

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (E)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-034941- -00007-0000

Fecha: 2011-02-18 18:01:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Referencia: Expediente No. 06.034.941

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Anticuerpos completamente humanos contra el 4-1BB Humano (CD137)"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 397**DEL 26 DE NOVIEMBRE DE 2010, OFICIO NO. 15348 (EXAMEN DE FONDO)**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Objeciones del Examinador**1.1 Claridad de la solicitud**

Su Despacho establece que las referencias a secuencias dadas en figuras específicas deben ser reemplazadas por la correspondiente identificación de la secuencia (Seq ID No), tal como lo mencionó la autoridad de búsqueda internacional.

Aclaremos a su Despacho que ésta observación que efectuó la Autoridad de la Búsqueda Internacional se relaciona con la referencia a las figuras en las reivindicaciones. Como se

verá más adelante, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio el cual no hace referencia a las figuras ya que se reemplazó por las SEQ correspondientes.

Por otro lado, su Despacho considera que la descripción del anticuerpo detallado en la invención no permite saber el origen de las secuencias variables postuladas para el mismo, al igual que el origen de los CDR propuestos.

Con los argumentos que se enuncian a continuación en el ítem 2 de éste memorial se subsana esta observación.

1.2 Claridad del pliego reivindicatorio

Su Despacho considera que el anticuerpo de la reivindicación 1 debe ser definido a partir de su estructura, indicando las secuencias de los 6 CDR que lo conforman por ello debe indicarse la secuencia y/o el segmento en el que se encuentra para que su definición sea clara.

Por otro lado, el examinador considera que los segmentos de las reivindicaciones 7 a 10 que hacen parte del producto de la invención, que es el anticuerpo y no pueden ser considerados como productos individuales de la misma porque no lo son. Estos podrían ser considerados como reivindicaciones dependientes de la principal que define el anticuerpo.

1.3 Unidad de Invención

Su Despacho considera que la solicitud en estudio carece de unidad de invención, puesto que las reivindicaciones 1 y 3 definen anticuerpos aparentemente diferentes y las composiciones que los contienen definidas en las reivindicaciones 5 y 6 también son diferentes.

El examinador sugiere que se revise la redacción de manera que sea evidente si los anticuerpos están relacionados por su estructura.

Al respecto, informamos a su Despacho que con el nuevo pliego reivindicatorio que se presenta se supera ésta observación.

1.4 Excepción a la patentabilidad

Su Despacho establece que la reivindicación 6 relacionada con un método de tratamiento del cáncer que puede ser aplicado a humanos o animales no es patentable.

Con el fin de atender a esta observación, la reivindicación 6 se ha cancelado del nuevo capítulo reivindicatorio.

1.5 Nivel Inventivo

Su Despacho considera que los documentos **D1**¹ (WO 98/16249) y **D2**² (Loo D., et al., The Journal of Biological Chemistry, Vol. 272, No. 10, Issue of March 7 (1997), pp, 6448-6456) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 10 de la presente invención, debido principalmente a lo siguiente:

*“La diferencia entre **D1** y la solicitud en estudio, es que esta última define un anticuerpo específico humano, a partir de secuencias nucleótidas y aminoácidas específicas, que es capaz de unirse a 4-1BB sin bloquear la unión 4-1 BB y 4-1 BBL.*

El problema resuelto por la solicitud es entonces proveer un anticuerpo alternativo anti -4-1 BB que no interrumpa la unión del ligando (4-1 BBL).

*Sin embargo, esta realización es derivada de la información disponible en el estado del arte puesto que las técnicas para elaboración de anticuerpos son bien conocidas y las regiones determinantes de unión de 4-1BB y 4-1 BBL también eran conocidas, por ejemplo a partir de la información divulgada en **D2**. Este documento divulga entre otras cosas diferentes anticuerpos anti 4-1BB, uno de los cuales (1D8) bloque la lamina (LN) pero la unión m4-1BB y reconoce la unión deficiente del ligando 4-1BBL de la proteína truncada que carece del dominio N-terminal homologo-LN. Debe resaltarse que el uso del anticuerpo 4-1 BB para el tratamiento de cáncer también era conocido del estado del arte. Así las cosas, el desarrollo del anticuerpo anti 4-1BB con la estructura y características funcionales tal como es propuesta en la solicitud no representa un avance frente al estado de la técnica y*

¹ “Methods and compositions for immunomodulation”.

