

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14176 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

Señor(a)
IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PÉPTIDO SINTÉTICO O RECOMBINANTE DERIVADO DEL GEN IGF2BP3 PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE PULMÓN, INCLUIDO EL CÁNCER DE PULMÓN AMICROCÍTICO Y OTROS TIPOS DE CÁNCER”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2016/059053

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 22 de abril de 2016.

PRIORIDADES: GB 1507030.3 24 de abril de 2015.

US 62/152,258 24 de abril de 2015.

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 30 de junio de 2020, bajo el número N° NC2020/0001420, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Presentación de solicitud(es) Fraccionaria(s) (Art. 36 Decisión 486)

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud parental N° NC2017/0008902, porque cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 y el Título X de la Circular Única.

3. 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 26 del radicado N° NC2020/0001420 del 30 de junio de 2020.

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 sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual cuando se encuentra unido a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II, podría ser capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria antitumoral a través de la activación de linfocitos T CD4+ y/o CD8+.

4. De la solicitud de patente



Oficio N° 14176 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

4.1. 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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0001420 el 30 de junio de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “PÉPTIDO SINTÉTICO O RECOMBINANTE DERIVADO DEL GEN IGF2BP3 PARA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER DE PULMÓN, INCLUIDO EL CÁNCER DE PULMÓN AMICROCÍTICO Y OTROS TIPOS DE CÁNCER”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque no define un péptido sintético caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89 en términos de sus características técnicas esenciales funcionales, es decir indicando que dicho péptido es capaz de unirse a una molécula MHC de clase I, y podría ser reconocido por linfocitos T CD4 y/o CD8. Se le sugiere al solicitante incluir en el preámbulo de la reivindicación independiente dicha característica técnica funcional.
- Las reivindicaciones 13, 14 y 26 no son claras ni presentan sustento en la descripción, dado que, no se evidencia la producción de un anticuerpo monoclonal, soluble o unido a la membrana, y, de la composición farmacéutica que comprende como componente activo dicho anticuerpo, en donde dicha molécula es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo derivado de una biblioteca que reconoce específicamente el péptido sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89 cuando está unido a una molécula MHC. Adicionalmente, el anticuerpo no se encuentra definido 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 de las 6 CDRs de la región variable de la cadena pesada y de la cadena ligera del anticuerpo reclamado. Se le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las moléculas que presentan sustento en la descripción y, eliminar las reivindicaciones que reclaman moléculas de anticuerpos.
- La reivindicación 15 no es clara ni presenta sustento en el capítulo descriptivo, debido a que, no se define un “kit” en términos 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 kit se caracteriza porque comprende: (a) *un recipiente que comprende una composición farmacéutica que contiene uno de los péptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 (...);* (b) *un segundo recipiente que contiene una solución diluyente o de reconstitución para la*



Oficio N° 14176 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

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. Finalmente, vale decir, que el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 6 - Radicado N° NC2019/0012082 del 29 de octubre de 2019) no presenta sustento para el desarrollo de un kit que comprenda los componentes descritos según las opciones (a) y (b). Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.

- Las reivindicaciones 16 a 23 y 25 no presentan sustento en la descripción, dado que, no se evidencia el desarrollo de las siguientes invenciones: (i) un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante soluble o unido a membrana, que es reactivo con un ligando HLA, caracterizado porque dicho ligando consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89 y en donde el TCR ha sido obtenido por mutagénesis o ha sido derivado de una biblioteca; (ii) un ácido nucleico recombinante o sintético que codifica para un receptor de linfocitos T (TCR) que es reactivo con un ligando de HLA, caracterizado porque dicho ligando consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89; (iii) una línea celular humana de linfocitos T recombinante que expresa un TCR que es reactivo con un ligando de HLA, caracterizada porque dicho ligando consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89; (iv) un método *in vitro* para producir el receptor de linfocitos T que es reactivo con un ligando HLA que consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89; y (v) una composición farmacéutica que comprende un receptor de linfocitos T de acuerdo con la opciones (i) a (iv). En este punto, cabe aclarar que, al no caracterizar estructuralmente la materia reclamada, se abarca un sinnúmero de TCRs que aún no han sido contemplados ni explorados por el solicitante en la presente solicitud y resultan especulativos respecto a su capacidad de ser reactivo con un ligando de HLA que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89. Se le sugiere al solicitante eliminar la referencia a dichas reivindicaciones y limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las moléculas desarrolladas en la solicitud de acuerdo con lo soportado en memoria descriptiva.

