

P-2018/16365

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0013298**Solicitud de patente a nombre de **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC**

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 REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., domiciliada en Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **6806** notificado electrónicamente el 11 de junio de 2020, relacionado con los requerimientos del fondo de la solicitud, y para el cual solicité prórroga de 30 días el 7 de septiembre de 2020, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Excepción a la patentabilidad y reivindicaciones relativas a un uso**2.**

Indica el examinador que el objeto de las reivindicaciones 10 a 20:

- no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que hacen referencia al tratamiento del cáncer en un sujeto con un medicamento preparado a partir de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une al receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR), el cual, modula la respuesta inmunitaria antitumoral en un sujeto.
- 0 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que hacen referencia al uso de la composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un sujeto, en donde el tratamiento comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este que se une al receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR), el cual, modula la respuesta inmunitaria antitumoral en un sujeto.

A fin de superar las objeciones, las reivindicaciones 10 a 20 no se incluyen en esta oportunidad.

3. Título

Indica el examinador que tituló la invención contiene la palabra “usos”, los cuales no son patentables. Es por ello por lo que, siguiendo las recomendaciones del examinador, el título se ha modificado así: ““ANTICUERPO AISLADO O FRAGMENTO DE UNIÓN A ANTÍGENO DE ESTE QUE SE UNE AL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL INDUCIDO POR GLUCOCORTICOIDES (GITR)””.

4. Modificación a las Reivindicaciones

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 nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de once (11) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1.** No se incluye las antiguas reivindicaciones 3, 5, 7, 8, 10 a 20, 22 a 25 y 31 a 34.
- 2.2.** La reivindicación 1 ya no hace referencia porcentajes de identidad, y se ha limitado la región variable de la cadena pesada (HCVR) a la SEQ ID. No: 338 y la región variable de la cadena ligera (LCVR) a la SEQ ID NO: 402. Esta limitación se ha incluido en la antigua reivindicación 4 (nueva reivindicación 3).
- 2.3.** La reivindicación 6 (nueva reivindicación 4) se ha limitado al antigua literal (vi).
- 2.4.** Las antiguas reivindicaciones 21, 27, 29 y 30 ya no incluyen términos imprecisos tales como “al menos alrededor de”, “alrededor de”, “o menor”, “menor que alrededor”.
- 2.5.** La reivindicación 28 (nueva reivindicación 9) indica que anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo exhibe actividad proliferativa de células T en presencia de anclaje Fc, de conformidad con la información del ejemplo 6 de la descripción de la presente solicitud.
- 2.6.** Las condiciones de las reivindicaciones 21, 29 y 30 (nuevas reivindicaciones 6, 10 11) se han modificado por valores específicos del anticuerpo H4H14536P2 de conformidad con el soporte encontrado en la descripción en los ejemplos 5 y 6.

- 2.7.** En vista de las modificaciones previas, las reivindicaciones y sus dependencias han sido adecuadas.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Claridad y concisión del pliego reivindicatorio

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, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Examinador en su concepto técnico. En cuanto a las diferentes objeciones formuladas, se desea manifestar lo siguiente:

- 3.1.** El examinador afirma que las reivindicaciones 1 y 3 no son claras por no definir el anticuerpo en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas, es decir, tanto el HCVR como el LCVR.

La reivindicación 1 se modifica para enumerar las secuencias del anticuerpo H4H14536P2.

- 3.2.** El examinador afirma que las reivindicaciones 1, 3, 4 y 33 no son concisas ni están respaldadas por la descripción, ya que se refieren a porcentajes de identidad de secuencia de las secuencias de la región variable.

A fin de superar la objeción, se ha eliminado el lenguaje de identidad porcentual de las reivindicaciones.

- 3.3.** El examinador señala que las reclamaciones 3 y 4 contienen palabras en inglés

El pliego que se presenta, esta completamente en castellano.

- 3.4.** El examinador afirma que la reivindicación 5 no está clara por no recitar la estructura completa de aminoácidos de las seis CDR incluidas en las secuencias de la región variable.

La reivindicación 5 se elimina del pliego, por lo que objeción se torna irrelevante.

- 3.5.** El examinador argumenta que las reivindicaciones 7 y 8 carecen de claridad para caracterizar el anticuerpo en términos de "compite por" o "se une al mismo epítipo que", lo que corresponde a un resultado más que a una característica estructural esencial.

Las reivindicaciones 7 y 8 se eliminan del pliego, por lo que objeción se torna irrelevante.

