

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

Señores

FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC., BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS DE UNIÓN A VISTA A PH ÁCIDO”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/022895

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 19 de marzo de 2019.

PRIORIDADES: US 62/646,344 21 de marzo de 2018.

US 62/696,597 11 de julio de 2018.

US 62/733,462 19 de septiembre 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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 19 de abril de 2023 bajo el número NC2020/0012415, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales. Adicionalmente, se aceptan las modificaciones realizadas sobre el capítulo descriptivo del escrito radicado bajo número NC2020/0012415 del 19 de abril de 2023.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de proporcionar anticuerpos que se unan específicamente al supresor de la activación de células T que contiene el dominio V de inmunoglobulina (VISTA) con alta afinidad en pH ácido y poca afinidad a pH fisiológico, dado que, los pH ácidos se encuentran en los microambientes de lechos tumorales o sitios de inflamación y, por tanto, sería un anticuerpo con propiedades deseadas para tratar enfermedades tales como el cáncer.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un anticuerpo que se une al supresor de Ig de dominio variable humano de la activación de células T (hVISTA) en condiciones ácidas, en donde el anticuerpo comprende una región determinante de complementariedad (CDR1), CDR2 y CDR3 de región variable de cadena pesada (VH) que comprende: a. residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEC ID NO: 491; b. residuos 26-35, 50-66, i 99-112 de SEC ID NO: 503; c. residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEC ID NO: 515; d. residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEC ID NO: 527; o e. residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEC ID NO: 539 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL, CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEC ID: 68, en donde las condiciones ácidas son condiciones de pH de 6.0 a 6.5.

3. Reivindicaciones estudiadas

Página 1 de 14



Oficio N° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0012415 presentado el 19 de abril de 2023.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "ANTICUERPO AISLADO QUE SE UNE A VISTA HUMANO (HVISTA) BAJO CONDICIONES DE PH ÁCIDO, ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA DICHO ANTICUERPO Y COMPOSICIÓN QUE LO COMPRENDE".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

Las reivindicaciones 1, 4 y 9 no son claras porque mencionan "*en donde las condiciones ácidas son condiciones de pH de 6.0 a 6.5*" pero esta no es una característica técnica esencial del anticuerpo, se sugiere que se reemplace por las características técnicas esenciales del anticuerpo.

Las reivindicaciones 2 y 5 no son claras porque mencionan "*comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 %, 95 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a la de la SEC ID NO: (...)*" pero no es claro a que se refiere al menos el 90%, 95%, 98% o 99% de identidad con las secuencias mencionadas pues esto generaría un sinnúmero de opciones de secuencia que no han sido exploradas por el solicitante. Se sugiere eliminar dichos porcentajes y únicamente mencionar las SEQ ID NO: las cuales comprende la VH y VL del anticuerpo.

La reivindicación 4 carece de sustento porque reclama un anticuerpo cuyo VH comprende una o dos sustituciones de K16R y T84A pero en el capítulo descriptivo no se evidencia que todas las secuencias reclamadas en la reivindicación hayan sido modificadas con dichas sustituciones y, por tanto, esto generaría opciones de VH que no han sido exploradas por el solicitante. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas y mencionar únicamente la SEQ ID NO; que comprenden dichas sustituciones, adicionalmente, deberían nombrarse como tal las SEQ ID NO: que ya comprenden dichas modificaciones pues las mismas si son nombradas en el capítulo descriptivo. Así mismo, no es claro porque menciona "*modificado por uno o ambos de sustituciones K16R y T84A*" pero esto

Oficio N° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

no es claro, se sugiere cambiar por *“modificado comprendiendo una o ambas sustituciones de las seleccionadas de K16R y T84A”*. Adicionalmente, reclama diferentes combinaciones entre la VH y la VL que genera un sinnúmero de posibilidades aún no exploradas por el solicitante, se sugiere incluir únicamente las combinaciones que encuentran sustento en la descripción.

