

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0000010**, solicitud de patente de invención a favor de **ARRAY BIOPHARMA INC.** Título: **COMBINACIONES FARMACÉUTICAS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. **7450** relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 18 de mayo de 2021.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Señor Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos para atender a cada uno de los requerimientos del Señor Examinador:

1. Título

Siguiendo las sugerencias del Examinador y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“Combinaciones farmacéuticas de inhibidores de BRAF, MEK y un anticuerpo anti-EGFR”

2. Claridad

En cuanto a las objeciones de las reivindicaciones 1 a 21, me permito llamar la atención del Examinador acerca de las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, en donde las nuevas reivindicaciones 1 a 19 se encuentran dirigidas a un kit. Teniendo en cuenta que in kit es una combinación de dos o más principios activos (*Instructivo de patentabilidad, sección 2.15, página 80*) y que existe amplio sustento en la descripción para la combinación reivindicada, consideramos que la definición de kit del nuevo pliego reivindicatorio debe acetarse dentro del examen de patentabilidad. Adicionalmente, la descripción también establece que el termino combinación puede referirse a un kit de partes como sigue:

El término "combinación" o "combinación farmacéutica" se define en el presente documento para referirse a una combinación fija en una forma de unidad de dosis, o una combinación no fija o un kit de partes para la administración combinada de un

régimen de tratamiento de terapia triple prescrito, donde el inhibidor de BRAF, es decir, el COMPUESTO A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un inhibidor de MEK, es decir, el COMPUESTO B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de EGFR, es decir, el COMPUESTO C, por ejemplo, un anticuerpo antiEGFR, pueden administrarse simultánea o independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo.

Aclaremos también que la invención en ningún momento se dirige o pretende proteger un método de tratamiento ya que la reivindicación está claramente dirigida a un kit (producto) y no a un método de tratamiento. Adicionalmente, deseamos aclarar que, así como el kit reivindicado, o un compuesto químico o una combinación farmacéutica, tienen en común o tienen como finalidad ser administrados a un paciente o ser utilizados en un régimen terapéutico, esto no significa que estas tres categorías de producto sean métodos de tratamiento. Para que una reivindicación se encuentre dentro de las excepciones de patentabilidad, la misma debe estar dirigida de forma **explícita** a un método de tratamiento que comprenda administrar un principio activo a un paciente lo cual no es el caso con la presente solicitud.

En cuanto a la objeción de la nueva reivindicación 10 (antigua reivindicación 11), me permito resaltar que en dicha reivindicación del Capítulo Reivindicatorio Modificado se elimina la expresión “*enumerados en la Tabla A*” y se especifica los picos de difracción XRPD, es decir se adicionan los siguientes picos 20,38, 28,39, 11,18, 29,18, 22,43, 22,75, 25,23, 16,05, 11,82, 23,74, 16,33, 19,00, 30,01, 25,98, 37,34, 6,79, 9,46, 34,20, 30,42 y 31,40. Así las cosas, es totalmente claro que la reivindicación objetada no comprende ninguna referencia al Capítulo Descriptivo o las figuras por lo que consideramos superada la objeción al respecto.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486 de la Comunidad Andina, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. Nivel Inventivo

En cuanto al Nivel Inventivo de la invención, de manera atenta me permito señalar que contrario a los señalamientos expuesto en el Oficio No. **7450**, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

En este sentido, me permito llamar la atención del Examinador debido a que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial las nuevas reivindicaciones 1 a 19 se encuentran dirigidas a un kit. En donde particularmente en la nueva reivindicación 1 se elimina la expresión “*cantidades terapéuticamente efectivas de:*” y se limitan el inhibidor MEK y el anticuerpo anti-EGFR debido a que se especifica el compuesto al que se refiere.

Por su parte D1 divulga una combinación farmacéutica que comprende (a) un inhibidor de CDK4/6 (b) un inhibidor de B-Raf y opcionalmente (c) un inhibidor de MEK $\frac{1}{2}$. Adicionalmente, D1 divulga preparaciones combinadas y composiciones farmacéuticas de las mismas. Asimismo, dicho documento menciona los usos de tal combinación en el tratamiento de enfermedades proliferativas y métodos para tratar a un sujeto que padece una enfermedad proliferativa que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha combinación.

