

P-4037



No. 13-275276- -00007-0000

Fecha 2015-11-04 08:35:30 Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 21 22

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 13-275.276

Solicitud de patente a nombre de **ALDERBIO HOLDINGS LLC**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el pasado 15 de septiembre, de la sociedad **ALDERBIO HOLDINGS LLC**, domiciliada en New Jersey, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 7096 notificado por fijación en lista el 30 de junio de 2015, relacionado con concepto técnico de fondo, para cuya respuesta fue necesario solicitar una prórroga de 30 días hábiles, mediante memorial del día 15 de septiembre de 2015, me permito manifestar ahora lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que comprende las mismas 18 reivindicaciones, en donde se eliminaron las reivindicaciones 2, 5 a 10, 12, 14 a 22, 24 a 26, 28 a 44, 46 a 81, 83 a 85, 87, 89 a 91, 93, 94, 96 a 142, 146 a 148, 150 a 188 y de la 190 a la 211; adicionalmente se realizaron modificaciones por concepto de claridad, en un esfuerzo por acelerar el trámite.

En relación con el nuevo pliego reivindicatorio, nos permitimos manifestar que no se paga tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo consta de tan solo 18 reivindicaciones, número mucho menor que el contenido en el pliego originalmente presentado, por el cual se pagó tasa en su momento.

2. Excepción a la Patentabilidad

Su Despacho ha objetado a la materia reportada en las reivindicaciones 15 a 21, 32 a 44, 65 a 81, 117 a 132, 150 a 170, 177 a 187 y 209 por el hecho de hacer referencia a métodos de tratamiento, lo cual es considerado materia no patentable, tal y como lo establece el literal (d) del artículo 20 de la Decisión 486. En dicho respecto se le informa a este Despacho que dichas reivindicaciones han sido removidas del actual pliego reivindicatorio tal y como se expuso inicialmente, con el ánimo de cumplir con los lineamientos de esta legislación.

3. Usos y Segundos Usos

Su Despacho ha indicado que la materia reportada por las reivindicaciones 44 y 209, hace referencia a usos del anticuerpo y composición reclamada, lo cual no es considera materia patentable, de acuerdo con lo descrito por los artículos 14 y 21 de la Decisión 486, ante lo cual se informa que dicha materia ya no hace parte del alcance del nuevo pliego reivindicatorio de esta solicitud.

4. Título

El señor Examinador ha indicado que el título que representa a esta solicitud, es muy general y en consecuencia no corresponde al objeto inventivo que realmente se desea proteger. En respuesta a ello y obedeciendo a dicha observación, se ha modificado dicho título de la siguiente manera:

“ANTICUERPOS ANTI-CGRP O FRAGMENTOS DEL MISMO,
METODO PARA FABRICAR ANITCUERPOS ANTI-CGRP O

FRAGMENTOS DEL MISMO Y COMPOSICIONES QUE
COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI-CGRP O FRAGMENTOS
DEL MISMO”

5. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

5.1 Su Despacho ha indicado que las reivindicaciones 1, 12, 14, 15, 58, 59, 110, 171, 173 y 198 a 200, carecen de claridad por el hecho de reportar resultados a alcanzar. En dicho respecto, primero que todo se informa que todas las anteriores reivindicaciones, a excepción de la reivindicación 1, han sido eliminadas del actual pliego reivindicatorio. Con respecto a la reivindicación que permanece, se informa que se ha eliminado de ella, cualquier lenguaje en relación a enlace de un epitopo, glicolización etc. Por lo contrario, la nueva reivindicación 1 reporta un anticuerpo anti-CGRP del tipo Ab6, o técnicamente conocido como “ALD403”, el cual está definido a partir de sus seis CDR, tres de la cadena liviana variable y tres de la cadena pesada variable, tal y como lo exige la presente legislación.

5.2 Su Despacho objetó la nomenclatura “Ab1, Ab2, Ab3... Ab13 y Ab14”, por ser una nomenclatura arbitraria y por ende desconocida. En dicho respecto se informa que dicha nomenclatura ha sido removida del actual pliego reivindicatorio y tal y como se mencionó en el ítem anterior, se ha seleccionado exclusivamente al anticuerpo Ab6, el cual está definido en términos de sus seis CDRs, como se puede apreciar en la nueva reivindicación 1.

5.3 Su Despacho objetó a la reivindicación 3 por reportar el término “MetMab”, ante lo cual se informa a que este ha sido removido de dicha reivindicación.

5.4 Su Despacho objetó al término “al menos” por ser impreciso y en consecuencia, no permitir diferenciar a la invención del estado previo de la técnica. En respuesta a ello se informa que se ha eliminado dicho término de las nuevas reivindicaciones 1 a 18, en un esfuerzo por acelerar el trámite.

