

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

Señor(a)
PFIZER INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPO ANTI-FLT3, MÉTODO PARA PRODUCIRLO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE LO COMPRENDE”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IB2018/053908

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de mayo de 2018.

PRIORIDAD(ES): US 62/514,574 2 de junio de 2017.

US 62/660,908 20 de abril de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 7 del radicado N° NC2019/0013611 del 6 de julio de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar anticuerpos (por ejemplo, monoespecíficos o biespecíficos) que traten el cáncer como la leucemia mieloide aguda, con perfiles de seguridad y eficacia mejorados, y adecuados para usar en pacientes humanos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende: una región variable de cadena pesada (VH) que comprende: una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 91 o 92; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 93 o 94; y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 95; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 171; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 172; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 173.

2. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 2 de junio de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
------	-----------	--------	----------------------



Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

D1	US20090297529	“Anti-FLT3 antibodies”	3 de diciembre de 2009
----	---------------	------------------------	------------------------

El documento D1¹ divulga anticuerpos humanos y sus fragmentos, que se unen específicamente al receptor de tirosina quinasa 3 de tipo Fms humano (FLT3), los cuales se usan para tratar el crecimiento de células cancerosas (Abstract).

3. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

3.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende: (...)” (Radicado N° NC2019/0013611 del 6 de julio de 2022).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende:	Un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende: (Todo el documento)
una región variable de cadena pesada (VH) que comprende:	una región variable de cadena pesada (VH) que comprende: (Reiv. 3).
una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 91 o 92;	una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID: 2, SYVMH (Reiv. 1).
una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 93 o 94;	una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 3, IINPSGGSTSYAQKFQG (Reiv. 1).
Y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 95;	Y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 4, GVGAHDAFDI o SEQ ID NO. 5, VVAAAVADY (Reiv. 1).
y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende:	y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende: (Reiv. 3).
una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 171;	una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID: 6, RSSQSLLHSNGNYYLD o SEQ ID NO: 7, RSSQSLLHSNGYNYLD (Reiv. 1).
una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 172;	una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 8, LGSNRAS (Reiv. 1).
y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 173.	y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 9: MQGTHPAIS ó SEQ ID NO: 11: MQSLQTPFT (Reiv. 1).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos que se unen con alta afinidad a FLT3 humano (Párrs. [0018] y [0118], Reivs. 1-13), 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 permiten tratar el crecimiento de las células cancerosas (Párrs. [0002], [0010] y [0123]). Este documento también divulga que los anticuerpos muestran una capacidad mejorada para activar funciones efectoras inmunes corriente abajo, incluida ADCC (Párr. [0011]) y, además, los anticuerpos denominados EB10 y D4-3 se unen a un epítopo dentro del dominio 4 de FLT3 humano (Párrs. [0014],

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/7a/55/eb/2d35930207e1c1/US20090297529A1.pdf>



Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

[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 3.52×10^5 , K_d (1/s) de 5.5×10^{-5} y una K_D (M) de 1.58×10^{-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 1.9×10^5 , K_d (1/s) de 5.1×10^{-5} y una K_D (M) de 2.7×10^{-10} (Párrs. [0139 – 0141] y Tablas 6-8). Finalmente, el documento también menciona que los anticuerpos pueden usarse solos o en combinación con un agente o tratamiento antineoplásico (Párr. [0027]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado de D1 consiste en las secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera.

No se evidencia que incluir específicamente dichas secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un anticuerpo con alta afinidad a FLT3 ya había sido previsto en dicho documento, donde se indica que el anticuerpo EB10 tiene los parámetros cinéticos K_a (1/Ms) de 3.52×10^5 , K_d (1/s) de 5.5×10^{-5} y una K_D (M) de 1.58×10^{-10} (Tabla 8), y el anticuerpo D 4-3 tiene una K_a (1/Ms) de 1.9×10^5 , K_d (1/s) de 5.1×10^{-5} y una K_D (M) de 2.7×10^{-10} (Párrs. [0139 – 0141] y Tablas 6-8).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo anti-FLT3 conocido en D1 con el fin de obtener un anticuerpo anti-FLT3 alternativo?

