

P-16099

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0011889**

Solicitud de patente a nombre de **IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH**, domiciliada en Tübingen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. 5716, notificado mediante notificación electrónica el 21 de mayo de 2020, relacionado con el segundo concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el 18 de agosto de 2020, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de diez (10) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** En atención a las recomendaciones del examinador, la nueva reivindicación 1 hace claridad en que el péptido de la invención es un péptido sintético o recombinante capaz de inducir una respuesta de linfocitos T CD8+ *in vitro*,
- 1.2** Las antiguas reivindicaciones 5, 6-8, 14-15 dirigida a un anticuerpo, TCR y un kit han sido eliminadas del pliego reivindicatorio en esta oportunidad.

- 1.3** El método de la antigua reivindicación 10 para producir linfocitos T activados, que corresponde a la nueva reivindicación 7, se ha modificado para detallar aún más las etapas a seguir. Asimismo, se ha eliminado la expresión "(...) *durante un período de tiempo suficiente para activar dichos linfocitos T de un modo específico de antígeno (...)*".
- 1.4** La antigua reivindicación 11, que corresponde a la nueva reivindicación 8, se ha redirigido a una las linfocitos T activadas definida en termino de sus características técnicas funcionales y estructurales..
- 1.5** Finalmente, las demás reivindicaciones fueron modificadas con el propósito de reenumerarlas y ajustar su correspondiente dependencia.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original y que fueron realizadas siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador, con el fin de superar las objeciones de claridad, concisión y sustento en la descripción planteadas en su concepto técnico, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486/00.

2. Modificación al título

Con el propósito de adecuar el título de la solicitud de patente al nuevo pliego reivindicatorio, y en atención a la recomendación del examinador, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

"PÉPTIDO SINTÉTICO O RECOMBINANTE DERIVADO DEL GEN PRKDC PARA
INMUNOTERAPIA CONTRA LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) Y OTROS TIPOS DE
CÁNCER"

De esta manera, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que el nuevo título se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones.

3. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta pago de tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo

capítulo reivindicatorio tiene un menor número de cláusulas que el anteriormente presentado.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.

4. El objeto de la solicitud es una invención

El solicitante manifiesta que la materia objeto del nuevo capítulo reivindicatorio no corresponde a material biológico existente en la naturaleza o ni aquel que pueda ser aislado o a procesos esencialmente biológicos, por lo que es posible afirmar que no corresponde una excepción a la patentabilidad de acuerdo con el Artículo 15, literal b de la Decisión 486/00.

5. Claridad, concisión de las nuevas reivindicaciones y sustento en la descripción

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

6. Suficiencia de la descripción

El solicitante manifiesta respetuosamente que la descripción divulga la invención de manera clara y suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda llevarla a cabo, ya que los ejemplos consignados en la descripción evidencian un desarrollo claro con pruebas técnicas de la composición farmacéutica, tal como aparece reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio. Por lo tanto, el objeto reclamado no corresponde una excepción a la patentabilidad de acuerdo con el Artículo 28, literal e) de la Decisión 486/00.

7. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que la altura inventiva de las antiguas reivindicaciones 1 a 5, 9 a 15 estaría afectada por las enseñanzas del documento D1 (US20140106981), en combinación con las enseñanzas del documento D2

(WO/2015/169945), siendo D1 considerado como el arte previo más cercano a la invención reclamada.

En particular, el examinador considera que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y el péptido divulgado en el documento D1, consiste en que el péptido reivindicado presenta una longitud de nueve aminoácidos mientras que el péptido divulgado en D1 presenta una longitud de 27 aminoácidos.

Sin embargo, el examinador manifiesta que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que considera que la solicitud no demuestra a partir de pruebas técnicas, que el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 52 (derivado del gen PRKDC) sea capaz de unirse (afinidad) y estabilizar las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) receptoras, evitando la disociación de los complejos péptidos-MHC; y, además, exhibir inmunogenicidad in vitro de manera que se propicie la proliferación de linfocitos T precursores CD8+ en humanos (Ejemplos 1 a 4 - Radicado N° NC2018/0011889 del 1 de noviembre de 2018).

En este sentido, hacemos notar que el Artículo 18 de la Decisión 486/00 determina que *"una invención tiene nivel inventivo, si para una **persona del oficio normalmente versada en la materia técnica** correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*. (El subrayado es nuestro).

