

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

Señor(a)
OPKO DIAGNOSTICS LLC

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“SISTEMAS Y MÉTODOS PARA LA VIGILANCIA ACTIVA DEL CANCER DE PRÓSTATA”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/029959

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 29 de abril de 2016.

PRIORIDAD: US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/154,616 del 29 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 20 de agosto de 2020, bajo el número NC2017/0010808, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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 9 del radicado N° NC2017/0010808 del 20 de agosto de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar métodos mejorados para evaluar el cáncer de próstata, particularmente para evaluar la necesidad de biopsias invasivas de tejido de próstata.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona métodos y sistemas mejorados para la vigilancia activa de un sujeto que tiene cáncer de próstata no agresivo.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 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
------	-----------	--------	----------------------

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

D2	US2013/273643	“Methods and apparatuses for predicting risk of prostate cancer and prostate gland volume”	17 de octubre de 2013
D3	WO11027308	“Novel tumor markers”	10 de marzo de 2011

El documento D2¹ divulga métodos y aparatos para predecir el riesgo de cáncer de próstata y / o volumen de la glándula prostática. Más particularmente, esta descripción se refiere a métodos y aparatos para proporcionar los modelos y emplear los modelos para predecir el riesgo de cáncer de próstata y / o predecir el volumen de la glándula prostática. Los métodos y aparatos para predecir el riesgo de cáncer de próstata y / o volumen de la glándula prostática se proporcionan utilizando, al menos en parte, información de un panel de marcadores de calicreína (Resumen).

El documento D3² divulga 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 progresiva, en donde la expresión de los marcadores tumorales se modifica cuando se compara la expresión en la etapa menos progresiva y en la etapa más progresiva. La presente invención se refiere además a una composición para diagnosticar, detectar, graduar, controlar o pronosticar una enfermedad neoplásica asociada con una progresión desde una etapa de cáncer menos progresada a una etapa de cáncer más progresiva que comprende ligandos de afinidad para los productos de expresión de los marcadores tumorales, para métodos correspondientes, y al uso de dichos marcadores tumorales para detectar, diagnosticar, graduar, controlar o pronosticar una enfermedad neoplásica asociada con una progresión desde una etapa de cáncer menos progresada a una etapa de cáncer más progresiva. La presente invención se refiere además a un inmunoensayo correspondiente, a un método para identificar a un individuo para la elegibilidad para una terapia de enfermedad neoplásica, así como a una composición farmacéutica basada en la inhibición y / o activación de la expresión de dichos marcadores tumorales (Resumen).

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

4.1. Nivel inventivo (Art 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un sistema para determinar una probabilidad de un acontecimiento asociado con cáncer de próstata que comprende: (...)”* (Radicado N° NC2017/0010808 del 20 de agosto de 2020).

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

Características esenciales	D2	D3
Un sistema para determinar una probabilidad de un acontecimiento asociado con cáncer de próstata que	Métodos y aparatos para predecir el riesgo de cáncer de próstata y el volumen de la glándula prostática (Título).	Existen diferentes clasificaciones para tales interruptores, p. etapas 0 y I a IV de la clasificación TNM, preferiblemente el sistema de clasificación TNM para el cáncer

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/63/8e/7b/62347ecd52114c/US20130273643A1.pdf>

² <https://patentimages.storage.googleapis.com/04/5f/c6/b3ebbb616dd4a0/WO2011027308A1.pdf>

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

comprende.		de próstata como se define a continuación, o cualquier otra etapa o sub-etapa de cualquier sistema de graduación o puntuación adecuado, comenzando desde una condición saludable hasta un cáncer terminal guió (Párr. 0027).
Una interfaz (109) de entrada configurada para recibir información indicativa de los niveles de uno o más marcadores de calicreína seleccionados de: fPSA, iPSA y hK2 en una muestra de sangre de un sujeto e información sobre al menos un factor clínico del sujeto.	En un conjunto de realizaciones, se proporciona una computadora para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata. La computadora incluye una interfaz de entrada configurada para recibir información para una pluralidad de marcadores sanguíneos, en donde la información para la pluralidad de marcadores sanguíneos incluye un valor libre de antígeno prostático específico (fPSA) y un valor total de PSA (tPSA) (...)La evaluación del modelo de regresión logística comprende determinar la probabilidad del evento asociado con el cáncer de próstata basado, al menos en parte, en el valor de tPSA, el valor de iPSA, el valor de hK2 y una relación del valor de fPSA al valor de tPSA (Párr. 0007). En lugar de usar reglas de decisión estrictas, de acuerdo con algunas realizaciones, al menos un procesador está programado para usar uno o más modelos estadísticos para procesar una pluralidad de entradas para guiar las decisiones sobre la biopsia de próstata. Los aportes a los modelos estadísticos pueden incluir, entre otros, valores de marcadores sanguíneos, características del paciente (por ejemplo, edad) y otra información adecuada, para determinar la probabilidad de que se encuentre una biopsia positiva para el cáncer de próstata. Tal probabilidad representa una escala interpretable que puede usarse para guiar las decisiones de biopsia en vista de las preferencias del paciente y del clínico (Párr. 0070)	No menciona.
Al menos un procesador (107) programado para evaluar un modelo de	El sistema también incluye al menos un procesador en comunicación electrónica con el detector. El al	No menciona.