Sin embargo, las metodologías para obtener anticuerpos anti-FLT3 ya están divulgadas en el mismo documento D1, que se refiere a un método para la obtención de anticuerpos que se unen al dominio 4 de FLT3 y contempla la obtención de variantes producidas mediante mutagénesis o variantes producidas por maduración de afinidad (Párrs. [0046] – [0048]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener anticuerpos alternativos con alta afinidad a FLT3 siguiendo las metodologías divulgadas en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona un ácido nucleico que codifica el anticuerpo, un vector que comprende el ácido nucleico, la línea celular que comprende el vector de expresión, un método para producir y purificar el anticuerpo y una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo (Párrs. [0025], [0105] y [0115] y reivs. 14-24).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

4. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20090297529	1 a 7	Nivel Inventivo

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

El solicitante argumenta que “1. a- El Despacho insiste que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de US2009/297529 (D1).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que, porque divulga anticuerpos que se unen 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 permiten tratar el crecimiento de las células cancerosas. D1 también divulga que los anticuerpos muestran una capacidad mejorada para activar funciones efectoras inmunes corriente abajo, incluidas ADCC y, además, los anticuerpos denominados EB10 y D4-3 se unen a un epítipo dentro del dominio 4 de FLT3 humano; el anticuerpo EB10 tiene una EC50 e IC50 entre 0.5 y 1.0 nM, Ka (1/Ms) de 3.52×10^5 , Kd (1/s) de 5.5×10^{-5} y una KD (M) de 1.58×10^{-10} . Así mismo, el anticuerpo D4-3 tiene una EC50 de 0.2 nM, IC50 de 7 nM, Ka (1/Ms) de 1.9×10^5 , Kd (1/s) de 5.1×10^{-5} y una KD (M) de 2.7×10^{-10} (...)

(...) “El Despacho concluye que D1 proporciona anticuerpos con alta especificidad a FLT3 con características mejores en términos de cinética y actividad con respecto al anticuerpo P3E10 de la solicitud como se mencionó anteriormente, y por tanto, la presente solicitud carece de nivel inventivo” (...)

(...) “b- i) En primer lugar, me permito recordar que la presente solicitud reclama el anticuerpo P3E10, definido por las secuencias de sus 6 CDRs, a saber:

Opción A

- CDRH1: SYMH (SEQ ID NO:2),
- CDRH2: IINPSGGSTSYAQKFQG (SEQ ID NO:3),
- CDRH3: GVGAHDAFDI (SEQ ID NO:4) o VVAAAVADY (SEQ ID NO:5),
- CDRL1: RSSQSLLHSNGNNYLD (SEQ ID NO:6) o RSSQSLLHSNGYNYLD (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: FALFGFREQAQFDI (SEQ ID NO:15),
- CDRL1: RASQSISSYLN (SEQ ID NO:16),
- CDRL2: AASSLQS (SEQ ID NO:17), y
- CDRL3: QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 18) (...)

(...) “En cuanto al arte previo citado por el Despacho, D1 divulga anticuerpos humanos, incluidos fragmentos o porciones de los mismos, que son específicos del receptor de tirosina quinasa 3 similar a Fms (FLT3) humano, útiles para tratar el crecimiento de células cancerosas y pueden usarse solos o en combinación con un agente antineoplásico. A la luz de lo anterior, me permito recalcar que, aunque D1 también divulgue anticuerpos anti-FLT3, no divulga un anticuerpo que tenga las seis CDR enumeradas en la Reivindicación 1, tal y como lo reconoce el Despacho en su análisis” (...)