² “Análisis of 4-1BBL and Laminin Binding to Murine 4-1BB, a Member of the Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, and Comparison with Human 4-1 BB”.

carece de nivel inventivo".

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Modificación en una solicitud en trámite:

Tal como lo establece el artículo 34 de la Decisión 486, el solicitante puede en cualquier momento del trámite efectuar una modificación o corrección a su solicitud siempre y cuando dicha modificación no represente una ampliación de la invención originalmente presentada.

Teniendo en cuenta el anterior artículo, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado, el cual comprende 6 reivindicaciones.

La reivindicación 6 dirigida a un método para el tratamiento del cáncer ha sido cancelada. Por otro lado, las reivindicaciones 1 y 2 que hacían referencia a las figuras se han modificado de tal forma que se definen por su secuencia.

En el nuevo pliego reivindicatorio se especifica que los anticuerpos monoclonales son anticuerpos completamente humanos.

2.2 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *"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"*.

Su Despacho reconoce la novedad de la solicitud en estudio pero argumenta que está de acuerdo con la autoridad de la búsqueda internacional, sobre los documentos relevantes a la solicitud (D1 y D2) y la falta de nivel inventivo de esta a partir de la información divulgada por estos documentos.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en dichos documentos.

Para sustentar el nivel inventivo de la presente invención, mi representada presenta los siguientes argumentos en los cuales se demuestra que los anticuerpos reclamados poseen propiedades ventajosas inesperadas con relación al arte previo:

Nótese que en las figuras 10 A y 10 B de la presente invención se muestra que el 20H4.9-IgG1 es superior al inducir la síntesis de IFN- γ comparado con hu39.E3.G4 en 3 de 3 de Monos donadores y 7 de 7 de humanos donadores.

Las figuras 13 a y 13b muestran que el 20H4.9-IgG4 es tan potente en inducir la síntesis de IFN- γ como la 20H4.9-IgG1 en 4 de 4 Monos donadores y en 3 de 4 humanos donadores. El 20H4.9-IgG4 en todos los Monos donadores y 2 de 4 de humanos donadores es aún significativamente superior al 20H4.9-IgG1.

Aunque se utilizaron diferentes grupos de donadores para la obtención de los resultados de las Figuras 10 y 13, el hecho de que el 20H4.9-IgG4 es al menos tan potente como el 20H4.9-IgG1 en la mayoría de los donadores indica claramente que el 20H4.9-IgG4 al menos será tan superior al huE3.G4 como el 20H4.9-IgG1 en la mayoría de los sujetos.

Con el fin de corroborar aún más la superioridad de los anticuerpos reivindicados con respecto a otros anticuerpos anti-4-1BB (humanizado) tal como el hu39.E3G4, se anexan al presente escrito resultados experimentales enunciados como (**Exhibit 1**).

Tal como se muestra en la figura 1 del Exhibit 1, el 20H4.9-IgG1 y el 20H4.9-IgG4 mejoraron los niveles de IFN- γ en ensayos coestimuladores con el Mono Cynomolgus primario PBMCs hasta un grado significativamente superior al anticuerpo hu39.E3.G4, donde el 20H4.9-IgG4 fue aún más potente que el 20H4.9-IgG1. Además, en las células T humanas primarias, el incremento de 20H4.9-IgG4-inducida de los niveles de IFN- γ fue significativamente mayor (más de 3 veces versus menos de 1.5 veces) que el incremento medio de los niveles IFN- γ inducido por hu39.E3.G4 (Por favor, ver el Exhibit 1, página 1,

figura II).

