

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0006485

Solicitud de Patente titulada: "KIT QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO AISLADO ANTI-CTLA-4 HUMANO Y UN ANTICUERPO AISLADO ANTI- PD-1 HUMANO"

**Solicitante: MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER,
AGENUS INC.,**

LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH LTD

Nuestra Re: P2019/000047

**RESPUESTA AL OFICIO No. 346 NOTIFICADO POR CORREO CERTIFICADO DE FECHA 11 DE
ENERO DE 2022
(EXAMEN DE FONDO)**

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del periodo previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a. Ese Despacho sugiere cambiar el título de la invención por **"KIT QUE COMPRENDE UN ANTICUERPO AISLADO ANTI-CTLA-4 HUMANO Y UN ANTICUERPO AISLADO ANTI- PD-1 HUMANO"**.

b. Informo que se acepta la sugerencia del Despacho, modificando el título de la invención de conformidad.

2. a. Ese Despacho reporta que las Reivindicaciones 1, 10 a 12 no son claras porque hacen referencia a elementos de un método de tratamiento, el cual está exceptuado de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 lit (d), y sugiere al solicitante eliminar dichas referencias. Adicionalmente, ese Despacho manifiesta que las

Reivindicaciones 8 a 14 no son claras porque no aportan ninguna característica técnica esencial al kit reclamado en la reivindicación independiente.

b. En atención a esta observación, con el fin de facilitar el trámite, informo que las Reivindicaciones 8 a 14 se retiran del pliego reivindicatorio, removiendo así los defectos de claridad identificados por ese Despacho.

No obstante, la expresión “para administración secuencial” permanece en el preámbulo de la Reivindicación 1, permitiendo establecer el objeto de la invención como bien lo requiere ese Despacho de conformidad con el Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patente y Modelo de Utilidad, numeral 2.6.2. Adicionalmente, la Reivindicación 1 se dirige a un Kit de partes caracterizado por los componentes del mismo, de modo que la mención de la “administración secuencial” no implica que la Reivindicación se dirija a materia no patentable.

La anterior aclaración debe ser suficiente para retirar la observación, no obstante me permito también mencionar que una reivindicación de kit de partes puede incluir las instrucciones para la administración de los componentes de dicho kit. Al respecto, el mismo Despacho ha establecido:

“Un kit o empaque médico puede estar conformado por:

- Una composición farmacéutica o medicamento A*
- Una composición farmacéutica o medicamento B*
- Forma de administración de cada composición farmacéutica o medicamento*
- **Instrucciones para la administración** de cada una de las composiciones farmacéuticas para conseguir un efecto deseado y la cantidad de la forma de dosificación a ser administrada en un tiempo determinado*
- Envase, recipiente o contenedor.” (Énfasis añadido)¹*

Por lo tanto, establecer en el preámbulo que los componentes del kit son para administración secuencial, corresponde a la instrucción de administración de dichos componentes, y por lo tanto puede incluirse en las reivindicaciones.

¹ [Instructivo para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Numeral 2.15, Página 80.](#)

3. a. Ese Despacho manifiesta que la Reivindicación 1 no es clara porque presenta errores tipográficos y de traducción, además de no indicar la expresión ID SEQ NO. para indicar las secuencias de aminoácidos.

b. En respuesta a esta observación, informo que la reivindicación 1 se modificó indicando la expresión ID SEQ NO: y corrigiendo la referencia a la SEQ ID NO: 84 así como también la traducción de conformidad con las recomendaciones de ese Despacho. Por lo tanto, las Reivindicaciones se ajustan a los requerimientos de claridad y concisión.

4. a. Ese Despacho considera que la Reivindicación 1 de la presente invención no cumple el requisito de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 (WO2006121168) y D2 (WO2015176033).

b. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con las observaciones del Despacho y pongo a su consideración las siguientes aclaraciones que demuestran el nivel inventivo de la presente invención.

En primer lugar, me permito explicar que, a pesar que los inhibidores de puntos de control inmunitarios se conocen como medicamentos eficaces contra el cáncer desde hace más de una década, la experiencia ha demostrado que la combinación de los mismos aumenta los eventos adversos de alto riesgo. Por ejemplo, el Ipilimumab fue el primer anticuerpo que bloquea un punto de control inmunitario (CTLA4) autorizado en los EE. UU. y fue seguido rápidamente por el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos a PD1 (pembrolizumab y nivolumab). Desde entonces, aunque se ha demostrado que la combinación de tales inhibidores del punto de control inmunitario tienen un efecto positivo en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, la experiencia inicial con dicha combinación mostró que el tratamiento condujo a una mayor incidencia de eventos adversos mediados por el sistema inmunitario (imAE). De hecho, la literatura indica que la combinación de nivolumab con ipilimumab aumentó el riesgo de eventos adversos de alto grado.²

² [Chunyan Hao, et. al. Junio 30, 2017. Efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4 immunotherapy to advanced melanoma.](#)

En vista de lo anterior, son necesarios nuevos desarrollos para reducir la incidencia e intensidad de los eventos adversos y aumentar la eficacia de la combinación de otros bloqueadores de CTLA-4 y PD-1. Con eso en mente, los inventores de la presente invención han desarrollado 2 nuevos bloqueadores de CTLA-4 y PD-1 que se pueden usar en combinación en la terapia del cáncer sin causar efectos adversos graves. Sorprendentemente, la combinación del anticuerpo anti-CTLA-4 AGEN1884 (zalifrelimab) y el anticuerpo anti-PD-1 AGEN2034 (balstilimab) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del cáncer de cuello uterino avanzado. Lo anterior como se describe en el estudio de fase II, adjunto al presente memorial (O'Malley et al, 2021 - J Clin Oncol 40:762-771), y correspondiente a datos posteriores a la presentación de la presente solicitud, en el cual se inscribieron 155 mujeres (edad media, 50 años [rango, 24-76 años]) quienes se trataron con balstilimab más zalifrelimab; 125 pacientes tenían enfermedad medible al inicio y una línea previa de terapia basada en platino en el entorno avanzado. La tasa general de control de la enfermedad fue del 52 % (IC del 95 %, 43,3 a 60,6). La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2 en gravedad, el hipotiroidismo (14,2 %) y el hipertiroidismo (7,1 %) fueron los eventos adversos inmunomediados más comunes.