(...) “ii) Ahora bien, me permito nuevamente señalar que las diferencias estructurales, reconocidas por el Despacho, si brinda efectos técnicos inesperados, en particular, buenos valores de cinética y afinidad a 37°C (anticuerpo P5F7 en la Tabla 6), y además, los anticuerpos biespecíficos que comprenden los anticuerpos anti-FLT3 reclamados inducen citotoxicidad en líneas celulares de AML in vitro (Ejemplo 2 y Fig. 1), inducen la

Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

ablación tumoral en el modelo de xenoinjerto ortotópico de AML (Ejemplo 3) y redirigen eficazmente las células T autólogas para eliminar los blastos de AML ex vivo (Ejemplo 6 y las Figs. 5A a 5F).

Sin perjuicio de lo anterior, y dado que el Despacho señala que “los anticuerpos [de D1] muestran una capacidad mejorada para activar funciones efectoras inmunes corriente abajo” es importante resaltar que el análisis del nivel inventivo no se debe basar únicamente en si el invento es “mejor” o “mejorado” en relación con el arte previo, sino en si éste se hubiera podido derivar directamente del mismo. De hecho, tal requerimiento es contrario al estándar de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486, el cual es que la invención “no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”, no que sea mejor o mejorada. Igualmente, con respecto a este requisito, el MAP indica que “La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo”, lo que no ha ocurrido en este caso, dado que el Despacho a pesar de reconocer las diferencias estructurales entre el anticuerpo reclamado y el anticuerpo de D1, no explica como la persona medianamente versada en la materia a partir de secuencias de aminoácidos totalmente distintas, podría predecir su efecto técnico y mucho menos su afinidad frente a FLT3.

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”, lo que al parecer sigue siendo el argumento del Despacho”.

En respuesta a los argumentos del solicitante, se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número N° NC2019/0013611 del 6 de julio de 2022 reclama un anticuerpo aislado, que se une específicamente a tirosina quinasa tipo Fms 3 (FLT3), donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende: una región determinante de complementariedad VH uno (CDR1) que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 91 o 92; una CDR2 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 93 o 94; y una CDR3 VH que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO 95; y una región variable de cadena liviana (VL) que comprende: una CDR1 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 171; una CDR2 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 172; y una CDR3 VL que comprende la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 173, pero en ningún momento se reclama un anticuerpo que comprende las seis CDRs que argumenta el solicitante en su respuesta al oficio 11691.

Así mismo, las SEQ ID NO: 1 a 9, 11 y 13 a 18 no corresponden a CDRs de acuerdo con la tabla 1 del capítulo descriptivo y el listado de secuencias, dado que corresponden a secuencias de las regiones variables de cadena pesada y ligera de otros anticuerpos distintos al anticuerpo reclamado en la solicitud. De esta forma, en concordancia con el capítulo descriptivo, el anticuerpo reclamado por el solicitante corresponde al llamado “P3E10” (tablas 1 y 2), que al compararlo con el arte previo carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1, dado que pese a que las seis CDRs de dicho anticuerpo difieren de las del arte previo, no ha sido posible encontrar que estas secuencias proporcionen un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un anticuerpo con alta afinidad a FLT3 ya había sido previsto en dicho documento; donde se indica que el anticuerpo EB10 tiene los parámetros cinéticos K_a (1/Ms) de 3.52×10^5 , K_d (1/s) de 5.5×10^{-5} y una K_D (M) de 1.58×10^{-10} (Tabla 8), y el anticuerpo D 4-3 tiene una K_a (1/Ms) de 1.9×10^5 , K_d (1/s) de 5.1×10^{-5} y una K_D (M) de 2.7×10^{-10} (Párrs. [0139 – 0141] y Tablas 6-8), donde la K_D y la tasa de disociación

Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

(Kd) de EB10 son menores que la del anticuerpo P3E10 de la solicitud para los formatos IgG y scFv (Tabla 6), en tanto que la tasa de asociación (Ka) es comparable respecto a P3E10. En esta misma vía, el solicitante menciona que el efecto inesperado está explicado en buenos valores de cinética y afinidad a 37°C refiriendo al anticuerpo P5F7 de la Tabla 6, pero este no es el anticuerpo reclamado en la solicitud y por tanto no es posible atribuir efectos de otros anticuerpos al anticuerpo reivindicado.

