

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

Señores

JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC., IMMUNEXT INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS ANTI-VISTA HUMANO ANTAGONISTAS Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/027765

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 14 de abril de 2017.

PRIORIDAD: US	62/323,193	15 de abril de 2016.
US	62/343,355	31 de mayo de 2016.
US	62/363,929	19 de julio de 2016.
US	62/363,931	19 de julio de 2016.
US	62/363,917	19 de julio de 2016.
US	62/364,073	19 de julio de 2016.
US	62/363,925	19 de julio de 2016.
US	62/365,085	21 de julio de 2016.
US	62/365,102	21 de julio de 2016.
US	62/365,081	21 de julio de 2016.
US	62/365,166	21 de julio de 2016.
US	62/365,087	21 de julio de 2016.
US	62/372,362	09 de agosto de 2016.
US	62/385,627	09 de septiembre de 2016.
US	62/385,805	09 de septiembre de 2016.
US	62/385,871	09 de septiembre de 2016.
US	62/385,888	09 de septiembre de 2016.
US	62/385,893	09 de septiembre de 2016.
US	62/385,785	09 de septiembre de 2016.
US	62/406,632	11 de octubre de 2016.
US	62/425,184	22 de noviembre de 2016.
US	PCT/US17/027800	14 de abril de 2017.

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 23 de marzo de 2023 bajo el número NC2022/0001817, 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 a las reivindicaciones y las figuras presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Presentación de solicitud divisional

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud inicial NC2018/0010956, toda vez que cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de

Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

2000 de la Comisión de la Comunidad Andina y el numeral 1.2.2.3.2. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

3. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de desarrollar anticuerpos anti-VISTA humanos y fragmentos de anticuerpo para tratar afecciones donde se desea la supresión de la inmunidad, particularmente la inmunidad de las células T y/o afecciones donde la expresión de VISTA se regula por disminución de forma anormal.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea anticuerpos y fragmentos de anticuerpo que se unen específicamente a VISTA humano y variantes de estos, quiméricos, humanos, humanizados o multiespecíficos que se unen específicamente a VISTA humano y que promueven o imitan los efectos de VISTA humano en la inmunidad.

4. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado mediante radicado N° NC2022/0001817 el 23 de marzo de 2023.

5. De la solicitud de patente

5.1. 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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2022/0001817 el 23 de marzo de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "ANTICUERPOS ANTI-VISTA HUMANO ANTAGONISTAS Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN".

5.2. 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, 2, 4 y 5 carecen de sustento porque no está probada la obtención de anticuerpos antagonistas que comprendan un dominio constante de IgG3, IgG4, quimeras o que no comprendan ninguna región constante. Se sugiere restringir la solicitud a una generalización razonable de la materia que se encuentra debidamente sustentada en la descripción.

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

5.3. Descripción

Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

La descripción no presenta evidencia de la obtención de un anticuerpo que comprenda las CDRs de SEQ ID NO: 740-745 y una región constante de IgG3, IgG4, quimeras o que carece de región constante y que demuestre una actividad antagonista de VISTA. Cabe resaltar que, únicamente se presenta el desarrollo del anticuerpo VSTB92 en formato IgG1 o IgG2, sin que sea clara su actividad antagonista en el formato IgG1 (Tabla 1).

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de abril de 2016, 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
D1	WO 2015/097536	“Anti-VISTA antibodies and fragments”	02 de julio de 2015

D1¹ divulga anticuerpos y fragmentos de anticuerpos que se unen al supresor de Ig de dominio V de la activación de células T (VISTA) y métodos para fabricarlos y usarlos en el tratamiento del cáncer, incluyendo leucemias, linfomas, tumores sólidos y melanomas (Abstract).

7. 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.

