

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para “**INMUNOCONJUGADOS DE UN ANTICUERPO ANTI-PD-1 CON UN MUTANTE IL-2**”.-Clase **C07K 14/55**.-Expediente número **NC2019/0009354**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 9 de julio del 2021 y mi solicitud de plazo realizado el día 20 de septiembre de 2021.

2. Así, y con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **10620** en relación con la claridad, concisión y soporte del capítulo reivindicatorio, el título, la descripción, la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO

En primer lugar, la examinadora asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y en el capítulo reivindicatorio.

En relación con esta objeción, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud como se muestra a continuación:

“INMUNOCONJUGADOS DE UN ANTICUERPO ANTI-PD-1 CON UN MUTANTE IL-2”

De este modo, el título actual refleja de manera adecuada la materia reclamada por la presente solicitud, por lo que amablemente solicito que se retire la objeción a este respecto.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

4.1. **Modificación del capítulo reivindicatorio**

Me permito indicar que es deseo del solicitante presentar un **nuevo capítulo reivindicatorio** que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por la Examinadora en el Concepto Técnico. Este capítulo se encuentra soportado en la solicitud como se explica a continuación:

- **Nueva reivindicación 1:** está soportada en las reivindicaciones 1 a 3 actualmente presentadas, en la cual se ha eliminado la referencia al polipéptido IL-15.
- **Nueva reivindicación 11:** está soportada en las reivindicaciones 13 y 15 actualmente presentadas.
- **Nueva reivindicación 15:** está soportada en las reivindicaciones 19 y 21 actualmente presentadas, en donde se ha eliminado la expresión “uno o más”.
- **Nuevas reivindicaciones 2, 4 a 10, 12 a 14 y 17 a 22:** corresponden a las reivindicaciones 4, 6 a 12, 16 a 18, 23 a 27 y 29 actualmente presentadas, respectivamente.
- **Nuevas reivindicaciones 3 y 16:** corresponden a las reivindicaciones 5 y 22 actualmente presentadas, en donde se ha eliminado la referencia a los porcentajes de identidad.
- Las reivindicaciones 14, 20 y 28 actualmente presentadas no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por **22 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a inmunoconjugados que comprenden un polipéptido interleucina-2 mutante y un anticuerpo que se une a PD-1, y que cuentan con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que la anterior modificación **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. **Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio**

Ahora, y con respecto a la claridad, concisión y sustento del capítulo reivindicatorio estudiado, la examinadora realiza las siguientes observaciones:

- *"El objeto de la reivindicación 1 no es claro porque menciona "Inmunoconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 e (ii) un polipéptido que*

señaliza mediante IL-2R β , en particular un polipéptido IL-2”, lo cual no determina el alcance de la invención ni las características técnicas esenciales. Se recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características técnicas esenciales del inmunoconjugado. Por lo anterior, se sugiere mencionar en la reivindicación independiente el inmunoconjugado PD1-IL2v estructuralmente por las secuencias específicas tanto del anticuerpo anti-PD-1 como de la IL-2 mutante con las cinco sustituciones, es decir, T3A, F42A, Y45A, L72G, C125A (SEC ID NO: 20)”

Respecto a esta objeción, me permito indicar que la nueva reivindicación independiente ahora contiene las características técnicas esenciales de las reivindicaciones 1, 2 y 3 actualmente presentadas. De esta manera, tanto el polipéptido IL-2 mutante como el anticuerpo anti-PD-1 están ahora definidas a través de secuencias definidas, las cuales corresponden a sus características técnicas estructurales. Por lo tanto, el inmunoconjugado se encuentra debidamente definido tal que una persona normalmente versada en la materia pueda claramente entender el alcance de la reivindicación. En este sentido, amablemente solicito retirar esta objeción.

- “El objeto de la reivindicación 1 no tiene sustento porque menciona “Inmunoconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 e (ii) un polipéptido que señala mediante IL-2R β , en particular un polipéptido IL-2 o un polipéptido IL-15”. Por lo tanto, no se evidencia en el capítulo descriptivo el desarrollo de un inmunoconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 y (ii) un polipéptido IL-15. Se sugiere eliminar dicha materia de la reivindicación 1.”