En segundo lugar, los demás efectos reclamados en los argumentos del solicitante no se pueden atribuir específicamente al anticuerpo P3E10 reclamado dado que, en ninguno de los ejemplos que tratan de: la destrucción de células neoplásicas (Ej. 2), inducción de la ablación del tumor en modelo de xenoinjerto (Ej. 3), actividad antitumoral (Ej. 4) y la actividad citotóxica *in vitro* (Ejs. 5 y 6), se muestra el efecto asociado a dicho anticuerpo ni el efecto asociado a las CDRs particulares y por el contrario estos ejemplos se refieren a otros anticuerpos. Por tanto, no es posible atribuir al anticuerpo reclamado en la solicitud los efectos argumentados por el solicitante. Tampoco es posible reconocer un efecto de las CDRs respecto al anticuerpo divulgado en D1 pues, tal y como se indicó previamente, un anticuerpo con alta afinidad a FLT3 ya había sido previsto en D1, adicionando que, las metodologías para obtener anticuerpos anti-FLT3 también están divulgadas en el mismo documento D1, donde se divulga un método para la obtención de anticuerpos que se unen al dominio 4 de FLT3 y contempla la obtención de variantes producidas mediante mutagénesis o variantes producidas por maduración de afinidad (Párrs. [0046] – [0048]). De esta forma, una persona normalmente versada en la materia estaría motivada a obtener anticuerpos alternativos con alta afinidad a FLT3 siguiendo las metodologías divulgadas en D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

El solicitante adiciona que *“iii) Adicionalmente, y con relación al argumento del Despacho en cuento a las pruebas de los mecanismos efectores inmunitarios de los anticuerpos anti-FLT3 de D1, en particular cuando señala que la “citometría de flujo se mostró que el anticuerpo EB10 se unía a FLT3 en dichas líneas celulares, pero no en líneas celulares negativas para FLT3 (Tabla 9), por tanto, D1 no muestra reactividad cruzada de EB10”, por lo que D1 no muestra reactividad cruzada con EB10, me permito señalar que dicho ensayo de D1 se realizó usando JM1 negativo para FLT3 (una célula de linfoblasto pre-B) o líneas celulares de control BaF3, mientras que el ensayo de la presente solicitud se realizó en tejidos sanos. Por lo tanto, considerando las diferencias entre las metodologías, el Despacho no puede simplemente extrapolar el resultado de D1 para concluir que D1 no muestra reactividad cruzada con EB10 de la misma manera que el anticuerpo P3E10, dicho análisis equivaldría al comparar manzanas con peras”*.

Se aclara que contrario a lo afirmado por el solicitante, sí es posible ver que el anticuerpo EB10 no muestra reactividad cruzada dado que no se une a otros antígenos presentes en las células JM1 (negativo para FLT3) (Tabla 9), esta es una forma válida de mostrar que el anticuerpo anti-FLT3 no se une a otros antígenos diferentes a la diana, donde además este anticuerpo es capaz de unirse a FLT3 en células de leucemia (tabla 9). Debe mencionarse, que el anticuerpo EB10 de D1 muestra ser muy eficaz a muy bajas dosis de acuerdo con estudios farmacéuticos de dosis repetidas, donde el umbral para la máxima eficacia estaba entre 2 y 10 µg/ml (Párr. [0164]).

El solicitante argumenta que *“iv) Dado lo anterior, me permito señalar que nada en D1 podría guiar con alguna expectativa razonable de éxito de obtener la actividad biológica asociada a los anticuerpos reclamados, ni mucho menos que una secuencia completamente diferente mantenga la afinidad por FLT3. Es más, como una persona medianamente versada en la materia sabría, no es posible predecir las implicaciones que*

Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

podrían acarrear diferencias estructurales entre diferentes secuencias, incluso pequeñas diferencias, sobre la actividad biológica. De hecho, en el campo de la farmacia química, se sabe que existe un alto grado de imprevisibilidad, es decir, los efectos biológicos de los cambios estructurales son impredecibles, desde un cambio en la configuración tridimensional del anticuerpo hasta las interacciones moleculares con la diana biológica. Por consiguiente, y contrario a lo que sostiene el Despacho, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación directa y puntual de desarrollar los anticuerpos actualmente reclamados a partir de las enseñanzas de D1, haciendo que los mismos no resulten obvios.