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

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), dado que el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 6 - Radicado N° NC2019/0012082 del 29 de octubre de 2019), no evidencia un desarrollo concreto y explícito con pruebas técnicas de las siguientes invenciones: (i) un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante soluble o unido a membrana, que es reactivo con un ligando HLA, caracterizado porque dicho ligando consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89 y en donde el TCR ha sido obtenido por mutagénesis o ha sido derivado de una biblioteca; (ii) un ácido nucleico recombinante o sintético que codifica para un receptor de linfocitos T (TCR) que es reactivo con un ligando de HLA, caracterizado porque dicho ligando consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89; (iii) una línea celular humana de linfocitos T recombinante que expresa un TCR que es reactivo con un ligando de HLA, caracterizada porque dicho ligando consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89; (iv) un método *in vitro* para producir el receptor de linfocitos T que es reactivo con un ligando HLA que consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89; (v) una composición farmacéutica que comprende un receptor de linfocitos T de acuerdo con la opciones (i) a (iv); (vi) un anticuerpo monoclonal, soluble o unido a la membrana, y, la composición farmacéutica que comprende como componente activo dicho anticuerpo, en donde dicha molécula es un



Oficio N° 14176 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo derivado de una biblioteca que reconoce específicamente el péptido sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89 cuando está unido a una molécula MHC; y (vii) un kit de partes que comprende: (a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica que contiene uno de los péptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, el ácido nucleico recombinante o sintético de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 7, línea de células hospedadoras recombinantes no existente de forma natural de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, y la línea celular humana de linfocitos T acuerdo con la reivindicación 12, en solución o en forma liofilizada; y (b) un segundo recipiente que contiene una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 24 de abril de 2015 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
D1	US2010/0239615	“Compositions and methods for the therapy and diagnosis of lung cancer”	23 de septiembre de 2010
D2	WO/2015/018805	“Novel immunotherapy against several tumors, such as lung cancer, including NSCLC”	12 de febrero de 2015

El documento D1¹ divulga composiciones y métodos para la terapia y el diagnóstico del cáncer, particularmente el cáncer de pulmón. En realizaciones particulares las composiciones comprenden uno o más polipéptidos, porciones inmunogénicas de estos, polinucleótidos que codifican dichos polipéptidos, células presentadoras de antígeno que expresan dichos polipéptidos y células T que son específicas para células que expresan dichos polipéptidos (Resumen).

El documento D2² divulga péptidos, ácidos nucleicos y células para su uso en métodos inmunoterapéuticos para el tratamiento del cáncer (Resumen).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un péptido inmunogénico sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo”* (Radicado N° NC2020/0001420 del 30 de junio de 2020).

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

Características esenciales	D1	D2
----------------------------	----	----

¹ <https://patents.google.com/patent/US20100239615A1/en?q=US20100239615>
² <https://patents.google.com/patent/WO2015018805A1/en?q=WO%2f2015%2f018805>

Oficio N° 14176 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

Péptido inmunogénico que consiste en la SEQ ID NO: 89.	Péptido que comprende la SEQ ID NO: 504 (Pág. 10, Párr. [0477]).	Péptidos que consisten en las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo de las SEQ ID No. 1 a 65, 76 a 84 y 92 (Pág. 6, Párr. 1 a 3, 10 y 11 – Pág. 111, Reiv. 1 a 3).
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un péptido inmunogénico caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 504, el cual, presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido caracterizado por la SEQ ID NO: 89 reivindicado (Fig. 1).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
D1_S504           MNKLYIGNLSENAAPSDLE---19
SOLICITUD_S89     --KLYIGNLSENAAPS-----14
                  *****

# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1
#
#

1: D1_S504          100.00  100.00
2: SOLICITUD_S89    100.00  100.00
```

Figura 1. Alineamientos entre el péptido caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 504 divulgado en D1, y el péptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89 reivindicado.

Adicionalmente, el documento D1 divulga composiciones útiles en la terapia y diagnóstico del cáncer, particularmente del cáncer de pulmón. Las composiciones incluyen en realizaciones preferidas polipéptidos inmunogénicos; polinucleótidos que codifican tales polipéptidos; anticuerpos y otros agentes de unión; células presentadoras de antígeno y células del sistema inmunitario (células T) (Pág. 11, Párr. [0538]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y el péptido divulgado en el documento D1, consiste en que el péptido reclamado en la solicitud (derivado del gen *IGF2BP3*) presenta una longitud total de 14 aminoácidos, mientras que el péptido divulgado en D1 presenta una longitud total de 19 aminoácidos.

No hay evidencia de un efecto técnico inesperado asociado a dicha diferencia, puesto que el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 504 divulgado en D1, al igual que, el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 89 reclamado en la presente solicitud (Tabla 27 – Capítulo descriptivo), es capaz de provocar una respuesta inmune, particularmente una respuesta inmune humoral y/o celular (Pág. 2, Párr. [0019 - 0020] - Pág. 10, Párr. [0477] – Listado de secuencias).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el péptido inmunogénico divulgado en el documento D1, para producir un péptido inmunogénico alternativo?

Sin embargo, el desarrollar péptidos inmunogénicos con una longitud total de 14 aminoácidos capaces 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 diferentes tipos de cáncer (Págs. 3 a 5, Tablas 1a – f), los

Oficio N° 14176 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

cuales tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) clase I o II (Pág. 5, Párr. 1).

Por otro lado, los péptidos inmunogénicos de D2 se encuentran modificados y/o incluyen enlaces no peptídicos (Pág. 5, Párr. 3), 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 (II), o fusionada a un anticuerpo, tal como, por ejemplo, un anticuerpo que es específico de células dendríticas (Pág. 5, Párr. 4). Agregado a lo anterior, se divulgan los ácidos nucleicos que codifican los péptidos inmunogénicos o una variante de estos 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 65, 76 a 84 y 92 (Pág. 6, Párr. 1 a 3, 10 y 11 – Pág. 113, Reiv. 29); 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. 67, Párr. 2 a 5).

Agregado a lo anterior, el documento D2 divulga receptores de células T (TCRs), en particular TCRs solubles, así como los métodos de producción de estos, y, agentes de unión aislados tal como anticuerpos capaces de unirse específicamente a los péptidos inmunogénicos útiles en el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de cáncer de la invención (Pág. 6, Párr. 6 – Pág. 112, Reiv. 19 y 20).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas para producir péptidos inmunogénicos derivados con una longitud total de 14 aminoácidos, capaces de unirse a una o varias moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) del documento D2 y el péptido caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 504 de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 a 26 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

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	US2010/0239615	1 a 26	Nivel Inventivo
D2	WO/2015/018805	1 a 26	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Oficio N° 14176 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

Argumentos respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2020/0001420 del 30 de junio de 2020).

El solicitante argumenta 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”.*

