

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2017/0010808

Asunto: Solicitud de patente para: SISTEMAS Y MÉTODOS PARA LA
VIGILANCIA ACTIVA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Solicitante: OPKO DIAGNOSTICS, LLC

Fecha de solicitud: 24 de octubre de 2017

RESPUESTA AL TERCER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RICNÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 6287, notificado por fijación en lista el 01 de junio de 2020.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad, apporto un Capítulo Reivindicatorio Modificado, conformado por 9 reivindicaciones, en las que se ha eliminado el marcador de calicreína tPSA (PSA total) del alcance de la invención. Así las cosas, me permito resaltar que esta modificación se ajusta completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Tomando en consideración lo expuesto anteriormente me permito resaltar que, en virtud de las modificaciones realizadas, el Capítulo Reivindicatorio presentado junto con este memorial es completamente claro y conciso al reclamar el sistema para determinar una probabilidad de un acontecimiento asociado con cáncer de próstata de la invención, ajustándose de esta forma a lo exigido por el artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

II. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de la presente solicitud:

Tabla 1: Documentos del arte previo cercanos a la presente invención

No	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	US2013/273643	<i>“Methods and apparatuses for predicting risk of prostate cancer and prostate gland volume”</i>	17 de octubre 2013
D3	WO11027308	<i>“Novel tumor markers”</i>	10 de marzo de 2011

III. EN CUANTO A LA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador establece que la presente solicitud carece de nivel inventivo de acuerdo con lo divulgado en D2 y D3. En cuanto a este particular, difiero de la opinión del Examinador toda vez que asegura que la única diferencia entre la Reivindicación 1 y D2 es que la muestra de sangre se obtiene del sujeto dentro de los 6 a 36 meses posteriores al diagnóstico inicial de cáncer de próstata no agresivo, y que dicha diferencia es anticipada de acuerdo con las enseñanzas de D3 el cual revela repetidas pruebas en varios puntos de tiempo. Respetuosamente deseo señalar que dicha posición es infundada.

En primer lugar, a diferencia de la opinión del Examinador, la presente invención no solo se diferencia de D2 en incluir que la muestra de sangre se obtiene del sujeto dentro de los 6 meses a 36 meses de un diagnóstico inicial de cáncer de próstata no agresivo, D2 tampoco revela ni sugiere de manera obvia, un seguimiento/vigilancia activa de un sujeto diagnosticado previamente con cáncer de próstata no agresivo para determinar si el cáncer de próstata no agresivo ha progresado a cáncer de próstata agresivo.

D2 enseña métodos y aparatos para predecir el riesgo de cáncer de próstata y/o el volumen de la glándula prostática utilizando información de un panel de marcadores de caliceína. Sin embargo, ninguno de los sujetos de D2 tuvo un diagnóstico previo de cáncer de próstata no agresivo. De acuerdo con lo anterior deseo señalar que la Tabla 2 de D2 (Tabla 2 del presente memorial) muestra que ninguno de los sujetos en ninguno de los estudios tuvo un diagnóstico previo de cáncer de próstata no agresivo. Los sujetos evaluados en D2 son:

- (i) hombres no examinados;
- (ii) hombres con una prueba de PSA previa,
- (iii) hombres con PSA elevado persistentemente después de una biopsia negativa;
- (iv) hombres con estudio clínico previo a la biopsia; o
- (v) hombres con seguimiento longitudinal sin biopsia ni examen previo.

Por lo tanto, ninguno de los sujetos de los estudios revelados en el modelo estadístico de predicción de D2 tuvo una biopsia positiva, y mucho menos un diagnóstico de cáncer de próstata o cáncer de próstata no agresivo específicamente.

Tabla 2: Tabla de D2 Modelo estadístico de predicción de D2.

