

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 16772 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006092

Señores
XENCOR INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “PROTEÍNAS DE FUSIÓN DE IL-15/IL-15RALFA-FC DIRIGIDAS A PD-1 Y USOS DE LAS MISMAS EN TERAPIAS COMBINADAS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/055956

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de octubre de 2019.

PRIORIDADES: US 62/744,946 12 de octubre de 2018.

US 62/784,334 21 de diciembre 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 9 de febrero de 2022 bajo el número NC2022/0001312, 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 en el tratamiento oncológico de estrategias terapéuticas con citocinas que no requieran dosis altas y que estén dirigidas a tumores para evitar la toxicidad sistémica. Además, existe la necesidad de identificar modalidades terapéuticas adicionales para combinación con el bloqueo de puntos de regulación que podrían aumentar la tasa de respuesta del paciente. Esto puede ser especialmente complejo ya que la modalidad terapéutica adicional no debe competir con el bloqueo de puntos de regulación.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea proteínas de fusión a Fc heterodiméricas IL-15/R α dirigidas que comprenden: a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal: i) una proteína de dominio sushi de IL-15 R α ; ii) un primer enlazador de dominio; iii) una proteína IL-15; y iv) una primera variante del dominio Fc; y b) un segundo monómero que comprende una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc; c) un tercer monómero que comprende una cadena ligera que comprende VL-CL; en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana y no compete por la PD-1 humana con nivolumab y/o pembrolizumab.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 9 de febrero de 2022 bajo el número NC2022/0001312.

4. Excepción de Patentabilidad

Oficio N° 16772 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006092

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 20 a 22 no es patentable, toda vez que, hacen referencia a un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que comprende la proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 9 a 15. Además, dicho método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-PD-1, donde dicho anticuerpo anti-PD-L1 es nivolumab o pembrolizumab.

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: “PROTEÍNAS DE FUSIÓN DE IL-15/IL-15RALFA-FC DIRIGIDAS A PD-1”.

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, 9 a 15 no son claras porque no definen una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando los siguientes componentes: (i) con respecto al primer monómero se debe indicar la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) de la proteína de dominio sushi de IL-15 R α , del primer enlazador de dominio, de la proteína IL-15 y de la primera variante del dominio Fc o la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) de la cadena pesada del dominio de unión a PD-1; (ii) con respecto al segundo monómero se debe indicar la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) de la cadena pesada del dominio de unión a PD-1 o la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) del dominio scFv y de la segunda variante del dominio Fc o la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) de la proteína de dominio sushi de IL-15 R α , del primer enlazador de dominio, de la proteína IL-15 y de la

Oficio N° 16772 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006092

segunda variante del dominio Fc; (iii) con respecto al tercer monómero se debe indicar la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) de la cadena ligera del dominio de unión a PD-1 o la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) de la proteína de dominio IL-15; y (iv) con respecto al cuarto monómero se debe indicar la estructura aminoácida (Con su respectivo SEQ ID No.) de la cadena ligera del dominio de unión a PD-1. Se le recuerda al solicitante que, las reivindicaciones independientes deben ser autosuficientes y comprender todas las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas de la proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α reclamada, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que las reivindicaciones independientes incluyan todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

- Las reivindicaciones 1, 9 a 15 no son claras porque definen una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida en términos de que esta comprende “(...) c) un tercer monómero que comprende una cadena ligera que comprende VLCL; en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana y no compite por dicha PD-1 humana con nivolumab y/o pembrolizumab”, que son resultados alcanzar que dan cuenta de la actividad de dicha proteína de fusión. Por lo tanto, las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y definir la proteína de fusión exclusivamente en términos de sus características técnicas esenciales estructurales y funcionales completas.
- Las reivindicaciones 1, 9 a 15 no son concisas porque reclaman una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α en más de una reivindicación independiente. Se le recuerda al solicitante que por categoría inventiva de producto es recomendable presentar solo una reivindicación independiente y las demás si son verdaderas modalidades se sugiere presentarlas en la forma de reivindicaciones dependientes.
- La reivindicación 23 no es clara ni presenta sustento en la descripción porque hace referencia a porcentajes de identidad de las secuencias de aminoácidos que caracterizan las regiones variables de cadena pesada (VH) y de cadena ligera (VL) de dominio de unión a PD-1 de la invención. Sin embargo, en la descripción no se hace referencia a que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos que justifique el reclamar moléculas con al menos 95% de identidad con respecto a las secuencias de aminoácidos mencionadas en dicha reivindicación. Se sugiere al solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de las secuencias citadas en esta reivindicación por sus secuencias completas, las cuales además deben estar adjuntas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Finalmente, se le recuerda al solicitante que no es adecuado emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer las secuencias de aminoácidos exactas a las que se refieren, ya que abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas en la solicitud y pueden incluir variantes estructurales no funcionales.
- La reivindicación 23 no es clara porque la expresión “al menos” es imprecisa y no limita su alcance. Se sugiere sustituirla por un término preciso o un rango concreto.

Oficio N° 16772 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006092

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.

Siendo así, se sugiere que la descripción sea nuevamente presentada incluyendo la información establecida por el ya citado artículo de la norma comunitaria. Es decir:

“(...) e) se describe la mejor manera conocida para llevar a la práctica la invención, con ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes (...)”.

De lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que la descripción no presenta un desarrollo concreto y explícito, con pruebas técnicas, de una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprenda “cualquier” estructura aminoácida para su primer monómero; “cualquier” estructura aminoácida para su segundo monómero; “cualquier” estructura aminoácida para su tercer monómero y “cualquier” estructura aminoácida para su cuarto monómero. En este punto, se le aclara al solicitante que la descripción demuestra inequívocamente la generación de ocho formatos de las proteínas de fusión de IL-15/R α -Fc dirigidas a PD-1 ((i) El formato “scIL-15/R α x scFv”; (ii) “scFv x ncIL-15/R α ”; (iii) “scIL-15/R α x Fab”; (iv) “ncIL-15/R α x Fab”; (v) “mAb-scIL-15/R α ”; (vi) “mAb-ncIL-15/R α ”; (vii) “central-IL-15/R α ”; y (viii) “central-scIL-15/R α ”), los cuales se caracterizan por comprender entre dos y cuatro monómeros que comprenden combinaciones de los siguientes componentes: - una proteína de dominio sushi de IL-15 R α ; - un primer enlazador de dominio; - una proteína IL-15; – un dominio Fc que comprende CH2-CH3; - un dominio VH-CH1; y – un dominio VL-CL. Dichos monómeros se encuentran definidos a partir de secuencias de aminoácidos específicas (Con su respectivo SEQ ID No.) (Figs. 29, 30, 42, 48, 49, 68 y 69 – Listado de secuencias).

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 una proteína de fusión Fc heterodimérica caracterizada por entre dos y cuatro monómeros que comprenden combinaciones de los siguientes componentes: - una proteína de dominio sushi de IL-15 R α ; - un primer enlazador de dominio; - una proteína IL-15; – un dominio Fc que comprende CH2-CH3; - un dominio VH-CH1; y – un dominio VL-CL, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento WO2018/071918 que divulga proteínas de fusión Fc heterodiméricas biespecíficas que comprenden una proteína de fusión Fc IL-15/IL-15R α y una proteína de fusión Fc-fragmento de un anticuerpo anti-PD-1, 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.

Por lo tanto, la invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

- **Grupo inventivo 1:** Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende: a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal: i) una proteína de dominio sushi de IL-15 R α ; ii) un primer enlazador de dominio; iii) una proteína IL-15; y iv) una primera variante del dominio Fc; y b) un segundo monómero que comprende una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra-

Oficio N° 16772 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006092

CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc; c) un tercer monómero que comprende una cadena ligera que comprende VLCL; en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana (Reiv. 1 a 8 – Completamente; Reiv. 16 a 19 - Parcialmente).

- **Grupo inventivo 2:** Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende: a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal: i) una proteína de dominio sushi de IL-15 R α ; ii) un primer enlazador de dominio; (iii) una variante de la proteína IL-15; iv) un segundo enlazador de dominio, y v) una primera variante del dominio Fc que comprende CH2-CH3; y b) un segundo monómero que comprende del N- al C-terminal: i) un dominio scFv; ii) un tercer enlazador de dominio; iii) una segunda variante del dominio Fc que comprende CH2-CH3; en donde dicho dominio scFv comprende un primer dominio pesado variable, un enlazador scFv y un primer dominio ligero variable, en donde dicho dominio scFv se une a PD-1 humana (Reiv. 9 – Completamente; Reiv. 16 a 19 – Parcialmente).
- **Grupo inventivo 3:** Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende: a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal: i) una proteína de dominio sushi de IL-15 R α ; ii) un primer enlazador de dominio; iii) una primera variante del dominio Fc que comprende CH2-CH3; b) un segundo monómero que comprende, del N- al C-terminal: i) un dominio scFv; ii) un tercer enlazador de dominio; iii) una segunda variante del dominio Fc que comprende CH2-CH3; en donde dicho dominio scFv comprende un primer dominio pesado variable, un enlazador scFv y un primer dominio ligero variable, y dicho dominio scFv se une a PD-1 humana y no compite por dicha PD-1 humana con nivolumab y/o pembrolizumab; y c) un tercer monómero que comprende una variante de proteína de dominio IL-15 (Reiv. 10 – Completamente; Reiv. 16 a 19 – Parcialmente).
- **Grupo inventivo 4:** Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende: a) un primer monómero que comprende una cadena pesada que comprende VHCH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una primera variante del dominio Fc; b) un segundo monómero que comprende, del N- al C-terminal: i) una proteína de dominio sushi de IL-15 R α ; ii) un segundo enlazador de dominio; iii) una segunda variante del dominio Fc que comprende CH2-CH3; b) un tercer monómero que comprende una variante de proteína de dominio IL-15; c) un cuarto monómero que comprende una cadena ligera que comprende VLCL; en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana (Reiv. 11 – Completamente; Reiv. 16 a 19 – Parcialmente).
- **Grupo inventivo 5:** Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende: a) un primer monómero que comprende una cadena pesada que comprende VHCH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una primera variante del dominio Fc; b) un segundo monómero que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3-enlazador de dominio-proteína de dominio sushi de IL-15R α -enlazador de dominio-variante de proteína de dominio IL-15, en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc; c) un tercer monómero que comprende una cadena ligera que comprende VLCL; en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana (Reiv. 12 – Completamente; Reiv. 16 a 19 – Parcialmente).

Oficio N° 16772 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006092

- **Grupo inventivo 6:** Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende: a) un primer monómero que comprende una cadena pesada que comprende VHCH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una primera variante del dominio Fc; b) un segundo monómero que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3-enlazador de dominio-proteína de dominio sushi de IL-15R α , en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc; c) un tercer monómero que comprende una variante de proteína de dominio IL-15; d) un cuarto monómero que comprende una cadena ligera que comprende VLCL; en donde dichos dominios VH y VL se unen a PD-1 humana (Reiv. 13 – Completamente; Reiv. 16 a 19 – Parcialmente).
- **Grupo inventivo 7:** Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende: a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal: un VH-CH1-enlazador de dominio-variante de proteína de dominio IL-15-enlazador de dominio-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una primera variante del dominio Fc; b) un segundo monómero que comprende del N- al C-terminal: un VH-CH1-enlazador de dominio-proteína de dominio sushi de IL-15 R α -enlazador de dominio-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc; c) un tercer monómero que comprende una cadena ligera que comprende VLCL; en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana (Reiv. 14 – Completamente; Reiv. 16 a 19 – Parcialmente).
- **Grupo inventivo 8:** Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/R α dirigida que comprende: a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal: un VH-CH1-enlazador de dominio-variante de proteína de dominio sushi de IL-15 R α -enlazador de dominio-variante de proteína de dominio IL-15-enlazador de dominio-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una primera variante del dominio Fc; b) un segundo monómero que comprende, del N- al C-terminal: una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc; c) un tercer monómero que comprende una cadena ligera que comprende VLCL; en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana (Reiv. 15 – Completamente; Reiv. 16 a 19 – Parcialmente).
- **Grupo inventivo 9:** Un dominio de unión anti-PD-1, dicho dominio de unión anti-PD-1 comprende un dominio de cadena pesada variable (“dominio VH”) y un dominio de cadena ligera variable (“dominio VL”), en donde dicho dominio VH tiene la secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO:5 y dicho dominio VL tiene la secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO:6 (Reiv. 23 a 26 – Completamente).

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.

Oficio N° 16772 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006092

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de octubre de 2018, 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	WO2018/071918	"Bispecific heterodimeric fusion proteins containing IL-15/IL-15alpha Fc-fusion proteins and PD-1 antibody fragments"	19 de abril de 2018

D1¹ divulga proteínas de fusión Fc heterodiméricas biespecíficas que comprenden una proteína de fusión Fc IL-15/IL-15Rα y una proteína de fusión fragmento-Fc de un anticuerpo anti-PD-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 (NC2022/0001312 del 9 de febrero de 2022) refiere a: *"Una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Rα dirigida que comprende: a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal: i) una proteína de dominio sushi de IL-15 Rα; ii) un primer enlazador de dominio; iii) una proteína IL-15; y iv) una primera variante del dominio Fc; y b) un segundo monómero que comprende una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc; (...)".* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Rα dirigida que comprende:	Proteína de fusión a Fc heterodimérica sclL-15/Rα x Fab que comprende: (Páginas 109 – 110, Párr. [00499] - Fig. 64D).
a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal: i) una proteína de dominio sushi de IL-15 Rα; ii) un primer enlazador de dominio; iii) una proteína IL-15; y iv) una primera variante del dominio Fc	IL-15Rα(sushi) fusionado a IL-15 mediante un enlazador de longitud variable (denominado "sclL-15/Rα") que luego se fusiona al N-terminal de una región Fc heterodimérica, (Páginas 109 – 110, Párr. [00499] - Fig. 64D).

¹<https://patents.google.com/patent/WO2018071918A1/en?q=WO2018%2f071918>
Página 7 de 12



Oficio N° 16772 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006092

b) un segundo monómero que comprende una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc	una cadena pesada variable (VH) fusionada al otro lado del Fc heterodimérico (Páginas 109 – 110, Párr. [00499] - Fig. 64D).
c) un tercer monómero que comprende una cadena ligera que comprende VLCL; en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana	una cadena ligera (VL) correspondiente se transjfecta por separado para formar un Fab con la VH, en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana (Páginas 109 – 110, Párr. [00499] - Fig. 64D).

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

Adicionalmente, D1 menciona que la proteína IL15 tiene una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en N1D, N4D, D8N, D30N, D61N, E64Q, N65D y Q108E. En otras realizaciones, las sustituciones de aminoácidos son N4D/N65D. En realizaciones particulares, las sustituciones de aminoácidos son D30N/E64Q/N65D. En algunos casos, las sustituciones de aminoácidos son N1D/N65D. Opcionalmente, la proteína IL-15 también tiene una sustitución N72D. La proteína IL-15 de la proteína de fusión Fc puede tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 sustituciones de aminoácidos (Página 68, Párr. [00339]).

Por otro lado, se indica que las proteínas de fusión Fc heterodiméricas pueden comprender variantes de dominios Fc que comprenden las sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en S364K/E357Q: L368D/370S; L368D/370S: S364K; L368E/370S: S364K; T411T/E360E/Q362E: D401K; L368D/K370S: S364K/E357L, K370S: S364K/E357Q, T366S/L368A/Y407V: T366W y T366S/L368A/Y407V/Y349C: T366W/S354C (Página 52, Párr. [00213]).

Adicionalmente, D1 divulga una composición de ácido nucleicos que codifican la proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Rα dirigida, una composición de vectores de expresión que comprenden los ácidos nucleicos que codifican dicha proteína, la célula huésped que comprende la composición de vectores de expresión; y los métodos para producir una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Rα dirigida (Páginas 118 a 122, Reiv. 25 a 56).

Las reivindicaciones dependientes 5 a 7, 16 a 19 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 dependiente 2 (NC2022/0001312 del 9 de febrero de 2022) refiere a: “La proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Rα dirigida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho dominio VH es una variante de la SEQ ID NO: 5 que comprende la sustitución de aminoácidos F32L y dicho dominio VL es una variante de la SEQ ID NO: 6 que comprende N27dH”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES (Reiv. 2 modalidad de Reiv. 1)	D1
Proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Rα dirigida que comprende:	Proteína de fusión Fc heterodimérica scIL-15/Rα x Fab que comprende:



Oficio N° 16772 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006092

	(Páginas 109 – 110, Párr. [00499] - Fig. 64D).
a) un primer monómero que comprende, del N- al C-terminal: i) una proteína de dominio sushi de IL-15 Rα; ii) un primer enlazador de dominio; iii) una proteína IL-15; y iv) una primera variante del dominio Fc	IL-15Rα(sushi) fusionado a una IL-15 mediante un enlazador de longitud variable (denominado “sclL-15/Rα”) que luego se fusiona al N-terminal de una región Fc heterodimérica, (Páginas 109 – 110, Párr. [00499] - Fig. 64D).
b) un segundo monómero que comprende una cadena pesada que comprende VH-CH1-bisagra-CH2-CH3, en donde dicho CH2-CH3 es una segunda variante del dominio Fc	una cadena pesada variable (VH) fusionada al otro lado del Fc heterodimérico (Páginas 109 – 110, Párr. [00499] - Fig. 64D).
c) un tercer monómero que comprende una cadena ligera que comprende VLCL; en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana	una cadena ligera (VL) correspondiente se transfecta por separado para formar un Fab con la VH, en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana (Páginas 109 – 110, Párr. [00499] - Fig. 64D).
dicho dominio VH es una variante de la SEQ ID NO: 5 que comprende la sustitución de aminoácidos F32L y dicho dominio VL es una variante de la SEQ ID NO: 6 que comprende N27dH.	dominios de unión al antígeno PD-1, los cuales comprenden secuencias de aminoácidos específicas para sus regiones variables de cadena pesada (VH) y de cadena ligera (VL) (Figs. 13 y 14).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga una proteína de fusión Fc heterodimérica sclL-15/Rα x Fab que comprende una IL-15Rα(sushi) fusionada a una IL-15 mediante un enlazador de longitud variable (denominado “sclL-15/Rα”) que luego se fusiona al N-terminal de una región Fc heterodimérica, una cadena pesada variable (VH) fusionada al otro lado del Fc heterodimérico, en donde la cadena ligera (VL) correspondiente se transfecta por separado para formar un Fab con la VH, en donde dichos dominios VH y VL forman un dominio de unión al antígeno que se une a la PD-1 humana (Páginas 109 – 110, Párr. [00499] - Fig. 64D).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 2 y la proteína de fusión a Fc heterodimérica divulgada en D1, consiste en que dicha anterioridad no divulga un domino de unión al antígeno PD-1 caracterizado por una región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 5 con la sustitución de aminoácidos F32L y una región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 6 que comprende N27dH.

No hay evidencia de un efecto técnico asociado a dichas diferencias, puesto que la reivindicación independiente no define una proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Rα dirigida en términos de sus características técnicas esenciales estructurales completas. Por consiguiente, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la proteína de fusión a Fc heterodimérica IL-15/Rα dirigida divulgada en D1, para obtener una proteína de fusión Fc heterodimérica alternativa?

Sin embargo, el mismo D1 ya sugería múltiples dominios de unión al antígeno PD-1, los cuales comprenden secuencias de aminoácidos específicas para sus regiones variables de cadena pesada (VH) y de cadena ligera (VL) (Figs. 13 y 14) que podrían emplearse sin restricción en el formato sclL-15/Rα x Fab de la proteína de fusión Fc heterodimérica

Oficio N° 16772 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006092

para dirigirla al mencionando antígeno tumoral (Páginas 109 – 110, Párr. [00499] - Fig. 64D).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los dominios de unión al antígeno PD-1 en el formato sclL-15/Rα x Fab de la proteína de fusión Fc heterodimérica de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 3 a 4 y 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto 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	WO2018/071918	1, 5 a 7, 16 a 19	Novedad
D1	WO2018/071918	2 a 4 y 8	Nivel inventivo

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° 16772 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006092

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0006092		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/055956		11 de octubre de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 12/10/2018				Prioridad X		Presentación			
Solicitante XENCOR INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	20 a 22	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	9 a 15, 16 a 19, 23 a 26		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 8, 16 a 19
Palabras clave utilizadas	IL-15/IL-15alpha Fc fusion proteins, PD-1 targeted heterodimeric Fc fusion proteins, PD-I antibody fragment-Fc fusion protein, IL-15 Ra sushi domain protein, IL-15 protein.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 16/28, C07K 14/54, C07K 14/715, A61P 35/00, A61K 39/395

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2019/0003945	17/04/2019	-	-	A
	NC2019/0009354	28/08/2019	-	-	A
ISA/EPO	WO2016106159	30/06/2016	-	-	A
	WO2018071918	19/04/2018	1 a 8, 16 a 19	(Página 52, Párr. [00213]). (Página 68, Párr. [00339]). (Páginas 109 – 110, Párr. [00499] - Fig. 64D). (Páginas 118 a 122, Reiv. 25 a 56). (Figs. 13 y 14)	X, Y
	WO2018091661	24/05/2018	-	-	-
	WO2019006472	03/01/2019	-	-	-
	WO2019204665	24/10/2019	-	-	A
Patbase	US2018118805	03/05/2018	-	-	A
	WO18071919	19/04/2018	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		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° 16772 de 12 de octubre de 2023

Ref. Expediente N° NC2021/0006092

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.
Fecha del reporte de búsqueda: (26/09/2023)

