

Señora
Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2019/0008649**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“ALGORITMOS Y MÉTODOS PARA EVALUAR DESENLANCES CLÍNICOS TARDÍOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA”**
Solicitante: **GENOMIC HEALTH, INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **7911** notificado electrónicamente el 26 de mayo de 2022, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por once (11) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 7, 8 y 13 a 24.
- Se modificó la anterior reivindicación 1 con el propósito de:
 - Divulgar *“un método in-vitro de clasificación de una muestra que comprende células de cáncer de próstata (...)”*.
 - Eliminar la expresión *“tomadas de un paciente humano”*.
 - Modificar la etapa (d) a fin de recitar *“(d) (d) asignar la muestra a un grupo de puntuación cuantitativo, en donde (i) la muestra es asignada a un grupo de puntuación más bajo si el QS de la muestra es $\leq$ un umbral de 18, 19, 20, 21 o 22; y (ii) la muestra es asignada a un grupo de puntuación alta si el QS de la muestra es $\geq$ un umbral de 38, 39, 40, 41 o 42; y (iii) la muestra es asignada a un grupo de puntuación intermedio si el QS de la muestra es $>$ un umbral de 18, 19, 20, 21 o 22 y si la muestra no se encuentra dentro del grupo de puntuación alta”*.
- Se modificó la anterior reivindicación 13 para ser dependiente de la nueva reivindicación 1 y por tanto, dicha reivindicación 13 fue reubicada como la nueva reivindicación 2.
- Se eliminó el término *“al menos”*.

- Las reivindicaciones restantes y sus dependencias fueron reenumeradas en vista de las modificaciones anteriores.

En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de aclarar la materia reivindicada y para responder a los requerimientos elevados por su Despacho.

2. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

En cuanto a las objeciones de claridad recibidas, el solicitante manifiesta teniendo en cuenta las modificaciones realizadas es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

3. Nivel inventivo

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo ésta 13 de febrero de 2017.

En esta oportunidad se ha citado el documento US2013/0196321 (D1).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es inventiva frente al documento citado, tal como se muestra a continuación:

En los valores de umbral de la tabla 13 de D1, el límite para el grupo de bajo riesgo es 16 y el límite para el grupo de alto riesgo es 30. La reivindicación 1 de la presente solicitud, en cambio, especifica un umbral para el grupo de bajo riesgo de 18, 19, 20, 21 o 22 y un umbral para el grupo de alto riesgo de 38, 39, 40, 41 o 42.

D1 es la solicitud anterior del propio solicitante. Tras esta publicación, el solicitante se embarcó en un programa de investigación para perfeccionar los umbrales de clasificación de los pacientes. Los umbrales de bajo y alto riesgo de la reivindicación 1 se desarrollaron a través de amplios estudios del algoritmo reivindicado utilizando poblaciones de pacientes para las que se disponía de parámetros de criterio de valoración como la recurrencia clínica y la recurrencia bioquímica a lo largo de 10 años, las metástasis a distancia y la muerte por cáncer de próstata (CR, BCR, Mets y PCD respectivamente). Los puntos de corte identificados por el solicitante, que ahora se reclaman, permiten una categorización más precisa y granular de los pacientes que la que se había divulgado anteriormente. Los pacientes que normalmente se clasificarían como de riesgo intermedio según los parámetros estándar de la NCCN (el estándar clínico actual) pueden clasificarse con mayor precisión utilizando la metodología reivindicada como de bajo riesgo, lo que les ahorra un tratamiento innecesario, o de alto riesgo, para que reciban el tratamiento más agresivo que necesitan.

El párrafo [00142] de la presente solicitud, tal como fue presentada, ofrece más detalles sobre cómo el solicitante llegó a los umbrales reivindicados. En resumen, el solicitante observó a los pacientes que se clasificarían como de riesgo intermedio según los parámetros estándar de la NCCN y determinó sus puntuaciones utilizando el algoritmo de la presente reivindicación 1. Descubrieron que aquellos con una puntuación superior a 40 tenían el mismo riesgo de metástasis a distancia en un plazo de 5 años que los pacientes que se designaban como de alto riesgo según los parámetros de la NCCN. Por lo tanto, el punto de corte superior que ahora se reivindica permite identificar a los

pacientes que realmente tienen un riesgo alto, pero que anteriormente se habrían designado como de riesgo intermedio. Por lo tanto, utilizando el método reivindicado, estos pacientes recibirán el tratamiento agresivo y los cuidados intensivos que necesitan, y que podrían no haber recibido de otro modo, salvando en última instancia vidas.