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, la materia reclamada aun no cumple con todos los requerimientos establecidos en el Art. 30 Decisión 486, dado que, el capítulo reivindicatorio modificado no presentan sustento en la descripción (Ejemplos 1 a 6 - Radicado N° NC2019/0012082 del 29 de octubre de 2019), que evidencie el desarrollo de las siguientes invenciones: (i) un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante soluble o unido a membrana, que es reactivo con un ligando HLA, caracterizado porque dicho ligando consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89 y en donde el TCR ha sido obtenido por mutagénesis o ha sido derivado de una biblioteca; (ii) un ácido nucleico recombinante o sintético que codifica para un receptor de linfocitos T (TCR) que es reactivo con un ligando de HLA, caracterizado porque dicho ligando consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89; (iii) una línea celular humana de linfocitos T recombinante que expresa un TCR que es reactivo con un ligando de HLA, caracterizada porque dicho ligando consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89; (iv) un método *in vitro* para producir el receptor de linfocitos T que es reactivo con un ligando HLA que consiste de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89; (v) una composición farmacéutica que comprende un receptor de linfocitos T de acuerdo con la opciones (i) a (iv); (vi) un anticuerpo monoclonal, soluble o unido a la membrana, y, la composición farmacéutica que comprende como componente activo dicho anticuerpo, en donde dicha molécula es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo derivado de una biblioteca que reconoce específicamente el péptido sintético o recombinante caracterizado porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89 cuando está unido a una molécula MHC; y (vii) un kit de partes que comprende: (a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica que contiene uno de los péptidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, el ácido nucleico recombinante o sintético de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 7, línea de células hospedadoras recombinantes no existente de forma natural de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, y la línea celular humana de linfocitos T acuerdo con la reivindicación 12, en solución o en forma liofilizada; y (b) un segundo recipiente que contiene una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.

Argumentos respecto a la suficiencia de la descripción

El solicitante sostiene que: *“(…) la descripción sí 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 concreto y explícito de un péptido que consiste en la SEQ ID No. 89. El solicitante hace notar que una persona del oficio normalmente versada en la materia no requería de ejemplos concretos para poder llevar a cabo las invenciones derivadas de dicho péptido que consiste en la SEQ ID No. 89”.*



Oficio N° 14176 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

Al respecto, esta Oficina se permite reiterar que, contrarias a las afirmaciones del solicitante, el objeto reclamado en las reivindicaciones 13 a 23, 25 y 26 (Ejemplos 1 a 6 - Radicado N° NC2019/0012082 del 29 de octubre de 2019), no presenta un desarrollo concreto y explícito en la memoria descriptiva. En este sentido, se le aclara al solicitante que el objeto principal de la presente solicitud es el desarrollo de un péptido sintético derivado del gen *IGF2BP3* que consiste en la SEQ ID NO: 89 y no, el producir un anticuerpo monoclonal, soluble o unido a la membrana, que reconoce un ligando de HLA, y, un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante soluble o unido a membrana, que es reactivo con un ligando HLA. Con relación a las moléculas al anticuerpo, esta Oficina se permite aclarar que, dichas moléculas se definen adecuadamente a partir de sus características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas, es decir mencionando que dicha molécula reconoce específicamente el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 89 y, en términos de la estructura aminoácida completa (con su respectivo SEQ ID No.) que caracteriza la cadena pesada y la cadena ligera; o la región variable de la cadena pesada (VH) y la cadena ligera (VL), o las 6 CDRs de la VH y la VL del anticuerpo reclamado. En cuanto al TCR este Oficina se permite aclarar que, dichas moléculas se definen adecuadamente a partir de sus características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas, es decir mencionando que dicha molécula es reactiva con un ligando que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 89 y, en términos de la estructura aminoácida que caracteriza (con su respectivo SEQ ID No.) el dominio variable y constante de la cadena alfa de TCR y el dominio variable y constante de la cadena beta de TCR. Así las cosas, y en ausencia de las de características técnicas esenciales estructurales de la materia reclamada, dichas reivindicaciones podrían abarcar un sinnúmero de moléculas de anticuerpos y TCRs que aún no han sido exploradas ni contempladas por el solicitante y resultan especulativas respecto a su capacidad de reconocer y ser reactivas con un ligando de HLA.

