

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

Señor(a)
IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“NUEVOS PÉPTIDOS Y NUEVAS COMBINACIONES DE PÉPTIDOS PARA EL USO EN LA INMUNOTERAPIA CONTRA LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) Y OTROS TIPOS DE CÁNCER”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2017/058083

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de abril de 2017.

PRIORIDAD(ES): US 62/319,141 6 de abril de 2016

GB 1605872.9 6 de abril de 2016

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. 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 32 del radicado N° NC2018/0011889 del 1 de noviembre de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar mecanismos inmunoterapéuticos que permitan mejorar el tratamiento y diagnóstico contra diversos tumores cancerígenos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo consistente en la SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 188; y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los cuales cuando se encuentran unidos a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II, podrían desencadenar una respuesta inmunitaria antitumoral a través de la activación de linfocitos T CD4+ y/o CD8+.

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

El objeto de la reivindicación 7 no se considera una invención, de acuerdo con el art. 15 D 486, toda vez que, hace referencia a un anticuerpo soluble o unido a membrana, que reconoce específicamente un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo consistente en la SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 188 cuando está unido a una molécula MHC. En este sentido, dicho anticuerpo puede corresponder a un anticuerpo tal y como se encuentra en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, generado por un sujeto como respuesta inmune a los péptidos inmunogénicos producidos. Cabe resaltar que, el capítulo descriptivo no presenta sustento que



Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

demuestre la producción de algún tipo de anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, que reconozca específicamente cualquiera de los péptidos reclamados en la presente solicitud. Por último, se le recuerda al solicitante que un anticuerpo se debe definir exclusivamente a partir de sus características técnicas esenciales funcionales, es decir mencionando el antígeno específico que reconoce dicho anticuerpo; y a partir de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir haciendo referencia a la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID No.) de la cadena pesada y de la cadena ligera; o de la región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera, o en términos de los 6 CDRs de una región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera del anticuerpo reclamado.

El objeto de las reivindicaciones 8 a 10 y 12 no se considera una invención, de acuerdo con el art. 15 D 486, toda vez que, hacen referencia a un receptor de linfocito T (TCR) soluble o unido a membrana, reactivo con un ligando de HLA que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo consistente en las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 188; y al ácido nucleico que lo codifica. Adicionalmente, dicho TCR no se encuentra definido a partir de sus características técnicas esenciales estructurales, es decir indicando la secuencia de polinucleótidos o de aminoácidos recombinante (Con su respectivo SEQ ID No.) que lo caracteriza. En este sentido, cabe resaltar que tal y como se encuentran enunciadas las reivindicaciones, estas podría abarcar un sin número de moléculas que aún no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante, incluyendo cualquier receptor de linfocito T (TCR) asociado a la membrana celular de linfocitos T CD4+ y/o CD8+ existentes en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, los cuales pueden ser activados por moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con un antígeno, que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada. Por lo tanto, el objeto reclamado corresponde a una excepción a la patentabilidad de acuerdo con el artículo citado.

El objeto de la reivindicación 13 no se considera una invención, de acuerdo con el art. 15 D486, toda vez que hace referencia a una célula huésped recombinante que comprende el péptido reclamado en la solicitud, la cual es una célula presentadora de antígeno tal como una célula dendrítica, un linfocito T o una célula NK. En este sentido, y teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo, los péptidos corresponden a fragmentos de proteínas endógenas, por lo cual el ácido nucleico reclamado correspondería al gen del cual proviene la proteína de la que se deriva el péptido, y la célula presentadora de antígeno correspondería al todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza. Por lo tanto, el objeto reivindicado corresponde a una excepción a la patentabilidad de acuerdo con artículo citado.