5.5 Su Despacho objetó a la reivindicación 10, por el hecho de no existir evidencia alguna, en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, sobre el desarrollo de anticuerpos con patrones de glicosilación. En respuesta a ello se informa, que esta objeción se ve superada teniendo en cuenta que esta reivindicación ya no hace parte del alcance del nuevo pliego reivindicatorio que se presenta en esta oportunidad. El mismo argumento aplica para la objeción hecha a la reivindicación 22, la cual fue eliminada del actual pliego reivindicatorio.

5.6 Su Despacho objetó a las reivindicaciones 23, 24, 92, 93, 137, 138 y 142, por definir un polinucleótido en términos del producto que codifica. En dicho respecto se informa que en referencia a la reivindicación 23, la cual es la única que persiste de dicho grupo de reivindicaciones citadas, se ha redefinido dicho polinucleótido, por la secuencia de nucleótidos que este comprende. De la misma manera se operó con la reivindicación 86, ahora la reivindicación 10.

5.7 Su Despacho ha objetado a las reivindicaciones 25, 26, 88, 94 y 139, por no especificar el tipo de vector empleado y/o la secuencia recombinante. En dicho respecto se informa que en reemplazo a dicha exigencia, se ha especificado que se trabaja con una célula de levadura recombinante del tipo *Pichia pastoris*.

5.8 Su Despacho ha objetado la definición dada a las secuencias de nucleótidos, en términos de porcentaje de homología, ante lo cual se informa que dicho concepto ha sido removido y reemplazado por la SEQ ID NO. de las secuencias de nucleótidos del polinucleótido reclamado.

5.9 Las objeciones hechas a las reivindicaciones 47-49, 53, 54, 61, 62, 113, 114, 201 y 202, se ven superadas en vista de que estas reivindicaciones fueron eliminadas del actual pliego reivindicatorio.

5.10 La reivindicación 82, ahora la reivindicación 9, fue objetada por

reportar resultados a alcanzar, razón por la cual se eliminó la expresión “*que expresa y secreta establemente en el medio de cultivo al menos 10-25 mg/litro de dicho anticuerpo*”.

5.11 Las reivindicaciones 63, 64, 115, 116, 203 y 204 fueron objetadas por carecer de sustento con respecto al desarrollo de anticuerpos que están ajustados para comprender otras moléculas, ante lo cual se informa que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del actual pliego reivindicatorio.

5.12 Por ultimo, su Despacho indico que las reivindicaciones 143 a 149, 208, 210 y 211 no son claras por no mencionar por su nombre IUPAC, los componentes específicos que hacen parte de la composición. En dicho respecto, primero que todo se informa que las reivindicaciones 146-149, 208, 2010 y 211 ya no hacen parte del alcance del nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud. Sin embargo y en referencia a las reivindicaciones que permanecen y que reclaman la composición, se le informa a este Despacho que es imposible limitar la invención de esa forma, dado que los excipientes que pueden adaptarse a la composición, dependerán del tipo de administración que se lleve a cabo, ya sea intravenosa, intramolecular, intraperitoneal etc, tal y como se menciona en los párrafos [0569] a [0571], del capítulo descriptivo de la solicitud. Por tal razón se considera que dicha acción sería una limitación indebida y en consecuencia, no se ha llevado a cabo la observación hecha en este respecto.

De esta manera, se ha dado respuesta a cada una de las objeciones planteadas por falta de claridad, razón por la cual nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 18 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

6. Falta de Unidad de Invención

Su Despacho ha indicado que la presente invención carece de unidad de invención, por el hecho de comprender 3 grupos inventivos diferentes,

siendo estos:

G-1: anticuerpos que comprenden una región de variable pesada (VH) de SEQ ID NO: 3, 33, 63, 83, o 103, y una región de variable liviana (VL) SEQ ID NO: 1, 31, 61, 81 o 101;

G-2: anticuerpos que comprenden una región de variable pesada (VH) de SEQ ID NO: 13, 23, 43, 53, 73, 93, 113 o 133, y una región de variable liviana (VL) SEQ ID NO: 11, 21, 41, 51, 71, 91, 111, o 131; y

G-3: anticuerpos que comprenden una región de variable pesada (VH) de SEQ ID NO: 23, y una región de variable liviana (VL) SEQ ID NO: 121.

Ante dicho panorama, se le recuerda al señor Examinador que la presente invención ha sido restringida a un único tipo de anticuerpo, siendo este el Ab6, que se encuentra debidamente definido por sus 6 CDRs. De esta manera asegura que este nuevo pliego reivindicatorio, reclama un único objeto inventivo.

7. Observaciones con respecto a la falta de Novedad

De acuerdo al artículo 16 de la Dec. 486, se determina:

“Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida”.

La novedad de una invención se evalúa a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, una invención puede ser objetada por novedad cuando sus características esenciales son exactamente iguales a las de un antecedente que represente el estado de la

técnica conocido al momento de presentar la solicitud. Por lo tanto en caso que llegue a existir al menos una diferencia en dicha comparación, se afirma que la invención SI cumple con el requisito de novedad.

