

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 896 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0008990

Señor(a)
IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “NUEVA INMUNOTERAPIA CONTRA DIVERSOS TUMORES COMO EL CÁNCER DE PULMÓN”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2014/066755.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 4 de agosto de 2014.

PRIORIDAD(ES): 05/08/2013, GB, 1313987.8.

05/08/2013, US, 61/862,213.

25/02/2014, GB, 1403297.3.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Presentación de solicitud Fraccionaria (Art. 36 Decisión 486)

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud parental 16022420, porque cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 y el Título X de la Circular Única.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 23 del radicado N° NC2018/0009874 del 19 de septiembre de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevas opciones terapéuticas eficaces y seguras contra las neoplasias malignas como el cáncer de pulmón, en particular contra el cáncer de pulmón amicrocítico (NSCLC), el cáncer gástrico y los tumores cerebrales de diversos fenotipos, que mejoren el bienestar del paciente reduciendo el número de quimioterapéuticos y otros agentes que pueden causar efectos secundarios graves.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 40, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no siendo dicho péptido un polipéptido entero.

3. No es una invención (Art. 15 Decisión 486 literal (b))

El objeto de las reivindicaciones 17 y 19 a 22 no se considera una invención, de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486, toda vez que, se refiere a un linfocito T citotóxico o cooperador activado mediante el método de las reivindicaciones 14 a 16, a un receptor



Oficio N° 896 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0008990

de linfocito T que reacciona con el péptido de SEQ ID NO: 40 o a un agente de unión que se une al péptido de SEQ ID NO: 40. Respecto al linfocito T obtenido mediante el método de las reivindicaciones 14 a 16, cabe aclarar que dicho método se refiere a la activación de linfocitos preexistentes y no se proporcionan características técnicas estructurales que permitan diferenciar dichos linfocitos de los producidos naturalmente. De igual manera, los receptores reclamados no demuestran características que permitan distinguirlos de las moléculas de origen natural presentes en las células T, por lo que también se consideran material biológico aislado. En cuanto al linfocito reclamado en la reivindicación 22, a pesar de que se menciona que es obtenido mediante técnicas recombinantes al transfectarse con el receptor de la reivindicación 19, tampoco comprende características que lo diferencien de un linfocito como se encuentra en la naturaleza. Por su parte, el agente de unión reclamado en la reivindicación 19 en primer lugar no se encuentra caracterizado mediante su secuencia de aminoácidos y en segundo lugar, no presenta un desarrollo explícito, de manera que, teniendo en cuenta el alcance de la reivindicación, podría comprender un agente de unión de origen natural obtenido mediante la inmunización de un sujeto con el péptido de la solicitud.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0009874 el 19 de septiembre de 2018, tituló la invención como: “NUEVA INMUNOTERAPIA CONTRA DIVERSOS TUMORES COMO EL CÁNCER DE PULMÓN, INCLUIDO EL CARCINOMA DE PULMÓN AMICROCÍTICO NSCLC”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones y se refiere a atributos subjetivos como la expresión “nueva”, por lo cual se sugiere el título siguiente: “PÉPTIDO INMUNOTERAPÉUTICO DERIVADO DEL GEN MXRA5”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas y carecen de sustento porque reclaman un péptido que tiene por lo menos 80% de homología con la SEQ ID NO: 40 o que tiene una longitud entre 8 y 100, entre 8 y 30 o entre 8 y 14 aminoácidos, definido además mediante el enlazador de tipo abierto “*comprende*”, lo cual no permite establecer la estructura exacta del péptido reclamado y comprende otros posibles elementos no definidos en la reivindicación y que incluirían incluso la proteína natural. Esto, teniendo en cuenta que la SEQ ID NO: 40 solo contiene 9 aminoácidos y no se evidencia la modificación de la misma que justifique reclamar secuencias 80% homólogas. Se sugiere definir el péptido mediante su estructura exacta, esto es, su SEQ ID NO y sustituir el enlazador “comprende” por uno de tipo cerrado.
- La reivindicación 1 no es clara porque señala “*en que dicho péptido no es el polipéptido subyacente entero*” pero no define en qué consiste dicho polipéptido subyacente o no es claro si se refiere a la proteína natural. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.