El objeto de la reivindicación 15 no se considera una invención, de acuerdo con el artículo 15 de la Decisión 486, toda vez que, se refiere a un linfocito T activado que se ha obtenido mediante el método de la reivindicación 14, no obstante dicho método, no corresponde a un método para producir linfocitos T activados, sino a un método para activar linfocitos T preexistentes, por lo que, de acuerdo con las características técnicas suministradas en la reivindicación no es posible distinguir la célula reclamada de cualquier célula de linfocito T de origen natural que pueda unirse a dicho péptido. Agregado a lo anterior, la reivindicación no define el linfocito T en términos de una línea celular. Por lo tanto, la materia reivindicada corresponde a material biológico aislado tal como se encuentra en la naturaleza, y es una excepción a la patentabilidad de acuerdo con el artículo citado.



Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

3. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de la reivindicación 19 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hacen referencia a un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana presentan un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos dada en cualquiera de las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 188, y en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de células T activadas.

El objeto de las reivindicaciones 24 a 32 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hacen referencia a un método para producir una vacuna personalizada contra el cáncer, o un tratamiento a base de un compuesto y/o de células para un paciente individual.

4. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de las reivindicaciones 18, 20 y 21 no es patentable, de acuerdo con el Art 14, teniendo en cuenta que se reclama el uso de un péptido caracterizado por cualquiera de las secuencias de aminoácidos de la SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 188 en medicina en el diagnóstico y/o tratamiento de cáncer, o para ser usado en la fabricación de un medicamento contra el cáncer, en el que dicho cáncer es seleccionado del grupo formado por la LMA, cáncer de vías biliares, cáncer de cerebro, cáncer de mama, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal entre otros.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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° NC2018/0011889 el 1 de noviembre de 2018, tituló la invención como: “NUEVOS PÉPTIDOS Y NUEVAS COMBINACIONES DE PÉPTIDOS PARA EL USO EN LA INMUNOTERAPIA CONTRA LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) Y OTROS TIPOS DE CÁNCER”. Este título no se relaciona completamente con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, dado que, el objeto principal de la solicitud se basa en el desarrollo de péptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos dada en cualquiera de las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 188, composiciones farmacéuticas y métodos de producción de estos. Adicionalmente, se hace referencia al término “nuevos”, el cual corresponde a un atributo subjetivo del objeto de la solicitud, no permitido en la estructura del título. Teniendo en cuenta lo anterior, se sugiere el título siguiente: “PÉPTIDOS PARA LA INMUNOTERAPIA CONTRA LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) Y OTROS TIPOS DE CÁNCER”.

5.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara ni concisa puesto que define un péptido inmunogénico en términos de que este *“comprende una secuencia de aminoácidos”*



Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

seleccionada entre el grupo consistente en la SEQ ID N°: 1 a la SEQ ID N°: 188 (...)”, lo cual al incluir el enlazador abierto “*comprende*”, podría abarcar no solo las secuencias de entre 9 a 14 aminoácidos de longitud total reclamadas, que caracterizan dichos péptidos, sino todas las secuencias de aminoácidos completas codificadas por los genes mencionados en las Tablas 1 a 3 (Capítulo descriptivo), e incluso secuencias de aminoácidos de cualquier longitud que incluyan entre 9 y 14 aminoácidos de las SEQ ID NO: 1 a 188. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales del péptido reclamado. Se le sugiere al solicitante definir el péptido inmunogénico exclusivamente en términos del enlazador cerrado “*consiste*”, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.