Con respecto a esta objeción, amablemente me permito indicar que la nueva reivindicación 1 está ahora dirigida a un inmunoconjugado comprende un anticuerpo que se une a PD-1 y un polipéptido IL-2 mutante, cada uno de los cuales se encuentra definido a través de secuencias específicas. Dicho inmunoconjugado se encuentra divulgado a lo largo de la descripción. Por otra parte, la reivindicación independiente del capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial ya no hace referencia a un inmunoconjugado que comprenda un polipéptido IL-15. De esta manera, la nueva reivindicación 1 se refiere a materia enteramente soportada y sustentada por la descripción de esta solicitud, por lo que solicito amablemente se de por superada esta objeción.

- “El objeto de la reivindicación 6 no es claro porque menciona “T3A y/o la sustitución de aminoácido C125A”, sin embargo, se evidencia en el capítulo descriptivo que el IL-2 mutante tiene estas dos mutaciones siendo esenciales para la invención, por lo tanto, no pueden ser opcionales “o”. Se sugiere incluir estas mutaciones en la reivindicación independiente.”

En relación con esta objeción, respetuosamente me permito expresar mi desacuerdo con lo manifestado por la examinadora. Así, me permito señalar que esta invención se relaciona con inmunoconjugados que comprenden un polipéptido IL-2 mutado que presenta una afinidad de unión reducida al receptor IL-2 de alta afinidad. El efecto mencionado anteriormente se logra a través de las tres mutaciones F42A, Y45a y L72G, como se puede evidenciar en la tabla 4 de la publicación internacional WO2012/107417. Por su parte, las mutaciones T3A y C125A proporcionan al IL-2 mutado con propiedades ventajosas adicionales, como un rendimiento de expresión mejorado y estabilidad mejorado. Sin embargo, es de resaltar que dichas mutaciones no afectan la afinidad de unión al receptor IL-2 y por lo tanto no son necesarias para el efecto que caracteriza el polipéptido IL-2 contenido en esta invención. En este sentido, no son esenciales para la invención de la solicitud, por lo que es adecuado que estén contenidas en una reivindicación dependiente teniendo en cuenta que corresponden a una modalidad preferida de la invención. Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, solicito amablemente que se retire esta objeción.

- "El objeto de la reivindicación 20 no es claro porque menciona "según la reivindicación 19", donde se evidencia un error tipográfico, dado que, la palabra reivindicación se encuentra unida al número de la reivindicación. Se sugiere separar la palabra reivindicación del número de la reivindicación."

En relación con esta objeción, amablemente me permito resaltar que la reivindicación 20 ya no hace parte del capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial. Por ello, solicito que esta objeción se retire.

- "El objeto de la reivindicación 28 no es claro ni conciso porque menciona "Inmunoconjugado que comprende un polipéptido IL-2 mutante y un anticuerpo que se une a PD-1 producido mediante el método según la reivindicación 27". Por lo tanto, se está caracterizando el inmunoconjugado por el método de producción. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones de producto deben ser caracterizadas por sus características técnicas esenciales y estructurales y no es permitida la caracterización por medio del proceso de producción. Se sugiere eliminar esta reivindicación ya que el inmunoconjugado de la reivindicación 28 se encuentra reclamado en las reivindicaciones 2 a 23"

A este respecto, me permito indicar que la reivindicación 28 ya no hace parte del capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial. Por lo tanto, amablemente solicito dar por subsanada esta objeción.

- "El objeto de las reivindicaciones 2 a 5, 7, 18 y 22 no es claro porque menciona "SEC ID n°", sin los dos puntos (:). Se sugiere incluir los (:) en dichas reivindicaciones para separar n° del número de la secuencia reclamada."

En relación con esta objeción, me permito señalar que en el nuevo capítulo reivindicatorio todos los SEC ID n° presentan los dos puntos (:) entre n° y el número de la secuencia reclamada. Por lo tanto, amablemente solicito dar por superada esta objeción.