Overview of studies				
Cohort	Description	Sample size	Increase in AUC: four kallikrein model vs. PSA	Increase in AUC: four kallikrein panel plus DRE model vs. PSA + DRE
Gothenburg round 1	Unscreened men	740	Any cancer: 0.832 vs. 0.680 High grade: 0.870 vs. 0.816	Any cancer: 0.836 vs. 0.724 High grade: 0.903 vs. 0.868
Gothenburg subsequent rounds	Men with a prior PSA test	1241	Any cancer: 0.674 vs. 0.564 High grade: 0.819 vs. 0.658	Any cancer: 0.697 vs. 0.622 High grade: 0.828 vs. 0.717
Rotterdam round 1	Unscreened men	2186	Any cancer: 0.764 vs. 0.637 High grade: 0.825 vs. 0.776	Any cancer: 0.776 vs. 0.695 High grade: 0.837 vs. 0.806
Rotterdam subsequent rounds	Men with a prior PSA test	1501	Any cancer: 0.713 vs. 0.557 High grade: 0.793 vs. 0.699	Any cancer: 0.711 vs. 0.585 High grade: 0.798 vs. 0.709
Rotterdam prior negative biopsy	Persistently elevated PSA after negative biopsy	925	Not assessed	Any cancer: 0.681 vs. 0.584 High grade: 0.873 vs. 0.764
Tarn	Clinical work up before biopsy	262	Not assessed	Any cancer: 0.782 vs. 0.628 High grade: 0.870 vs. 0.767
Malmo	Longitudinal follow-up without biopsy or screening	792	Any cancer: 0.751 vs. 0.654 Advanced cancer*: 0.824 vs. 0.716	Not assessed

*T3/T4 or metastatic at diagnosis

Por lo tanto, una persona versada en la materia entendería que los métodos de D2 buscan determinar si un sujeto que **NO** tiene un diagnóstico de cáncer de próstata no agresivo

debe someterse a una biopsia (la cual es invasiva y costosa, e implica riesgo quirúrgico) para proporcionar un diagnóstico de cáncer, lo cual es muy diferente a las enseñanzas de la presente invención la cual busca monitorear sujetos que SÍ tienen un diagnóstico de cáncer de próstata no agresivo para determinar si ha progresado a cáncer de próstata agresivo.

Por otra parte, deseo señalar que es conocido en la técnica que, si a un sujeto se le diagnostica cáncer de próstata agresivo, lo más posible es que dicho sujeto este recibiendo o haya recibido tratamiento (por ejemplo, cirugía, como una prostatectomía radical). Por el contrario, si a un sujeto se le diagnostica un cáncer de próstata no agresivo, todavía no es necesaria una prostatectomía radical. Así las cosas, una persona versada en la materia sabría que, si a un sujeto se le diagnosticaba cáncer de próstata no agresivo, no existía una forma no invasiva eficaz de controlar la progresión de la enfermedad para determinar si había progresado a un cáncer de próstata agresivo y si se necesitaba una prostatectomía radical. En otras palabras, sin una forma eficaz y no invasiva de monitorear la progresión de la enfermedad, un paciente con un diagnóstico de cáncer de próstata no agresivo tendría principalmente, solo tres opciones:

- (i) recibir una prostatectomía radical innecesaria,
- (ii) no recibir tratamiento y correr el riesgo de que el cáncer de próstata no-agresivo se convierta en un cáncer de próstata agresivo mortal; o
- (iii) obtener biopsias periódicas (que, como se discutió anteriormente, son costosas e invasivas e implican riesgos quirúrgicos) para monitorear la progresión de la enfermedad.

Asimismo, deseo señalar que tal como lo indican las enseñanzas de la página 1, líneas 26-31, página 2 líneas 1-15 del Capítulo Descriptivo de la presente invención, el problema técnico que resuelve la presente invención es proporcionar métodos útiles para la vigilancia activa de sujetos a los que se les ha diagnosticado que tienen un cáncer de próstata no agresivo:

“Convencionalmente, los sujetos diagnosticados con cáncer de próstata no agresivo son monitoreados para la progresión de la enfermedad obteniendo biopsias de tejido prostático periódicamente y evaluándolas para determinar si el cáncer ha progresado o no a una forma agresiva, en cuyo caso está indicada la prostatectomía o radioterapia u otro tratamiento. La obtención periódica de biopsias de tejido prostático es un método de seguimiento clínicamente indeseable porque cada

biopsia implica un procedimiento invasivo que es costoso y expone al sujeto a riesgos quirúrgicos potencialmente innecesarios, incluyendo infección, complicaciones de la anestesia, problemas de hemorragia, coágulos de sangre, etc. Aspectos de la divulgación se refieren a un reconocimiento de que existe la necesidad de un enfoque mínimamente invasivo para monitorizar sujetos a los que se les ha diagnosticado una enfermedad no agresiva. En particular, los métodos proporcionados en la presente son útiles para la vigilancia activa de sujetos a los que se les ha diagnosticado que tienen un cáncer de próstata no agresivo.”