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la definición anterior, deseamos aclarar que los antecedentes citados por el examinador no sugieren ni hacen evidentes las ventajas técnicas del péptido reivindicado por la presente solicitud, al menos por las razones expuestas a continuación:

Como primera medida, se hace notar que la antigua reivindicación 1 se modificó con el propósito de dirigir la solicitud a "1. Un péptido sintético o recombinante capaz de inducir una respuesta de linfocitos T CD8+ in vitro, caracterizado porque consiste en la

secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N.º 52; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.". Dicho péptido corresponde a la secuencia de aminoácidos **IVDPVDSTL**, la cual tiene una longitud total de 9 aminoácidos, el cual fue sintetizado y/u obtenido de manera recombinante por el solicitante a partir de la secuencia de gen de la PRKDC.

El péptido de 27 aminoácidos de longitud divulgado en documento D1 es *una secuencia de entre más de 72,000 SEQ IDs enunciados en el documento D1*, sin que se discuta con respecto a esta secuencia o se indique la preferencia de la misma. Adicionalmente, es importante destacar que el documento D1 se relaciona con un campo técnico diferente, ya que no se relaciona en absoluto con péptidos presentados en superficie celular de los tejidos tumorales, linfocitos T o inmunoterapia. Según el párrafo [0006] el documento D1:

"Se refiere generalmente a proteínas específicas de órganos y polinucleótidos que las codifican. En particular, la invención se refiere a paneles, conjuntos y agentes individuales de diagnóstico y pronóstico que comprenden reactivos o sondas para detectar proteínas o polinucleótidos específicos de órganos y métodos para identificar y usar proteínas específicas de órganos".

Por lo tanto, no resulta del todo claro por qué y cómo una persona del oficio normalmente versada en la materia habría estado motivada a elegir el péptido de acuerdo con la reivindicación 1 de entre los 72.000 SEQ ID enumeradas en el documento D1, ninguna de las cuales se describe como adecuada o incluso preferida en el contexto de la identificación de epítomos de linfocitos T asociados a tumores. El documento D1 no proporciona ningún indicio o evidencia para elegir este péptido en particular con el fin de resolver el problema técnico de la presente invención, ni tampoco enseña que dicho péptido se presentaría en la superficie de las células tumorales o podría ser de interés como epítomo de linfocitos T para la intervención inmunoterapéutica en melanoma. Por lo tanto, la elección del documento D1 como relevante (o incluso como estado de la técnica más cercano a la invención) para afectar el péptido de la presente invención solo es posible si se conoce de antemano la información divulgada por la presente solicitud para el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 52, lo cual corresponde a un análisis retrospectivo.

El documento D2 citado por el examinador enseña una metodología general para la identificación de epítomos de linfocitos T, pero divulga péptidos completamente no relacionados en tejidos diferentes. Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia que busque epítomos de linfocitos T adecuados partiendo de las

enseñanzas del documento D1, no habría estado motivada y/o tendría una expectativa de éxito, de llegar en particular a un péptido que consiste en la SEQ ID No. 52 en vista de las enseñanzas del documento D2, el cual que no indica que un péptido en particular, por no hablar del péptido que consiste en la SEQ ID No. 52, sea un epítipo de célula diana adecuado para activar los linfocitos T que está sobrepresentado en este conjunto particular de tipos de tumores como se encuentra divulgado en la solicitud de la presente invención. Ni D1 ni D2, solos o en combinación, indican o sugieren un péptido sintético o recombinante que consiste en la SEQ ID No. 52 como un epítipo de linfocitos T asociado con tipos de tumores particulares.

Por el contrario, la presente solicitud proporciona pruebas de que el objeto de la presente invención no es simplemente una alternativa y que no es obvio a la luz de los documentos D1 y D2, sino que está asociado con una actividad inventiva.

En la descripción se muestra que el péptido de la SEQ ID No. 52 está sobrepresentado en el melanoma (Tabla 4). Estos datos demuestran que dicho péptido está sobrepresentado diferencialmente en las superficies celulares de los tejidos del tumor primario, pero no en los respectivos tejidos normales, no cancerosos, es decir, que es accesible a las células del sistema inmune. Este es de hecho un requisito previo importante para que un péptido sea considerado como un marcador o blanco adecuado para la intervención inmunoterapéutica en el cáncer respectivo. Esto no debe confundirse y no se correlaciona automáticamente con los hallazgos que indican la sobreexpresión de un gen en particular dentro de las células.

Estos datos de sobrepresentación obtenidos por espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida LC-MS se complementan con el análisis de cuantificación de péptidos diana absoluto en muestras de tumores, ya que además es deseable que el antígeno respectivo no solo esté presente en un tipo de tumor (en comparación con el tejido normal), sino que también lo esté en altas concentraciones (es decir, que haya un alto número de copias del péptido respectivo por célula). Como se muestra en la Tabla 8 de la solicitud presentada, se ha encontrado que el péptido de la SEQ ID No. 52 es uno de los péptidos diana expresados más abundantemente en muestras tumorales ("+++").