- "El objeto de las reivindicaciones 13, 14, 19 no es claro porque menciona "una modificación estimuladora de la asociación de la primera y la segunda subunidades del dominio Fc", "un residuo aminoácido se sustituye por un residuo aminoácido que presenta un volumen de cadena lateral mayor, generando de esta manera una protuberancia dentro del dominio CH3 de la primera subunidad que es posicionable en una cavidad dentro del dominio CH3 de la segunda subunidad y en el dominio CH3 de la segunda subunidad del dominio Fc se sustituye un residuo aminoácido por un residuo aminoácido que presenta un volumen de cadena lateral menor, generando de esta manera una cavidad dentro del dominio CH3 de la segunda subunidad dentro de la que puede posicionarse la protuberancia dentro del dominio CH3 de la primera subunidad", "dominio Fc comprende una o más sustituciones de aminoácidos que reducen la unión a un receptor de Fc, en particular un receptor de Fcγ y/o una función efectora, en particular la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)", lo cual son considerados resultados a alcanzar y no definen el objeto reclamado, dado que, no especifican las sustituciones por medio de los aminoácidos y las posiciones de dichas modificaciones que generan estos resultados. Se sugiere mencionar las sustituciones realizadas con el aminoácido y su respectiva posición."

A este respecto, me permito señalar que la nueva reivindicación 11 comprende las características de las reivindicaciones 13 y 15 actualmente presentadas; y la nueva reivindicación 15 comprende las características de las reivindicaciones 19 y 21 actualmente presentadas. De esta manera, dichas nuevas reivindicaciones definen específicamente las sustituciones que el dominio Fc presenta. Por su parte, la reivindicación 14 ya no hace parte del capítulo reivindicatorio modificado.

A partir de lo anteriormente mencionado, es evidente dichas reivindicaciones definen adecuadamente el objeto reclamado. Por ello, amablemente solicito dar por superada esta objeción.

- "El objeto de las reivindicaciones 5 y 22 no es claro porque menciona "por lo menos aproximadamente 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%", "por lo menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%", lo cual no permite distinguir el alcance del objeto reclamado del estado de la técnica. Se sugiere eliminar los porcentajes de identidad."

En relación con esta objeción, respetuosamente me permito indicar que las nuevas reivindicaciones 3 y 16 (correspondientes a las actuales reivindicaciones 5 y 22) ya no se

refieren de ninguna manera porcentajes de identidad. De esta manera, una persona medianamente versada podrá claramente entender el alcance del objeto reclamado y se encuentra adecuadamente definido. Por ello, solicito dar por subsanada esta objeción.

Teniendo en cuenta los argumentos y modificaciones anteriormente expuestos, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por la señora examinadora. Asimismo, el capítulo reivindicatorio modificado cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar, y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000

5. DESCRIPCIÓN

Con relación a la descripción la examinadora señala que: *“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). Lo anterior, dado que no se evidencia el desarrollo de un inmunoconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 y (ii) un polipéptido IL-15, asimismo, no hay ejemplos ni resultados que demuestren que el solicitante desarrollo dicho inmunoconjugado. Por otra parte, en lo que se refiere al inmunoconjugado que comprende i) un anticuerpo que se une a PD-1 y ii) un polipéptido IL-2 mutante las reivindicaciones 1 a 29 carecen en parte de apoyo en todo el alcance de las mismas. Dado que, el inmunoconjugado probado en el capítulo descriptivo, PD1-IL2v es específico tanto en términos de las secuencias del anticuerpo PD-1 (CDRs / VH + VL y las mutaciones para estabilidad) como en términos de las secuencias de IL-2 (con cinco mutaciones; T3A, F42A, Y45A, L72G, C125A). Por lo anterior, no es posible extrapolar que cualquier inmunoconjugado reclamado tendrá los mismos resultados o efectos del inmunoconjugado PD1-IL2v.”*

En respuesta a esto, me permito manifestar mi desacuerdo con lo indicado por la examinadora. Así, en primer lugar me permito referirme al nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta junto a este memorial. Dicho capítulo no contiene ninguna referencia a un polipéptido IL-15 y ahora se encuentra dirigido a un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo que se une a PD-1 y un polipéptido IL-2 mutante, cada uno de los cuales está caracterizado a través de sus secuencias correspondiente.

Teniendo en cuenta el objeto reclamado en el nuevo capítulo reivindicatorio, me permito afirmar que la descripción presenta un desarrollo suficiente y con pruebas técnicas de un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo que se une a PD-1 y un polipéptido IL-2 mutado tal como se reclama en la nueva reivindicación 1 para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutar dicha invención.