De acuerdo con lo estipulado en la acción oficial pendiente, se tiene que la reivindicación 1 y sus dependientes carecen de novedad, en vista de las enseñanzas del documento **D1**: WO2009109908, ante lo cual mi mandante presenta los siguientes argumentos, los cuales desvirtuarán dicha información.

Con base en lo anterior, se resalta nuevamente, que la actual reivindicación 1 hace referencia a un único tipo de anticuerpo **CRGP** anti-humano, o en este campo técnico conocido como el anticuerpo **Ab6/ALD43**, el cual comprende 6 secuencias de aminoácidos, referentes a sus 6 CDRs, identificadas por las SEQ ID NOs: 55 a 60.

De esta manera se asegura que el documento D1, no menciona ni sugiere un anticuerpo de este tipo, con las características técnicas estructurales que lo definen, por tanto la reivindicación 1 y sus dependientes, si son novedosas sobre la materia previamente divulgada por el documento D1.

Es así como se le solicita amablemente a este Despacho, tener en consideración el anterior argumento para así reconocer el cumplimiento de este requisito de patentabilidad.

8. Observaciones con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

El señor Examinador establece en su concepto técnico, la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 6, 7, 10-12, 22-31, 45-64, 171-176, 188-208, y 210-211, a la luz de la combinación de las enseñanzas de los documentos **D1**: WO2009109908 y **D2**: *Zeller et al. (2008) Brit Journal of Pharma 155:1093-1103*, en donde según dicho análisis, una persona del oficio versada en la materia, estaría motivada a emplear anticuerpos monoclonales contra el CRGP, actuando como agentes terapéuticos, tal y como lo divulga D2, modificando de dicha manera, las secuencias de amino ácidos de D1. Ante dicha afirmación, mi representada manifiesta su completo desacuerdo a partir de los siguientes argumentos, los cuales desvirtúan por completo esta afirmación.

Antes de empezar a discutir sobre dicho análisis, se desea partir nuevamente sobre el hecho de que el nuevo capítulo reivindicatorio hace exclusiva referencia a un tipo de **anticuerpo Ab6, o conocido en ensayos clínicos como ALD403, el cual está debidamente definido por sus 6 CDRs**. Adicionalmente se informa que las reivindicaciones 6, 7, 10, 12, 22, 24-25, 28-31, 46-64, 171-176, 188, 190-208, and 210-211, ya no hacen parte de este nuevo pliego reivindicatorio.

Por otro lado se desea resaltar que el problema técnico objetivo que la presente solicitud realmente aborda y soluciona, consiste en la necesidad de proveer composiciones o métodos para reducir y/o inhibir enfermedades o desordenes asociadas con el CRGP, que causan migrañas, dolores de cabeza, dolor y vejiga hiperactiva, ante lo cual el anticuerpo ALD403 representa una solución a dicha problemática, presentado adicionalmente, una **eficacia prolongada, por más de 6 meses, en el tratamiento de**

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

migrañas, tal y como se describe en el capítulo descriptivo de la presente solicitud.

Con base en lo anterior, se tiene que al estudiar en detalle las enseñanzas de los documentos citados por el señor Examinador, se tiene que D1 en efecto divulga un anticuerpo anti-CRGP que comprende diferentes CDRs a los que comprende el anticuerpo de la invención. Por su parte, el documento D2 igualmente divulga anticuerpos anti-CRGP, pero no describe las secuencias de aminoácidos que estos comprenden. De este modo y a partir de la materia divulgada por estos documentos, es imposible que una persona del oficio versada en la materia, llegue a deducir las seis secuencias de aminoácidos que en específico, definen al anticuerpo Ab6 y por ende, jamás esperaría obtener los efectos terapéuticos sorprendentes que este anticuerpo ofrece en el tratamiento del dolor, específicamente en el de la migraña.

Dichos efectos terapéuticos ventajosos que produce el anticuerpo reclamado, se vio reflejado en ensayos clínicos, en donde quedo en evidencia su mayor eficacia prolongada, por más de 6 meses, en el tratamiento de migrañas. Lo anterior se afirmó en el 17 Congreso de la Sociedad de Dolor de Cabeza Internacional, mayo 15, 2015, en donde se divulgo: "*Alder presenta datos clínicos positivos para el ALD203*".

Los resultados obtenidos de dichos ensayo clínicos, demostraron que con una sola administración intravenosa de una dosis de ALD403 (1000 mg), a individuos diagnosticados con migraña, que presentaban dicho dolor por 5 a 14 días al mes, los pacientes reportaron una reducción significativa en el número de días con migraña. En particular, después de 12 días de tratamiento, 61% de los pacientes que recibieron ALD403, reportaron un 50% de reducción de los días de migraña, en comparación con una reducción del 33% en pacientes que recibieron un tratamiento con placebo; otro 33% de los pacientes que recibieron ALD403, presentaron un 75% de reducción en los días de migraña, en comparación con un 9% de reducción en pacientes que recibieron tratamiento con placebo y finalmente, **16% de**

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

los pacientes tratados con ALD403, evidenciaron una reducción del 100% de los días padeciendo de migraña, con respecto a ningún caso presentado en los pacientes tratados con placebo. (Ver ultima columna derecha de la tabla de resultados de los ensayos clínicos). Como se puede apreciar, un resultado de anular completamente la presencia de migraña en un sujeto que padecía de dicha enfermedad, es un resultado completamente sorprendente, no antes visto en el estado previo de la técnica.

De este modo se desea dejar claro, que ni D1 ni D2, tienen como sugerir o indicar, que el anticuerpo ALD403, presenta dichos efectos terapéuticos ventajosos, en el tratamiento y prevención de la migraña, por tanto se concluye que la presente invención si es inventiva sobre aquellos anticuerpos ya conocidos en D1 y D2, teniendo en cuenta que la presencia de un efecto técnico sorprendente o inesperado, no antes visto en el estado previo de la técnica, es razón suficiente para reconocer la presencia de este requisito en toda nueva creación, dado que dicho resultado, representa una contribución al avance de la ciencia y la tecnología.

En otro aparte, se tiene que el señor Examinador afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 82 a 116 y 113 a 149, en vista de la combinación de las enseñanzas de los documentos **D3:** WO2005040395 y **D4:** WO2007054809, indicando que una persona del oficio versada en la materia, emplearía el método enseñado en el documento D3, con base en las enseñanzas del documento D4, llegando así al método reclamado en la reivindicación 82. Ante dicha afirmación, mi mandante presenta los siguientes argumentos, manifestando su desacuerdo.

Primero que todo y en relación a las reivindicaciones 153 a 145 y 149, ahora las reivindicaciones 14 a 16 y 17, respectivamente, que son dependientes de la reivindicación 1, de la cual ya se demostró a cabalidad, la presencia de nivel inventivo, se tiene entonces que estas reivindicaciones son también inventivas, dado que como se mencionó previamente, el anticuerpo recamado presenta ventajas técnicas sorprendentes, no antes vistas no solo

por D1 y D2, sino también por D3 ni por D4.

Con respecto a la afectación hecha a las reivindicaciones 82 y 86, ahora las reivindicaciones 9 y 10, se informa que el método allí reportado, igualmente está restringido a la obtención de un anticuerpo Ab6, que consta de 6 CDRs específicas, el cual produce un efecto terapéutico sorprendente, prolongado por más de 6 meses, en el tratamiento y prevención de migraña, lo cual no había sido visto, ni sugerido, por los documentos D3 y D4, por tanto, el método reclamado en esta solicitud, es inventivo sobre el estado previo de la técnica.

Por último se informa que el resto de reivindicaciones afectadas, siendo estas las reivindicaciones 83-85, 87, 89-91, 93-94, 96-116, 133-141, y 146-148, no hacen parte del actual pliego reivindicatorio de la presente solicitud, por tanto dicha objeción se da por superada.

Con base en los anteriores argumentos, se le solicita amablemente a este Despacho, reconocer el cumplimiento de este requisito de patentabilidad y en consecuencia, proceder con la concesión de la presente solicitud.

9. Concesión de solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de los Estados Unidos: US8728473 (B2), US8911734 (B2), US9067988 (B2) y US9078878 (B2).

10. Conclusiones

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,


CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 18 reivindicaciones
- Resultados experimentales, ensayos clínicos

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 18 reivindicaciones
- Resultados experimentales, ensayos clínicos

P-4037
Reiv. Modificadas
28/10/2015

REIVINDICACIONES

- 1.) Un anticuerpo anti-CGRP humano o un fragmento de anticuerpo que comprende un polipéptido de cadena liviana variable (V_L) que comprende una V_L CDR1 de SEQ ID NO:55, una V_L CDR2 de SEQ ID NO: 56 y una V_L CDR3 de SEQ ID NO:57 y un polipéptido de cadena pesada variable (V_H) que comprende una V_H de CDR1 de SEQ ID NO: 58, una V_H de CDR2 de SEQ ID NO: 59 y una V_H de CDR3 de SEQ ID NO: 60.
- 2.) El fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, en donde dicho fragmento se selecciona de un fragmento Fab, un fragmento Fab', o un fragmento F(ab')₂.
- 3.) El fragmento de anticuerpo de la reivindicación 2, en donde dicho fragmento es un fragmento Fab.
- 4.) El anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, que no es N-glicosilado.
- 5.) El anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, que es un anticuerpo humanizado, un anticuerpo de cadena simple o un anticuerpo quimérico.
- 6.) Una secuencia de ácido nucleico o secuencias de ácido nucleico que comprenden una V_L CDR1 de SEQ ID NO: 195, una V_L CDR2 de SEQ ID NO: 196 y una V_L CDR3 de SEQ ID NO: 197; y una V_H CDR1 De SEQ ID NO: 198, una V_H CDR2 de SEQ ID NO: 199 y una V_H CDR3 de SEQ ID NO: 120, que resultan en la

expresión de un anticuerpo anti-CGRP humano o en un polipeptido de fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1.

7.) Una célula de levadura *Pichia pastoris* recombinante que expresa un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

8.) El anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende una secuencia de polipéptidos V_H de SEQ ID NO: 53, y una secuencia de polipeptidos V_L de SEQ ID NO: 51.

9.) Un método para producir un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo que comprende un polipéptido de cadena liviana variable que comprende una V_L CDR1 de SEQ ID NO: 55, una V_L CDR2 de SEQ ID NO: 56 y una V_L CDR3 de SEQ ID NO: 57, y un polipeptido de cadena pesada variable que comprende una V_H CDR1 de SEQ ID NO: 58, una V_H CDR2 de SEQ ID NO: 59 y una V_H CDR3 de SEQ ID NO: 60, mediante la expresión recombinante del mismo en un cultivo de levadura *Pichia pastoris* poliploide, que comprende las etapas de:

(i) introducir al menos un vector de expresión que contiene uno o más polinucleótidos heterólogos que codifican un anticuerpo que comprende un polipeptido de cadena liviana variable que comprende una V_L CDR1 de SEQ ID NO: 55, una V_L CDR2 de SEQ ID NO: 56 y una V_L CDR3 de SEQ ID NO: 57, y un polipeptido de cadena pesada variable que comprende una V_H CDR1 de SEQ ID NO: 58, una V_H CDR2 de SEQ ID NO: 59 y una V_H CDR3 de SEQ ID NO: 60, y las secuencias V_L y V_H están ligadas funcionalmente a un promotor y a una secuencia señal en una célula de levadura haploide;

(ii) producir mediante apareamiento o fusión de esferoplastos una levadura poliploide a partir de dichas primera y/o segunda célula de levadura haploide;

(iii) seleccionar las células de levadura poliploide que expresan establemente dicho anticuerpo; y

(iv) producir cultivos de levadura poliploide estables a partir de dichas células de levadura poliploide que expresan de manera estable dicho anticuerpo en el medio de cultivo.

10.) Un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de polinucleótido de SEQ ID NO: 193 que codifica una secuencia de aminoácidos V_H de un anticuerpo anti-CGRP de SEQ ID NO: 53.

11.) Una célula de levadura *Pichia pastoris* recombinante que comprende la secuencia polinucleotídica de la reivindicación 10.

12.) Un polinucleótido aislado que comprende la secuencia polinucleotídica se SEQ ID NO: 191 que codifica una secuencia de aminoácidos V_L de un anticuerpo anti-CGRP de SEQ ID NO: 51.

13.) Una célula de levadura *Pichia pastoris* recombinante que comprende la secuencia de polinucleotidos de la reivindicación 12.

14.) Un composición que contiene un anticuerpo anti-CGRP humano o un fragmento de anticuerpo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5 y 8 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15.) La composición farmacéutica o diagnóstica de la reivindicación 14, que además comprende al menos un estabilizador.

X 12

16.) La composición farmacéutica o diagnóstica de la reivindicación 14 o 15 que es liofilizada.

17.) La composición de la reivindicación 14 o 15 que comprende un anticuerpo anti-CGRP humano o un fragmento de anticuerpo que comprende un polipéptido de cadena liviana variable (V_L) que comprende una V_L CDR1 de SEQ ID NO: 55, una V_L CDR2 de SEQ ID NO: 56 y una V_L CDR3 de SEQ ID NO: 57, y un polipéptido de cadena pesada variable que comprende una V_H CDR1 de SEQ ID NO: 58, una V_H CDR2 de SEQ ID NO: 59 y una V_H CDR3 de SEQ ID NO: 60 o un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado o un fragmento de los mismos.

18.) El anticuerpo anti-CGRP humano o un fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, en donde dicho fragmento de anticuerpo es un fragmento scFv, un cuerpo de camélido, un nanocuerpo, o un IgNAR (anticuerpos de cadena simple derivados de tiburón).

Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ALD403, an anti-CGRP antibody in the prevention of frequent episodic migraine.

Peter J. Goadsby¹, David W. Dodick², Stephen D. Silberstein³, Richard B. Lipton⁴, Jes Olesen⁵, Messoud Ashina⁶, Kerri Wilks⁷, David Kudrow⁸, Robin Kroll⁹, Bruce Kohrman¹⁰, Robert Bargar¹¹, Joe Hirman¹¹, Jeff Smith¹²
¹University of California, San Francisco, CA, USA; ²Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA; ³Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA; ⁴Albert Einstein College of Medicine, New York, NY, USA; ⁵University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁶MD Clinical, Hallandale Beach, FL, USA; ⁷California Medical Center for Headache, Santa Monica, CA, USA; ⁸Seattle Women's, Seattle, WA, USA; ⁹Miami Research Associates, South Miami, FL, USA; ¹⁰Boston Clinical Trials, Boston, MA, USA; ¹¹Pacific Northwest Statistical Consulting Inc, Woodinville, WA, USA; ¹²Alder BioPharmaceuticals Inc, Bothell, WA, USA.

Background
 ALD403 is a humanized, IgG1, anti-CGRP antibody being developed for the prevention of migraine.

Objectives
 The objectives of this study were to determine the safety, efficacy and tolerability of a single intravenous (iv) infusion of ALD403 versus placebo in the prevention of frequent episodic migraine.

Methods
 This study was performed in compliance with ICH guidelines for clinical trials, was approved by an Institutional Review Board and all patients gave written informed consent prior to enrollment. The trial was registered prior to enrollment (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01772554). The study was conducted at 26 clinical research centers in the United States of America.

Male and female patients (n = 174), age 18 to 55 years with a diagnosis of migraine (ICHD-4; Cephalalgia 2004 [4] [Suppl 1] 1:156), and with between 5 and 14 migraine days per month were randomized to receive either a single infusion of ALD403 (81 dose) 1000mg or placebo (82 dose) by a one hour intravenous infusion. Subjects completed an electronic headache (eDiary) daily for 28 days prior to randomization to confirm number of migraine days per month were between 5 and 14. The patients who were treated continued to use the eDiary for 24 weeks after randomization. There were a total of 7 visits during the study at screening, dosing, weeks 2, 4, 8, 12, and 24 post-dose. The pre-specified primary analysis of safety and efficacy was performed using the 12 week post-infusion data.

Safety data included adverse event monitoring, laboratory safety data, vital signs, and 12-lead ECGs. The primary efficacy endpoint was the change in the frequency of migraine days, defined as any day with migraine or probable migraine with or without aura according to ICHD-4 (except for duration < 30 mins), from baseline to weeks 5-8. Secondary efficacy endpoints included the change, compared to baseline, in the frequency of migraine days at weeks 1-4 and 9-12; responder rates (subjects achieving a 50%, 75%, or 100% reduction in migraine days); migraine hours; and migraine episodes (defined as one continuously recorded migraine from onset and termination of migraine pain). Other secondary efficacy endpoints included the change in headache day frequency (defined as any headache lasting any duration of time); Headache Impact Test (HIT-6 v1.1) and Migraine Specific Quality of Life Instrument (MSQ v2.1).

The 1000mg dose of ALD403 was chosen as this was shown to be the dose that fully suppressed peripheral CGRP responses in healthy subjects for 212 weeks as judged by suppression of capsaicin-induced increases in skin blood flow (Data on File).

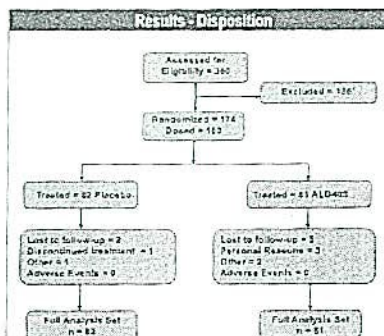
Subjects were centrally randomized via an IWRS system in a 1:1 ratio to receive ALD403 or placebo. The sponsor was unblinded following the completion of the primary endpoint at week 12. The sites and subjects remained blinded through study completion.

Methods
 The treatment difference for the primary endpoint was tested with an extended Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline migraine days (≤ 9 days, > 9 days). Testing of the weeks 1-4 and 9-12 migraine days endpoints was also performed. Testing was not performed for the other efficacy endpoints. Because of the utility of responder rates as an outcome measure in migraine prevention trials, a post-hoc responder endpoint that evaluated overall responder status overall from weeks 1-12 was also included. This endpoint classifies a subject as a 10% responder from Weeks 1-12 if they were a 5% responder for each of the 4 week intervals (Weeks 1-4, 5-8 and 9-12). Similarly, defined 75% and 100% Week 1-12 responder rates have also been included.

The sample size provided at least 90% power with a 5% one-sided alpha under the assumption that the standard deviation is equal to 2.5 and the treatment difference is 1.2 days (ALD403 reduces migraine days by 1.2 days more than placebo). All p-values reported are one-sided p-values.

Baseline Patient Demographics

	ALD403 1000mg iv (n=81)	Placebo (n=93)
Mean ± SD Age (years)	39.8 (7.8)	39.2 (8.6)
Mean ± SD Weight (kg)	75.2 (16.3)	75.4 (16.4)
Gender (M/F)	74 (71.7%) / 7 (6.9%)	76 (20.3%) / 17 (18.6%)
Race		
Caucasian	68 (84.1%)	68 (73.1%)
African American	10 (12.4%)	9 (9.7%)
Asian	4 (5.0%)	3 (3.2%)
Other	1 (1.3%)	4 (4.3%)
Mean ± SD Migraine Days	8.8 (2.5)	8.8 (2.5)
Mean ± SD Headache Days	3.2 (2.4)	3.1 (2.4)
Mean ± SD Migraine Hours	19.1 (41.5)	22.2 (51.3)
Mean ± SD Migraine Episodes	6.1 (12.2)	4.7 (8.6)
Mean ± SD Migraine Severity	3.2 (1.6)	3.1 (1.6)
Mean HIT-6 Score	62.8 (5.2)	64.5 (4.4)



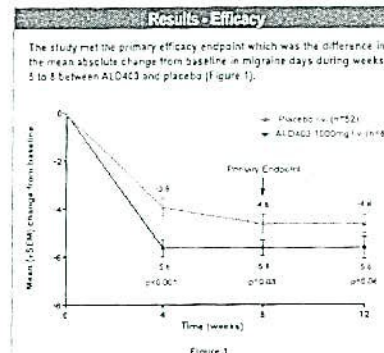
*Main reasons for exclusion before randomization were too many (>14) or too few (<5) migraine days per month during a diary run-in and lack of compliance with the eDiary.

Results - Safety

Adverse events were experienced by 22.4% and 56.8% of subjects in the placebo and ALD403 groups, respectively. The most frequent adverse events in the placebo and ALD403 group respectively were: upper respiratory tract infection (7.3% vs 6.6%), urinary tract infection (4.3% vs 1.2%), fatigue (3.7% vs 3.7%), back pain (4.3% vs 3.7%) and sinusitis (4.3% vs 1.2%). Most adverse events were transient and mild to moderate in severity. There were no infusion reactions reported during the study.

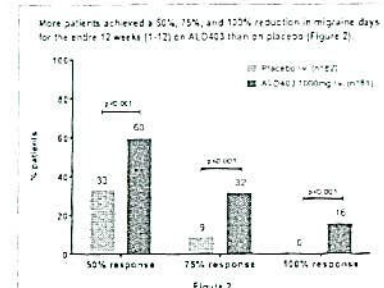
There were four serious adverse events reported by three subjects. In the investigator's opinion these events were unrelated to study drug. One subject on placebo suffered a fracture/fall that required hospitalization. One subject on ALD403 experienced dyspnea/shortness of breath that required hospitalization. One subject on ALD403 experienced an episode of chest pain and shortness of breath and required hospitalization. After a complete cardiac assessment the diagnosis was non-cardiac chest pain. During this admission it was discovered that this subject had experienced a previous admission to a hospital earlier in the study for a possible transient ischemic attack (TIA) that after a full neurovascular assessment no etiology was found.

There were no significant differences in vital signs or laboratory safety data between subjects treated with ALD403 or placebo at any time during the study.

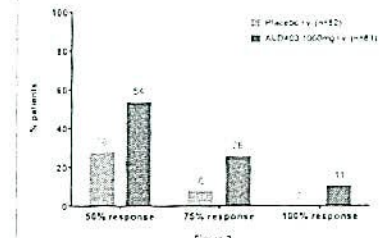


More patients on ALD403 than on placebo achieved a 50%, 75%, and 100% reduction in migraine days per month during weeks 1-4, 5-8, and 9-12. Between 26.6% and 41.1% of the patients receiving ALD403 experienced no migraines during any four-week period (table below).

Time period	Percent reduction migraine days	ALD403 1000mg iv Number (%) n=51	Placebo iv Number (%) n=52	P value
Week 1-4	50	57 (75.6)	46 (50.0)	p=0.0011
	75	38 (51.2)	19 (23.1)	p=0.0003
	100	26 (24.7)	4 (5.3)	p=0.0001
Week 5-8	50	58 (75.3)	43 (53.8)	p=0.0012
	75	34 (44.2)	28 (35.6)	p=0.1347
	100	26 (26.8)	12 (15.0)	p=0.0432
Week 9-12	50	56 (74.7)	52 (66.7)	p=0.1403
	75	39 (51.4)	24 (30.8)	p=0.0026
	100	26 (47.1)	13 (16.7)	p=0.0028



ALD403 patients maintained a high degree of response for the full 24 weeks (1-24) of the study (Figure 3).



Conclusions

- ALD403 given to subjects with frequent episodic migraine was safe and well tolerated.
- ALD403 appears to be effective in preventing migraine in subjects with frequent episodic migraine.
- There appears to be a substantial subgroup of patients who are responders to CGRP blockade.
- This study supports further phase II studies of ALD403 in the prevention of migraine.



Alder Presents Positive Clinical Data for ALD403 at the 17th Congress of the International Headache Society

-Single IV Dose of ALD403 Demonstrates Efficacy over Six Months for the Preventive Treatment of Migraine-

BOTHELL, Wash., May 15, 2015 – Alder BioPharmaceuticals, Inc. ("Alder") (NASDAQ: ALDR), a clinical-stage biopharmaceutical company developing monoclonal antibody therapeutics for the treatment of migraine, announced that six-month follow-up data from its Phase 2 proof-of-concept clinical trial of ALD403, its anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) antibody for the prevention of frequent episodic migraine, were presented today by Jeffrey T.L. Smith, M.D., FRCP, Senior Vice President, Translational Medicine at Alder, in an oral presentation at the 17th Congress of the International Headache Society in Valencia, Spain.

