

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 43440

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. e IMMUNEXT INC. presentaron petición de divisional bajo el número de solicitud NC2021/0015900, correspondiente a la solicitud internacional PCT/US2017/027765 del 14 de abril de 2017 titulada "ANTICUERPOS VISTA ANTIHUMANOS Y SU USO", la cual fue admitida a trámite asignándole el N° NC2022/0001817, donde la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud parental N° NC2018/0010956, la cual se beneficia de la fecha de presentación 14 de abril de 2017 y de la fecha de prioridad invocada 15 de abril de 2016 en ella.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 851 el 8 de febrero de 2019, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15882 de 28 de septiembre de 2023, se requirió a los solicitantes en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentaran respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que los solicitantes mediante escrito radicado bajo el N° NC2022/0001817 el 28 de diciembre de 2023, respondieron oportunamente el requerimiento formulado y presentaron las reivindicaciones 1 a 10 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 10 incluidas en el radicado bajo el N° NC2022/0001817 el 28 de diciembre de 2023, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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.

Resolución N° 43440

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

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.

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

Las reivindicaciones 1 y 2 no se encuentran sustentadas en la descripción porque no está probada la obtención de anticuerpos antagonistas que no comprendan ninguna región constante.

Descripción

En virtud de lo dispuesto en el artículo 28, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla. La descripción de la invención indicará el nombre de la invención e incluirá la siguiente información:

(...) e) una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser éstos pertinentes; y, (...)”

De acuerdo con lo anterior, esta Oficina informa que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, puesto que no presenta evidencia de la obtención de un anticuerpo que comprenda las CDRs de SEQ ID NO: 740-745, 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).

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:

Resolución N° 43440

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

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).

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.

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 28 de diciembre de 2023) se refiere a: *“Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-VISTA humano 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
Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-VISTA humano 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)
y en donde el anticuerpo comprende un dominio constante de IgG1 humana o no comprende ninguna región constante	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.

