

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15903 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

Señores
COMPUGEN LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ANTICUERPOS BIESPECIFICOS ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT Y MÉTODOS DE USO”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/035062.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de mayo de 2019.

PRIORIDAD: US 62/773,586 30 de noviembre de 2018.

US 62/679,703 01 de junio 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 11 de agosto de 2023 bajo el número NC2020/0016619, 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.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de obtener agentes capaces de modular las señales coestimuladoras, sin comprometer la capacidad del sistema inmunitario para defenderse contra los patógenos.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea anticuerpos biespecíficos PVRIG/TIGIT capaces de dirigirse a ambas vías.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 11 de agosto de 2023 bajo el número NC2020/0016619.

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 27 a 36 no es patentable, ya que, a pesar de que se refiere a un “anticuerpo biespecífico” no incluye ninguna característica técnica esencial adicional a las ya referidas en las

Oficio N° 15903 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

reivindicaciones precedentes, en su lugar menciona las expresiones: “activa un subconjunto de los linfocitos T de un sujeto”; “activa un subconjunto de las células citotóxicas de un sujeto”; “activa un subconjunto de las células NK de un sujeto”; “activa un subconjunto de células T $\gamma\delta$ de un sujeto”; “activa un subconjunto de células Th1 de un sujeto”; “disminuye o elimina el número de células y/o la actividad de al menos una de las células T reguladoras (Tregs) en un sujeto”; “aumenta la producción de interferón- γ y/o la secreción de citocinas proinflamatorias en un sujeto” o “activa las células T y/o las células NK en un sujeto con cáncer” que no definen la molécula y realmente hacen alusión a la administración del producto a un sujeto para el tratamiento del cáncer, lo que se considera relativo a un método terapéutico.

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.

El título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: “ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS ANTI-PVRIG/ANTI-TIGIT”.

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:

La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama un anticuerpo de unión monovalente a PVRIG y a TIGIT, sin mencionar ninguna característica técnica esencial estructural para la molécula, siendo que, la solicitud no ha explorado todas las posibles estructuras de moléculas biespecíficas contempladas en el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las moléculas biespecíficas exploradas, esto se logra incluyendo las opciones de secuencias de aminoácidos para sus seis regiones determinantes de complementariedad de unión al antígeno o para sus regiones variables de cadena pesada y ligera.

Las reivindicaciones 2 a 4 no son claras porque, reclaman un anticuerpo anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende una primera y una segunda porción de unión al antígeno en donde cada uno de los dominios comprende un anticuerpo anti-PVIRG y/o anti-TIGIT que pretende caracterizarse mediante los términos: “CHA.7.518.4, CHA.7.518.1, CHA.7.518, CHA.7.524 CHA.7.530, CHA.7.538_1, CHA.7.538_2, CHA.7.502, CHA.7.503, CHA.7.506, CHA.7.508, CHA.7.510, CHA.7.512, CHA.7.514, CHA.7.516, CHA.7.518, CHA.7.520.1, CHA.7.520.2, CHA.7.522, CHA.7.524, CHA.7.526, CHA.7.527, CHA.7.528, CHA.7.530, 15 CHA.7.534, CHA.7.535, CHA.7.537, CHA.7.538.1, CHA.7.538.2, CHA.7.543, CHA.7.544, CHA.7.545, CHA.7.546, CHA.7.547, CHA.7.548,

Oficio N° **15903** de **28 de septiembre de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