- La reivindicación 1 no tiene sustento en la descripción porque hace referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan a los péptidos inmunogénicos reclamados. Sin embargo, en la descripción no se menciona que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas con un 88% de identidad con respecto a las secuencias de aminoácidos seleccionadas entre el grupo consistente en las SEQ ID N°: 1 a la SEQ ID N°: 188. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en esta reivindicación por su secuencia completa, las cuales además deben estar adjuntas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID No., dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Finalmente, se le recuerda al solicitante que no es adecuado emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere, ya que abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas en la presente solicitud.
- La reivindicación 1 no es clara ya que define un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo consistente en la SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 188 en términos del *disclaimer* “(...) en que dicho péptido no es un polipéptido entero”, el cual es impreciso e impide establecer la longitud y secuencia completa de aminoácidos de las moléculas reivindicadas, toda vez que, abarca un sinnúmero de péptidos de diversos tamaños y secuencias. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar dicha referencia, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica.
- La reivindicación 4 no es concisa ni tiene sustento en la descripción porque define un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo consistente en la SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 188 en términos de que este puede comprender una longitud total de entre 8 y 100 aminoácidos, preferiblemente entre 8 y 30, y más preferiblemente entre 8 y 16. Sin embargo, como se evidencia en la descripción y en el listado de secuencias (Radicado N° NC2018/0011889 del 1 de noviembre de 2018) dichos péptidos presentan una longitud total de entre 9 y 14 aminoácidos, por lo cual se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones necesarias, y limitar el objeto reivindicado a una



Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

razonable generalización de la longitud de los péptidos reclamados de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.

- La reivindicación 5 no es concisa ni presenta sustento en la descripción porque se define un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo consistente en la SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 188, en términos de que este está modificado y/o incluye enlaces no peptídicos. Sin embargo, no se indica el tipo de modificación puntual estructural, mencionando los aminoácidos que han sido introducidos, sustituidos o deleccionados sobre dichos péptidos; o si estos han sido modificados químicamente por ejemplo a través de acilación, amidinación, piridoxilación de lisina, alquilación reductora entre otros tipos de modificaciones. Además, el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 4 - Radicado N° NC2018/0011889 del 1 de noviembre de 2018) no presenta evidencia que demuestre que el péptido inmunogénico reclamado ha sido sometido a algún tipo de modificación. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 6 no es clara ni se encuentra sustentada en la descripción, ya que el preámbulo de esta se define en términos de “*péptido*” pero en realidad se pretende reclamar una proteína de fusión entre los péptidos de la reivindicación independiente y la cadena invariable asociada al antígeno (HLA-DR), por lo que, la parte caracterizante de la reivindicación no corresponde con el objeto del preámbulo. Además, no existe evidencia en el capítulo descriptivo que dichas moléculas presenten una asociación de tipo covalente, por lo que no es posible que se encuentren dentro de una misma secuencia de aminoácidos, en consecuencia, no corresponderían a una proteína de fusión. En este punto es importante mencionar que la asociación entre los péptidos inmunogénicos y los receptores de HLA-DR se da por interacciones no covalentes¹. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes, y eliminar las reivindicaciones que refieran a proteínas de fusión no desarrolladas.
- La reivindicación 11 no presenta sustento en los ejemplos divulgados en la descripción (Ejemplos 1 a 4 - Radicado N° NC2018/0011889 del 1 de noviembre de 2018) que demuestre el desarrollo de un aptámero que reconozca un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo consistente en la SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 188 unido a una molécula MHC. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones necesarias y limitar el objeto reivindicado a una razonable generalización de las moléculas producidas de acuerdo con lo sustentado en la descripción.
- La reivindicación 14 no es clara ni concisa porque define un método *in vitro* para producir linfocitos T activados en términos de que se ponen en contacto linfocitos T con un antígeno cargado con moléculas MHC indicando que dicha interacción se debe realizar “(...) *durante un período de tiempo suficiente para activar dichos linfocitos T de un modo específico de antígeno (...)*”, la cual es una expresión imprecisa que no permite establecer las condiciones específicas de tiempo requeridas. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones necesarias, y definir el método indicando una secuencia lógica de etapas y condiciones técnicas

1 Kindt, T., Goldsby, R. and Osborne, B. (2007). *Kuby immunology*. 5th ed. New York: W.H. Freeman and Company, p.166.



Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

específicas, que le permitan a la persona versada en la materia la implementación de este.