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

regresión logística basándose, al menos en parte, en la información recibida para determinar una probabilidad de un acontecimiento asociado con cáncer de próstata en el sujeto.	menos un procesador está programado para evaluar un modelo de regresión logística basado, al menos en parte, en los valores medidos para fPSA, tPSA e iPSA para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata de alto grado en una persona (Párr. 0008).	
Y una interfaz de salida configurada para generar una indicación de la probabilidad del acontecimiento asociado con cáncer de próstata, en el que el acontecimiento asociado con cáncer de próstata es una evolución de un cáncer de próstata no agresivo a un cáncer de próstata agresivo.	La computadora de la reivindicación 1, en la que la computadora comprende además una interfaz de salida, y en la que emitir la indicación de la probabilidad del evento asociado con el cáncer de próstata comprende emitir la indicación a través de la interfaz de salida (Reiv. 11). En algunas realizaciones de la invención, el evento para el que se obtiene dicha probabilidad es evidencia de cáncer de próstata de alto grado, es decir, puntuación de Gleason 7 o superior, en una biopsia de próstata tomada de una persona masculina asintomática o una persona masculina con síntomas del tracto urinario inferior. Por lo general, la progresión del cáncer de próstata o el estado del cáncer de próstata se define como (i) puntaje de Gleason 7 o superior, (ii) grado de Gleason 4 + 3 o superior, o (iii) puntaje de Gleason 8 o superior (Párr. 0103).	No menciona.
En donde la evaluación del modelo de regresión logística comprende determinar la probabilidad del acontecimiento asociado con cáncer de próstata basándose, al menos en parte, en la información indicativa de los niveles de uno o más de fPSA, iPSA y hK2 y la información sobre al menos un factor clínico.	Una computadora para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata, la computadora comprende: una interfaz de entrada configurada para recibir información para una pluralidad de marcadores sanguíneos, en donde la información para la pluralidad de marcadores sanguíneos incluye un antígeno prostático específico libre (fPSA)) valor y un valor total de PSA (tPSA); al menos un procesador programado para evaluar un modelo de regresión logística basado, al menos en parte, en la información recibida para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata en una persona, en el que evaluar el modelo de regresión	No menciona.

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

	logística comprende (...) (Reiv. 1). La evaluación del modelo de regresión logística comprende determinar la probabilidad del evento asociado con el cáncer de próstata basado, al menos en parte, en el valor de tPSA, el valor de iPSA, el valor de hK2 y una relación del valor de fPSA al valor de tPSA (Párr. 0007). En lugar de usar reglas de decisión estrictas, de acuerdo con algunas realizaciones, al menos un procesador está programado para usar uno o más modelos estadísticos para procesar una pluralidad de entradas para guiar las decisiones sobre la biopsia de próstata. Los aportes a los modelos estadísticos pueden incluir, entre otros, valores de marcadores sanguíneos, características del paciente (por ejemplo, edad) y otra información adecuada, para determinar la probabilidad de que se encuentre una biopsia positiva para el cáncer de próstata. Tal probabilidad representa una escala interpretable que puede usarse para guiar las decisiones de biopsia en vista de las preferencias del paciente y del clínico (Párr. 0070)	
Y en donde 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.	No menciona.	El término "etapa menos progresiva", como se usa en el presente documento, se refiere a un nivel de expresión que puede determinarse al mismo tiempo y / o bajo condiciones similares o comparables que la muestra de prueba usando (a) muestra (s) previamente recolectada y almacenada de un sujeto / sujetos cuyo estado de enfermedad, es / son conocidos o del mismo sujeto en un momento anterior, por ejemplo 1, 2, 3,4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 10 años antes, etc. ("nivel de expresión de un progreso menos avanzado etapa"). El término también puede referirse a un nivel de expresión correspondiente a la etapa de una enfermedad neoplásica como se define aquí anteriormente o una forma de enfermedad neoplásica,

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

		cuyo estado o etapa de enfermedad es conocida. El término "estado de enfermedad" se refiere a cualquier estado o tipo de condición celular o molecular entre un estado celular no neoplásico o no canceroso y / o una condición saludable, por un lado, y un estado celular terminal canceroso, por otro lado. El término, por lo tanto, incluye formas tumorales benignas, así como formas tumorales malignas. Preferiblemente, el término incluye diferentes etapas tempranas de proliferación / desarrollo o niveles de desarrollo tumoral en el organismo entre (y excluyendo) un estado celular no canceroso y (incluyendo) un estado celular canceroso maligno avanzado. Por ejemplo, estas etapas pueden incluir todas las etapas de la clasificación histológica según las pautas de la Comisión Conjunta Estadounidense sobre el Cáncer (Pág. 61, líneas 3 a 18).
--	--	---

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga métodos y aparatos para predecir el riesgo de cáncer de próstata y el volumen de la glándula prostática (Título).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el sistema divulgado de D2 consiste en que la solicitud de invención incluye 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.