Es importante destacar que la media y la mediana de los valores de puntuación para todos los pacientes del estudio, que fueron clasificados como de riesgo intermedio, es de alrededor de 30 (véase la tabla 3 de la presente solicitud). Esto sugiere que los puntos de corte establecidos en D1 (tabla 13) serían menos eficaces para segregar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo. Basándose en los estudios de la presente patente, se puede concluir que si el punto de corte se fijara en 30, varios pacientes serían incluidos innecesariamente en la categoría de alto riesgo, y posiblemente expuestos a un tratamiento perjudicial, cuando en realidad tienen un riesgo intermedio. Esto expondría a estos pacientes a efectos secundarios innecesarios, además de aumentar la carga del sistema sanitario.

En general, D1 no llevaría al experto a seleccionar los valores de umbral ahora reivindicados porque D1 divulga otros valores de umbral y no tendría ninguna razón para apartarse de ellos.

Además, hay un efecto técnico muy importante asociado a los valores umbral de la reivindicación 1, que es permitir una clasificación más precisa y granular de los pacientes intermedios en categorías de alto y bajo riesgo, como se ha explicado anteriormente, con el fin de preservar la vida y la calidad de vida, y mejorar el nivel de atención.

Por lo tanto, las nuevas reivindicaciones son inventivas con respecto a D1.

De manera que a la luz de las enseñanzas del documentos citado por el examinador (D1) y con base en los argumentos mencionados, respetuosamente se establece que las nuevas reivindicaciones 1-11 que están siendo reclamadas en la presente solicitud presentan actividad inventiva.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es claro que la invención **no es obvia** en vista de las divulgaciones del documento D1, cumpliendo con los requerimientos del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación.

4. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por once (11) reivindicaciones reivindicaciones.

- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a las reivindicaciones.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/magn
P5214

REIVINDICACIONES

1. Un método in-vitro de clasificación de una muestra que comprende células de cáncer de próstata, que comprende:

(a) medir en la muestra, los niveles de transcritos de ARN de los siguientes genes: BGN, COL1A1, SFRP4, FLNC, GSN, TPM2, GSTM2, FAM13C, KLK2, AZGP1, SRD5A2 y TPX2;

(b) normalizar los niveles de los transcritos de ARN de los genes para obtener niveles de expresión génica normalizados;

(c) calcular un puntaje cuantitativo (QS) para la muestra, en donde el puntaje cuantitativo se calcula de la siguiente manera, en donde los siguientes símbolos de genes representan los niveles de expresión génica normalizados para cada gen respectivo:

(i) calcular un puntaje cuantitativo no escalado (QSu) de la siguiente manera:

$$QSu = 0,735 * \text{puntuación del grupo de Respuesta Estromal} - 0,368 * \text{puntuación del grupo de Organización Celular} - 0,352 * \text{puntuación del grupo de Andrógenos} + 0,095 * \text{puntuación del grupo de Proliferación}$$

en donde:

La puntuación del grupo de Respuesta Estromal = $0,527 * BGN + 0,457 * COL1A1 + 0,156 * SFRP4$

La puntuación del grupo de Organización Celular = $0,163 * FLNC + 0,504 * GSN + 0,421 * TPM2 + 0,394 * GSTM2$

La puntuación del grupo de Andrógenos = $0,634 * FAM13C + 1,079 * KLK2 + 0,642 * AZGP1 + 0,997 * \text{umbral de SRD5A2}$

La puntuación del grupo de Proliferación = umbral de TPX2

en donde el valor del Umbral de SRD5A2 y del Umbral de TPX2 se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Umbral de SRD5A2} = \begin{cases} 5,5 & \text{si SRD5A2} < 5,5 \\ \text{SRD5A2} & \text{lo contrario} \end{cases}$$

$$\text{Umbral de TPX2} = \begin{cases} 5,0 & \text{si TPX2} < 5,0 \\ \text{TPX2} & \text{lo contrario} \end{cases}$$