CHA.7.549,CHA.7.550, CHA7.538.1.2, CPA.7.021, CPA.7.001, CPA.7.003, CPA.7.004, CPA.7.006, CPA.7.008, CPA.7.009, CPA.7.010, CPA.7.011, CPA.7.012, CPA.7.013, CPA.7.014, CPA.7.015, CPA.7.017, CPA.7.018, 20 CPA.7.019, CPA.7.022, CPA.7.023, CPA.7.024, CPA.7.033, CPA.7.034, CPA.7.036, CPA.7.040, CPA.7.046, CPA.7.047, CPA.7.049, CPA.7.050 y CHA.7.518”, “CPA.9.018, CPA.9.027, CPA.9.049, CPA.9.057, CPA.9.059, CPA.9.083, CPA.9.086, CPA.9.089, CPA.9.093, CPA.9.101, CPA.9.103, CHA.9.536.1, CHA.9.536.3, CHA.9.536.4, CHA.9.536.5, CHA.9.536.6, CHA.9.536.7, CHA.9.536.8, CHA.9.560.1, CHA.9.560.3, CHA.9.560.4, CHA.9.560.5, CHA.9.560.6, CHA.9.560.7, CHA.9.560.8, CHA.9.546.1, 40 CHA.9.547.1, CHA.9.547.2, CHA.9.547.3, CHA.9.547.4, CHA.9.547.6, CHA.9.547.7, CHA.9.547.8, CHA.9.547.9, CHA.9.547.13, CHA.9.541.1, CHA.9.541.3, CHA.9.541.4, CHA.9.541.5, CHA.9.541.6, CHA.9.541.7, CHA.9.541.8 y CHA.9.547.18” que se consideran denominaciones arbitrarias de la descripción. Se sugiere al solicitante eliminar las denominaciones arbitrarias de los términos de la descripción y definir la molécula referida únicamente por las características estructurales que corresponden a las secuencias de aminoácidos de sus regiones variables de cadena ligera y pesada o de sus seis regiones determinantes de complementariedad de unión al antígeno.

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

5.3. Descripción

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.

Lo anterior porque, se reclama cualquier anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT; sin embargo, la solicitud únicamente presenta evidencia técnica concreta y explícita para un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGT en donde el dominio de unión a PVRIG comprende una VH SEQ ID NO: 3179 y una VL SEQ ID NO: 3180 y el dominio de unión a TIGIT comprende una VH SEQ ID NO: 1634 y una VL SEQ ID NO: 1639; un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGT en donde el dominio de unión a PVRIG comprende una VH SEQ ID NO:1539 y una VL SEQ ID NO:1544 y el dominio de unión a TIGIT comprende una VH SEQ ID NO: 1664 y una VL SEQ ID NO: 1668 y un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGT en donde el dominio de unión a PVRIG comprende una VH SEQ ID NO:3179 y una VL SEQ ID NO: 3180 y el dominio de unión a TIGIT comprende una VH SEQ ID NO: 1664 y una VL SEQ ID NO: 1668 (Págs. 40, 67 a 110 y 125 a 137).

6. Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común es un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2018017864, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

Grupo inventivo 1: Anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGT en donde el dominio de unión a PVRIG comprende una VH SEQ ID NO: 3179 y una VL SEQ ID NO: 3180 y el

Oficio N° 15903 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

dominio de unión a TIGIT comprende una VH SEQ ID NO: 1634 y una VL SEQ ID NO: 1639; anticuerpo monoespecífico anti-PVIRG que comprende una VH SEQ ID NO: 3179 y una VL SEQ ID NO: 3180, anticuerpo monoespecífico anti-TIGIT que comprende una VH SEQ ID NO: 1634 y una VL SEQ ID NO: 1639; composición que comprende el anticuerpo, ácido nucleico y vector que codifican el anticuerpo, célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector y método para preparar el anticuerpo (Reivindicaciones 1 a 11 y 20 a 26 parcialmente, 12, 15, 16 y 17 totalmente).

Grupo inventivo 2: Anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGT en donde el dominio de unión a PVRIG comprende una VH SEQ ID NO:1539 y una VL SEQ ID NO:1544 y el dominio de unión a TIGIT comprende una VH SEQ ID NO: 1664 y una VL SEQ ID NO: 1668; anticuerpo monoespecífico anti-PVIRG que comprende una VH SEQ ID NO: 1359 y una VL SEQ ID NO: 1544, anticuerpo monoespecífico anti-TIGIT que comprende una VH SEQ ID NO: 1664 y una VL SEQ ID NO: 1668; composición que comprende el anticuerpo, ácido nucleico y vector que codifican el anticuerpo, célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector y método para preparar el anticuerpo (Reivindicaciones 1 a 11 y 20 a 26 parcialmente, 13, 14 y 18 totalmente).