- La reivindicación 16 no es concisa ni se encuentra sustentada en la descripción, ya que, se refiere a una composición farmacéutica, que puede comprender hasta siete posibles principios activos que no tienen relación funcional o estructural entre sí y, por ende, se refiere a invenciones diferentes al péptido reclamado en la reivindicación independiente. Adicionalmente, la memoria descriptiva no presenta evidencia del desarrollo de todas las posibles composiciones farmacéuticas mencionadas en dicha reivindicación. Se sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las composiciones farmacéuticas producidas de acuerdo con lo sustentado en la descripción.
- La reivindicación 17 no es clara ya que no se reclama un *“Método para producir el péptido o variante del mismo acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, el anticuerpo o fragmento del mismo acorde con la reivindicación 7, o el receptor de linfocito T o fragmento del mismo acorde con la reivindicación 8 o 9 (...)”*, en términos de que este se desarrolla de manera *“in vitro”*. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes, e incluir dicha referencia en el preámbulo de la reivindicación.
- Las reivindicaciones 1, 4, 16 y 22 no son claras porque las expresiones *“son como mínimo”*, *“preferentemente”*, *“al menos”* y *“opcionalmente”* precediendo una característica no son precisas ni limitativas, porque hacen opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere sustituirlas por un término preciso o un rango concreto.
- La reivindicación 22 no es clara ni presenta sustento en el capítulo descriptivo porque definen un *“equipo”* en términos de características opcionales, al indicar que este puede comprender hasta un máximo de cuatro componentes descritos según las opciones (a) a (d). Adicionalmente, el equipo no se define a partir de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una combinación de componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) con propiedades distintas, dirigidas a un único propósito o efecto técnico. Cabe resaltar que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, entre los componentes, es necesaria para el propósito final. En este sentido el indicar que el conjunto de componentes se caracteriza porque comprende (a) *un envase que comprende una composición farmacéutica que contiene el o los péptidos o la o las variantes acordes con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, el anticuerpo o fragmento del mismo acorde con la reivindicación 7 (...); (b) opcionalmente, un segundo envase que contiene un diluyente o solución de reconstitución para la formulación liofilizada (...)*, no demuestra ningún tipo de asociación de componentes que interactúen de manera directa para generar un efecto técnico específico, sino por el contrario se evidencia la funcionalidad de cada componente de manera individual. Agregado a lo anterior, en la etapa (d) se menciona que las instrucciones son para: *“(...) (I) el uso de la solución o (II) la reconstitución y/o el uso de la formulación liofilizada”*, lo cual entra en el campo de la excepción a la patentabilidad que contempla el Art. 14 D 486. Finalmente, vale decir, que el

Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 4 - Radicado N° NC2018/0011889 del 1 de noviembre de 2018) no presenta sustento para el desarrollo de un equipo que comprenda alguno de los componentes descritos según las opciones (a) a (d). Se le recuerda al solicitante que las reivindicaciones que hacen referencia a invenciones por combinación que comprenden componentes que provienen de preparaciones individuales deben ser encabezadas en términos de un “*kit de partes*”. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

5.3 Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 4 - Radicado N° NC2018/0011889 del 1 de noviembre de 2018) no presenta un desarrollo concreto ni explícito con pruebas técnicas de: (i) un aptámero que reconozca un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo consistente en la SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 188 unido a una molécula MHC; (ii) una composición farmacéutica, que puede comprender hasta siete posibles principios activos mencionadas en la reivindicación 11; (iii) un método para producir un anticuerpo o fragmento del mismo soluble o unido a membrana que reconoce específicamente el péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo consistente en la SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 188, o para producir el receptor de linfocito T o fragmento del mismo que reacciona ante un ligando HLA, en que dicho ligando son los péptidos o variantes de estos mencionados anteriormente; y (iv) un equipo (kit de partes). Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

6. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común corresponde a péptidos que son presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II, capaces de estimular la respuesta inmune a través de la activación de linfocitos T útiles en tratamiento de diferentes tipos de cáncer, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2015169945.