La reivindicación 9 no es clara porque menciona *“en la sangre periférica de un sujeto al que se administra”* pero esto hace alusión a un método de tratamiento, se sugiere eliminar esta frase de la reivindicación y todo lo relacionado con métodos de tratamiento.

La reivindicación 15 no es clara porque menciona *“donde el anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada que comprende 1-5 mutaciones”* pero no menciona cuales son dichas mutaciones. Se sugiere mencionar las mutaciones de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 27 a la 29 no son claras porque mencionan *“que comprende un segundo agente”* pero no definen cual es el segundo agente, se sugiere indicar cual es el segundo agente de acuerdo con los sustentado en el capítulo descriptivo.

El capítulo reivindicatorio no es claro porque tiene excesivas reivindicaciones que reclaman únicamente resultados a alcanzar y no mencionan nada de las características técnicas esenciales del anticuerpo. Es el caso de las reivindicaciones 9 y 10 donde se exponen características tales como *“estimula o mejora la activación de las células T, como se evidencia mediante la mejora de la proliferación de células T; potenciar la producción de IFN-γ a partir de células T; y/o estimular la señalización de NF-kB mediada”, “reduce la adhesión célula-célula mediada por VISTA”, “no se une significativamente a las células VISTA positivas en la sangre periférica de un sujeto al que se administra”, “muestra una agregación que es menor que la de un anticuerpo que comprende un VH y VL que comprende las secuencias de aminoácidos de SEC ID NO: 67 y 68 respectivamente, SEC ID NO: 51 y 52 respectivamente, o SEC ID NO: 55 y 56 respectivamente”, “muestra un radio hidrodinámico que es similar o inferior al de un anticuerpo que comprende un VH y VL(...)”, “exhibe una cantidad de especies con peso molecular elevado que es similar o más baja que la de un anticuerpo que comprende un VH y VL (...)”* Se sugiere reemplazar todos los resultados a alcanzar por características técnicas esenciales del anticuerpo.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de marzo de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de prioridad, presentación o publicación
D1	NC2019/0010943	“Anticuerpos de unión a VISTA a pH ácido, método para prepararlos	14 de marzo de 2017

Oficio N° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

		y composición que los comprende”	
D2	WO2017181139	“Anti-human VISTA antibodies and use thereof”	19 de octubre de 2017

De conformidad con lo establecido en el inciso tercero del artículo 16 de la Decisión 486, para la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando.

Siendo así, la solicitud NC2019/0010943, en adelante D1, hace parte del estado de la técnica para determinar la novedad, toda vez que divulga un anticuerpo aislado que se une específicamente al supresor de la activación de células T que contiene el dominio V de inmunoglobulina (hVISTA) en pH ácido con mayor afinidad que en pH fisiológico con las mismas características que se definen en las reivindicaciones 1 a 35 y su fecha de prioridad, 14 de marzo de 2017, es anterior a la fecha de prioridad de la solicitud bajo análisis, 21 de marzo de 2018. Adicionalmente, dicha anterioridad fue publicada en la Gaceta No. 883 del 17 de enero de 2020.

D2¹ divulga anticuerpos y fragmentos de anticuerpos que se unen a un supresor de inmunoglobulina de dominio V de activación de células T (VISTA) (Resumen, reivs. 1 a 30).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado NC2020/0012415 del 19 de abril de 2023) refiere a: *“Un anticuerpo que se une al supresor de Ig de dominio variable humano de la activación de células T (hVISTA) en condiciones ácidas, en donde el anticuerpo comprende una región determinante de complementariedad (CDR1), CDR2 y CDR3 de región variable de cadena pesada (VH) que comprende: (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un anticuerpo que se une al supresor de Ig de dominio variable humano de la activación de células T (hVISTA) en condiciones ácidas, en donde el anticuerpo comprende	Un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas (Reiv. 1).
una región determinante de complementariedad (CDR1), CDR2 y CDR3 de región variable de cadena pesada (VH) que comprende: a.	una región determinante de complementariedad (CDR1), CDR2 y CDR3 de región variable de cadena pesada (VH) que comprende: a.

¹ <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2017181139>
Página 4 de 14



Oficio N° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

residuos 26-35, 50-66, y 99-112 de SEC ID NO: 527	residuos 26-35, 50-66, y 99-112 donde los residuos 26-35 de la SEQ ID NO: 185 de D1 tiene un 100% de identidad con los residuos 26-35 de la SEQ ID NO: 527 de la solicitud (alineamiento 1).y los residuos 50-66, y 99-112 de la SEQ ID NO: 67 de la solicitud tienen una identidad del 100% con los residuos 50-66, y 99-112 de la SEQ ID NO: 527 de la solicitud respectivamente (alineamiento 2).
y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL, CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEC ID: 68.	y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL, CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID: 68, en donde las condiciones ácidas son condiciones de pH de 6.0 a 6.5 (Reiv. 1). Donde los residuos 24-35, 51-57 y 90-98 de SEQ ID: 68 de la solicitud tienen 100% de identidad con la SEQ ID NO 68 de D1 respectivamente y en general la SEQ ID NO: 68 de la solicitud tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 68 de la D1 (alineamiento 3).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Además D1 divulga que el anticuerpo se une a hVISTA en condiciones ácidas con una KD que es al menos 10 veces menor que su KD en condiciones fisiológicas, donde las condiciones ácidas son condiciones que tienen un pH de 6,0 a 6,5, donde las condiciones fisiológicas son condiciones que tienen un pH de 7,4, donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende VH CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende: posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 55; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 51; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 71; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 87; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 91; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 63; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 83; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 71; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 59; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 79; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 11; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 15; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 19;posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 23; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 27; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 31; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 35; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 39; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 43; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 47; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 193; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 201; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 197; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 213; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 185; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 237; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 257; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 245; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 241; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 205; posiciones 26-35, 50-66, y 99-112 de SEQ ID NO: 253; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 217; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 249; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 261; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 189; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 221; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID

Oficio N° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

NO: 225; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 209; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 229; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 233; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 317; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 269; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 289; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 321; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 281; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 273; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 285; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 309; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 265; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 301; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 297; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 293; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 313; posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 277; o posiciones 26-35, 50-66 y 99-112 de SEQ ID NO: 305, y en donde el anticuerpo además comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las posiciones 24-35, 51- 57 y 90-98 de SEQ ID NO: 68 (Reiv. 1). Además, el anticuerpo no se une a hVISTA que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 en la que se han mutado uno o más de los siguientes residuos de aminoácidos de SEQ ID NO: 2: T35, Y37, K38, T39, Y41, R54, T61, F62, Q63, L65, H66, L67, H68, H69, F97, L115, V117, I119, H121, H122, S124, E125, R127, y que es un anticuerpo IgG4 humano con una sustitución S228P en la región constante de la cadena pesada (Reivs. 15 y 16). También divulga un método para obtener el anticuerpo, una línea celular que comprende un ácido nucleico que codifica para el anticuerpo y una composición que comprende el anticuerpo (Reivs. 29 a 35), donde se evidencia el efecto de bloqueo que ejerce el anticuerpo hVISTA de la unión de VISTA ECD humano multimerizado, el cual se une a esplenocitos murinos de manera más eficiente a pH 6,0 que a pH fisiológico (aproximadamente 7,4) así como ocurre para unirse a células T CD8+, células mieloides CD11b+ y células T CD4+ (ejemplo 4, Fig. 4E), así mismo, el anticuerpo hVISTA tiene potencia reducida para mediar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) a pH fisiológico (fig. 8F, ejemplo 10) y dado que es un anticuerpo selectivo a pH ácido demostró tener un pK superior a dicho pH en relación a un anticuerpo sensible a pH ácido (mAb 3) que se unen a VISTA lo que facilita su actividad en microentornos tumorales y de los tejidos inflamados que son ácidos (ejemplos 6 y 7, tabla 11).

Adicionalmente, D1 divulga un método para obtener el anticuerpo, una línea celular que comprende un ácido nucleico que codifica para el anticuerpo y una composición que comprende el anticuerpo, donde el anticuerpo es multimérico y se encuentra unido covalentemente o no covalentemente a otra molécula, que puede ser un péptido o donde el anticuerpo es un conjugado anticuerpo – fármaco (ADC) o la composición comprende el ácido nucleico que codifica el anticuerpo o la célula que comprende el ácido nucleico o un segundo agente terapéutico como un agente inmunoestimulante o un agente quimioterapéutico e PD-1/PD-L1, CTLA-4 o LAG-3 (Reivs. 29 a 35, Pág. 171)

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQIDNO:527SOLICITUD      EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEWVSGINMNSANIGY 60
SEQIDNO:185D1              EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDEAMHWVRQAPGKGLEWVSGINMNSSEIGY 60
                           *****

SEQIDNO:527SOLICITUD      ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKVPGYSGGWIDAFDVGQGTMTV 120
SEQIDNO:185D1              ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEDTALYYCAKVPGYSHGWIDAEDEVGQGTMTV 120
                           *****

SEQIDNO:527SOLICITUD      VSS 123
SEQIDNO:185D1              VSS 123
                           ***
```

Oficio N° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

Alineamiento 1. Entre los residuos 26-35 de la SEQ ID NO: 185 de D1 y los residuos 26-35 la SEQ ID NO: 527 de la solicitud.

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQIDNO:527SOLICITUD      EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDDEAMHWVRQAPGKLEWWSGINWNSANIGY 60
SEQIDNO:67D1              EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLDDYAMHWVRQAPGKLEWWSGINWNSANIGY 60
                           *****

SEQIDNO:527SOLICITUD      ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEALYYCAKVPGYSGGWIDAFDVGQGTMT 120
SEQIDNO:67D1              ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRTEALYYCAKVPGYSGGWIDAFDVGQGTMT 120
                           *****

SEQIDNO:527SOLICITUD      VSS 123
SEQIDNO:67D1              VSS 123
                           ***
```

Alineamiento 2. Entre los residuos 50-66, y 99-112 de la SEQ ID NO: 67 de D1 y los residuos 50-66, y 99-112 de la SEQ ID NO: 527 de la solicitud. respectivamente

```
Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SEQ_ID_NO_68_solicitud 100.00 100.00
2: SEQ_ID_NO_68_D1       100.00 100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO:68_solicitud     EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP 60
SEQ_ID_NO:68_D1           EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP 60
                           *****

SEQ_ID_NO:68_solicitud     DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGPGTKVDIK 108
SEQ_ID_NO:68_D1           DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGPGTKVDIK 108
                           *****
```

Alineamiento 3. Entre la SEQ ID NO: 68 de D1 y la SEQ ID NO: 68 de la solicitud.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 3 y 5 a 30 tampoco son nuevas.

6.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 4 (Radicado NC2020/0012415 del 19 de abril de 2023) refiere a: “Un anticuerpo que se une a hVISTA en condiciones ácidas, en el que el anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un anticuerpo que se une a hVISTA en condiciones ácidas, en el que el anticuerpo comprende	Anticuerpos que se unen a un supresor de inmunoglobulina de dominio V de activación de células T (VISTA) humano (Reivs. 1-30).
una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH de SEC ID NO: 55 modificado por uno o ambos de sustituciones K16R y T84A y en donde el anticuerpo	una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH de SEQ ID NO: 106 (Reiv. 1). Donde la SEQ ID NO: 106 de D1 tiene una identidad del 100% con la SEQ ID NO: 106 de la solicitud (alineamiento 4).



Ref. Expediente N° NC2020/0012415

comprende una VL CDR1, CDR2 y CDR3 que comprenden los residuos 24-35, 51- 57 y 90-98 de SEC ID NO: 68,	y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende VL, CDR1, CDR2 y CDR3 que comprende las SEQ ID NO: 103, 104 y 105 (Reiv. 1, Párra. [0029]).
--	---

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4, ya que divulga un anticuerpo que se une a hVISTA, donde el anticuerpo comprende una región VH y una región VL de las SEQ ID NOs: NO: 106 y 108; 116 y 118; 126 y 128; 136 y 138; 146 y 148; 156 y 158; 166 y 168; 176 y 178; 186 y 188; 196 y 198; 206 y 208; 216 y 218; 226 y 228; 236 y 238; 246 y 248; 256 y 258; 266 y 268; 276 y 278; 286 y 288; 296 y 298; 306 y 308; 316 y 318; 326 y 328; 336 y 338; 346 y 348; 356 y 358; 366 y 368; 376 y 378; 386 y 388; 396 y 398; 406 y 408; 416 y 418; 426 y 428; 436 y 438; 446 y 448; 456 y 458; 466 y 468; 476 y 478; 486 y 488; 496 y 498; 506 y 508; 516 y 518; 526 y 528; 536 y 533, 534 y 535; 546 y 548; 556 y 558; 566 y 568; 576 y 578; 586 y 588; 596 y 598; 606 y 608; 616 y 618; 626 y 628; 636 y 638; 646 y 648; 656 y 658 respectivamente (Párr. "[0029]). Donde la SEQ ID NO: 106 de D2 tiene un 49,59% de identidad con la SEQ ID NO: 55 de la solicitud (alineamiento 4). También divulga un método para obtener el anticuerpo, (Reivs. 31), donde se evidencia el efecto de bloqueo que ejerce el anticuerpo hVISTA de la unión de VISTA ECD humano multimerizado, dado que la administración de Abl durante la progresión de la enfermedad particular disminuyó en gran medida la patología y/o la mortalidad. Cada modelo enumerado tiene un requisito único sobre las células T para la progresión de la enfermedad. GVHD y ConA son impulsados por respuestas de células Th1 T (ejemplo 2, Figs. 2 A a F).

```

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2017_181139_106      100.00   49.59
2: SEQIDNO_55_solicitud    49.59   100.00

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2017_181139_106      EVQLQQFGAELVKPGASVKISCKASGYLTLDYNDWKQSHGKSLIEWIGHINLNYAITTY 60
SEQIDNO:55_solicitud    EVQLVESGGGLVQPGKSLRLSCAASGFTLEDYAMHWVRQAPGKLEWVSGIDNSENIGY 60
                        *** : * **:* *::** **:* ** *::*: **::*: *::*

WO_2017_181139_106      NQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDTVVYYCARG-GYRYT-YYAMDYWGQTSVT 118
SEQIDNO:55_solicitud    ADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMSLRTEDTALYYCAKVPGYSGGMDAEDDWGQGTMTV 120
                        :..**:* ** *::*: *::*: ** *::*: ** *::*: ** *::*: **

WO_2017_181139_106      VSS      121
SEQIDNO:55_solicitud    VSS      123
                        ***

```

No hay evidencia de que el incluir específicamente dichas secuencias proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D2, puesto que, un anticuerpo se une a hVISTA, el cual tiene el efecto de bloqueo de la unión de VISTA ECD humano multimerizado, dado que administración de Abl durante la progresión de la enfermedad particular disminuyó en gran medida la patología y/o la mortalidad (ejemplo 2, Figs. 2 A a F). ya había sido previsto en dicho documento.

Oficio N° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo conocido en D2 con el fin de proporcionar otro anticuerpo alternativo?

Sin embargo, un método para seleccionar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) con alta afinidad ya está divulgado en D2 que se refiere a un método para identificar un anticuerpo (Ab) que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) con actividad inmunosupresiva (ejemplos 1 y 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un método para seleccionar un anticuerpo que se une al dominio extracelular de VISTA humano (hVISTA-ECD) y que comprende una serie de sustituciones como lo enseña D2 para así llegar al objeto de la reivindicación 4. Por lo cual se considera obvia.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	NC2019/0010943	1 a 3 y 5 a 30	Novedad
D2	WO2017181139	4	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones por excepción de patentabilidad y uso

El solicitante argumenta que “i) El Examinador establece que el objeto de las reivindicaciones 71 - 74, 173 –182, 202 – 207 y 209 - 212 no es patentable, toda vez que, se refieren a un método de tratamiento para una paciente con cáncer o una enfermedad inflamatoria

ii) En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones objetadas han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, considero superadas las objeciones al respecto”.

“i) El Examinador asegura que las reivindicaciones 187 a 189 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un uso del anticuerpo para tratamiento de un paciente con cáncer.

ii) En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones objetadas han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, considero superadas las objeciones al respecto”.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0012415 el 19 de abril de 2023 permite superar las objeciones por excepción de patentabilidad y uso.

Argumentos frente a las objeciones por el título

El solicitante argumenta que “El Examinador asegura que el título no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones.



Oficio N° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

ii) En respuesta a lo anterior, de manera atenta me permito manifestar que contrario a lo dispuesto por el Señor Examinador, el título de la solicitud coincide con el objeto revelado en la descripción, además de ser breve y descriptivo. Por lo tanto, de manera atenta solicito retirar las objeciones al respecto, ya que el mismo es completamente claro y conciso y cumple con los lineamientos del artículo 27 de la Decisión 486”.

Se aclara que contrario a lo afirmado por el solicitante, el título no es claro y no describe completamente la invención por esta razón se sugiere un cambio de título de acuerdo con el numeral 4.1 del presente oficio.

Argumentos frente a las objeciones por claridad de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “El Examinador establece lo siguiente: - “La reivindicación 1 no es clara porque menciona “Un anticuerpo aislado que se une específicamente a VISTA humano (hVISTA) en condiciones ácidas” pero el anticuerpo está definido únicamente por resultados a alcanzar que no permiten distinguir la invención del estado de la técnica (...)

(...) “La reivindicación 208 no es clara porque reclama un anticuerpo aislado que se une al dominio extracelular de VISTA humano a un pH de 6,5 pero no define el anticuerpo por sus características técnicas esenciales ni sus SEQ ID NO:; además, menciona una serie de aminoácidos que corresponden a unas secuencias, pero no es claro a que se refieren dichas secuencias” (...)

(...) En respuesta las anteriores objeciones, me permito manifestar que las reivindicaciones objetadas han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial de respuesta. Por lo tanto, considero superadas las objeciones al respecto (...)

(...) El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones (...)

(...) De la descripción se desprende que las características esenciales para la invención, puesto que forman parte de la solución al problema a resolver como es el caso de las SEQ ID NO: del anticuerpo reclamado y sus CDRs, pero estas características no se mencionan en las reivindicaciones (...)

(...) En respuesta a todo lo anterior, me permito manifestar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado para limitar aún más el alcance de la materia reclamada y ahora comprende 30 reivindicaciones, en donde particularmente se define un anticuerpo definido mediante sus CDR, un ácido nucleico, una célula que comprende el ácido nucleico y una composición que comprende el anticuerpo, el ácido nucleico o célula de las reivindicaciones. Además, las referencias a “P1-061029, P1-068757, P1-068759”, entre otras han sido eliminadas de las reivindicaciones. Ahora, las reivindicaciones modificadas presentadas enumeran las SEQ ID NO específicos que corresponde a cada identificador de clon. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho a evaluar y analizar en detalle las modificaciones hechas a las reivindicaciones, ya que se definen específicamente las características necesarias estructurales del anticuerpo reclamado, tal y como el Examinador lo sugirió”.

Oficio N° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta claridad de las reivindicaciones aún continúa siendo pertinente para el escrito radicado bajo número NC2020/0012415 el 19 de abril de 2023 como se indica en el numeral 4.2 del presente oficio. Esto en la medida que la reivindicación 4 reclama una serie de secuencias que comprende alguna de las mutaciones K16R o T84A pero en el capítulo descriptivo se hace referencias a un par de secuencias que la comprenden como es el caso de la SEQ ID NO: 55, por tanto se estaría dando oportunidad a generar un gran número de alternativas de secuencias con dicha modificación que no han sido exploradas por el solicitante, por tanto, se sugiere reclamar únicamente las secuencias que tienen dicha mutación y que encuentran sustento en la descripción.

Adicional a esto, aunque bien es posible mencionar parámetros funcionales del anticuerpo en las reivindicaciones independientes, el capítulo reivindicatorio tiene excesivo número de reivindicaciones que caracterizan el anticuerpo únicamente por cuestiones que tienen que ver con resultados a alcanzar. A esto se sugiere reemplazar por características técnicas esenciales del anticuerpo.

Argumentos a las objeciones por novedad

El solicitante afirma que *"i) El Señor Examinador asegura que las reivindicaciones 1, 2-70, 75-125, 126, 127, 128, 129, 131, 132-172, 183, 184, 185, 186, 190, 191, 192-201, 208, no son nuevas en vista de las enseñanzas de D1 ya que dicho documento divulga las mismas características reveladas por esta solicitud*

ii) A este respecto, en primer lugar, respetuosamente, me permito señalar que el Reivindicatorio ha sido modificado para limitar las realizaciones de la presente solicitud, en donde particularmente, los anticuerpos reclamados se definen estructuralmente mediante CDRs de región de cadena variable pesada y ligera, los cuales no se encuentran divulgados por D1.

En particular, D1 no divulga un anticuerpo que se une a hVISTA en condiciones ácidas que comprende una CDR1, CDR2 y/o CDR3 de región variable de cadena pesada de P1-061029_F100fE_V102D, P1-061029_F100fE, P1-061029_V102D, P1-061029_Y32E o P1-061029_Y03fE_F1. Así las cosas, al comparar por ejemplo, la tabla de secuencias de D1 con la presente solicitud, o las presentes reivindicaciones 1 y 4 con las reivindicaciones 102 y 103 en D1, resulta a la vista que D1 no determina nada sobre las modificaciones particulares (una o ambas sustituciones K16R y T84A) enumeradas en la presente reivindicación 4. Por lo tanto, el objeto reivindicado se divulga por primera vez en los documentos de prioridad de la presente solicitud, US 62/696,597 o US 62/733,462. En este sentido, es importante señalar que las reivindicaciones modificadas son completamente novedosas. Por otro lado, las reivindicaciones dependientes presentan dependencia directa o indirectamente de las reivindicaciones 1 y/o 4 y, por lo tanto, incluyen todos los elementos listados en las mismas y que de ninguna forma son enseñados por el documento citado. En consecuencia, las reivindicaciones dependientes también son novedosas a la luz de las enseñanzas de D1.

En consecuencia, me permito resaltar que la Guía de la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica. En el presente caso, es evidente que las características esenciales estructurales del anticuerpo no habían sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Señor Examinador. Es más, de acuerdo con la Guía para el examen de patentes de invención y modelo de utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio, el señor Examinador debe "verificar si la

Oficio N° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

invención reivindicada es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica, en cuyo caso se considera que no tiene novedad”, por lo tanto al considerar los argumentos anteriormente expuestos, así como las modificaciones hechas al capítulo Reivindicatorio de esta solicitud, la materia aquí reclamada es totalmente novedosa frente a las enseñanzas de dicha anterioridad y de ninguna manera D1 divulga la misma estructura de los anticuerpos con las mismas particularidades.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

iii) Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486”.

Se aclara que, el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0012415 el 19 de abril de 2023 no permite superar las objeciones por novedad, como se indica en el numeral 6.1 del presente oficio, dado que, las CDRs de la región variable de cadena pesada reclamadas en la reivindicación 1 ya están divulgadas en el documento D1 como se indica en los alineamientos 1 y 2. Adicionalmente, la SEQ ID NO: 68 tiene 100% de identidad con la SEQ ID NO: 68 de D1(alineamiento 3), por tanto, la materia reclamada no es nueva.

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.

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° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2020/0012415		Examen de patentabilidad							
		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2019/022895		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 19 de marzo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 21/03/2018				Prioridad X		Presentación			
Solicitante BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, FIVE PRIME THERAPEUTICS, 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 30					
Palabras clave utilizadas				hVISTA antibody, acid pH, cancer, K _D , K _{off} , composition, treatment, SEQ ID NO: 1, 2, 51, 55, 67, 563 – 565, 569 – 571, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 83, 87, 91, 95, 99, 103, 107, 111, 115, 119, 123, 127, 131, 135, 139, 143, 147, 151, 155, 159, 185, 189, 193, 197, 201, 205, 209, 213, 217, 221, 225, 229, 233, 237, 241, 245, 249, 253, 257, 261, 265, 269, 273, 277, 281, 285, 289, 293, 297, 301, 305, 309, 313, 317, 321					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	G01N 33/00, C07K 16/28, A61K 39/395				
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⁾			
SIPI	NC2016/0000097	22/07/2016	-	-		A			
	NC2018/0010956	12/10/2018	-	-		A			
	NC2019/0010943 WO2018169993	02/10/2019 20/09/2018	1 a 3, y 5 a 30	Págs 35 y 36, reivs. 1, 15 y 16, Ejemplos 8, 9 y 10, Figs. 7A – F, tabla 1		X			
ISA/ EPO	WO2018169993A1	20/09/2018	-	-		T			
	WO2015097536A2	02/07/2015	-	-		A			
	WO2012033953A1	17/03/2012	-	-		A			
THE LENS	US20030027988A1	05/02/2003	-	-		A			
	US20070048301A1	28/02/2007	-	-		A			
	US20070237745A1	10/10/2007	-	-		A			
	US20080248007A1	08/10/2008	-	-		A			
	US7655778B2	01/02/2010	-	-		A			
	WO2001004297A2	17/06/2001	-	-		A			
	US20170275382A1	27/09/2017	-	-		A			
	US20170362321A1	20/12/2017	-	-		A			
PATBASE	US20170088620A1	29/03/2017	-	-		A			
	US2017306019AA	26/10/2017	-	-		A			



Oficio N° 8990 de 26 de mayo de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0012415

	US2017051061AA	23/02/2017	-	-	A
	US2014056892AA	27/02/2014	-	-	A
	WO17038997A1	09/03/2017	-	-	A
	WO16027764A1	25/02/2016	-	-	A
	US2017119877AA	04/05/2017	-	-	A
	US2016159927AA	09/06/2016	-	-	A
	WO18027042A1	08/02/2018	-	-	A
	WO2017181139	19/10/2017	4	Abstract, ejemplos 1 y 2, figs 2A a 2F, Párr. [0029]. Reivs. 1 a 31	Y
	US2013247234AA	19/09/2013	-	-	A
	GB201707484A0	21/06/2017	-	-	A
	US2017174778AA	22/06/2017	-	-	A
PUBMED	Deng, J., et al.	20/12/2016	-	-	A
	Liu, J., et al.	26/05/2015	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. Deng, J., et al. (2016). A New VISTA on combination therapy for negative checkpoint regulator blockade. <i>Journal for immunotherapy of cancer</i>, 4, 86. Liu, J., et al. (2015). Immune-checkpoint proteins VISTA and PD-1 nonredundantly regulate murine T-cell responses. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i>, 112(21), 6682–6687.					
(²) Categorías de documentos citados “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “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. “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 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: (05/05/2023)					