7.1. 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 1 (NC2022/0001817 del 23 de marzo de 2023) se refiere a: “Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-VISTA humana antagonista caracterizado porque 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
----------------------------	----

1 <https://patents.google.com/patent/WO2015097536A2/en?q=WO2015097536>
Página 3 de 13



Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-VISTA humana antagonista caracterizado porque comprende	Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a VISTA y aumenta una respuesta inmune que comprende (Pág. 76, Reiv. 1)
las CDRs VH de SEQ ID NO: 740, 741 y 742 y las CDRs VL de SEQ ID NO: 743, 744 y 745,	Las CDRs de cadena pesada de SEQ ID NO: 19-21 y las CDRs de cadena ligera de SEQ ID NO: 22-24 (Pág. 33, Tabla 1A, Pág. 77, Reiv. 11)
en donde el anticuerpo comprende un dominio constante humano seleccionado de IgG1, IgG3 y IgG4 o una quimera de cualquiera de los anteriores, o no comprende ninguna región constante humana	Y comprende una región constante de IgG1 (Pág. 6, Párr. [0018], Pág. 50, Párr. [00201], Pág. 71, Ejemplo 18)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un anticuerpo que se une a VISTA y aumenta la respuesta inmune que comprende las CDRs de cadena pesada de SEQ ID NO: 19-21 y las CDRs de cadena ligera de SEQ ID NO: 22-24 y que comprende una región constante de IgG1 (Pág. 6, Párr. [0018], Pág. 50, Párr. [00201], Pág. 71, Ejemplo 18, Pág. 76, Reiv. 1, Pág. 77, Reiv. 11). En modalidades particulares, el documento divulga los anticuerpos VSTB50, VSTB53, VSTB60, VSTB95, VSTB112 y VSTB116, que demostraron una actividad antagonista de VISTA, al potenciar las respuestas inmunitarias celulares en el ensayo de reacción linfocitaria mixta (MLR) y la producción de citoquinas en el ensayo de activación de enterotoxina B de estafilococo (Ejemplos 9 y 15). Las CDRs de cadena ligera del anticuerpo VSTB95 de SEQ ID NO: 22 a 24 son idénticas a las SEQ ID NO: 743 a 745 reclamadas en la solicitud, excepto por un aminoácido, tal como se evidencia en el alineamiento 1.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
WO_2015_097536_A2_43      DIVMTQSPLSLPVTPEPASISCRSSQSIIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF 60
WO2017181109_748          DIVMTQSPLSLPVTPEPASISCRSSQSIIVHSNGNIYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF 60
*****

WO_2015_097536_A2_43      SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPTFGQGTKLEIK 112
WO2017181109_748          SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPTFGQGTKLEIK 112
*****

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

1: WO_2015_097536_A2_43 100.00 99.11
2: WO2017181109_748 99.11 100.00

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 43 del documento D1 y la SEQ ID NO: 748 reclamada en la solicitud, correspondientes a las regiones VL. Los recuadros representan las CDRs.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo divulgado en D1, consiste en las secuencias particulares de las CDRs de cadena pesada y 1 residuo de aminoácido en la CDR1 de cadena ligera.

No hay evidencia de que el incluir específicamente las secuencias de CDRs reclamadas proporcione un anticuerpo con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que anticuerpos antagonistas que se unen a VISTA humano ya habían sido previstos en dicho documento (Ejemplos 9, 15 a 18 y 20). Asimismo, no hay evidencia de que el anticuerpo reivindicado en la solicitud demuestre actividad antagonista cuando comprende una región constante seleccionada de IgG1, IgG3, IgG4 o una quimera, o no comprende ninguna región constante humana (Ejemplo 9, Tabla 1).

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



Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

Sin embargo, las metodologías para obtener anticuerpos anti-VISTA antagonistas, ya están divulgadas en D1 que se refiere a la generación de anticuerpos mediante la presentación de fagos y la producción de hibridomas que reconocen VISTA humano y de mono cynomolgus y la selección, maduración y clonación de los anticuerpos en vectores de expresión IgG1/kappa (Ejemplo 4). Los anticuerpos VSTB173 y VSTB174 demostraron fagocitosis celular dependiente de anticuerpo y los anticuerpos VSTB174 y VSTB149 demostraron citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (Ejemplos 17 y 18). Por otra parte, el anticuerpo VSTB123 demostró una reducción del volumen tumoral en un modelo de ratón MB49 de cáncer de vejiga a dosis de 7.5 mg/kg y 10 mg/kg (Ejemplo 20, Fig. 37).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las metodologías para la generación de anticuerpos anti-VISTA alternativos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona que el fragmento de anticuerpo es un Fab, F(ab')₂ o scFv (Pág. 76, Reiv. 2) y divulga una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de anticuerpo y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable (Pág. 78, Reiv. 28).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14 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 carecen de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2015/097536	1 a 14	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante argumenta que:

“El examinador menciona que las antiguas reivindicaciones 1, 2, 4 y 5 no estarían sustentadas en la descripción, toda vez que no estaría probada la obtención de anticuerpos antagonistas que comprenden un dominio constante de IgG3, IgG4, quimeras o que no comprendan ninguna región constante.

Con respecto a esta objeción, me permito resaltar mi desacuerdo con la opinión del examinador. Para ello, me permito referirme a lo mencionado en la Guía para examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelos de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio con respecto al uso de ejemplos en la descripción, en donde se menciona:

(...)

Visto lo anterior, es claro que el espíritu de la normativa vigente no es el de requerir que las reivindicaciones estén limitadas únicamente a los ejemplos presentados en la descripción, sino que estos ejemplos sirvan como guía para que la persona

Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

normalmente versada en el campo técnico esté en capacidad de reproducir la invención.

En este sentido, el solicitante desea resaltar, en primer lugar, que las principales características esenciales de los anticuerpos reclamados son las secuencias de sus CDRs, las cuales están debidamente definidas en la reivindicación independiente y se encuentran completamente respaldadas por la información experimental contenida en la solicitud. En segundo lugar, si bien es cierto que la presente solicitud sólo ejemplifica anticuerpos antagonistas que comprenden una región Fc de IgG1 humana, la persona normalmente versada en la materia sabría que la incorporación de diferentes regiones Fc a anticuerpos antagonistas, sin que ello conlleve a la pérdida de actividad antagonista, es una técnica convencional en el campo de la solicitud. De este modo, las alternativas relacionadas con otras regiones Fc, están al alcance del concepto técnico desarrollado por el inventor.

Además, el solicitante quisiera señalar que el anterior argumento no pierde mérito por su descubierto (sic) sorprendente de que la incorporación de una región Fc de IgG2 convierte el anticuerpo reivindicado en un agonista de VISTA, toda vez que las reivindicaciones establecen específicamente que la región Fc no puede ser una región Fc de IgG2.

Así las cosas, es claro que las reivindicaciones se refieren a una razonable generalización de la materia ejemplificada, y, por lo tanto, el solicitante amablemente solicita que la objeción al respecto sea retirada.”

Se aclara que, la objeción por falta de sustento para las reivindicaciones 1, 2, 4 y 5 se mantiene porque, contrario a lo mencionado por el solicitante, no hay evidencia de que la incorporación de diferentes regiones Fc conserven la actividad antagonista del anticuerpo. Además, es conocido que la selección del isotipo es de gran importancia en la actividad terapéutica de un anticuerpo y dependiendo de su mecanismo de acción puede ser necesaria la unión a receptores Fc.

Además, los IgG1, IgG4 e IgG3 tienen perfiles de unión distintos que no se pueden extrapolar ni son predecibles. Incluso, el uso del isotipo IgG3 como formato terapéutico es poco frecuente, debido a su larga región bisagra y su naturaleza polimórfica, que suponen un problema de estabilidad y un riesgo de seguridad².

Por otra parte, hay diferencias sustanciales entre los isotipos de IgG1 e IgG4, donde el primero presenta una afinidad alta hacia los receptores Fcγ, mientras que el segundo solo tiene una afinidad relativamente alta hacia el FcγRI y baja afinidad a los demás receptores Fcγ, por lo que se considera un inductor pobre de funciones efectoras².