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



Resolución N° 43440

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

```

WO_2015_097536_A2_43      DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCRSSQSIIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF 60
WO2017181109_748          DIVMTQSPLSLPVTGEPASISCRSSQSIIVHSNGNIYLEWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRF 60
                             *****
WO_2015_097536_A2_43      SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIK 112
WO2017181109_748          SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPWTFGQGTKLEIK 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 de IgG1 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?

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 10 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.

Resolución N° 43440

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

Respuesta a los argumentos de los solicitantes

Respecto a las objeciones por falta de sustento en la descripción, los solicitantes argumentan que:

“Con respecto a esta objeción, me permito señalar que, de acuerdo con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones de la presente solicitud se dirigen a anticuerpos anti-VISTA que comprendan un dominio Fc o una región constante de IgG1 humana o que no comprenden una región constante. Por lo tanto, la objeción relacionada con la supuesta falta de sustento para los anticuerpos que comprende regiones Fc distintas a las regiones Fc de IgG1 humana.

Esta modificación se hace sin que ello implique la aceptación de las objeciones planteadas por el examinador, sino con el fin de avanzar en el trámite de la solicitud. Asimismo, el solicitante sostiene que la solicitud enseña claramente que los anticuerpos que comprenden las CDR o regiones variables mencionadas en las presentes reivindicaciones funcionan como antagonistas de VISTA cuando se asocian con regiones Fc de IgG1 humana y, en cambio, funcionan como agonistas de VISTA cuando se asocian con regiones Fc de IgG2 humana.

Sin embargo, el Solicitante sostiene que la objeción con respecto al soporte en la descripción no es aplicable. Esencialmente por las razones que se han expuesto previamente, el Solicitante sostiene que la incorporación de diferentes regiones Fc, por ejemplo, regiones Fc de IgG1, IgG3 e IgG4 humanas en anticuerpos antagonistas (con retención de la función antagonista), es rutinaria en el campo técnico de la solicitud. La región Fc generalmente no afecta la función antagonista, sino que afecta funciones efectoras como la unión al complemento y la unión a FcR. Además, el examinador no ha proporcionado ningún argumento de fondo que permita concluir que una región Fc de IgG1 humana sea un requisito para la función antagonista del anticuerpo reivindicado.

El solicitante también manifiesta su firme desacuerdo con respecto a la afirmación del examinador de que la solicitud no proporciona soporte para aquellos anticuerpos antagonistas que carezcan de una región Fc, como se reclaman. Como se señaló anteriormente y aparentemente lo reconoce el examinador, la solicitud demuestra que los anticuerpos que comprenden las CDR o regiones variables requeridas por las presentes reivindicaciones funcionan como antagonistas de VISTA cuando se asocian con regiones Fc de IgG1 humana.

Como se ha demostrado que los anticuerpos anti-VISTA que comprenden las CDR o regiones variables requeridas por las presentes reivindicaciones y una región Fc de IgG1 se unen funcionalmente a las células que expresan VISTA (bloqueando así la inmunosupresión mediada por VISTA); A partir de lo anterior, la persona normalmente versada en la materia deduciría lógicamente que los anticuerpos que comprenden las mismas CDR o regiones variables requeridas por las presentes reivindicaciones, pero que carecen de una región Fc de IgG1, se unirán funcionalmente de manera similar a las células que expresan VISTA y, por lo tanto, funcionarán como antagonistas de VISTA. Esta sería una expectativa razonable ya que los anticuerpos se unirán al mismo epítipo VISTA (como se define por las CDRS o las regiones variables y no por la región Fc).

Además, el solicitante desea resaltar que la sección 2.6.7 de la Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio establece que:

Resolución N° 43440

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

(…)

Por lo tanto, aun cuando la presente solicitud no proporcione ejemplos de anticuerpos que no comprendan una región Fc, la divulgación de la presente solicitud, en conjunto con los conocimientos de la persona normalmente versada en la materia, permitirían a dicha persona poner en práctica la invención con altas probabilidades de éxito, sin que ello implique un esfuerzo inventivo.

Así las cosas, es claro que las reivindicaciones se encuentran plenamente soportadas en la descripción, y, por lo tanto, el solicitante amablemente solicita que la objeción al respecto sea retirada.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.”

Se aclara que, esta Oficina no considera que la presencia de una región Fc de IgG1 sea un requisito para la actividad antagonista como lo argumentan los solicitantes, sino que, con base en la evidencia presentada en la solicitud, no se puede establecer con certeza que la actividad antagonista se obtenga sin la presencia de una región Fc y ni siquiera está probada esta función en el anticuerpo de isotipo IgG1.

En adición a lo anterior, no es predecible que la selección de cualquier isotipo de IgG o la ausencia de una región constante retengan la actividad antagonista de un anticuerpo, puesto que su actividad terapéutica se puede ver influenciada por la selección del isotipo y, dependiendo de su mecanismo de acción, puede ser necesaria la unión a receptores Fc.

En ese sentido, 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 como complejos inmunes y su actividad puede verse influida por el FcγR². De modo que, no se puede generalizar que la selección de un isotipo IgG1 o la ausencia de una región constante proporcionen una actividad antagonista, cuando esta no ha sido demostrada en la solicitud.

En cuanto a las objeciones por falta de suficiencia de la descripción, los solicitantes señalan que:

“Frente a lo anterior, me permito reiterar que las reivindicaciones han sido drásticamente limitadas, de modo que ahora la solicitud reclama únicamente los anticuerpos que comprenden una región Fc de IgG1 o que carecen de una región constante.

Por otra parte, el solicitante manifiesta su firme desacuerdo con respecto a la afirmación del examinador de que la solicitud no proporciona soporte para aquellos anticuerpos

2 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/>

Resolución N° 43440

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

antagonistas que carezcan de una región Fc, como se reclaman. Como se señaló anteriormente, y aparentemente lo reconoce el examinador, la solicitud demuestra que los anticuerpos que comprenden las CDR o regiones variables requeridas por las presentes reivindicaciones funcionan como antagonistas de VISTA cuando se asocian con regiones Fc de IgG1 humana.