La síntesis IFN es una apropiada variable de valoración para medir la potencia de los anticuerpos anti-4-1BB. Esto es reflejado por un número de reportes que han demostrado sin lugar a dudas que la inducción *in vivo* del IFN- γ mediante tratamiento con anticuerpos anti-4-1BB es crítico para la producción de una respuesta inmune efectiva antitumoral (WO2004/010947). Por lo tanto, los resultados mostrados en las figuras 10 y 13 de la presente invención también como los mostrados en las figuras I y II del Exhibit 1 prueban la actividad funcional particularmente alta de los anticuerpos reivindicados en términos de efectos antitumorales *in vivo*.

Los anticuerpos anti-4-1BB agonista ejercen su actividad antitumoral *inter alia* mediante el incremento en la proliferación y supervivencia de las células-T activadas (ver página 4, líneas 4 a 12). Tal como se observa en la figura III (Exhibit 1 página 2), la presencia de 1.25 μ /ml o 20 μ /ml de 20H4.9-IgG4 incrementó significativamente la supervivencia de las células-T activadas CD3 en 3 de 3 donadores comparados al control negativo (hulgG). Por el contrario, solamente las células-T de 1 de 3 de los donadores mostraron un incremento en la supervivencia cuando se trataron con hu39.E3.G4. Esto también demuestra la actividad funcional superior de los anticuerpos de la presente invención con relación al nivel de la supervivencia de las células-T.

Nótese además que los anticuerpos anti-4-1BB de la presente invención muestran particularmente una cinética de unión ventajosa para el humano 4-1BB. Un índice alto (K_a) es una característica deseable para los anticuerpos terapéuticos ya que tales anticuerpos son poco probables que sean eliminados *in vivo*. Las curvas de unión de 20H4.9-IgG1 y 20H4.9-IgG4, que son muy similares, se caracterizan por un índice particularmente alto (ver figura 11 de la presente solicitud). Esto también se ilustra en la figura IV y la tabla I del Exhibit 1 (página 3), la cual muestra la cinética de unión y la afinidad de datos de 20H4.9-IgG1 y 20H4.9-IgG4 en comparación a hu39.E3.G4 como se determinó por SPR en el humano 4-1BB inmovilizado.

Adicionalmente, los anticuerpos 20H4.9-IgG1 y 20H4.9-IgG4 son anticuerpos completamente humanos y por lo tanto, es poco probable que sean inmunogénicos en humanos. De hecho, esto se demostró mediante estudios inmunogénicos comparativos del

20H4.9-IgG1 y 20H4.9-IgG4 vs. hu39.E3.G4 en Monos Cynomolgus (un modelo animal para ensayar inmunogenicidad en humanos).

Tal como se muestra en la Tabla II del Exhibit 1 (página 4) , el anticuerpo humanizado hu39.E3.G4 fue inmunogénico en Monos Cynomolgus, induciendo la formación de los anticuerpos anti-hu39.E3.G4 en todos los Monos ensayados al día 14 (a 10mg/kg) o al día 21 (a 50 mg/kg). Por comparación, el 20H4.9IgG4 fue menos inmunogénico en Monos; y en aquellos animales donde la formación de los anticuerpos anti-20H4.9-IgG4 fue detectada, el inicio de detección de este anticuerpo anti-droga fue retrasado. El efecto de inmunogenicidad se reflejó en la exposición del suero significativamente diferente del 20H4.9-IgG4 y hu39.E3G4. El AUC total para la dosis del anticuerpo de 10 mg/kg fue ~60,000µg/ml*hora para 20H4.9-IgG4 (similar para -IgG1, no se muestran datos) comparado a ~23,000 µg/ml*hora para hu39.E3.G4 (ver Exhibit 1, página 4, tabla III). La inmunogenicidad resultó en la depuración del anticuerpo tal como se ilustra en las figuras V y VI del exhibit 1, página 5. El T_{1/2} de 20H4.9-IgG1 y el 20H4.9-IgG4 fue ~260-330 h y ~350-370 h, respectivamente, mientras el T_{1/2} de hu39.E3.G4 fue 75-125 h en ausencia de inmunogenicidad y solamente 15-50 h después de la formación de anticuerpos anti-hu39.E3.G4. La determinación de la titulación del anticuerpo IgG *via* ELISA en el hu39.E3.G4 inmovilizado (F(ab')₂), anti-CD4-IgG4 de humano (F(ab')₂) y el anticuerpo anti-4-1BB de rata indicado que el anti-hu39.E3.G4 formado en los Monos tratados unido a la porción de unión 4-1BB (porción de rata) del anticuerpo humanizado (Exhibit 1, página 6, Tabla IV). En resumen, los anticuerpos completamente humanos 20H4.9-IgG1 y 20H4.9-IgG fueron significativamente menos inmunogénicos que los anticuerpos anti-4-1BB humanizado hu39.E3.G4 que indujo la formación de anticuerpos específicos para su porción de enlace de rata 4-1BB en un modelo de inmunogenicidad del Mono Cynomolgus.

