

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 5220 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012083

Señor(a)
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO QUE COMPRENDEN UN TRÍMERO DE LIGANDO DE LA FAMILIA DE TNF Y UN RESTO DE UNIÓN A PD1.”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2017/061241

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de mayo de 2017.

PRIORIDAD(ES): EP, 16169487.2 13 de mayo 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 36 del radicado N° NC2018/0012083 del 8 de noviembre de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar moléculas que combinen los efectos positivos del anticuerpo anti-PD1 como del anticuerpo para 4-1 BB para tratamiento antitumoral con mayores perfiles de seguridad y estabilidad.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF que comprende (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a PD1 y (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro, en donde la molécula se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo que están conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo.

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

El objeto de las reivindicaciones 35 y 36 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que, el método reclamado comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de la molécula de unión a antígeno.

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



Oficio N° 5220 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012083

El uso de las reivindicaciones 31-34 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que, si bien se encabezan como molécula o composición, se está reclamando el uso de dicha molécula o composición.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 1 y 3 no son claras, toda vez que, no caracteriza de manera autosuficiente el anticuerpo. Se sugiere al solicitante caracterizar estructuralmente el anticuerpo, definiendo las SEQ ID NOs. de las construcciones preferidas de anticuerpos De acuerdo con el sustento en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 2 no es clara porque reclama un dominio Fc compuesto de una primera y una segunda subunidad, las cuales no se caracterizar estructuralmente. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes, considerando el sustento en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 3, literal b, así como sus reivindicaciones dependientes 4 a 9 no tienen sustento. Toda vez que, caracteriza la molécula de unión a antígeno por diferentes opciones que son excluyentes entre ellas: i) a iii), sin representar ninguna la estructura completa del anticuerpo. Se sugiere modificar la reivindicación, restringiéndose a lo desarrollado en el capítulo descriptivo y que, por lo tanto, presenta sustento.

La reivindicación 9 no es clara porque caracteriza la molécula por un resultado alcanzar cuando menciona “*en donde el resto capaz de unirse específicamente a PD1 es una molécula Fab capaz de unirse específicamente a PD1*”. Se sugiere eliminar dicha expresión.

Las reivindicaciones 14 a 17 no son claras porque no caracterizan estructuralmente el anticuerpo. Se sugiere realizar las modificaciones pertinentes que permitan caracterizar la estructura del anticuerpo, mencionando sus SEQs ID NOs y considerando el sustento en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 18 no es clara porque incluye un resultado alcanzar cuando menciona “*que reduce la unión a un receptor de Fc*”. Se sugiere eliminar dicha expresión.

La reivindicación 28 no es clara porque se encabeza como “*una célula hospedadora*”. Se sugiere reemplazar por línea celular, considerando el sustento en el capítulo descriptivo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 13 de mayo 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 anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
------	-----------	--------	----------------------



Oficio N° 5220 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012083

D1	Chen S. <i>et al.</i> , Cancer Immunology Research	“Combination of 4-1BB Agonist and PD-1 Antagonist Promotes Antitumor Effector/Memory CD8 T Cells in a Poorly Immunogenic Tumor Model”	Febrero de 2015
D2	Shindo Y. <i>et al.</i> , Anticancer Research	“Combination immunotherapy with 4-1BB activation and PD-1 blockade enhances antitumor efficacy in a mouse model of subcutaneous tumor”	Enero 2015

El documento D1¹ divulga una molécula anti-4-1BB/anti-PD-1 con actividad inmunogénica antitumoral (Resumen, Introducción, Resultados, Figs. 1-7).

El documento D2² divulga una molécula que combinan la actividad antitumoral anti 4-1BB/ anti-PD-1 evidenciando efecto antitumoral en modelo de melanoma en animales (Resumen, Introducción, Resultados, Figs. 1-5).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF que comprende (a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a PD1 y (b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro, en donde la molécula se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo que están conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo”* (Radicado N° NC2018/0012083 del 8 de noviembre de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Una molécula de unión a antígeno que contiene trímero de ligando de la familia de TNF que comprende	Una molécula de unión a antígeno que contiene ligando de la familia de TNF que comprende (Resumen, Materiales y métodos).	Una molécula de unión antígeno que contiene ligando de la familia de TNF que comprende (Resumen e introducción).
(a) al menos un resto capaz de unirse específicamente a PD1 y	Un resto de unión capaz de unirse específicamente a PD-1 y (Materiales y métodos, sección: Anticuerpos para inmunoterapia y citometría de flujo).	Un resto de unión capaz de unirse específicamente a PD-1 y (Materiales y métodos, sección: Anticuerpos).
(b) un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro, en donde la molécula se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o un	Polipéptidos de unión a miembro de la familia de ligandos de TNF o fragmento del mismo (Introducción, materiales y métodos: Anticuerpos para inmunoterapia y citometría de flujo).	Polipéptidos de unión a miembro de la familia de ligandos de TNF o fragmento del mismo (Materiales y métodos, sección: Anticuerpos).