Además, existen infinitas posibles variaciones estructurales en un anticuerpo que dicha persona obtendría, y la misma tendría que realizar un sinnúmero de análisis y experimentos para lograr los resultados de los anticuerpos de la presente invención. Es más, siguiendo las enseñanzas de D1 dicha persona desarrollaría anticuerpos estructuralmente similares a los divulgados en el mismo, esperando que se mantuviera la actividad biológica, pero incluso así dicha persona tendría que realizar análisis confirmatorios y de seguridad para evaluar dicha actividad.

Con lo cual me permito señalar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC) establece que, para que una invención no resulte inventiva “el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema”. Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que el anticuerpo reclamado y su correspondiente efecto técnico no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que selecciona el Despacho” (...)

(...) “v) Así las cosas, vale la pena señalar que el Manuel Andino de Naciones (a partir de aquí MAP) establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) 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. Es decir, para superar la objeción de nivel inventivo, la solicitud debe cumplir al menos uno de los requisitos antes señalado, no ambos. En este caso, y como reconoce el Despacho en su análisis, la estructura de los anticuerpos reclamados es inesperada a la luz de las enseñanzas de D1, es decir, nada en dicho documento habría motivado de forma puntual y específica a la persona medianamente versada en la materia a las secuencias de las CDR de los anticuerpos aquí reclamados.

Además, es importante señalar que el MAP explícitamente señala que “cuando la estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia, el examinador no necesitará examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura química del nuevo compuesto ya le confiere el nivel inventivo.”. Por tanto la solicitud del Despacho de presentar evidencia de efectos técnicos superiores es excesiva e irrazonable.

Además, resulta relevante notar que en el momento de la realización del Examen de fondo, el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina

Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Despacho, como es evidente del análisis realizado a lo largo del trámite, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los anticuerpos de la presente invención siguiendo los argumentos del Despacho, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Lo anterior, se vuelve notorio, cuando el Despacho insiste en la carencia de nivel inventivo, pese a reconocer las diferencias estructurales de los anticuerpos, se comparan ensayos en líneas celulares completamente diferentes concluyendo que ambos desarrollos no presentan reactividad cruzada y no reconociendo los efectos técnicos argumentando que estos deben ser mejores a los de D1. En este sentido, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “análisis hindsight” o en retrospectiva, ya que las conclusiones del Despacho solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención” (...)

(...) vi) 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 D1, 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 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.

vii) 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, y sus efectos técnicos no habrían podido ser predichos con éxito a partir del arte previo que menciona el Despacho. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia se habría visto forzada a realizar experimentación adicional, explotando sus conocimientos y creatividad para hallar dicho anticuerpo. En vista de lo anterior, solicito respetuosamente que el nivel inventivo de la materia reclamada sea reconocido. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. 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”.

Se aclara que, esta oficina reconoce que el anticuerpo de la solicitud difiere del anticuerpo anti-FLT3 de D1 en las secuencias de las CDRs como se indica en el numeral 3.1 del

Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

presente oficio, pese a esta diferencia no es posible encontrar el efecto que presentan tales secuencias y que permitirían proporcionar un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al anticuerpo de D1, teniendo en cuenta que los efectos reclamados en los argumentos del solicitante no corresponden al anticuerpo que se reclama en la solicitud que corresponde al P3E10 en concordancia con lo divulgado en el capítulo descriptivo y con las secuencias que comprende el anticuerpo de la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número N° NC2019/0013611 del 6 de julio de 2022. Los ejemplos proporcionados en la descripción permiten evidenciar que el anticuerpo P3E10 tiene una prueba de cinética donde no es posible atribuir un efecto a las CDRs por tanto, es importante mencionar que el K_D de EB310 divulgado en D1 (Tabla 8) es menor que el K_D de P3E10 en cualquiera de los dos formatos (Tabla 6). Además, el anticuerpo EB10 tiene los parámetros cinéticos K_a (1/Ms) de 3.52×10^5 y K_d (1/s) de 5.5×10^{-5} (Tabla 8), y el anticuerpo D 4-3 tiene K_a (1/Ms) de 1.9×10^5 , K_d (1/s) de 5.1×10^{-5} y una K_D (M) de 2.7×10^{-10} (Párrs. [0139 – 0141] y Tablas 6-8), los cuales muestran una baja tasa de disociación (K_d) y mejores que el anticuerpo P3E10 y unas buenas tasas de asociación (K_a) que son comparables con las presentadas por el anticuerpo P3E10 tanto en formato IgG como en formato scFv (tabla 6 del capítulo descriptivo).

Respecto a los demás efectos reclamados por el solicitante en los argumentos, debe aclararse que no se pueden atribuir al anticuerpo reivindicado dado que, en ninguno de los ejemplos que tratan de: la destrucción de células neoplásicas (Ej. 2), inducción de la ablación del tumor en modelo de xenoinjerto (Ej. 3), actividad antitumoral (Ej. 4) y la actividad citotóxica *in vitro* (Ejs. 5 y 6), se muestra el efecto asociado al anticuerpo reclamado (P3E10) ni el efecto asociado a las CDRs. Así las cosas, se reitera que un anticuerpo con alta afinidad a FLT3 ya había sido previsto en D1, sumado a esto, el anticuerpo divulgado en D1 es capaz de disminuir la proliferación de células cancerosas en varias líneas celulares de leucemia (Párrs. [0002], [0010] y [0123]).

Por su parte, D1 ya divulga las metodologías para obtener anticuerpos que se unen al dominio 4 de FLT3 con alta afinidad y contempla la producción de anticuerpos madurados por afinidad o con sustituciones respecto a los allí divulgados. De igual manera, las metodologías para generar anticuerpos dirigidos a un antígeno conocido hacen parte del conocimiento general de la persona normalmente versada en la materia, por lo que, en vista de que no hay un efecto técnico asociado a la obtención de un anticuerpo que comprenda específicamente las secuencias de CDRs reivindicadas, no es posible reconocer el nivel inventivo de la materia reclamada.

Finalmente, no son extrapolables los efectos de otros anticuerpos divulgados en el capítulo descriptivo como es el caso de P5F7 en el anticuerpo reclamado en la solicitud, que es el anticuerpo P3E10 de acuerdo con las secuencias de las regiones variables de cadena pesada y ligera y las CDRs de las mismas. Tratándose de diferentes anticuerpos la actividad biológica es diferente y difieren en la estructura, así las cosas, se le recomienda al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes en cuanto a que las secuencias de CDRs reclamadas en los argumentos difieren de las presentadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud y los efectos técnicos que proporcionan las secuencias de CDRs que son argumentados por el solicitante no son efectos del anticuerpo P3E10 que es el anticuerpo reclamado en las reivindicaciones.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0013611		1°		2°		3°		4°	X
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IB2018/053908		31 de mayo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
02/06/2017				X					
Solicitante									
PFIZER INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 7
Palabras clave utilizadas	Anti-FLT3, antibody, FLT-3, complementarity determining region (CDR), cancer treatment, nucleic acid, vector, SEQ ID NO 19, 20, 91, 92, 93, 94, 95.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, A61P 35/02, A61K 39/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP (¹)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado (²)
LENS	WO2015143194A2	23/09/2015	-	-	A
	WO2016100985A2	22/06/2016	-	-	A
	US20160229908A1	10/08/2016	-	-	A
	WO2016117346A1	27/07/2016	-	-	A
	WO2016125495A1	10/08/2016	-	-	A
	WO2017046994A1	03/22/2017	-	-	A
	CA2974547A1	10/08/2016	-	-	A
	US8394378B2	11/03/2013	-	-	A
	US20100021477A1	27/06/2010	-	-	A
	US20140044675A1	05/08/2013	-	-	A
	US20140099315A1	11/12/2013	-	-	A
	US20170096485A1	05/04/2017	-	-	A
	US9447159B2	08/09/2016	-	-	A
	US20040123343A1	13/05/2003	-	-	A
	WO2001064835A2	27/02/2001	-	-	A
	US20040053248A1	17/03/2004	-	-	A
	US20170114141A1	28709/2016	-	-	A
	US20070083334A1	11/04/2007	-	-	A
	US200801213265A1	02/06/2008	-	-	A
	US20160176953A1	22/06/2016	-	-	A



Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

	US20160046724A1	17/02/2016	-	-	A
	US20160046724A1	17/06/2016	-	-	A
	US20090311265A1	16/12/2009	-	-	A
	US20120093823A1	08/12/2011	-	-	A
	US20140170149A1	18/06/2014	-	-	A
	WO2016154047A2	28/09/2016	-	-	A
ISA/ EPO	WO2017053889A2	15/09/2016	-	-	A
	WO2016145099A1	15/09/2016	-	-	A
	US2016297885A1	13/10/2016	-	-	A
	WO2017021362A1	09/02/2017	-	-	A
	EP3029067A1	08/06/2016	-	-	A
	US2012328612	27/12/2012	-	-	A
PATBASE	US2009054358	26/02/2009	-	-	A
	CN104288765A	21/01/2015	-	-	A
	US2011275094AA	10/11/2011	-	-	A
	US2016272716AA	22/09/2016	-	-	A
	US2012328612AA	27/12/2012	-	-	A
	US2009054358AA	26/02/2009	-	-	A
	US2014242590AA	28/08/2014	-	-	A
	US2007149572AA	28/06/2007	-	-	A
	US2006281788AA	04/01/2007	-	-	A
	US2013288373AA	31/10/2013	-	-	A
	US2007225306AA	27/09/2007	-	-	A
	US2013156764AA	20/06/2013	-	-	A
	US7125659BA	24/10/2006	-	-	A
	WO12094115A1	12/07/2012	-	-	A
	US2006281755AA	14/12/2006	-	-	A
	US2006281771AA	14/12/2006	-	-	A
	WO05110392A1	24/11/2005	-	-	A
	US5635388A	03/06/1997	-	-	A
	US2013052205	28/02/2013	-	-	A
	WO17053889A	30/03/2017	-	-	A
GOOGLE PATENTS	US20170037149A1	09/02/2017	-	-	A
	DE19727814C1	30/06/1997	-	-	A
	WO2003074679A2	12/09/2003	-	-	A
	WO2016145099A1	15/09/2016	-	-	A
	WO1995027062A1	12/10/1997	-	-	A
	US8071099B2	06/12/2011	-	-	A
	US6156882A	05/12/2000	-	-	A
ISA/ EPO/ PATBASE	WO2013092001A1	27/06/2013	-	-	A
	US2009297529A1	03/12/2009	1 a 7	Párrs. [0002], [0010], [0011], [0014], [0018], [0023], [0025], [0027], [0044], [0105], [0115],	X

Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

				[0118], [0123], [0136] y [0139 – 0141], Tablas 6-8 y Reivs. 1-24.	
SCIENCE DIRECT	Durben M., <i>et al.</i>	15/02/2015	-	-	A
	Kadia T.M., <i>et al.</i>	22/01/2016	-	-	A
	Fontanelli, <i>et al.</i>	02/2014	-	-	A
WILEY ONLINE LIBRARY	Li, Y., & Zhu, Z.	08/2005	-	-	A
PUBMED	Youssofian, H., <i>et al.</i>	15/02/2010	-	-	A
	Piloto, O., <i>et al</i>	01/05/2006	-	-	A
	Sherbenou, D. W., <i>et al.</i>	03/2015	-	-	A
	Yamamoto, Y., <i>et al.</i>	05/12/2011	-	-	A
	Li, Y., <i>et al.</i>	15/08/2014	-	-	A
	Gilliland, D. G., & Griffin, J. D.	07/2002	-	-	A
	Small D.	07/2008	-	-	A
	Piloto, O., <i>et al.</i>	15/02/2005	-	-	A
GOOGLE	Hoseini, S. S., & Cheung, N. K.	03/02/2017	-	-	A
	Hofmann, M., <i>et al.</i>	06/2012	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. Durben M., <i>et al.</i> (2015). Characterization of a Bispecific FLT3 X CD3 Antibody in an Improved, Recombinant Format for the Treatment of Leukemia. <i>The American Society of Gene & Cell Therapy</i>, 23(4), 648-655. Kadia T.M., <i>et al.</i> (2016). New drugs in acute myeloid leukemia. <i>Annals of Oncology</i>, 27(5), 770–778. Fontanelli, <i>et al.</i> (2014). Sorafenib as monotherapy or in association with cytarabine and clofarabine for the treatment of relapsed/refractory FLT3 ITD-positive advanced acute myeloid leukemia. <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i>, 14(1), e13–e17. Li, Y., & Zhu, Z. (2005). FLT3 antibody-based therapeutics for leukemia therapy. <i>International journal of hematology</i>, 82(2), 108–114. Youssofian, H., <i>et al.</i> (2010). Targeting FMS-related tyrosine kinase receptor 3 with the human immunoglobulin G1 monoclonal antibody IMC-EB10. <i>Cancer</i>, 116(4 Suppl), 1013–1017. Piloto, O., <i>et al.</i> (2006). IMC-EB10, an anti-FLT3 monoclonal antibody, prolongs survival and reduces nonobese diabetic/severe combined immunodeficient engraftment of some acute lymphoblastic leukemia cell lines and primary leukemic samples. <i>Cancer research</i>, 66(9), 4843–4851. Sherbenou, D. W., <i>et al.</i> (2015). The development of potential antibody-based therapies for myeloma. <i>Blood reviews</i>, 29(2), 81–91. Yamamoto, Y., <i>et al.</i> (2012). Isolation of human mAbs that directly modulate FMS-related tyrosine kinase 3 signaling. <i>Cancer science</i>, 103(2), 350–359. Li, Y., <i>et al.</i> (2004). Suppression of leukemia expressing wild-type or ITD-mutant FLT3 receptor by a fully human anti-FLT3 neutralizing antibody. <i>Blood</i>, 104(4), 1137–1144. Gilliland, D. G., & Griffin, J. D. (2002). Role of FLT3 in leukemia. <i>Current opinion in hematology</i>, 9(4), 274–281. Small D. (2008). Targeting FLT3 for the treatment of leukemia. <i>Seminars in hematology</i>, 45(3 Suppl 2), S17–S21. Piloto, O., <i>et al.</i> (2005). Inhibitory anti-FLT3 antibodies are capable of mediating antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and reducing engraftment of acute myelogenous leukemia blasts in nonobese diabetic/severe combined immunodeficient mice. <i>Cancer research</i>, 65(4), 1514–1522. Hoseini, S. S., & Cheung, N. K. (2017). Acute myeloid leukemia targets for bispecific antibodies. <i>Blood cancer journal</i>, 7(2), e522. Hofmann, M., <i>et al.</i> (2012). Generation, selection and preclinical characterization of an Fc-optimized FLT3 antibody for the treatment of myeloid leukemia. <i>Leukemia</i>, 26(6), 1228–1237.					
(²) Categorías de documentos citados “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del					



Oficio N° 1574 de 31 de enero de 2023

Ref. Expediente N° NC2019/0013611

“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 23/01/2023	