El efecto que se logra al 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 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.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el sistema conocido en D2 con el fin de proporcionar métodos útiles para la vigilancia activa de sujetos a los que se les ha diagnosticado que tienen un cáncer de próstata no agresivo?

Sin embargo, el 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 para proporcionar métodos útiles para la vigilancia activa de sujetos a los que se les ha

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

diagnosticado que tienen un cáncer de próstata no agresivo, ya está divulgado en el documento D3 en el siguiente aparte: El término "etapa menos progresiva", como se usa en el presente documento, se refiere a un nivel de expresión que puede determinarse al mismo tiempo y / o bajo condiciones similares o comparables que la muestra de prueba usando (a) muestra (s) previamente recolectada y almacenada de un sujeto / sujetos cuyo estado de enfermedad, es / son conocidos o del mismo sujeto en un momento anterior, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 10 años antes, etc. ("nivel de expresión de un progreso menos avanzado etapa"). El término también puede referirse a un nivel de expresión correspondiente a la etapa de una enfermedad neoplásica como se define aquí anteriormente o una forma de enfermedad neoplásica, cuyo estado o etapa de enfermedad es conocida. El término "estado de enfermedad" se refiere a cualquier estado o tipo de condición celular o molecular entre un estado celular no neoplásico o no canceroso y / o una condición saludable, por un lado, y un estado celular terminal canceroso, por otro lado. El término, por lo tanto, incluye formas tumorales benignas, así como formas tumorales malignas. Preferiblemente, el término incluye diferentes etapas tempranas de proliferación / desarrollo o niveles de desarrollo tumoral en el organismo entre (y excluyendo) un estado celular no canceroso y (incluyendo) un estado celular canceroso maligno avanzado. Por ejemplo, estas etapas pueden incluir todas las etapas de la clasificación histológica según las pautas de la Comisión Conjunta Estadounidense sobre el Cáncer (Pág. 61, líneas 3 a 18).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia al verse enfrentada al problema técnico objetivo de proporcionar métodos útiles para la vigilancia activa de sujetos a los que se les ha diagnosticado que tienen un cáncer de próstata no agresivo estaría motivada a 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 del documento D3 en el sistema de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, el documento D2 divulga las características de las reivindicaciones dependientes así:

- Reivindicación 2: El sistema también incluye al menos un procesador en comunicación electrónica con el detector. El al menos un procesador está programado para evaluar un modelo de regresión logística basado, al menos en parte, en los valores medidos para fPSA, tPSA e iPSA para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata de alto grado en una persona (Párr. 0008).
- Reivindicaciones 3 y 4: En un conjunto de realizaciones, se proporciona una computadora para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata. La computadora incluye una interfaz de entrada configurada para recibir información para una pluralidad de marcadores sanguíneos, en donde la información para la pluralidad de marcadores sanguíneos incluye un valor libre de antígeno prostático específico (fPSA) y un valor total de PSA (tPSA) (...)La evaluación del modelo de regresión logística comprende determinar la probabilidad del evento asociado con el cáncer de próstata basado, al menos en



Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

parte, en el valor de tPSA, el valor de iPSA, el valor de hK2 y una relación del valor de fPSA al valor de tPSA (Párr. 0007). El modelo es altamente discriminatorio para el cáncer de próstata, con un AUC mucho más alto que un modelo estadístico basado solo en predictores estándar (PSA total, edad y examen rectal digital) (Párr. 0286).