Adicional a ello, quisiera recalcar que, tal como lo indica Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad, la materia a reclamar no debe únicamente limitarse a lo divulgado en los ejemplos de la descripción, siempre y cuando esta represente una generalización razonable de lo descrito en la solicitud. En este sentido, me permito nuevamente señalar que esta invención se relaciona a inmunoconjugados con un IL-2 mutado que presenta una afinidad de unión disminuida al receptor IL-2 de alta afinidad. Dicho efecto se logra con las mutaciones F42A, Y45A y L72G, las cuales son parte de las características técnicas esenciales de la nueva reivindicación 1. Asimismo, la nueva reivindicación 1 ahora especifica las secuencias de RHV-H y RHV-L del anticuerpo que se une a PD-1. Por lo tanto, el inmunoconjugado al que ahora se dirige el capítulo reivindicatorio es una generalización razonable de lo divulgado en la descripción.

Por tanto, estos inmunoconjugados están suficientemente desarrollados en la descripción de la solicitud.

6. ANÁLISIS DE LA PRIORIDAD

En relación con este aspecto, la examinadora indica que *"Se acepta la reivindicación de prioridad para las reivindicaciones donde el objeto es un inmunoconjugado que comprende i) un anticuerpo que se une a PD-1 y ii) un polipéptido IL-2 mutante, es decir, las reivindicaciones 1 (parcialmente) y las reivindicaciones 2 a 29 (totalmente); pero no para la reivindicación 1 (parcialmente), porque un inmunoconjugado que comprenda i) un anticuerpo que se une a PD-1 y ii) un polipéptido IL-15 no está contenido en la solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad. Para la reivindicación 1 y la materia relacionada con IL-15 la fecha de determinación del estado de la técnica será la fecha de presentación internacional."*

En respuesta a esto, me permito resaltar que junto a este memorial se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio el cual no contiene de ninguna manera materia que se refiere a un polipéptido IL-15. Por ello, amablemente solicito que se reconozca la reivindicación de prioridad para todas las nuevas reivindicaciones y que, consecuentemente, que la fecha para determinar el estado de la técnica sea el 3 de abril de 2017 para toda la materia del nuevo capítulo reivindicatorio.

7. NOVEDAD

La examinadora objeta la novedad de la solicitud a la luz de las enseñanzas del documento **D1** *"IL-15 and IL-15 α suchi domain based modulokines"* (WO2015018528).

En la opinión de la examinadora, este documento divulga un inmunoconjugado con todas las características esenciales del inmunoconjugado reclamado en la reivindicación 1.

En consecuencia, concluye que dicha reivindicación carecería de novedad respecto al documento citado.

A este respecto, me permito resaltar que un nuevo capítulo reivindicatorio se presentó junto a este memorial. Así, el documento citado por la examinadora no divulga una inmunocitocina que comprende un IL-2 mutado con las sustituciones F42A, Y45A y L72G y un anticuerpo dirigido a PD-1 con las secuencias RHV tal como se define en la nueva reivindicación 1. Por lo tanto, la invención contenida en el nuevo capítulo reivindicatorio es novedosa frente a la divulgación del documento D1.

A la luz de los argumentos anteriormente expuestos, me permito afirmar que esta solicitud que tiene como objeto inmunoconjugados que comprenden un anticuerpo dirigido a PD-1 y un polipéptido IL-2 mutado cumple el requisito de novedad a la luz del artículo 16 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina

8. NIVEL INVENTIVO

La examinadora considera que las reivindicaciones 1 a 29 carecerían de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D2** "*Mutant interleukin-2 polypeptides*" (WO2021107417) y **D3** "*PD-L1 blockade synergizes with IL-2 therapy in reinvigorating exhausted T cells*" (West. E. E. et al., J Clin Invest).