Grupo inventivo 3: Anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGT en donde el dominio de unión a PVRIG comprende una VH SEQ ID NO:3179 y una VL SEQ ID NO: 3180 y el dominio de unión a TIGIT comprende una VH SEQ ID NO: 1664 y una VL SEQ ID NO: 1668; anticuerpo monoespecífico anti-PVIRG que comprende una VH SEQ ID NO: 3179 y una VL SEQ ID NO: 3180, anticuerpo monoespecífico anti-TIGIT que comprende una VH SEQ ID NO: 1664 y una VL SEQ ID NO: 1668; composición que comprende el anticuerpo, ácido nucleico y vector que codifican el anticuerpo, célula huésped que comprende el ácido nucleico o el vector y método para preparar el anticuerpo (Reivindicaciones 1 a 11 y 20 a 26 parcialmente, 19 totalmente).

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de junio 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 publicación
D1	WO2018033798	“Anti-tigit antibodies, anti-pvrig antibodies and combinations thereof”	22 de febrero de 2018
D2	WO2018017864	“Pvrig-binding agents and uses thereof”	01 de marzo de 2018

Oficio N° 15903 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

D1¹ divulga composiciones que comprenden un dominio de unión a antígeno que se une a TIGIT (SEQ ID NO: 97) con un dominio variable de cadena pesada SEQ ID NO: 160 y un dominio variable de cadena ligera SEQ ID NO. 165 (Pág. 4, Párr. [0014]).

D2² divulga agentes que se unen específicamente a PVRIG que incluyen agentes biespecíficos (Pág.1, Resumen).

8. 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.

8.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0016619 del 11 de agosto de 2023) se refiere a: *“Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que se une monovalentemente a un PVRIG humano y se une monovalentemente a TIGIT (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2
Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT	Un anticuerpo biespecífico que comprende un primer brazo que se une al dominio extracelular de PVRIG y un segundo brazo que se une a TIGIT (Pág. 85, Reiv. 42)

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

Adicionalmente, D2 menciona que el anticuerpo es humanizado (Pág. 82, Reiv. 6) y una composición que comprende el anticuerpo biespecífico (Pág. 88, Reiv. 75).

Las reivindicaciones dependientes 20 y 21 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

8.2. 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 2 (NC2020/0016619 del 11 de agosto de 2023) se refiere a: *“Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT 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 biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que comprende:	Una composición que comprende: (Pág. 157, Reiv. 8)
una primera porción de unión a antígeno que comprende: un primer dominio variable de cadena pesada que comprende una vhCDR1 SEQ ID NO: 1540, una vhCDR2 SEQ ID NO: 1541 y una vhCDR3 SEQ ID NO: 1542 de un anticuerpo anti-PVRIG; y un primer dominio variable de cadena ligera que comprende una vLCDR1 SEQ ID NO: 1545, una vLCDR2 SEQ ID	Un anticuerpo que se une a PVRIG que comprende un dominio de unión al antígeno con una región variable de cadena pesada SEQ ID NO. 5 y un dominio variable de cadena ligera SEQ ID NO: 10 (Pág. 157, Reiv. 8)

¹<https://patents.google.com/patent/WO2018033798A1/en?q=WO2018033798>

²<https://patents.google.com/patent/WO2018017864A2/en?q=WO+2018017864>



Oficio N° 15903 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

NO: 1546 y una VLCDR3 SEQ ID NO: 1547 de un anticuerpo anti-PVRIG; y	
una segunda porción de unión a antígeno que comprende un dominio de unión a antígeno de anti-TIGIT.	Un dominio de unión al antígeno que se une a TIGIT que comprende un dominio variable de cadena pesada SEQ ID NO: 160 y un dominio variable de cadena ligera SEQ ID NO. 165 (Pág. 157, Reiv. 8)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga una composición que comprende: un anticuerpo que se une a PVRIG que comprende un dominio de unión al antígeno con una región variable de cadena pesada SEQ ID NO. 5 y un dominio variable de cadena ligera SEQ ID NO: 10 y un dominio de unión al antígeno que se une a TIGIT que comprende un dominio variable de cadena pesada SEQ ID NO: 160 y un dominio variable de cadena ligera SEQ ID NO. 165 (Pág. 157, Reiv. 8). En donde la región variable de cadena pesada SEQ ID NO. 5 del anti-PVRIG del documento D1 es 100% idéntica a la región variable de cadena pesada del primer dominio anti-PVIRG del anticuerpo biespecífico de la solicitud SEQ ID NO: 3079 que comprende las VHCDR1, 2 y 3: SEQ ID NO: 1540, 1541 y 1542 como se evidencia en el alineamiento N° 1 resaltado en rojo; en tanto que, la región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 10 del anti-PVRIG del documento D1 es 100% idéntica a la región variable de cadena ligera SEQ ID NO: 1544 del dominio de unión a PVIRG de la solicitud que comprende las VLCDR 1, 2 y 3: SEQ ID NO: 1545, 1546 y 1547 como se evidencia en el alineamiento N° 2 resaltado en azul.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_3179	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGY	60
WO2018033798A1_5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNINWVRQAPGQGLEWMGYIYPYIGGSGY	60