¹<https://cancerimmunolres.aacrjournals.org/content/3/2/149.long>

² <http://ar.iijournals.org/content/35/1/129.long>

Oficio N° 5220 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012083

fragmento del mismo que están conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo		
---	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una molécula anti-4-1BB/ anti-PD-1 para terapia inmunogénica antitumoral, este documento también divulga efecto inmunoterapéutico en la combinación de actividad anti 4-1BB y anti PD-1 frente al tratamiento del Cáncer (Resultados, Figs- 1-2).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la molécula divulgado de D1 consiste en la mención de un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro, en donde la molécula se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo que están conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo.

No se evidencia un efecto asociado al incluir un primer y un segundo polipéptido que están unidos entre sí mediante un enlace disulfuro, en donde la molécula se caracteriza por que el primer polipéptido comprende dos ectodominios de un miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo que están conectados entre sí mediante un enlazador peptídico y porque el segundo polipéptido comprende un ectodominio de dicho miembro de la familia de ligandos de TNF o un fragmento del mismo. Toda vez que, no se caracteriza la molécula estructuralmente y no se enseña un efecto ni pruebas técnicas de las construcciones que presentan mayor estabilidad, eficacia y toxicidad reducida frente al estado de la técnica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la molécula de unión antígeno conocido en D1 con el fin de obtener una molécula alternativa que combine los efectos del anticuerpo anti-PD1 como del anticuerpo para 4-1 BB para tratamiento antitumoral?

Sin embargo, el incluir moléculas que combinen los efectos del anticuerpo anti-PD1 como del anticuerpo para 4-1 BB para tratamiento antitumoral, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere una molécula que enseña actividad inmunoterapéutica antitumoral por medio de la combinación de activación de 4-1BB y bloqueo inhibitorio de PD-1 (Resultados, Figs. 1-5).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir moléculas que combinen los efectos del anticuerpo anti-PD1 como del anticuerpo para 4-1BB del documento D2 en la molécula de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 30 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la molécula de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Oficio N° 5220 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012083

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	Chen S. <i>et al.</i> , Cancer Immunology Research	1 a 30	Nivel Inventivo
D2	Shindo Y. <i>et al.</i> , Anticancer Research	1 a 30	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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 5220 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012083

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0012083		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2017/061241		11 de mayo de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
13 de mayo de 2016				X					
Solicitante									
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	31 - 34	Art. 15	-	Art. 20	35 y 36	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 30
Palabras clave utilizadas	PD-1, anti-4-1BB/anti-PD-1, OX40L, trimeric, immunomodulatory,
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/705, A61K 39/395, C07K 16/28, C12N 15/62

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)
IP5	Chen S. <i>et al</i>	11/11/2014	1 a 30	Resumen, Introducción, Materiales y métodos, Resultados, Figs. 1-7	Y
	Shindo Y. <i>et al.</i> ,	01/2015	1 a 30	Resumen, Introducción, Materiales y métodos, Resultados, Figs. 1-6	Y
	WO2013164694	07/11/2013	-	-	A
	WO2010010051	28/01/2010	-	-	A
	WO2015095423	25/06/2015	-	-	A
PatBase	US2010055102	03/04/2010	-	-	A
	WO2013192504	27/12/2013	-	-	A
	US2013039911	14/02/2013	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP)		Chen S. <i>et al.</i> , (2015). Combination of 4-1BB Agonist and PD-1 Antagonist Promotes Antitumor Effector/Memory CD8 T Cells in a Poorly Immunogenic Tumor Model. <i>Cancer Immunology Research</i> . 3 (2) 149-160. Shindo Y. <i>et al.</i> , (2015). Combination immunotherapy with 4-1BB activation and PD-1 blockade enhances antitumor efficacy in a mouse model of subcutaneous tumor. <i>Anticancer Research</i> 35 (1) 129-136.			
(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° 5220 de 20 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012083

“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: (18/03/2020)	
Examinador: Molkary Andrea López De La Torre	