Aunado a lo anterior, se ha sugerido un papel inesperado para el FcγR activador en mAbs inmunomoduladores que proporcionan terapia mediante la estimulación de la inmunidad antitumoral. Algunos anticuerpos bloqueadores de puntos de control (anti-CTLA4 y anti-PDL1) ejercen gran parte de su efecto terapéutico mediante la eliminación de las células T reguladoras (Treg) intratumorales y requieren la activación del FcγR en las células efectoras del microambiente tumoral. Por el contrario, otros bloqueantes de puntos de control, como nivolumab y pembrolizumab (ambos anti-PD1), son isotipos IgG4 seleccionados para interacciones FcγR mínimas. Sin embargo, es importante señalar que incluso los isotipos no funcionales IgG2 e IgG4 son capaces de unirse al FcγR humano

² Stewart, R., Hammond, S.A., Oberst, M. et al. (2014). The role of Fc gamma receptors in the activity of immunomodulatory antibodies for cancer. *j. immunotherapy cancer*, 2(29). Recuperado desde: <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-014-0029-x>

Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

como complejos inmunes y su actividad puede verse influida por el FcγR³. De manera que, no es posible generalizar que la selección de cualquier isotipo IgG1, IgG3, IgG4 o la ausencia de una región constante retengan la actividad antagonista del anticuerpo.

Argumentos respecto a la descripción

El solicitante señala que:

“(...) contrario a lo señalado por el examinador, la descripción de la solicitud si sustenta la materia reclamada.

Como se mencionó previamente, el solicitante reconoce que la descripción ejemplifica únicamente un anticuerpo antagonista que comprende una región Fc de IgG1 humana. No obstante, es pertinente reiterar que las disposiciones actuales en materia de patentes no establecen que la materia de las reivindicaciones deba estar limitada únicamente al objeto de los ejemplos, sino, más bien, que estos deben servir para ilustrar la invención y su funcionamiento.

De otro lado, el solicitante desea insistir en que la persona normalmente versada en la materia comprendería que la incorporación de diferentes regiones Fc a anticuerpos antagonistas (sin que ello implique la pérdida de actividad antagonista) es convencional en el campo de la invención.

Por lo tanto, a la luz de la información proporcionada en la descripción, sería razonable anticipar que diferentes regiones Fc cuando se unen a una región variable que comprende las CDR enunciadas o a los polipéptidos de cadena ligera y pesada variables permiten que la región variable del anticuerpo antagonista se una al receptor VISTA y, por lo tanto, bloquee la capacidad de dicho receptor para interactuar con los ligandos y, en consecuencia, provocar la función antagonista.

De otro lado, el solicitante se permite resaltar que este argumento no se ve desacreditado por el descubrimiento sorprendente sobre la incorporación de una región Fc de IgG2 que convierte el anticuerpo reivindicado en un agonista de VISTA, ya que las reivindicaciones establecen específicamente que la región Fc no puede ser una región Fc de IgG2.

Por lo tanto, dado que la descripción si presenta proporciona (sic) la información necesaria para que la persona normalmente versada en la materia pueda comprender, ejecutar y reproducir la invención.

De este modo, respetuosamente solicito al examinador tener en cuenta los argumentos y aclaraciones para reevaluar el cumplimiento del Art. 28 de la Decisión Andina 486.”

Frente a lo anterior, esta Oficina reitera que, contrario a lo manifestado por el solicitante, la descripción no divulga de forma suficientemente clara y completa un anticuerpo anti-VISTA que tiene las CDRs de SEQ ID NO: 740-745 y presente actividad antagonista cuando comprende un dominio constante de IgG1, IgG3, IgG4, una quimera, o no comprende ninguna región constante humana.

Cabe aclarar que, en la Fig. 4FF de la solicitud se menciona que el isotipo del anticuerpo reivindicado (VSTB92/INX908) es IgG2 y la descripción establece que es un anticuerpo inmunosupresor, es decir, agonista de VISTA, en dos formatos de ensayos diferentes

3 Beers, S. A., Glennie, M. J., & White, A. L. (2016). Influence of immunoglobulin isotype on therapeutic antibody function. *Blood*, 127(9), 1097–1101. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4797141/>

Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

(Pág. 94, líneas 6 a 12, ejemplo 9, Tabla 1). Además, no es claro de la Tabla 1, col. 4 si el anticuerpo demuestra una actividad de proliferación o de inhibición de linfocitos T en el ensayo MLR como IgG1, de manera que tampoco hay evidencia de un efecto antagonista.