SEQ_ID_NO_3179	AQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDEKARNAMDYWGQGTLLTVSS	120
WO2018033798A1_5	AQKFQGRVTMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDEKARNAMDYWGQGTLLTVSS	120

Alineamiento N° 1 Entre la región variable de cadena pesada del anti-PVIRG del documento D1 (WO2018033798A1_5) y la región variable de cadena pesada de la primera porción de unión al antígeno anti-PVIRG del anticuerpo biespecífico de la solicitud (SEQ_ID_NO_3179).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_1544	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPS	60
WO2018033798A1_10	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRVSENIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYEATNLAEGVPS	60

SEQ_ID_NO_1544	RFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	107
WO2018033798A1_10	RFSGSGSGDFTLTISSLQPEDFATYYCQHFWGTPYTFGQGTKLEIK	107

Alineamiento N° 2 Entre la región variable de cadena ligera del anti-PVIRG del documento D1 (WO2018033798A1_10) y la región variable de cadena ligera de la primera porción de unión al antígeno anti-PVIRG del anticuerpo biespecífico de la solicitud (SEQ_ID_NO_1544).

De manera similar, la región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 160 del anticuerpo anti-TIGIT del documento D1 es 100% idéntica a la región variable de cadena pesada SEQ ID NO: 1634 de la segunda porción de unión al antígeno anti-TIGIT de la solicitud que comprende las VHCDR 1, 2 y 3: SEQ ID NO: 1635, 1636 y 1637 como se evidencia en el alineamiento N° 3 resaltado en amarillo y la región variable de cadena ligera SEQ ID NO. 165 del anti-TIGIT del documento D1 es 100% idéntica a la región variable de cadena ligera SEQ ID NO. 1639 de la segunda porción de unión al antígeno anti-TIGIT de la solicitud que comprende las VLCDR 1, 2 y 3: SEQ ID NO: 1640, 1641 y 1642 como se evidencia en el Alineamiento N° 4 resaltado en verde.

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment



Oficio N° 15903 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

```
SEQ_ID_NO_1634      EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKLEWVAVISYAGEVKYY 60
W02018033798A1_160 EVQLVETGGGLIQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKLEWVAVISYAGEVKYY 60
*****

SEQ_ID_NO_1634      ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYGYMDVWGQGT TVTS 120
W02018033798A1_160 ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPLPLHYGYMDVWGQGT TVTS 120
*****

SEQ_ID_NO_1634      S      121
W02018033798A1_160 S      121
                      *
```

Alineamiento N° 3 Entre la región variable de cadena pesada del anti-TIGIT del documento D1 (WO2018033798A1_160) y la región variable de cadena pesada de la segunda porción de unión al antígeno anti-TIGIT del anticuerpo biespecífico de la solicitud (SEQ_ID_NO_1634).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```
SEQ_ID_NO_1639      QSALTQPRASGNPGQ RVTISCSGSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVP 60
W02018033798A1_165 QSALTQPRASGNPGQ RVTISCSGSSNMGRRPVNWYQQIPGTAPKLLIYSQNQRPSGVP 60
*****

