 10 min se adiciona el ARN libre (Pág. 57, Párr. [0359]) en donde el ARN libre se añade en una tasa 1:1, 1:4 o 1:8 p/p (Pág. 57, Párr. [0364]).

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

Resolución N° 69364

Ref. Expediente N° 16056577

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición activa que comprende: al menos un ARNm que codifica al menos dos antígenos seleccionados del grupo que consiste en: hTERT, WT1, MAGE-A2, 5T4, MAGE-A3, MUC1, Her-2/neu, NY-ESO-1, CEA, Survivina, MAGE-C1 o MAGE-C2 (Pág. 60, Rev. 1) que comprenden una secuencia al menos 80% idéntica a las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 (Pág. 67 y 68, Rev. 10 y 16), en donde las secuencias de la solicitud presentan una identidad superior al 80% con las respectivas secuencias del documento D1, como se evidencia en la tabla 1 y en donde al menos un ARN se encuentra en complejo con uno o más policonjugados preferiblemente con protamina (Pág. 68, Rev. 17). Adicionalmente el documento D1 menciona una vacuna que comprende la composición activa que ejerce una respuesta inmune adaptativa y que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, así como un Kit que comprende dicha composición e instrucciones técnicas con información de la administración y dosificación de dicha composición o vacuna (Pág. 71 y 72, Rev. 20-22 y 24).

Tabla 1: Identities entre las Secuencias del Documento D1 y las secuencias de la Solicitud

SEQ ID NO (D1) WO2009046738	Cobertura/Identidad	SEQ ID NO: (Solicitud)
SEQ ID NO: 2	Cobertura 88,5% Identidad 92,8%	SEQ ID NO: 24
SEQ ID NO: 4	Cobertura 85,3% identidad 100%	SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 19	Cobertura 66,4%, identidad 100%	SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 21	Cobertura 71,4%, identidad 100%	SEQ ID NO: 21
SEQ ID N: 26	Cobertura 83,8%, identidad 100%	SEQ ID NO: 22
SEQ ID NO: 23	Cobertura 88,5%, identidad 92,8%	SEQ ID NO: 23

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición inmunogénica divulgada en D1 consiste en que la solicitud se refiere a una composición de seis ARNm, en donde cada ARNm es una variante optimizada en su contenido Guanina-Citosina (GC) de las secuencias relacionadas en la tabla 1, que se selecciona de las SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23 o 24.

No se evidencia un efecto técnico asociado a una composición de seis ARNm como la reivindicada en razón a que: (i) solo se evidencia soporte para el desarrollo de una vacuna que comprende: ARNm de MUC1 (SEQ ID NO: 16) en complejo con protamina

Página 5 de 10

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69364

Ref. Expediente N° 16056577

y ARN libre que proporciona antígenos, por lo que las pruebas técnicas suministradas no evidencian alguna respuesta inmune en los pacientes tratados a una composición de seis ARNm, (Pág. 190-200 del radicado N° 16-056577-00000-0000), (ii) los ensayos que muestran reducción del diámetro tumoral están asociados al tratamiento con la composición de MUC1 (SEQ ID NO: 16) en complejo con protamina y ARN libre en conjunto con terapias convencionales, siendo por lo tanto imposible determinar algún efecto técnico asociado solamente a la composición de MUC1 (Pág. 190-200 del radicado N° 16-056577-00000-0000), en tanto que (iii), las pruebas técnicas suministradas en la respuesta al examen de fondo del oficio N° 2902 (Radicado N° 16056577 del 27 de julio de 2018), solo evidencian algún tipo de respuesta inmunológica para composiciones con hasta cinco combinaciones de mRNAs, mientras que las composiciones de seis antígenos como la reivindicada en la solicitud no generan respuesta inmune en los pacientes tratados.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la composición conocida en D1 para obtener una composición de ARNm alternativa.