- Reivindicación 5: En algunas realizaciones de la invención, el evento para el que se obtiene dicha probabilidad es evidencia de cáncer de próstata de alto grado, es decir, puntuación de Gleason 7 o superior, en una biopsia de próstata tomada de una persona masculina asintomática o una persona masculina con síntomas del tracto urinario inferior. Típicamente, la progresión del cáncer de próstata o el estado del cáncer de próstata se define como (i) puntaje de Gleason 7 o superior, (ii) grado de Gleason 4 + 3 o superior, o (iii) puntaje de Gleason 8 o superior (Párr. 0103). En muchas realizaciones preferidas, los datos de la multitud de personas de sexo masculino comprenden uno o más datos de biopsia seleccionados del grupo que consiste en el motivo de la biopsia, el año de la biopsia, el número de núcleos de biopsia, el número de núcleos positivos, el porcentaje de positivos en cada núcleo y cualquier combinación posible de los mismos (Párr. 0104). El sistema incluye una interfaz de usuario asociada con la carcasa para ingresar al menos la edad de una persona, y un procesador en comunicación electrónica con el analizador de muestras de microfluidos, el procesador programado para evaluar un modelo de regresión logística basado, al menos en parte, en información recibido del al menos un detector para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata en una persona, en el que evaluar el modelo de regresión logística comprende escalar cada una de una pluralidad de variables por un valor de coeficiente diferente para producir variables escaladas y sumar valores para el variables escaladas utilizadas para producir la probabilidad del evento asociado con el cáncer de próstata en una persona, en donde la pluralidad de variables incluye la edad y al menos dos variables incluidas en la información recibida del detector y se selecciona del grupo que consiste en fPSA, iPSA, y tPSA (Párr. 0021). En total, se han llevado a cabo siete estudios separados utilizando el modelo estadístico. Los estudios comprenden un total de 7.647 hombres con PSA elevado y 2.270 cánceres, y cinco estudios constituyen validación externa. Además, los estudios fueron diseñados sistemáticamente para cubrir una amplia gama de escenarios clínicos. Quizás lo más importante, uno de los estudios incluyó un enfoque de historia natural. Debido a que el resultado de la biopsia es un criterio de valoración sustituto, lo que importa no es si un hombre tiene cáncer de próstata, sino si está en riesgo de un cáncer de próstata que afectará su vida; el estudio ideal tomaría sangre de los pacientes y luego los seguiría durante varios años. en ausencia de más pruebas de detección para determinar los resultados del cáncer de próstata. Hemos tenido la suerte de haber podido realizar dicho estudio (Párr. 0277).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 5 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al sistema de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 6 consiste en: *“Un método para determinar una probabilidad de un acontecimiento asociado con cáncer de próstata que comprende: (...)”* (Radicado N° Radicado N° NC2017/0010808 del 20 de agosto de 2020).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

Características esenciales	D2	D3
Un método para determinar una probabilidad de un acontecimiento asociado con cáncer de próstata que comprende.	Métodos y aparatos para predecir el riesgo de cáncer de próstata y el volumen de la glándula prostática (Título).	Existen diferentes clasificaciones para tales interruptores, p. etapas 0 y I a IV de la clasificación TNM, preferiblemente el sistema de clasificación TNM para el cáncer de próstata como se define a continuación, o cualquier otra etapa o sub-etapa de cualquier sistema de graduación o puntuación adecuado, comenzando desde una condición saludable hasta un cáncer terminal guión (Párr. 0027).
Medir, por medio de un detector, los niveles de uno o más marcadores de caliceína seleccionados de: fPSA, iPSA y hK2 en una muestra de sangre de un sujeto al que se le diagnosticó previamente que tenía un cáncer de próstata no agresivo.	En un conjunto de realizaciones, se proporciona una computadora para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata. La computadora incluye una interfaz de entrada configurada para recibir información para una pluralidad de marcadores sanguíneos, en donde la información para la pluralidad de marcadores sanguíneos incluye un valor libre de antígeno prostático específico (fPSA) y un valor total de PSA (tPSA) (...). La evaluación del modelo de regresión logística comprende determinar la probabilidad del evento asociado con el cáncer de próstata basado, al menos en parte, en el valor de tPSA, el valor de iPSA, el valor de hK2 y una relación del valor de fPSA al valor de tPSA (Párr. 0007). El sistema también incluye al menos un procesador en comunicación electrónica con el detector. El al menos un procesador está programado para evaluar un modelo de regresión logística basado, al menos en parte, en los valores medidos para fPSA, tPSA e iPSA para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata de alto grado en una persona (Párr. 0008).	No menciona.