En primer lugar, la examinadora afirma que D2 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, dado que este documento divulga un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo y un polipéptido IL-2 mutante para tratar enfermedades como el cáncer. Dicho polipéptido IL-2 mutante comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A, L72G y las mutaciones T3A y C125A, con el fin de reducir la afinidad del polipéptido IL-2 mutante por la subunidad α del receptor de IL-2 y tener ventajas como una mayor expresión o estabilidad. La afinidad es reducida en al menos 5 veces, específicamente al menos 10 veces, más específicamente al menos 25 veces. Asimismo, si hay una combinación de estas mutaciones se puede reducir la afinidad en al menos 30 veces, al menos 50 veces o incluso al menos 100 veces. En una realización, dicha mutación de aminoácidos o combinación de mutaciones de aminoácidos suprime la afinidad del polipéptido IL-2 mutante por la subunidad α del receptor de IL-2 de modo que no se detecta unión por resonancia por plasmones superficiales. Por otra parte, se divulga que la reducción de la afinidad de IL-2 por la subunidad α del receptor de IL-2 en combinación con la eliminación de la O-glicosilación de IL-2 da como resultado una proteína IL-2 con propiedades mejoradas.

Así, la examinadora afirma que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el inmunoconjugado divulgado en D2 consiste en que el inmunoconjugado de la solicitud comprende específicamente un anticuerpo anti-PD-1. Sin

embargo, indica que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia porque en el capítulo descriptivo no hay evidencia de un efecto solo por incluir cualquier anticuerpo anti-PD-1. Adicionalmente, las pruebas técnicas están asociadas únicamente a la conformación del inmunoconjugado específico PD1-IL2v el cual comprende secuencias específicas tanto del anticuerpo anti-PD-1 como de la IL-2 mutante con las cinco sustituciones, es decir, T3A, F42A, Y45A, L72G, C125A (SEC ID NO: 20) y no para cualquier inmunoconjugado que comprenda un anticuerpo anti-PD-1 y un polipéptido IL-2 mutante con las sustituciones F42A, Y45A, L72G.

De este modo, en opinión de la Examinadora, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención consiste en ¿Cómo modificar el inmunoconjugado conocido en D2 con el fin de obtener inmunoconjugado alternativo?

Sin embargo, la examinadora considera que el incluir un anticuerpo PD-1 para obtener el inmunoconjugado, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a la terapia combinada de IL-2 y PD-1 por su efecto sinérgico para tratar infecciones crónicas humanas y de cáncer.

En consecuencia, la examinadora afirma que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir anticuerpos anti-PD-1 del documento D3 en el inmunoconjugado de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 2.

Adicional a esto, también señala que las reivindicaciones dependientes 3 a 29 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En relación con lo afirmado por la examinadora, me permito señalar que los documentos referenciados no sugieren solos ni en combinación la invención reclamada en la presente solicitud, por lo que no afectan su nivel inventivo. Así, me permito traer a colación los siguientes argumentos que demuestran el nivel inventivo que presenta la solicitud:

8.1. En relación con la materia de la presente solicitud

En primer lugar, me permito aclarar el objeto de la invención que esta solicitud busca proteger, el cual se ilustra en el fragmento de la descripción que se encuentra a continuación:

“La presente invención proporciona un nuevo enfoque de dirigir una forma mutante de IL-2 con propiedades ventajosas para la inmunoterapia directamente a las células efectoras inmunológicas tales como los linfocitos T citotóxicos en lugar de a las células tumorales. (...) La IL-2 mutante utilizada en la presente invención ha sido diseñada para superar los problemas asociados a la inmunoterapia de IL-2, en particular la toxicidad

causada por la inducción del SEV, la tolerancia tumoral causada por la inducción de la AICD y la inmunosupresión causada por la activación de las células Treg. Además de eludir el escape de los tumores de la focalización tumoral tal como se ha indicado anteriormente, la dirección de la IL-2 mutante a las células efectoras inmunológicas puede incrementar adicionalmente la activación preferente de las LTC respecto a las células Treg inmunosupresoras. Mediante la utilización de un anticuerpo ligante de PD-1, la supresión de la actividad de las células T inducida por la interacción de PD-1 con su ligando PD-L1 puede revertirse adicionalmente, reforzando todavía más de esta manera la respuesta inmunológica.” (Páginas 5 y 6 de la descripción de la presente solicitud)

En este sentido, la reivindicación principal del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial recita lo siguiente:

“Un inmuoconjugado que comprende: (i) un anticuerpo que se une a PD-1 y (ii) un polipéptido IL-2 mutante,

en el que el polipéptido IL-2 mutante es una molécula de IL-2 humana que comprende las sustituciones de aminoácidos F42A, Y45A y L72G (numeración respecto a la secuencia de IL-2 humana SEC ID n°: 19); y

en el que el anticuerpo comprende (a) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una RHV-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 1, una RHV-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 2, una RHV-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 3 y una RM-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 7 en las posiciones 71 a 73 según la numeración de Kabat, y (b) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una RHV-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 4, una RHV-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 5 y una RHV-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID n°: 6.”