Oficio N° 896 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0008990

- Las reivindicaciones 2 y 6 no son claras y carecen de sustento porque reclaman en el preámbulo un péptido, pero las características esenciales proporcionadas no concuerdan con la definición de péptido, puesto que se mencionan secuencias con longitudes mayores que corresponderían propiamente a proteínas y también se reclama una proteína de fusión que comprende el péptido fusionado a la cadena invariable asociada al antígeno HLA-DR. Cabe mencionar que no existe evidencia de que el péptido interactúe de forma covalente con el HLA-DR, por lo que no se encontrarían formando parte de una proteína de fusión como la que se reclama. Se sugiere restringir la solicitud a aquello que se encuentra debidamente sustentado en el capítulo descriptivo.
- La reivindicación 14 no es clara ni concisa porque reclama un método *in vitro* para producir un linfocito T activado, pero realmente corresponde a un método para activar linfocitos T preexistentes. De igual manera, señala como única etapa la puesta en contacto de linfocitos T *in vitro* con moléculas de MHC cargadas con el antígeno y menciona que esta etapa se realiza “*durante un período de tiempo suficiente para activar dicho CTL de una manera específica de antígeno*”, lo cual es impreciso y no permite determinar el alcance de la reivindicación. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y definir el método mediante una secuencia lógica de etapas y las condiciones técnicas en que se llevan a cabo, teniendo en cuenta lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 15 no es concisa porque repite las mismas condiciones mencionadas previamente en la reivindicación 14, sin incluir características adicionales. Se sugiere no repetir materia.
- La reivindicación 23 no es concisa y carece de sustento porque reclama una composición farmacéutica que puede comprender hasta siete principios activos que no tienen relación estructural o funcional con el péptido de SEQ ID NO: 40, por lo que podrían corresponder a invenciones diferentes. Adicionalmente, no se evidencia la obtención de composiciones que comprenden un receptor de linfocito T o una proteína de fusión. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de composiciones que han sido probadas, es decir, que se encuentren debidamente sustentadas.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 5 de agosto de 2013 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de 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	WO2002/086443	“Methods of diagnosis of lung cancer, compositions and methods of screening for modulators of lung cancer”	31 de octubre de 2002
D2	US2011/0229504	“Novel immunotherapy against several tumors including gastrointestinal and gastric cancer”	22 de septiembre de 2011

Oficio N° 896 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0008990

El documento D1¹ divulga métodos y composiciones que pueden ser usados para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de pulmón y patologías similares, al igual que métodos para identificar moduladores del cáncer de pulmón (Abstract).