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

Recibir, por medio de una interfaz (109) de entrada, información indicativa de los niveles de uno o más marcadores de calicreína seleccionados de: fPSA, iPSA y hK2 en una muestra de sangre de un sujeto al que se le diagnosticó previamente que tenía un cáncer de próstata no agresivo.	El sistema también incluye al menos un procesador en comunicación electrónica con el detector. El al menos un procesador está programado para evaluar un modelo de regresión logística basado, al menos en parte, en los valores medidos para fPSA, tPSA e iPSA para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata de alto grado en una persona (Párr. 0008). La evaluación del modelo de regresión logística comprende determinar la probabilidad del evento asociado con el cáncer de próstata basado, al menos en parte, en el valor de tPSA, el valor de iPSA, el valor de hK2 y una relación del valor de fPSA al valor de tPSA (Párr. 0007).	No menciona.
Recibir, por medio de una interfaz de entrada, información sobre al menos un factor clínico del sujeto evaluar, utilizando al menos un procesador (107), un modelo de regresión logística basándose, al menos en parte, en la información recibida para determinar una probabilidad de un acontecimiento asociado con cáncer de próstata en el sujeto.	La computadora de la reivindicación 1, en la que la computadora comprende además una interfaz de salida, y en la que emitir la indicación de la probabilidad del evento asociado con el cáncer de próstata comprende emitir la indicación a través de la interfaz de salida (Reiv. 11). En algunas realizaciones de la invención, el evento para el que se obtiene dicha probabilidad es evidencia de cáncer de próstata de alto grado, es decir, puntuación de Gleason 7 o superior, en una biopsia de próstata tomada de una persona masculina asintomática o una persona masculina con síntomas del tracto urinario inferior. Por lo general, la progresión del cáncer de próstata o el estado del cáncer de próstata se define como (i) puntaje de Gleason 7 o superior, (ii) grado de Gleason 4 + 3 o superior, o (iii) puntaje de Gleason 8 o superior (Párr. 0103). En un conjunto de realizaciones, se proporciona una computadora para determinar la probabilidad de un evento	No menciona.

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

	asociado con cáncer de próstata. La computadora incluye una interfaz de entrada configurada para recibir información para una pluralidad de marcadores sanguíneos, en donde la información para la pluralidad de marcadores sanguíneos incluye un valor libre de antígeno prostático específico (fPSA) y un valor total de PSA (tPSA) (Párr. 0007) .	
En donde la evaluación del modelo de regresión logística comprende determinar la probabilidad del acontecimiento asociado con cáncer de próstata basándose, al menos en parte, en la información indicativa de los niveles de uno o más de fPSA, iPSA y hK2 y la información sobre al menos un factor clínico.	Una computadora para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata, la computadora comprende: una interfaz de entrada configurada para recibir información para una pluralidad de marcadores sanguíneos, en donde la información para la pluralidad de marcadores sanguíneos incluye un antígeno prostático específico libre (fPSA) valor y un valor total de PSA (tPSA); al menos un procesador programado para evaluar un modelo de regresión logística basado, al menos en parte, en la información recibida para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata en una persona, en el que evaluar el modelo de regresión logística comprende (...) (Reiv. 1). La evaluación del modelo de regresión logística comprende determinar la probabilidad del evento asociado con el cáncer de próstata basado, al menos en parte, en el valor de tPSA, el valor de iPSA, el valor de hK2 y una relación del valor de fPSA al valor de tPSA (Párr. 0007).	No menciona.
Generar una indicación de la probabilidad del acontecimiento asociado con cáncer de próstata, en el que el acontecimiento asociado con cáncer de próstata es una evolución de un cáncer de próstata no agresivo a un cáncer de próstata agresivo.	La computadora de la reivindicación 1, en la que la computadora comprende además una interfaz de salida, y en la que emitir la indicación de la probabilidad del evento asociado con cáncer de próstata comprende emitir la indicación a	No menciona

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

	través de la interfaz de salida (Reiv. 11). 12. El ordenador de la reivindicación 11, en el que la interfaz de salida comprende una interfaz de pantalla, y en el que la salida de la indicación comprende proporcionar una indicación numérica de la probabilidad en la pantalla (Reiv. 12). Por ejemplo, las realizaciones utilizadas para determinar la probabilidad de una biopsia positiva de cáncer de alto grado (p. Ej., Puntaje de Gleason ≥ 7) pueden usar coeficientes diferentes para uno o más de los modelos que las realizaciones utilizadas para determinar la probabilidad de un cáncer de bajo grado positivo biopsia. Además, se pueden usar diferentes coeficientes basados, al menos, en parte, en si uno o más de los valores de los marcadores sanguíneos se determinaron a partir de suero o plasma (Párr. 0098).	
Y en donde 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.	No menciona.	El término "etapa menos progresiva", como se usa en el presente documento, se refiere a un nivel de expresión que puede determinarse al mismo tiempo y / o bajo condiciones similares o comparables que la muestra de prueba usando (a) muestra (s) previamente recolectada y almacenada de un sujeto / sujetos cuyo estado de enfermedad, es / son conocidos o del mismo sujeto en un momento anterior, por ejemplo 1, 2, 3,4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 10 años antes, etc. ("nivel de expresión de un progreso menos avanzado etapa"). El término también puede referirse a un nivel de expresión correspondiente a la etapa de una enfermedad neoplásica como se define aquí anteriormente o una forma de enfermedad neoplásica, cuyo estado o etapa de enfermedad es