De conformidad con los resultados descritos en la solicitud y en el Exhibit 1 también como en los argumentos arriba expuestos se puede concluir que los anticuerpos anti-4-1BB de la presente invención tienen un número de propiedades ventajosas inesperadas. En particular, los anticuerpos de la presente invención:

- i) Enlazan específicamente al 4-1BB humano;
- ii) No bloquean el enlace de 4-1BB al ligando 4-1BB;
- iii) Muestran una actividad funcional excepcional como se ilustra por la inducción

incrementada de la síntesis de IFN- γ y la promoción de la supervivencia de las células T comparadas con los anticuerpos anti-4-1BB humanizados;

iv) Tienen unas cinéticas de unión favorable al 4-1BB humano y por lo tanto, potencialmente una tasa menor de eliminación *in vivo*; y

v) tienen menos probabilidad de ser inmunogénicos en humanos.

El problema esencial de la presente invención, el cual se resuelve por el pliego reivindicatorio podrá verse al proveer los anticuerpos monoclonales anti-4-1BB con una combinación de propiedades ventajosas.

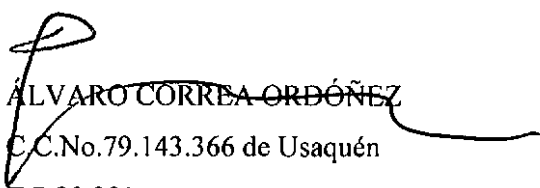
El proveer los anticuerpos anti-4-1BB y las porciones de unión a antígeno del mismo definido en las reivindicaciones de la solicitud en estudio no es obvio a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

A partir del procedimiento experimental descrito en D1, el cual carece de cualquier información de secuencias para los anticuerpos descritos allí, la persona medianamente experta en la técnica no habría podido esperar razonablemente el éxito en obtener los anticuerpos o porciones de unión a antígeno tal como se define en las reivindicaciones modificadas 1 a 4 que ahora se presentan con éste escrito. Esto también aplica a la reivindicación de composición farmacéutica que comprenden los inventivos anticuerpos o porciones de unión a antígeno del mismo, y también para la reivindicación 6 que se relaciona con el anticuerpo monoclonal o porción de enlace a antígeno del mismo para utilizarse en el tratamiento del cáncer.