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1.** Péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID No: 1 y 182 derivados del gen GNA15 (Reivindicaciones 1 a 6, 11, 14, 16, 17, 22 y 23 - Parcialmente).
- **Grupo inventivo 2.** Péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID No: 2 y 187 derivados del gen LIG1 (Reivindicaciones 1 a 6, 11, 14, 16, 17, 22 y 23 - Parcialmente).



Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

- **Grupo inventivo 3.** Péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID No: 3, 4 y 5 derivados del gen DNTT (Reivindicaciones 1 a 6, 11, 14, 16, 17, 22 y 23 - Parcialmente).
- **Grupo inventivo 4.** Péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos de SEQ ID No: 6 derivado del gen CIITA (Reivindicaciones 1 a 6, 11, 14, 16, 17, 22 y 23 - Parcialmente).
- **Grupos inventivos 5 a (...).** Conformados por los péptidos caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 a 181, 183, 184 a 186, 188 a 198 derivados de los genes mencionados en las Tablas 1 a 3 (Reivindicaciones 1 a 6, 11, 14, 16, 17, 22 y 23 - Parcialmente).

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 6 de abril de 2016 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 anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Hassan C. et al., <i>Molecular & Cellular Proteomics</i> .	"The Human Leukocyte Antigen-presented Ligandome of B Lymphocytes"	12 de marzo de 2013
D2	WO/2015/169945	"Novel immunotherapy against several tumors of the blood, such as acute myeloid leukemia (AML)"	12 de noviembre de 2015

El documento D1² divulga un estudio que soporta la construcción del "inmunopeptidoma". Un enfoque proteómico se puede utilizar como punto de partida para las contribuciones

²Hassan C. et al., 2013. The Human Leukocyte Antigen-presented Ligandome of B Lymphocytes. *Molecular & Cellular Proteomics*. Vol. 12(7), Pág. 1829-43. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481700>.

Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

a la inmunología al proporcionar un panorama de peptidomas en muchos estudios inmunológicos, tanto fundamentales como aplicados (Pág. 1830, Col. 1, Párr. 4).

El documento D2³ divulga péptidos, ácidos nucleicos y células para su uso en métodos inmunoterapéuticos. En particular, la invención se refiere a la inmunoterapia contra el cáncer (Resumen).

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

8.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo consistente en la SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 188, y secuencias variantes de las mismas que son como mínimo homólogas en un 88% a las SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 188, y en que dicha variante se une a una o varias moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y/o induce la reacción cruzada de linfocitos T con dicho péptido variante; y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que dicho péptido no es un polipéptido entero”* (Radicado N° NC2018/0011889 del 1 de noviembre de 2018).

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

Características esenciales	D1
Péptido que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID N.º 182 (SLSEYDQCL).	Péptido que comprende la secuencia de aminoácidos SLSEYDQCL (Datos suplementarios Tabla S5).
Se une a una o varias moléculas del MHC	Se une a la molécula HLA (antígenos leucocitarios humanos) también denominado MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) (Datos suplementarios Tabla S1 y S5).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del péptido de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga un péptido derivado del gen GNA15 (Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-15) caracterizado por la secuencia de aminoácidos SLSEYDQCL/IPI00027243 (Datos suplementarios Tabla S5), el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 reivindicado (Fig. 1). Aunado a lo anterior, el péptido SLSEYDQCL presenta afinidad de unión por el HLA (antígenos leucocitarios humanos) también denominado MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) (Datos suplementarios Tabla S1 y S5). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
D1_SIPi00027243      SLSEYDQCL           9
SOLICITUD_S182      SLSEYDQCL           9
                      *****