Sin embargo, D1 no enseña o sugiere absolutamente todas las características esenciales de la presente invención. En primer lugar, D1 claramente se encuentra dirigido a una combinación farmacéutica, mientras que la presente invención reclama un kit. Ahora bien, y a pesar de que D1 divulga un inhibidor de BRAF (el cual corresponde al Compuesto A de la invención) y opcionalmente, un inhibidor de MEK (el cual corresponde al Compuesto B de la presente invención), la combinación de D1 debe incluir un inhibidor de CDK 4/6, mientras que la presente invención no lo menciona. Asimismo, en ninguna parte de D1 se enseña o sugiere la presencia del anticuerpo anti-EGFR en la composición, mientras que para el kit de la presente invención es un elemento completamente esencial. Así las cosas, es completamente claro que D1 no divulga las características esenciales de la presente invención, y tampoco enseña o sugiere incluir otro inhibidor, y mucho menos que este sea el anticuerpo anti-EGFR, por lo que no hay nada en D1 que sugiera reemplazar el inhibidor de CDK 4/6 con un inhibidor de EGFR.

Ahora bien, D2 evalúa la actividad de la combinación del inhibidor de MEK trametinib (T), el inhibidor de BRAF dabrafenib (D) y el anticuerpo anti-EGFR panitumumab (P) en pacientes (pts) con BRAF V600E mutado (BRAFM) y cáncer colorrectal metastásico (CCRM). Particularmente, D2 divulga que los datos obtenidos sugieren que la tasa de respuesta global (TRO) de los pacientes que toman la dosis completa de la combinación triplete, es decir, el tamaño de la muestra que muestra una respuesta parcial (reducción $\geq$ 30% de las lesiones) y una respuesta completa (reducción del 100% de las lesiones) a la terapia triplete, fue del 21%, mientras que ninguno de los pacientes que recibieron la terapia triplete de dosis completa logró una respuesta completa. Además, a la dosis completa del triplete, D2 informa que había tres pacientes que tenían enfermedad progresiva. Sin embargo, y aunque D2 describe una terapia triplete para su uso en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico mutado BRAF V^{600E}, los compuestos descritos en dicho documento son completamente diferentes a los reclamados por la presente invención. Así las cosas, una persona medianamente versada en la materia no tendría indicios ni sugerencias a partir de D2 de los compuestos actualmente reclamados, y que además estos solos o en combinación, produzcan una respuesta inhibidora deseable, como se demuestra en la parte inferior del presente memorial.

Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que D2 tampoco divulga un kit con las características esenciales de la presente invención. Ahora bien, D1 y D2 solos o en combinación no describen una terapia de combinación que comprenda los compuestos específicos de la terapia triplete de la presente invención, es decir, encorafenib (COMPUESTO A), binimetinib (COMPUESTO B) y cetuximab (COMPUESTO C).

En este punto vale la pena resaltar que la presente invención comprende resultados inesperados respecto al modelo de tumor de xenoinjerto de cáncer colorrectal mutante (CRC) HT-29 BRAF. Específicamente, el cáncer colorrectal es el tercer cáncer más común entre hombres y mujeres en Estados Unidos, con más de 134,000 casos nuevos y casi 50,000 muertes por la enfermedad proyectadas en 2016. En Estados Unidos, las mutaciones BRAF ocurren en 8 a 15 por ciento de los pacientes con cáncer colorrectal y representan un mal pronóstico para estos pacientes. Los resultados históricos publicados de supervivencia libre de progresión ("SSP") y supervivencia general ("SG") después del tratamiento de primera línea varían de 1.8 a 2.5 meses y de 4 a 6 meses, respectivamente, y las tasas de respuesta publicadas de varios estudios para la terapia con EGFR en esta población oscila entre el 6 y el 8%.