Para las reivindicaciones 3 y 4 también aplica los argumentos presentados anteriormente a favor del nivel inventivo de las reivindicaciones 1 y 2. Aunque las reivindicaciones 3 y 4 no requieren que los anticuerpos reivindicados sean anticuerpos completamente humanos estos definen las secuencias de aminoácidos las regiones variables de cadena ligera y pesada.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,


ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: Resultados experimentales (Exhibit 1)
Capítulo reivindicatorio modificado

BOGMGT/BOGDMS-572716-V1-P2006_034941-0720.DOC

REIVINDICACIONES

1. Anticuerpo completamente humano monoclonal o porción de enlace a antígeno del mismo que se enlaza específicamente a 4-1BB, que comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, caracterizado porque: la región variable de cadena ligera comprende un CDR1 que consiste de residuos de aminoácidos 44-54 de SEQ ID NO:6, un CDR2 que consiste de residuos de aminoácidos 70-76 de SEQ ID NO:6, y un CDR3 que consiste de residuos de aminoácidos 109-119 de SEQ ID NO:6; y

dicha región variable de cadena pesada comprende un CDR1 que consiste de residuos de aminoácidos 50-54 de SEQ ID NO:3, un CDR2 que consiste de residuos de aminoácidos 69-84 de SEQ ID NO:3, y un CDR3 que consiste de residuos de aminoácidos 117-129 de SEQ ID NO:3.

2. El anticuerpo completamente humano monoclonal o porción de enlace a antígeno del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque:

dicha cadena ligera comprende una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 21-129 de SEQ ID NO:6; y dicha cadena pesada comprende una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 20-140 de SEQ ID NO:3.

3. Un anticuerpo monoclonal o porción de enlace a antígeno del mismo que se enlaza específicamente a 4-1BB, comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, caracterizado porque:

dicha cadena ligera comprende una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 21-129 de SEQ ID NO:6; y dicha cadena pesada comprende una región variable que consiste de residuos de aminoácidos 20-140 de SEQ ID NO:3.

4. El anticuerpo monoclonal de la reivindicación 3 que comprende una cadena ligera y una cadena pesada, caracterizado porque dicha cadena ligera comprende

los residuos de aminoácidos 21-236 de SEQ ID NO: 6 dicha cadena pesada comprende los residuos de aminoácidos 20-467 de SEQ ID NO:3.

5. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:
el anticuerpo monoclonal o porción de enlace a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y un portador farmacéuticamente aceptable.

6. El anticuerpo monoclonal o porción de enlace a antígeno del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para utilizarse en el tratamiento del cáncer.

Exhibit 1

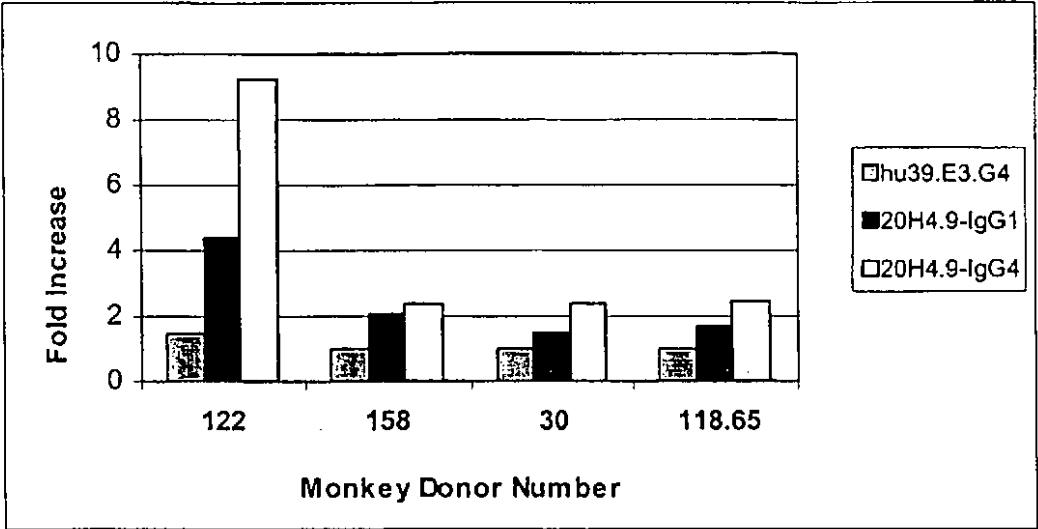


Figure I illustrates the results obtained in costimulatory assays in primary cynomolgus monkey PBMCs with anti-4-1BB antibodies measuring IFN- γ in culture supernatants. Results are expressed as fold increase over controls. Due to the variable background response among donors, data was normalized relative to control treatment (=1).