Por otro lado, esta Oficina se permite aclarar que, un anticuerpo monoclonal, soluble o unido a la membrana, y, un receptor de linfocitos T (TCR) no pueden considerarse como modalidades preferidas o derivadas del péptido sintético reclamado en la cláusula 1 modificada, dado que, cada molécula comprende características técnicas esenciales funcionales y estructurales diferentes como se mencionó anteriormente. Así las cosas, es oportuno aclarar, que una cláusula de producto dirigida a un anticuerpo que reconoce específicamente el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 89 o a un receptor de linfocitos T (TCR) recombinante soluble o unido a membrana, reactivo con un ligando que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 89, resulta en otro concepto inventivo, enfocado a resolver otro problema técnico diferente al planteado en la presente invención. Vale subrayar, que esta Oficina no considera pertinente efectuar una afectación por unidad de invención (Art. 25 D486) a las moléculas de anticuerpo y al TCR reclamados, debido a que, la memoria descriptiva no divulga la invención de una manera suficientemente completa demostrando un desarrollo concreto y explícito de dichas moléculas. En consecuencia, la materia reclamada no presenta suficiencia en la memoria descriptiva y no le permite a la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente ejecutar o reproducir la invención.

Argumentos respecto al Nivel inventivo de la solicitud

El solicitante manifiesta que: “(...) 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 limitar a solicitud a 1. Un péptido inmunogénico sintético o recombinante caracterizado



Oficio N° 14176 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

porque consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID No. 89, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dicho péptido corresponde a la secuencia de aminoácidos KLYIGNLSENAAPS con catorce aminoácidos de longitud”.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar, que contrarias a las afirmaciones del solicitante, el análisis de nivel inventivo es completamente pertinente a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2. En este sentido y, como se mencionó anteriormente, el documento D1 divulga un péptido inmunogénico caracterizado por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 504, el cual es capaz de provocar una respuesta inmune, particularmente una respuesta inmune humoral y/o celular (Pág. 2, Párr. [0019 - 0020] - Pág. 10, Párr. [0477] – Listado de secuencias), y, además, presenta 100% de identidad y cobertura con respecto al péptido caracterizado por la SEQ ID NO: 89 reivindicado (Fig. 1). Con relación al documento D2, esta Oficina se permite aclarar, que dicha anterioridad resuelve el mismo problema técnico planteado en la presente solicitud, el cual hace referencia, al desarrollo de péptidos inmunoterapéuticos para el tratamiento del cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón amicrocítico (NSCLC) (Pág. 1, Párr. 1 – Pág. 40, Párr. 8). En este sentido, dicha anterioridad divulga un gran número de péptidos HLA sintéticos, epítopes para linfocitos T, sobreexpresados en tumores cancerígenos en comparación con tejidos normales, los cuales demostraron, a diferencia, del péptido reivindicado, su inmunogenicidad *in vitro* al estimular reiteradamente linfocitos T CD8+ con células presentadoras de antígeno artificiales (aAPC), cargadas con complejos péptido/MHC y anticuerpo anti-CD28 (Pág. 71 a 73 – Tabla 5). Además, se divulga el péptido que consiste en la SEQ ID NO: 66 el cual es derivado del gen *IGF2BP3* que demuestra un rendimiento de intercambio peptídico entre el 20% y 49% (++). Por otro lado, los péptidos sintéticos (epítopes para linfocitos T) caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, 47, 73 y 81, fueron capaces de unirse eficientemente al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), con un rendimiento de intercambio peptídico $\geq 75\%$ (++++), y estabilizar dichas moléculas receptoras de péptidos, previniendo la disociación de los complejos con MHC (Pág. 74 a 77 – Ejemplo 6, Tabla 6). Agregado a lo anterior, D2, menciona a manera de ejemplo, los péptidos HLA sintéticos (epítopes para