El documento D2² divulga péptidos, ácidos nucleicos y células para uso en métodos inmunoterapéuticos contra el cáncer, así como epítopes asociados a tumor reconocidos por células T citotóxicas, solos o en combinación con otros péptidos asociados a tumor que sirven como ingredientes farmacéuticamente activos de composiciones de vacuna que estimulan respuestas inmunes anti-tumorales (Abstract).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 40, o una secuencia variante de la misma que es homóloga al menos en un 80% a la SEQ ID No. 40 (...)”* (Radicado N° NC2018/0009874 del 19 de septiembre de 2018).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 40 o una secuencia variante de la misma que es homóloga al menos en un 80% a la SEQ ID No. 40	Polipéptido de adlicano de SEQ ID NO: 417 (Pág. 186, línea 63, Tabla 15A), que comprende entre sus residuos 1036 a 1044 a la SEQ ID NO: 40 reclamada en la solicitud (Ver alineamiento)	Un péptido que comprende una secuencia que tiene al menos 80% de homología con una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a 95 o una variante de la misma (Pág. 59, Reiv. 1)
en que dicha variante estimula anticuerpos y/o linfocitos T que se unen específicamente a dicho péptido	Un anticuerpo que se une específicamente al polipéptido (Pág. 5, líneas 25 a 27)	Donde el péptido es capaz de inducir la reacción cruzada de linfocitos T con dicho péptido (Pág. 59, Reiv. 1)
en que dicho péptido no es el polipéptido subyacente entero	No menciona	donde el péptido no es un polipéptido de longitud completa (Pág. 59, Reiv. 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un polipéptido de adlicano de SEQ ID NO: 417 (Pág. 186, línea 63, Tabla 15A), el cual comprende entre sus residuos 1036 a 1044 al péptido de SEQ ID NO: 40 reclamado en la solicitud, tal como se evidencia en el alineamiento de la Figura 1. Asimismo, este documento menciona que la proteína de adlicano, también conocida como MXRA5, está sobre regulada en cáncer de pulmón (Pág. 154, línea 77, Tabla 9A), por lo que puede ser de utilidad para el diagnóstico de esta enfermedad contactando una muestra biológica con un anticuerpo que se une específicamente al polipéptido (Pág. 5, líneas 25 a 33).

Figura 1 Alineamiento entre la SEQ ID NO: 40 reclamada en la solicitud (WO2015018805A1_40) y los residuos 1021 a 1080 de la SEQ ID NO: 417 del documento D1 (CA2444691_417).

WO2015018805A1_40
CA2444691_417

-----GLTDNIHLV-----
STIGEPGVPQSHLQGLTDNIHLVKSSLSTQDTLLIKKGMKEMSQTLQGGNMLEGDPTHS

9
1080

1 <https://patents.google.com/patent/WO2002086443A2/en?q=WO2002%2f086443>
2 <https://patents.google.com/patent/US20110229504A1/en?q=US2011%2f0229504>