# Percent Identity  Matrix - created by Clustal2.1
#
#
      1: D1_SIPi00027243      100.00   100.00
      2: SOLICITUD_S182      100.00   100.00
```

³<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2015169945A2&KC=A2&FT=D>

Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

Figura 1. Alineamientos entre el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos IPI00027243 divulgado en D1, y el péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 182 reivindicado.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

8.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 6 consiste en: *“El péptido o variante del mismo acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en que dicho péptido forma parte de una proteína de fusión, que en concreto comprende aminoácidos N-terminales de la cadena invariable (li) asociada al antígeno HLA-DR”* (Radicado N° NC2018/0011889 del 1 de noviembre de 2018).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Péptido que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID N.º 182 (SLSEYDQCL).	Péptido que comprende la secuencia de aminoácidos SLSEYDQCL (Datos suplementarios Tabla S5).	Péptidos que consisten en cualquiera de las SEC ID N°: 1 a SEC ID N°: 325, SEC ID N°: 326 a SEC ID N°: 447 o SEC ID N°: 448 a SEC ID NO: 605 (Pág. 129 y 130 – Reiv. 1 a 9).
Se une a una o varias moléculas del MHC	Se une a la molécula HLA (antígenos leucocitarios humanos) también denominado MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) (Datos suplementarios Tabla S1 y S5).	Los péptidos se unen a una o varias moléculas del MHC (Pág. 129, Reiv. 2).
Dicho péptido forma parte de una proteína de fusión, que en concreto comprende aminoácidos N-terminales de la cadena invariable (li) asociada al antígeno HLA-DR.	No registra	Dicho péptido forma parte de una proteína de fusión, que comprende los aminoácidos N-terminales 1 - 80 de la cadena invariable (li) asociada al antígeno HLA-DR (Pág. 130, Reiv. 15).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga un péptido derivado del gen GNA15 (Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-15) caracterizado por la secuencia de aminoácidos SLSEYDQCL/IPI00027243 (Datos suplementarios Tabla S5), el cual presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 reivindicado (Fig. 1). Aunado a lo anterior, el péptido SLSEYDQCL presenta afinidad de unión por el HLA (antígenos leucocitarios humanos) también denominado MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) (Datos suplementarios Tabla S1 y S5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 6, y el péptido divulgado en el documento D1, consiste en que el péptido reclamado en la presente solicitud forma parte de una proteína de fusión, que comprende los aminoácidos N-terminales 1 - 80 de la cadena invariable (li) asociada al antígeno HLA-DR.

El efecto técnico asociado a dicha diferencia consiste en que la fusión del péptido de SEQ ID NO: 182 a los aminoácidos N-terminales de la cadena invariante asociada al antígeno

Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

HLA-DR (li) facilita la introducción eficaz de dicho péptido en las células hospederas recombinantes que actúan como células presentadoras de antígeno.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido divulgado en el documento D1, para facilitar la introducción eficaz de este en células hospederas recombinantes que actúan como células presentadoras de antígeno?