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

		conocida. El término "estado de enfermedad" se refiere a cualquier estado o tipo de condición celular o molecular entre un estado celular no neoplásico o no canceroso y / o una condición saludable, por un lado, y un estado celular terminal canceroso, por otro lado. El término, por lo tanto, incluye formas tumorales benignas, así como formas tumorales malignas. Preferiblemente, el término incluye diferentes etapas tempranas de proliferación / desarrollo o niveles de desarrollo tumoral en el organismo entre (y excluyendo) un estado celular no canceroso y (incluyendo) un estado celular canceroso maligno avanzado. Por ejemplo, estas etapas pueden incluir todas las etapas de la clasificación histológica según las pautas de la Comisión Conjunta Estadounidense sobre el Cáncer (Pág. 61, líneas 3 a 18).
--	--	---

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga métodos y aparatos para predecir el riesgo de cáncer de próstata y el volumen de la glándula prostática (Título).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 6 y el método divulgado de D2 consiste en que la solicitud de invención incluye 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.

El efecto que se logra al 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 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.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D2 con el fin de proporcionar métodos útiles para la vigilancia activa de sujetos a los que se les ha diagnosticado que tienen un cáncer de próstata no agresivo?

Sin embargo, el 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 para proporcionar métodos útiles para la vigilancia activa de sujetos a los que se les ha diagnosticado que tienen un cáncer de próstata no agresivo, ya está divulgado en el documento D3 en el siguiente aparte: El término "etapa menos progresiva", como se usa en el presente documento, se refiere a un nivel de expresión que puede

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

determinarse al mismo tiempo y / o bajo condiciones similares o comparables que la muestra de prueba usando (a) muestra (s) previamente recolectada y almacenada de un sujeto / sujetos cuyo estado de enfermedad, es / son conocidos o del mismo sujeto en un momento anterior, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 10 años antes, etc. ("nivel de expresión de un progreso menos avanzado etapa"). El término también puede referirse a un nivel de expresión correspondiente a la etapa de una enfermedad neoplásica como se define aquí anteriormente o una forma de enfermedad neoplásica, cuyo estado o etapa de enfermedad es conocida. El término "estado de enfermedad" se refiere a cualquier estado o tipo de condición celular o molecular entre un estado celular no neoplásico o no canceroso y / o una condición saludable, por un lado, y un estado celular terminal canceroso, por otro lado. El término, por lo tanto, incluye formas tumorales benignas, así como formas tumorales malignas. Preferiblemente, el término incluye diferentes etapas tempranas de proliferación / desarrollo o niveles de desarrollo tumoral en el organismo entre (y excluyendo) un estado celular no canceroso y (incluyendo) un estado celular canceroso maligno avanzado. Por ejemplo, estas etapas pueden incluir todas las etapas de la clasificación histológica según las pautas de la Comisión Conjunta Estadounidense sobre el Cáncer (Pág. 61, líneas 3 a 18).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia al verse enfrentada al problema técnico objetivo de proporcionar métodos útiles para la vigilancia activa de sujetos a los que se les ha diagnosticado que tienen un cáncer de próstata no agresivo estaría motivada a 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 del documento D3 en el método de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 6. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, el documento D2 divulga las características de las reivindicaciones dependientes así:

- Reivindicaciones 7 y 8: En un conjunto de realizaciones, se proporciona una computadora para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata. La computadora incluye una interfaz de entrada configurada para recibir información para una pluralidad de marcadores sanguíneos, en donde la información para la pluralidad de marcadores sanguíneos incluye un valor libre de antígeno prostático específico (fPSA) y un valor total de PSA (tPSA) (...)La evaluación del modelo de regresión logística comprende determinar la probabilidad del evento asociado con el cáncer de próstata basado, al menos en parte, en el valor de tPSA, el valor de iPSA, el valor de hK2 y una relación del valor de fPSA al valor de tPSA (Párr. 0007). El modelo es altamente discriminatorio para el cáncer de próstata, con un AUC mucho más alto que un modelo estadístico basado solo en predictores estándar (PSA total, edad y examen rectal digital) (Párr. 0286).
- Reivindicación 9: En algunas realizaciones de la invención, el evento para el que se obtiene dicha probabilidad es evidencia de cáncer de próstata de alto grado, es decir, puntuación de Gleason 7 o superior, en una biopsia de próstata tomada de una persona masculina asintomática o una persona masculina con síntomas del tracto urinario inferior. Típicamente, la progresión del cáncer de próstata o el estado del cáncer de próstata se define como (i) puntaje de Gleason 7 o superior, (ii) grado de Gleason 4 + 3 o superior, o (iii) puntaje de Gleason 8 o superior (Párr. 0103) . En muchas realizaciones preferidas, los datos de la multitud de personas de sexo masculino comprenden uno o más datos de biopsia



Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

seleccionados del grupo que consiste en el motivo de la biopsia, el año de la biopsia, el número de núcleos de biopsia, el número de núcleos positivos, el porcentaje de positivos en cada núcleo y cualquier combinación posible de los mismos (Párr. 0104). El sistema incluye una interfaz de usuario asociada con la carcasa para ingresar al menos la edad de una persona, y un procesador en comunicación electrónica con el analizador de muestras de microfluidos, el procesador programado para evaluar un modelo de regresión logística basado, al menos en parte, en información recibido del al menos un detector para determinar la probabilidad de un evento asociado con cáncer de próstata en una persona, en el que evaluar el modelo de regresión logística comprende escalar cada una de una pluralidad de variables por un valor de coeficiente diferente para producir variables escaladas y sumar valores para el variables escaladas utilizadas para producir la probabilidad del evento asociado con el cáncer de próstata en una persona, en donde la pluralidad de variables incluye la edad y al menos dos variables incluidas en la información recibida del detector y se selecciona del grupo que consiste en fPSA, iPSA, y tPSA (Párr. 0021). En total, se han llevado a cabo siete estudios separados utilizando el modelo estadístico. Los estudios comprenden un total de 7.647 hombres con PSA elevado y 2.270 cánceres, y cinco estudios constituyen validación externa. Además, los estudios fueron diseñados sistemáticamente para cubrir una amplia gama de escenarios clínicos. Quizás lo más importante, uno de los estudios incluyó un enfoque de historia natural. Debido a que el resultado de la biopsia es un criterio de valoración sustituto, lo que importa no es si un hombre tiene cáncer de próstata, sino si está en riesgo de un cáncer de próstata que afectará su vida; el estudio ideal tomaría sangre de los pacientes y luego los seguiría durante varios años. en ausencia de más pruebas de detección para determinar los resultados del cáncer de próstata. Hemos tenido la suerte de haber podido realizar dicho estudio (Párr. 0277).

Las reivindicaciones dependientes 7 a 9 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 6, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. 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
D2	US2013/273643	1 a 9	Nivel Inventivo
D3	WO11027308A1	1 y 6	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante indica que: *“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*

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

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 calicreína. 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”.

Con respecto a lo anterior se le indica al señor solicitante que el documento D3 indica “cuyo estado de enfermedad, es/son conocidos o del mismo sujeto en un momento anterior (Pág. 61 líneas 8 a 9)”, por tal razón D3 revela el hecho de que si existía un diagnóstico y/o una enfermedad en un momento anterior a la muestra. Adicionalmente el documento D3 indica “La composición es preferiblemente para diagnosticar, detectar, graduar, monitorear o pronosticar una enfermedad neoplásica como se define aquí anteriormente asociada con una progresión desde una etapa de cáncer menos progresada a una etapa de cáncer más progresada o la progresión de una etapa de cáncer menos progresada a una etapa más progresada, estadio de cáncer o una predisposición a un estadio de cáncer más avanzado en un individuo, por ejemplo, un paciente o sujeto a analizar o examinar (Pág. 101, línea 30 a Pág. 102, línea 3)”, como se muestra anteriormente el documento D3 si revela la agresividad del cáncer clasificándolos etapa de cáncer progresada o menos progresada. Además de lo revelado por el documento D2 también permite determinar la agresividad del cáncer de acuerdo con la puntuación de Gleason como se muestra en el (Párr. 0103). Por tal razón los argumentos no son procedentes y la solicitud de invención no logra superar el requisito de Nivel inventivo a la luz de lo divulgado en los documentos D2 y D3 como se muestra en el presente oficio.

El solicitante indica que: “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



Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

*sujetos que **SÍ** tienen un diagnóstico de cáncer de próstata no agresivo para determinar si ha progresado a cáncer de próstata agresivo”.*

Con respecto a lo anterior se le indica al señor solicitante que el documento D3 anticipa el hecho de determinar si existe o no un diagnóstico previo de cáncer en el siguiente párrafo: “cuyo estado de enfermedad, es/son conocidos o del mismo sujeto en un momento anterior (Pág. 61 líneas 8 a 9)”. Por tal razón los argumentos no son procedentes y la solicitud de invención no logra superar el requisito de Nivel inventivo a la luz de lo divulgado en los documentos D2 y D3 como se muestra en el presente oficio.

El solicitante indica que: *“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”.*

Con respecto a lo anterior se le indica al señor solicitante que las características técnicas o los hechos reclamados en el argumento anterior no se encuentran incluidos dentro del capítulo reivindicatorio, por tal razón no son tenidos en cuenta en el momento de la comparación con el estado de la técnica.

El solicitante indica que: *“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*



Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

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”.

Con respecto a lo anterior se le indica al señor solicitante que el argumento es procedente y de acuerdo al examen realizado, el problema técnico objetivo ha sido cambiado como se muestra en el presente oficio.