Asimismo, como se indicó anteriormente, no es factible generalizar que la inclusión de cualquier región constante diferente a IgG2 mantiene la actividad antagonista del anticuerpo, actividad que tampoco está probada para el anticuerpo VSTB92 reclamado. Por lo tanto, no es posible para la persona normalmente versada reproducir la invención con base en las enseñanzas de la descripción y requeriría de experimentación adicional para obtener el anticuerpo reclamado.

Argumentos respecto al nivel inventivo

El solicitante manifiesta que:

“(…) las reivindicaciones presentadas junto a este memorial se centran en un anticuerpo anti-VISTA antagonista que comprende las CDR o polipéptidos de región variable de cadena ligera y pesada del anticuerpo anti-VISTA al que se hace referencia en la descripción como VSTB92 o INX908.

Si bien el Solicitante reconoce que D1 contiene la Tabla 10, en donde se mencionan varios anticuerpos anti-VISTA por nombre, no hay información específica en D1 que enseñe o sugiera un anticuerpo anti-VISTA que comprenda las CDRS o los polipéptidos de regiones variables de cadena pesada y ligera como se definen en las nuevas reivindicaciones. En particular, la divulgación D1 no divulga la combinación de secuencias de CDR específicas o de los polipéptidos de regiones variables de cadena ligera y pesada requerido (sic) por todas las reivindicaciones actuales.

La simple mención de dicho anticuerpo por su nombre no proporcionaría la información relevante ya que esta (designación de anticuerpos VSTB en la Tabla 10 de D1) es una nomenclatura de anticuerpos patentada que no tendría significado para un experto en la técnica en ausencia de:

- (i) una referencia a las secuencias específicas de dicho anticuerpo, o*
- (ii) la referencia a una fuente, por ejemplo, un depositario público del que se puede obtener dicho anticuerpo o una línea celular que produce dicho anticuerpo.*

Sin embargo, D1 no contiene ninguna de tales revelaciones. De hecho, los únicos anticuerpos para los que se describen las secuencias de las CDR y/o regiones variables en D1 son los de VSTB50, VSTB53, VSTB60, VSTB95, VSTB112 y VSTB116.

Por lo tanto, el Solicitante asevera que las reivindicaciones son novedosas sobre la divulgación de D1.”

Al respecto, se aclara que le asiste razón al solicitante al indicar que las SEQ ID NO específicas del anticuerpo reclamado no se encuentran divulgadas de forma explícita en el documento D1 y por lo tanto, la materia no se encuentra anticipada por el documento. Además, a pesar de que la anterioridad (que es del mismo solicitante) emplea la misma nomenclatura, las secuencias particulares del anticuerpo VSTB92 no se encuentran descritas. No obstante, el anticuerpo reclamado carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento D1 por las razones que se exponen más adelante.

Finalmente, el solicitante argumenta que:

Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

“(…) las reivindicaciones presentadas junto a este memorial se centran en un anticuerpo anti-VISTA que comprende las CDR o regiones variables que el anticuerpo identificado en esta solicitud como VSTB92 o INX908. De este modo, dado que no existe ninguna divulgación o siquiera algún indicio sobre dichas características estructurales específicas, el anticuerpo reivindicado y sus propiedades inherentes no habrían podido ser sugeridas en D1.

Además, es importante tener en cuenta que la solicitud contiene evidencia experimental que da cuenta del carácter inventivo del anticuerpo reivindicado, como se verá a continuación.

1. Como se describe en la Tabla 1, la presente solicitud enseña que el anticuerpo anti-VISTA reivindicado se une a VISTA con una afinidad de unión picomolar, es decir, se une a VISTA humano con una KD de $9,34 \times 10^{-11}$ (Ver Tabla 1).

2. Esta solicitud proporciona específicamente evidencia de que INX908 se une fuertemente a imitadores de epítomos lineales y conformacionales específicos de VISTA humano. (Véanse las líneas 9 a 26 de la página 255 de la descripción).