En particular, el ejemplo 1 de la presente invención describe que LGX818 (encorafenib - COMPUESTO A), MEK162 (binimetinib - COMPUESTO B) y cetuximab (COMPUESTO C) se probaron en el modelo de tumor de xenoinjerto de cáncer colorrectal mutante (CRC) HT-29 BRAF que se miden con valor tratamiento/control (T / C). Los valores de tratamiento/control (T/C) generalmente se utilizan para determinar el **porcentaje de cambio en el volumen del tumor tratado sobre el grupo de control** si el volumen medio del tumor **aumenta** durante el estudio ($\Delta T > 0$), es decir, el volumen medio del tumor del grupo tratado el último día del estudio o el último día de tratamiento (T) es mayor que el volumen tumoral medio del grupo tratado con fármaco el día de la cohorte (T0). Los valores de T/C se calculan determinando el volumen tumoral medio del grupo tratado con el fármaco en los días iniciales y finales del estudio o tratamiento (ΔT) en relación con el volumen tumoral medio del grupo de control en los días iniciales y finales de la estudio o tratamiento (ΔC), utilizando la siguiente fórmula: $\% T / C = 100 \times \Delta T / \Delta C$. Si el volumen medio del tumor **disminuye** en el grupo tratado ($\Delta T < 0$), el porcentaje de regresión del tumor se puede calcular usando la siguiente fórmula: $100 \times \Delta T / \Delta T0$.

Los resultados obtenidos en la presente invención, particularmente, el ejemplo 1 con LGX818, MEK162 y cetuximab mostraron efectos antitumorales no significativos con valores de T/C del **42%, 28% y 95%** respectivamente como **agentes únicos**. La combinación **dual** de LGX818 y MEK162 resultó en un T/C del **22%** ($p > 0.05$ frente al grupo tratado con vehículo), mientras que las combinaciones duales de LGX818 o MEK162 y cetuximab dieron como resultado valores de T/C del **6% y 5%** respectivamente ($p < 0.05$ frente a los grupos tratados con vehículo o cetuximab). Sin embargo, **la combinación triple** de LGX818, MEK162 y cetuximab, como se reclama en la reivindicación 1 de la presente invención, condujo a una **regresión tumoral** con T/T0 de **-14%**. El tratamiento de combinación triple es estadísticamente significativo ($p < 0.05$), cuando se compara con vehículo, LGX818 o cetuximab en monoterapia. Adicionalmente, a partir del Ejemplo 1 de la invención podemos evidenciar que todos los tratamientos se toleraron con una pérdida máxima de peso corporal de -7,7%, sin que se observaran otros signos de acontecimientos adversos durante el estudio. En este sentido, se evidencia que los resultados mencionados anteriormente demuestran que las características esenciales de la presente invención permiten la obtención de un efecto técnico ventajoso con terapia triple, es decir el kit que comprende LGX818, MEK162 y cetuximab en comparación con las respectivas monoterapias y terapias de combinación dual divulgadas en el arte previo.

Adicionalmente, me permito destacar la materia descrita en los documentos del Señor Eric Van Cutsem (Anexo 1 y 2)¹ menciona otras ventajas al utilizar una terapia triple como se reclama en la presente invención. En particular, el ensayo clínico descrito en dicho documento demuestra que la terapia de combinación reclamada dio como resultado una tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada que se produjo **en casi la mitad (48%) de los pacientes inscritos**, incluida una **respuesta completa** en tres de los pacientes inscritos (página 11 y 19 del Anexo 1 y la sección de resultados del Anexo 2). La ORR se calcula combinando el número de pacientes inscritos que presentan una respuesta completa (RC) y una respuesta parcial (PR) a una terapia. Asimismo, vale la pena resaltar que **no hubo pacientes con enfermedad progresiva**, como se observa en la página 11 del Anexo 1. Además, la supervivencia libre de progresión (SLP) observada **excedió** la supervivencia general (SG) que se logró con los estándares de atención actuales (ver diapositivas 2 y 19 de D3 y la sección de resultados de D4). La PFS es bien conocida en la técnica por su relación con el tiempo durante y después del tratamiento de una enfermedad hasta la progresión de la enfermedad documentada más temprana o la muerte debida a la enfermedad. La SG se define como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por la enfermedad. Por lo tanto, estos datos demuestran además las ventajas de la terapia de combinación reivindicada en relación con las terapias existentes para inhibir el CRC mutante BRAF V^{600E}.