Sin embargo, el producir una proteína de fusión entre un péptido y los aminoácidos N-terminales de la cadena invariante asociada al antígeno HLA-DR (li), en donde dicho péptido es capaz de unirse a una o varias moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y/o inducir la reacción cruzada de linfocitos T, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a péptidos inmunogénicos útiles en el diagnóstico y el tratamiento de cánceres/tumores, preferentemente de la LMA (leucemia mieloide aguda) (Págs. 4 a 24, Tablas 1 a 4), los cuales tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) clase I o II (Pág. 3, Párr. 3). Además, estos se encuentran modificados y/o incluyen enlaces no peptídicos (Pág. 49, Párr. 2), y pueden hacer parte de una proteína de fusión, en particular fusionada a los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena no variable asociada al antígeno HLA-DR (li), o fusionada a un anticuerpo, tal como, por ejemplo, un anticuerpo que es específico de células dendríticas (Pág. 49, Párr. 3). Por otro lado, se divulgan los ácidos nucleicos que codifican un péptido inmunogénico o una variante del mismo de acuerdo con la invención; el vector de expresión que expresa dichos ácidos nucleicos; un método *in vitro* para producir un péptido inmunogénico que comprende cultivar una célula huésped, y aislar el péptido o una variante del mismo de la célula huésped o su medio de cultivo; un método *in vitro* para producir linfocitos T activados, que comprende poner en contacto linfocitos T *in vitro* con un antígeno cargado en moléculas MHC de clase I o II humanas durante un período de tiempo suficiente para activar dichos linfocitos T, siendo dicho antígeno un péptido inmunogénico de la invención; una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un péptido seleccionado del grupo que consiste de las SEQ ID No. 1 a 325, SEQ ID No. 326 a 447 o SEQ ID No. 448 a 605 (Pág. 49 y 50 - Pág. 68, Párr. 4 - Pág. 69, Párr. 1 y 2 - Pág. 130, Reiv. 15 - Pág. 131, Reiv. 18 a 24 - Pág. 132 y 133 - Reiv. 33 y 34); y un kit que comprende: (a) un recipiente que contiene una composición farmacéutica como la descrita anteriormente, en solución o en forma liofilizada; (b) opcionalmente un segundo recipiente que contiene un diluyente o una solución reconstituyente para la formulación liofilizada; y (c) opcionalmente, instrucciones para (i) uso de la solución o (ii) reconstitución y / o uso de la formulación liofilizada. El kit puede comprender además uno o más de (iii) un tampón, (iv) un diluyente, (v) un filtro, (vi) una aguja o (v) una jeringa. El recipiente es preferiblemente una botella, un vial, una jeringa o un tubo de ensayo; y puede ser un contenedor multiuso (Pág. 103, Párr. 7 - Pág. 104, Párr. 1 y 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías para desarrollar una proteína de fusión entre un péptido y los aminoácidos N-terminales de la cadena invariante asociada al antígeno HLA-DR (li), en donde dicho péptido es capaz de unirse a una o varias moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y/o inducir la reacción cruzada de linfocitos T del documento D2 y el péptido derivado del gen GNA15 (Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-15) caracterizado por la secuencia de aminoácidos SLSEYDQCL de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.



Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

Las reivindicaciones dependientes 11, 14, 16, 17, 22 y 23 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

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

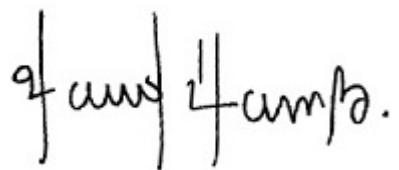
Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Hassan C. <i>et al.</i> , <i>Molecular & Cellular Proteomics.</i>	1 a 5	Novedad
		6, 11, 14, 16, 17, 22 y 23	Nivel Inventivo
D2	WO/2015/169945	6, 11, 14, 16, 17, 22 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° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0011889		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2017/058083		5 de abril de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
6 de abril de 2016				X					
Solicitante									
IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	18, 20 y 21	Art. 15	7 a 10, 12, 13 y 15	Art. 20	19, 24 a 32	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	1 a 6, 11, 14, 16, 17, 22 y 23 - Parcialmente.		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 6, 11, 14, 16, 17, 22 y 23.					
