

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

**Re: Expediente No. NC2019/0013611**

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “ANTICUERPO ANTI-FLT3, MÉTODO PARA PRODUCIRLO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE”**

**Solicitante: PFIZER INC.**

**Nuestra Ref.: P2019/000198**

**RESPUESTA AL OFICIO No. 2279, NOTIFICADO EL 24 DE FEBRERO DE 2022**  
**(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, 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 plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 20 de enero de 2022 junto con la respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 3 a 6;
- las Reivindicaciones 1 y 2 se limitan al anticuerpo P3E10 (opción (a));
- las nuevas Reivindicaciones 3 a 7 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7 a 11, respectivamente;
- se ajustan las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida

en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho insiste que la presente invención no posee unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos comunes, lo anterior teniendo en cuenta que el concepto común es un anticuerpo anti-FLT3 aislado, los cuales ya fueron divulgados en WO2017/021362, US2009/297529 (D1) y los artículos “*Characterization of a Bispecific FLT3 X CD3 Antibody in an Improved, Recombinant Format for the Treatment of Leukemia*”<sup>1</sup> and “*New drugs in acute myeloid leukemia*”<sup>2</sup>. Por lo tanto, el Despacho identifica (8) ocho grupos inventivos a saber:

- **Grupo inventivo 1:** anticuerpo P3E10, ácidos nucleicos, vectores, composiciones farmacéuticas y métodos de producción de las mismas;
- **Grupo inventivo 2:** anticuerpo P3A1, ácidos nucleicos, vectores, composiciones farmacéuticas y métodos de producción de las mismas;
- **Grupo inventivo 3:** anticuerpo P4C7, ácidos nucleicos, vectores, composiciones farmacéuticas y métodos de producción de las mismas;
- **Grupo inventivo 4:** anticuerpo P8B6, ácidos nucleicos, vectores, composiciones farmacéuticas y métodos de producción de las mismas;
- **Grupo inventivo 5:** anticuerpo P08B06EE, ácidos nucleicos, vectores, composiciones farmacéuticas y métodos de producción de las mismas;
- **Grupo inventivo 6:** anticuerpo P04A04, ácidos nucleicos, vectores, composiciones farmacéuticas y métodos de producción de las mismas;
- **Grupo inventivo 7:** anticuerpo P08B03, ácidos nucleicos, vectores, composiciones farmacéuticas y métodos de producción de las mismas;
- **Grupo inventivo 8:** anticuerpo P5F7, ácidos nucleicos, vectores, composiciones farmacéuticas y métodos de producción de las mismas.

b- En relación con la supuesta falta de unidad de invención, me permito llamar la atención sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, mencionadas en el numeral 1 del presente memorial, con lo cual se ha limitado la materia reclamada al grupo I identificado por el Despacho, el cual corresponde a un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3) que se define mediante las CDRs de sus regiones variables de cadena pesada y cadena ligera, tal

---

<sup>1</sup> Durben M., et al. (2015). Characterization of a Bispecific FLT3 X CD3 Antibody in an Improved, Recombinant Format for the Treatment of Leukemia. *The American Society of Gene & Cell Therapy*, 23(4).

<sup>2</sup> Kadia T.M., et al. (2016). New drugs in acute myeloid leukemia. *Annals of Oncology*, 27(5).

como se definen en la Reivindicación 1. Es decir, la materia ahora reclamada abarca un único concepto inventivo, que corresponde al anticuerpo P3E10, el cual no se encuentra divulgado en los documentos señalados por el Despacho.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superada la objeción de unidad de invención, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de unidad de invención establecidos en el Artículo 25 de la Decisión 486.

5. a- El Despacho señala que el Grupo inventivo 1 carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1 y WO2013/092001 (D2).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un anticuerpo que se une con alta afinidad a FLT3 humano, los cuales inhiben la fosforilación inducida por FL de FLT3 de tipo salvaje y quinasas cadena abajo de las rutas MPK, PI3K y STAT5 en pacientes con leucemia y de esta manera permite tratar el crecimiento de las células cancerosas.

D1 también divulga que los anticuerpos muestran una capacidad mejorada para activar funciones efectoras inmunes aguas abajo, incluidas ADCC. Además, los anticuerpos EB10 y D4-3 se unen a un epítipo dentro del dominio 4 de FLT3 humano (Párrs. [0014], [0044] y [0136]), el anticuerpo EB10 tiene una  $EC_{50}$  e  $IC_{50}$  entre 0.5 y 1.0 nM,  $K_a$  (1/Ms) de  $3.52 \times 10^5$ ,  $K_d$  (1/s) de  $5.5 \times 10^{-5}$  y una  $KD$  (M) de  $1.58 \times 10^{-10}$ , así mismo, el anticuerpo D4-3 tiene una  $EC_{50}$  de 0.2 nM,  $IC_{50}$  de 7 nM,  $K_a$  (1/Ms) de  $1.9 \times 10^5$ ,  $K_d$  (1/s) de  $5.1 \times 10^{-5}$  y una  $KD$  (M) de  $2.7 \times 10^{-10}$  (Párrs. [013–0141] y Tablas 6-8). Finalmente, D1 también menciona que los anticuerpos pueden usarse solos o en combinación con un agente o tratamiento antineoplásico (Parr. [0027]).

La diferencia entre la Reivindicación 1 y el anticuerpo de D1 consiste en las secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico al incluir las secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera porque las características mencionadas en la Tabla 6 del Capítulo Descriptivo no muestran un efecto mejorado respecto al estado de la técnica.

Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar el anticuerpo anti-FLT3 conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo alternativo?”

Además, el Despacho señala que los métodos para obtener un anticuerpo anti-FLT3 que se une con alta afinidad al dominio 4 de FLT3 son conocidos en el campo técnico y ya son descritos en D2 que se relaciona con los métodos para preparar una molécula de anticuerpo biespecífico que se une a FLT3 humano, por ejemplo, la conjugación química de dos anticuerpos monoclonales diferentes o producción recombinante en líneas celulares conocidas o en animales transgénicos (párrs. [0087], [00105-00108], Reivs. 53-57). D2 también enseña que las secuencias que codifican las regiones que comprenden el anticuerpo se transfieren al vector y se pueden modificar mediante sustituciones o deleciones de aminoácidos para diferentes propósitos (Para [00130]). Por lo tanto, los métodos descritos en D2 enseñan cómo obtener anticuerpos quiméricos, humanos o humanizados (párr. [0088], [00102-00104], Ejemplos I y II).

En consecuencia, el Despacho afirma que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada para seguir los métodos de D2 para producir un anticuerpo anti-FLT3 a partir de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, y en respuesta a los argumentos presentados en la respuesta al primer Examen de Fondo, el Despacho señala que no todos los anticuerpos reclamados, muestran los efectos mencionados, particularmente el anticuerpo P8B6 no mostro actividad antitumoral de acuerdo con el Ejemplo 4. Además, los ejemplos 2 a 6 no incluyen información sobre el anticuerpo P3E10 por lo tanto, no es posible atribuir un efecto técnico a la estructura completa de dicho anticuerpo.

Sumado a lo anterior, el Despacho señala que la única diferencia con respecto a D1 son las secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera que dan especificidad de unión al antígeno se evidencia que el anticuerpo P3E10 tiene un  $K_D$  de 106 nM, es decir,  $1.06 \times 10^{-7}$  (Tabla 6) mientras que el anticuerpo EB10 de D1 tiene un  $K_D$  de  $1.58 \times 10^{-10}$  nM, lo cual indica que este último anticuerpo es mejor que el reclamado por la solicitud (Tabla 8).

b- i) En primer lugar, llamo nuevamente la atención del Despacho sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente y como lo señalé anteriormente, la Reivindicación 1 ahora reclama el anticuerpo P3E10, definido por las secuencias de sus 6 CDRs, las cuales difieren estructuralmente de las secuencias divulgadas por D1, a saber:

Opción A

- CDRH1: SYVMH (SEQ ID NO:2),
- CDRH2: IINPSGGSTSYAQKFQG (SEQ ID NO:3),

- CDRH3: GVGAHDAFDI (SEQ ID NO:4) o VVAAAVADY (SEQ ID NO:5),
- CDRL1: RSSQSLLSNGNNYLD (SEQ ID NO:6) o RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO:7),
- CDRL2: LGSNRAS (SEQ ID NO:8), y
- CDRL3: MQGTHPAIS (SEQ ID NO:9) o MQSLQTPFT (SEQ ID NO:11), o

Opción B:

- CDRH1: SYAIS (SEQ ID NO:13),
- CDRH2: GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:14),
- CDRH3: FALFGFREQAFDI (SEQ ID NO:15),
- CDRL1: RASQSISSYLN (SEQ ID NO:16),
- CDRL2: AASSLQS (SEQ ID NO:17), y
- CDRL3: QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 18).

Por lo tanto, a pesar de unirse a la misma diana, ninguno de los anticuerpos descritos en D1 tiene las seis secuencias de las CDR del anticuerpo reclamado en la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

Sumado a lo anterior, y según las afirmaciones del Despacho, las diferencias estructurales entre el anticuerpo de la presente invención y los divulgados en D1 no proporcionan efecto técnico alguno, pues el anticuerpo divulgado en D1 también es un anticuerpo anti- FLT3.

Sin embargo, me permito llamar la atención del Despacho sobre los efectos técnicos alcanzados por la presente invención y que al parecer son omitidos en el análisis realizado, dado que el análisis del Despacho aparentemente se centra únicamente en el valor de  $K_D$ , ignorando otros resultados de afinidad relevantes tales como las constantes de afinidad y de disociación  $K_a$  y  $K_d$  respectivamente. Particularmente, en el Ejemplo 1 (Tabla 6) del Capítulo Descriptivo, el anticuerpo reclamado demuestra buenos valores de cinética y afinidad a 37°C en formatos IgG y scFv:

| P3E10        |                   |          |
|--------------|-------------------|----------|
|              | dominio           | 4        |
| Formato IgG  | $k_a$ (1/Ms)      | 1,80E+05 |
|              | $k_d$ (1/s)       | 1,90E-02 |
|              | $t_{1/2}$ (min)   | 0,6      |
|              | huFIt3 $K_D$ (nM) | 106      |
|              | mFIt3 $K_d$ (nM)  | -        |
| Formato scFv | $k_a$ (1/Ms)      | 1,72E+05 |
|              | $k_d$ (1/s)       | 1,12E-02 |

|  |                        |      |
|--|------------------------|------|
|  | t <sub>1/2</sub> (min) | 1    |
|  | K <sub>D</sub> (nM)    | 65,1 |

Adicionalmente en este punto, en virtud de lo señalado en el MAP, “*ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas para apoyar ese nivel en forma de argumentos o documentos, por ejemplo, [...] mediante ensayos especialmente comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico o ventaja de la invención, respecto del estado de la técnica más cercano*”<sup>3</sup>, me permito anexar los siguientes resultados que ilustran que el receptor FLT3 es un antígeno diana que se sobreexpresa en las células blásticas de pacientes con AML en comparación con las células sanas. Por tanto, es muy importante identificar cualquier reactividad cruzada de un candidato a anticuerpo anti-FLT3 contra tejido sano antes de hacer avanzar al candidato hacia el desarrollo de un anticuerpo terapéutico. Para probar la reactividad cruzada contra el tejido sano, el anticuerpo P3E10 y una proteína de fusión recombinante P3E10 scFv-IgG se usaron como reactivos de prueba para teñir diferentes tipos de tejido que cumple con las Buenas Prácticas de Laboratorio (BLP). La Tabla 1 a continuación proporciona una lista de los tipos de tejidos que cumplen con las BPL que se analizaron.

Tabla 1

|                                           |                           |                                |
|-------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Adrenal                                   | Corazón                   | Glándula salival               |
| Vejiga (urinario)                         | Riñón (glomérulo, túbulo) | Piel                           |
| Células sanguíneas <sup>a</sup>           | Hígado                    | Médula espinal                 |
| vasos sanguíneos (endotelio) <sup>b</sup> | Pulmón                    | Bazo                           |
| Medula ósea                               | Ganglio linfático         | Músculo estriado (esquelético) |
| Cerebro - cerebelo                        | Ovario                    | Testículo                      |
| Cerebro - cerebelo (córtex cerebral)      | Pancreas                  | Timo                           |
| Seno                                      | Paratiroides              | Tiroides                       |
| Colon (intestino largo)                   | Nervio periférico         | Amígdala                       |
| Ojo                                       | Pituitaria                | Uretra                         |
| Trompa de Falopio                         | Placenta                  | Útero – cérvix                 |
| Tracto gastrointestinal (GI) <sup>c</sup> | Próstata                  | Útero – endometrio             |

<sup>a</sup> evaluado a partir de sangre periférica  
<sup>b</sup> evaluados de todos los tejidos donde están presentes  
<sup>c</sup> incluye esófago, intestino delgado, y estomago (incluido el músculo liso subyacente)

A partir de la evaluación antes señalada, **no se observó unión con el reactivo IgG o scFv en ninguno de los tipos de tejido.** Esto indica que el anticuerpo reclamado, P3E10 y un

<sup>3</sup> Manual Andino de Patentes, (2004). Sección 10.7 (Nervio Información complementaria y ejemplos comparativos), p. 82.

anticuerpo terapéutico basado en el mismo, tendría un **bajo riesgo de unión fuera de su diana biológica**. Por tanto, es posible afirmar que este perfil favorable de unión fuera de la diana biológica para P3E10 no habría podido ser derivado de manera evidente a partir de las enseñanzas del arte previo citado en el presente examen.

Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D1 (que es diferente estructuralmente al anticuerpo reclamado en la presente solicitud), la persona medianamente versada en la materia guiada por las enseñanzas de D1 y que enfrenta el problema de proporcionar anticuerpos que tienen una fuerte actividad citotóxica y antitumoral, no estaría motivada para modificar aleatoriamente las secuencias de CDRs descritas en D1 para llegar a las secuencias de la Reivindicación 1, y menos aún habría tenido una esperanza real de obtener los efectos técnicos explicados detalladamente anteriormente.

Por otro lado, usando un segundo documento para completar D1, el Despacho cita D2 que hace referencia a moléculas de anticuerpos biespecíficos recombinantes que consisten en un fragmento Fab, un fragmento Fv de cadena sencilla, un dominio CH2 de inmunoglobulina y un dominio CH3 de inmunoglobulina. Aunque D2 incluye fragmentos anti-FLT3 como parte de los anticuerpos biespecíficos (conjugados, por ejemplo, con CD3 o CD19), tales fragmentos no comprenden las secuencias CDR particulares del anticuerpo reclamado. Por lo tanto, este segundo documento **no proporciona las enseñanzas que faltan en D1** que guiarían de forma obvia a la persona medianamente versada en la materia al anticuerpo reclamado en la Reivindicación 1.

Por lo tanto, D1 o D2 no proporcionan **todas** las enseñanzas y guías necesarias que motivarían **de forma obvia y sin ambigüedades** a la persona medianamente versada en la materia a llegar a las características estructurales reclamadas. En otras palabras, el arte previo citado por el Despacho no proporciona información suficiente para que dicha persona llegue de forma obvia al anticuerpo reclamado en la presente solicitud.

ii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**<sup>4</sup>. En este caso, como se demostró anteriormente,

---

<sup>4</sup> Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Naciones., sección 10.8.1

la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 o D2, no habría estado motivado para modificar aleatoriamente las secuencias de las CDR de los anticuerpos D1 o D2, ya que ninguno de estos documentos proporciona anticuerpos que tengan las mismas características. Además, la actividad del anticuerpo reclamado es completamente sorprendente en comparación a los anticuerpos de D1 y D2, dado que no hay enseñanza en dichos documentos que permita a dicha persona predecir razonablemente que un anticuerpo que tenga las secuencias particularmente reclamadas proporcionaría la actividad aquí presentada. En conclusión, la invención reclamada cumple los dos requisitos establecidos por el MAP, y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

iii) Sumado a lo anterior, y dado que el Despacho señala que “*los anticuerpos reclamados no muestran un efecto mejorado respecto al estado de la técnica*”<sup>5</sup> me permito recalcar que el análisis de nivel inventivo no debe basarse en si el anticuerpo o cualquier otro tipo de invenciones sea “*mejor*” que el arte previo o si tiene efectos mejorados, **sino en si la invención reivindicada se deriva obviamente del mismo**, lo cual, como se demostró a lo largo de este documento, no es el caso. Siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. De hecho, el MAP establece que el trabajo del examinador es determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo<sup>6</sup>, lo que no ha ocurrido en este caso, dado que el Despacho no señaló por qué una persona medianamente versada en la materia habría modificado las secuencias de las CDRs del anticuerpo de D1, cuando este ya presentaba afinidad frente a FLT3, y no consideraba ninguna secuencia similar o siquiera meramente parecida a la reclamada en la presente solicitud. En otras palabras, el Artículo 18 determina que el nivel inventivo debe ser reconocido si la invención **no es evidentemente derivada del arte previo citado**, no si se trata de una “**versión mejorada**”.

iv) Finalmente, en relación con la afirmación del Despacho en el sentido de que para una persona normalmente versada en la materia sería obvio producir diferentes anticuerpos alternativos mediante métodos ampliamente conocidos en el estado de la técnica como los divulgados en el documento D2, sea esta la oportunidad para recordar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, incluso mediante la aplicación de técnicas conocidas. Aplicar un estándar de “*posibilidad*”

---

<sup>5</sup> Superintendencia de Industria y Comercio, Oficio N° 2279 de 23 de febrero de 2022. Páginas 9 y 10.

<sup>6</sup> Manual Andino de Patentes, (2004)., *op. cit.* Sección 10.1, p. 76.

de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna), lo cual, como se ha demostrado, en el presente caso no sucede. En otras palabras, la determinación del nivel inventivo no debe basarse en si la persona medianamente versada en la materia **podría** haber desarrollado el anticuerpo aquí reclamado, sino en si dicha persona lo **habría hecho** guiada por las enseñanzas del arte previo.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar el anticuerpo aquí reclamado.

6. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por modificaciones a las reivindicaciones.