(ii) calcular un puntaje cuantitativo escalado (QS) en donde:

$$\text{QS(escalado)} = \begin{cases} 0 & \text{si } 13,4 \times (\text{QSu} + 10,5) < 0 \\ 13,4 \times (\text{QSu} + 10,5) & \text{si } 0 \leq 13,4 \times (\text{QSu} + 10,5) \leq 100 \\ 100 & \text{si } 13,4 \times (\text{QSu} + 10,5) > 100 \end{cases}$$

(d) asignar la muestra a un grupo de puntuación cuantitativo, en donde (i) la muestra es asignada a un grupo de puntuación más bajo si el QS de la muestra es $\leq$ un umbral de 18, 19, 20, 21 o 22; y (ii) la muestra es asignada a un grupo de puntuación alta si el QS de la muestra es $\geq$ un umbral de 38, 39, 40, 41 o 42; y (iii) la muestra es asignada a un grupo de puntuación intermedio si el QS de la muestra es $>$ un umbral de 18, 19, 20, 21 o 22 y si la muestra no se encuentra dentro del grupo de puntuación alta.

2. El método de la reivindicación 1, en el que, en la parte (d), la muestra es asignada a un grupo de puntuación inferior si el QS de la muestra es o bien $<$ o $\leq$ un umbral de 38, 39, 40, 41 o 42; y (ii) la muestra es asignada a un grupo de puntuación alta si el QS de la muestra es o bien $>$ o $\geq$ un umbral de 38, 39, 40, 41 o 42.

3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que, en la parte (d), la muestra es asignada a un grupo de puntuación inferior si el QS de la muestra es o bien $<$ o $\leq$ 40; y (ii) la muestra es asignada a un grupo de puntuación alta si el QS de la muestra es o bien $>$ o $\geq$ 40.

4. El método de la reivindicación 3, en el que, en la parte (d), la muestra es asignada a un grupo de puntuación inferior si el QS de la muestra es $\leq$ 40; y (ii) la muestra es asignada a un grupo de puntuación alta si el QS de la muestra es $>$ 40.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que, para una muestra en el grupo de puntuación más bajo de la parte (d)(i), la muestra es asignada a un grupo de puntuación bajo si el QS de la muestra es o bien $< o \leq$ otro umbral de 18, 19, 20, 21 o 22 y es asignado a un grupo de puntuación intermedia si el QS de la muestra es o bien $> o \geq$ un umbral de 18, 19, 20, 21 o 22 y si la muestra no se encuentra dentro del grupo de puntuación más alta.
6. El método de la reivindicación 5, en el que, para una muestra en el grupo de puntuación inferior de la parte (d)(i), la muestra es asignada a un grupo de puntuación baja si el QS de la muestra es o bien $< o \leq 20$ y es asignado a un grupo de puntuación intermedia si el QS de la muestra es o bien $> o \geq 20$ y si la muestra no se encuentra dentro del grupo de puntuación alta.
7. El método de la reivindicación 6, en el que, para una muestra en el grupo de puntuación inferior de la parte (d)(i), la muestra es asignada a un grupo de puntuación baja si el QS de la muestra es ≤ 20 y es asignada a un grupo de puntuación intermedia si el QS de la muestra es > 20 y si la muestra no se encuentra dentro del grupo de puntuación alta.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el método además comprende proporcionar un informe que proporciona la puntuación cuantitativa y el grupo de puntuación de la muestra.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que los niveles de los transcritos de ARN se normalizan frente a un gen o genes de referencia elegidos de ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1 y PGK1.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la muestra es una muestra fresca, congelada o fija, preservada en parafina.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que

los niveles de los transcritos de ARN se determinan usando la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (RT-PCR).



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0008649
Recibo: 22-72845
Fecha: 17/08/2022

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 710720
CUS: 1607564533

Patente PCT
ALGORITMOS Y MÉTODOS PARA EVALUAR DESENLANCES CLÍNICOS TARDÍOS EN CÁNCER DE
PRÓSTATA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000