linfocitos T), inmunogénicos para el tratamiento y diagnóstico del cáncer de pulmón amicrocítico, caracterizados por las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, 37, 42, 56 y 60, los cuales demostraron una inmunogenicidad *in vitro* significativa para péptidos de HLA clase I, 100% (++++)(Pág. 71 a 74 – Ejemplo 4, Tabla 5). Así las cosas, es evidente que la mencionada anterioridad divulga péptidos sintéticos (epítopes para linfocitos T) que podrían ser útiles en el diagnóstico y la inmunoterapia contra el cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón amicrocítico (NSCLC), que demuestran propiedades mejoradas con respecto al péptido sintético que consiste en la SEQ ID NO: 89 reivindicado, y por lo tanto, la presente invención corresponde a la obtención de péptidos sintéticos alternativos (epítopes para linfocitos T), sin que por ello se produzca un verdadero salto cualitativo en la regla técnica que demuestre un efecto técnico inesperado a la luz de la combinación de las enseñanzas de la pareja documental D1 y D2.

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



Oficio N° **14176** de **19 de noviembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

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° 14176 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0001420		1°	-	2°	X	3°	-	Revoca	-
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2016/059053		22 de abril de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
24/Abril/2015				X			-		
Solicitante									
IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 26					
NC2017/0008902Palabras clave utilizadas				Peptides, immunotherapy cancer, tumor- associated T-cell peptide epitopes, major histocompatibility complex (MHC), lung cancer, NSCLC, KLYIGNLSENAAPS, IGF2BP3.					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: A61K 39/00, C07K 14/47					
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	
	NC2017/0009922	28/09/2017	-	-				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	
NC2017/0010830	25/10/2017	-	-				A		
ISA	WO2015/018805	12/02/2015	-	-				A	
	WO2009/015842	05/02/2009	-	-				A	
	WO2012/100023	26/07/2012	-	-				A	
	WO2009/075883	18/06/2009	-	-				A	
	WO2011/113819	22/09/2011	-	-				A	
	WO2011/113882	22/09/2011	-	-				A	
	Weinschenk T. et al., 2002.	15/10/2002	-	-				A	
Patbase	US2004/092446	13/05/2004	-	-				A	
	US2006/216301	28/09/2006	-	-				A	
	US2009/169573	02/07/2009	-	-				A	

Oficio N° 14176 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

	US2009/305324	10/12/2009	-	-	A
	US2011/0229504	22/09/2011	-	-	A
	WO2015/018805	12/02/2015	1 a 26	Págs. 3 a 5, Tablas 1a – f - Pág. 5, Párr. 3, y 4 - Pág. 6, Párr. 1 a 3, 6, 10 y 11 - Pág. 46, Párr. 2 - Pág. 112, Reiv. 15, 16, 19 y 20 - Pág. 113, Reiv. 29 – SEQ ID NO: 66.	Y
Epoquenet	WO2004/018667	04/03/2004	-	-	A
	WO2009/015842	05/02/2009	-	-	A
	WO2009/138236	19/11/2009	-	-	A
	WO2010/102157	10/09/2010	-	-	A
	US2007/248628	25/10/2007	-	-	A
STN	US2010/0129928	27/05/2010	-	-	A
	US2005/0265921	01/12/2005	-	-	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
	Löffler M. W. <i>et al.</i> , 2018.	15/08/2018	-	-	-
	US2005/0261166	24/11/2005	-	SEQ ID NO: 396	A
The Lens	WO2008/021290	21/02/2008	-	SEQ ID NO: 46575	A
	US2010/0239615	23/09/2010	1 a 26	Pág. 2, Párr. Párr. [0019 - 0020] - Pág. 10, Párr. [0477] – Pág. 11, Párr. [0538] - SEQ ID NO: 504 - Listado de secuencias.	Y
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Weinschenk T. <i>et al.</i>, 2002. Integrated functional genomics approach for the design of patient-individual antitumor vaccines. CANCER RESEARCH, 20021015 American Association for Cancer Research, US. Vol: 62, Nr: 20, Page(s): 5818 – 5827. 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. Löffler M. W. <i>et al.</i>, 2018. Mapping the HLA-ligandome of Colorectal Cancer Reveals an Imprint of Malignant Cell Transformation. <i>Cancer Res.</i> 78(16): 4627–4641. doi:10.1158/0008-5472. CAN-17-1745.					
(²) Categorías de documentos citados “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “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.					

Oficio N° 14176 de 19 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2020/0001420

“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. “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.	“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se as9ocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 01/10/2020	
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO	