

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0013611

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

Solicitante: PFIZER INC.

Nuestra Ref.: P2019/000198

RESPUESTA AL OFICIO No. 1574, NOTIFICADO EL 01 DE FEBRERO DE 2023
(CUARTO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. 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, puesto que 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, 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} .

Finalmente, los anticuerpos EB10 y D4-3 se unen a un epítopo dentro del dominio 4 de FLT3 humano el anticuerpo EB10 tiene una EC₅₀ e IC₅₀ 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 EC₅₀ de 0.2 nM, IC₅₀ 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} . Finalmente, D1 también menciona que los anticuerpos pueden usarse solos o en combinación con un agente o tratamiento antineoplásico.

La diferencia entre la Reivindicación 1 y el anticuerpo de D1 consiste en las secuencias de las CDRs de la cadena pesada y de la cadena ligera. Sin embargo, el Despacho considera que incluir dichas secuencias no proporciona un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1 puesto que ese documento ya divulgaba un anticuerpo con alta afinidad a FLT3, 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} .

Así las cosas, el problema técnico es: “¿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 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.

En consecuencia, el Despacho afirma que la persona medianamente 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 Despacho señala que D1 también 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.

Adicionalmente, y en respuesta a los argumentos presentados en la respuesta al tercer examen de fondo, el Despacho reconoce las diferencias estructurales entre el anticuerpo P3E10 y el anticuerpo divulgado en D1. Sin embargo, solicita demostrar que las CDRs reclamadas proporcionan un efecto inesperado y no divulgado en el arte previo. El Despacho señala considerando los datos del anticuerpo EB10 de D1, no se evidencia un efecto técnico mejorado al incluir las secuencias señaladas en la Reivindicación 1, debido a que los parámetros cinéticos del anticuerpo P3E10 (Tabla 6) no muestran un efecto mejorado en comparación con el estado de la técnica.

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, vale la pena recordar que la presente solicitud hace referencia al anticuerpo P3E10, 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.

Por el contrario, D1 divulga el anticuerpo que se une específicamente a FLT3 humano, definido como:

Opción A

- CDRH1: SYVMH (SEQ ID NO:2),
- CDRH2: IINPSGGSTSYAQKFQG (SEQ ID NO:3),
- CDRH3: GVGAFDAFDI (SEQ ID NO:4) o VVAADVADY (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: FALFGFREQAFDI (SEQ ID NO:15),
- CDRL1: RASQSISSYLN (SEQ ID NO:16),
- CDRL2: AASSLQS (SEQ ID NO:17), y
- CDRL3: QQSYSTPFT (SEQ ID NO: 18).

Así, 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 mismo Despacho en su análisis.

Ahora bien, me permito nuevamente señalar que las diferencias estructurales, reconocidas por el Despacho, sí brindan 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 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).

Como se describe en la sección de “Antecedentes” del Capítulo Descriptivo, la FLT3 es un antígeno diana que se sobreexpresa en los blastos de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (AML, por sus siglas en inglés) en comparación con las células sanas, y la presencia de este conductor oncogénico en la superficie de los blastos leucémicos brinda una oportunidad para el desarrollo de una terapia dirigida. El Capítulo Descriptivo describe diferentes anticuerpos anti-FLT3, que pueden usarse para generar linfocitos T receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés) que utilizan un anticuerpo de cadena sencilla (scFv) específico de FLT3 derivado del anticuerpo. Los scFv pueden variar en su capacidad para interactuar con el antígeno previsto en las células tumorales para mediar en las respuestas de los linfocitos T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T). Por lo

tanto, es muy importante realizar una evaluación preclínica de los agentes candidatos de células CAR-T para evaluar su potencial terapéutico.

Las regiones de cadena pesada variable (VH) y las regiones de cadena ligera variable (VL) de los diferentes anticuerpos del desarrollo se utilizaron para generar células CAR-T como se describe en los Ejemplos 1-2 de la patente WO2018/222935 publicada el 06 de diciembre de 2018. La capacidad de dos candidatos de células CAR-T, basadas en los anticuerpos **P3E10** (aquí reclamado) y P3A1 para proliferar y lisar las células diana que expresan FLT3 se evaluó mediante un ensayo de proliferación y muerte a largo plazo *in vitro* (véanse las páginas 101-102 de WO2018/222935 – que se anexa a esta respuesta como Anexo 1). En el ensayo, se incubaron células Molm13 que expresan FLT3 que expresan a su vez luciferasa con diferentes poblaciones de células CAR-T FLT3 y se midió la proliferación/eliminación mediante luminiscencia y recuento de células viables. Como se muestra en la Fig. 4 de WO2018/222935 (incluida abajo), las poblaciones de las células CAR-T basadas en **P3E10** (anticuerpo reclamado) y P3A1 (señaladas con naranja), mostraron una mayor expansión dependiente del objetivo *in vitro* y una actividad citotóxica a largo plazo en comparación con otros clones, por ejemplo, P12B6 y P14G2 (señaladas con azul).

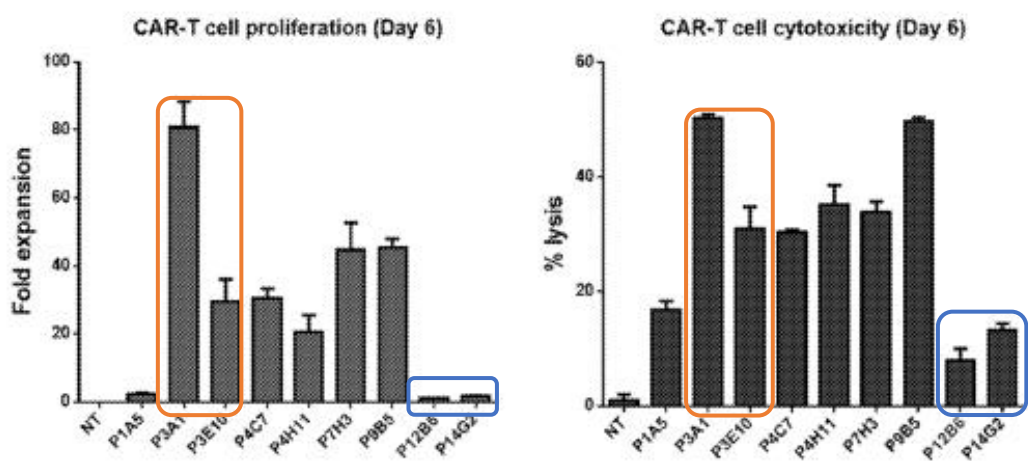


FIG. 4

Además, las poblaciones de las células CAR-T basadas en los anticuerpos **P3E10** (aquí reclamado) y P3A1 se analizaron utilizando un modelo ortotópico *in vivo* de AML (como se explica en la página 102 de la solicitud WO2018/222935, adjunta como Anexo 1). Dicho ensayo señala que las células FLT3+ EOL1 que expresan luciferasa y GFP se inyectaron en ratones seguido de la administración por un periodo de 10 días de las poblaciones de células CAR-T, antes señaladas. Como se muestra en la FIG. 5 de esa solicitud y se incluye acá abajo para inmediata referencia, diferentes dosis de P3E10 (anticuerpo reclamado) y P3A1 dieron como resultado un flujo total más bajo desde los días 13-43 posteriores al implante

del tumor en comparación con el control negativo, lo que demuestra la **inhibición de la progresión tumoral** por parte de las poblaciones de las células CAR-T basadas en los anticuerpos P3E10 (aquí reclamado) y P3A1.

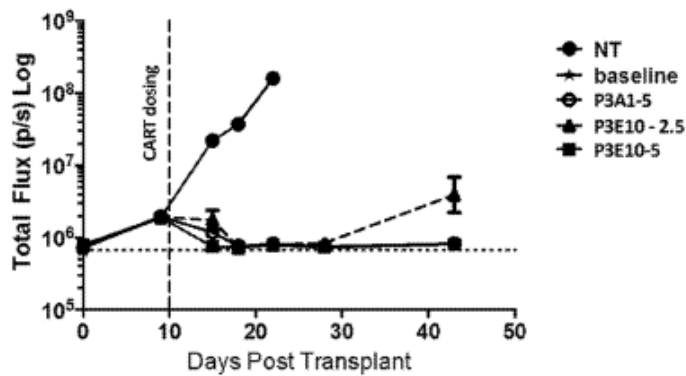


FIG. 5

Así, la evidencia adicional aportada a través de otra solicitud de patente pero que versa sobre uno de los anticuerpos reclamados, indican claramente que las células CAR-T basadas en las regiones de la cadena VH y la cadena VL de los anticuerpos **P3E10** o P3A1 mostró una mayor proliferación *in vitro*/muerte a largo plazo en comparación con otros clones, así como la capacidad para inhibir la progresión tumoral en un modelo ortotópico de ratón *in vivo*.

A partir de lo anterior, es evidente que el empleo del anticuerpo aquí reclamado presenta ventajas técnicas que no son divulgadas, señaladas o siquiera sugeridas por D1.

ii) 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 la insistencia en que D1 no muestra reactividad cruzada con EB10, me permito reiterar 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 el comparar peras con manzanas.

Sin perjuicio de lo anterior, y considerando que el Despacho extrapola que el análisis de D1 equivale a señalar que el anticuerpo de D1 no muestra reactividad cruzada con EB10, cuando el objetivo de dicho análisis no era la evaluación de eso, me permito entonces preguntarle, ¿por qué puede el Despacho extrapolar una actividad no relacionada y extraer conclusiones de la misma sin ningún soporte técnico, pero el mismo Despacho considera que las ventajas

técnicas de anticuerpos estructuralmente cercanos al aquí reclamado no permiten determinar las ventajas técnicas del mismo pues esa extrapolación es inadecuada?. Incluso cuando, el mismo Despacho sigue mencionando que la actividad del anticuerpo de D1 es comparable y también igual a la actividad del anticuerpo reclamado, cuando la estructura y las metodologías de análisis son diferentes. Lo anterior únicamente evidencia que se está empleando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones de Despacho son demasiado selectivas e incluso contradictorias.

iii) Dado lo anterior, me permito insistir en 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. Así las cosas, vale la pena señalar que, de acuerdo con el Manual Andino de Naciones (MAP), 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**¹. En otras palabras, el nivel inventivo se puede demostrar sea porque la estructura del desarrollo es inesperada, es decir, una persona medianamente versada en la materia no habría podido llegar a ella simplemente siguiendo las enseñanzas del arte previo y sin creatividad alguna, o porque existen efectos técnicos inesperados impredecibles a la luz del arte previo. Sorprendentemente, en el presente caso, a pesar de que claramente (i) la estructura reclamada no está sugerida por el arte previo y (ii) era imposible prever que tal estructura iba a presentar una actividad determinada, el Despacho está exigiendo que se demuestre la existencia de un efecto mejorado frente a D1, un requisito que no encuentra soporte ni en el Artículo 18 de la Decisión 486, ni en el MAP y que ciertamente no corresponde al espíritu del análisis de este requisito.

Lo anterior se encuentra en línea con lo que indica el MAP, el cual 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***.”² De hecho, el MAP también establece que la presencia o ausencia de una ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no el nivel

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Naciones. (2022), sección 11.1.1.1

² Ibídem. Sección 11.11.1.1

inventivo³. Por lo tanto, la solicitud del Despacho de presentar evidencia de efectos técnicos superiores es excesiva e irrazonable.

Como se ha señalado, y contrario al análisis del Despacho, 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, en el hipotético caso que el anticuerpo reclamado presentara una actividad similar a la de D1, que como se señaló más arriba no es el caso, el Despacho tendría que reconocer el nivel inventivo del anticuerpo reclamado, porque 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, y mucho menos que dicho anticuerpo presentara una afinidad por FLT3.

Durante 4 exámenes, la SIC ha fallado en explicar los detalles que en D1 motivarían a producir las secuencias específicas reclamadas, pues ni siquiera existe similitud estructural entre las secuencias reclamadas en la Reivindicación 1 y D1, y se ha dedicado a indicar que siguiendo las enseñanzas generales de ese mismo documento para modificar secuencias la persona medianamente versada en la materia, habría llegado a esas secuencias específicas. Lo anterior no es suficiente para justificar por qué dicha persona habría diseñado las secuencias específicas reclamadas; de hecho, el MAP establece que el trabajo del **examinador es determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo**⁴ y 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**”⁵ (énfasis fuera del texto), lo que simplemente no ha ocurrido en este caso pues el Despacho no ha logrado explicar con detalles esas enseñanzas que llevarían de forma inmediata a las secuencias reclamadas.

³ Ibídem. Sección 11.3

⁴ Manual Andino de Patentes (2022). Sección 11.

⁵ Superintendencia de Industria y Comercio. Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC. Sección 2.13.2

Así, 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.

El Despacho tampoco ha podido explicar cómo era predecible que unas secuencias estructuralmente diferentes, pudieran generar una actividad como la demostrada (así fuera idéntica a la de ese mismo documento). De hecho, se expone el Despacho en desconocer la información contenida en la solicitud porque NO se refiere al anticuerpo reclamado, y alega que no puede extrapolarse la actividad de unos sobre otros estructuralmente diferentes, sin embargo, eso es precisamente lo que hace el Examinador al analizar el anticuerpo desarrollado y reclamado y el de D1. Lo cierto es que si el argumento técnico se sostiene en un escenario, se debe sostener en otro similar; en otras palabras, no puede el Despacho utilizar un argumento para desestimar la información aportada, y el mismo argumento para soportar sus conclusiones equivocadas. Si tomamos como cierto que la actividad de un anticuerpo no es extrapolable a otro distinto, entonces la actividad del anticuerpo reclamado con sus secuencias estructuralmente diferentes debe ser reconocida como impredecible.

Además, respetuosamente me permito recalcar que el análisis de nivel inventivo no debe basarse en si los compuestos o cualquier otro tipo de invenciones son “*mejores*” que el arte previo o si tienen efectos mejorados, sino en si la invención reivindicada se deriva obviamente del mismo, lo cual, como se demostró a lo largo de este documento, no es el caso (siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486).

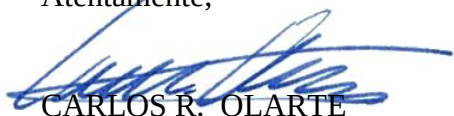
Por lo anterior, es claro que la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los anticuerpos de la presente invención siguiendo los argumentos del Despacho, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada. Lo anterior, se 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 éstos 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.

iv) Finalmente, en relación con la afirmación del Despacho en el sentido de que para una persona normalmente versada en la materia sería obvio producir diferentes anticuerpos alternativos mediante métodos ampliamente conocidos en el estado de la técnica como los divulgados en 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.

v) 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.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295