Palabras clave utilizadas				Immunotherapy cancer, T-cell peptide epitopes, major histocompatibility complex (MHC), hepatocellular carcinoma (HCC), SLSEYDQCL OR LLDSAVYYL, GNA15 OR G-protein subunit alpha-15.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C07K 7/06, C07K 7/08, C07K 14/00.					
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	13101095	19/04/2013	-	-				A	
	16022420	01/02/2016	-	-				A	
	15260346	30/10/2015	-	-				A	
	NC2017/0003772	19/04/2017	-	-				A	
	NC2017/0004543	05/05/2017	-	-				A	
	NC2017/0009101	06/09/2017	-	-				A	
	NC2017/0008902	30/08/2017	-	-				A	
	NC2017/0009616	22/09/2017	-	-				A	
	NC2017/0009922	28/09/2017	-	-				A	
	NC2017/0010830	25/10/2017	-	-				A	
	NC2017/0012886	15/12/2017	-	-				A	
	NC2017/0012891	15/12/2017	-	-				A	
	NC2018/0002202	27/02/2018	-	-				A	
	NC2018/0004869	08/05/2018	-	-				A	
	NC2018/0010009	21/09/2018	-	-				A	
ISA/EPO	WO2009059804	14/05/2009	-	-				A	
	WO2015169945	12/11/2015	6, 11, 14, 16, 17, 22 y 23	Págs. 4 a 24, Tablas 1 a 4; Pág. 3, Párr. 3; Pág. 49, Párr. 2; Pág. 49, Párr. 3; Pág. 49 y 50 - Pág. 68, Párr. 4 – Pág. 69, Párr. 1 y 2 – Pág. 130,				Y	

Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

				Reiv. 15 – Pág. 131, Reiv. 18 a 24 – Pág. 132 y 133 – Reiv. 33 y 34; Pág. 103, Párr. 7 – Pág. 104, Párr. 1 y 2.				
Patbase	US/2004/092446	13/05/2004	-	-	A			
	WO/2005/072053	11/08/2005	-	-	A			
	US/2006/216301	28/09/2006	-	-	A			
	US/2009/169573	02/07/2009	-	-	A			
	US/2009/305324	10/12/2009	-	-	A			
	US2009148400	11/09/2009	-	-	A			
	US2010158931	24/06/2010	-	-	A			
	US2011229504	22/09/2011	-	-	A			
	WO/15/019302	12/02/2015	-	-	A			
Epoquenet	WO/2004/018667	04/03/2004	-	-	A			
	WO/2009/015842	05/02/2009	-	-	A			
	WO/2009/138236	19/11/2009	-	-	A			
	WO/2015/018805	12/02/2015	-	-	A			
STNext	Michal Bassani-Sternberg <i>et al.</i> , 2015.	02/03/2015	-	-	A			
	D. Bourdetsky <i>et al.</i> , 2014.	22/04/2014	-	-	A			
	Stickel S. Juliane <i>et al.</i> , 2013.	15/11/2013	-	-	A			
	Sebastian P Haen <i>et al.</i> , 2013.	01/04/2013	-	-	A			
	Hassan C. <i>et al.</i> , 2013.	12/03/2013	1 a 5	Datos suplementarios Tabla S1 y S5	X			
6, 11, 14, 16, 17, 22 y 23			Y					
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Hassan C. <i>et al.</i> , 2013. The Human Leukocyte Antigen-presented Ligandome of B Lymphocytes*. Molecular & Cellular Proteomics. 12(7):1829-43. doi: 10.1074/mcp.M112.024810. Michal Bassani-Sternberg <i>et al.</i> , 2015. Mass Spectrometry of Human Leukocyte Antigen Class I Peptidomes Reveals Strong Effects of Protein Abundance and Turnover on Antigen Presentation. Molecular & Cellular Proteomics, 20150302 American Society for Biochemistry and Molecular Biology, US. Vol: 14, Nr: 3, Page(s): 658 – 673. D. Bourdetsky <i>et al.</i> , 2014. The nature and extent of contributions by defective ribosome products to the HLA peptidome. PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, 20140422. Vol: 111, Nr: 16, Page(s): E1591 - E1599. Stickel S. Juliane <i>et al.</i> , 2013. HLA class I ligandome analysis in Acute Myeloid Leukemia-Novel-T-Cell epitopes for peptide-based immunotherapy. BLOOD, 20131115 American Society of Hematology, US. Sebastian P Haen <i>et al.</i> , 2013. The repertoire of human tumor-associated epitopes - identification and selection of antigens and their application in clinical trials. Current Opinion in Immunology, 20130401 Elsevier Current Trends. Vol: 25, Nr: 2, Page(s): 277 – 283.							
			(2) Categorías de documentos citados					
			“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
			“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.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		

Oficio N° 1152 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0011889

“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.	“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: 23/10/2019	
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO	