

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-090540- -00009-0000

Fecha: 2015-01-07 16:21:20  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 379 FASENACIONALII  
Folios: 55-56

Carlos R. Olarte  
Juan G. Mour

Alexander Agudel  
Carlos A. Pan  
Juan F. Acos  
Andrés Rincó  
Mónica Gueva  
Andrés Alvarad  
María C. Calderó  
Mauricio Ávi  
José J. Dangon  
Gina Cácer  
Isabella Herre  
Zaava Ravi  
Alejandro Mour  
Miguel F. Porri  
Catalina Araya  
Laura M. Escob  
Lorena Andrac  
Sergio Arbolea  
Catalina Jiménez  
Daniela Gonzál  
Maritza Sien  
Gina A. Ari  
Guillermo Pan

Medell  
María C. Múne  
Eddie Manot  
Adrián Santamar  
Marilza P. Ru  
Camilo A. Bern

Barranquil  
Gina de Echeor

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Re: Expediente N° 13-090.540

Solicitud de Patente de Invención titulada: "ANTICUERPOS QUE SE UNEN ESPECIFICAMENTE A CD33 QUE SON ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DE TRASNTORNOS DE CELULAS MIELOIDES Y DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (MSD)"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2013/000046

## RESPUESTA AL OFICIO No. 10823, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 035

DE FECHA 02 DE SEPTIEMBRE DE 2014

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 08 de julio de 2013.

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 6, 23 y 25 a 29;
- las antiguas Reivindicaciones 16 a 18 corresponden a las nuevas Reivindicaciones 1 a 3;

- se corrige un error en la traducción de la definición del último anticuerpo de la nueva Reivindicación 2 en cuanto éste ahora está definido por una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO: 98 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO 112 (y no 113, como en el Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente);
- las antiguas Reivindicaciones 7 a 15 ahora corresponden a las nuevas Reivindicaciones 4 a 12;
- se agrega la nueva Reivindicación 13 que corresponde a una modalidad específica de la nueva Reivindicación 12, y la cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 15;
- las nuevas Reivindicaciones 14 a 17 y 18 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 19 a 22 y 24;
- la nueva Reivindicación 17 corresponde a una modalidad específica de la célula hospedera, que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 21 y 22;
- las demás reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, se reenumeran de acuerdo con los cambios realizados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora considera que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 1 y 3 no definen el anticuerpo en términos de las secuencias de las cadenas ligeras y pesadas o mediante las secuencias de sus CDRs sino mediante al epítipo al que se une, por lo que sugiere limitar la Reivindicación 1 a sus CDR o mediante las secuencias de aminoácidos de cadenas ligera o pesada, como se encuentra en las reivindicaciones 2, 5, 6 y 16 a 18;
- la Reivindicación 3 define el anticuerpo en términos de la técnica de espectrofotometría, lo cual es inaceptable;
- las Reivindicaciones 4, 7, 10 a 13 y 26 reclaman resultados a alcanzar cuando hacen referencia a la  $K_D$  de un agente de unión al epítipo, una función efectora, porcentaje de modulación y disminución del número de células;
- la molécula de ADN de las Reivindicaciones 19 y 20 debe estar definida por la secuencia de nucleótidos;

- el vector de la Reivindicación 21 debe estar definido por su tipo y la secuencia recombinante que lo contiene;
- la célula de la Reivindicación 22 debe estar definida por el tipo de célula al que corresponde;
- la Reivindicación 23 reclama un método que no está definido claramente por una secuencia lógica de etapas;
- las composiciones de Reivindicaciones 24 y 25 deben estar definidas en términos de sus ingredientes y sus cantidades.

b- i) En primer lugar, considero superadas las objeciones de claridad y concisión relacionadas con las Reivindicaciones 1, 3, 4, 23, 25 y 26, ya que éstas fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como lo señalé en el numeral 1 del presente memorial.

ii) Con respecto a la definición del anticuerpo mediante sus características esenciales como secuencias de aminoácidos o mediante sus CDR, considero superada dicha objeción en tanto la nueva Reivindicación 1 reclama específicamente un agente de unión a CD33 definido por las 6 CDR que a su vez se encuentran definidas por sus números de secuencia SEQ ID NO. Así, el alcance de la nueva Reivindicación 1 está completamente definido en términos estructurales y es perfectamente comprensible para la persona medianamente versada en la materia.

iii) Respecto a los resultados a alcanzar, me permito llamar la atención del Examinador sobre la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), que respecto a resultados a alcanzar, menciona lo siguiente:

*“Como se menciona anteriormente, las reivindicaciones deben definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales. No se admite que la reivindicación defina la invención por el resultado a alcanzar (del tipo: “Aparato de destilación caracterizado porque tiene un rendimiento del 99%”), puesto que en realidad equivaldría a definir el problema técnico a resolver y el alcance de la reivindicación incluiría no solo la solución propuesta por el solicitante sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.*

*El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañado las características técnicas que definen la invención”<sup>1</sup>*  
(énfasis fuera de texto).

En el presente caso, las nuevas Reivindicaciones 4 y 7 a 10 (antiguas Reivindicaciones 7 y 10 a 13) reclaman la afinidad por el CD33 humano y por el CD33 de macaco cangrejero, con una  $K_D$  igual o menor que 10 nM, una función efectora, la función efectora es mediada por un dominio Fc, mutaciones en el dominio Fc que modulan la función del dominio Fc, y la modulación de la función del dominio Fc es un aumento de la ADCC en al menos 10%, todos los cuales corresponden a resultados que alcanzan los anticuerpos de las Reivindicaciones 1, 2 y 3, como lo establece la relación de dependencia. Es decir, las Reivindicaciones 4 y 7 a 10 cumplen con lo establecido por la Guía de la SIC, pues los resultados a alcanzar allí reclamados están acompañados de las características técnicas que definen la invención, las cuales están reclamadas en las Reivindicaciones 1, 2 y 3.

Así, y contrario a lo que señala la Examinadora, la presente solicitud no considera cualquier anticuerpo que cumpla con los resultados allí reclamados, sino única y particularmente los resultados que alcanzan los anticuerpos de las Reivindicaciones 1, 2 y 3 que, además de alcanzar los resultados, tienen una serie de características estructurales únicas, por lo que los resultados a alcanzar de las Reivindicaciones 4 y 7 a 10 deben ser aceptados.

iv) Respecto a la molécula de ADN que codifica para la producción de los anticuerpos de la presente invención, así como el vector que lo contiene y la célula hospedera que porta dicha molécula de ADN, me permito recordarle respetuosamente a la Examinadora que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin que las reivindicaciones puedan considerarse repetitivas o redundantes.

Ahora bien, me permito aclararle a la Examinadora que no es necesario incluir las secuencia de ADN que codifican para los anticuerpos de la invención, ni los vectores de expresión o células hospederas que comprenden dichas moléculas de ADN puesto que la única característica

<sup>1</sup> Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio (2014)., Sección 2.6.5.8, p. 79.

esencial de todos los anteriores elementos reclamados es la producción de los anticuerpos de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3. Así, el concepto inventivo desarrollado en la presente solicitud no solo comprende los anticuerpos de las Reivindicaciones 1 a 3, sino también las moléculas de ADN que los codifican, los vectores y las células hospederas relacionadas con dichos anticuerpos, por lo que el inventor tendría derecho a cualquier molécula de ADN, cualquier vector y cualquier célula hospedera que lleve a la producción de los anticuerpos reclamados.

v) De forma similar al punto anterior, la nueva Reivindicación 18 (antigua Reivindicación 22) reclama una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo uno o más agentes de unión a CD33 según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13. En este sentido, me permito señalar que la Guía de la SIC establece que *“Si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto”*<sup>2</sup> (énfasis fuera de texto). Por lo tanto, la patentabilidad de la composición reclamada recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de los anticuerpos que se encuentran en esta, más no en la composición como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener, como en el caso de las moléculas de ADN, vectores y células hospederas reclamadas. Por consiguiente, la reivindicación reclama una composición farmacéutica (cualquier composición) que está caracterizada porque contiene los anticuerpos de la presente invención, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación.

De hecho, incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve drásticamente limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados, haciendo inoperante la protección vía patente para la presente invención. Por lo tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado, lo cual en este caso corresponde a los ingredientes y sus proporciones en la composición reclamada.

<sup>2</sup> Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, 2012, sección 2.7.3 (disponible en: [http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia\\_Examen\\_Patentes.pdf](http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf))

vi) Finalmente, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora señala que la Reivindicación 1, así como sus dependientes (Reivindicaciones 3, 4, 7-13 y 19-22) carecen de novedad a la luz del artículo "*Murine and humanized constructs of monoclonal antibody M195 (Anti-CD33) for the therapy of acute myelogenous leukemia*"<sup>3</sup> (D1).

La Examinadora señala particularmente que D1 enseña un anticuerpo de unión anti-CD33 M195 para el tratamiento de leucemia mieloide (Página 1049), anticuerpos humanizados y células huésped.

b- Nuevamente, me permito señalar que la presente invención está dirigida hacia un agente de unión a CD33, en particular un anticuerpo, definido por las 6 CDR que a su vez se encuentran definidas por sus números de secuencia SEQ ID NO.

En cuanto al arte previo citado, me permito aclarar que aunque D1 divulga un estudio de escalado de dosis utilizando <sup>131</sup>I-M195 y el desarrollo de IgG1 e IgG3 quiméricas y humanizadas de la versión M196 murina, en dicho documento o en su sección de información complementaria no se divulgan específicamente las secuencias del anticuerpo estudiado.

Por lo anterior, es importante resaltar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención<sup>4</sup>. Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención<sup>5</sup>. Así las cosas, no es posible fundamentar una objeción de novedad con base en D1, pues éste no divulgan un agente de unión a CD33 definido por las 6 CDR que a su vez se encuentran definidas por sus números de secuencia SEQ ID NO con cada una de las características esenciales, tales y como reclama la presente invención,

<sup>3</sup> P. C. Caron et al., "Murine and Humanized Constructs of Monoclonal Antibody M195 (anti-CD33) for the Therapy of Acute Myelogenous Leukemia," *Cancer* 73, no. 3 Suppl (February 1, 1994): 1049-56.

<sup>4</sup> Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

<sup>5</sup> Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

por lo que ésta es novedosa sobre D1.

4. a- i) La Examinadora señala que la Reivindicación 2 carece de nivel inventivo a la luz de D1 y el artículo "*Biological and immunological features of humanized M195 (anti-CD33) monoclonal antibodies*"<sup>6</sup>.

La Examinadora particularmente considera D1 el arte previo más cercano a la Reivindicación 2 en tanto éste divulga un anticuerpo de unión a CD33 que comprende injerto de CDRs y D2 divulga un anticuerpo de unión a CD33 que comprende injertos de CDRs. La Examinadora considera que la diferencia entre la presente invención y el arte previo citado son los CDR y sus secuencias, y que el efecto derivado de dicha diferencia es que son CDRs alternativas afines por células CD33. Por consiguiente, el problema técnico de la presente invención es "*cómo proveer anticuerpos de unión a células CD33 alternativos*". No obstante, dichos anticuerpos ya se encuentran divulgados en D2 ya que éste divulga anticuerpos que se encuentran técnicas para injertar regiones de CDRs de IgG sobre regiones marco de IgG humana. Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia incluiría las CDRs de D1 en el anticuerpo de D1 para llegar, de manera obvia, a la Reivindicación 2.

ii) La Examinadora también señala que la Reivindicación 14 carece de nivel inventivo a la luz de WO 2008/058021 (D3) y US 8124731 (D4).

La Examinadora considera que D3 es el arte previo más cercano a la Reivindicación en tanto éste divulga un anticuerpo de unión a CD33 y la introducción de una o más sustituciones de aminoácidos en la región Fc (párrafo 187). La Examinadora también resalta que D3 divulga un proceso para obtener anticuerpos de unión a CD33 que comprende: transfectar la célula huésped con la secuencia nucleótida del vector, cultivar la célula huésped y obtener el anticuerpo y una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de unión a CD33 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por otra parte, D4 divulga la posición 332 de la región Fc en un anticuerpo anti-CD33 y que la diferencia entre la invención y D1 es que ésta divulga mutaciones en el dominio Fc en las posiciones 239 y/o 236. Aun así, la Examinadora no encuentra un efecto técnico inesperado frente a la función efectora de D3, por lo que el problema técnico de la presente invención es "*cómo proveer anticuerpos de unión a células CD33 con mutaciones en la región Fc*". La Examinadora argumenta que la sustitución en la posición 332 de la región Fc para un anticuerpo anti-CD33 ya se encuentra divulgada en D4 ya que éste hace referencia sobre las posiciones de aminoácidos susceptibles de sustitución y métodos para hacer dichas

<sup>6</sup> P. C. Caron et al., "Biological and Immunological Features of Humanized M195 (anti-CD33) Monoclonal Antibodies," *Cancer Research* 52, no. 24 (December 15, 1992): 6761-67.

sustituciones. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia realizaría una sustitución, tal y como lo divulga D4 en el anticuerpo de D3 para llegar al objeto de la Reivindicación 2, por lo que se considera obvia.

b- i) En primer lugar, llamo la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, que ahora reclama específicamente un agente de unión a CD33 que se selecciona entre una serie de anticuerpos que comprenden sus 6 CDRs definias por sus SEQ ID NO, tal y como se encuentra en las nuevas Reivindicaciones 1 a 3. Ahora bien, considero superada cualquier objeción frente a la Reivindicación 2 ya que ésta fue completamente eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Aun así, y teniendo en cuenta que las nuevas Reivindicaciones 1 a 3 son modalidades preferidas de la antigua Reivindicación 2, difiero de la opinión de la Examinadora como explicaré a continuación.

ii) Así, teniendo en cuenta el arte previo citado por la Examinadora, me permito realizar el análisis de nivel inventivo para las nuevas Reivindicaciones 1, 2 y 3 que, como dije anteriormente, son modalidades preferidas de la antigua Reivindicación 1, con el fin de demostrar que éstas son inventivas y, por consiguiente la nueva Reivindicación 19 (antigua Reivindicación 14) objetadas por la Examinadora, que hace parte del mismo concepto inventivo también reviste nivel inventivo. Así entonces, de acuerdo con la Guía de la SIC<sup>7</sup>, realizaré dicho análisis con base en el método problema-solución, el cual se basa en el principio de que toda invención es la solución a un problema técnico persistente, y lo haré de acuerdo con la metodología descrita por la Guía de la SIC.

## **A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.**

D1 puede ser considerado como el estado de la técnica más cercano a la presente invención, ya que éste divulga un estudio de escalado de dosis utilizando <sup>131</sup>I-M195 y el desarrollo de IgG1 e IgG3 quiméricas y humanizadas de la versión M196 murina.

<sup>7</sup> Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio, 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

De acuerdo con los lineamientos establecidos por la SIC, me permito presentar el siguiente cuadro comparativo entre las características esenciales de la presente invención y las enseñanzas del documento del arte previo citado:

| Características esenciales                                                                            | D1                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Un agente de unión a CD33 seleccionado entre                                                          | Anti-CD33                                                  |
| Anticuerpos específicos que comprenden CDRs definidos por sus SEQ ID NO en las Reivindicaciones 1 a 3 | Anticuerpo murino M195 ( <sup>131</sup> I-M195) monoclonal |

Con base en la tabla anterior, es evidente que aunque el anticuerpo de D1 tenga función anti-CD33, éste no corresponde a ninguno de los anticuerpos específicos reclamados en las Reivindicaciones 1 a 3. Es decir, la diferencia entre D1 y la presente solicitud es todo, pues las estructuras no son siquiera comparables (como se mencionó en el punto de novedad, D1 no presenta la estructura del anticuerpo allí divulgado).

Antetodo, D1 está dirigido al estudio de escalado de dosis utilizando <sup>131</sup>I-M195 y el desarrollo de IgG1 e IgG3 quiméricas y humanizadas de la versión M196 murina. Adicionalmente, D1 no presenta una sección de información de soporte en donde se muestren las secuencias de aminoácidos que forman el anticuerpo, por lo que no es posible determinar si los anticuerpos aquí reclamados son estructuralmente similares a los divulgados en D1.

En este orden de ideas, y teniendo en cuenta que se trata de dos enfoques completamente distintos respecto a anticuerpos anti-CD33, **D1 no enseña ni las características estructurales de la presente invención,** y menos aún las propiedades funcionales alcanzadas, tal y como lo demostraré a continuación.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Dadas las diferencias estructurales entre la presente invención y el arte previo expuestas en el presente memorial, el efecto técnico alcanzado en el presente caso consiste en todos y cada uno de los resultados demostrados en la Tabla 2, 3 y las Figuras 1 a 3 de la presente invención, que al parecer, la Examinadora ha ignorado por completo.

Así entonces, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre los **efectos sorprendentes** de la presente invención, iniciando con los resultados para la afinidad por CD33 humano y de macaco cangrejero que se muestran en la Tabla 2:

**Tabla 2.** Afinidad por CD33

| n° | Clon n° ID     | CD33 humano<br>K <sub>D</sub> (nM) | CD33 de Cynomolgus<br>K <sub>D</sub> (nM) |
|----|----------------|------------------------------------|-------------------------------------------|
| 1  | 280-03-08      | 0,3                                | 0,03                                      |
| 2  | 280-21-09      | 0,4                                | 0,3                                       |
| 3  | 280-29-12      | 0,5                                | 0,6                                       |
| 4  | 280-31-01      | 0,4                                | 0,3                                       |
| 5  | 280-31-01(mut) | 1                                  | 0,5 <sup>s</sup>                          |
| 6  | 280-34-02      | 0,3                                | 0,5                                       |
| 7  | 280-50-01      | 0,3                                | 0,5                                       |
| 8  | 280-50-01(mut) | 0,4                                | 1,7                                       |
| 9  | 280-61-07      | 0,3                                | 0,4                                       |
| 10 | 283-03-03      | 0,3                                | 1,9                                       |
| 11 | 283-05-01      | 0,2                                | 1,1                                       |
| 12 | 283-07-03      | 0,3                                | 2,1                                       |
| 13 | 283-11-03      | 0,3                                | 0,6                                       |
| 14 | 283-14-01      | 3,2                                | 2,3                                       |

Asimismo, de la Tabla 2 se evidencia que *los anticuerpos de la invención tienen una afinidad de unión (K<sub>D</sub>) menor a 4 nanomolar*. Vale la pena recordar que la afinidad de un anticuerpo es una característica de vital importancia en el campo biomédico, ya que a menor valor de K<sub>D</sub>, mayor afinidad del anticuerpo y por tanto mayor actividad terapéutica.

Adicionalmente, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre los resultados de estudio de cinética de internalización de los anticuerpos de la presente invención comparados con lintuzumab, tal y como se encuentran en el Ejemplo 2 y las Figuras 1 a 4 del Capítulo Descriptivo.

**Tabla 3.** Internalización del complejo de anticuerpo/antígeno

| n° | Clon n° ID | Complejo de antígeno/anticuerpo de CD33 que permanece sobre la superficie celular después de 4 h de incubación con anticuerpo (%) |
|----|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 280-03-08  | 49                                                                                                                                |
| 2  | 280-21-09  | 41                                                                                                                                |

|    |                |    |
|----|----------------|----|
| 3  | 280-29-12      | 49 |
| 4  | 280-31-01      | 44 |
| 5  | 280-31-01(mut) | 52 |
| 6  | 280-34-02      | 44 |
| 7  | 280-50-01      | 53 |
| 8  | 280-50-01(mut) | 55 |
| 9  | 280-61-07      | 47 |
| 10 | 283-03-03      | 45 |
| 11 | 283-05-01      | 51 |
| 12 | 283-07-03      | 48 |
| 13 | 283-11-03      | 46 |
| 14 | 283-14-01      | 47 |

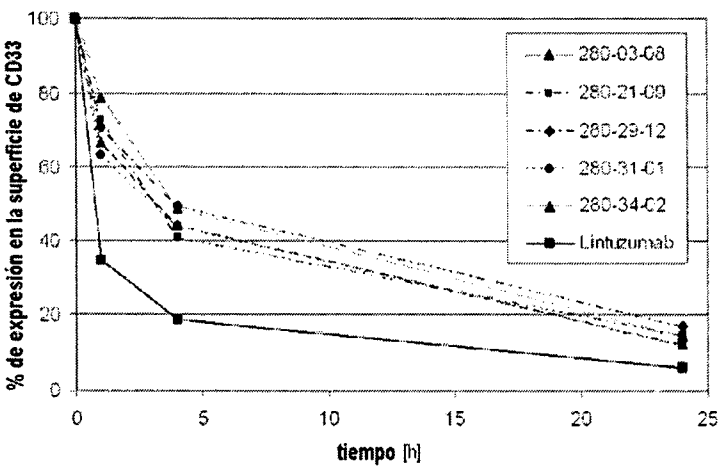


Figura 1. Internalización de ejemplos de agentes de unión a CD33 según la invención, en comparación con el lintuzumab en células HL60

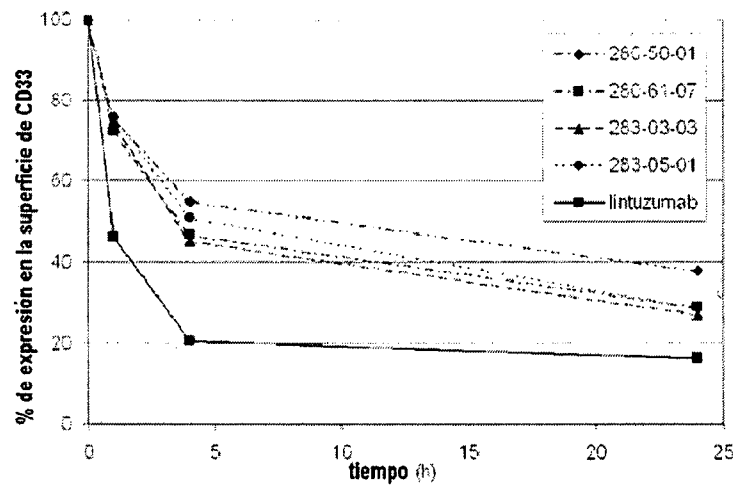


Figura 2. Internalización de ejemplos de agentes de unión a CD33 según la invención, en comparación con el lintuzumab en células HL60

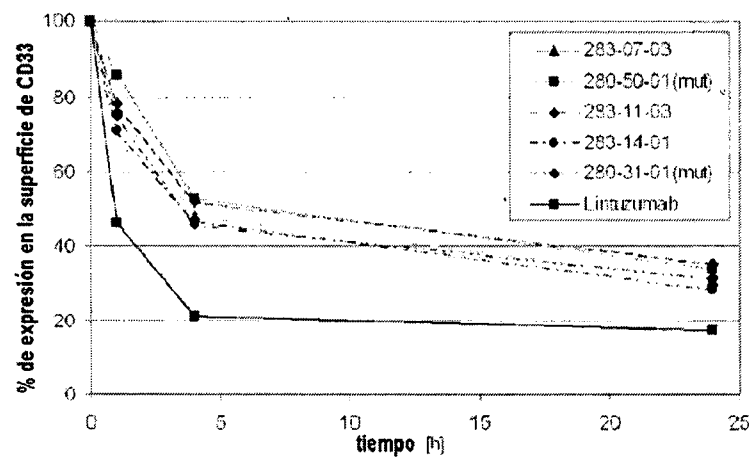


Figura 3. Internalización de ejemplos de agentes de unión a CD33 según la invención, en comparación con el lintuzumab en células HL60

En este punto me permito hacer referencia a lo divulgado en la página 47 del Capítulo Descriptivo en donde los inventores recalcan como análisis de los anteriores datos:

*“Se incluye el lintuzumab como anticuerpo de referencia. Los complejos de lintuzumab/CD33 se internalizan con rapidez tras la unión del lintuzumab, lo cual está de acuerdo con los datos publicados. Después de un periodo de incubación de 4 h sólo quedó aproximadamente 20% de la cantidad inicial de los complejos de CD33/lintuzumab sobre la superficie celular. Se pudo demostrar que, de manera inesperada, la internalización de los 14 agentes de unión a CD33 según la presente invención fue frenada comparado con el lintuzumab.”*

Por consiguiente, no existe indicio alguno en D1 que llevase a la persona medianamente versada en la materia a producir un anticuerpo con las secuencias específicas aquí reclamadas, con la expectativa de que éste presentaría tan alta afinidad de unión a CD33. Además, y como comentario adicional, me permito señalar que Lintuzumab falló en las pruebas clínicas debido a su eficacia insuficiente, lo que conllevó a que dichos ensayos se abandonaran en 2010 cuando los resultados de la fase IIb demostraron que eran insatisfactorios.

Adicionalmente, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre el Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad (IPRP, por sus siglas en inglés), que adjunto para su inmediata referencia (Anexo 1). En éste, el Examinador Internacional también considera D1 y D2 (y un documento adicional, D3) como arte previo cercano. Particularmente, en la sección 3.2.1 de dicho reporte el Examinador Internacional señala:

*“Por lo tanto, el arte previo enseña que un 25-40% del anticuerpo precursor de Lintuzumab ha sido internalizado después de por lo menos 4 horas de incubación de células HL60. Sin embargo, cada uno de estos documentos aplica ensayos de internalización diferentes con condiciones diferentes en términos de las cantidades de anticuerpo o células de ensayo, o ambos. Esto hace difícil poder realizar una comparación entre los resultados de cada uno de los ensayos. En contraste, la presente invención divulga una comparación paralela entre los anticuerpos reclamados y Lintuzumab que se une al mismo epítotope de cualquiera de los anticuerpos de D1 a D3 y por lo tanto se han tomado como anticuerpos representativos del arte previo. Los resultados de dicha comparación muestran que los anticuerpos reclamados son tales que por lo menos el 40% de la cantidad inicial de los agentes de unión a CD33 permanecen sobre la superficie de la célula en un tiempo de 4 horas posterior a la incubación. Sin embargo, cuando se ensayó con Lintuzumab después del mismo periodo de incubación, tan sólo aproximadamente 20% de la cantidad del complejo CD33/Lintuzumab permanecieron en la superficie de la célula. Por lo tanto, puede aceptarse que los anticuerpos que se unen al*

*epítoto específico de CD33 tal y como se encuentra en la Reivindicación 1 poseen cinéticas de internalización mejoradas cuando se comparan (directamente) a los anticuerpos que se unen al mismo epítoto, tal como Lintuzumab. La unión al epítoto específico se asocia con el efecto inesperado de una internalización de los complejos receptor CD33/anticuerpo, por lo que constituye una característica técnica especial de acuerdo con la Regla 13.1 PCT*" (mi traducción, mi subrayado)

Adicionalmente, en el ítem V del mismo reporte, correspondiente al nivel inventivo, éste señala lo siguiente:

*"(...) anticuerpos anti-CD33 que se unen a la CD33 humana con estas cinéticas de internalización son conocidas en el arte (ver cualquiera de D1 a D3). Todos estos anticuerpos se unen al mismo epítoto que se une Lintuzumab. El epítoto difiere de ellos de la Reivindicación 1. La invención divulga una comparación directa con Lintuzumab bajo las mismas condiciones de ensayo. Estos ensayos mostraron que los anticuerpos que se unen al epítoto de la Reivindicación 1 poseen una cinética de internalización desacelerada en comparación con Lintuzumab, que fue tomado como el anticuerpo anti-CD33 más cercano"* (mi traducción, mi subrayado).

#### **D. Deducir el problema técnico a solucionar.**

Con base en lo mencionado anteriormente respecto al arte previo, el problema técnico de la presente invención, tal como se propone en el Capítulo Descriptivo de esta solicitud, radica en la necesidad de proporcionar agentes de unión antagonistas mejorados para CD33 para tratamiento del cáncer, en particular la AML (página 3).

**E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.**

De acuerdo con la Guía de la SIC "Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva" (subrayado y énfasis fuera de texto).

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Por consiguiente, D2 divulga versiones IgG1 e IgG3 quiméricas y humanizadas de la versión M196 murina, sin hacer divulgación o sugerencia alguna relacionada con las secuencias de éstas tanto en el cuerpo del artículo ni en su sección de información complementaria.

Evidentemente, el arte previo citado por la Examinadora no brinda las enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle específicamente los anticuerpos de la presente invención sin ambigüedad alguna, puesto que D1 y D2 están dirigidos al estudio de escalado de dosis utilizando <sup>131</sup>I-M195 y el desarrollo de IgG1 e IgG3 quiméricas y humanizadas de la versión M196 murina. Adicionalmente, y como ya mencioné, ni D1 ni D2 divulgan la estructura ni la secuencia de aminoácidos que componen el anticuerpo M196 murino, por lo que no es posible determinar si los anticuerpos aquí reclamados son estructuralmente similares a los divulgados en D1 o D2. Nuevamente, y en vista que los anticuerpos no son comparables estructuralmente, la persona medianamente versada en la materia no encontraría sugerencia o motivación alguna a producir el anticuerpo aquí reclamado con las secuencias específicas de las Reivindicaciones 1, 2 y 3, ni mucho menos predecir los resultados sorprendentes e inesperados elucidados por los inventores por medio de trabajo de experimentación exhaustiva.

A pesar de la claridad de la Guía de la SIC establece que es únicamente un solo documento que debe tomarse como arte previo adicional, con el ánimo de discusión científica, realizaré un análisis adicional sobre los documentos D3 y D4 para poder corroborar el nivel inventivo de la presente invención sobre todo el arte previo citado por la Examinadora.

D3 está dirigido hacia métodos para tratar pacientes con agentes que se unen a efectores no-malignos o células accesorio. Dicho documento también menciona anticuerpos anti-CD33 (párrafos 164-171) en donde dichos anticuerpos pueden comprender mutaciones en la región Fc (párrafo 187). Sin embargo, al revisarse con detenimiento D3 se encuentra que dicho documento no divulga ni menciona secuencias de aminoácidos específicas como las de la presente invención, por lo que no son comparables.

De otra parte, D4 divulga mutaciones en la región Fc de anticuerpos con el fin de mejorar sus propiedades terapéuticamente relevantes, tal como la unión Fc-γR, efectividad de la mediación de la función de efector, y propiedades de solución y/o función. Es importante resaltar que D4 hace referencia a anticuerpos de inmunoglobulina (párrafo 80) que son completamente diferentes, en términos estructurales, de aquellos de la presente invención.

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

En este sentido, y teniendo en cuenta lo expuesto en el ítem C del método problema-solución aquí desarrollado, vale la pena llamar la atención sobre el Manual Andino de Patentes que establece que las invenciones en el campo de la biotecnología tienen nivel inventivo cuando la composición reclamado tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **uso o efecto sorprendente**.<sup>8</sup> Por tales razones, es claro que en el presente caso, no sólo las características estructurales de las composiciones reclamados es inesperada, sino también que los efectos técnicos logrado por las mismas, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

iv) Así, resulta notable que en el momento de la realización del Examen de fondo, la Examinadora no se rigió por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que éste debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia los anticuerpos y las composiciones aquí reclamadas, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen.

De aceptar el estándar de nivel inventivo de la Examinadora, donde supuestamente el desarrollo de los anticuerpos aquí reclamados es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que la divulgación del arte previo utilizada para desvirtuar la patentabilidad de una invención, debe ser lo suficientemente detallada para que una persona medianamente versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención sin acudir a experimentación adicional alguna.<sup>9</sup>

La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los anticuerpos aquí reclamados, ni mucho menos con la expectativa de que tuvieran los efectos sorprendentes e inesperados mencionados anteriormente. Por el contrario, siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no tendría un punto de partida para desarrollar los anticuerpos de la

<sup>8</sup> Manual Andino de Patentes, ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.8.1. Páginas 82.

<sup>9</sup> Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

presente invención ya que, tal y como lo mencioné anteriormente, no existe divulgación explícita en el artículo ni en la información complementaria sobre las secuencias de aminoácidos que los componen. Adicionalmente, siguiendo las enseñanzas de dichos documentos, la persona medianamente versada en la materia se vería influida a desarrollar anticuerpos M195 quiméricos y humanizados. Por otra parte, los documentos D3 y D4 no guiarían a la persona medianamente versada en la materia a modificar los anticuerpos en las regiones Fc tal y como se encuentra en la Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 14). De hecho, la persona medianamente versada en la materia no sabría cómo modificar los anticuerpos aquí reclamados en tanto los anticuerpos de las anterioridades D3 y D4 son estructuralmente diferentes a los de la presente invención. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia estaría persuadida a modificar la región Fc de anticuerpos inmunoglobulina (tal y como lo sugiere D4) y usar dichos agentes modificados en los métodos de tratamiento divulgados por D3.

v) Adicionalmente, me permito señalar que en el análisis de patentabilidad realizado, la Examinadora aparentemente se limita a señalar que el arte previo citado divulga un anticuerpo anti-CD33, simplemente señalando que los anticuerpos de la invención se obtendrían fácilmente con las enseñanzas allí descritas. Sin embargo, parece olvidar que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que el anticuerpo de la invención existe y proporciona la actividad biológica mencionada. Esta aproximación propuesta por la Examinadora conllevaría a que ninguna invención sería patentable, volviendo así inoperante el sistema de patentes.

De hecho, de mantener las objeciones contra el nivel inventivo de los anticuerpos aquí reclamados, solicito respetuosamente que la Examinadora conteste las siguientes preguntas:

- ¿Cómo es posible sintetizar los anticuerpos de la presente invención, tal y como están definidos según sus secuencias de aminoácidos a partir de las enseñanzas de D1-D4?
- ¿Cómo es posible que partiendo de un arte previo que no divulga estructura alguna de ningún anticuerpo y que divulga anticuerpos murinos va a llegar a lo aquí reclamado sin necesidad de experimentación?
- ¿Cómo con la práctica rutinaria de la persona medianamente versada en la materia llegaría a la invención únicamente a partir de D1-D4, sus CDRs y sus secuencias de aminoácidos específicos?

# OLARTEMOURE

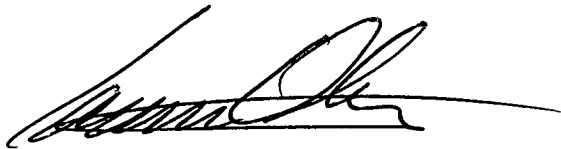
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

En este orden de ideas, es evidente que la Examinadora olvida lo estipulado por la Guía de la SIC *“Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.”*<sup>10</sup>.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, ni la actividad de los anticuerpos de la invención ni su estructura habrían podido ser previstos a partir de la información aportada por D1 a D4.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Anexo 1: International Preliminary Report on Patentability

<sup>10</sup> Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC , 2014, sección 2.13.6.3, página 137.

## CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

### (Primer Examen de Fondo)

1. Un agente de unión a CD33 seleccionado entre:

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:1, una CDR2 de SEQ ID NO:15, una CDR3 de SEQ ID NO:29, una CDR4 de SEQ ID NO:43, una CDR5 de SEQ ID NO:57, y una CDR6 de SEQ ID NO:71;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:2, una CDR2 de SEQ ID NO:16, una CDR3 de SEQ ID NO:30, una CDR4 de SEQ ID NO:44, una CDR5 de SEQ ID NO:58, y una CDR6 de SEQ ID NO:72;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:3, una CDR2 de SEQ ID NO:17, una CDR3 de SEQ ID NO:31, una CDR4 de SEQ ID NO:45, una CDR5 de SEQ ID NO:59, y una CDR6 de SEQ ID NO:73;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:4, una CDR2 de SEQ ID NO:18, una CDR3 de SEQ ID NO:32, una CDR4 de SEQ ID NO:46, una CDR5 de SEQ ID NO:60, y una CDR6 de SEQ ID NO:74;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:5, una CDR2 de SEQ ID NO:19, una CDR3 de SEQ ID NO:33, una CDR4 de SEQ ID NO:47, una CDR5 de SEQ ID NO:61, y una CDR6 de SEQ ID NO:75;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:6, una CDR2 de SEQ ID NO:20, una CDR3 de SEQ ID NO:34, una CDR4 de SEQ ID NO:48, una CDR5 de SEQ ID NO:62, y una CDR6 de SEQ ID NO:76;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:7, una CDR2 de SEQ ID NO:21, una CDR3 de SEQ ID NO:35, una CDR4 de SEQ ID NO:49, una CDR5 de SEQ ID NO:63, y una CDR6 de SEQ ID NO:77;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:8, una CDR2 de SEQ ID NO:22, una CDR3 de SEQ ID NO:36, una CDR4 de SEQ ID NO:50, una CDR5 de SEQ ID NO:64, y una CDR6 de SEQ ID NO:78;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:9, una CDR2 de SEQ ID NO:23, una CDR3 de SEQ ID NO:37, una CDR4 de SEQ ID NO:51, una CDR5 de SEQ ID NO:65, y una CDR6 de SEQ ID NO:79;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:10, una CDR2 de SEQ ID NO:24, una CDR3 de SEQ ID NO:38, una CDR4 de SEQ ID NO:52, una CDR5 de SEQ ID NO:66, y una CDR6 de SEQ ID NO:80;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:11, una CDR2 de SEQ ID NO:25, una CDR3 de SEQ ID NO:39, una CDR4 de SEQ ID NO:53, una CDR5 de SEQ ID NO:67, y una CDR6 de SEQ ID NO:81;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:12, una CDR2 de SEQ ID NO:26, una CDR3 de SEQ ID NO:40, una CDR4 de SEQ ID NO:54, una CDR5 de SEQ ID NO:68, y una CDR6 de SEQ ID NO:82;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:13, una CDR2 de SEQ ID NO:27, una CDR3 de SEQ ID NO:41, una CDR4 de SEQ ID NO:55, una CDR5 de SEQ ID NO:69, y una CDR6 de SEQ ID NO:83;

un anticuerpo que comprende una CDR1 de SEQ ID NO:14, una CDR2 de SEQ ID NO:28, una CDR3 de SEQ ID NO:42, una CDR4 de SEQ ID NO:56, una CDR5 de SEQ ID NO:70, y una CDR6 de SEQ ID NO:84.

2. Un agente de unión a CD33 seleccionado de:

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:85 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:99;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:86 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:100;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:87 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:101;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:88 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:102;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:89 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:103;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:90 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:104;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:91 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:105;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:92 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:106;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:93 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:107;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:94 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:108;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:95 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:109;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:96 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:110;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:97 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:111;

un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada de SEQ ID NO:98 y una región variable de cadena ligera de SEQ ID NO:112.

3. Un agente de unión a CD33 seleccionado de un:

anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:113 y una cadena ligera de SEQ ID NO:127;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:114 y una cadena ligera de SEQ ID NO:128;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:115 y una cadena ligera de SEQ ID NO:129;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:116 y una cadena ligera de SEQ ID NO:130;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:117 y una cadena ligera de SEQ ID NO:131;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:118 y una cadena ligera de SEQ ID NO:132;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:119 y una cadena ligera de SEQ ID NO:133;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:120 y una cadena ligera de SEQ ID NO:134;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:121 y una cadena ligera de SEQ ID NO:135;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:122 y una cadena ligera de SEQ ID NO:136;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:123 y una cadena ligera de SEQ ID NO:137;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:124 y una cadena ligera de SEQ ID NO:138;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:125 y una cadena ligera de SEQ ID NO:139;

un anticuerpo que comprende una cadena pesada de SEQ ID NO:126 y una cadena ligera de SEQ ID NO:140.

4. Un agente de unión a CD33 según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de unión a CD33 tiene afinidad por el CD33 humano y por el CD33 de macaco cangrejero, con una  $K_D$  igual o menor que 10 nM.

5. Un agente de unión a CD33 según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de unión a CD33 está humanizado.
6. Un agente de unión a CD33 según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de unión a CD33 es totalmente humano.
7. Un agente de unión a CD33 según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de unión a CD33 comprende además una función efectora.
8. Un agente de unión a CD33 según la Reivindicación 7, en el que la función efectora es mediada por un dominio Fc.
9. Un agente de unión a CD33 según la Reivindicación 7 u 8, en el que el agente de unión a CD33 comprende una o más mutaciones en el dominio Fc que modulan la función del dominio Fc.
10. Un agente de unión a CD33 según la Reivindicación 9, en el que la modulación de la función del dominio Fc es un aumento de la ADCC en al menos 10%.
11. Un agente de unión a CD33 según cualquiera de las Reivindicaciones 9 y 10, en el que las mutaciones en el dominio Fc se localizan en una o más posiciones seleccionadas de los aminoácidos en las posiciones 332 y/o 239 y/o 236 según el índice de numeración de EU de Kabat.
12. Un agente de unión a CD33 según cualquiera de las Reivindicaciones 9 a 11, en el que las mutaciones en el dominio Fc son una combinación de sustituciones en las posiciones 239 y 332.
13. Un agente de unión a CD33 según cualquiera de las Reivindicaciones 12, en el que las mutaciones en el dominio Fc son una combinación de sustituciones en las posiciones S239D e I332E.
14. Una molécula de ADN que comprende una región que codifica la región variable de cadena pesada de un agente de unión a CD33 según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
15. Una molécula de ADN que comprende una región que codifica la región variable de cadena ligera de un agente de unión a CD33 según cualquiera de las Reivindicaciones 1-13.

16. Un vector de expresión que contiene una molécula de ADN de la Reivindicación 14 o 15.

17. Una célula hospedera que porta una molécula de ADN de acuerdo con la Reivindicación 14 y una molécula de acuerdo con la Reivindicación 15.

18. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, uno o más agentes de unión a CD33 según una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, y al menos un vehículo fisiológicamente aceptable.

\*\*\*\*\*

# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                          |                                                                              |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>12-0321-WO1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>FOR FURTHER ACTION</b>                                |                                                                              | See Form PCT/PEA/416 |
| International application No.<br>PCT/EP2011/067339                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | International filing date (day/month/year)<br>04.10.2011 | Priority date (day/month/year)<br>04.10.2010                                 |                      |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>INV. C07K16/28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                          |                                                                              |                      |
| Applicant<br>BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                          |                                                                              |                      |
| <p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>9</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>1-20</u> sheets, as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions).</li> <li><input type="checkbox"/> sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2).</li> <li><input type="checkbox"/> superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)).</li> </ul> <p>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).</p> |                                                          |                                                                              |                      |
| <p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</li> <li><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                          |                                                                              |                      |
| Date of submission of the demand                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                          | Date of completion of this report                                            |                      |
| 03.05.2012                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                          | 15.01.2013                                                                   |                      |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0<br>Fax: +49 89 2399 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                          | Authorized officer<br><br>Sirim, Pinar<br><br>Telephone No. +49 89 2399-7732 |                      |

24  
24

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/EP2011/067339

**Box No. I Basis of the report**

1. With regard to the **language**, this report is based on
  - ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
    - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
    - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
    - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements\*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

**Description, Pages**

1-57 as originally filed

**Sequence listings, SEQ ID NO**

1-142 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-30 filed with telefax on 03-05-2012

**Drawings, Sheets**

1/5-5/5 as originally filed

- ☒ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
    - ☐ the description, pages
    - ☒ the claims, Nos. 1-30
    - ☐ the drawings, sheets/figs
    - ☐ the sequence listing (*specify*):
    - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
  4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
    - ☐ the description, pages
    - ☐ the claims, Nos.
    - ☐ the drawings, sheets/figs
    - ☐ the sequence listing (*specify*):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/EP2011/067339

5. ☐ This report has been established:

- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
- ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

---

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

---

1. Statement

|                               |             |             |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>1-30</u> |
|                               | No: Claims  |             |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | <u>1-30</u> |
|                               | No: Claims  |             |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-30</u> |
|                               | No: Claims  |             |

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/EP2011/067339

---

**Supplemental Box relating to Sequence Listing**

---

**Continuation of Box I, item 2:**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

a. (means)

- ☐ on paper  
☒ in electronic form

b. (time)

- ☒ in the international application as filed  
☐ together with the international application in electronic form  
☐ subsequently to this Authority for the purposes of search and/or examination  
☐ to this Authority as an amendment on

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

- \* *If item 4 in Box No. 1 applies, the sequence listing, which forms part of the basis of the report, may be marked "superseded."*

28  
28

**1 Documents**

The following documents have been taken into consideration:

- D1 CARON PHILIP C ET AL: "Biological and immunological features of humanized M195 (anti-CD33) monoclonal antibodies", CANCER RESEARCH, vol. 52, no. 24, 1992, pages 6761-6767, XP009142412, ISSN: 0008-5472
- D2 CARON P C ET AL: "MURINE AND HUMANIZED CONSTRUCTS OF MONOCLONAL ANTIBODY M195 (ANTI-CD33) FOR THE THERAPY OF ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA", CANCER, AMERICAN CANCER SOCIETY, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 73, no. 3, SUPPL, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 1049-1056, XP009036638, ISSN: 0008-543X
- D3 CARON P C ET AL: "ENGINEERED HUMANIZED DIMERIC FORMS OF IGG ARE MORE EFFECTIVE ANTIBODIES", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 176, no. 4, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 1191-1195, XP000914982, ISSN: 0022-1007, DOI: DOI:10.1084/JEM.176.4.1191

**2 Subject-matter of the application**

The present application relates to immunotherapies that are based on myeloid cell depletion. In particular, the present invention relates to anti-CD33 antibodies for use in such therapies, e.g. in the treatment of myeloid cell malignancies and myelodysplastic syndrome (MDS).

**3 General Remarks**

- 3.1 The amendments filed by the Applicant in response to the Written Opinion of the International Search Authority (WOISA), appear to meet the requirements of Art. 19(2) PCT and/or Art. 34(2)(b) PCT.
- 3.2 The lack of unity objection raised in the WOISA does no longer maintained for the following reasons:

- 3.2.1 Present claim 1 is directed to a CD33 binding agent which binds to an epitope within the amino acid sequence defined by SEQ ID NO.141 of human CD33 (i.e. alternative b) of original claim 1). Thus, the binding agents share the common property of binding to human CD33 and recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (SeqID No: 141) of human CD33.

CD33 binding agents are already known in the art (see any of the documents D1 to D3). These documents deal with Lintuzumab, a humanized CD33 antibody based on the Hu195 or SGN-33 antibody. Table 4 on page 57 of present application discloses that Lintuzumab binds to a different epitope than the binding agents of claim 1, namely to the epitope MDPNFWLQVQE (SEQ ID NO. 142) of CD33.

D1 discloses that by 4 hours 25% of the anti-CD33 antibody HuG M195 was internalized (page 6763, right hand column; Figure 3(B)),

D2 discloses that after incubation of HL60 cells by 4 hours 30% of the total cell-associated antibody was internalized into the cell (see D2, page 1051, right-column, last paragraph to page 1053, right-column, figure 1).

D3 discloses that by 5 hours, 30-40% of the CD33 binding antibody HuG1-M195 was internalized into HL60 cells with the remainder on the cell-surface (see D3, page 1192, left hand column, second paragraph; page 1193, left hand column, second paragraph - page 1194, left hand column, first paragraph; Figure 2).

Thus, the prior art teaches that about 25-40% of a precursor antibody of Lintuzumab has been internalized after at least 4 hours incubation of HL60 cells. However, each of these documents applies different internalization assays with varying conditions as regards the amounts of antibody or test cells or both. This makes it difficult to compare the results obtained with each of these assays. In contrast thereto, the present application discloses a side-by-side comparison between the claimed antibodies and Lintuzumab which binds to the same epitope as any of antibodies of D1 to D3 and therefore has been taken as a representative for said prior art antibodies. The results of said

21  
36

comparison show that the claimed antibodies are such that at least 40% of the initial amount of the CD33 binding agents remain on the cell surface at a time of 4 hours after incubation. However, when Lintuzumab was tested after the same incubation period only about 20% of the initial amount of CD33/Lintuzumab complexes was left on the cell surface (see application example 2, pages 53/54, and figures 1-4).

Therefore, it can be accepted that antibodies binding to the specific CD33 epitope as recited in present claim 1 have an improved internalisation kinetics when compared (directly) to antibodies binding to the same epitope as Lintuzumab. Binding to the specific epitope is associated with the unexpected effect of decelerated internalization of CD33 receptor/antibody complexes, and therefore constitutes a special technical feature according to Rule 13.1 PCT. The requirements of unity of invention are met as the binding agents of claim 1 are linked by a single inventive concept (Rule 13.1 PCT).

**Re Item V. Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement**

4

**5 Inventive step**

In view of the arguments submitted together with the Applicant's reply to the WOISA, an inventive step for the presently claimed subject-matter can be acknowledged for the following reasons:

Claim 1 relates to a CD33 binding agent binding to a specific epitope defined by SEQ ID NO.141 of human CD33.

The application shows that after 4 hours of incubation with antibodies which bind to this epitope of CD33 at least 40% of the initial amount of said anti-CD33 antibodies remain on the cell surface.

As already discussed above (see item 3.2), anti-CD33 antibodies binding to human CD33 with these internalization kinetics are known in the art (see any of D1 to D3). All of these antibodies bind to the same epitope as Lintuzumab.

This epitope differs from those of claim 1. The application discloses a direct comparison with Lintuzumab under the same assay conditions. These assays showed that antibodies binding to the epitope of claim 1 have decelerated internalization kinetics compared to Lintuzumab taken as representative of the known closest prior art anti-CD33 antibodies.

Thus, taking any of D1 to D3 as the closest state of the art, the technical problem to be solved may be seen as "the provision of further anti-CD33 antibodies".

As a solution to this problem, the present application provides binding agents binding to the epitope as specified in present claim 1.

The agent according to claim 1 differs from the prior art agents by its binding to a different CD33 epitope. The application has shown that binding to this epitope is associated with the unexpected technical effect of retarded internalization of the antibody when directly compared to an antibody which binds to the different CD33 epitope of D1 to D3. Retarded antibody internalization ensures prolonged availability of the antibody on the cell surface which then can longer exert cell toxicity by itself or mediate such effects by attracting effector cells.

Therefore, an inventive step can be acknowledged for the subject-matter of claim 1 and claims 2 to 30 all of which are based on binding agents binding to an epitope within the specific amino acid sequence of CD33 as recited in claim 1.

## **6 Further Remarks**

- 6.1 The term "binding agents" as used in present claim 1 is unclear and not sufficiently disclosed by the application. The effect of retarded internalization has only been shown for antibodies binding to the epitope defined by SEQ ID NO. 141. Therefore, this finding should be properly reflected in the claims.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2011/067339

- 6.2 Claim 30 relates to a method of treatment of the human body by therapy. The patentability of such claims can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Telefax

Boehringer  
Ingelheim

European Patent Office Munich

Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG  
Patents RCV

0049-89/ 2399 4465

Number of Pages: 33

May 03, 2012

International Application PCT/EP2011/067339

Title: "CD33 binding agents"

Applicant: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Our Ref: P12-0321-WO1

Dr. Conrad Eckhardt  
Phone ++43-1-80 105-2337  
Telefax ++43-1-80 105-32137  
E-Mail patentmail@  
boehringer-ingelheim.comDr. Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Vienna  
Phone ++43-1-80 105-0  
Telefax ++43-1-80 408 23  
www.boehringer-ingelheim.at**RESPONSE**to the Written Opinion of the International Searching Authority  
("WOISA") dated 4 October 2011

Concomitantly with this response including amended claims pursuant to Article 34 PCT ("new claims"), a Chapter II PCT Demand is filed and the corresponding fee is paid. International Preliminary Examination should thus be carried out on the enclosed new claims and by kindly considering our arguments and explanations which follow herein below.

DVR Nr.: 0030945  
Firmenbuch-Nr.: FN 312077m  
des Handelsgerichtes WienUniCredit Bank Austria AG  
BLZ 12000  
Konto 230-101-464/00Raiffeisen Bank International AG  
BLZ 31000  
Konto 100561629**I. REQUESTS**

1. Based on the amended set of claims (copy enclosed), International Preliminary Examination according to Article 34 PCT is requested.
2. It is further kindly requested that a positive International Preliminary Report on Patentability be issued given the amendments made to the original claims and the arguments and explanations provided herein below which take into account the concerns that the ISA had with the original claims.

Komplementär:  
Boehringer Ingelheim RCV GmbH  
Firmenbuch-Nr.: FN 310535w  
des Handelsgerichtes Wien  
Sitz: Wien  
Rechtsform:  
Gesellschaft mit beschränkter  
Haftung



Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG

3. In the event that the arguments presented below might require further discussion, the undersigned offers and kindly requests that the Examiner contacts the undersigned via phone. The undersigned is prepared to discuss the case with the Examiner.

## II. CLAIM AMENDMENTS

Applicant herewith files an amended set of claims which should be the basis for International Preliminary Examination. The following amendments, which should be apparent from the enclosed copy showing the changes highlighted (see the enclosed marked-up copy), have been effected:

1. New Claim 1 is based on original claim 1 which was amended by deleting alternative (a). In addition, for the sake of clarity, the claimed binding agent is now defined to bind an epitope, rather than to *recognize* an epitope. This amendment finds support on page 5, lines 22-28 and page 7 and 8 of the application as originally filed.
2. New claim 2 has been added and depends from new claim 1. New claim 2 is entirely based on alternative (a) of original claim 1.
3. New claim 3 corresponds to original claim 2.
4. Original claim 3 was deleted.
5. The remainder of the original claims remains unchanged.



Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG

### III. COMMENTS ON THE OBJECTIONS SET OUT IN THE WOISA

#### 1. Remarks on the gist of the claimed invention

1.1 Applicant has found a new epitope on the CD33 molecule which, upon binding of an antibody, results in a decelerated internalization of CD33 and thus in a prolonged availability of the antibody on the cell surface such that it can mediate cell dependent cytotoxicity for a longer time than prior art antibodies.. CD33 is a so-called tumor marker molecule and is thus an attractive target for binding molecules such as antibodies. In fact, CD33 is a myeloid lineage-specific antigen and is therefore particularly expressed on hematopoietic tumors and therefore a target for treating in particular acute myeloid leukemia (AML), since it does not appear in abundance on "normal" cells. Thus far, a couple of companies such as Seattle Genetics and Wyeth/Pfizer were involved in the development of an antibody against CD33. A promising candidate was a humanized anti-CD33 antibody, called Lintuzumab (note that documents D1 to D3 (all naming Caron as first author) as cited in the ISR concern the "precursor" antibody (Hu195 or SGN-33) of Lintuzumab). However, trials for the treatment of AML were abandoned in 2010 when a phase IIb trial failed to show increased survival.

A similar drug, called Gemtuzumab ozogamicin - an antibody conjugated with a chemotherapeutic agent - which was approved by FDA was withdrawn from the market in 2010 after further trials showed only little benefit to patients and an increased rate of venoocclusive disease and liver toxicity which could even lead to death.



Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG

- 1.2 CD33 is a molecule known to be internalized by cells rather quickly. For antibodies that are designed to deliver a chemotherapeutic agent this property is rather desirable, while for antibodies that should opsonize cells in order to exert an antibody dependent killing mode such as antibody dependent cell cytotoxicity (ADCC) or antibody dependent phagocytosis (ADPC) it would be more desirable that the antibody bound to CD33 would not be internalized too fast, since internalization and mediating cell dependent cytotoxicity are inversely correlated.
- However, both Lintuzumab and Gemtuzumab ozogamicin are internalized rather fast; see Figure 6 on page 3202 in van der Velden et al. in Blood (2001); 97:3197-3204:

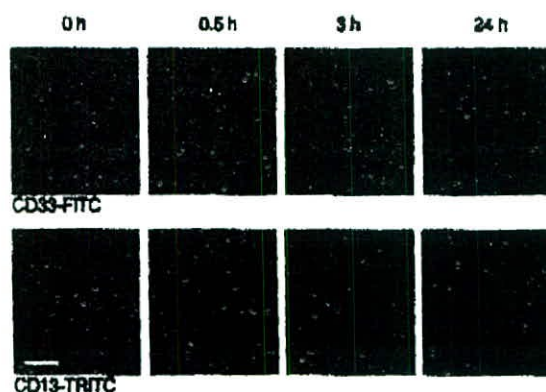


Figure 6. Dual color laser microscopic images showing the internalization of the CD33 antibody P67.6. The CD33<sup>+</sup> myeloid cell line MEG-01 was incubated at 37°C with P67.6-FITC for different periods as indicated, followed by labeling with CD13 and Gold-TRITC. The upper panel shows the P67.6-FITC staining (green channel), and the bottom panel shows the red channel of exactly the same image displaying the membrane staining with CD13Gold-TRITC (bar = 10 µm).

Indeed, after 3hrs Gemtuzumab ozogamicin is almost fully internalized by CD33-positive tumor cells. For Gemtuzumab

**Boehringer  
Ingelheim**Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG

ozogarnicin this makes perfectly sense, since it is designed to deliver its cytotoxic load (calicheamicin) to the cytoplasm.

For Lintuzumab it would be preferable if the antibody would not be internalized too fast, but rather slowly, because it is designed to either exert ADCC or ADCP; see page 483, paragraph bridging left and right column of Sutherland et al in MAbs (2009) 1: 5; 481-490:

In the presence of primary human NK cells, lintuzumab mediated the tumor cell killing of MDR- KG-1 cells and the MDR- HE19217 and TF1- $\alpha$  cell lines in a dose-dependent manner (Fig. 3A). Low, but clearly detectable, ADCC activity could also be detected against the AML blasts from an AML patient

with refractory disease (Fig. 3A). In contrast, the IgG1b control antibody demonstrated minimal activity. Decreased levels of specific lysis observed with primary cells as compared to the cell lines may result from reduced chromium-51 uptake by the AML patient cells and a lower cell viability contributing to a higher background lysis.

Removal of antibody-coated tumor cells by Fc $\gamma$ R-mediated phagocytosis (ADCP) has been hypothesized to be a key mechanism for target cell depletion mediated by therapeutic mAbs in vivo.<sup>34,35</sup> In the current study, the ability of lintuzumab to mediate ADCP against three different AML cell lines with macrophages generated from GM-CSF-treated normal human PBMCs as effector cells, was investigated. These mac-

For both killing modes (ADCC and ADCP), the antibody should remain bound on the cell surface of a tumor cell, and should not be internalized quickly. However, a direct comparison between Lintuzumab and the antibodies of the present invention clearly revealed that, while at least 40% of the initial amount of a claimed CD33 antibody remains left on the cell surface of HL60 cells at a time of 4 hrs after incubation, Lintuzumab was internalized to an extent of about 80% after 4 hrs incubation, thereby only 20% of the initial amount of Lintuzumab remained left on the surface of HL60 cells; see Example 2 on pages 53 and 54 as well as Figures 1-4.



Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG

- 1.3 In sharp contrast to the ultra-fast internalization of Gemtuzumab ozogamicin and the somewhat "slower", but even fast internalization of Lintuzumab, the antibodies of the present invention are internalized much slower and are thus improved, since they can opsonize tumor cells for a prolonged period of time and thus mediate cytotoxicity; see pages 53 and 54 as well as page 55, lines 18-24 of the present application for a direct comparison between Lintuzumab and the antibodies of the present invention.

This improvement is achieved by the binding of the antibodies to an epitope different from that bound by Gemtuzumab ozogamicin and Lintuzumab, respectively. It could not at all have been expected that the binding of an anti-CD33 antibody to the epitope to which the antibodies of the present invention bind, would decrease the internalization of such an antibody.

Astonishingly, even though the antibodies of the present invention differ to a certain degree in their CDRs, they all bind to the same epitope; see Table 4 on page 57, which summarizes the epitope mapping data of the antibodies that are now subject of new claim 2.

- 1.4 All in all, the antibodies of the present invention are both novel and inventive over prior art antibodies due to their binding to a novel epitope within CD33, whereby binding to said epitope effects a decreased internalization of CD33 which, as explained above, is highly desirable. Accordingly, antibodies of the present invention can be expected to show the improved effect that, for example, Lintuzumab could not achieve in the late phase clinical trial, i.e. an improvement in mediating cell-dependent cytotoxicity and thus an improvement in the treatment of cancer such as AML.

Page 7

Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG

1.5 In sum, the binding of the claimed antibodies to a novel epitope within CD33 and the effect caused by their binding (decreased internalization of CD33) is the novel and inventive feature that unifies these antibodies.

**2. Unity (Rule 13 PCT)**

2.1 The ISA objected that the present application would lack unity. The applicant traverses this assessment. Based on the amended claims, this objection should be overcome.

2.2 According to Rule 13 PCT the international application shall relate to one invention only or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept. Where a group of inventions is claimed in one and the same international application, the requirement of unity of invention referred to in Rule 13.1 PCT shall be fulfilled only when there is a technical relationship among those inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. The expression "special technical features" shall mean those technical features that define a contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art.

New claim 1 relates to a CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by binding to an epitope within the amino acid sequence

FFHPIPIYYDKNSPVHGYW (SeqID No: 141) of human CD33.

All further claims are directly or indirectly dependent on claim 1, thus the unity argumentation relating to claim 1 relates to the entire claim set.



Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG

As said, new claim 1 defines the CD33 binding agent by way of its binding capacity to the specific epitope, FFIIPYDYDKNSPVHGYW. This specifically claimed antibody-epitope binding is a special technical feature according to Rule 13.1 PCT. Indeed, this particular epitope does not belong to prior art knowledge and the effect (decelerated internalization of CD33) linked with the binding of a claimed binding molecule to said epitope is surprising.

In particular, the relevant prior art antibodies such as those disclosed in all prior art documents dealing with Lintuzumab (humanized CD33 antibody based on the 11u195 antibody), i.e., D1, D2 and D3 bind to a different epitope and do not cause a deceleration of CD33 internalization; see also Table 4 on page 57, where Lintuzumab's epitope – which is different from the epitope referred to in new claim 1 – is shown.

As explained above in section III.1, the claimed antibodies, though they show differences in their CDRs do nevertheless all surprisingly bind to the same epitope. This fact is reflected in new claim 1.

Hence, although the antibodies of new claim 2 differ in their CDRs, there is a technical relationship (unifying feature/technical relationship) among the alleged 13 inventions: their binding to the novel and inventive epitope as referred to in new claim 1.

This special technical feature, namely the capacity of binding to the novel epitope, is accompanied with an important technical improvement of the claimed CD33 binding agent. In detail, the binding agent according to new claim 1 which is able to bind to the novel epitope, provides improved internalization kinetics compared to correspondent binding agents known from the prior art.

Internalization of antibody means the reduction of the amount of antibody/ antigen complexes on the cell surface of the target cell

**Boehringer  
Ingelheim**Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG

after incubation with antibody. The more the internalization of an antibody is retarded the higher is its potential medical efficacy. Unexpectedly the inventors found (see e.g. example 2 of the present application) that internalization of all new found CD33 binding agents which bind to the novel epitope was significantly decelerated compared to lintuzumab which represents the closest prior art antibody.

The single general inventive concept is thus, the provision of a new and improved group of CD33 binding agents which share one special technical feature in common: binding to a novel epitope within CD33 which has the unexpected technical effect of decelerated internalization, i.e., at least 40% of the initial amount of the CD33 binding agents remain on the cell surface at a time of 4 hrs after incubation; see Example 2 and Figures 1-4.

As the invention underlying the entire claimed subject matter is linked by such a single general inventive concept, the claimed subject matter complies with the unity requirements according to the PCT.

### 3. Novelty (Art. 33(2) PCT)

Novelty was acknowledged in the WOISA and in view of the explanations provided above and the data shown in present application, we submit that there can be no doubt whatsoever about novelty of the (original and) new claims.

41  
42Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG

#### 4. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

4.1 The present invention relates to CD33 binding agents which can be used in cancer therapy, e.g. in the treatment of myeloid cell malignancies such as AML and myelodysplastic syndrome (MDS). In the prior art it has been shown that CD33 antigen is frequently expressed on tumor cells that originate from the myelomonocytic lineage, such as myeloid leukemia cells. Unfortunately, clinical development of lintuzumab was discontinued after results from a phase II trial, either as monotherapy or in combination with chemotherapy, since it did not yield the expected improvement in efficacy. Gemtuzumab ozogamicin, a CD33-binding antibody conjugated to a chemotherapeutic, was withdrawn from the market because of undesired side effects that were not outweighed by a beneficial therapeutic effect. Therefore, there has been a clear and unmet need for the development of improved CD33-targeting treatment modalities.

4.2 The objective technical problem over the closest prior art **D1** (or alternatively **D2** or **D3**), is the provision of a CD33 binding agent that shows prolonged availability to remain on the cell surface in order to mediate cell dependent cytotoxicity for a longer period of time, since CD33 is rather quickly internalized, thereby taking the antibody out of action.

The solution for this problem is realized for the first time by the binding agents according to the present application that are characterized by their capacity to bind to the new specific epitope. The solution is plausible since the present application demonstrates in a side-by-side comparison the internalization kinetics of the claimed antibodies and Lintuzumab, the closest prior art antibody.

Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG

- 4.3 This finding was neither foreseeable nor expectable as none of the prior art documents contains a hint as to how an antibody should be constructed in order to achieve a prolonged availability to remain on the cell surface. Even worse, all prior art documents that address internalisation kinetics of CD33 binding agents lead rather away from the claimed subject matter of the present application. All the disclosed antibodies according to D1-D3 bind to a different epitope, namely to MDPNFWLQVQE (see e.g. Table 4 on page 57 of the present application). Binding to this epitope results in an internalisation kinetic profile that is significantly worse in comparison to the profile of the claimed antibodies. Specifically, the claimed antibodies are such that at least 40% of the initial amount of the CD33 binding agents remain on the cell surface at a time of 4 hrs after incubation, while the closest prior art antibody Lintuzumab fails to reach such a level after 4 hrs incubation; see Example 2 and Figures 1-4. Such an improved internalisation kinetics profile however could neither be expected nor could its reason have been expected to lie in the binding to the special epitope within CD33 as referred to in new claim 1.

The fact that D1, D2 or D3 assert that about 25-40% of a precursor antibody of Lintuzumab, Lintuzumab itself or a dimerized Lintuzumab has been internalized, seems to implicate<sup>1</sup> that the remaining antibody is cell surface bound, is more or less irrelevant, since each of the documents applies a different internalization assay. Indeed, either different amounts of antibody or test cells or both is/are varied (see D1 on page 6762, left column "Modulation of cell surface antigen"; D2 on page 1051, right column "Internalization

<sup>1</sup> Note that none of D1, D2 or D3 explicitly mentions which amount of antibody remains left on the cell surface. They only mention which amount is internalized, but are silent about the fate of the antibody that is allegedly not internalized.



Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG

studies"; D3 on page 1192, left column "Internalization studies").

This makes each of the internalization assays of D1 to D3 unreliable which is, all the more, reflected by the fact that even though the authors of D1 to D3 are more or less the same, they obtain each time different results. Would they have applied the same conditions as was done by the present inventors, they would have observed what the present inventors have found: an antibody which binds the epitope of Lintuzumab does not show the decelerated internalization kinetics as do the claimed antibodies.

Be that as it may, the side-by-side comparison between the claimed antibodies and Lintuzumab (being representative for prior art antibodies that bind to the same epitope as Lintuzumab) shows that the claimed antibodies are superior and thus advantageous!

The claimed subject matter of the present application is thus inventive over the prior art, since it could neither have been expected that an epitope binding other than to the known prior art epitopes, specifically other than to MDPNFWLQVQE (D1-D3) would provide for the technical effect observed by the present inventors, i.e., a delayed/retarded internalization which ensures prolonged availability of the antibody on the cell surface in order to exert by itself ADCC or mediate a cell toxicity effect on the target cell by attracting T-cells, NK cells and phagocytes.

Thus, the subject matter underlying the new claims of the present application was not obvious in view of the prior art, but involves an inventive step.

Page 13



Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG

Respectfully submitted,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'CE'.

Dr. Conrad Eckhardt  
European Patent Attorney  
GA 31039

**Enclosures:**

New set of claims (marked-up and clean copy)  
Chapter II PCT Demand  
Fee Calculation Sheet  
Form 1037

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/067339

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/28 A61K39/395

ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | CARON PHILIP C ET AL: "Biological and immunological features of humanized M195 (anti-CD33) monoclonal antibodies", CANCER RESEARCH, vol. 52, no. 24, 1992, pages 6761-6767, XP009142412, ISSN: 0008-5472<br>the whole document<br>-----<br>-/-- | 1-30                  |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 2012

Date of mailing of the international search report

30/01/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sirim, Pinar

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/067339

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
| X                                                    | CARON P C ET AL: "MURINE AND HUMANIZED CONSTRUCTS OF MONOCLONAL ANTIBODY M195 (ANTI-CD33) FOR THE THERAPY OF ACUTE MYELOGENOUS LEUKEMIA",<br>CANCER, AMERICAN CANCER SOCIETY,<br>PHILADELPHIA, PA, US,<br>vol. 73, no. 3, SUPPL,<br>1 January 1994 (1994-01-01), pages<br>1049-1056, XP009036638,<br>ISSN: 0008-543X<br>the whole document<br>-----                                                                                                                                         | 1-30                  |
| X                                                    | CARON P C ET AL: "ENGINEERED HUMANIZED DIMERIC FORMS OF IGG ARE MORE EFFECTIVE ANTIBODIES",<br>THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE,<br>ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US,<br>vol. 176, no. 4,<br>1 January 1992 (1992-01-01), pages<br>1191-1195, XP000914982,<br>ISSN: 0022-1007, DOI:<br>DOI:10.1084/JEM.176.4.1191<br>the whole document<br>-----                                                                                                                                        | 1-30                  |
| A                                                    | KUEGLER MARKUS ET AL: "A recombinant trispecific single-chain Fv derivative directed against CD123 and CD33 mediates effective elimination of acute myeloid leukaemia cells by dual targeting",<br>BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY,<br>WILEY-BLACKWELL PUBLISHING LTD, GB,<br>vol. 150, no. 5,<br>1 September 2010 (2010-09-01), pages<br>574-586, XP009142424,<br>ISSN: 0007-1048, DOI:<br>DOI:10.1111/J.1365-2141.2010.08300.X<br>[retrieved on 2010-07-16]<br>the whole document<br>----- | 1-30                  |
| A                                                    | SINGER HEIKO ET AL: "Effective Elimination of Acute Myeloid Leukemic Cells by Recombinant Bispecific Antibody Derivatives Directed Against CD33 and CD16",<br>JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, HAGERSTOWN, MD, US,<br>vol. 33, no. 6, 1 July 2010 (2010-07-01),<br>pages 599-608, XP009142457,<br>ISSN: 1524-9557, DOI:<br>DOI:10.1097/CJI.0B013E3181DDA225<br>the whole document<br>-----<br>-/--                                                                  | 1-30                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/067339

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | <p>LINENBERGER MICHAEL L ET AL:<br/> "Antibody-directed therapies for<br/> hematological malignancies",<br/> TRENDS IN MOLECULAR MEDICINE, ELSEVIER<br/> CURRENT TRENDS, GB,<br/> vol. 8, no. 2,<br/> 1 February 2002 (2002-02-01), pages 69-76,<br/> XP009142419,<br/> ISSN: 1471-4914<br/> the whole document</p> <p>-----</p>                                                                                                 | 1-30                  |
| A         | <p>WO 2008/058021 A2 (SEATTLE GENETICS INC<br/> [US]; DRACHMAN JONATHAN G [US]; SUTHERLAND<br/> MAY KU) 15 May 2008 (2008-05-15)<br/> the whole document</p> <p>-----</p>                                                                                                                                                                                                                                                        | 1-30                  |
| A         | <p>KORVER W ET AL: "Monoclonal antibodies<br/> against IREM-1: potential for targeted<br/> therapy of AML",<br/> LEUKEMIA, MACMILLAN PRESS LTD, US,<br/> vol. 23, no. 9,<br/> 1 September 2009 (2009-09-01), pages<br/> 1587-1597, XP009142413,<br/> ISSN: 0887-6924<br/> the whole document</p> <p>-----</p>                                                                                                                    | 1-30                  |
| A         | <p>LAZAR GREG A ET AL: "Engineered antibody<br/> Fc variants with enhanced effector<br/> function",<br/> PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF<br/> SCIENCES OF THE UNITED STATES (PNAS),<br/> NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, US,<br/> vol. 103, no. 11,<br/> 14 March 2006 (2006-03-14), pages<br/> 4005-4010, XP002590010,<br/> ISSN: 0027-8424, DOI:<br/> DOI:10.1073/PNAS.0508123103<br/> the whole document</p> <p>-----</p> | 1-30                  |
| A         | <p>CARTER P J: "POTENT ANTIBODY THERAPEUTICS<br/> BY DESIGN",<br/> NATURE REVIEWS. IMMUNOLOGY, NATURE<br/> PUBLISHING GROUP, GB,<br/> vol. 6, 7 April 2006 (2006-04-07), pages<br/> 343-357, XP007901440,<br/> ISSN: 1474-1733, DOI: DOI:10.1038/NRI1837<br/> the whole document</p> <p>-----</p>                                                                                                                                | 1-30                  |

-/--

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2011/067339

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | <p>MAN SUNG CO: "CHIMERIC AND HUMANIZED ANTIBODIES WITH SPECIFICITY FOR THE CD33 ANTIGEN1",<br/>JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 148, no. 4,<br/>15 February 1992 (1992-02-15), pages 1149-1154, XP000368716,<br/>ISSN: 0022-1767<br/>the whole document</p> <p>-----</p> | 1-30                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2011/067339

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-30(partially)

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:1, CDR2 has an amino acid sequence selected from SeqID No:15, CDR3 has an amino acid sequence selected from SeqID No:29, CDR4 has an amino acid sequence selected from SeqID No: 43, CDR5 has an amino acid sequence selected from SeqID No:57, CDR6 has an amino acid sequence selected from SeqID No:71, or b) recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID No: 141) of human CD33

---

2. claims: 1-30(partially)

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:2, CDR2 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:16, CDR3 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:30, CDR4 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:44, CDR5 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:58, CDR6 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:72, or b) recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID No: 141) of human CD33

---

3. claims: 1-30(partially)

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:3, CDR2 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:17, CDR3 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:31, CDR4 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:45, CDR5 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:59, CDR6 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:73, or b) recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID No: 141) of human CD33

---

4. claims: 1-30(partially)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:4, CDR2 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:18, CDR3 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:32, CDR4 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:46, CDR5 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:60, CDR6 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:74, or b) recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID No: 141) of human CD33

---

5. claims: 1-30(partially)

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:5, CDR2 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:19, CDR3 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:33, CDR4 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:47, CDR5 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:61, CDR6 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:75, or b) recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID No: 141) of human CD33

---

6. claims: 1-30(partially)

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:6, CDR2 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:20, CDR3 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:34, CDR4 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:48, CDR5 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:62, CDR6 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:76, or b) recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID No: 141) of human CD33

---

7. claims: 1-30(partially)

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1,

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:7, CDR2 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:21, CDR3 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:35, CDR4 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:49, CDR5 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:63, CDR6 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:77, or b) recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID No: 141) of human CD33

---

8. claims: 1-30(partially)

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:8, CDR2 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:22, CDR3 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:36, CDR4 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:50, CDR5 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:64, CDR6 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:78, or b) recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID No: 141) of human CD33

---

9. claims: 1-30(partially)

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:9, CDR2 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:23, CDR3 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:37, CDR4 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:51, CDR5 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:65, CDR6 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:79, or b) recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID No: 141) of human CD33

---

10. claims: 1-30(partially)

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:10, CDR2 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:24, CDR3 has an amino acid sequence

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

selected from Seq ID No:38, CDR4 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:52, CDR5 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:66, CDR6 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:80, or b) recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID No: 141) of human CD33

---

11. claims: 1-30(partially)

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:11 or 13, CDR2 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:25 or 27, CDR3 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:39 or 41, CDR4 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:53 or 55, CDR5 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:67 or 69, CDR6 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:81 or 83, or b) recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID No: 141) of human CD33

---

12. claims: 1-30(partially)

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:12, CDR2 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:26, CDR3 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:40, CDR4 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:54, CDR5 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:68, CDR6 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:82, or b) recognizing an epitope within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID No: 141) of human CD33

---

13. claims: 1-30(partially)

A CD33 binding agent binding to human CD33, the CD33 binding agent being defined by

a) having a heavy chain variable region comprising CDR1, CDR2 and CDR3, and a light chain variable region comprising CDR4, CDR5 and CDR6, wherein CDR1 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:14, CDR2 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:28, CDR3 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:42, CDR4 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:56, CDR5 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:70, CDR6 has an amino acid sequence selected from Seq ID No:84, or b) recognizing an epitope

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

within the amino acid sequence FFHPIPYDKNSPVHGYW (Seq ID  
No: 141) of human CD33

---

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/067339

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2008058021 A2                          | 15-05-2008          | AU 2007317333 A1           | 15-05-2008          |
|                                           |                     | CA 2667808 A1              | 15-05-2008          |
|                                           |                     | EP 2084527 A2              | 05-08-2009          |
|                                           |                     | JP 2010509234 A            | 25-03-2010          |
|                                           |                     | US 2008267960 A1           | 30-10-2008          |
|                                           |                     | US 2010215653 A1           | 26-08-2010          |
|                                           |                     | US 2011038856 A1           | 17-02-2011          |
|                                           |                     | WO 2008058021 A2           | 15-05-2008          |
| -----                                     |                     |                            |                     |