3. Tal como lo reconoce el Examinador, esta solicitud divulga que un anticuerpo anti-VISTA según lo reivindicado, es decir, que comprende las CDR o regiones variables de INX908, funciona como un antagonista de VISTA cuando se asocia con una región Fc de IgG1.

4. La presente solicitud enseña que el anticuerpo anti-VISTA reivindicado estuvo entre los más inmunosupresores cuando se asoció con una región Fc de IgG2 en comparación con los otros anticuerpos probados, es decir, provocó una potente inmunosupresión en diferentes modelos in vitro e in vivo. (Ver, por ejemplo, líneas 18 a 27 de la página 40; líneas 3 a 12 de la página 94; desde la línea 21 de la página 251 hasta la línea 3 de la página 252; y la Tabla 1 de la descripción).

5. La presente solicitud enseña que un anticuerpo anti-VISTA que comprende las CDR y/o las regiones variables reivindicadas, cuando se asocia con una región Fc de IgG2, suprime potentemente el TNF-alfa y la IL-2, cuyas citoquinas son lectores conocidos en cuanto a la potencia de los antagonistas de VISTA, es decir, los anticuerpos antagonistas de VISTA efectivos mejoran la expresión de estas citoquinas al bloquear los efectos supresores de VISTA sobre su expresión. (Ver, por ejemplo, líneas 18 a 27 de la página 40; líneas 3 a 12 de la página 94; desde la línea 21 de la página 251 hasta la línea 3 de la página 252; y la Tabla 1 de la descripción).

De este modo, los potentes efectos agonistas de INX908 (cuando se asocia con una región Fc de IgG2) requieren, al menos, que dicho anticuerpo se una de manera efectiva a las células inmunitarias que expresan VISTA y aquellas células inmunitarias que inducen efectos sobre la inmunidad mediados por VISTA, por ejemplo, células mieloides, tales como monocitos, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos, basófilos y granulocitos.

Por lo tanto, la solicitud proporciona evidencia funcional indirecta de que el anticuerpo en cuestión se une funcional y ávidamente a un epítomo de VISTA que se expresa en células inmunitarias, cuyas células inmunitarias provocan los efectos de VISTA en la inmunidad humana. Con base en esta evidencia en su conjunto, es razonable concluir que un anticuerpo reivindicado, es decir, un anticuerpo anti-VISTA que comprende las CDR o regiones variables reivindicadas,

Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

cuando se asocia con una región Fc que no es IgG2, funcionará como un antagonista superior de VISTA y, por lo tanto, debería ser adecuado para el tratamiento de afecciones tales como el cáncer y las afecciones infecciosas en las que se desea terapéuticamente la supresión de los efectos inmunosupresores de VISTA (...)"

En respuesta a lo anterior, esta Oficina aclara que, si bien el documento D1 no divulga las secuencias exactas reivindicadas, ya describe anticuerpos antagonistas de unión a VISTA que son estructuralmente similares al anticuerpo reclamado. Específicamente, el documento divulga la región variable de cadena ligera de SEQ ID NO: 43, la cual difiere solamente en un aminoácido de la SEQ ID NO: 748 reclamada.

Adicionalmente, los anticuerpos divulgados en D1 estimulan la activación de linfocitos T y monocitos (Ejemplo 15), demuestran citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) en células K562 que expresan VISTA (Ejemplos 16 a 18) y presentan actividad antitumoral *in vivo* (Ejemplo 20).

En cuanto a los efectos resaltados por el solicitante, se aclara en primer lugar, que los anticuerpos de D1 también se unen a VISTA con afinidades en el rango picomolar y algunos presentan una K_D menor que VSTB92 (Tabla 2). Además, los anticuerpos VSTB95 y VSTB112 se unen a un epítipo que se superpone parcialmente con el del anticuerpo reclamado en la presente solicitud (Ejemplo 13). Por lo cual, estos efectos ya eran anticipados por D1.