SEQ_ID_NO_1639      DRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVL - 110
W02018033798A1_165 DRFSGSQSGTSASLTISGLQSEDEAEYFCVWDDIGRVLQLGGGTQLAVLG 111
*****
```

Alineamiento N° 4 Entre la región variable de cadena ligera del anti-TIGIT del documento D1 (WO2018033798A1_165) y la región variable de cadena ligera de la segunda porción de unión al antígeno anti-TIGIT del anticuerpo biespecífico de la solicitud (SEQ_ID_NO_1639).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 2 y la composición divulgada en D1, consiste en que la solicitud se refiere a un anticuerpo biespecífico que comprende primer dominio de unión a PVIRG y un segundo dominio de unión a TIGIT.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un anticuerpo biespecífico como el referido toda vez que, no se incluyen en la reivindicación las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera y pesada o de las seis regiones determinantes de complementariedad e unión al antígeno (CDR's) de las dos porciones de unión al antígeno anti-PVIRG y anti-TIGIT; Además, la solicitud no presenta pruebas técnicas para todas las combinaciones de secuencias de seis CDR's referidas para el dominio de unión a PVIRG, ni para cualquier dominio de unión a PVIRG con las estructuras referidas que comprenda además cualquier estructura para el dominio de unión a TIGIT, por lo tanto, no es posible correlacionar todas las posibles estructuras dentro del alcance de la reivindicación con las pruebas técnicas de que están asociadas a anticuerpos anti-PVIR/anti-TIGIT en donde el dominio de unión a PVIRG comprende una VH SEQ ID NO: 3179 y una VL SEQ ID NO: 3180 y el dominio de unión a TIGIT comprende una VH SEQ ID NO: 1634 y una VL SEQ ID NO: 1639; un anticuerpo biespecífico anti-PVIRG/anti-TIGIT en donde el dominio de unión a PVIRG comprende una VH SEQ ID NO:1539 y una VL SEQ ID NO:1544 y el dominio de unión a TIGIT comprende una VH SEQ ID NO: 1664 y una VL SEQ ID NO: 1668 y un anticuerpo biespecífico anti-PVIRG/anti-TIGIT en donde el dominio de unión a PVIRG comprende una VH SEQ ID NO:3179 y una VL SEQ ID NO: 3180 y el dominio de unión a TIGIT comprende una VH SEQ ID NO: 1664 y una VL SEQ ID NO: 1668 (Págs. 40, 67 a 110 y 125 a 137).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el anticuerpo biespecífico para proporcionar un anticuerpo alternativo?

Sin embargo, el documento D1 ya sugiere el desarrollo de anticuerpos biespecíficos que sean funcionalmente monovalentes para bloquear la unión del ligando al receptor de cada

Oficio N° 15903 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

uno de los antígenos PVIRG y TIGIT y que comprenden regiones constantes de IgG4 modificadas para suprimir la función efectora (Pág. 45, Párr. [00197]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a desarrollar anticuerpos biespecíficos a partir de las combinaciones de anticuerpos monoespecíficos incluidas en las composiciones del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona una composición de ácido nucleico que comprende a) un primer ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada que comprende la SEQ ID NO: 160 y un segundo ácido nucleico que codifica un dominio variable de cadena pesada SEQ ID NO: 165, en donde el primer nucleótido codifica una cadena pesada con la estructura VH-CH1-bisagra-CH2-CH3 y el segundo ácido nucleico codifica una cadena ligera que comprende VL-VC en donde VC es un dominio lambda (Pág. 157, Reiv. 11), una composición de vector de expresión que comprende un primer vector de expresión que comprende el primer y segundo ácidos nucleicos, una célula huésped que comprende los vectores de expresión y un método para hacer un anticuerpo anti-TIGIT que comprende cultivar la célula huésped bajo condiciones en las que el anticuerpo sea expresado y recuperar dicho anticuerpo (Pág. 158, Reivs. 12 a 15).

Las reivindicaciones 3 a 12 y 22 a 26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 2, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2018033798	2 a 12 y 22 a 26	Nivel inventivo
D2	WO2018017864	1, 20 y 21	Novedad

10. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las objeciones por excepción a la patentabilidad de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que: *“(…) las reivindicaciones 27 a 36 fueron modificadas con el fin de eliminar las referencias a la administración de una sustancia a un paciente. De otro lado, las reivindicaciones 52 a 80 fueron eliminadas del pliego que se presenta junto con este memorial.*

Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.”

Se aclara que, contrario a lo afirmado por el solicitante las modificaciones efectuadas a las reivindicaciones 27 a 36 no permiten considerar la materia allí reclamada como susceptible de patentabilidad y no permiten superar la objeción al respecto en razón a que, el objeto de las reivindicaciones 27 a 36 no es patentable, ya que, a pesar de que se refiere a un *“anticuerpo biespecífico”* no incluye ninguna característica técnica esencial adicional a las ya referidas en las reivindicaciones precedentes, en su lugar refieren términos y expresiones relativas a la administración del producto a un sujeto para el tratamiento del cáncer, lo que se considera relativo a un método terapéutico.

En lo relativo a los argumentos del solicitante con respecto a las objeciones por falta de suficiencia en la descripción de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde sostiene que: *“(…) se hace notar que el capítulo reivindicatorio se refiere a anticuerpos*

Oficio N° 15903 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

biespecíficos que se caracterizan porque comprenden dominios de unión anti-PVRIG y anti-TIGIT, los cuales están definidos por sus características estructurales (secuencias de sus CDRs).

Es en este punto donde 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 soporte en la descripción, en donde se menciona:

“Las reivindicaciones son usualmente generalizaciones del contenido divulgado en la descripción. La generalización no puede ir más allá del alcance de ese contenido divulgado en la descripción. Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variantes, o modos específicos divulgados en la descripción. Para determinar si la generalización es apropiada, el examinador debe basarse en el estado de la técnica. Cuando la invención corresponde a un nuevo campo tecnológico, la generalización puede ser más amplia que cuando la invención está relacionada con un avance en una tecnología conocida” (Pág. 86, énfasis añadido).

De esta forma, ya que para el momento de la presentación de la solicitud en comento no se conocían anticuerpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT como se verá más adelante, el solicitante sostiene que la actual solicitud corresponde a un nuevo campo tecnológico, por lo que la reivindicación 1 es, de hecho, una generalización justificada de la materia descrita.

(...)

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

Además, se hace notar que la descripción se refiere a más de 3600 secuencias (lo cual demuestra la extensión de la investigación realizada y proporciona la guía necesaria para la persona normalmente versada), por lo que aun cuando la solicitud se refiera de manera particular a tres ejemplos, estos deben ser entendidos como realizaciones ilustrativas que demuestran cómo funciona el concepto desarrollado por el solicitante y los resultados de estos, mas no como limitaciones de la invención.

Por lo tanto, dado que la descripción sí presenta la información necesaria para que la persona normalmente versada en la materia pueda reproducir la invención, y los ejemplos de la solicitud permiten establecer la generalización de las reivindicaciones, es claro que la descripción sí cumple con las disposiciones del Art. 28 de la decisión 486.

De esta manera, amablemente solicito que se dé por superada la objeción a este respecto.”

Se aclara que contrario a lo afirmado por el solicitante en su argumento, el capítulo reivindicatorio no se refiere exclusivamente a anticuerpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT definidos por sus características técnicas esenciales estructurales, ya que, la reivindicación 1 se refiere textualmente a: “Un anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT que se une monovalentemente a un PVRIG humano y se une monovalentemente a TIGIT” y por lo tanto, no define la molécula mediante ninguna característica técnica esencial estructural; Así las cosas, tal y como lo clarifica el solicitante en su argumento la materia allí contemplada no obedece a una generalización razonable de la invención ya que va más allá del alcance de lo comprendido en la descripción y contempla productos ya divulgados en el estado de la técnica como podrá evidenciarse en el análisis de

Oficio N° **15903** de **28 de septiembre de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

novedad la reivindicación independiente. Por todo lo anterior, no es posible dar por superado lo dispuesto en el artículo 28.

Con respecto a los argumentos del solicitante relativos a las objeciones por falta de unidad de invención de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde señala que: *“(...) como se discutirá en detalle en las secciones a continuación, y contrariamente a los argumentos del Examinador, la divulgación de la presente solicitud de los anticuerpos biespecíficos anti-PVRIG/anti-TIGIT es la primera que demuestra la obtención de anticuerpos biespecíficos que se dirigen tanto a PVRIG como a TIGIT. Según el saber y entender del solicitante, antes de la fecha de presentación efectiva de la solicitud de prioridad, nunca se ha divulgado en la técnica ningún anticuerpo biespecífico anti-PVRIG/anti-TIGIT, incluso teniendo en cuenta el documento WO2918033798. Por lo tanto, las presentes reivindicaciones poseen una característica/concepto técnico común que es novedoso e inventivo sobre la técnica.*