8.2. En relación con el documento D2

Ahora bien, la examinadora en el oficio N° 10620 indica que el documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención que esta solicitud reclama un inmuoconjugado que comprende un polipéptido IL-2 mutante para tratar enfermedades de como el cáncer. A este respecto quisiera resaltar que, si bien dicho documento si divulga un inmuoconjugado que comprende un anticuerpo y un polipéptido IL-2 mutante, dicho anticuerpo está dirigido a un antígeno que se expresa en una célula tumoral. Esto se ilustra con la molécula FAP-IL2v divulgada en D2, la cual está dirigida a la Proteína de Activación de Fibroblastos (FAP, por sus siglas en inglés) que se expresa en tumores. En contraste, los inmuoconjugados que esta solicitud busca proteger comprenden un anticuerpo dirigido a células del sistema inmune, específicamente a células T efectoras positivas para PD-1. En relación con esto me permito afirmar que dirigir el inmuoconjugado hacia células

tumorales no es de ninguna manera intercambiable con dirigir el inmunoconjugado hacia células del sistema inmune.

La examinadora reconoce que la diferencia de la invención con el documento D2 yace en el anticuerpo comprendido en el inmunoconjugado. Sin embargo, declara que no hay un efecto asociado a incluir un anticuerpo particularmente dirigido a PD-1. Al respecto, me permito señalar mi desacuerdo. Por ello, me permito dirigir la atención de la examinadora al ejemplo 6 de la presente solicitud, en el cual se evaluó la eficacia *in vivo* de los inmunoconjugados en un modelo singénico de líneas celulares tumorales de ratón. Allí, la eficacia del inmunoconjugado PD1-IL2v desarrollado en la presente solicitud se comparó con la del inmunoconjugado FAP-IL2v (divulgado en el documento D2) en un modelo singénico ortotópico pancreático. Para estudiar la supervivencia y el crecimiento tumoral, se inyectaron células de carcinoma pancreático en el páncreas de ratones Black 6 y una semana después, se inició el tratamiento con PD-1-IL2v o FAP-IL2v.

Los resultados se muestran en las figuras 16 y 17 de la solicitud. La Figura 16 y la Tabla 3 muestran que el inmunoconjugado PD-1-IL2v presenta una eficacia superior en términos de supervivencia media y global mejorada en comparación con FAP-IL2v. Adicionalmente, la Figura 17 muestra que el inmunoconjugado PD-1-IL2v también presenta una eficacia superior en términos de la disminución de la señal de bioluminiscencia en comparación con el inmunoconjugado FAP-IL2v. Sorprendentemente, la mayoría de los ratones tratados con el inmunoconjugado desarrollado en la presente solicitud mostraron una desaparición completa de la señal BLI, lo que es indicativo de una respuesta completa al tratamiento. Todo lo mencionado anteriormente es evidencia de que un inmunoconjugado dirigido a PD-1 proporciona un efecto superior en comparación con uno dirigido a células tumorales como se describe en D2.

El documento D2 no contiene ninguna enseñanza que sugiera que el dirigir un inmunoconjugado hacia células del sistema inmune, y específicamente hacia PD-1, permita obtener una eficacia superior para tratar el cáncer. Por lo tanto, el inmunoconjugado aquí reclamado presenta un claro avance frente al estado de la técnica y es inventivo frente a lo divulgado por D2.

Finalmente, me permito resaltar que el documento D2 fue citado en el Reporte de Búsqueda Internacional de la solicitud PCT correspondiente como el documento D4, en donde se clasificó como un documento de categoría A. Esto implica que dicho documento define el estado general de la técnica pero no se considera que es de particular relevancia. Lo anterior es una evidencia adicional de que este documento no afecta el nivel inventivo de la invención aquí reclamada.