Ahora bien, y a pesar de que D2 menciona una combinación que incluye tres compuestos, me permito destacar que este da a conocer tres estudios de tripletes de dosis más bajas y un estudio de tripletes de dosis completa, este último inscribiendo a la mayoría de los pacientes (N = 24). Particularmente, con la dosis completa del triplete, la ORR (respuesta completa [CR] + respuesta parcial [PR]) fue solo del 21%, y ninguno de los pacientes con dosis completa en el estudio logró una respuesta completa. Además, con la dosis completa del triplete, el estudio informa que había tres pacientes con enfermedad progresiva [EP]. Por lo tanto, no se puede determinar de manera inequívoca que la combinación de inhibidores de MEK, inhibidores de BRAF y anticuerpos anti-EGFR proporcionaría necesariamente una terapia aceptable para la enfermedad descrita en D2.

Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que D1 ni D2 divulgan el kit de la invención ni el efecto técnico alcanzado por el mismo, además, en vista de las ventajas descritas anteriormente, y las deficiencias en D1 y D2, el problema técnico objetivo puede verse como la provisión de terapias mejoradas para tratar el cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V^{600E} (BRAFm).

Así las cosas, es evidente que a partir de las enseñanzas de D2, y la combinación de dichas enseñanzas con lo divulgado en D1, una persona medianamente versada en la materia se encuentra en obligación de llevar a cabo una experimentación adicional y exhaustiva para llegar a la materia reclamada por la presente invención, además, y a pesar de dicha experimentación nada asegura que dicha persona llegue a la obtención de combinación sinérgica de al menos los dos agentes. Y si llegase a esta conclusión su arduo trabajo experimental no tendría ningún reconocimiento al hacerlo.

¹ El Anexo 1 se presentó en el Congreso Mundial de la Sociedad Europea de Oncología Médica sobre el Cáncer Gastrointestinal en junio de 2018 y el Anexo 2 se publicó el 20 de junio de 2018 en *Annals of Oncology*.

Ahora bien, y a pesar de que D1 y D2 se encuentran dentro del mismo campo técnico de esta solicitud, las enseñanzas de estos **no son válidas** teniendo en cuenta que ninguno de dichos documentos solos o en combinación divulgan la materia reclamada por la presente invención, por lo que ni D1, ni D2 superan las deficiencias anteriormente explicadas.

Por todo lo anterior, si una persona medianamente versada en la materia combinara las enseñanzas de D1 y D2, de ninguna manera podría llegar a la presente invención, puesto que dicha persona enfrentaría un gran número de incompatibilidades técnicas entre las combinaciones divulgadas en dicho arte previo, lo que hace que la combinación de las enseñanzas de estos no sea obvia. En este sentido, es totalmente claro que cualquier persona medianamente versada en la materia tendría diversas dificultades para adaptar las características divulgadas en el arte previo, y además elegir cual de dichas características son aplicables para obtener la materia reclamada en la presente invención. Además, vale la pena resaltar que ningún documento del arte previo, solo o en combinación, enseña o sugiere el uso de la terapia de combinación actualmente reivindicada, y mucho menos las ventajas descritas anteriormente.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que las reivindicaciones dependientes también son inventivas puesto que estas comprenden las características que se reclaman en la reivindicación independiente y además adicionan características adicionales. Por lo tanto, vale la pena mencionar que D1 y D2 no divulga absolutamente todas las características de la reivindicación independiente de la presente invención, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia consideraría que dichas reivindicaciones también son inventivas a la luz de las múltiples diferencias con D1 y D2.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un **todo** y no como porciones separadas de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características que son claves para una invención, más aún cuando dichas características se derivan de reivindicaciones independientes.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”*², por lo anterior, me permito llamar la atención de la Examinadora en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o

² Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, Sección 10.

características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un proceso creativo e innovador en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia.³ Por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos y/o características ya conocidas podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular, tal y como la definida por la presente solicitud.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio **7450** es errado y de ninguna manera podría afirmarse que la materia de la presente solicitud, tal y como se encuentra adjunta al presente Memorial de respuesta, es evidente u obvia a la luz de las enseñanzas de D1 y D2.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

– Tasas

Adjuntamos la **tasa de modificación** en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con los lineamientos establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio;
- Anexo 1;
- Anexo 2;
- Tasas.

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41

³ Íbidem.