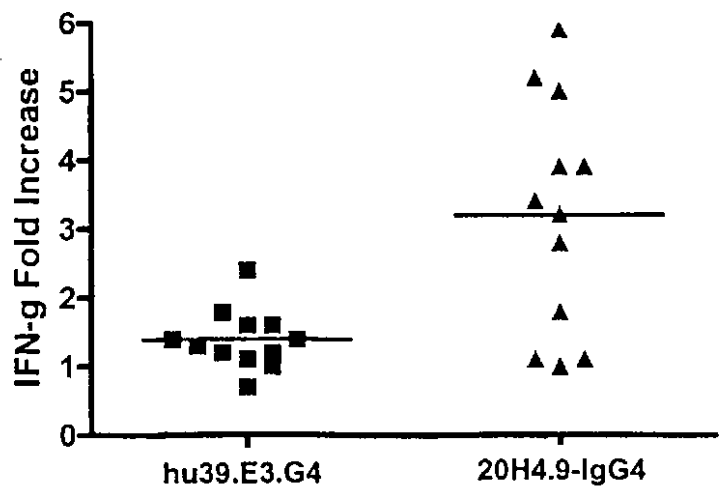


Figure II illustrates the results obtained in costimulatory assays in primary human T-cells with anti-4-1BB antibodies measuring IFN- γ in culture supernatants. Results are expressed as fold increase over controls. Due to the variable background response among donors, data was normalized relative to control treatment (=1). Results from 9 different donors are shown. T-cells from 3 donors were tested a second time in the presence of a cross-linking anti-human antibody.

Effect of CD137 agonists on T-cell survival

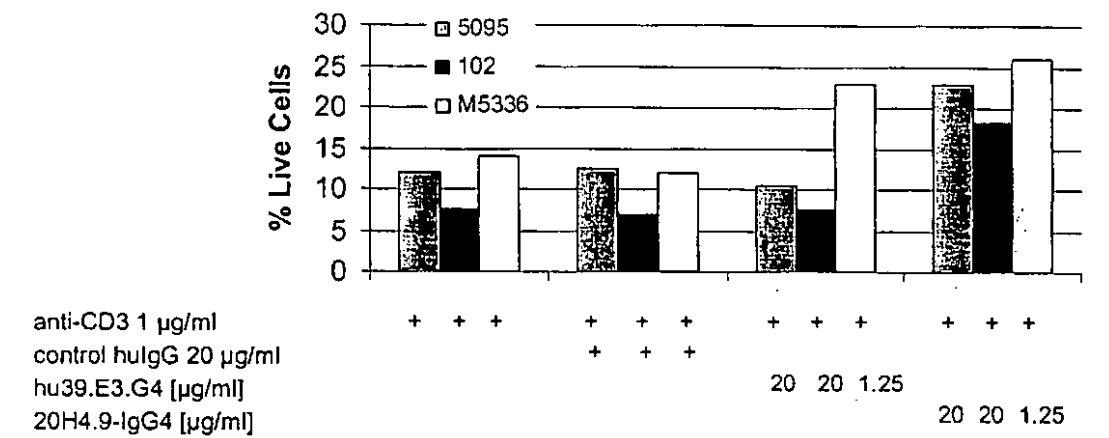


Figure III. illustrates the effect of monoclonal antibodies hu39.E3.G4 and 20H4.9-IgG4 on T-cell survival after 6-7 days exposure to anti-CD3 (1 µg/ml) +/- anti-4-1BB antibodies at the concentrations listed.