8.3. En relación con la combinación con los documentos D2 y D3

Como ya se mencionó, el documento D2 se refiere a inmunocitocinas dirigidas a tumores que comprenden un polipéptido IL-2 mutante, mediante el cual activan las células T efectoras en el microambiente del tumor.

Por su parte, el documento D3 citado por la examinadora para solventar las diferencias de la invención con el documento D1 enseña una terapia de combinación de terapia de IL-2 en dosis bajas con bloqueo de PD-1 para revertir el agotamiento de las células T CD8 durante infecciones crónicas. A este respecto, D3 sugiere que la terapia de combinación podría ser una herramienta clínica importante para tratar el cáncer, sin embargo no analiza los inmunoconjugados ni sugiere dirigir la citocina a un tipo de célula específico.

Teniendo en cuenta esto, un experto en la técnica no estaría motivado a modificar el inmunoconjugado del documento D2 a partir de las enseñanzas de D3 y mucho menos encontraría un incentivo para dirigir el polipéptido IL-2 a células del sistema inmune tal como lo requiere la presente invención. De hecho, D3 enseña que incluso con números de Treg aumentados después del tratamiento con IL-2 en dosis bajas, las células T CD8 están muy expandidas y son funcionales (página 2613, columna derecha, líneas 15-19). Por lo tanto, de acuerdo con D3, la activación seleccionada de las células T efectoras no es esencial.

En este sentido, un persona medianamente versada en la materia no tendría motivación alguna para combinar los documentos D2 y D3 para obtener la invención reclamada sin realizar un análisis en retrospectiva y, consecuentemente, no causan que el inmunoconjugado que se busca proteger aquí sea obvio a la luz de sus enseñanzas. Si una persona busca proporcionar una solución combinando las enseñanzas de D2 y D3, es más probable que proporcione un tratamiento de combinación del inmunoconjugado FAP-IL2v dirigido al tumor con un anticuerpo PD-1, en lugar del inmunoconjugado aquí reclamado.

8.4. Conclusión

Los documentos D2 y D3 no enseñan ni sugieren todas las características del inmunoconjugado tal como se reclama en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial. Asimismo, estos no proporcionan alguna enseñanza que lleve a una persona medianamente versada en la materia a modificar el inmunoconjugado de manera que este ahora este dirigido a las células inmunes y específicamente a PD-1, tal como se reclama aquí. Por lo tanto, una persona experta en la técnica no tendría motivación alguna para combinar los documentos citados por la examinadora para llegar a la invención de la presente solicitud.

En este sentido, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

9. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar a inmunoconjugados que comprenden un polipéptido interleucina-2 mutante y un anticuerpo que se une a PD-1, que está plenamente soportado dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

En virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por la señora Examinadora, se estableció de manera incontrovertible que los inmunoconjugados objeto de la solicitud en estudio, cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud

Por lo tanto, amablemente me permito solicitar que se reconozca el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad y se proceda a conceder para el mismo la protección solicitada.

10. CONSIDERACIONES ADICIONALES

Sin pretender desconocer la independencia que la Oficina Colombiana de Patentes goza al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, respetuosamente me permito señalar ante ese Despacho que tanto la Oficina Europea de Patentes como la Oficina de Patentes de Estados Unidos han reconocido los méritos de patentabilidad de materia con un alcance similar al de la presente invención y, como consecuencia de ello, ha emitido un concepto favorable de la misma (Solicitud EP No. 18715008 y Solicitud de Estados Unidos No. 15/943237).

En este sentido, me permito resaltar que el hecho de que la materia técnica revelada en la presente solicitud corresponde a materia que ha sido catalogada como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los examinadores de la Oficina Europea de Patentes y la Oficina de Patentes de Estados Unidos representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en estudio cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

11. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **10620**, amablemente solicito la emisión de un requerimiento para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

12. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **122 a 125** que corresponden al **nuevo capítulo reivindicatorio** mencionado en el **numeral 4.1.** del presente memorial, constituido por **22 reivindicaciones**.

13. Adicional a esto, me permito informar que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas se realizó por plataforma SIPI.

14. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloedacamacho.com**