D2 no resuelve este problema en la técnica y no hace obvia la solución de medir uno o más de los niveles de calicreína enumerados en una muestra de sangre de un paciente con un diagnóstico de cáncer de próstata no agresivo, como se indica en la presente invención, para controlar de forma no invasiva la progresión de la enfermedad a un cáncer de próstata agresivo, y mucho menos en el que la muestra de sangre se obtiene del sujeto dentro de los 6 meses a 36 meses de un diagnóstico inicial de cáncer de próstata no agresivo.

Así las cosas, una persona versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva respecto a D2 al menos porque brinda una solución a un problema técnico no resuelto previamente: el seguimiento/vigilancia no invasiva eficaz de pacientes con un diagnóstico de cáncer de próstata no agresivo para determinar si el cáncer de próstata no agresivo ha progresado a cáncer de próstata agresivo, maximizando las posibilidades de supervivencia del paciente, al tiempo que reduce la cantidad de prostatectomías radicales innecesarias y biopsias invasivas. Además, un experto en la materia no habría llegado a la solución provista por la presente invención basándose en las enseñanzas de D2 debido a que D2 ni siquiera contempla en su estudio pacientes con un diagnóstico positivo previo de cáncer de próstata.

En segundo lugar, D3 como documento complementario, no suple las deficiencias de D2. D3 se refiere a “*un marcador tumoral o grupo de marcadores tumorales asociados con la progresión de una enfermedad neoplásica desde una etapa menos progresada a una etapa más progresada, en donde la expresión del marcador tumoral o grupo de marcadores tumorales se modifica al comparar la expresión del marcador tumoral o grupo de marcadores tumorales en la etapa menos progresada hasta la expresión en la etapa más progresada, en donde dicho marcador tumoral o grupo de marcadores tumorales*

comprende al menos un marcador tumoral seleccionado de la Tabla 1 o la Tabla 2". página 3, líneas 20-26 de D3. Sin embargo, aunque la Tabla 1 de D3 da a conocer 17 marcadores y la Tabla 2 da a conocer 166 marcadores. (páginas 14-29 de D3), ninguna de las calicreínas enumeradas en la presente invención es mencionada en dichas tablas.

Asimismo, D3 establece en la página 12, líneas 16-18 que *"se demostró que los marcadores tumorales como se muestran en la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4 se expresan de manera diferencial, dependiendo de la etapa de progresión de una enfermedad neoplásica cuando se analizan muestras de pacientes"*. Al igual que las Tablas 1 y 2 de D3, la Tabla 3 da a conocer 317 marcadores y la Tabla 4 da a conocer 17 marcadores. (páginas 31-54 y 55-57). Sin embargo, a pesar de los cientos de marcadores descritos en las Tablas 1-4 de D2, en particular, ninguna de las calicreínas enumeradas en las reivindicaciones de la presente invención se incluye en las tablas 1-4 de D3 las cuales muestran la forma de expresión diferencial de los marcadores.

De hecho, de los antígenos enumerados en las presentes reivindicaciones, solo el PSA total, es descrito en la Tabla 5 de D3 como el marcador No. 45. D3 menciona que *"los marcadores tumorales adicionales que pueden combinarse con uno o más de los marcadores de la Tabla 1, 2, 3 o 4, preferiblemente con cualquier combinación de estos marcadores o cualquier grupo de marcadores tumorales o cualquier combinación de grupos de marcadores tumorales como se definen en el presente documento anteriormente de cualquier manera adecuada y, por lo tanto, también forman parte de la presente invención se indican en la siguiente Tabla 5."* página 77, líneas 7-11 de D3.