Sin embargo, una composición inmunoestimuladora que comprende: a) Un adyuvante que comprende o consiste de al menos un ARNm en complejo con un compuesto catiónico o policationico y b) al menos un ARNm libre que codifica al menos una proteína terapéutica activa, un antígeno y/o un anticuerpo (Pág. 89, Rev. 1) en donde el ARNm libre codifica al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 antígenos diferentes seleccionados del siguiente grupo: hTERT, WT1, MAGE-A2, 5T4, MAGE-A3, MUC1, Her-2/neu, NY-ESO-1, CEA, Survivina, MAGE-C1, y/o MAGE-C2, en cualquier combinación (Pág. 90, Rev. 29), ya había sido divulgada previamente en el documento D2 que enseña, como dichos ARNm libres son estabilizados en su contenido G-C, por lo que su estructura de nucleótidos puede ser diferente en comparación con la región de ADN nativa (Pág. 89, Rev. 26).

Adicionalmente el documento D2 menciona que dicha composición inmunoestimuladora tiene una tasa N/P del ARNm con respecto al compuesto catiónico o policationico en el rango de 0.1-10, 0.3-4, 0.5-2, 0.7-2 y 0.7-1.5 (Pág. 89, Rev. 23), en donde la tasa molar de ARNm adyuvante con respecto al menos a uno de los ARNm libres del segundo componente b) puede ser seleccionada de una tasa molar de 0,001:1, 1: 0.0001, 1:1 (Pág. 89, Rev. 24), específicamente se refiere a que el ARNm fue preparado en forma de complejo con protamina en relaciones de (1:1 a 1:4) p/p y luego de incubar 10 min se adiciona el ARN libre (Pág. 57, Párr. [0359]) en una tasa 1:1, 1:4 o 1:8 p/p (Pág. 57, Párr. [0364]).

Página 6 de 10

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69364

Ref. Expediente N° 16056577

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los ARNm libres que codifican los antígenos optimizados en contenido G-C con respecto a las secuencias naturales de la composición del documento D2, en la composición activa divulgada en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 - 5 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual las objeciones de falta de sustento del capítulo reivindicatorio han sido superadas en vista de que la nueva reivindicación 1, ahora contiene las características relacionadas con el complejo con protamina y el ARN libre, se aclara que aún persisten las objeciones con relación al sustento y la concisión de la reivindicación independiente, toda vez que la misma reclama un producto que no ha sido desarrollado en la solicitud tal y como se presentó, esto se refiere específicamente a que se reclaman composiciones, vacunas o kits de partes que comprenden seis ARN mensajeros (ARNm), no obstante las realizaciones exploradas por el solicitante en la descripción, únicamente permiten soportar el desarrollo y evaluación de una vacuna que comprende: ARNm de MUC1 (SEQ ID NO: 16) en complejo con protamina y ARN libre que proporciona antígenos (Pág. 190-200 del radicado N° 16-056577-00000-0000), por lo que es imposible establecer la presencia de ARNm adicionales en dicha vacuna y por ende establecer algún efecto técnico asociado a los mismos. Es importante mencionar que en la respuesta al oficio 2902 del radicado N° 16056577 del 27 de julio de 2018, el solicitante anexa una figura 2 como una prueba técnica de la inmunogenicidad de las composiciones de seis ARNm, la cual además de no referir específicamente que moléculas de ARNm están en prueba, ilustra la reacción nula o de cero pacientes ante un reto inmune para una composición de seis ARNm.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado reiterativamente por la solicitante, la aseveración hecha por el examinador con relación a la interpretación de la Figura 2 anexa a la respuesta al oficio 2902 radicada bajo el N° 16056577 el 27 de julio de 2018, es correcta ya que, tal y como lo describe el solicitante en su argumento la Figura 2 complementaria muestra los resultados obtenidos en 25 pacientes, en donde el número de pacientes en los que se pudo detectar respuesta inmune contra un antígeno (8 pacientes), dos antígenos (5 pacientes), tres antígenos (6 pacientes), cuatro antígenos (1 paciente), cinco antígenos (1 paciente) y todos los seis antígenos (0 pacientes). La figura 2 no puede ser susceptible interpretaciones adicionales toda