Key Points from Oral Session: Migraine Pathophysiology and CGRP as a Therapeutic Target:

- A single intravenous dose of ALD403 1000mg demonstrated prolonged efficacy over six months for the preventive treatment of migraine.
- Over three months, the proportion of patients with a 50%, 75%, and 100% reduction in migraine days for ALD403 and placebo was 61% vs 33% ($p < 0.001$); 33% vs 9% ($p < 0.001$); and 16% vs 0% ($p < 0.001$), respectively.
- Over six months, the proportion of patients with a 50%, 75%, and 100% reduction in migraine days for ALD403 and placebo was 53% vs 28% ($p < 0.001$); 26% vs 7% ($p < 0.002$); and 11% vs 0% ($p < 0.002$), respectively.
- ALD403 was well tolerated and there were no differences from placebo in terms of adverse events or laboratory safety data.
- The migraine prevention proof-of-concept trial was conducted in 163 patients with frequent episodic migraine who had on average nine headache days per month. Patients were given a single intravenous dose of 1000mg of ALD403 or placebo. The primary endpoint was the mean change in migraine headache days from baseline to weeks 5-8, and patients were followed for 24 weeks for additional safety and efficacy analyses.

Alder also presented a poster with Phase 1 data for ALD403 titled, "A Single Dose Placebo-Controlled, Randomized, Ascending Dose Study of ALD403, a Humanized Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Administered IV or SC – Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Results."

ALD403 is Alder's transformative novel monoclonal antibody that targets CGRP for prevention of migraine. CGRP is a small protein involved in the transmission of and heightened sensitivity to pain experienced in migraine.

Quote:

Randall C. Schatzman, Ph.D., President and Chief Executive Officer of Alder, said, "We believe that ALD403 has the potential to transform migraine prevention. These data presented today demonstrate the durable efficacy of ALD403 over six months, and we are now focused on identifying the optimal once-quarterly dose of ALD403 for both infusion and self-administration formulations. To this end, we plan to initiate two additional dose-ranging clinical trials in the second half of this year. We believe that providing patients and physicians the choice between these two routes of administration will allow a customized treatment paradigm that best suits each individual patient's preference and circumstances."

About Alder BioPharmaceuticals

Alder BioPharmaceuticals, Inc. is a clinical-stage biopharmaceutical company that discovers, develops and seeks to commercialize therapeutic antibodies with the potential to meaningfully transform current treatment paradigms. Alder's lead clinical candidate, ALD403, inhibits a well-validated molecule shown to trigger migraine attacks, calcitonin gene-related peptide (CGRP), and is currently undergoing Phase 2b clinical testing for the treatment of chronic migraines. Alder plans to initiate additional advanced clinical studies for ALD403 in frequent episodic and chronic migraines in the second half of 2015. Alder's second program, ALD1613, which targets adrenocorticotrophic hormone (ACTH) is undergoing Investigational New Drug (IND)-enabling preclinical studies with the initiation of clinical studies in Cushing's disease planned for 2016. Finally, clazakizumab, previously known as ALD518, is designed to block the pro-inflammatory cytokine IL-6 and has completed a Phase 2b clinical trial. For more information, please visit <http://www.alderbio.com>.

Forward-Looking Statements

This press release contains forward-looking statements, including statements regarding the further development of ALD403 and ALD1613, our expectations for the initiation of future clinical trials and studies, availability of clinical trial data, patient enrollment and the potential of ALD403, ALD1613 and clazakizumab to address the unmet medical needs of patients. All forward-looking statements included in this press release are based on our management's beliefs and assumptions and on information currently available to our management, and we assume no obligation to update any such forward-looking statements. Any or all of our forward-looking statements in this press release may turn out to be wrong and actual events or results may differ materially. Our forward-looking statements can be affected by inaccurate assumptions we might make or by known or unknown risks, uncertainties and other factors. In evaluating these statements, you should specifically consider various factors, including the risks outlined under the caption "Risk Factors" set forth in our Quarterly Report on Form 10-Q for the quarter ended March 31, 2015, which was filed with the Securities and Exchange Commission (SEC) on May 7, 2015, and is available on the SEC's website at www.sec.gov. Additional information will also be set forth in our other reports and filings we will make with the SEC from time to time. We caution investors that our business and financial performance are subject to substantial risks and uncertainties.

###

Media Contacts:

David Schull or Lena Evans

Russo Partners

(212) 845-4271

(212) 845-4262

david.schull@russopartnersllc.com

lena.evans@russopartnersllc.com

Investor Relations Contact:

Sarah McCabe

Stern Investor Relations, Inc.

(212) 362-1200

sarah@sternir.com