Así las cosas, una persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de D3, entendería que el PSA no es uno de los principales marcadores tumorales descritos en D3, sino que, por el contrario, el PSA simplemente es un marcador adicional que podría combinarse con los principales marcadores tumorales. En otras palabras, una persona versada en la materia a partir de las tablas de D3, no asumiría que enseñanzas como las relacionadas con la frecuencia de las pruebas, se aplican a marcadores adicionales como lo es el PSA en D3 y, en cambio, entendería que esas enseñanzas se relacionan con los principales marcadores descritos en las Tablas 1-4 de D3.

De manera similar, dado que el PSA no está incluido en ninguna de las Tablas 1-4, que D3 indica que son los marcadores tumorales que se expresan de manera diferencial según la

etapa de progresión de una enfermedad neoplásica, una persona experta a partir de D3 probablemente entendería que el PSA no es diferencialmente expresado en función de la etapa de progresión. Por tanto, un experto en la materia a partir de D3 probablemente entendería que el PSA no podría usarse para controlar la progresión de la enfermedad, y mucho menos de la manera que se indica en la presente invención. Además, como se discutió anteriormente, D2 no describe que cualquiera de los marcadores descritos en el mismo podría usarse para monitorear la progresión del cáncer de próstata no agresivo a cáncer de próstata agresivo. En consecuencia, no hay ninguna indicación ni en D2 ni en D3 de que alguno de los marcadores enumerados en la presente invención pueda usarse para monitorear la progresión del cáncer de próstata no agresivo a cáncer de próstata agresivo, y mucho menos cualquier indicación de cómo sería dicho método, o qué frecuencia de las pruebas estaría involucrada. Así las cosas, un experto en la materia a partir de las enseñanzas de D2 y D3, solas o en combinación, no llegaría a las reivindicaciones de la presente invención mucho menos con una expectativa razonable de éxito.

Quisiera añadir que, acorde al Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona medianamente versada en la materia. Así entonces, el análisis de nivel inventivo no debería basarse en si la invención era **-posible de obtener-**, pues esto haría todas las invenciones obvias y que el sistema de patentes fuera inviable. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis **no** es lo que la persona medianamente versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad sino lo que habría hecho teniendo en cuenta sus conocimientos en el área y lo enseñado en el arte previo. Además, no puede basarse el análisis tampoco en si la invención es **-mejor-** que el arte previo o si presenta efectos mejorados, o si existe un documento que invite al científico a llevar a cabo investigación, sino únicamente en si la invención resulta obvia o evidentemente derivable del arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente, no aplica para el presente caso.

Finalmente, vale la pena resaltar que, únicamente en un esfuerzo por acelerar el trámite de la presente solicitud, las reivindicaciones independientes 1 y 6 han sido modificadas, de acuerdo con lo mencionado en el numeral I del presente memorial, eliminando el tPSA de los posibles marcadores de calicreína, de modo que el nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado reclama al menos un marcador de calicreína seleccionado de fPSA, iPSA y hK2. Así las cosas, D3 no revela ninguno de los marcadores reclamados en la presente

invención, y mucho menos en las Tablas 1-5. Adicionalmente, deseo señalar que, como se discutió anteriormente, D2 no menciona o señala que los marcadores de fPSA, iPSA y hK2 pueden usarse para monitorear la progresión del cáncer de próstata no agresivo a cáncer de próstata agresivo. En consecuencia, deseo señalar una vez más que, no hay ninguna indicación ni en D2 ni en D3 del incluir estos marcadores definidos en un método de monitoreo de la progresión del cáncer de próstata no agresivo a cáncer de próstata agresivo, ni tampoco una indicación puntual de cómo se vería dicho método, o qué frecuencia de las pruebas estarían involucradas, lo cual reviste la presente invención de nivel inventivo frente al arte previo citado.

En conclusión, una persona medianamente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva, toda vez que el arte previo citado en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera específica, por lo que es claro que dicha invención no puede ser considerada obvia a partir de dicho arte previo.

IV. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

V. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 9 reivindicaciones;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908