El solicitante indica que: *“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”.*

Con respecto a lo anterior se le indica al señor solicitante que el problema técnico objetivo a resolver 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”.* El documento D2 indica una puntuación en la escala Gleason que permite determinar la agresividad del cáncer. La escala de Gleason es uno de los métodos más utilizados para la detección y clasificación del cáncer, siendo la clasificación de Gleason un método útil para el diagnóstico y clasificación del cáncer, por tal razón el efecto técnico de la invención es anticipado por el documento D2. Adicionalmente el documento D3 menciona que: *“La composición es preferiblemente para diagnosticar, detectar, graduar, monitorear o pronosticar una enfermedad neoplásica como se define aquí anteriormente asociada con una progresión desde una etapa de cáncer menos progresada a una etapa de cáncer más progresada o la progresión de una etapa de cáncer menos progresada a una etapa más progresada, estadio de cáncer o una predisposición a un estadio de cáncer más avanzado en un individuo, por ejemplo, un paciente o sujeto a analizar o examinar (Pág. 101, línea 30 a Pág. 102, línea 3)”.* El hecho de determinar una etapa menos progresada a mas progresada también es útil para diferenciar que la evolución del cáncer (enfermedad neoplásica) está en un estado de no agresividad y un estado de agresividad. Dado lo anterior tanto el documento D2 como el documento D3 anticipan el problema técnico objetivo, por lo tanto la solicitud de invención no logra superar el requisito de nivel inventivo como se muestra en el presente oficio.

El solicitante indica que: *“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*



Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

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”.

Con respecto a lo anterior y teniendo en cuenta lo que indica la descripción según el mismo argumento del señor solicitante, este no es el problema técnico a solucionar, dado que el problema técnico indicado por el señor solicitante 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”, como lo indican las enseñanzas de la página 1, líneas 26-31, página 2 líneas 1-15 del Capítulo Descriptivo de la presente invención, como fue explicado anteriormente el problema técnico objetivo de la solicitud de invención es anticipado por los documentos D2 y D3. Por tal razón los argumentos no son procedentes y la solicitud de invención no logra superar el requisito de Nivel inventivo a la luz de lo divulgado en los documentos D2 y D3 como se muestra en el presente oficio.

El solicitante indica que: “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



Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

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”.

Con respecto a lo anterior se le indica al señor solicitante que las afectaciones trasladadas son debido a que la solicitud no supera el requisito de Nivel inventivo, por tal razón los documentos no pueden ser analizados de forma aislada, sino que son utilizados a manera de complemento. La combinación de los documentos D2 y D3 permite anticipar las características técnicas esenciales de la solicitud, como se muestra en el presente oficio en las anteriores respuestas a los argumentos trasladados.

El solicitante indica que: *“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”.* Subrayado y negrilla fuera de texto.

Con respecto a lo anterior se le indica al señor solicitante que el hecho de realizar pruebas de antígenos para la detección de cáncer en este caso (como se muestra en el texto subrayado y en negrilla), de ninguna manera logrará controlar la progresión de la enfermedad. Simplemente permitirán determinar el estado de la enfermedad o como se indica en el problema técnico objetivo a resolver *“proporcionar métodos útiles para la vigilancia activa de sujetos a los que se les ha diagnosticado que tienen un cáncer de próstata no agresivo”* el cual es anticipado por los documentos D2 y D3, como se mostró anteriormente. Adicionalmente el documento D2 menciona “La evaluación del



Oficio N° **953** de **29 de enero de 2021**

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

modelo de regresión logística comprende determinar la probabilidad del evento asociado con el cáncer de próstata basado, al menos en parte, en el valor de tPSA, el valor de iPSA, el valor de hK2 y una relación del valor de fPSA al valor de tPSA” (Párr. 0007), dichos antígenos son anticipados y como se le indico al señor solicitante, la combinación de los documentos D2 y D3 anticipan el Nivel inventivo de la solicitud de invención. Por tal razón el argumento no es procedente.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0010808		1°		2°		3°		4°	X
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/029959		29 de abril de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
29/04/2015				X					
Solicitante									
OPKO DIAGNOSTICS LLC									
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 9
Palabras clave utilizadas	Gleason Scale, monitoring, Predicting, Cancer, Prostate, Biopsy, Kallikrein, Markers, Study, month, time, sample.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/00, G01N 33/00, G01N 33/68

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	WO2015148979	01/10/2015	-	-	A
Patbase	WO11027308	10/03/2011	1 y 6	Todo el documento	Y
	US2005282199	22/12/2005	-	-	A
	US2004101914	27/05/2004	-	-	A
	US2013/273643	17/10/2013	1 a 9	Todo el documento	Y
Epoque	US2005272052	08/12/2005	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la					

Oficio N° 953 de 29 de enero de 2021

Ref. Expediente N° NC2017/0010808

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.	documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (24/09/2020)	
Examinador: JUAN SEBASTIAN RONCANCIO AREVALO	