De este modo, los anticuerpos reivindicados comparten un concepto común inventivo que no había sido revelado previamente en los documentos del arte previo, y, por lo tanto, la solicitud cumple con los requerimientos según el Artículo 25 de la Decisión 486.

De esta manera, respetuosamente solicito que se retire la objeción a este respecto.”

Se aclara que, contrario a lo afirmado por el solicitante en su argumento el concepto común del capítulo reivindicatorio que corresponde a anticuerpos biespecíficos que se unen a los antígenos PVRIG y TIGIT, no es nuevo y era conocido en el documento WO2018017864 que enseña un anticuerpo biespecífico que comprende un primer brazo que se une al dominio extracelular de PVRIG y un segundo brazo que se une a TIGIT (Pág. 85, Reiv. 42). De acuerdo con lo anterior, cada una de las modalidades de anticuerpos biespecíficos caracterizadas por un conjunto particular de seis CDR's para cada uno de sus dominios de unión corresponden a un grupo inventivo particular que amerita un esfuerzo de búsqueda particular por parte de esta oficina. En este punto es importante señalar que, el solicitante no presente evidencia técnica para todas las modalidades referidas en el listado de secuencias y, por lo tanto, esta oficina no puede permitirse plantear todos los grupos inventivos derivados de las reivindicaciones puesto que, no se encuentra suficiencia en el capítulo descriptivo para los mismos.

Así las cosas, se reitera que de acuerdo con lo expuesto en el numeral 6 del presente oficio existen tres grupos inventivos cada uno referente a una modalidad particular de anticuerpo biespecífico caracterizada por secuencias particulares y, en consecuencia, la invención como se reivindica no cumple con el requisito de unidad de invención.

En lo relativo a los argumentos del solicitante con respecto a las objeciones por falta de nivel inventivo de las reivindicaciones de la solicitud bajo estudio en donde resalta que: *“(...) las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que “se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Oficio N° 15903 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

Ahora, teniendo en cuenta que el examinador reconoció que la principal diferencia entre D1 y la presente invención consiste en que la solicitud se refiere a un anticuerpo biespecífico que comprende primer dominio de unión a PVIRG y un segundo dominio de unión a TIGIT. Sin embargo, considera que tal diferencia no está asociada a un efecto técnico, dado que no se incluyen en la reivindicación las secuencias de aminoácidos características de cada una de las porciones de unión al antígeno anti-PVIRG y anti-TIGIT y, por lo tanto, no es posible correlacionar todas las posibles estructuras dentro del alcance de la reivindicación con las pruebas técnicas de la descripción.

Por lo tanto, el examinador concluyó que el problema a resolver era proporcionar un anticuerpo alternativo a la combinación de D1 de anticuerpos monoespecíficos anti-PVIRG y anti-TIGIT.

El solicitante respetuosamente sostiene su desacuerdo con la opinión del examinador. La solicitud divulga datos experimentales que muestran que los anticuerpos biespecíficos dan como resultado una mayor liberación de IFN γ en comparación con la combinación de anticuerpos separados. IFN γ es una citocina proinflamatoria (párrafo entre las páginas 154 y 155 de la descripción) indicativa de actividad de células T (líneas 10 a 13 de la página 156 de la descripción). Los aumentos en la producción de IFN γ son indicativos de una modulación inmunitaria que sería coherente con una mayor eliminación de células cancerosas (líneas 3 a 10 de la página 160 de la descripción).

La Figura 54A muestra los resultados para células T de tres donantes diferentes. Para cada una de las células T de tres donantes, se probaron diez condiciones diferentes. Las diez condiciones diferentes pueden agruparse en cuatro grupos diferentes, como se describe a continuación y se muestra en la tabla siguiente.

(...)

Los datos muestran una tendencia clara para cada una de las tres células donantes. La liberación máxima media de IFN γ aumenta en el siguiente orden:

Control negativo → tratamiento único → tratamiento combinado → anticuerpo biespecífico.

Los mejores resultados se obtuvieron sistemáticamente con los anticuerpos biespecíficos con las tres células T donantes.