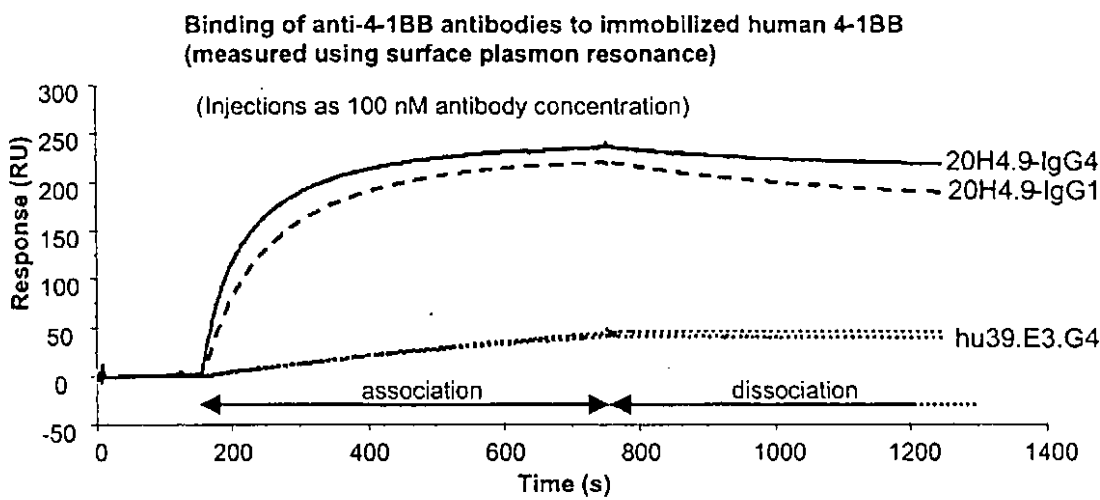


Figure IV illustrates the binding kinetics of humanized anti-4-1BB antibody hu39.E3.G4 and human antibodies 20H4.9-IgG1 and 20H4.9-IgG4 to human 4-1BB.

antibody	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_A (1/M)	K_D (nM)
hu39.E3.G4 (n=2)	1.99E+03	3.06E-06	6.50E+08	1.54
	2.37E+03	7.02E-06	3.38E+08	2.96
20H4.9-IgG1	3.43E+04	3.85E-04	8.91E+07	11.22
20H4.9-IgG4	3.92E+04	6.51E-04	6.02E+07	16.61

Table I. Kinetic parameters calculated for binding of humanized anti-4-1BB antibody hu39.E3.G4 and human antibody 20H4.9 to human 4-1BB.

Antibody	Dose	Immunogenicity
hu39.E3.G4	10 mg/kg single dose	in 4/4 monkeys (day 14)
	50 mg/kg single dose	in 4/4 monkeys (day 21)
20H4.9-IgG4	10 mg/kg single dose	in 2/6 monkeys
	1 mg/kg once a week	in 1/10 monkeys (day 51)
	10 mg/kg once a week	in 1/10 monkeys (day 22)
	100 mg/kg once a week	in 5/10 monkeys (days 15, 22, 29, 71, 78)

Table II. Immunogenicity of humanized anti-4-1BB antibody hu39.E3.G4 and human antibody 20H4.9-IgG4 in cynomolgus monkeys after single dose / multi dose treatment

Antibody	Gender	Cmax (µg/ml)	AUC [#] (µg/ml*hr)
hu39.E3.G4	Female (2)	271, 327	26031, 20048
	Male (2)	263, 265	22731, 22338
20H4.9-IgG4	Female (3)	376 ± 23.8	81854 ± 34814
	Male (3)	361 ± 26.8	89698 ± 13704

[#] total AUC from time 0 to infinity

Table III. Pharmacokinetic parameters of humanized anti-4-1BB antibody hu39.E3.G4 and human antibody 20H4.9-IgG4 in cynomolgus monkeys after intravenous administration of a single dose of 10 mg/kg antibody