- 3.6.** El examinador rechaza las reivindicaciones 1, 3, 7 y 8 por citar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo en más de una reivindicación independiente.

Las reivindicaciones 3, 7 y 8 se eliminan del pliego, por lo que objeción se torna irrelevante. Se mantiene como reivindicación independiente la reivindicación 1.

- 3.7.** Indica el examinador que las reclamaciones 21, 24, 25, 27, 29 y 30 carecen de claridad para el uso de términos como "menos que", "superior", etc.

Las reivindicaciones 24 y 25 se eliminan del pliego, mientras que las reivindicaciones restantes se han modificado para incluir los rangos específicos apropiados para cada característica.

4. Pago de tasas por reivindicaciones adicionales

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con menor número de reivindicaciones que el anteriormente presentado. Este pliego es en esencia es el mismo objeto, pero restringido y definido con mayor claridad.

5. Pago por concepto de la modificación al pliego reivindicatorio

De conformidad con la Resolución 59669 del 25 de septiembre de 2020, cuando en respuesta al requerimiento de examen de patentabilidad el solicitante modifique el capítulo de reivindicación o el capítulo descriptivo, se deberá abonar la tasa correspondiente a dicha modificación. Se anexa el comprobante de pago respectivo.

6. Unidad de invención

El examinador considera que el objeto de las reivindicaciones comprende 30 grupos inventivos, afirmando que las reivindicaciones carecen de unidad de invención.

A fin de superar la objeción, las reivindicaciones se han modificado y el pliego se ha limitado para que se refieran a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que comprenda las CDR dentro de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de SEQ ID NO: 338/402. Un anticuerpo ejemplar que comprende estas secuencias es el anticuerpo H4H14536P2, que el examinador identifico en el grupo inventivo 23.

7. Novedad

El Examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las reivindicaciones 1 a 4, 7 a 9, y 21-30 la luz de las enseñanzas técnicas descritas en la publicación WO 2015/031667 (D1).

A este respecto, me permito decir que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención está comprendida en el estado de la técnica, específicamente en forma individual en el documento D1 de forma TOTAL, lo cual no sucede con la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en cada uno de los documentos que se mencionan como anterioridades; y

- Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen.

la reivindicación 1 se modifica para citar las secuencias del anticuerpo **H4H14536P2**. Las secuencias del anticuerpo mencionado no se divulgan en el documento D1.

En consecuencia, es posible establecer que la reivindicación 1 presentada es novedosa sobre el documento D1. Es decir, teniendo en cuenta que el documento D1 **no menciona, describe o sugiere**, en forma individual o en combinación con otro documento, todas las características técnicas reclamadas en el capítulo reivindicatorio presentado previamente, **dichas reivindicaciones son novedosas sobre el estado del arte**.

8. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que la altura inventiva de las antiguas reivindicaciones 5 y 6 estarían afectadas por los documentos D1 (WO 2015/031667) y D2 (WO 2006105021).

Con respecto al nivel inventivo, se resalta que el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"se considerará que la 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"*.

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, a continuación, se procede a destacar las diferencias entre el péptido de la presente invención y el arte previo citado por el examinador, mostrando cómo dichas diferencias le proporcionan un efecto técnico inesperado que no podría haber sido derivado de manera obvia a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el examinador, para así evidenciar la no obviedad de la invención reclamada por el solicitante.

Tal como se ha indicado previamente, la reivindicación independiente recama el anticuerpo H4H14536P2 con sus respectivas secuencias. El anticuerpo H4H14536P2 es inventivo sobre las descripciones de D1 y D2, y es más que un anticuerpo anti-GITR alternativo con afinidad nanomolar. Por ejemplo, este anticuerpo:

- Mostró un potente bloqueo de la estimulación del receptor mediada por hGITRL en ausencia de anclaje de Fc gamma R según lo determinado por el ensayo indicador de NFkB (porcentaje de bloqueo del 90% con un IC₅₀ de 2 nM frente al 54% de bloqueo con un IC₅₀ de 0,1 nM para el Control Ab 1; ver Tabla 5);
- Estimuló una mayor activación de células T en presencia de anclaje de Fc gamma R en comparación con los anticuerpos comparadores anti-GITR (activación media de 5,5 para H4H14536P2 en relación con el rango de activación de 0,7 a 2,0 veces para anticuerpos de control anti-GITR; ver Tabla 8) y una CE₅₀ más baja (3,2 nM para H4H14536P2 en comparación con 34,1 nM para el Ab control anti-GITR más potente, Control I-mIgG; ver Tabla 9);
- Mostró una potente actividad proliferativa de células T a 22 nM en el formato anclado sin Fc gamma R con una activación media de 11,0 y una CE₅₀ de 8,3 nM, mientras que el anticuerpo anti-GITR de Control I no mostró actividad proliferativa de células T en -formato anclado (véanse las Tablas 10 y 11) [lo que es más importante, esta propiedad única implica que el anticuerpo puede no tener que competir con la unión de IgG endógena a los receptores gamma Fc in vivo para retener la actividad, lo que confiere una ventaja en un entorno terapéutico, ni lo es el anticuerpo debe estar anclado por su Fc a los receptores Fc para tener propiedades de activación; por tanto, el anticuerpo reivindicado sería más eficaz como terapéutico que un anticuerpo como el Control I que sólo podría "activarse" cuando se anclado];

- En combinación con el anticuerpo anti-PD-1, indujo significativamente la regresión del tumor y la remisión del tumor a largo plazo en ratones portadores de tumor MC38 (véanse las Tablas 12-14);
- En combinación con el anticuerpo anti-PD-1, induce una respuesta de memoria inmunológica específica del antígeno tumoral capaz de controlar un segundo desafío con el mismo tipo de tumor (ver Figura 3);
- En combinación con el anticuerpo anti-PD-1, indujo un aumento significativo en la relación CD8 / Treg en comparación con el tratamiento de monoterapia (ver Figuras 5 y 6);
- En combinación con el anticuerpo anti-PD-1, indujo significativamente la regresión del tumor (4/6 ratones) en ratones portadores de tumor MC38 (en relación con el anticuerpo anti-GITR solo o control de isotipo) (ver Figura 7 y Tabla 16) e indujo remisión del tumor a término, ya que más del 60% de los ratones permanecieron libres de tumor en el día 50, en comparación con el 0% para el control de isotipo y el 10% para los grupos de tratamiento anti-PD-1 o anti-GITR (ver Figura 8 y Tabla 16);
- Indujo un aumento significativo en la relación CD8 / Treg intratumoral (ver Figura 9), pero ningún efecto sobre los subconjuntos de células T del bazo periférico [esta propiedad única es importante ya que el tratamiento con el anticuerpo no aumenta el nivel de Treg inmunosupresor células y, en cambio, aumenta la cantidad de células T CD8 + citotóxicas, la última de las cuales median las respuestas inmunitarias antitumorales];
- En combinación con anticuerpo anti-PD-1, retraso del crecimiento tumoral inducido en ratones con tumor MC38, en comparación con mAb anti PD1 o anti GITR solo o ratones tratados con control de isotipo como se muestra en las curvas de crecimiento tumoral promedio (ver Figura 10, Tabla 17); y
- En combinación con el anticuerpo anti-PD-1, mostró una remisión tumoral a largo plazo ya que más del 40% de los ratones permanecieron libres de tumores el día 45, en comparación con el 0% para el control de isotipo, el anti-PD-1 o el anti -Grupos de tratamiento con GITR (Figura 11).

Los documentos D1 y D2 fallan en enseñar o sugerir anticuerpos que tienen las secuencias del anticuerpo reivindicado, y los anticuerpos enumerados por D1 y D2 fallan en demostrar las propiedades únicas del anticuerpo reivindicado. En particular, la capacidad inesperada del anticuerpo H4H14536P2 para exhibir una potente actividad proliferativa de células T en el formato anclado sin Fc gamma R (donde el Control Ab I no mostró actividad proliferativa de células T) proporciona ventajas al uso del anticuerpo en un entorno terapéutico sobre el Control Ab 1. Además, el aumento inesperado en la relación CD8/Treg intratumoral por el anticuerpo reivindicado confiere además una ventaja cuando se usa como terapéutico. Como tal, por cualquiera de estas razones, así como las enumeradas anteriormente, el anticuerpo reivindicado es inventivo sobre las publicaciones citadas.

Es decir, teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte**.

9. Conclusión

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

- i) La materia objeto de las actuales reivindicaciones es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) La presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención estipulado en el Artículo 25 de la Decisión 486;
- iii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1 y D2, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 y 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486/00.

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

10. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por once (11) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de las modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,



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



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0013298
Recibo: 20-85305
Fecha: 22/10/2020

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 457661
CUS: 778803317

Patente PCT
ANTICUERPOS ANTI-GITR Y SUS USOS.

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