A la vista de lo anterior, debe reconocerse que el problema a resolver no era la provisión de una alternativa al tratamiento combinado. Más bien se trata de una mejora (aumento de la actividad de las células T, como indica el aumento de los niveles de IFN γ) no sugerida por la técnica anterior. Por lo tanto, el objeto reivindicado no era obvio.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

Por tanto, respetuosamente solicito tener en cuenta los argumentos aquí presentados donde se demuestra que la invención de la presente solicitud es novedosa y tampoco se habría derivado de manera obvia del estado de la técnica, por lo que cumple con los requisitos de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000."

Se aclara que al solicitante que, las pruebas técnicas y resultados sobre los que basa su argumentación están asociados a modalidades particulares de su invención que se refieren a anticuerpos biespecíficos anti-TIGIT y anti-PVIRG que se encuentran

Oficio N° 15903 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

caracterizados por secuencias de aminoácidos para sus regiones determinantes de complementariedad (CDR's) o para sus regiones variables de cadena ligera y pesada en cada uno de sus dominios de unión.

Así las cosas, hasta tanto las reivindicaciones presentadas sobre las que versa el alcance jurídico de la invención no se refieran a las modalidades particulares sobre las que podría establecerse algún efecto técnico, no será posible reconocer el mismo. En este punto es importante resaltar que el documento D1 no solo es una anterioridad pertinente dentro del campo técnico de la presente solicitud, ya que se refiere a composiciones que contemplan anticuerpos anti-PVRIG y anti-TIGIT que comprenden las mismas secuencias de aminoácidos referidas por el solicitante en las reivindicaciones 2 a 26, sino que, además, contrario a lo afirmado por el solicitante demuestra la obviedad de su invención ya que sugiere el desarrollo de anticuerpos biespecíficos que sean funcionalmente monovalentes para bloquear la unión del ligando al receptor de cada uno de los antígenos PVIRG y TIGIT, en donde dichos anticuerpos, comprenden regiones constantes de IgG4 modificadas para suprimir la función efectora (Pág. 45, Párr. [00197]).

Aunado a lo anterior, debido a las modificaciones efectuadas por el solicitante, esta oficina encontró el documento WO2018017864 que afecta la novedad de las reivindicaciones 1, 20 y 21 como se esquematiza en el numeral 8.1.

De todo lo anterior, es posible concluir que contrario a lo afirmado por el solicitante en su argumento el capítulo reivindicatorio no cumple con lo dispuesto en los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

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° 15903 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2020/0016619		Examen de patentabilidad							
		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2019/035062		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 31 de mayo de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 01/06/2018				Prioridad X		Presentación			
Solicitante COMPUGEN LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	1	Art. 15	-	Art. 20	27 a 36	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		13, 14, 18 y 19	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda		2 a 12, 15 a 17, 20 a 26							
Palabras clave utilizadas		ANTIBODIES, TIGIT, PVRIG, T CELL IMMUNORECEPTOR WITH IG AND ITIM DOMAINS, POLIOVIRUS RECEPTOR RELATED							
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda		CIP:		C07K 16/28, A61P 35/00					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	CO NC2017/0001561	17/02/2017	-	-			A		
	CO NC2017/0006989	12/07/2017	-	-					
	CO NC2017/0012342	30/11/2017	-	-					
	CO NC2018/0004090	17/04/2018	-	-					
	CO NC2018/0004743	02/05/2018	-	-					
	CO NC2019/0001980	28/02/2019	-	-					
	CO NC2021/0006671	17/04/2018	-	-					
ISA	WO2016134333	25/08/2016	-	-			A		
EPO	US20160244521	25/08/2016	-	-					
PatentLens	WO 2018033798	22/02/2018	2 a 12 y 22 a 26	(Pág. 157, Reiv. 8), (Pág. 45, Párr. [00197]), (Pág. 157, Reiv. 11), (Pág. 158, Reivs. 12 a 15)			Y		
STN	WO 2018017864	25/01/2018	1, 20 y 21	(Pág. 85, Reiv. 42), (Pág. 82, Reiv. 6), (Pág. 88, Reiv. 75).			X		
	WO 2017041004	09/03/2017	-	-			A		
	WO 2013184912	12/012/2013	-	-					
	⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		N/A						
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del 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.				
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.					“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.				
“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.					“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.				
“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.									



Oficio N° 15903 de 28 de septiembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016619

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
Fecha del reporte de búsqueda: (09/09/2023)