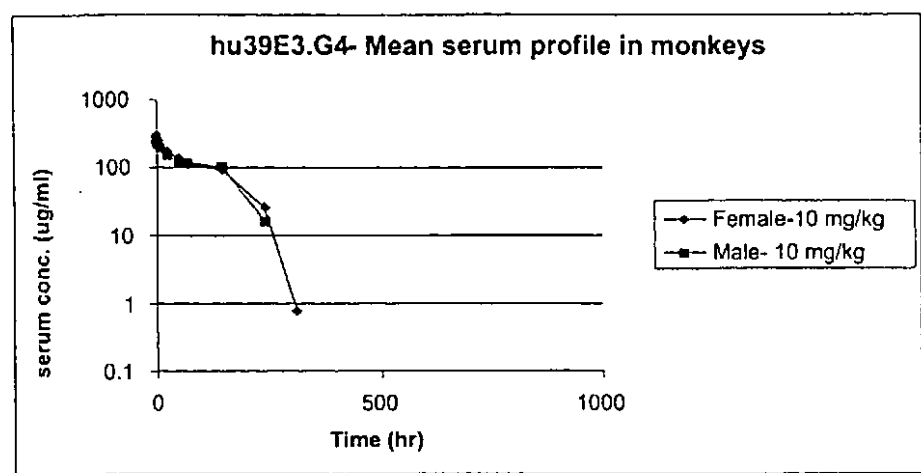


Figure V illustrates the decrease of mean serum concentration of hu39E3.G4 in cynomolgus monkeys after intravenous administration of a single dose of 10 mg/kg antibody

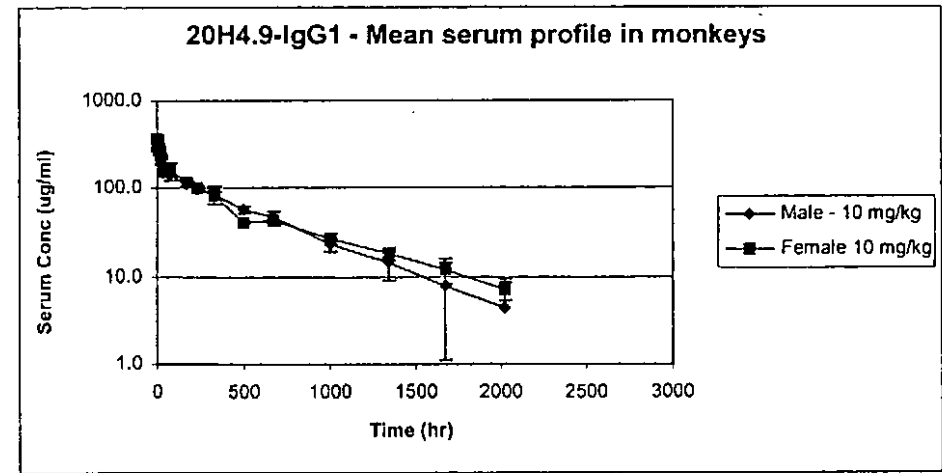


Figure VI illustrates the decrease of mean serum concentration of 20H4.9-IgG4 in cynomolgus monkeys after intravenous administration of a single dose of 10 mg/kg antibody

IgG Antibody Endpoint Titer*				
Dose	Sex	Coating Specificity		
		F(ab')2 hu39.E3.G4	F(ab')2 hantiCD40 IgG4	Rat anti-41BB
10 mg/kg	M	9041	5745	7220
	M	19925	2331	19808
	F	12715	1635	13617
	F	13457	2498	17017
	Geomean	13250	2719	13492
	Std Dev	4526	1834	5424
50 mg/kg	M	3425	44	2925
	M	59595	2847	64697
	F	17778	4504	16302
	F	22086	5624	24540
	Geomean	16825	1335	16588
	Std Dev	23950	2425	26590

* Results are expressed as interpolated endpoint titer, defined as the reciprocal of the greatest dilution

Table IV. IgG antibody titers of cynomolgus monkeys after intravenous administration of a single dose of humanized anti-4-1BB antibody hu39.E3.G4