En segundo lugar, respecto a la supuesta actividad antagonista, contrario a lo mencionado por el solicitante, esta Oficina no ha reconocido que el anticuerpo reivindicado demuestra dicha actividad, puesto que, como se indicó anteriormente, no es claro en la Tabla 1, col. 4 si la actividad (++) medida en el ensayo MLR como IgG1 corresponde a la activación de linfocitos T (en cuyo caso se evidenciaría el antagonismo de VISTA) o si por el contrario, el ensayo mide la supresión de linfocitos, lo que correspondería a una actividad agonista.

Por último, frente a los demás efectos, relacionados con la actividad agonista e inmunosupresora, cabe aclarar que, no corresponden a la materia actualmente reivindicada, puesto que, como bien lo señala el solicitante, se reclama el anticuerpo VSTB92 con actividad antagonista en un formato IgG1, IgG3 o IgG4. En consecuencia, no es pertinente hacer referencia a dichos resultados ni es cierto que dada la actividad agonista, sea posible predecir que el anticuerpo se comportará como "antagonista superior de VISTA" cuando se encuentra en un formato que no es IgG2.

En conclusión, el anticuerpo reivindicado no presenta ningún efecto técnico diferencial respecto a los anticuerpos de D1, de modo que corresponde a una alternativa frente a lo allí divulgado. Asimismo, esa anterioridad ya describe las metodologías para obtener anticuerpos antagonistas de unión a VISTA, por lo que una persona normalmente versada en la materia se vería motivada a aplicar los métodos de D1 para obtener un anticuerpo como el que se reclama. Además, se le recuerda al solicitante que la producción de anticuerpos que reconocen un antígeno conocido hace parte del quehacer rutinario de la persona normalmente versada en la materia, por lo cual, en ausencia de un efecto técnico diferencial, no es posible reconocer el nivel inventivo de la materia reclamada.

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

Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

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° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2022/0001817		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/027765		14 de abril de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
15/04/2016				X					
Solicitante									
JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC., IMMUNEXT 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 14					
Palabras clave utilizadas				VISTA, B7H5, B7-H5, VSIR, SISP1, PD-1H, GI24, DD1alpha, PP2135, C10orf54, antibody, binding protein, immunoglobulin, antagon*, IgG1, IgG3, IgG4, SEQ ID NO: 746, 748					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 38/16, A61K 39/00, A61K 39/395, C07K 14/705, C07K 16/42, C07K 16/46				
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	22/12/2014	-	-			A		
ISA (USPTO) EPO Patbase	WO 2015/097536	02/07/2015	1 a 14	Pág. 6, Párr. [0018], Pág. 33, Tabla 1A, Pág. 50, Párr. [00201], Ejemplos 4, 9, 15 a 18 y 20, Pág. 76, Reivs. 1 y 2, Pág. 77, Reiv. 11, Pág. 78, Reiv. 28, Fig. 37			X		
ISA (USPTO) Patbase STN	US 2013/0177557	11/07/2013	-	-			A		
EPO Patbase STN	WO 2011/120013	29/09/2011	-	-			A		
EPO	WO 2015/179799	26/11/2015	-	-			A		
Patbase STN	WO 2015/191881	17/12/2015	-	-			A		
	US 2014/0056892	27/02/2014	-	-			A		
Patbase	WO 2014/197849	11/12/2014	-	-			A		
	US 2008/0248007	09/10/2008	-	-			A		
	US 2016/0096891	07/04/2016	-	-			A		
NCBI	Stewart, R., <i>et al.</i>	19/08/2014	-	-			A		
	Beers, S. A., <i>et al.</i>	13/01/2016	-	-			A		
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Stewart, R., Hammond, S.A., Oberst, M. et al. (2014). The role of Fc gamma receptors in the activity of immunomodulatory antibodies for cancer. <i>j. immunotherapy cancer</i> , 2(29), 1-10.							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de revista. Volumen(Número), pp-pp.		Beers, S. A., Glennie, M. J., & White, A. L. (2016). Influence of immunoglobulin isotype on therapeutic antibody function. <i>Blood</i> , 127(9), 1097–1101.							
O									



Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(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: (07/09/2023)	