Dichos resultados muestran que la combinación de AGEN1884 (zalifrelimab) y el anticuerpo anti-PD-1 AGEN2034 (balstilimab) es una terapia contra el cáncer segura y eficaz, con una tasa de control de la enfermedad muy alta y efectos adversos bajos en comparación con el estado de la técnica y los tratamientos estándar.

Habiendo explicado la contribución de la presente invención al campo técnico, pongo de presente que el documento D1 no describe un anticuerpo anti-CTLA-4 ni un kit que comprenda un anticuerpo anti-PD-1 y un anticuerpo anti-CTLA-4. Simplemente especula sobre la efectividad de tales combinaciones en ciertos modelos de cáncer murino, pero no muestra ningún ejemplo de tratamiento en humanos. En vista de ello, no es posible establecer una comparación razonable entre D1 y el presente documento, especialmente en lo que se refiere a los efectos adversos.

Por su parte el documento D2 describe la combinación de nivolumab o pembrolizumab con varios agentes anticancerígenos, incluido un anticuerpo anti-CTLA-4. Los ejemplos carecen de información precisa sobre efectos adversos, por lo que no se puede establecer una comparación razonable con D2.

El objeto de la Reivindicación 1 difiere de cualquiera de los documentos del arte previo citados por el Examinador, en que es una combinación terapéutica de un anticuerpo **anti-CTLA-4 específico (limitado por las secuencias de sus CDR)**. Tal diferencia tiene como efecto que se proporciona un medicamento mejorado en comparación con el estado de la técnica, tanto en términos de eficacia como de seguridad. Los experimentos de titulación de dosis con PBMC estimuladas con los anticuerpos combinados que se reportan en el Ejemplo 7.1.1 de la presente solicitud, muestran que la secreción de IL-2 aumentó en comparación con las PBMC estimuladas con cada anticuerpo solo. Este resultado se demostró en PBMC tanto frescas como criopreservadas de diferentes donantes.

Además, el Ejemplo 7.1.3 demostró sorprendentemente que la combinación reivindicada de los anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 aumenta la activación y proliferación de poblaciones de células T de memoria central CD8+.

Partiendo de cualquiera de los documentos del arte previo citados por el Examinador, un experto en la materia no habría llegado al objeto de la presente solicitud con una expectativa razonable de éxito. En particular, no hay indicios en ninguno de los documentos citados de que la combinación de los anticuerpos específicos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 exhibiría las propiedades mejoradas descritas anteriormente, lo que los hace útiles como un medicamento mejorado para usar en un método para potenciar o inducir una respuesta inmunitaria, o para su uso en el tratamiento del cáncer.

Ninguno de los documentos de la técnica anterior citados por ese Despacho describe la combinación de anticuerpos anti-PD-1 y anti-CTLA-4 con las mismas regiones CDR que se definen en las presentes reivindicaciones. Como ya indiqué en este memorial, el arte previo informa varios intentos fallidos de combinar tales anticuerpos, por lo que un experto en la técnica no tendría una expectativa razonable de que la combinación reivindicada de un anticuerpo anti-CTLA-4 particular y un anticuerpo anti-PD-1 particular aumentaría efectivamente la activación de las células T y trataría el cáncer.

Así entonces, en ausencia de resultados inesperados asociados a la combinación de un anticuerpo anti-CTLA-4 y un anticuerpo anti-PD-1, que sí se verificaron en los experimentos reportados en los ejemplos de presente invención, un experto en la técnica no estaría motivado para combinar AGEN1884 (zalifrelimab) y el anticuerpo anti-PD-1 AGEN2034 (balstilimab), ya que no existe una base técnica razonable que motivara a tal

combinación. Sobre esta base, las presentes Reivindicaciones no son obvias ni se derivan de manera evidente a partir del arte previo citado y son en consecuencia inventivas, cumpliendo las disposiciones del Artículo 18 de la Decisión 486.

Teniendo en cuenta que las Reivindicaciones que presento en esta oportunidad atienden a cabalidad a las observaciones planteadas por el Despacho, y que cumplen con lo requerido por los artículos 30 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito se otorgue el privilegio solicitado a las Reivindicaciones 1 a 7 que presento con el presente memorial.

En el evento que ese Despacho considere que existen impedimentos para la concesión, respetuosamente solicito se notifique al solicitante para dar la oportunidad de superarlos.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK
C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.
T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Anexo:

- Nuevo Pliego Reivindicatorio
- Comprobante de pago por modificación voluntaria
- Artículo: O'Malley et al, 2021 - Dual PD-1 and CTLA-4 Checkpoint Blockade Using Balstilimab and Zalifrelimab Combination as Second-Line Treatment for Advanced Cervical Cancer: An Open-Label Phase II Study - J Clin Oncol 40:762-771.