A diferencia de los documentos de la técnica anterior citados por el examinador, la presente solicitud demuestra selectiva y específicamente la relevancia del péptido reivindicado. La materia del nuevo pliego reivindicatorio no es una selección arbitraria,

sino que de hecho está asociada con un efecto inesperado. Este efecto no se divulga ni se sugiere en ninguno de los documentos citados por el examinador.

Por tanto, el objeto de la presente invención, tal como se define en el conjunto modificado de reivindicaciones, está asociado con una actividad inventiva, cumpliendo así con el requerimiento según el Artículo 18 de la Decisión 486.

8. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El objeto de la presente solicitud no se encuentra dentro de la materia no considerada como invención por el Artículo 15 de la Decisión 486,
- ii) La presente solicitud es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, el cual también es claro para una persona normalmente versada en la materia, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 28 y 30 de la Decisión 486;
- iii) El objeto de las nuevas reivindicaciones no hubiese resultado obvio ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486;

Así, respetuosamente se solicita al examinador reconocer la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "PÉPTIDO SINTÉTICO O RECOMBINANTE DERIVADO DEL GEN PRKDC PARA INMUNOTERAPIA CONTRA LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) Y OTROS TIPOS DE CÁNCER" a nombre de IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH y, por lo tanto, conceder el privilegio de patente, si los cumpliese; o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *"Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas*

dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”, (el subrayado es nuestro).

9. Anexos

9.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye diez (**10**) reivindicaciones.

9.2 Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un péptido sintético o recombinante capaz de inducir una respuesta de linfocitos T CD8+ *in vitro*, caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N.º 52; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El péptido acorde con la reivindicación 1, en el que dicho péptido tiene la capacidad para unirse a una molécula MHC de clase I o II, y en el que dicho péptido, cuando está unido a dicho MHC, es capaz de ser reconocido por linfocitos T CD4 y/o CD8.
3. El péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho péptido está modificado y/o incluye enlaces no peptídicos.
4. Una proteína de fusión que comprende el péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha proteína de fusión comprende aminoácidos N-terminales de la cadena invariable (Ii) asociada al antígeno HLA-DR.
5. Un ácido nucleico no existente de forma natural, que codifica un péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
6. Una línea celular hospedadora recombinante no existente de forma natural que comprende el péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o el ácido nucleico acorde con la reivindicación 5, en la que dicha célula hospedadora se selecciona de una célula presentadora de antígeno.
7. Un método *in vitro* para producir linfocitos T activados, el método caracterizado porque comprende:
 - a. proveer linfocitos T *in vitro*,

- b. proveer antígeno cargado en moléculas MHC de clase I o II humanas que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o en un constructo artificial que emula a una célula presentadora de antígeno, siendo dicho antígeno un péptido acorde con la reivindicación 1 o 2,
 - c. poner en contacto dichos linfocitos T *in vitro* con dicho antígeno cargado en moléculas MHC de clase I o II humanas que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o en un constructo artificial que emula a una célula presentadora de antígeno, y
 - d. aislar dicho linfocito T activado.
- 8.** Una línea celular de linfocitos T activados no existente de manera natural, caracterizada porque consiste en un línea celular de linfocitos T estimulados *in vitro* con una célula que presenta un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 52.
- 9.** Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende el péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el ácido nucleico recombinante no existente de manera natural acorde con la reivindicación 5, la línea celular hospedadora recombinante no existente de forma natural acorde con la reivindicación 6, o la línea celular de linfocitos T activados no existente de manera natural acorde con la reivindicación 8, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable adicional.
- 10.** Un método *in vitro* para producir el péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el método caracterizado porque comprende:
 - a. cultivar la célula hospedadora recombinante no existe de manera natural acorde con la reivindicación 6, que presenta el péptido acorde con las reivindicaciones 1 a 3, o que expresa el ácido nucleico acorde con la reivindicación 5, y
 - b. aislar el péptido a partir de dicha línea celular hospedadora recombinante no existen de manera natural o de su medio de cultivo.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0011889
Recibo: 20-78741
Fecha: 30/09/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 449788
CUS: 756693663

Patente PCT
PEPTIDOS PARA LA INMUNOTERAPIA CONTRA LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) Y OTROS TIPOS DE CÁNCER

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 167,000	\$ 167,000
TOTAL					\$ 167,000