Oficio N° 896 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0008990

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: W02015018805A1_40 100.00 100.00
2: CA2444691_417      100.00 100.00
```

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el polipéptido divulgado en D1 consiste en que el péptido reclamado en la solicitud no corresponde al polipéptido subyacente entero.

No se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, puesto que el péptido no se encuentra definido mediante su estructura exacta y se reclaman variantes del mismo que no han sido probadas, por lo que no es posible asociar las pruebas técnicas del péptido que consiste en la SEQ ID NO: 40 (Tablas 5 y 6), con la materia tal como se reclama.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el polipéptido conocido en D1 con el fin de obtener un péptido inmunogénico alternativo?

Sin embargo, el desarrollo de péptidos inmunogénicos capaces de inducir una reacción cruzada de linfocitos T y que no corresponden a un polipéptido de longitud completa, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la identificación de péptidos asociados a tumor que se unen a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I o II y presentan longitudes de no más de 100 aminoácidos, preferiblemente de 8 a 14 aminoácidos (Pág. 21, Párrs. [0187]-[0189]). Dichos péptidos demostraron ser inmunogénicos *in vitro* mediante la generación de líneas de células T específicas (Pág. 39, Párr. [0366], Tabla 4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a desarrollar un péptido inmunogénico siguiendo las enseñanzas del documento D2, a partir del polipéptido de SEQ ID NO: 417 divulgado en el documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que el péptido está modificado o incluye enlaces no peptídicos (Pág. 21, Párr. [0191], Pág. 59, Reiv. 5) y hace parte de una proteína de fusión que comprende los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena invariable (Ii) asociada al antígeno HLA-DR (Pág., 21, Párr. [0192], Pág. 59, Reiv. 6). Adicionalmente, divulga un ácido nucleico que codifica el péptido, que puede ser DNA, cDNA, PNA, CNA, RNA o combinaciones de los mismos (Pág. 21, Párrs. [0193]-[0194], Pág. 59, Reivs. 7 y 8), un vector capaz de expresar el ácido nucleico (Pág. 21, Párr. [0195], Pág. 59, Reiv. 9), una célula hospedera que comprende el ácido nucleico o el vector de expresión, que puede ser una célula presentadora de antígeno, tal como una célula dendrítica (Pág. 21, Párrs. [0197]-[0199], Pág. 59, Reivs. 11 a 13), un método para producir el péptido (Pág. 21, Párr. [0200], Pág. 60, Reiv. 14), un método *in vitro* para producir linfocitos T activados con el péptido (Pág. 21, Párr. [0201], Pág. 60, Reiv. 15), así como una composición que comprende una entidad seleccionada de: el péptido, el ácido nucleico que codifica el péptido, un vector de expresión capaz de expresar el ácido nucleico, una célula hospedera que comprende el vector o un linfocito T citotóxico activado con el péptido (Pág. 60, Reiv. 20).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16, 18 y 23 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al péptido de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.



Oficio N° 896 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0008990

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

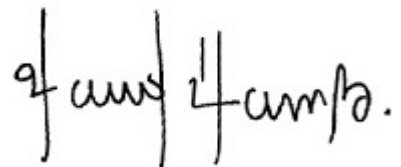
Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2002/086443	1 a 16, 18 y 23	Nivel Inventivo
D2	US2011/0229504	1 a 16, 18 y 23	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 896 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0008990

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0008990		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2014/066755		4 de agosto de 2014							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
05/08/2013				X					
Solicitante									
IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	17 y 19 a 22	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 16, 18 y 23
Palabras clave utilizadas	MXRA5, adlican, tumap, taa, cancer, biomarker, lung cancer, MHC bind*, HLA bind*, immatics, GLTDNIHLV
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/00, C07K 7/06, A61K 38/17, C12N 5/0783

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2017/0008902	22/04/2016	-	-	E
ISA (EPO)	WO2004/018633	04/03/2004	-	-	A
	US2008/0107668	08/05/2008	-	-	A
	US2011/0229504	22/09/2011	1 a 16, 18 y 23	Pág. 21, Párrs. [0187]-[0189], [0191]-[0195], [0197]-[0201], Pág. 39, Párr. [0366], Tabla 4, Pág. 59, Reivs. 1, 5 a 9, 11 a 13, Pág. 60, Reivs. 14, 15, 20	Y
	EP1760088	07/03/2007	-	-	A
	US2011/0142865	16/06/2011	-	-	A
Patbase The Lens	WO2002/086443	31/10/2002	1 a 16, 18 y 23 SEQ ID NO: 40	Pág. 5, líneas 25 a 33, Pág. 154, línea 77, Tabla 9A, Pág. 186, línea 63, Tabla 15A	Y
Patbase Orbit	ES 2411833	08/07/2013	-	-	A
STN	Xiong <i>et al.</i>	13/06/2012	-	-	A
NCBI	Clement <i>et al.</i>	26/03/2010	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.			Xiong, D., Li, G., Li, K., Xu, Q., Pan, Z., Ding, F., Vedell, P., Liu, P., Cui, P., Hua, X., Jiang, H., Yin, Y., Zhu, Z., Li, X., Zhang, B., Ma, D., Wang, Y., You, M. (2012). Exome sequencing identifies MXRA5 as a novel cancer gene frequently mutated in non-small cell lung carcinoma from Chinese patients. <i>Carcinogenesis</i> . 33(9), 1797-1805. Clement, C. C., Cannizzo, E. S., Nastke, M-D., Sahu, R., Olszewski, W., et al. (2010) An Expanded Self-Antigen Peptidome Is Carried by the Human Lymph As Compared to the Plasma. <i>PLoS ONE</i> . 5(3): e9863, 1-10.		

Oficio N° 896 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0008990

(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 20/12/2019	
Examinador: TATIANA VARGAS RIVERA	