Como se ha demostrado que los anticuerpos anti-VISTA que comprenden las CDR o regiones variables requeridas por las presentes reivindicaciones y una región Fc de IgG1 se unen funcionalmente a las células que expresan VISTA (bloqueando así la inmunosupresión mediada por VISTA); de ello se deduce lógicamente que los anticuerpos que comprenden las mismas CDR o regiones variables requeridas por las presentes reivindicaciones pero que carecen de una región Fc de IgG1 se unirán funcionalmente de manera similar a las células que expresan VISTA y, por lo tanto, funcionarán como antagonistas de VISTA. Esta sería una expectativa razonable ya que los anticuerpos se unirán al mismo epítipo VISTA (como lo define las CDRS o las regiones variables y no la región Fc).

Por lo tanto, dado que la descripción si proporciona 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 los solicitantes, 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 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 (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 una IgG1 o la carencia de una región constante proporcionen una actividad antagonista al anticuerpo, la cual 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.

Con relación al análisis de nivel inventivo, los solicitantes sostienen que:

“Como se explicó en la respuesta anterior, la solicitud se dirige a un anticuerpo anti-VISTA antagonista que comprende las CDR o los polipéptidos de región variable de cadena ligera y pesada del anticuerpo anti-VISTA correspondientes al anticuerpo VSTB92 o INX908 de la descripción.

D1 divulga varios anticuerpos anti-VISTA por nombre, sin embargo, 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

Resolución N° 43440

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

combinación de secuencias de CDR específicas o de los polipéptidos de regiones variables de cadena ligera y pesada de las reivindicaciones 1 y 2.

Por lo tanto, tal como lo señala el examinador, las secuencias mencionadas en reivindicaciones separan la materia reclamada de la divulgación de D1.

Aunado a las consideraciones mencionadas en la respuesta presentada anteriormente, el efecto técnico del anticuerpo o fragmento de anticuerpo reclamado es la provisión de un anticuerpo que posee una función agonista o antagonista dependiendo de si contiene una región Fc de IgG1 o IgG2. En este sentido, como se señaló anteriormente, la solicitud en cuestión enseña claramente que los anticuerpos que comprenden las CDR o regiones variables requeridas por las presentes reivindicaciones funcionan como antagonistas de VISTA cuando se asocian con regiones Fc de IgG1 humana y en cambio funcionan como agonistas de VISTA cuando se asocian con regiones Fc de IgG2 humana.

Proporcionar un anticuerpo anti-VISTA antagonista con CDR específicas o regiones variables que puedan convertirse fácilmente en un agonista de VISTA (mediante sustitución de la región Fc de IgG1 humana por una región Fc de IgG2 humana) se considera un beneficio sustancial para su uso como agente terapéutico. Por ejemplo, si la administración del anticuerpo anti-VISTA antagonista reivindicado exagera demasiado la inmunidad de las células T, esto podría revertirse fácilmente sustituyendo o incorporando una región Fc de IgG2 humana. Esencialmente, este anticuerpo funcionaría en cierto sentido como un anticuerpo antiidiotipo.

Además, ya que el anticuerpo anti-VISTA antagonista reivindicado con CDR o regiones variables específicas puede convertirse fácilmente en un agonista de VISTA (mediante sustitución de la región Fc de IgG1 humana por una región Fc de IgG2 humana) proporciona además un beneficio sustancial para su uso en modelos animales. Esencialmente, los efectos sobre la inmunidad en diferentes modelos animales del anticuerpo antagonista de VISTA reivindicado se pueden comparar con el efecto de un anticuerpo agonista con las mismas CDR o regiones variables que tiene una región Fc de IgG2. Esta comparación es valiosa ya que permitiría la evaluación discreta de la función agonista o antagonista de los anticuerpos sin interferencia, por ejemplo, basada en diferencias de KD, o en diferencias del epítipo de VISTA unido al mismo y/o su unión a células que expresan VISTA, esencialmente el anticuerpo antagonista y el anticuerpo agonista, ya que comprenden las mismas CDR y las regiones variables comprenderán los mismos valores de KD y se unirán al epítipo VISTA idéntico en las células que expresan VISTA).

En consecuencia, el solicitante sostiene que el anticuerpo antagonista anti-VISTA reivindicado posee ventajas técnicas que no se sugieren en D1.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas, tanto estructurales como funcionales, 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.”

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, que difiere solo en un aminoácido de la SEQ ID NO: 748 reclamada.

Resolución N° 43440

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

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), efectos relacionados con una función antagonista de VISTA.

En cuanto a la supuesta actividad antagonista del anticuerpo VSTB92 reclamado, contrario a lo mencionado por los solicitantes, esta Oficina no ha reconocido que dicho anticuerpo demuestre esta propiedad, 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 un actividad agonista.

Frente al argumento según el cual, el anticuerpo reivindicado puede convertirse fácilmente en un agonista de VISTA, proporcionando un beneficio sustancial para su uso en modelos animales; se reitera que no hay evidencia que manteniendo las CDRs o regiones variables del anticuerpo e intercambiando sus regiones constantes de IgG1 a IgG2 se convierta el anticuerpo antagonista en agonista, dado que, la función antagonista no está probada para el anticuerpo VSTB92. Asimismo, la comparación del anticuerpo en diferentes modelos animales es especulativa y no se presentan ensayos donde se demuestren las mencionadas ventajas.

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, dicha 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 a los solicitantes 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.

Que de acuerdo con la modificación presentada por los solicitantes en el escrito radicado bajo el N° NC2022/0001817 el 23 de marzo de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “ANTICUERPOS ANTI-VISTA HUMANO ANTAGONISTAS Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“ANTICUERPOS ANTI-VISTA HUMANO ANTAGONISTAS Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN”

Resolución N° 43440

Ref. Expediente N° NC2022/0001817

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. e IMMUNEXT INC. advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 31 de julio de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.07.31
23:02:08 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.