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69364

Ref. Expediente N° 16056577

vez que no relaciona el tipo de antígenos suministrado en cada uno de los retos inmunológicos, por lo que se parte que los seis antígenos relacionados en el eje X de la gráfica corresponden a los reivindicados en la composición de la solicitud; por lo que es evidente que la misma concuerda con la interpretación realizada previamente ya que, dicha grafica esquematiza la respuesta al número de antígenos incluidos en la composición (1 a 6, eje X), en relación con un numero de 25 pacientes tratados (normalizados a porcentaje, eje Y); ahora bien, tal y como refiere el solicitante de dicha grafica se puede concluir que existe un porcentaje de 52% de pacientes equivalente a 13 de los 25 pacientes que responde al tratamiento con una composición de dos o más mRNA o dos o más antígenos, mientras que NINGUNO de los 25 pacientes tratados con una composición de seis antígenos (o 6 mRNA) presenta respuesta inmune (0 de los 25 o 0%); por lo que, los resultados permiten avalar que las composiciones son efectivas SOLAMENTE cuando estas comprenden entre uno y tres ARNm; es importante mencionar que dichas combinaciones que comprenden entre uno y tres moléculas de ARNm de los señalados en la reivindicación 1, ya se han divulgado en el estado de la técnica. Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se puede concluir que, no es posible establecer un efecto técnico relacionado con una respuesta inmunológica de algún tipo para una composición, vacuna o kit de seis ARNm como se reivindica en la solicitud.

Con relación al argumento de la solicitante según el cual las Figuras 3 y 4 complementarias anexas en la respuesta al oficio 2902 radicada bajo el N° 16056577 el 27 de julio de 2018, muestran el efecto benéfico de un tratamiento con la composición reivindicada en pacientes con NSCLC ya que muestran la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) y la cinética de respuesta en 16 pacientes con NSCLC tratados con la combinación inventiva de seis ARNm en combinación con quimioterapia y radioterapia, en donde la mayoría de los pacientes se beneficia significativamente del tratamiento, ya que se observó una supervivencia libre de progresión y/o una reducción de las lesiones mensurables fuera del campo de radiación; en particular, dos pacientes lograron una respuesta duradera o estabilización de la enfermedad (20 y 27 meses, respectivamente). Se aclara nuevamente que, a partir de las pruebas técnicas señaladas no es posible establecer un efecto técnico y/o una ventaja terapéutica asociada a una composición que comprende los seis ARNm de la invención que señala el solicitante, en razón a que las figuras 3 y 4 anexas se refieren a datos clínicos preliminares de pacientes con NSCLC que recibieron vacunación con una composición de ARNm de la invención en combinación con terapias convencionales, si bien se evidencia una reducción de los diámetros tumorales en comparación con la línea base, no arroja resultados concluyentes de algún efecto técnico para la composición de seis ARNm ya que,

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

Resolución N° 69364

Ref. Expediente N° 16056577

dichos resultados fueron obtenidos en pacientes que también eran sometidos a tratamientos convencionales y por tanto no es posible establecer si dicha reducción en el diámetro tumoral es atribuida solo a la composición de los dos ARNm reivindicada en la solicitud o al tratamiento con la composición en conjunto con las terapias convencionales como se menciona.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con la modificación presentada por la sociedad solicitante, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “UNA COMBINACIÓN DE SEIS ARNM, EN DONDE CADA ARNM CODIFICA UN ANTÍGENO DIFERENTE SELECCIONADO DEL GRUPO QUE CONSISTE DE 5T4, SURVIVINA, NY-ESO-1, MAGE-C1, MAGE-C2 Y MUC1, UNA VACUNA Y UN KIT QUE COMPRENDEN LA MISMA”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “UNA COMBINACIÓN DE SEIS ARNM, EN DONDE CADA ARNM CODIFICA UN ANTÍGENO DIFERENTE SELECCIONADO DEL GRUPO QUE CONSISTE DE 5T4, SURVIVINA, NY-ESO-1, MAGE-C1, MAGE-C2 Y MUC1, UNA VACUNA Y UN KIT QUE COMPRENDEN LA MISMA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a CUREVAC AG, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

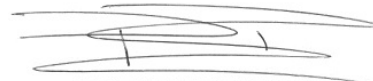
NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 18 de septiembre de 2018

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 69364

Ref. Expediente N° 16056577


PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio

